

**Aus der Abteilung Unfallchirurgie, Plastische und
Wiederherstellungschirurgie**

(Prof. Dr. med. K. M. Stürmer)

im Zentrum Chirurgie

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

**In-vivo -Monitoring der Effekte von Östrogen, Daidzein und 4-MBC mittels
Flächendetektor-Volumen-CT am Modell der ovariectomierten Ratte**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

Thomas Grüger

aus Herford

Göttingen 2014

Dekan: Prof. Dr. rer. nat. H. K. Kroemer

I. Berichterstatter: PD Dr. med. Sehmisch

II. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Jarry

III. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Oppermann

Tag der mündlichen Prüfung: 14.01.2014

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1. Einleitung und Fragestellung	1
1.2. Grundlagen	2
1.2.1. Knochen	2
1.2.1.1. Aufbau des Knochens	3
1.2.1.2. Remodeling	3
1.2.2. Zellen des Knochens	3
1.2.2.1. Osteoblasten	3
1.2.2.2. Osteozyten	4
1.2.2.3. Osteoklasten	4
1.2.2.4. Interzellulärsubstanz	4
1.3. Osteoporose	5
1.3.1. Definition	5
1.3.2. Epidemiologie	5
1.3.3. Ätiologie	5
1.3.4. Anamnese	7
1.3.5. Körperliche Untersuchung	8
1.4. Diagnostik	8
1.4.1. Indikation zur Basisdiagnostik	8
1.4.2. Labordiagnostik	10
1.4.3. Radiologische Diagnostik	12
1.4.3.1. Konventionelles Röntgen	12
1.4.3.2. Osteodensitometrie	12
1.4.3.3. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)	13
1.4.3.4. Quantitative Computertomographie (QCT)	13
1.4.3.5. Quantitative Ultrasonometrie (QUS)	14
1.4.3.6. Mikrocomputertomographie (μ CT)	15
1.5. Therapie	15
1.5.1. Prävention und Basistherapie	15
1.5.2. Indikation zur medikamentösen Therapie	15
1.5.3. Medikamentöse Therapie	16
1.5.3.1. Bisphosphonate	17
1.5.3.2. Hormonersatztherapie	17
1.5.3.3. Phytoöstrogene	17
1.5.3.4. Strontiumranelat	18
1.5.3.5. Denosumab	18
1.5.4. 4-Methylbenzylidin-Camphor (4-MBC)	18

1.5.5.	Parathormon	18
2.	<i>Material und Methoden</i>	19
2.1.	Material	19
2.1.1.	fpVCT (flat-panel volumetric computed tomography)	19
2.1.1.1.	Röntgenröhre und Detektorsystem	20
2.1.1.2.	Datenerfassung	20
2.1.2.	Versuchsaufbau und Tierhaltung	21
2.1.3.	Futtergruppen	21
2.1.4.	Ausfälle	22
2.1.4.1.	Kurzzeittherapie	22
2.1.4.2.	Langzeittherapie	22
2.2.	Methoden	22
2.2.1.	Scannen der Ratten im Flächendetektor-Volumen-CT (fpVCT)	22
2.2.2.	Auswertung der Daten an der Advantage Windows Workstation 4.2	23
2.2.2.1.	Anfertigung der Sagittalschnitte	25
2.2.2.2.	Messung der WK-Höhe	26
2.2.2.3.	Vermessung der Substantia corticalis	27
2.2.2.4.	Manuelle Messung der Kortikalisfläche im Medianschnitt	28
2.2.2.5.	Volumenbestimmung des spongiösen Anteils der WK-Sagittalschnitte	29
2.2.2.6.	Volumenbestimmung des kortikalen Anteils der WK-Sagittalschnitte	30
2.2.3.	Wirbelpräparation vor Veraschung	31
2.2.4.	Veraschung	32
2.2.5.	Gewichtsbestimmung	32
2.2.6.	Umrechnung der Hounsfield-Einheiten in Dichte-Werte	32
2.2.7.	Grafiken und Statistik	33
3.	<i>Ergebnisse</i>	35
3.1.	Messungen am fpVCT	35
3.1.1.	Volumina der Corpora vertebrae	35
3.1.1.1.	Kurzzeittherapie	35
3.1.1.2.	Langzeittherapie	35
3.1.2.	Hounsfield-Einheiten des gesamten Corpus vertebrae	36
3.1.2.1.	Kurzzeittherapie	36
3.1.2.2.	Langzeittherapie	37
3.1.3.	Volumenmessung am Corpus vertebrae im Sagittalschnitt	37
3.1.3.1.	Kurzzeittherapie	37
3.1.3.2.	Langzeittherapie	38
3.1.4.	Hounsfield-Einheiten der Sagittalschnitte	39
3.1.4.1.	Kurzzeittherapie	39

3.1.4.2.	Langzeittherapie	39
3.1.5.	Kortikalisdicke	40
3.1.5.1.	Kurzzeittherapie	40
3.1.5.2.	Langzeittherapie	40
3.1.6.	Kortikalisfläche im Sagittalschnitt	41
3.1.6.1.	Kurzzeittherapie	41
3.1.6.2.	Langzeittherapie	42
3.1.7.	Relative Fläche der Substantia corticalis	43
3.1.7.1.	Kurzzeittherapie	43
3.1.7.2.	Langzeittherapie	43
3.1.8.	Volumen der Substantia spongiosa im Sagittalschnitt	44
3.1.8.1.	Kurzzeittherapie	44
3.1.8.2.	Langzeittherapie	45
3.1.9.	HU der Spongiosa im Sagittalschnitt (Messbereich 165 – 1136 HU)	46
3.1.9.1.	Kurzzeittherapie	46
3.1.9.2.	Langzeittherapie	46
3.1.10.	Volumen der Kortikalis im Sagittalschnitt (Messbereich 1136 – 2000 HU)	47
3.1.10.1.	Kurzzeittherapie	47
3.1.10.2.	Langzeittherapie	48
3.1.11.	HU der Kortikalis im Sagittalschnitt (Messbereich von 1136 – 2000 HU)	49
3.1.11.1.	Kurzzeittherapie	49
3.1.11.2.	Langzeittherapie	49
3.2.	Veraschung zur Bestimmung der Knochenmineraldichte	50
3.2.1.	Kurzzeittherapie	50
3.2.2.	Langzeittherapie	51
3.3.	Relative Variation	52
3.3.1.	Relative Variation der Mean-HU-Messung am Corpus vertebrae	53
3.3.1.1.	Kurzzeittherapie	53
3.3.1.2.	Langzeittherapie	53
3.3.2.	Relative Variation der Veraschungsdichte	54
3.3.2.1.	Kurzzeittherapie	54
3.3.2.2.	Langzeittherapie	55
3.3.3.	Gegenüberstellung der relativen Variation der Mean-HU-Messung des Corpus vertebrae und der Veraschungsdichte (BMD)	55
3.3.3.1.	Kurzzeittherapie	55
3.3.3.2.	Langzeittherapie	56
3.3.4.	Umrechnung der HU in Dichtewerte	57
3.3.5.	Vergleich der fpVCT-BMD mit der Veraschungsdichte	57
3.3.5.1.	Kurzzeittherapie	57
3.3.5.2.	Langzeittherapie	58

4. Diskussion	60
4.1. Die Ratte als Osteoporosemodell	60
4.2. fpVCT	61
4.2.1. Artefakte und Fehlerquellen	61
4.2.1.1. Partialvolumeneffekt	61
4.2.1.2. Strahlenaufhärtung	61
4.2.1.3. Fettfehler	62
4.2.1.4. Zufällige Fehler	62
4.2.1.5. Optische Fehler in der manuellen Messung	62
4.3. Veraschung	62
4.4. Gegenüberstellung Veraschung und fpVCT	62
4.5. Mikro-Computertomographie (μCT)	63
4.6. Biomechanischer Kompressionstest	63
4.7. Behandlung von Frakturen	64
4.8. Versuchsgruppen	64
4.8.1. Sojafrei ernährte osteoporotische Tiere (Negativ-Kontrollgruppe)	64
4.8.2. Östrogen (Positiv-Kontrollgruppe)	64
4.8.3. Daidzein	65
4.8.4. 4-MBC	66
4.9. Therapiedauer	66
5. Zusammenfassung	67
6. Anhang	69
6.1. Tabelle VCT KZT	69
6.2. Tabelle VCT LZT	70
6.3. Tabelle Veraschung KZT	71
6.4. Tabelle Veraschung LZT	72
7. Literaturverzeichnis	73

Tabellenverzeichnis

<i>Tab. 1: Ätiologie der Osteoporose nach Herold 2010, S. 687</i>	6
<i>Tab. 2: Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 306-308</i>	7
<i>Tab. 3: Sturz- und Osteoporosefördernde Medikamente aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 306</i>	7
<i>Tab. 4: Indikation zur Basisdiagnostik, Auszug aus der DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 311-312</i>	8
<i>Tab. 5: Basislabor aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 315-316</i>	11
<i>Tab. 6: Indikation zur medikamentöse Therapie nach T-Wert aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 317</i>	16
<i>Tab. 7: Einteilung der medikamentösen Therapie</i>	16

Abbildungsverzeichnis

<i>Abb. 1: Prototyp eines fpVCT (GE Global Research, Niskayuna, NY, USA) in der Universitätsklinik Göttingen</i>	19
<i>Abb. 2: Volume-Rendering-Rekonstruktion einer Rattenwirbelsäule</i>	23
<i>Abb. 3: 3D-Volume-Rendering-Rekonstruktion eines Ratten-WK</i>	24
<i>Abb. 4: Dazugehöriges Histogramm, Abszisse: HU; Ordinate: Anteil in %</i>	24
<i>Abb. 5: Batch-Schnitt: Erstellen der Sagittalschnitte</i>	25
<i>Abb. 6: WK-Volumen des Sagittalschnitts</i>	26
<i>Abb. 7: Histogramm des Sagittalschnitts Abszisse: HU;</i>	26
<i>Abb. 8: Medianschnitt WK: Messung der WK-Höhe und der Kortikalisbreite in fünf Punkten</i>	27
<i>Abb. 9: Bestimmung Kortikalisfläche</i>	28
<i>Abb. 10: Volumen der Substantia spongiosa</i>	29
<i>Abb. 11: Abb. Spongiosa-Histogramm</i>	30
<i>Abb. 12: Volumen der Substantia corticalis</i>	31
<i>Abb. 13: Histogramm Substantia corticalis Abszisse: HU; Ordinate: Anteil in %</i>	31
<i>Abb. 14: Umrechnungsgraphik HU (CT number) in Massendichte (mass density) (Kluever 2007, S. 32)</i>	33
<i>Abb. 15: Volumina der Corpora vertebrae, KZT und LZT im Vergleich</i>	36
<i>Abb. 16: Dichte des gesamten Corpus vertebrae, KZT</i>	36
<i>Abb. 17: Dichte des gesamten Corpus vertebrae, LZT</i>	37
<i>Abb. 18: Volumen der Sagittalschnitte, KZT</i>	38
<i>Abb. 19: Volumen der Sagittalschnitte, LZT</i>	38
<i>Abb. 20: HU der Sagittalschnitte, KZT und LZT im Vergleich</i>	39
<i>Abb. 21: Kortikalisbreite in 5 Punkten, KZT</i>	40
<i>Abb. 22: Kortikalisbreite in 5 Punkten, LZT</i>	41
<i>Abb. 23: Fläche der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, KZT</i>	42
<i>Abb. 24: Fläche der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, LZT</i>	42
<i>Abb. 25: Relative Fläche der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, KZT</i>	43
<i>Abb. 26: Relative Kortikalisfläche im Sagittalschnitt, LZT</i>	44
<i>Abb. 27: Volumen der Substantia spongiosa, KZT</i>	45
<i>Abb. 28: Volumen der Substantia spongiosa, LZT</i>	45
<i>Abb. 29: HU der Substantia spongiosa, KZT</i>	46
<i>Abb. 30: HU der Substantia spongiosa, LZT</i>	47
<i>Abb. 31: Volumen der Substantia corticalis, KZT</i>	48
<i>Abb. 32: Volumen der Substantia corticalis LZT</i>	48
<i>Abb. 33: Dichte der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, KZT und LZT</i>	50
<i>Abb. 34: BMD nach Veraschung, KZT</i>	51
<i>Abb. 35: BMD nach Veraschung, LZT</i>	52
<i>Abb. 36: Relative Variation der HU, KZT</i>	53
<i>Abb. 37: Relative Variation der HU, LZT</i>	54
<i>Abb. 38: Relative Variation der Veraschungsdichte, KZT</i>	54
<i>Abb. 39: Relative Variation der Veraschungsdichte, LZT</i>	55

<i>Abb. 40: Gegenüberstellung der relativen Variation (%) der mittels fpVCT gemessenen HU und der Veraschungsdichte der KZT in einer Box-Plot-Darstellung</i>	56
<i>Abb. 41: Gegenüberstellung der relativen Variation (%) der mittels fpVCT gemessenen HU und der Veraschungsdichte der LZT in einer Box-Plot-Darstellung</i>	57
<i>Abb. 42: Gegenüberstellung der fpVCT-BMD und der Veraschungsdichte, KZT</i>	58
<i>Abb. 43: Gegenüberstellung der fpVCT-BMD und der Veraschungsdichte, LZT</i>	59

Abkürzungsverzeichnis

%	Prozent
°	Grad
Abb.	Abbildung
AW	Advantage Windows Workstation 4.2
BMD	Bone Mineral Density
BUA	Breitband-Ultraschall-Abschwächung
BWK	Brustwirbelkörper
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratcentimeter
cm ³	Kubikcentimeter
°C	Grad Celsius
CT	Computertomographie
CTN	computed tomography number, Hounsfield-Einheit
Daidzein	Ovarektomierte Ratten mit Daidzeinsubstitution
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
3D	dreidimensional
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
engl.	englisch
Östrogen	Ovarektomierte Ratten mit Östradiolsubstitution
FOV	field of view
fpVCT	Flächendetektor-Volumen-Computertomographie
g	Gramm
GE	General Electric
ggf.	gegebenenfalls

h	Stunde
HRT	Hormonersatztherapie
HU	Hounsfield-Einheit
i.p.	intraperitoneal
KG	Körpergewicht
kV	Kilovolt
kW	Kilowatt
KZT	Kurzzeittherapie
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
LZT	Langzeittherapie
mA	Milliampere
mg	Milligramm
mGy	Milligray
ml	Milliliter
mm	Millimeter
mm ³	Kubikmillimeter
mT	Tiegelgewicht
mTWK	Gesamtgewicht von Tiegel und Wirbelkörper
mTWKV	Gesamtgewicht von Tiegel und Wirbelkörper nach Veraschung
mWK	Wirbelkörpergewicht vor Veraschung
mWKV	Wirbelkörpergewicht nach Veraschung
MTF	modulation transfer function
μCT	Mikro-Computertomographie
μm	Mikrometer
NY	New York
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie

QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultrasonometrie
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SEQCT	Single-Energy Quantitative Computertomographie
SF	Sojafrei
Sojafrei	Ovarektomierte Ratten ohne Medikamentensubstitution
SOS	Speed of Sound
SWK	Sakralwirbelkörper
Tab.	Tabelle
u.a.	unter anderem
UMG	Universitätsmedizin Göttingen
USA	United States of America
VCT	Volumen-Computertomographie
4-MBC	Ovarektomierte Ratten mit 4-Methylbenzylidencamphorsubstitution
WHO	World Health Organization
WI	Wisconsin
z.B.	zum Beispiel

1. Einleitung

1.1. Einleitung und Fragestellung

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen“ (DVO 2009, S. 304). Durch die demographische Entwicklung der letzten Dekaden und den dadurch immer höheren Anteil alter Menschen in der Bevölkerung, bekommt dieses Krankheitsbild sowohl unter medizinischen als auch volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten einen immer höheren Stellenwert. Zusätzlich betrifft das Problem der osteoporotischen Fragilitätsfraktur auch die postmenopausale Frau ab dem 5. Lebensjahrzehnt (Wich und Carnes 1995), woraus langjährige, kostenintensive Krankheitsverläufe resultieren. Die Zahl der in Deutschland betroffenen Menschen beläuft sich auf 4-6 Millionen (Bitterling et al. 2005), mit einer Frakturnrate von 1.700 Frakturen pro Tag oder ungefähr 650.000 Frakturen pro Jahr (Johnell und Herzmann 2006). Durch die hohe Inzidenz der Osteoporose und ihre umfangreichen Begleiterkrankungen werden die anfallenden Kosten auf 10 Milliarden Euro pro Jahr geschätzt (Götte und Dittmar 2001). Die Osteoporose wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den zehn bedeutsamsten Erkrankungen der Menschheit gezählt (Bartl R 2001).

Um den Verlust von Knochenmasse und somit die Entstehung von Frakturen zu verhindern, ist eine frühzeitige Diagnose mit konsequenter Therapie erforderlich. Da selbst manifeste Osteoporosen (mit Nachweis von Frakturen DVO 2009, S. 304), meist keine wegweisenden Laborveränderungen verursachen (Delmas et al. 2000, Kanis et al. 1997), werden radiologische Untersuchungen zur Beurteilung der Erkrankung verwendet, welche als Knochendichtemessung oder Osteodensitometrie bezeichnet werden. Hierzu zählen die *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA), die Computertomographie (CT) und die quantitative Ultraschallsonometrie (QUS). Im klinischen Alltag überwiegt aktuell noch die DXA. Diese wird zunehmend von der CT abgelöst.

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Flächendetektor-Volumen-Computertomograph (engl. flat-panel volumetric computed tomography, fpVCT) eingesetzt. Die fpVCT ist eine neuartige Bildgebungstechnik, die der konventionellen Mehrzeilen-Spiral-CT v.a. durch eine höhere Ortsauflösung (250 – 200 µm) überlegen ist. Ziel dieser Arbeit war es herauszufinden, ob mittels des fpVCT ein zuverlässiges Osteoporosemonitoring möglich ist. Untersucht wurden

die Lendenwirbelkörper (LWK), da diese der Hauptmanifestationsort der Osteoporose sind. (Bartl R und Bartl C 2004).

Die Ratte ist nach Aerssens (1996) das in der Osteoporoseforschung am besten untersuchte Tiermodell. Die Knochenveränderungen lassen sich bezüglich des Knochenaufbaus und des Remodelings der Spongiosaanteile gut auf den Menschen übertragen. Daher hat sich unsere Forschungsgruppe für dieses Modell entschieden.

Mittels der fpVCT wurde die Wirkung der Phytohormone Daidzein und 4-MBC im Vergleich zur Positiv-Kontrollgruppe - ovariectomierte, mit Östrogen-substituierte Ratten - und zur Negativ-Kontrollgruppe - ovariectomierte Ratten mit sojafreier Nahrung - anhand der Lendenwirbelsäule untersucht und mit den Daten der Lendenwirbel-Veraschung verglichen. Die Ratten wurden nach 35 und 70 Tagen mittels fpVCT gescannt.

Es ergaben sich folgende Fragen:

Ist es möglich, (im Tierversuch) aussagekräftige Verlaufskontrollen mittels fpVCT zu erstellen und somit eine Osteoporose-/Therapiekinetik anzufertigen?

Ist es möglich, durch orale Gabe von Daidzein oder 4-MBC den Hormonmangel-bedingten Knochenabbau aufzuhalten bzw. rückgängig zu machen?

Kann man durch Einsatz der fpVCT in folgenden Tierversuchsvorhaben Versuchstiere einsparen?

1.2. Grundlagen

1.2.1. Knochen

Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit einer hohen Stoffwechselaktivität sowie einer Vielzahl von Nerven und Gefäßen. Die Funktionen des Knochens sind mannigfaltig. Die wesentliche Aufgabe des Knochens ist es, eine hohe Belastbarkeit mit Elastizität bei möglichst geringem Gewicht zu gewährleisten. Des Weiteren sind die Knochen das größte Kalzium-Reservoir des menschlichen Körpers (Pietschmann und Peterlik 1999).

1.2.1.1. Aufbau des Knochens

Makroskopisch werden Knochen aufgrund ihrer Morphologie in eine Vielzahl von Gruppen unterteilt. Strukturell hingegen unterliegen sie dem immer gleichen Aufbau. Die äußere Hülle eines Knochens besteht aus einer faserigen Bindegewebsschicht, dem Periost. Dieses liegt dem Knochen dicht an und ist von Nerven und Blutgefäßen durchzogen. Darunter befindet sich die Substantia compacta, auch Kortikalis genannt, deren funktionelle Grundeinheit das Osteon ist. Ein Osteon besteht aus einem kleinen Gefäße beinhaltenden Zentralkanal (Havers-Kanal), um den sich Kollagenfasern und Osteozyten konzentrisch zu so genannten Knochenlamellen formieren. Durch Aufbau und Anordnung dieser Lamellen generiert der Knochen seine Stabilität. Die einzelnen Zentralkanäle wiederum stehen über Querkanäle (Volkmann-Kanäle) miteinander in Verbindung.

Die Substantia compacta geht fließend in die weiter zentral gelegene Substantia spongiosa, ein schwammartiges Gerüstwerk feiner Knochenbälkchen so genannter Trabekel, über. Diese Trabekel sind entlang der Belastungslinien des Knochens aufgebaut und können je nach Alter und Beanspruchung stark variieren.

Die Innere Begrenzung des Knochengewebes zur Markhöhle (Cavitas medullaris) bildet das Endost, eine der Substantia spongiosa unmittelbar aufliegende Bindegewebsschicht (Junqueira und Carneiro 2005).

1.2.1.2. Remodeling

Das Remodeling beschreibt den stetigen Umbau des Knochens, bei dem ein konstanter Abbau vorhandener Osteone bei gleichzeitigem Aufbau neuer Osteone erfolgt. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Knochenzellfunktionseinheit (BMC, basic multicellular Unit), bestehend aus Osteoblasten (Knochenaufbau) und Osteoklasten (Knochenabbau) (Brickley und Ives 2008). Remodeling findet in jedem Knochen statt, vermehrt jedoch in solchen, die neuen statischen Belastungen ausgesetzt sind.

1.2.2. Zellen des Knochens

1.2.2.1. Osteoblasten

Osteoblasten sind mesenchymale Zellen, die an ihrer basalen Seite eine unverkalkte Interzellularsubstanz (Osteoid) bilden. Das Osteoid besteht aus Typ-I-Kollagen, Proteoglykanen und Glykoproteinen. Durch die Osteoidproduktion entfernen sich die einzelnen Osteoblasten immer weiter voneinander. Dies verschlechtert die Stoffwechselaktivität, sodass ab einem bestimmten Punkt die Osteoblasten ihre Funktion

einstellen. Inaktivierte Osteoblasten wandeln sich dann in Osteozyten um (Lian und Stein 2001). Das Osteoid wird anschließend mittels einer alkalischen Phosphatase durch Kalziumphosphat mineralisiert.

Die Steuerung der Osteoblastenaktivität erfolgt über Hormone. Hierzu gehören neben den lokal synthetisierten Wachstumsfaktoren und Zytokinen v.a. Östrogene, Androgene, Thyroxin und Wachstumshormone (Schmolke 2001).

1.2.2.2. Osteozyten

Osteozyten liegen in Lakunen des Knochengewebes und stehen über lange Zellfortsätze, die in den Canaliculi ossei liegen, miteinander in Verbindung. Ihre Aufgabe liegt vor allem in Transportvorgängen und Signaltransduktionen zwischen Muskel- und Knochengewebe (Junqueira und Carneiro 2005). Ein Zeichen der Vitalität des Knochengewebes ist die erhaltene Struktur der Osteozyten; leere Osteozytenlakunen hingegen sprechen für eine Knochennekrose (Bilezikian et al. 2002).

1.2.2.3. Osteoklasten

Osteoklasten stammen von Monozyten des Knochenmarks ab. Ihre Funktion liegt vor allem in der Resorption von Knochengewebe durch proteolytische Enzyme. Osteoklasten unterliegen einer hormonellen Steuerung. Parathormon, Leptin und Thyroxin fördern die Knochenresorption, während Östrogen die Rekrutierung von Osteoklasten unterdrückt (Bartl R 2001). Die Osteoklastogenese wird mittels Zytokinen (v.a. Interleukin 6) durch Osteoblastenvorstufen stimuliert. Obwohl Osteoblasten und Osteoklasten entgegengesetzt agieren, arbeiten sie unter hormoneller Steuerung im Rahmen der Umbauvorgänge im Knochengewebe aufeinander abgestimmt (Väänänen und Zhao 2002).

1.2.2.4. Interzellulärsubstanz

Die Interzellulärsubstanz besteht zu 50 % aus anorganischen Anteilen wie Calcium und Phosphat, die sich in Form von Hydroxyapatitkristallen an Kollagenfibrillen (Typ-I-Kollagen) anlagern. Dadurch erlangt der Knochen seine Festigkeit. Die Kollagenfibrillen bilden 90 % des organischen Anteils der Interzellulärsubstanz. Die restlichen 10 % bestehen aus Glykoproteinen, die Calcium binden und somit die Verkalkung des Knochens fördern. (Junqueira und Carneiro 2005).

1.3. Osteoporose

1.3.1. Definition

Der Mensch verliert nach dem 60. Lebensjahr bis zu 0,5 % seines Knochengewebes pro Jahr. Diese physiologische Altersatrophie wird als Osteopenie bezeichnet. Erst wenn dieses physiologische Maß des Knochenschwundes überschritten wird, spricht man von einer Osteoporose, die wie folgt definiert ist: „Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes charakterisiert ist, mit einem konsekutiven Anstieg der Knochenfragilität und der Neigung zu Frakturen“ (DVO 2009, S. 304).

1.3.2. Epidemiologie

Im Verlauf des vergangenen Jahrhunderts ist die durchschnittliche Lebenserwartung um nahezu 20 Jahre angestiegen. Dies bleibt nicht ohne Auswirkung auf die demographische Entwicklung und somit die Prävalenz von Erkrankungen des höheren Lebensalters, wie die Osteoporose. Laut WHO wird die Osteoporose als eine der zehn wichtigsten und teuersten Krankheiten der Welt eingestuft (Bartl R et al. 2003) und zählt mit 4-6 Millionen Patienten zu den häufigsten Erkrankungen der Bundesrepublik Deutschland (Bitterling et al. 2005). 80 % aller Osteoporosen betreffen postmenopausale Frauen. 30 % aller Frauen entwickeln nach der Menopause eine klinisch relevante Osteoporose (Bartl R und Bartl C 2004).

Aufgrund der hohen Prävalenz und der v.a. nach Frakturen anfallenden Folgekosten erlangt die Osteoporose eine enorme volkswirtschaftliche Relevanz. Allein die Kosten für medizinische Betreuung, Rehabilitationsmaßnahmen und Pflege belaufen sich im Jahr auf schätzungsweise 2,5 bis 3 Milliarden Euro. Die Kosten zur Betreuung von Osteoporosepatienten wurden im Jahre 2003 auf 10 Millionen Euro taktiert, wobei aufgrund der demographischen Entwicklung mit einer steigenden Tendenz zu rechnen ist und es zu einer Zunahme der Kosten durch falsche oder zu späte Diagnosen kommen wird (Bartl R et al. 2003).

1.3.3. Ätiologie

Eine Vielzahl der Knochensubstanz vermindernenden Erkrankungen mündet im Endstadium in eine Osteoporose. Aus diesem Grund ist eine Klassifikation der Erkrankungsursachen von besonderer Bedeutung.

Tab. 1: Ätiologie der Osteoporose nach Herold 2010, S. 687

Primäre Osteoporose (95%):

Idiopathische Osteoporose

Postmenopausale Osteoporose (= Typ-I-Osteoporose)

Senile Osteoporose (= Typ-II-Osteoporose)

Sekundäre Osteoporose (5%):

Endokrine Ursachen (Hyperkortisolismus, Hypogonadismus, Hyperthyreose etc.)

Malabsorptionssyndrom (v.a. verminderte Zufuhr von Kalzium und Vitamin D)

Immobilisation

Iatrogen/medikamentös (Langzeittherapie mit Kortikosteroiden oder Heparin)

Erkrankungen die mit Osteoporose assoziiert sein können:

z.B. Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn

Hereditäre Erkrankungen:

Osteogenesis imperfecta, Ehlers-Danlos-Syndrom

Das Augenmerk liegt bei dieser Einteilung v.a. auf der Differenzierung zwischen der primären und sekundären Osteoporose. Die primäre Osteoporose tritt meist bei Frauen während und nach dem Klimakterium auf und wird im Wesentlichen durch einen Östrogenmangel hervorgerufen. Dieser wiederum verursacht ein Ungleichgewicht zwischen osteoklastärem Knochenabbau und osteoblastärem Knochenaufbau (Schiller et al. 1997). Innerhalb dieser Gruppe kann man des Weiteren noch die Typ-I- und die Typ-II-Osteoporose unterscheiden. Die Typ-I-Osteoporose befällt vornehmlich die Substantia spongiosa und kann in die Typ-II-Osteoporose übergehen, die sowohl die Substantia spongiosa als auch die Substantia corticalis betrifft. Sekundäre Osteoporosen sind meist endokrinologischer Genese.

Hierzu zählen u.a. Hyperkortisolismus (Cushing Syndrom), Hyperthyreose und Hyperparathyreoidismus. Sie können aber auch durch Immobilisation oder iatrogen, z.B. durch eine Langzeitkortikosteroidtherapie hervorgerufen werden.

1.3.4. Anamnese

Die Anamnese ist unerlässlich und beinhaltet neben der Erfragung akuter und chronischer Schmerzen die Erfassung von Risikofaktoren (Tab. 2), Osteoporose-fördernder Medikamente und Erkrankungen (Tab. 3).

Tab. 2: Risikofaktoren für osteoporotische Frakturen aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 306-308

- Alter > 70
- Weibliches Geschlecht
- Vorhergegangene Wirbelkörperfrakturen
- Nichtvertebrale Frakturen nach dem 50. Lebensjahr
- Proximale Femurfrakturen bei Vater oder Mutter
- Multiple intrinsische Stürze
- Immobilität
- Nikotinkonsum
- Untergewicht
- Kalzium-/Vitamin-D-Mangel
- Homozystein, Folsäure und Vitamin-B12-Mangel
- Hohes hs-CRP

Tab. 3: Sturz- und Osteoporosefördernde Medikamente aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 306

- Antiandrogene
- Aromatasehemmer
- Antiepileptika
- Antidepressiva
- Sedierende Medikamente
- Orthostase auslösende Medikamente
- Neuroleptika
- Glitazone bei Frauen
- Orale Glukokortikoide

- L-Thyroxin-Therapie: TSH sollte $> 0,3$ mU/L sein (evtl. Ausnahme bei diff. SD-Ca)
- Protonenpumpeninhibitoren bei Langzeiteinnahme

1.3.5. Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung liegt der Fokus auf der Untersuchung der Wirbelsäule. Hier können bereits bei der Inspektion osteoporosespezifische Befunde wie z.B. der „Witwenbuckel“ oder das so genannte Tannenbaumphänomen hervorstechen (Scheidt-Nave et al. 2003). Des Weiteren sollte die Körpergröße des Patienten gemessen werden, da die selbstberichteten Angaben des Patienten bezüglich seiner Körpergröße nicht sehr verlässlich sind (Birrell et al. 2005). Ein Größenverlust von mehr als 4 cm (seit dem 18 Lj.) kann als Surrogatparameter auf eine Osteoporose hinweisen (DVO 2006). Zur Untersuchung der Muskelkraft und Koordination können weitere Tests wie z.B. der „Timed-up and go“, der „Chair-rising“- und der „Tandemstand“- Test durchgeführt werden.

1.4. Diagnostik

Die Basisdiagnostik bei Verdacht auf Osteoporose besteht aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Knochendichtemessung. Gegebenenfalls kann noch ein Basislabor, sowie ein Röntgenbild, zur Überprüfung von Wirbelkörperfrakturen angefertigt werden. Ziel der Diagnostik ist es einerseits, die Osteoporose ätiologisch einzuteilen, und andererseits, ein Risikoprofil des Patienten zu erstellen.

1.4.1. Indikation zur Basisdiagnostik

Die Indikation zur Basisdiagnostik wird je nach Altersgruppen unterschiedlich streng gestellt.

Tab. 4: Indikation zur Basisdiagnostik, Auszug aus der DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 311-312

Frauen unter 50 Jahren, Männer unter 60 Jahren

1. Singuläre Wirbelkörperfraktur 2.-3. Grades
2. Multiple Wirbelkörperfrakturen 1.-3. Grades
3. Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades als Einzelfallentscheidung
4. Cushing-Syndrom
5. Subklinischer Hyperkortisolismus
6. Primärer Hyperparathyreoidismus

7. Orale Glukokortikoidtherapie $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent täglich ≥ 3 Monate.

50- bis 60-jährige Frau; 60- bis 70-jähriger Mann

1. Singuläre Wirbelkörperfraktur 2.-3. Grades
2. Multiple Wirbelkörperfrakturen 1.-3. Grades
3. Singuläre Wirbelkörperfraktur 1. Grades als Einzelfallentscheidung
4. Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr als Einzelfallentscheidung
5. Cushing-Syndrom
6. Subklinischer Hyperkortisolismus
7. Primärer Hyperparathyreoidismus
8. Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz
9. Orale Glukokortikoidtherapie für 3 und mehr Monate unabhängig von der Dosis
10. Therapie mit Aromatasehemmern als Einzelfallentscheidung
11. Antiandrogene Therapie als Einzelfallentscheidung
12. Rheumatoide Arthritis als Einzelfallentscheidung
13. Bei Frauen eine Therapie mit Glitazonen.

60- bis 70-jährige Frau; 70- bis 80-jähriger Mann

1. Wirbelkörperfraktur(en) unabhängig vom Schweregrad
2. Nichtvertebrale Fraktur(en) nach dem 50. Lebensjahr (A)
3. Proximale Femurfraktur eines Elternteils
4. Multiple Stürze
5. Immobilität
6. Nikotinkonsum
7. Untergewicht ($\text{BMI} < 20 \text{ kg/m}^2$)
8. Cushing-Syndrom
9. Subklinischer Hyperkortisolismus

10. Primärer Hyperparathyreoidismus
11. Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz
12. TSH-Werte $< 0,3$ mU/l
13. Diabetes mellitus Typ-1
14. Rheumatoide Arthritis
15. Zustand nach Billroth-II-Operation oder Gastrektomie
16. Epilepsie/Antiepileptika
17. Antiandrogene Therapie
18. Therapie mit Aromatasehemmern
19. Orale Glukokortikoidtherapie unabhängig von der Dosis ≥ 3 Monate
20. Bei Frauen eine Therapie mit Glitazonen
21. Sturzbegünstigende Medikamente (Sedativa, Antidepressiva, Neuroleptika).

Frau älter als 70 Jahre und Mann älter als 80 Jahre

In dieser Altersgruppe ist das Lebensalter als Risikofaktor so dominant, dass die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit für eine Fraktur auch ohne zusätzliche klinische Risikofaktoren hoch ist. In dieser Altersgruppe wird deshalb generell eine Basisdiagnostik empfohlen, sofern dies für die betreffende Person eine therapeutische Konsequenz hat.

1.4.2. Labordiagnostik

Das Basislabor dient vor allem dazu, sekundäre Osteoporosen (s. Kapitel 1.3.3. S. 5) sowie andere differenzialdiagnostisch in Betracht kommende Osteopathien zu erfassen beziehungsweise auszuschließen. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Parameter des Basislabors und die damit zu klärenden Differenzialdiagnosen. Bei der Labordiagnostik sollte aus ökonomischen Gründen stufenweise vorgegangen werden. Eine Hormon- und Knochenmarker-Diagnostik ist nur bei klinischem Verdacht auf eine Osteoporose indiziert.

Stufe 1: Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, Alkalische Phosphatase, Gamma-GT, Kreatinin-Clearance, BSG, C-reaktives Protein, Blutbild

Stufe 2: Hormondiagnostik (TSH, Testosteron, 25-Hydroxy-Vitamin D3)

Stufe 3: Knochenresorptionsparameter

Tab. 5: Basislabor aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 315-316

Laborparameter	wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Kalzium	<p>↑ primärer Hyperparathyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie</p> <p>↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption</p>
Serum-Phosphat	<p>↑ Niereninsuffizienz Stadium IV</p> <p>↑ sekundärer renaler Hyperparathyreoidismus,</p> <p>↓ Malabsorption</p>
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	Osteomalazie
Gamma-GT	zur Differenzialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Kreatinin-Clearance, z. B. nach Cockcroft-Gault- oder MDRD-Formel	↓ renale Osteopathie
BSG/C-Reaktives Protein	↑ Differenzialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten
Blutbild	Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen
Serum-Eiweißelektrophorese	Hinweise für multiples Myelom
TSH	< 0,3 mU/l endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen
ggf. Testosteron bei Männern	Testosteronmangel
ggf. 25-Hydroxy-Vitamin D3 in Einzelfällen	Vitamin-D-Mangel
ggf. Knochenresorptionsparameter	hoher Knochenumbau als Frakturrisiko

1.4.3. Radiologische Diagnostik

Um die Diagnose Osteoporose zu stützen, steht eine Vielzahl radiologischer Untersuchungen zu Verfügung. Neben der konventionellen Röntgenaufnahme findet v.a. die Knochendensitometrie Verwendung. Knochendensitometrie-Messungen können mittels *dual energy X-ray absorptiometry* (DXA), quantitativer Computertomographie (QCT) und der peripher quantitativen Computertomographie (pQCT) erfolgen. Die quantitative Ultrasonographie (QUS) ist eine weitere Methode, die in den letzten Jahren immer mehr an Bedeutung gewonnen hat. Eine Osteodensitometrie sollte frühzeitig durchgeführt werden, da der durchschnittliche Verlust an Knochenmasse pro Jahr für gesunde postmenopausale Frauen zwischen 0,2 und 1,2 % liegt (Grampp et al. 1997). Durch eine frühzeitige Diagnose und Therapie kann ein weiterer Verlust an Knochenmasse und somit ein weiteres Ansteigen des Frakturrisikos vermieden werden (Ross et al. 1991 und 1993, Lindsay und Tohme 1990).

1.4.3.1. Konventionelles Röntgen

Bei einer manifesten Osteoporose sind im Röntgenbild meist deutliche Veränderungen wie Einbrüche von Grund und Deckplatten, Sinterungsfrakturen und die Ausbildung von Fisch- und Keilwirbeln nachweisbar. Die spontane Wirbelkörperfraktur ist kennzeichnend für eine fortgeschrittene Osteoporose. Obwohl das konventionelle Röntgen für die Verlaufskontrolle von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen unverzichtbar ist (Jergas und Schmid 1999), kann die Diagnose einer Osteoporose im Initialstadium durch die konventionelle Röntgenaufnahme nicht gestellt werden, da eine sichtbare Zunahme der Strahlentransparenz erst ab einer Demineralisation von 20 – 40 % eintritt (Lachmann und Whelan 1936).

1.4.3.2. Osteodensitometrie

Die Methode der Osteodensitometrie beruht auf der Abschwächung eines Röntgenstrahls durch das in Knochen eingelagerte Hydroxylapatit. Die Abschwächung wird je nach Messverfahren als Absolutwert in g Kalziumhydroxylapatit/cm² (DXA) oder als mg Kalziumhydroxylapatit/ml (QCT) angegeben (Hadji et al. 2001). Da die Abschwächung der Strahlung auf der relativen Elektronendichte des Materials und nicht auf dessen Massendichte beruht, kann kein direkter Bezug zur Knochendichte hergestellt werden. Die Abschwächung ist außerdem für jedes Element in charakteristischer Weise abhängig von der genutzten Strahlenenergie. Daher kann bei der Verwendung von zwei Energien (DXA) ein Bezug zur Konzentration einzelner Elemente hergestellt werden. Bei Ein-Energieverfahren erfolgt eine Kalibrierung der Geräte mittels Referenzkörper aus knochenähnlichem Material (meist Hydroxylapatit in verschiedenen Konzentrationen) (Felsenberg und Gowin 1999). Es wird

eine Eichkurve erstellt, mit deren Hilfe die Röntgenschwächungswerte in Knochendichte umgerechnet werden können. Da die verschiedenen Methoden nur schwer miteinander vergleichbar sind, werden die Werte als Vielfaches einer Standardabweichung (SD) von einer Kontrollgruppe angegeben.

T-Wert: Abweichung der Knochendichte von der Kontrollgruppe geschlechtsgleicher, gesunder, 30-jähriger Erwachsener (peak bone mass) als Vielfaches der Standardabweichung (SD).

T-Wert: -1 bis -2.5 Osteopenie
 < -2.5 [SD] Osteoporose

Herold 2010, S. 687

Z-Wert: Da bei Patienten im höheren Lebensalter der T-Wert im Vergleich zur 30-jährigen Kontrollgruppe häufig erniedrigt ist, wurde der altersadaptierte Z-Wert eingeführt.

1.4.3.3. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA)

Goldstandard zur Knochendichtemessung und Osteoporosediagnostik ist die Osteodensitometrie mittels der DXA (DVO 2009). Diese hat sich aus der Dualphoton-Absorptiometrie entwickelt. In der Untersuchung wird die Absorption zweier energetisch leicht unterschiedlicher Röntgenstrahlen durch das zu untersuchende Objekt gemessen. Dementsprechend können im Vergleich zur konventionellen Röntgenaufnahme verschiedene Materialien genauer unterschieden werden (Kalender 2005).

Durchgeführt wird die DXA aufgrund ihrer klinischen Relevanz v.a. an der Wirbelsäule und am proximalen Femur. Die Untersuchung ist schnell, kostengünstig (Bartl R et al. 2003) und mit einer Strahlendosis von ca. 2 - 5 μ Sv nur gering strahlenbelastend (Blake und Fogelman 1997). Ein großer Nachteil ist, dass hintereinander liegende Strukturen summiert werden können, die das Messergebnis verfälschen (Hedtmann und Götte 2002).

Im Hinblick auf die Bestimmung der Zusammensetzung trabekulärer Strukturen und der Mikroarchitektur des Knochens ist die Osteodensitometrie limitiert und somit kritisch zu sehen, da die Bruchfestigkeit des Knochens in erheblichem Maße von der trabekulären Struktur und Knochenarchitektur abhängt (Engelke et al. 1999, Boivin et al. 2005).

1.4.3.4. Quantitative Computertomographie (QCT)

Die QCT ist das einzige Verfahren, welches eine direkte Messung der volumetrischen BMD zulässt (Hedtmann und Götte 2002). Nach einer Kalibrierung mit einem Hydroxylapatit-

Phantom kann die Messung theoretisch an jedem Computertomographen durchgeführt werden. Durch die höhere Auflösung der QCT ist eine materialelektive Bestimmung der Knochendichte von Spongiosa und Kortikalis möglich (Felsenberg und Gowin 1999).

Die gravierenden Nachteile dieser Methode sind die hohen Kosten und die hohe Strahlenbelastung von 25-60 μSv (Njeh et al. 1999). Ein weiterer Nachteil ist die fehlende Verfügbarkeit vieler CT-Geräte aufgrund ihrer hohen Auslastung, sowie das Fehlen einer ausgereiften Technik zur Messung am Oberschenkelhals (Prevrhal und Genant 1999).

Eine kostengünstige und kompakte Alternative zur quantitativen Computertomographie (Ganzkörperscanner), ist die pQCT. Mit dieser Technik werden vorwiegend periphere Knochendichtemessungen an Arm, Bein und am Kopf durchgeführt. Die pQCT weist mit 1 - 2 μSv eine ähnlich geringe Strahlendosis wie die DXA auf (Braun et al. 1998). Inwiefern sich das Frakturrisiko des Wirbelkörpers durch eine periphere Messung voraussagen, lässt ist unklar.

1.4.3.5. Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Neben den oben genannten Verfahren der Osteoporosedagnostik gewann die QUS in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung. Die Messung kann lediglich an peripheren Messorten durchgeführt werden. Meist erfolgt sie am Kalkaneus, da dieser gewichtstragend und für die Untersuchung leicht zugänglich ist. In der Messung können die Schallgeschwindigkeit (*Speed of Sound*, SOS) und die Schallwellenabschwächung (*Broadband Ultrasound Attenuation*, BUA) bestimmt werden.

Vorteile der QUS sind die fehlende Strahlenbelastung, die geringen Kosten und die schnelle Durchführbarkeit. Durch die Kombination von klinischen Risikofaktoren mit den Ergebnissen der QUS kann das Frakturrisiko genauer bestimmt werden als unter alleiniger Einbeziehung der Risikofaktoren (Sambrook et al. 2007) und eine Osteoporose mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden (Lynn et al. 2008). Allerdings ist die QUS unzureichend zur Abschätzung der in der DXA bestimmten T-Werte (Nayak et al. 2006). Entscheidender Nachteil der QUS ist, dass die klinisch entscheidenden Regionen wie die Wirbelsäule und das Femur (v.a. der Schenkelhals) nicht verlässlich gemessen werden können. Die Messung wird durch überlagerndes Weichteilgewebe (Hedtmann und Götte 2002), Strukturdefekte und den Mineralsalzgehalt des Knochens verfälscht (Glüer 1997). Des Weiteren konnte keine Korrelation der Daten von QUS- und verlässlichen BMD-Messungen festgestellt werden (Tuna et al. 2008).

1.4.3.6. Mikrocomputertomographie (μ CT)

Computertomographen mit einer Auflösung $\leq 100 \mu\text{m}$ werden μ CT genannt. Bei einer Auflösung $\leq 50 \mu\text{m}$ ist es möglich, die Knochenarchitektur zu beurteilen, ohne wie sonst bei der Histomorphometrie von Dünnschnitten ($0,5\text{-}5 \mu\text{m}$), eine aufwendige Biopsie oder Präparation des zu untersuchenden Materials anzufertigen. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass nur relativ kleine Volumina von wenigen cm^3 untersucht werden können, so dass sie derzeit beim Menschen nur in der Peripherie (z.B. distaler Radius) in experimenteller Fragestellung zur Anwendung kommt. Zusätzlich sollte die Relevanz des kleinen Volumens für die Fragestellung immer bedacht werden (Engelke et al. 1999).

1.5. Therapie

Die Therapie der Osteoporose basiert auf mehreren Säulen. Hierzu zählen die Prävention, die Basistherapie, die Therapie sekundärer Ursachen sowie die spezielle medikamentöse Therapie. Neben symptomatischen Maßnahmen, wie z.B. Koordinationsübungen, Sturzprophylaxe, Absetzen frakturfördernder Medikamente (s. Tab. 3), also der Minimierung der Risikofaktoren, liegt der Fokus vor allem auf der Hormontherapie.

1.5.1. Prävention und Basistherapie

Zur Prophylaxe von Frakturen sollten wenn möglich sturz- und osteoporosefördernde Medikamente abgesetzt werden. Des Weiteren sollte vor allem bei älteren Patienten Wert auf den Erhalt der Mobilität gelegt werden. Bei eventuell bestehender Sturzgefahr sollten Ursachenforschung betrieben werden und bei Bedarf adaptierte Hilfsmittel eingesetzt werden. Zudem sollte ein Vitamin-D-Mangel therapiert werden. Dies führt bei zusätzlicher Gabe von Kalzium zu einer Verminderung der Sturzrate und zu einer Senkung von proximalen Femurfrakturen (Pfeifer et al. 2009). Ebenfalls sollte unklares Untergewicht ($\text{BMI} \leq 20\text{kg/m}^2$) abgeklärt und mit dem Ziel behandelt werden, Muskelmasse zu erhalten (Hsu et al. 2006). Eine Kalzium-Therapie sollte nur bei einer täglichen Kalziumzufuhr unter 1000 mg eingeleitet werden. Die Gesamtaufuhr an Kalzium sollte 1500 mg pro Tag nicht überschreiten (DVO 2009).

1.5.2. Indikation zur medikamentösen Therapie

Die Empfehlung zur medikamentösen Therapie liegt vor bei:

- 10-Jahres-Risiko für eine Wirbelkörper- oder proximale Femurfraktur über 30 % beträgt und der T-Wert der DXA-Knochendichtemessung erniedrigt ist (unabhängig von Alter und Geschlecht) (siehe Tab. 6)
- bei Wirbelkörperfraktur 2. – 3. Grades nach Genant ohne vorhergehendes Trauma
- multiple WK-Frakturen 1. – 3. Grades bei einem T-Wert ≤ -2
- Glukokortikoidtherapie mit einer Tagesdosis von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent über mehr als 3 Monate bei einem T-Wert $\leq -1,5$
- Alters- und geschlechtsabhängig bei T-Werten ≤ -2 (siehe Tab. 6) (DVO 2009)

Tab. 6: Indikation zur medikamentöse Therapie nach T-Wert aus DVO-Leitlinie Osteoporose 2009, S. 317

<i>Lebensalter in Jahren</i>		<i>T-Wert</i>
Frau	Mann	
<50	<60	-4,0
60–65	70–75	-3,5
65–70	75–80	-3,0
70–75	80–85	-2,5

1.5.3. Medikamentöse Therapie

Die medikamentöse Therapie der Osteoporose wird in zwei Gruppen gegliedert. Zum einen die antiresorptiven den Knochenabbau hemmenden Mittel, zum anderen die osteoanabolen, den Knochenaufbau stärkenden Pharmaka.

Tab. 7: Einteilung der medikamentösen Therapie

Antiresorptive Substanzen	Osteoanabole Substanzen
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Kalzium, Kalzitinin ➤ Östrogen ➤ Denosumab ➤ Vitamin-D-Metabolite ➤ Bisphosphonate 	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Anabole Steroide ➤ Parathormon ➤ Wachstumshormone ➤ Lokale Wachstumsfaktoren

➤ Raloxifen	
	➤ Strontiumranelat

In den folgenden Abschnitten wird auf einzelne Wirkstoffe genauer eingegangen.

1.5.3.1. Bisphosphonate

Bisphosphonate, wie z.B. das häufig eingesetzte Alendronat, verhindern den Knochenabbau durch Hemmung der Osteoklasten (Suri et al. 2001, Rogers et al. 2000). Alendronat ist sowohl für die Prävention als auch für die Behandlung der Osteoporose zugelassen (Bartl R et al. 2002). Es senkt die Frakturnrate an der Wirbelsäule und der Hüfte signifikant (Black et al. 2000). Unter Therapie mit dem Bisphosphonat Zoledronat konnte zudem eine Senkung der Mortalität nachgewiesen werden (Lyles et al. 2007).

1.5.3.2. Hormonersatztherapie

Während die Hormonersatztherapie (HRT) mit Östrogenen bzw. mit Östrogenen und Gestagenen Ende der 90er Jahre noch das Mittel der Wahl zur Osteoporoseprophylaxe war, ist die Indikation aktuell nur noch in Ausnahmefällen gegeben. Dies ist vor allem auf die *Women's Health Initiative* (Roussow et al. 2002) und die „*Million Women Study*“ (Beral 2003) zurückzuführen, bei denen es unter dieser Therapie zu einer Zunahme von Myokardinfarkten, Schlaganfällen, Thrombosen, Embolien und Mamma-Karzinomen gekommen war. Deshalb ist eine HRT nach der aktuellen DVO Leitlinie Osteoporose 2009 bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber den oben genannten Therapien nur unter strenger Indikationsstellung im Rahmen der Sekundärprävention einzusetzen. Bei koronarer Herzkrankheit, Thrombophilie, schwerer Einschränkung der Leberfunktion und Zustand nach thromboembolischem Ereignis oder Schlaganfall ist sie kontraindiziert. In dieser Arbeit wurde Östrogen als Positiv-Kontrolle eingesetzt.

1.5.3.3. Phytoöstrogene

Aufgrund der schweren Nebenwirkungen der HRT sind Substanzen in den Fokus der Forschung gerückt, von denen man sich einen höheren Nutzen bei geringeren Risiken verspricht. Hierzu gehören vor allem die Phytoöstrogene. Daidzein (aus dem japanischen für „Sojabohne“) besitzt eine chemisch strukturelle Ähnlichkeit zu den 17-Ketosteroiden (z.B. 17 β -Estradiol) und wird deshalb auch als Phytoöstrogen bezeichnet. Es kommt vor allem in Sojabohnen vor und gehört zur Gruppe der natürlichen Isoflavone. Phytoöstrogene haben eine

1000 bis 10.000-fach geringere Östrogenität als 17 β -Estradiol (Adlercreutz et al. 1993). In dieser Arbeit wird Daidzein als Vertreter dieser Wirkstoffgruppe eingesetzt.

1.5.3.4. Strontiumranelat

Strontiumranelat wirkt sowohl osteoanabol als auch antiresorptiv. Die Tropos-Studie (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*) hat eine signifikante Abnahme von nicht vertebralem Frakturen bei Therapie mit Strontiumranelat nachgewiesen (Reginster et al. 2005). Die SOTI-Studie (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) konnte dies auch für Wirbelkörperfrakturen bestätigen.

1.5.3.5. Denosumab

Denosumab ist seit 2010 zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose zugelassen. Es handelt sich um einen monoklonalen Antikörper gegen den Rank-Liganden, der eine Osteoklastenaktivierung verhindert. Mc Clung et al. konnten 2006 einen signifikanten Anstieg der BMD unter Therapie mit Denosumab bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen nachweisen.

1.5.4. 4-Methylbenzylidin-Camphor (4-MBC)

4-MBC (4-Methylbenzylidin-Camphor) ist ein UV-B Filter, der regelmäßig in Kosmetika Anwendung findet. Zudem hat 4-MBC eine nachgewiesene Östrogenität (Schlumpf et al. 2004 und 2008). Seidlovà-Wuttke et al. konnten 2006 nach dreimonatiger Therapie eine Abnahme des Knochensubstanzverlustes an ovariectomierten Ratten nachweisen.

1.5.5. Parathormon

In der *Fracture Prevention Study* konnte bei Frauen mit manifester Osteoporose eine osteoanabole Wirkung sowie eine signifikante Senkung der Frakturrate durch eine intermittierende Therapie mit Parathormon-Fragment 1-34 festgestellt werden (Neer et al. 2001).

2. Material und Methoden

2.1. Material

2.1.1. fpVCT (flat-panel volumetric computed tomography)

Zum Scannen der Ratten wurde ein fpVCT verwendet, das in seinem Aufbau einem rotate-rotate Computertomographen ähnelt. Die Röntgenröhre durchleuchtet das zu untersuchende Objekt fächerförmig. Röntgenröhre und Flächendetektor führen in einer geschlossenen Gantry eine synchronisierte Drehbewegung um ein gemeinsames Rotationszentrum aus. Die Gantry basiert auf der Technik aktueller klinischer CT-Systeme. Ergänzt wird das fpVCT durch einen auch klinisch eingesetzten Untersuchungstisch.



Abb. 1: Prototyp eines fpVCT (GE Global Research, Niskayuna, NY, USA) in der Universitätsklinik Göttingen

Der Röntgenstrahler ist luftgekühlt und mit einer Wolframanode (Performix 630, General Electric Health Care) ausgestattet. Die nominelle Fokusgröße der Röntgenröhre beträgt 0,7 mm, die maximalen Röhrenspannung 140 kV und der maximale Röhrenstrom 400 mA. Die Röhrenleistung ist auf maximal 20 kW begrenzt, da sonst die Dosiskapazität der Detektoren

überschritten wird. Für klinische Anwendungen am Menschen ist das fpVCT noch nicht zugelassen.

2.1.1.1. Röntgenröhre und Detektorsystem

Die quadratischen Flächendetektoren sind in konventionellen Angiographie-Anlagen bereits seit Jahren erprobt. Im fpVCT kommen allerdings zwei Flächendetektoren in einem Winkel von 120 Grad parallel zur Systemachse zum Einsatz. Dadurch kann das System sowohl mit einem als auch mit zwei Flächendetektoren betrieben werden, der Unterschied äußert sich lediglich in der Größe des Bildausschnitts (*field of view*, FOV), welcher im Eindetektorbetrieb (*Single-Panel-Mode*) bei 12,8 x 12,8 cm², im Zweidetektorbetrieb (*Dual-Panel-Mode*) bei 33,3 x 33,3 cm² liegt. Der Detektor besteht aus Caesiumjodid-Kristallen, die auf eine Schicht aus photosensitivem Silizium aufgebracht sind. Der Durchmesser der Gantryöffnung beträgt 43,8 cm. Die vorliegenden Untersuchungen wurden im *Single-Panel-Mode* durchgeführt. Die gesamte Sensormatrix setzt sich aus 1024 x 1024 Detektorelementen zusammen. Jedes einzelne Detektorelement besitzt eine Katenlänge von 200 x 200 µm, so dass eine aktive Fläche von 20,5 x 20,5 cm entsteht. Zur Auswertung der Daten wurde ein modifizierter Feldkamp-Algorithmus eingesetzt, der bei zu großem Öffnungswinkel des pyramidenförmigen Strahlenbündels in Z-Richtung zu Bildfehlern führen kann. Daher wurden bei den Aufnahmen nur 360 Zeilen, aber alle 1024 Spalten eines Detektors genutzt. Laut Hersteller beträgt die Ortsauflösung 250 – 200 µm isotrop bei 10 % *modulation transfer function* (MTF). Im Hochkontrastbereich konnte sogar eine isotrope Auflösung von etwa 150 µm nachgewiesen werden (Valencia et al. 2006).

2.1.1.2. Datenerfassung

Mit einer 360° Aufnahme werden 1000 Projektionsbilder aufgenommen und auf einem auf der Gantry (dem mitrotierenden Anteil des Systems) installierten Rechner zwischengespeichert. Für eine komplette Rotation benötigt das fpVCT 8 Sekunden. Es werden 200 Bilder pro Sekunde gespeichert und nach der Aufnahme auf einen Parallelrechner übertragen. Die 3D-Daten wurden mit einer isotropen Voxelgröße von 100 µm rekonstruiert. Dies liegt ca. bei der Hälfte der maximal erreichbaren Auflösung des Systems und verhindert somit das Auftreten von Rekonstruktionsartefakten durch Unterabtastung (Samplingtheorem). Anschließend werden die Daten im DICOM-Format (*Digital Imaging and Communications in Medicine*) gespeichert und an einer Workstation (*Advantage Windows Workstation 4.2*, General Electric Health Care, Milwaukee, WI) ausgewertet.

2.1.2. Versuchsaufbau und Tierhaltung

Das Knochenmaterial für die vorliegende Arbeit stammt von 94 ovariectomierten Labormäusen der Rasse Sprague-Dawley (Harlan Winkelmann, Borken), welche in der Zentralen Tierexperimentellen Einrichtungen der UMG (Leiterin: Frau Dr. Kimmina) gehalten wurde. Die vorliegende Studie gehört zum DFG-Projekt STU 478/2-1 (Frau PD Dr. Ewa K. Stürmer). Eine Genehmigung zur Durchführung des Tierversuchsvorhabens liegt unter dem Az.: 509.42502/01-53.03 vom 05.12.2003 (Bezirksregierung Braunschweig, LAVES Oldenburg) vor.

Zunächst wurden alle Mäuse in der 12. Woche postnatal, unter intraperitonealer Ketamin- (90 mg/kg Körpergewicht (KG)) und Xylazin- (7,5 mg/kg KG) Anästhesie bilateral ovariectomiert und weitere 8 Wochen sojafrei ernährt, um eine Osteopenie auszubilden (Kalu 1991). Darauf wurde bei allen Mäusen eine bilaterale Osteotomie der Tibia durchgeführt. Die Ergebnisse sind Inhalt einer anderen Promotion. Anschließend wurden die Versuchstiere randomisiert in zwei Hauptgruppen unterteilt. Diese Einteilung wurde nach Dauer der Nahrungszusätze und Lebenslänge der Versuchstiere vorgenommen. Die erste Hauptgruppe, die Kurzzeittherapie (KZT) wurde anschließend über einen Zeitraum von 35 Tagen (35d), die zweite Hauptgruppe, Langzeittherapie (LZT) über einen Zeitraum von 70 Tagen (70d) behandelt. Innerhalb dieser Hauptgruppen gab es wiederum eine randomisierte Unterteilung in vier Futtergruppen mit unterschiedlichen Zusatzstoffen. Alle Tiere hatten während des gesamten Experiments freien Zugang zu Wasser und sojafreier Nahrung. Das sich anschließende Procedere mit fpVCT-Scan, Dekapitation, Präparation und Veraschung des 3. LWK wurde in allen vier Gruppen auf gleiche Art und Weise durchgeführt.

2.1.3. Futtergruppen

Zur Gruppe der **KZT (35d)** gehören 48 Sprague-Dawley-Mäuse, die randomisiert zu je 12 Tieren auf die vier Futtergruppen verteilt wurden. Zur Gruppe der **LZT (70d)** gehören 46 Sprague-Dawley-Mäuse, die ebenfalls randomisiert auf vier Untergruppen verteilt wurden, zwei Futtergruppen mit je 12 und zwei mit je 11 Mäusen.

- 1. Sojafrei:** Ovariectomierte Mäuse ohne Medikamentensubstitution
- 2. Daidzein (+SF):** Ovariectomierte Mäuse mit Daidzeinsubstitution
Dosierung 1 g/kg Nahrung, TD 50 mg/kg KG
- 3. 4-MBC (+SF):** Ovariectomierte Mäuse mit 4-Methylbenzylidencamphorsubstitution

Dosierung: 5 g/kg Nahrung, TD: 200 mg/kg KG

4. Östrogen (+SF): Ovariectomierte Ratten mit Östradiolsubstitution

Dosierung: 10 mg/kg Nahrung, TD 0,4 mg/kg KG

2.1.4. Ausfälle

2.1.4.1. Kurzzeittherapie

Von den ursprünglich 12 Tieren der osteoporotischen Kontrollgruppe konnten die Veraschungsdaten von 11 Tieren und die fpVCT-Daten von 10 Tieren akquiriert werden. Ein Versuchstier verstarb bei der Ovariectomie; die fpVCT-Aufnahmen eines weiteren Tieres waren unvollständig. Von den ursprünglichen 12 Versuchstieren der Daidzein-Gruppe wurde alle LWK verascht, jedoch konnten aufgrund von Artefakten in den fpVCT-Scans nur 10 CT-Datensätze ausgewertet werden. In der 4MBC-Gruppe wurden zwar alle LWK verascht, aber nur 10 fpVCT-Scans ausgewertet. In der Östrogen-Gruppe wurden bei einem Todesfall 11 WK verascht und 10 fpVCT-Datensätze vermessen.

2.1.4.2. Langzeittherapie

Von den 11 Ratten der osteoporotischen Kontrollgruppe konnten aufgrund eines frühzeitigen Todes eines Versuchstieres nur 10 Ratten verascht und gescannt werden. Auch in der Daidzein-Gruppe wiesen die Daten eines VCT-Scans Artefakte auf, die eine exakte Messung somit nur bei 11 der 12 Ratten ermöglichte. Zwei Ratten starben während des Versuches in der Östrogen-Gruppe. Dies führte dazu, dass Veraschungs- und VCT-Daten nur von 9 der 11 Ratten gesammelt werden konnten.

Insgesamt wurde bei 89 von 94 Ratten der dritte LWK verascht und 81 fpVCT-Daten des ersten LWK ausgewertet.

2.2. Methoden

2.2.1. Scannen der Ratten im Flächendetektor-Volumen-CT (fpVCT)

Vor der Dekapitation wurden die Ratten mit Ketamin und Xylazin i.p. anästhesiert und mit dem fpVCT gescannt. Die Aufnahmen wurden im Single-Panel-Mode mit 360 x 1024 Detektorelementen mit einer Kantenlänge von 200 µm durchgeführt.

Bei allen Tieren wurde die gleiche Einstellung gewählt: 80 kV, 100 mA, 1000 Projektionen während einer Acht-Sekunden-Rotation und einer Voxelgröße von 100 µm. Anschließend

wurden alle Daten an einer *Advantage Windows Workstation* ausgewertet. Zur besseren Auswertung der Daten wurde bei jeder Aufnahme ein Drei-Kammer-Hydroxylapatit-Modell definierter Dichte mitgescannt. Dadurch können die Hounsfield-Einheiten (HU) in die Knochendichte (BMD) [g/cm^3] transformiert werden.

2.2.2. Auswertung der Daten an der Advantage Windows Workstation 4.2

Die Rattenscans/DICOM Dateien wurden in die Advantage Windows Workstation 4.2 (AW) geladen und mit der Software Volume Viewer Plus (Voxtool 5.6.12) geöffnet. Im Volume Rendering Modus (Layout Presets: Rfmt/Reformat) (Abb. 2) wurde über das *3D-Tool* „Autoselect \rightarrow add structure“/„add bone“ der erste LWK mit Teilen der angrenzenden WK ohne das umgebende Rattenskelett dargestellt. Anschließend wurde das Corpus vertebrae des 1. LWK über die „Regio-Cut“ (*3D-Tools*) -Funktion unter Rotation des WK im 3D-Raum sauber ausgeschnitten. Um die Messdaten nicht durch Strukturen geringer Dichte, wie z.B. Fettgewebe, zu verfälschen, wurde mittels des *3D-Tools* „Treshold“ die Untergrenze der Darstellung auf 165 HU angehoben. Diese Einstellung behält für alle nachfolgenden Messungen ihre Gültigkeit. Dann wurde mittels *Display Tools* „Measure Volume“ das Volumen des Corpus vertebrae bestimmt (Abb. 3: 3D-Volume-Rendering-Rekonstruktion).

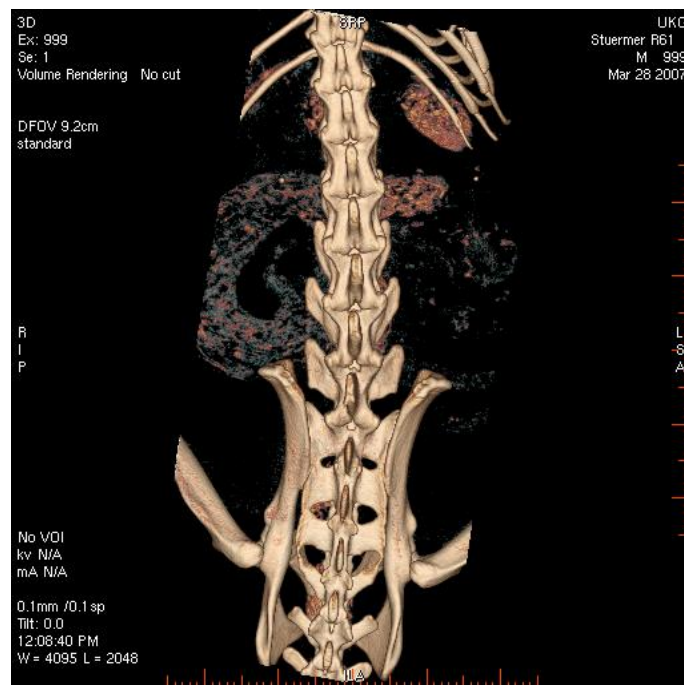


Abb. 2: *Volume-Rendering*-Rekonstruktion einer Rattenwirbelsäule

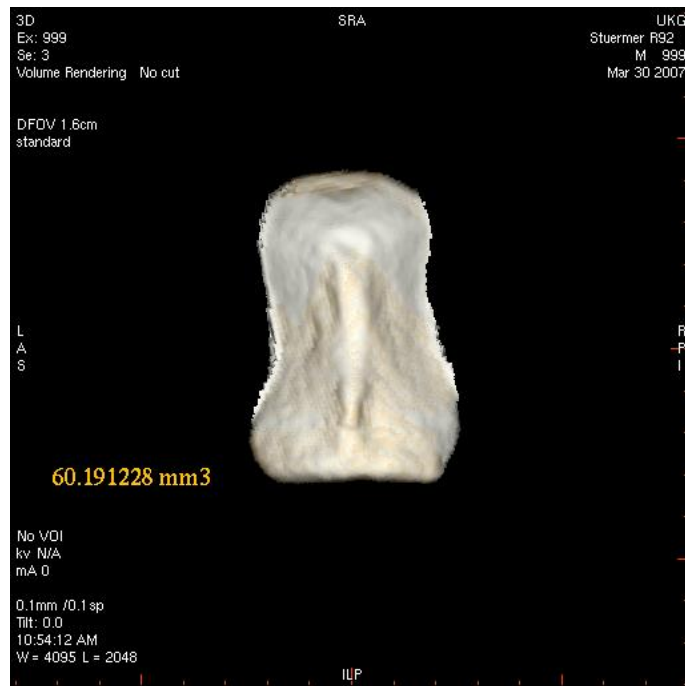


Abb. 3: 3D-Volume-Rendering-Rekonstruktion eines Ratten-WK

Aus dem dazugehörigen Histogramm (Abb. 4) konnten dann der Mittelwert, die Standardabweichung, das Minimum und das Maximum der Strahlenschwächung, sowie das Gesamtvolumen des segmentierten und bearbeiteten WK abgelesen werden. Alle Histogramme wurden der Anschaulichkeit halber mittels der Funktion „Smoothing“ (60 %) geglättet.

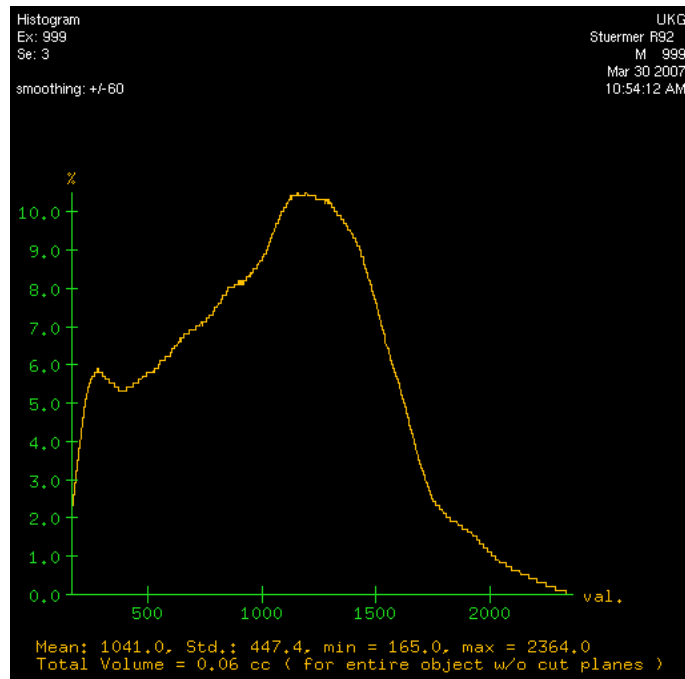


Abb. 4: Dazugehöriges Histogramm, Abszisse: HU; Ordinate: Anteil in %

2.2.2.1. Anfertigung der Sagittalschnitte

Die WK wurden wie unter Kapitel 2.2.2 (S. 23) beschrieben segmentiert und bearbeitet. Daraufhin wurden die WK parallel zu allen drei Achsen im 3D-Raum ausgerichtet. Mit dem *Filming Tool* „Batch Film“, wurden von den WK Medianschnitte, sowie jeweils zwei Paramedianschnitte angefertigt (Abb. 5). Die Schichtdicke aller drei Schnitte und der Abstand zwischen den einzelnen Schnitten betrug 100 μm , bei einem FOV von 1,6 cm.

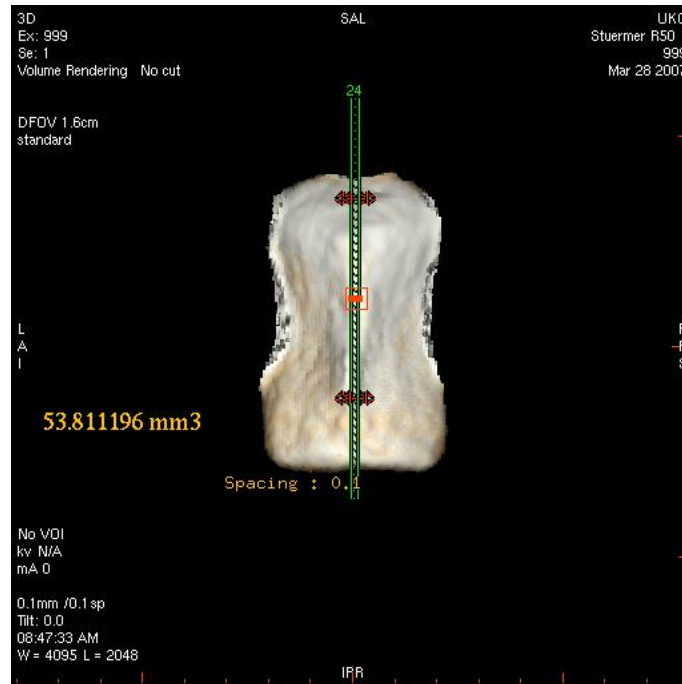


Abb. 5: Batch-Schnitt: Erstellen der Sagittalschnitte

Von den drei Sagittalschnitten wurden das Volumen (Abb. 6), die Hounsfield-Einheiten und die Standard-Abweichung bestimmt (Abb. 7). In den folgenden Arbeitsschritten wurde nur der mittlere Sagittalschnitt/Medianschnitt ausgewertet.

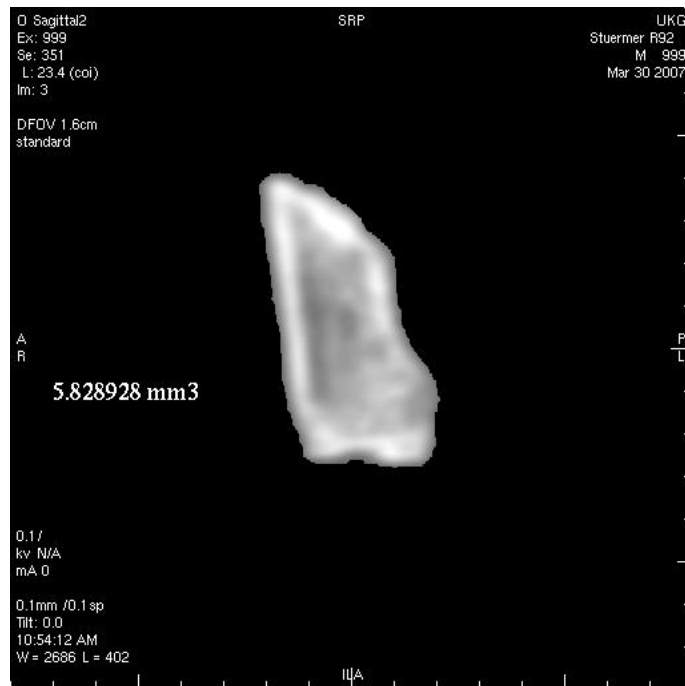


Abb. 6: WK-Volumen des Sagittalschnitts

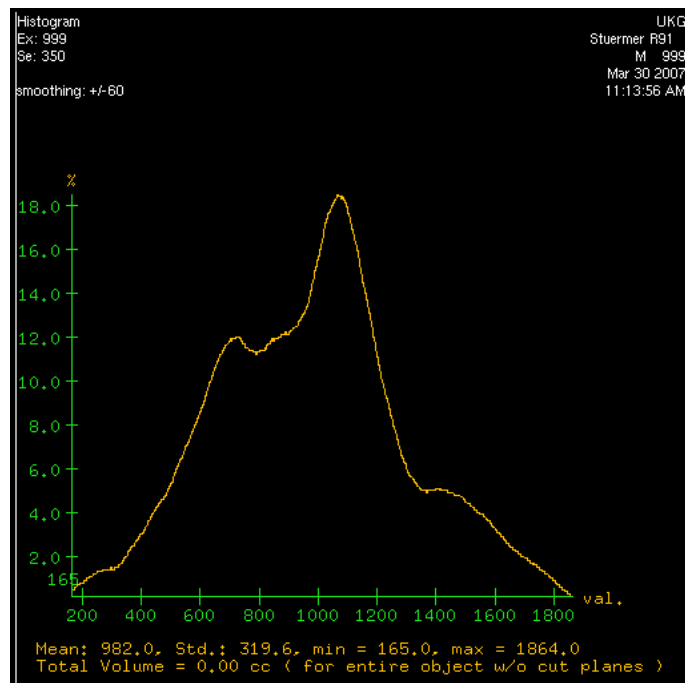


Abb. 7: Histogramm des Sagittalschnitts Abszisse: HU;

Ordinate: Anteil in %

2.2.2.2. Messung der WK-Höhe

Die Höhe der Wirbelkörper wurde bei allen Tieren im Medianschnitt mit dem *Display Tool* „*Measure distance*“ bestimmt (Abb. 8).

2.2.2.3. Vermessung der Substantia corticalis

Die Messung der Kortikalisbreite wurde ebenfalls am Medianschnitt durchgeführt. Hierzu wurden an der Dorsalseite des Corpus vertebrae, unter der Hinzunahme von fünf Hilfslinien, welche in $\frac{1}{8}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{2}$, $\frac{3}{4}$ und $\frac{7}{8}$ der WK-Höhe endeten, fünf Messpunkte bestimmt. Bei gleich bleibender Kontrast- und Helligkeitseinstellung des Bildschirms wurde der Wirbelkörperschnitt für die Messung in zwei Graustufengruppen unterteilt. Zur endgültigen Messung wurde an allen WK in der helleren der beiden Gruppen mit dem *Display Tool* „Measure distance“ die Breite der Substantia corticalis in horizontaler Ausrichtung gemessen (Abb. 8).

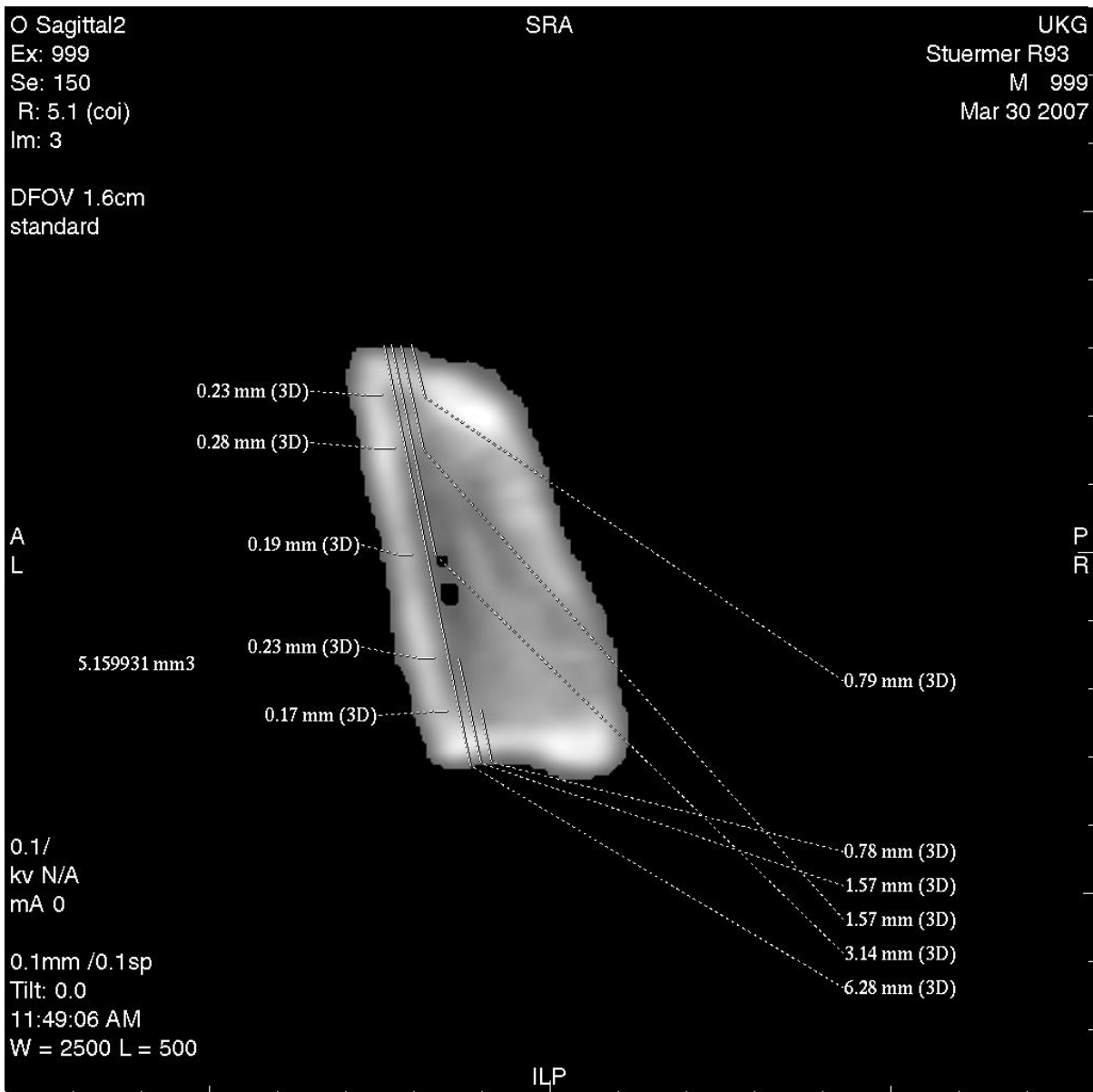


Abb. 8: Medianschnitt WK: Messung der WK-Höhe und der Kortikalisbreite in fünf Punkten

2.2.2.4.

Manuelle Messung der Kortikalisfläche im Medianschnitt

Die Bestimmung der Kortikalisfläche wurde ebenfalls im Medianschnitt vorgenommen. Hierbei wurde, bei immer gleicher Kontrast- und Helligkeitseinstellung des Bildschirms, der dargestellte Knochen in zwei Graustufengruppen unterteilt. Die hellere der beiden Gruppen wurde durch eine innere und eine äußere Umrandung von der dunkleren Gruppe getrennt. Mit Hilfe des *Display Tools* „Measure area“ konnte die Fläche der beiden Rahmen bestimmt werden. Durch Subtraktion der inneren Fläche von der äußeren Fläche, wurde die Fläche der Kortikalis errechnet (Abb. 9).

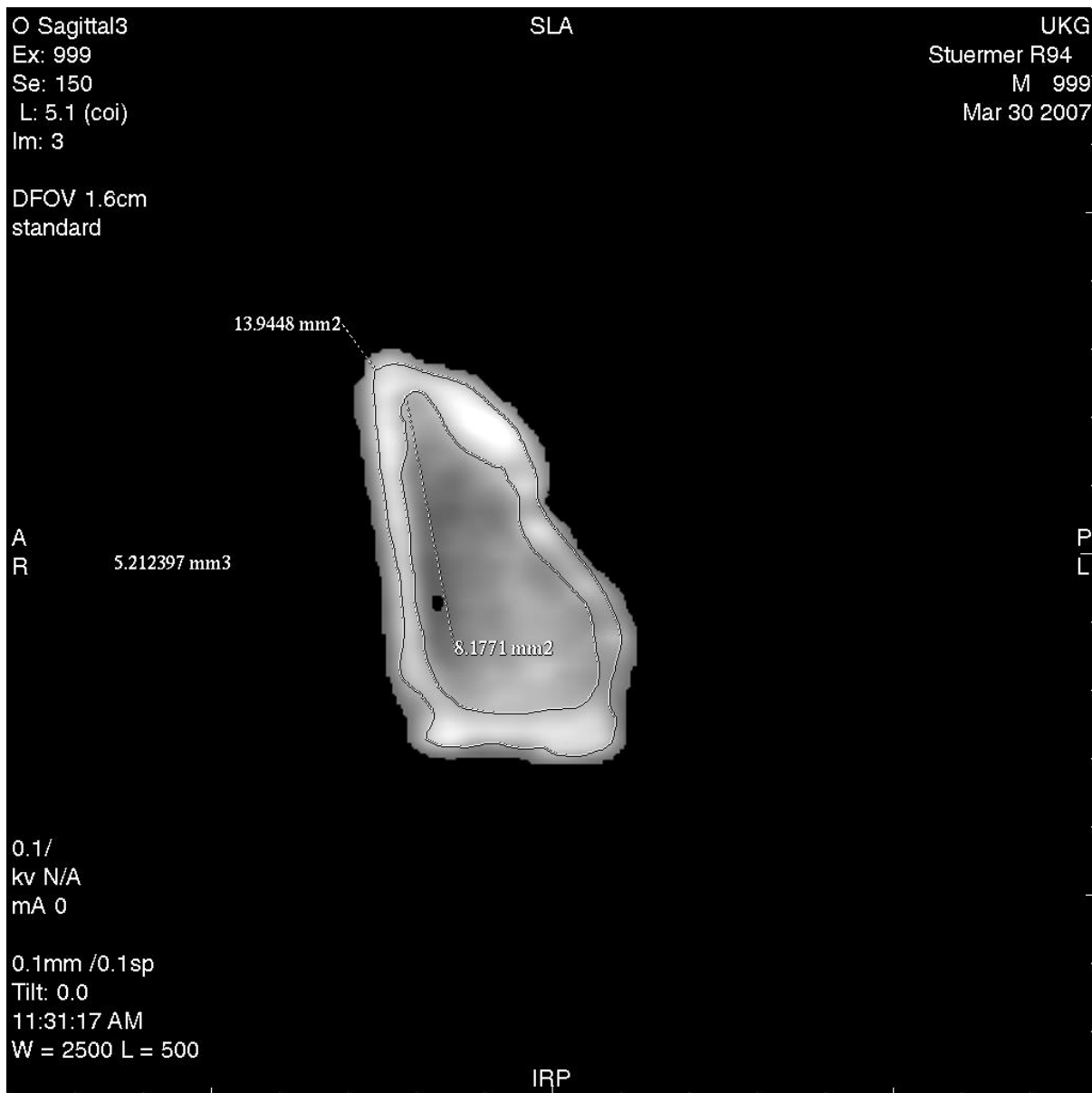


Abb. 9: Bestimmung Kortikalisfläche

2.2.2.5.

Volumenbestimmung des spongiösen Anteils der WK-Sagittalschnitte

Um eine möglichst exakte Volumenbestimmung der spongiösen Anteile des Knochens zu gewährleisten, müssen Strukturen wie z.B. Fett oder die Pars compacta des Knochens, von dieser Messung ausgeschlossen werden. Da diese Strukturen größere bzw. kleinere Hounsfieldwerte aufweisen als die Pars spongiosa, wird durch das *3D-Tool* „*Threshold*“ der Bereich sowohl der Darstellung als auch der Messung auf Werte zwischen 165 und 1136 HU limitiert. Von den dann dargestellten Strukturen werden in den drei Sagittalschnitten das Volumen (Abb. 10), die durchschnittliche Strahlenschwächung in HU und die Standardabweichung bestimmt (Abb. 11)



Abb. 10: Volumen der Substantia spongiosa

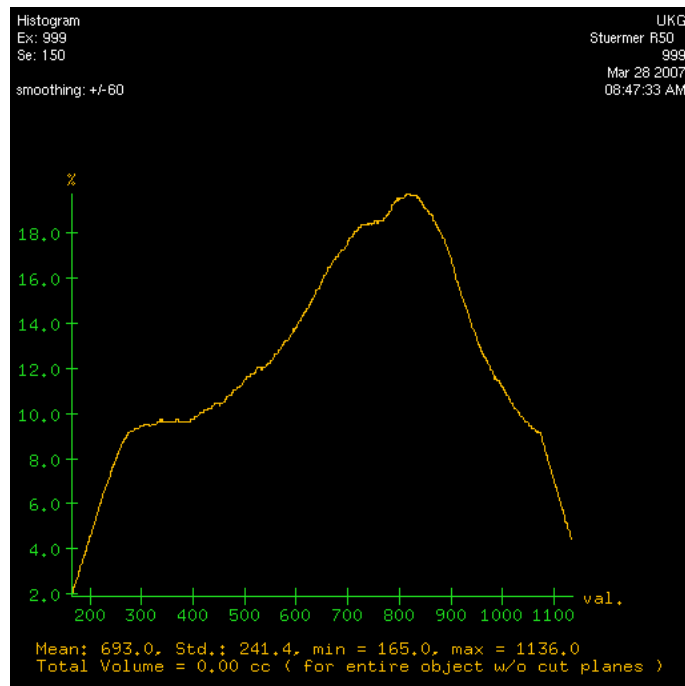


Abb. 11: Abb. Spongiosa-Histogramm

Abszisse: HU; Ordinate: Anteil in %

2.2.2.6. Volumenbestimmung des kortikalen Anteils der WK-Sagittalschnitte

Um die kortikalen Anteile der drei Sagittalschnitte darzustellen, wurde mit dem *3D-Tool* „*Treshold*“ die Hounsfieldskala auf Werte zwischen 1136 und 2000 HU begrenzt. Da schon in den vorausgegangen Messungen keine Werte über 2000 HU aufgetreten sind, wurde der besseren Darstellbarkeit halber, diese Obergrenze festgelegt. Von den dann dargestellten Strukturen wurden wie bei den Messungen des spongiösen Anteils das Volumen (

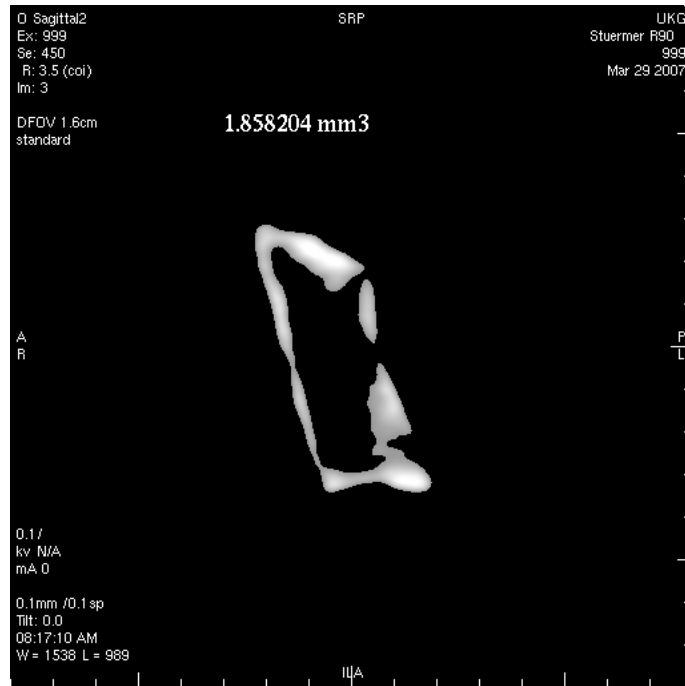


Abb. 12), die durchschnittliche HU und die Standard-Abweichung bestimmt (Abb. 13).

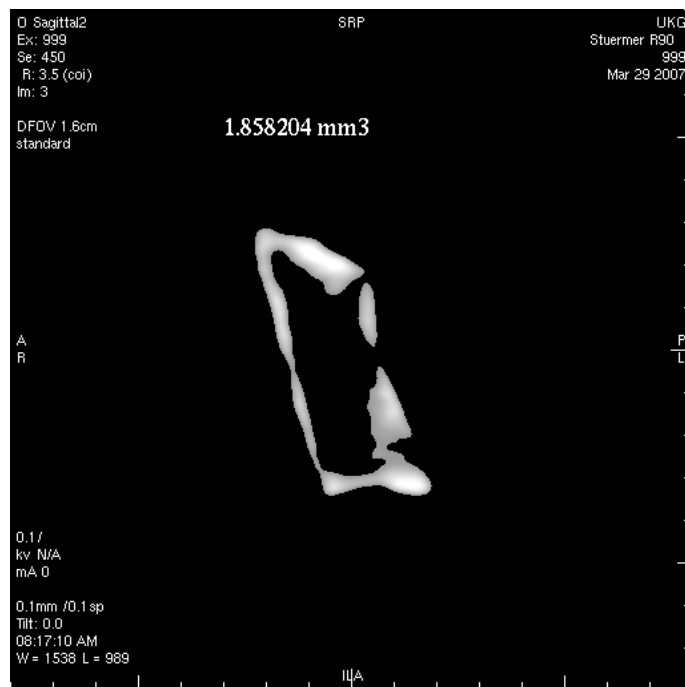


Abb. 12: Volumen der Substantia corticalis

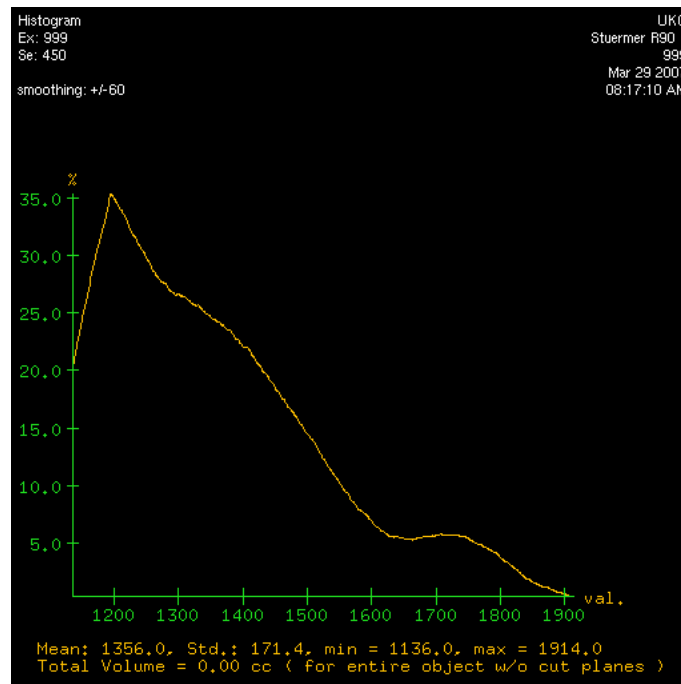


Abb. 13: Histogramm Substantia corticalis Abszisse: HU; Ordinate: Anteil in %

2.2.3. Wirbelpräparation vor Veraschung

Die Ratten wurden mittels Dekapitation, in tiefer CO₂-Narkose, getötet. Der Situs, der auf dem Bauch gelagerten Versuchstiere, wurde mit einem Einmalskalpell von der Brustwirbelsäule bis zum Os sacrum eröffnet. Danach wurde der 1. LWK aufgesucht und mit Pinzette und Skalpell freipräpariert. Die Wirbelsäule wurde von BWK XI bis SWK I freipräpariert und die WK aus dem Knochenverbund herausgelöst. Anschließend wurden die WK von Muskelrückständen gesäubert, voneinander getrennt, separat in Plastikröhrchen verstaut und bis zur Veraschung bei -20°C gelagert.

2.2.4. Veraschung

Die Veraschung des 3. LWK war Inhalt einer anderen Promotion (T. Wessling) und dient in dieser Arbeit dazu die am fpVCT gewonnen Daten zu validieren. Der Ablauf gleicht dem in der Arbeit von I. Klüver beschriebenen Vorgehen. Die Wirbelkörper wurden vor der Veraschung dem Gefrierfach entnommen und im Muffelofen bei 110°C für 24 h getrocknet. Am nächsten Tag wurde der Muffelofen 1 h lang auf 750 °C vorgeheizt. Der Platintiegel wurde erst ohne und dann mit LWK gewogen. Anschließend wurde, unter Zuhilfenahme einer Zange, der Platintiegel mit dem LWK in den Muffelofen befördert und über 48 h bei 750 °C verascht. Nach einem Intervall von 30 min wurde der abgekühlte Platintiegel inklusive LWK entnommen und 10 min zum Trocknen in einen mit Silikagel gefüllten Exsikkator gegeben. Danach wurden Tiegel und WK erneut gewogen.

2.2.5. Gewichtsbestimmung

Da das Leergewicht des Platintiegel vor Applikation des LWK bestimmt wurde, konnte nach der unten stehenden Formel das Gewicht der LWK vor (Formel 1) und nach Veraschung (Formel 2) errechnet werden. Alle Gewichtsangaben sind in Gramm (g).

Formel 1 $m^{WK} = m^{TWK} - m^T$

Formel 2 $m^{WKV} = m^{TWKV} - m^T$

mit	m^{WK}	Wirbelkörpergewicht vor Veraschung
	m^{TWK}	Gesamtgewicht von Tiegel und Wirbelkörper
	m^T	Tiegelgewicht
	m^{WKV}	Wirbelkörpergewicht nach Veraschung
	m^{TWKV}	Gesamtgewicht von Tiegel und Wirbelkörper nach Veraschung.

2.2.6. Umrechnung der Hounsfield-Einheiten in Dichte-Werte

Um eine bessere Vergleichbarkeit der im fpVCT erhobenen HU mit den Ergebnissen aus der Veraschung zu erreichen, mussten die HU in Massendichte umgerechnet werden. Dafür wurde bei jeder Aufnahme ein Hydroxylapatit-Phantom mitgescannt. Die Umrechnung erfolgte über eine Umrechnungsfunktion aus vorangegangenen Untersuchungen und wurde wie folgt erhoben: In drei Scans wurde die mittlere Strahlenschwächung in HU jeder der drei Phantomkammern bestimmt. Aus diesen drei Werten wurde der Mittelwert berechnet. Unter Voraussetzung eines linearen Zusammenhangs ergab sich folgende Formel 3:

Formel 3 $y = m * CTN + b$

mit	y	Massendichte in mg/cm ³
	m	= 0,3385
	CTN	CT number Strahlenschwächung in HU
	b	= 33,321.

Durch den zusätzlichen Scan von drei homogenen Prüfkörpern auf Silgel-Basis (Hermann et al. 1993) wurden die Dichtewerte des Drei-Kammer-Phantoms überprüft.

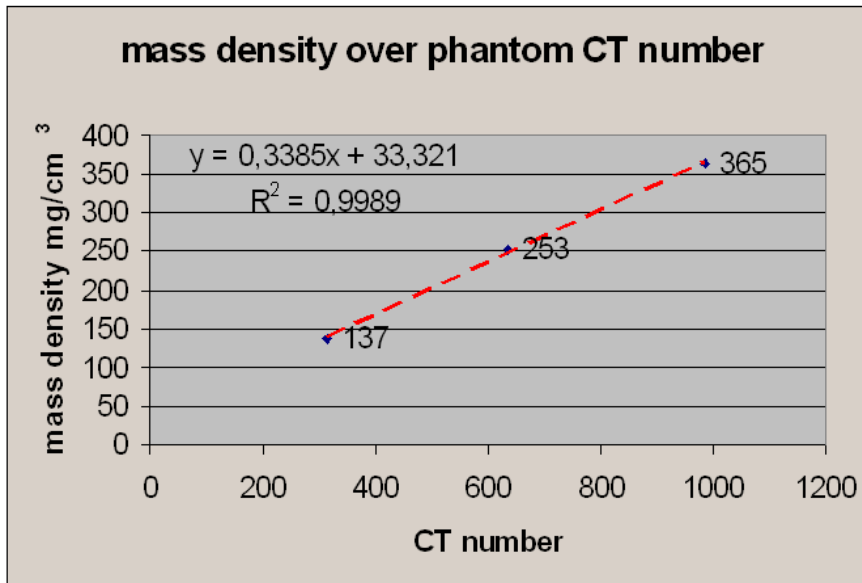


Abb. 14: Umrechnungsgraphik HU (CT number) in Massendichte (mass density) (Kluever 2007, S. 32)

2.2.7. Grafiken und Statistik

Zur Veranschaulichung der Ergebnisse wurden mit Graph Pad Prism (Version 5, Graph Pad Software Inc., San Diego, USA) Säulendiagramme und Box-Plots erstellt. Mit dieser Software wurde auch die statistische Auswertung vorgenommen. Diese umfasste bei allen Datensätzen die Standard Abweichung, sowie eine one-way ANOVA und den Tukey-Test zur Bestimmung des Signifikanzniveaus.

Das Signifikanzniveau wurde wie folgt festgelegt:

- $p \leq 0,05$ signifikant
- $p \leq 0,01$ sehr signifikant
- $p \leq 0,001$ hoch signifikant.

3. Ergebnisse

Zunächst werden die Ergebnisse der fpVCT-Daten dargestellt (Kapitel 3.1 S. 35), dann folgt die Auswertung der Wirbelkörperveraschung (Kapitel 3.2, S. 50). Anschließend werden beide Datensätze miteinander in Beziehung gesetzt (Kapitel 3.3.3, S. 55 und 3.3.5, S. 57).

3.1. Messungen am fpVCT

Alle am fpVCT erhobenen Daten beziehen sich auf den jeweils 1. LWK. Zuerst wurde das gesamte Corpus vertebrae analysiert. Danach wurden einzelne Schnitte eines jeden Exemplars angefertigt und ausgewertet. Die einzelnen Schnitte wiederum wurden so bearbeitet, dass man sowohl das Volumen als auch die Dichte der Substantia spongiosa und Substantia corticalis losgelöst voneinander bewerten konnte.

3.1.1. Volumina der Corpora vertebrae

3.1.1.1. Kurzzeittherapie

In Abb. 15 sind die Durchschnittsvolumina der Corpora vertebrae der Kurzzeittherapie dargestellt. Die Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** wies mit $57,89 \text{ mm}^3$ die höchsten Volumina auf, gefolgt von den der dritten Gruppe **4-MBC** mit $57,72 \text{ mm}^3$ und der vierten Gruppe **Östrogen** mit $55,69 \text{ mm}^3$. Die Messung der Wirbelkörpervolumina der vierten Gruppe **Daidzein** ergaben mit $55,43 \text{ mm}^3$ die geringsten Werte.

3.1.1.2. Langzeittherapie

In Abb. 15 sind die Durchschnittsvolumina der Corpora vertebrae der Langzeittherapie dargestellt. Im Gegensatz zu den Ergebnissen der Kurzzeittherapie wies bei der Langzeittherapie die vierte Gruppe **Östrogen** mit $55,82 \text{ mm}^3$ den höchsten Wert auf. Darauf folgte die dritte Gruppe **4-MBC** mit $55,29 \text{ mm}^3$. Die erste Gruppe **Sojafrei** liegt mit einem Volumen von $55,22 \text{ mm}^3$ nur minimal unter den Werten der dritten Gruppe. Wie bei der Kurzzeittherapie, ergaben auch hier die Messungen der zweiten Gruppe **Daidzein** die niedrigsten Werte.

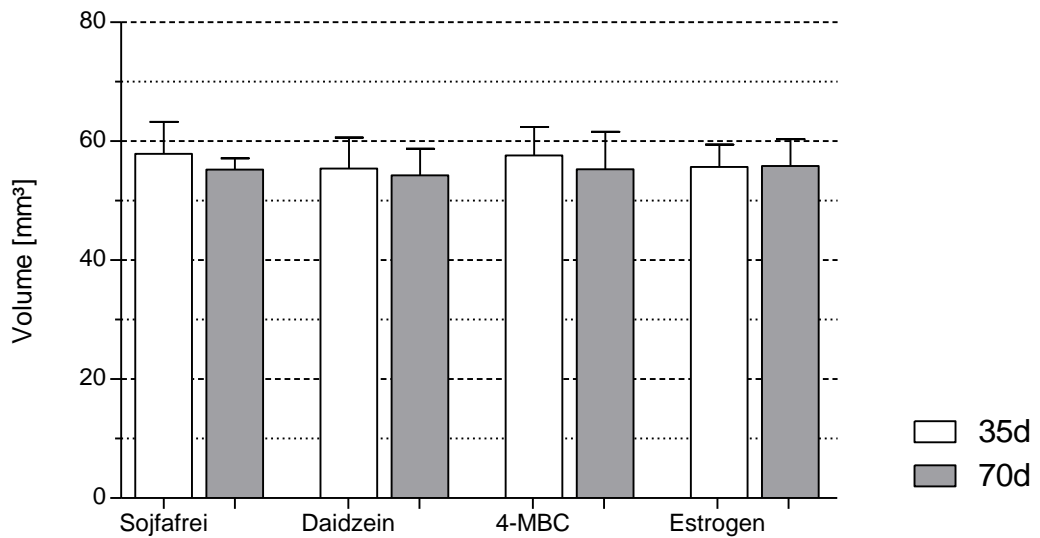


Abb. 15: Volumina der Corpora vertebrae, KZT und LZT im Vergleich

Die Volumina der einzelnen Futtergruppen unterscheiden sich nicht signifikant.

3.1.2. Hounsfield-Einheiten des gesamten Corpus vertebrae

3.1.2.1. Kurzzeittherapie

Die Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** zeigte mit 875,80 HU den kleinsten Mittelwert. Darauf folgten mit durchschnittlich 907,22 HU und 915,64 HU **Daidzein** und **4-MBC**. **Östrogen** wies mit einem Durchschnittswert von 934,30 HU die höchsten Werte auf (Abb. 16).

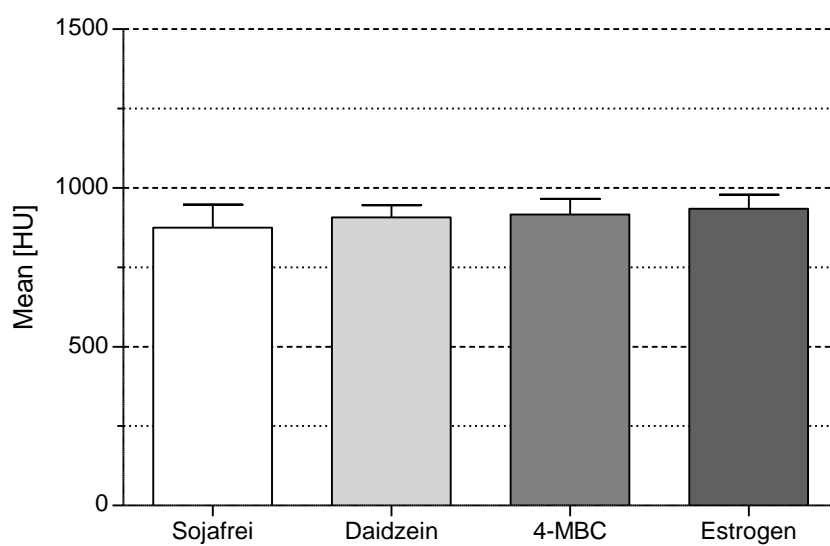


Abb. 16: Dichte des gesamten Corpus vertebrae, KZT

3.1.2.2. Langzeittherapie

Ähnliche Tendenzen wie bei den Kurzzeittieren zeigten sich auch bei der Messungen der Langzeittiere. Die **sojafreien Tiere** wiesen mit 908,00 HU den geringsten Wert auf. Dieser Gruppe schlossen sich die mit **Daidzein** ernährten Tiere mit 928,91 HU an, gefolgt von **4-MBC** mit 967,08 HU. Den höchsten Mittelwert mit 984,22 HU erzielte erneut die Versuchsgruppe deren Nahrung mit **Östrogen** substituiert wurde (Abb. 17).

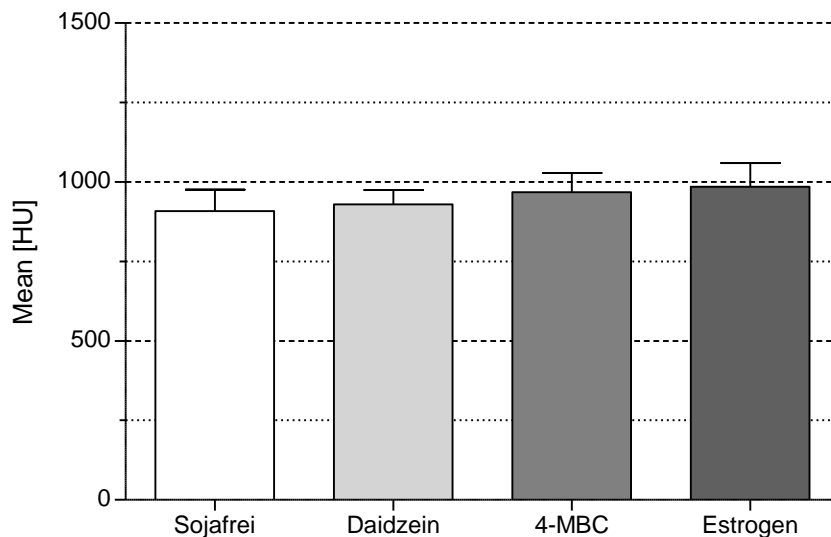


Abb. 17: Dichte des gesamten Corpus vertebrae, LZT

Sowohl in der Kurz- als auch Langzeittherapie zeigte sich eine positive Wirkung des Östrogens auf die Knochendichte. Allerdings ergab sich wie schon in der Volumenmessung des Corpus vertebrae kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

3.1.3. Volumenmessung am Corpus vertebrae im Sagittalschnitt

Neben den Messungen, die am gesamten Corpus vertebrae des ersten LWK durchgeführt wurden, betrachten wir nun einen Teilausschnitt des Knochens. Hierzu wurden wie in Kapitel 2.2.2.1 drei Sagittalschnitte des Corpus vertebrae angefertigt.

3.1.3.1. Kurzzeittherapie

In Abb. 18 sind die Durchschnittsvolumina der Sagittalschnitte der Kurzzeittherapie dargestellt. Die Tiere deren Futter **4-MBC** beinhaltete wiesen mit 5,30 mm³ das größte Volumen auf. Darauf folgte **Östrogen** mit 5,12 mm³ und **Sojafrei** mit 5,09 mm³. Das geringste Volumen besaßen die Tiere deren Nahrung mit **Daidzein** ergänzt wurde.

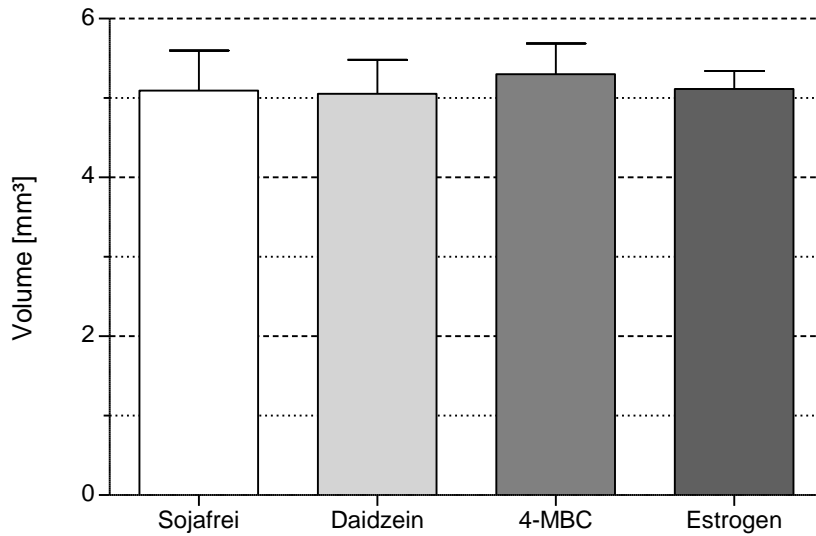


Abb. 18: Volumen der Sagittalschnitte, KZT

3.1.3.2. Langzeittherapie

Bei den länger therapierten Tieren zeigten sich ähnliche Tendenzen. Die Tiere der **4-MBC**-Gruppe wiesen mit $5,31 \text{ mm}^3$ die höchsten Knochenvolumen auf. Danach folgte mit $5,23 \text{ mm}^3$ **Östrogen** gefolgt von **Sojafrei** mit $5,15 \text{ mm}^3$. Die Versuchstiere der **Daidzein**-Gruppe zeigten mit durchschnittlich $5,07 \text{ mm}^3$ erneut die geringsten Werte (Abb. 19).

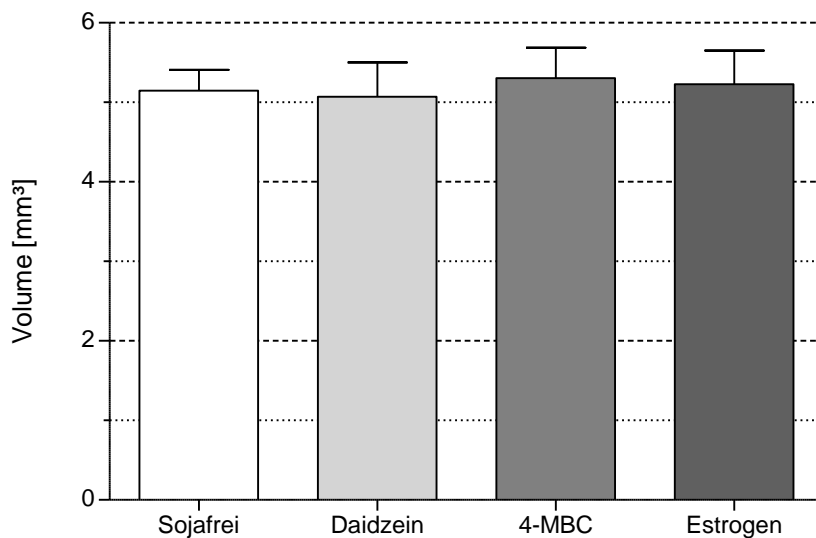


Abb. 19: Volumen der Sagittalschnitte, LZT

Beim Vergleich der Kurzzeit- mit der Langzeittherapie zeigen sich ähnliche Tendenzen. Jedoch erwiesen sich die Ergebnisse, wie schon bei der Volumenmessung des Corpus vertebrae, als nicht signifikant.

3.1.4. Hounsfield-Einheiten der Sagittalschnitte

Auch von den Sagittalschnitten der WK wurde neben dem Volumen die HU bestimmt.

3.1.4.1. Kurzzeittherapie

In Abb. 20 sind die durchschnittlichen HU der einzelnen Versuchsgruppen dargestellt. Die Sprague-Dawley-Ratten der **Sojafrei**-Gruppe zeigten im Sagittalschnitt des 1. LWK mit 798,10 HU die geringsten Werte. Bei den Versuchstieren **Daidzein**-Gruppe wurde ein Mittelwert von 829,00 HU ermittelt. Höhere Werte erzielten **4-MBC** mit 844,00 HU gefolgt **Östrogen** mit 862,20 HU. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen **Sojafrei** und **Östrogen**.

3.1.4.2. Langzeittherapie

Bei der Messung der Langzeittiere wies **Östrogen** mit 924,33 HU ebenfalls die höchsten Werte auf. Darauf folgten absteigend die Tiere deren Nahrung mit **4-MBC** (897,25 HU) und **Daidzein** (872,8 HU) ergänzt wurde. Die Tiere mit den niedrigsten Werten von 834,00 HU, befanden sich in der **Sojafrei**-Gruppe (Abb. 20).

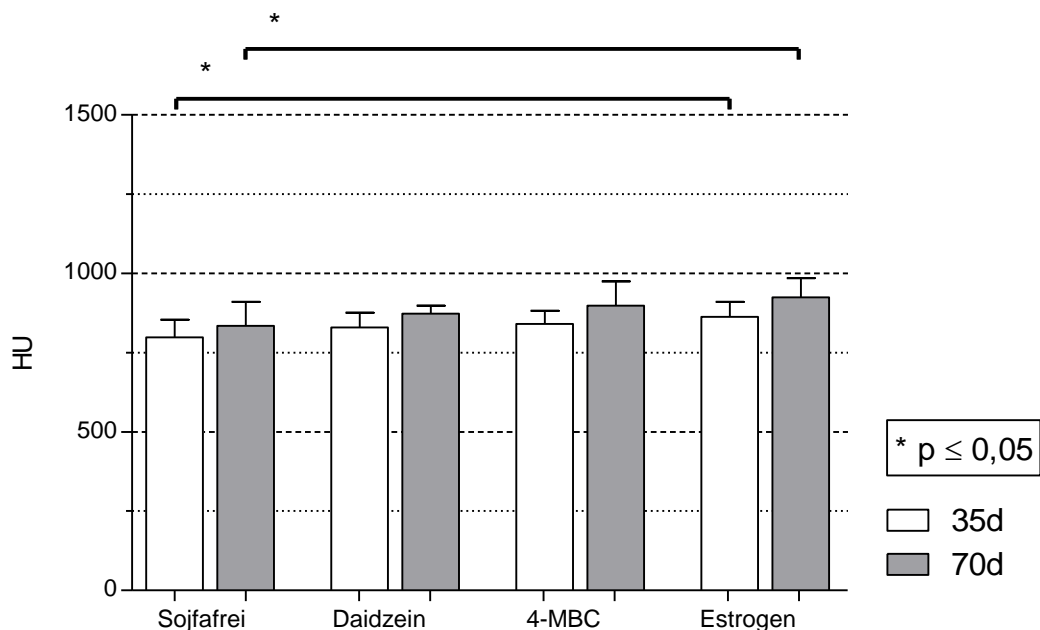


Abb. 20: HU der Sagittalschnitte, KZT und LZT im Vergleich

Die in den Sagittalschnitten durchgeführte Messung zeigte ähnliche Tendenzen wie die zuvor am gesamten Corpus vertebrae erhobene Werte. Anders als in den vorherigen Messungen zeigte sich in der Detailbetrachtung allerdings ein signifikanter Unterschied ($p \leq 0,05$) zwischen **Sojafrei** und **Östrogen**. Dies gilt sowohl für die Kurz- als auch die Langzeittherapie.

3.1.5. Kortikalisdicke

Um einen repräsentativen Mittelwert für die Kortikalisdicke zu ermitteln, wurde die Substantia corticalis im dorsalen Anteil des Medianschnittes an fünf Stellen vermessen.

3.1.5.1. Kurzzeittherapie

Abb. 21 gibt die Werte der durchschnittlichen Breite der Substantia corticalis wieder. Die niedrigsten Werte zeigten die Gruppen deren Nahrung mit **4-MBC** (0,2152 mm) und **Daidzein** (0,2156 mm) ergänzt wurden. Darauf folgte **Östrogen** mit 0,2262 mm sowie **Sojafrei** mit 0,2284 mm. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede.

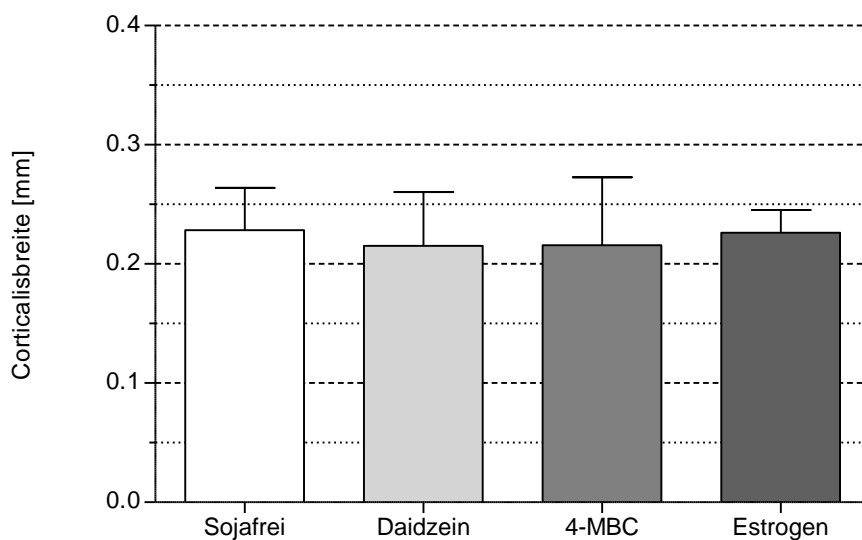


Abb. 21: Kortikalisbreite in 5 Punkten, KZT

3.1.5.2. Langzeittherapie

Die länger therapierten Tiere zeigten deutlichere Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen (Abb. 22). **Sojafrei** wies mit durchschnittlich 0,2208 mm die geringste Breite der Substantia corticalis auf. Darauf folgten **Daidzein** und **4-MBC** mit im Durchschnitt 0,2507 und 0,2517 mm. Den höchsten Mittelwert mit 0,2702 mm zeigten die Tiere, die **Östrogen** erhalten hatten. Der Unterschied zwischen der **Sojafrei** und **Östrogen** erwies sich als signifikant ($p \leq 0,05$).

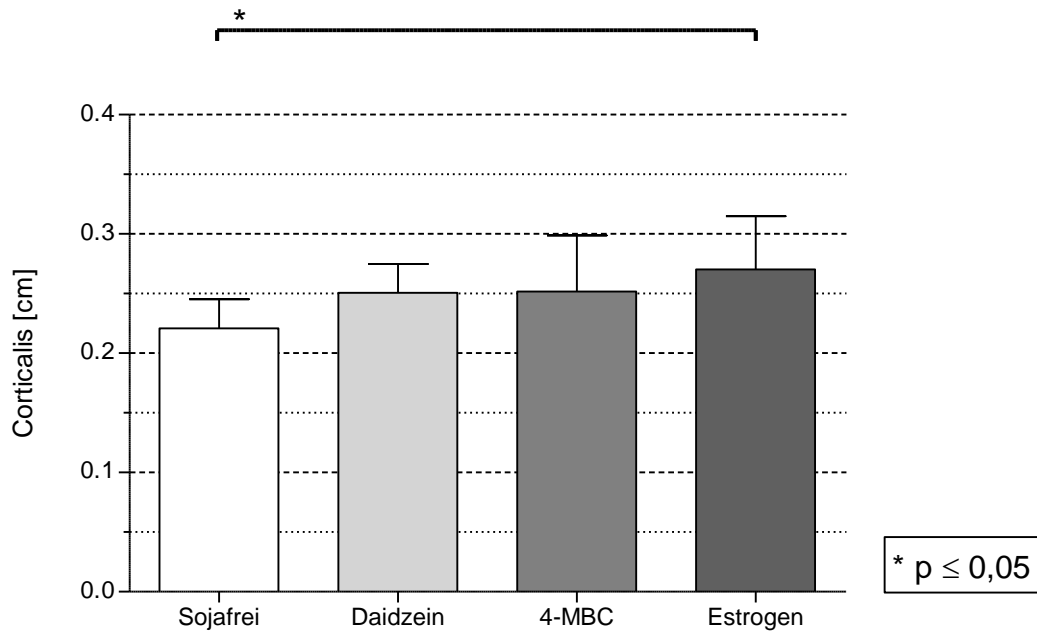


Abb. 22: Kortikalisdicke in 5 Punkten, LZT

3.1.6. Kortikalisdicke im Sagittalschnitt

Um neben der Bestimmung der Kortikalisdicke eine Aussage über die gesamte Substantia corticalis im Sagittalschnitt zu erhalten wurde diese, wie in Kapitel 2.2.2.4 beschrieben, vermessen.

3.1.6.1. Kurzzeittherapie

Die Kortikalisdicke war bei allen Gruppen annähernd gleich. Die **Sojafrei** ernährten Tiere zeigten mit Werten von durchschnittlich 5,05 mm² die kleinste Fläche. Darauf folgten **4-MBC** mit 5,17 mm² und Östrogen mit 5,22 mm². Die höchsten Mittelwerte wurden mit 5,24 mm² in der **Daidzein** Gruppe gemessen (Abb. 23).

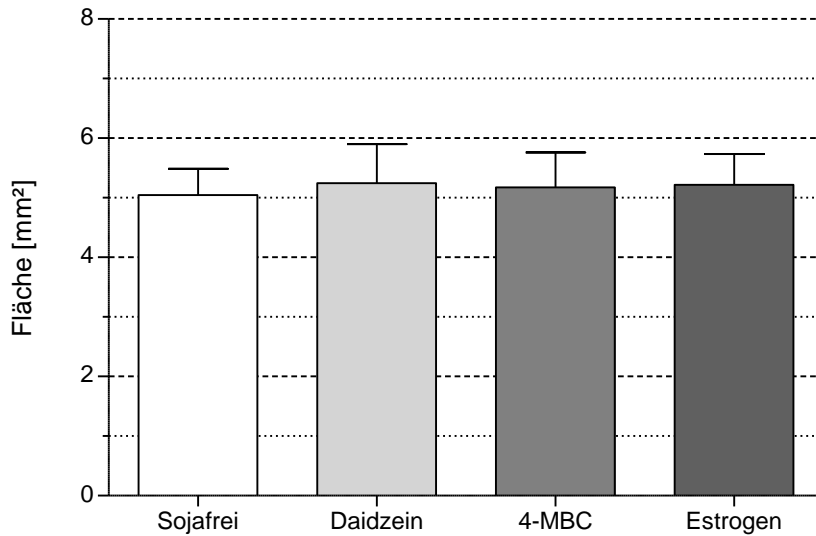


Abb. 23: Fläche der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, KZT

3.1.6.2. Langzeittherapie

In der Langzeittherapie zeigte sich eine tendenzielle Zunahme der durchschnittlichen Fläche von **4-MBC** (5,96 mm²) und **Östrogen** (6,04 mm²) (Abb. 24). Die sojafrei ernährten Tiere wiesen mit durchschnittlich 5,19 mm² die kleinste kortikale Fläche auf. Gering erhöhte Werte zeigte **Daidzein** mit 5,30 mm².

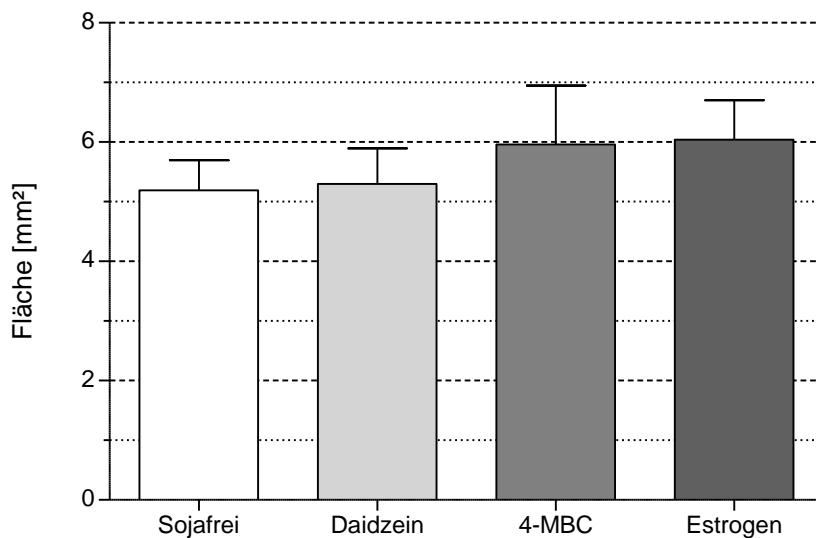


Abb. 24: Fläche der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, LZT

In der Langzeittherapie zeigten sich deutliche Unterschiede vor allem zwischen **Östrogen** und **Sojafrei**. Aufgrund der hohen SD ist dieser Unterschied nicht signifikant.

3.1.7. Relative Fläche der Substantia corticalis

Um eine falsch hohe oder niedrige Messung der Substantia corticalis durch insgesamt besonders große bzw. kleine Wirbelkörper auszuschließen, wurde die Fläche der Substantia corticalis durch das jeweilige Volumen des Corpus vertebrae geteilt. Bei der Auswertung der relativen Fläche der Substantia corticalis zeigt sich die gleiche Reihenfolge wie bei der Messung der Kortikalisfläche. Auch hier sind die Mittelwerte der einzelnen Gruppen angegeben.

3.1.7.1. Kurzzeittherapie

Die **sojafrei** ernährten Tiere zeigten mit 0,0876/mm die geringste relative Kortikalisfläche. Darauf folgten mit durchschnittlich 0,0897/mm und 0,0939/mm **4-MBC** und **Östrogen**. Die höchsten Werte mit 0,0950/mm zeigten auch hier die Versuchstiere welche zusätzlich **Daidzein** erhielten (Abb. 25).

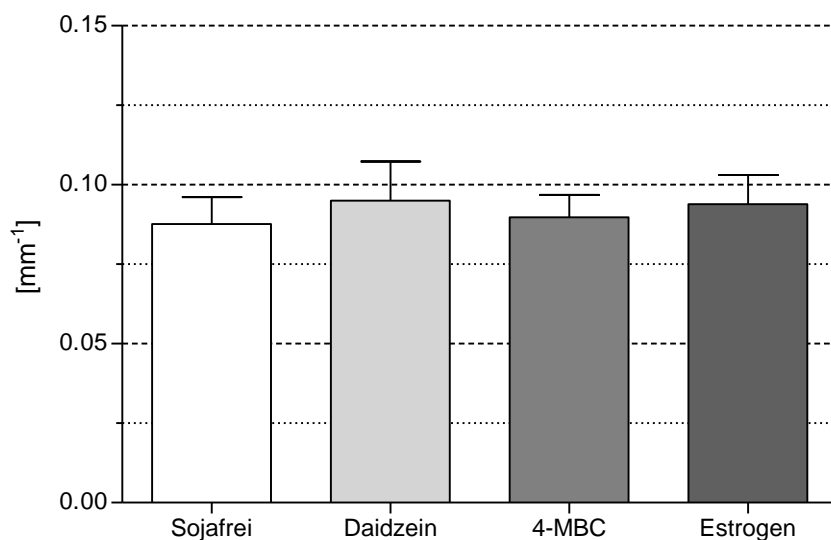


Abb. 25: Relative Fläche der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, KZT

3.1.7.2. Langzeittherapie

Die Gruppe **Sojafrei** zeigte mit durchschnittlich 0,0938/mm die geringsten Werte. Höher lagen **Daidzein** mit 0,0976/mm gefolgt von **4-MBC** mit 0,0976/mm. Die durchschnittlich höchsten Werte wies die **Östrogen**-Gruppe mit 0,1804/mm auf (Abb. 26).

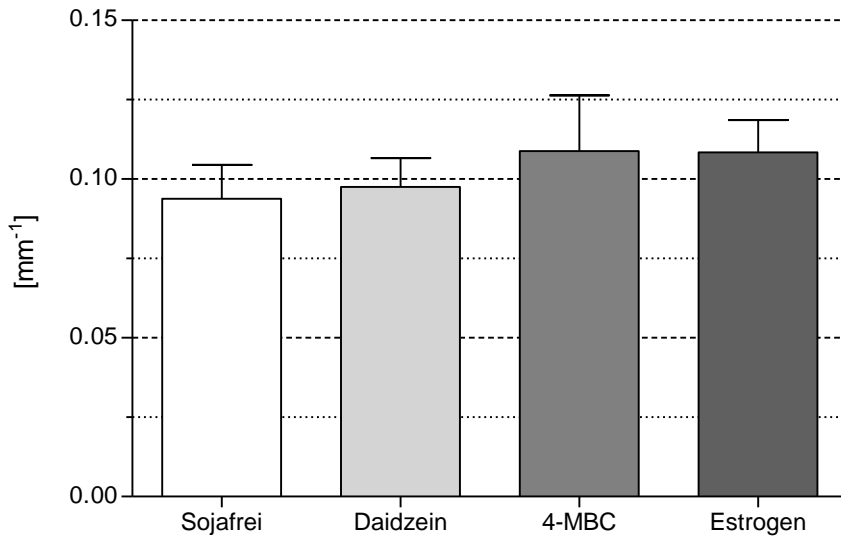


Abb. 26: Relative Kortikalisfläche im Sagittalschnitt, LZT

In der Langzeittherapie zeigten sich deutliche Unterschiede vor allem der **Östrogen** und **4-MBC**-Gruppe in Bezug zu **Sojafrei**. Allerdings sind diese nicht als signifikant zu werten.

3.1.8. Volumen der Substantia spongiosa im Sagittalschnitt

Um den spongiösen Anteil des Knochens losgelöst von den restlichen Knochenstrukturen zu analysieren, wurde die Darstellung und Messung auf Werte zwischen 165 und 1136 HU begrenzt.

3.1.8.1. Kurzzeittherapie

Die durchschnittlichen Volumina der einzelnen Gruppen sind in Abb. 27 wiedergegeben. Die **Östrogen**-Gruppe wies mit 4,05 mm³ das geringste Volumen auf. Darauf folgen **Daidzein** mit 4,18 mm³, gefolgt von **Sojafrei** mit 4,30 mm³. Die höchsten Werte zeigte die **4-MBC**-Gruppe mit einem Volumen von 4,34 mm³.

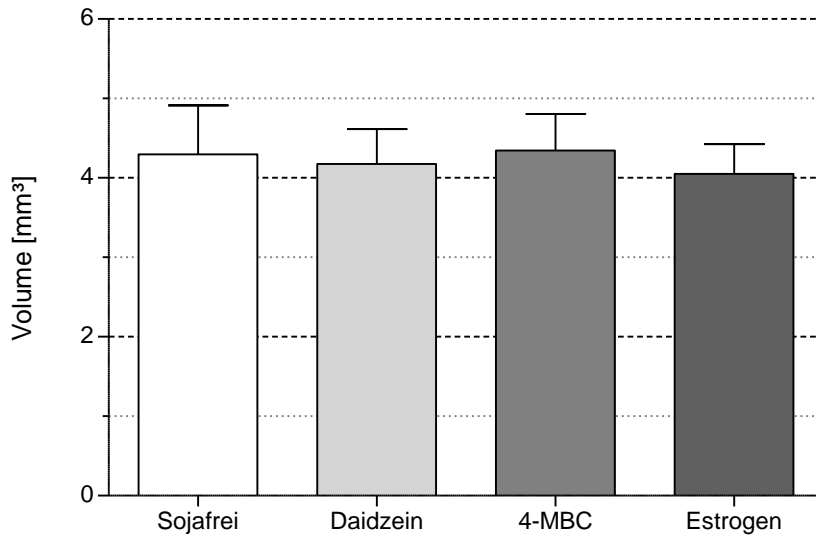


Abb. 27: Volumen der Substantia spongiosa, KZT

3.1.8.2. Langzeittherapie

In Abb. 28 zeigt die **Östrogen**-Gruppe auch in der Langzeittherapie mit 3,75 mm³ die geringsten Werte. Darauf folgen **Daidzein** und **4-MBC** mit 3,98 mm³ und 4,06 mm³. Das durchschnittlich größte Volumen besitzen die **sojafrei** ernährten Tiere mit 4,19 mm³.

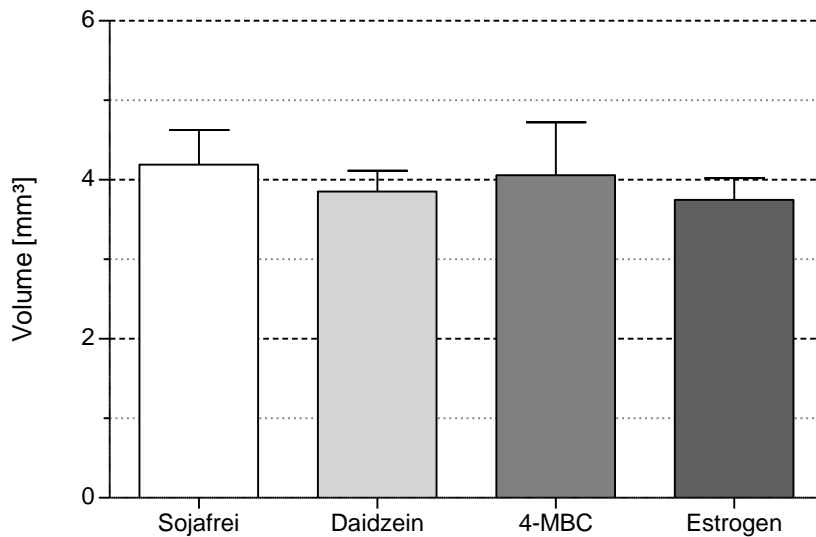


Abb. 28: Volumen der Substantia spongiosa, LZT

Sowohl in der Kurz- als auch der Langzeittherapie lassen sich ähnliche Tendenzen erkennen. Allerdings sind diese Unterschiede als nicht signifikant zu werten.

3.1.9. HU der Spongiosa im Sagittalschnitt (Messbereich 165 – 1136 HU)

Neben dem Volumen wurde auch die Dichte des spongiösen Anteils des Knochens im Sagittalschnitt gemessen.

3.1.9.1. Kurzzeittherapie

Die **sojafrei** ernährten Tiere wiesen mit durchschnittlich 698,80 HU die mit Abstand niedrigsten Dichtewerte auf. Dem schließt sich **Daidzein** mit 724,00 HU, gefolgt von **Östrogen** mit 730,09 HU an. Die mit zusätzlich **4-MBC** ernährten Tiere hatten mit durchschnittlich 730,09 HU die höchsten Dichtewerte (Abb. 29).

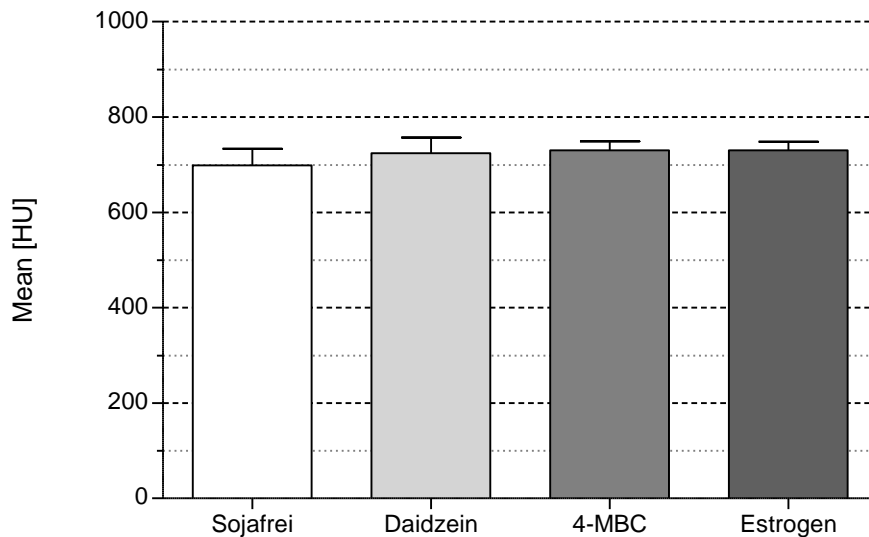


Abb. 29: HU der Substantia spongiosa, KZT

3.1.9.2. Langzeittherapie

Wie in Abb. 30 ersichtlich zeigte sich bei dieser Messung eine Zunahme der durchschnittlichen Dichtewerte von **Sojafrei** über **Daidzein** und **4-MBC** bis **Östrogen**. Die **sojafrei** ernährte Gruppe wiesen mit durchschnittlich 719,89 HU die geringsten Dichtewerte auf. Dem folgt **Daidzein** mit 737,20 HU und **4-MBC** mit 747,67 HU. Den höchsten Durchschnittswert der Messung erzielte die **Östrogen**-Gruppe mit 752,15 HU.

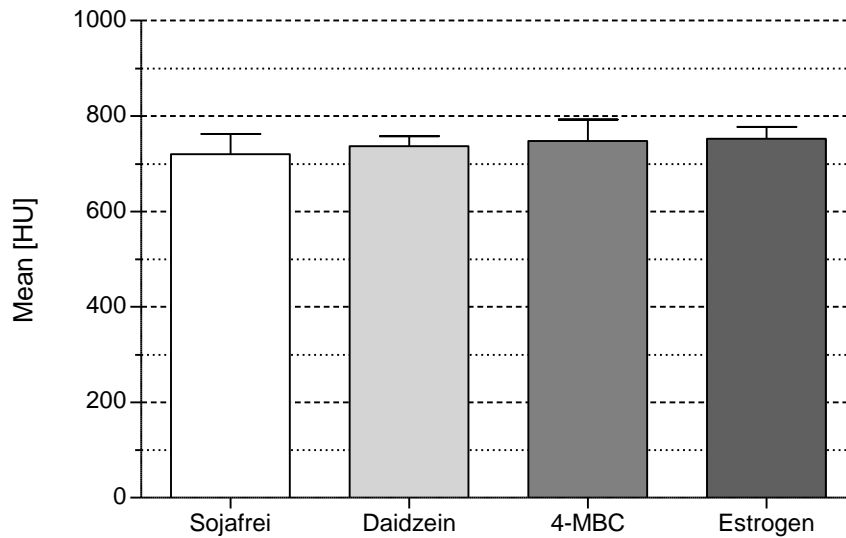


Abb. 30: HU der Substantia spongiosa, LZT

Gleichsam der Volumenmessung im Sagittalschnitt, lassen sich auch bei der Dichtemessung Tendenzen der einzelnen Gruppen erkennen. Diese Unterschiede sind allerdings nicht signifikant.

3.1.10. Volumen der Kortikalis im Sagittalschnitt (Messbereich 1136 – 2000 HU)

Neben dem spongiösem Anteil des Knochens wurde auch die Substantia corticalis losgelöst vom restlichen Knochengewebe betrachtet. Hierzu wurde die Darstellung und Messung auf Werte zwischen 1136 und 2000 HU begrenzt.

3.1.10.1. Kurzzeittherapie

Wie in der Abb. 31 dargestellt, nehmen die durchschnittlichen Volumina von **Sojafrei** über **Daidzein** und **4-MBC** bis **Östrogen** zu. **Sojafrei** wies ein Volumen von $0,8 \text{ mm}^3$ auf, gefolgt von **Daidzein** mit $0,87 \text{ mm}^3$ und **4-MBC** mit $0,96 \text{ mm}^3$. Die Gruppe deren Nahrung mit **Östrogen** ergänzt wurde erzielte mit $1,07 \text{ mm}^3$ das höchste Volumen.

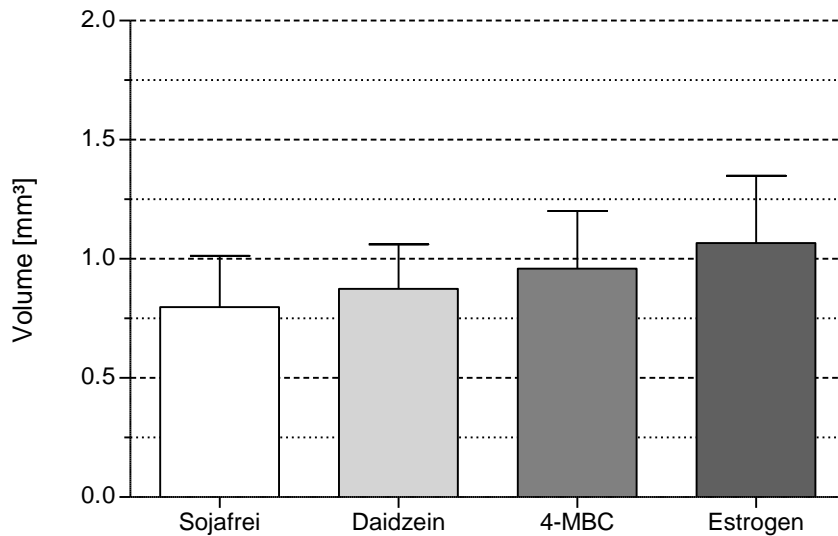


Abb. 31: Volumen der Substantia corticalis, KZT

3.1.10.2. Langzeittherapie

Auch bei den langzeittherapierten Tieren zeigten die durchschnittlichen Volumina der einzelnen Gruppen dieselben Differenzen. **Sojafrei** wies mit 0,98 mm³ das geringste Volumen auf. Danach folgte **Daidzein** und **4-MBC** mit 1,15 mm³ und 1,27 mm³. Die höchsten Volumenwerte hatten die mit **östrogenhaltigem** Futter ernährten Ratten mit 1,59 mm³. Die Differenz des Volumens der Substantia corticalis zwischen **Sojafrei** und **Östrogen**, erwies sich mit $p \leq 0.001$ als sehr signifikant.

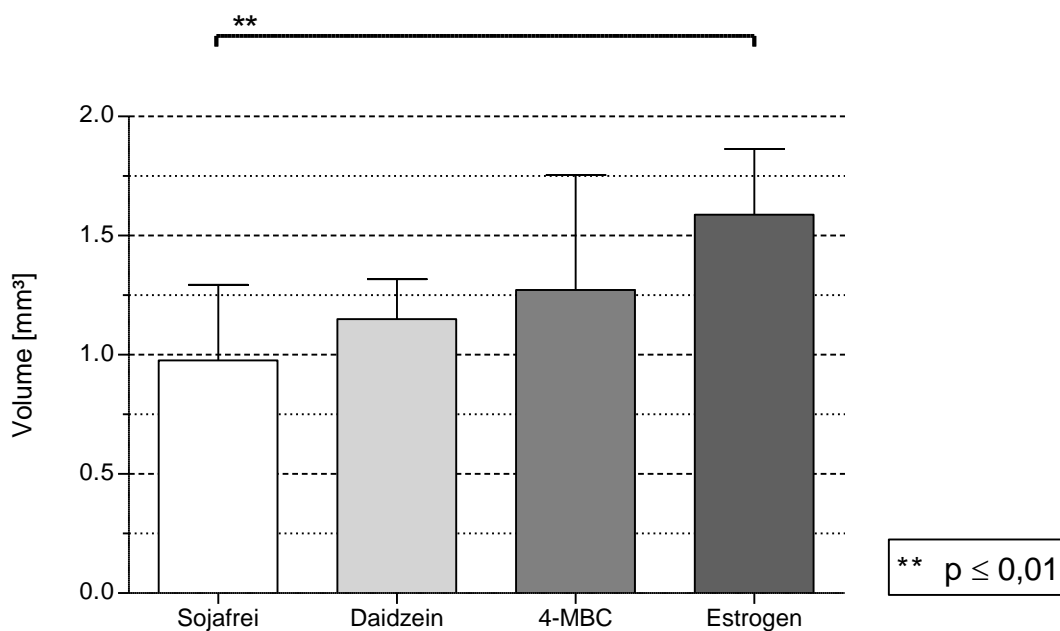


Abb. 32: Volumen der Substantia corticalis LZT

In der Kurzzeittherapie lassen sich wie aus Abb. 29 ersichtlich schon klare Unterschiede in der Strahlenschwächung der einzelnen Gruppen erkennen. Allerdings zeigten, ähnlich der manuellen Vermessung der Substantia corticalis in 5 Punkten, nur die Ergebnisse der Langzeittherapie signifikante Unterschiede zwischen **Sojafrei** und **Östrogen** (Abb. 22 und Abb. 32).

3.1.11. HU der Kortikalis im Sagittalschnitt (Messbereich von 1136 – 2000 HU)

Auch hier wurde neben den Volumenmessungen eine separate HU-Messung der Pars compacta durchgeführt.

3.1.11.1. Kurzzeittherapie

In Abb. 33 zeigt sich sowohl in der KZT als auch in der LZT eine Zunahme der Dichtewerte von **Sojafrei** über **Daidzein** und **4-MBC** bis **Östrogen**. Die ausschließlich **sojafrei** ernährten Tiere wiesen mit 1218,60 HU die geringsten Werte auf. Darauf folgte **Daidzein** und **4-MBC** mit 1324,50 und 1330,36 HU. Den höchsten Wert mit 1356,60 HU zeigten die mit **Östrogen** ernährten Tiere.

3.1.11.2. Langzeittherapie

Die Auswertung der Dichte der Substantia corticalis im Sagittalschnitt zeigte in der Langzeittherapie die gleichen Tendenzen wie zuvor in der Kurzzeittherapie. Die niedrigsten Mittelwerte wies mit 1337,56 HU die **Sojafrei**-Gruppe auf. Darauf folgte **Daidzein** mit 1344,70 HU und **4-MBC** mit 1365,00 HU. Die höchsten Dichtewerte hatten, wie in der Kurzzeittherapie, die **Östrogensubstituierten**-Tiere mit 1370,86 HU.

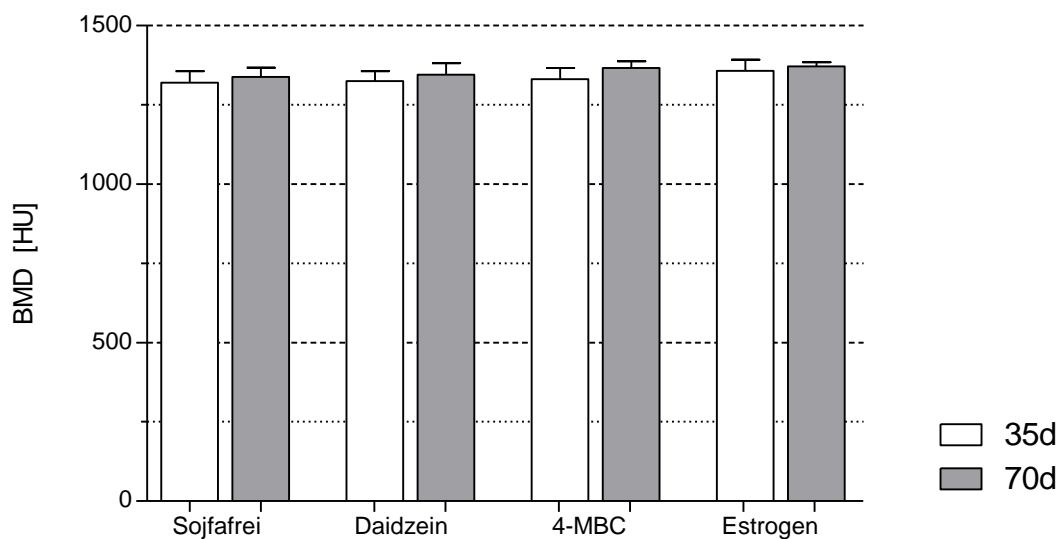


Abb. 33: Dichte der Substantia corticalis im Sagittalschnitt, KZT und LZT

Hier waren in der Kurz und Langzeittherapie die gleichen Tendenzen erkennbar. Allerdings waren die Unterschiede in den Gruppen nicht signifikant.

3.2. Veraschung zur Bestimmung der Knochenmineraldichte

Bei den in der Veraschung erhobenen Daten interessiert vor allem die Veraschungsdichte, welche mit der Formel 4 berechnet wurde.

Formel 4
$$\rho = m^{\text{Ash}} / V^{\text{wk}}$$

mit ρ Veraschungsdichte

m^{Ash} Gewicht nach Veraschung

V^{wk} Volumen des WK vor Veraschung.

3.2.1. Kurzzeittherapie

Bei der Veraschung der 3. LWK zeigte sich, wie aus Abb. 34 ersichtlich, eine Zunahme der durchschnittlichen BMD von **Sojafrei** über **Daidzein** und **4-MBC** bis **Östrogen**. Die LWK der **sojafrei** ernährten Versuchstiere ergaben mit einer BMD von $0,87 \text{ g/cm}^3$ die geringsten Werte. Darauf folgten mit $1,00 \text{ g/mm}^3$ die Tiere der **Daidzein**-Gruppe. Die zweithöchste BMD mit $1,07 \text{ g/mm}^3$ zeigte **4-MBC**. Die höchste Dichte mit $1,09 \text{ g/cm}^3$ ergab die Auswertung der **Östrogen**-Gruppe mit einem signifikanten Unterschied ($p \leq 0,05$) zu den **sojafrei** ernährten Versuchstieren.

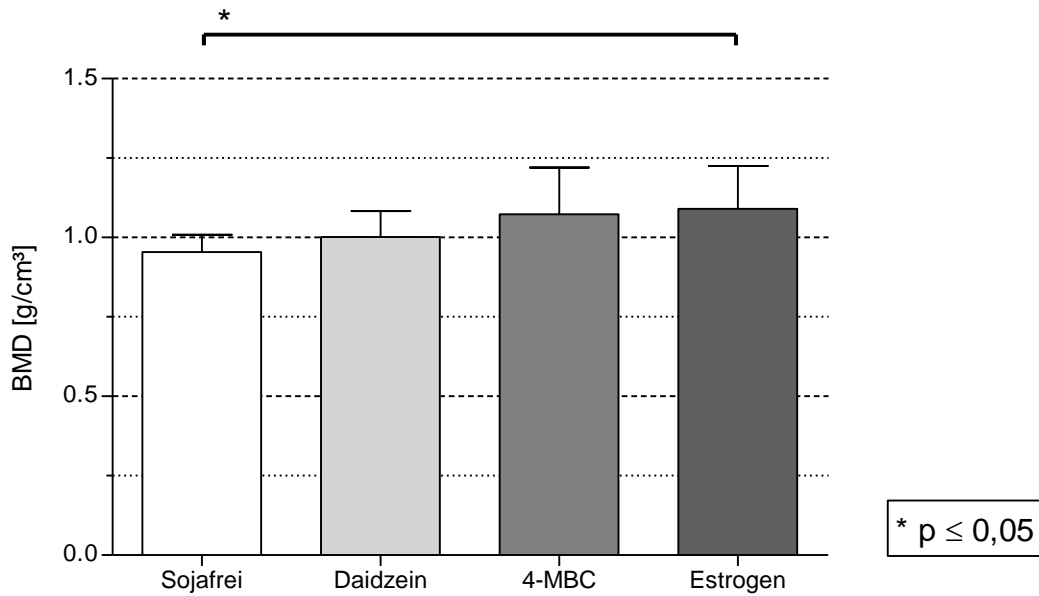


Abb. 34: BMD nach Veraschung, KZT

3.2.2. Langzeittherapie

Die Untersuchung der langzeittherapierten Tiere zeigte wie schon bei den Kurzzeittherapierten eine Zunahme der BMD von **Sojafrei** über **Daidzein** und **4-MBC** bis **Östrogen**. Dies ist aus der Abb. 35 ersichtlich, in der die durchschnittliche BMD angegeben ist. In der Langzeittherapie zeigten die **sojafrei** ernährten Ratten mit $0,997 \text{ g/cm}^3$ den niedrigsten Wert. Darauf folgt **Daidzein** mit $1,09 \text{ g/cm}^3$ und **4-MBC** mit $1,11 \text{ g/cm}^3$. Die höchste BMD mit $1,18 \text{ g/cm}^3$ zeigte erneut die **Östrogen**-Gruppe. Der Unterschied zwischen **Östrogen** und **Sojafrei** ist mit $p \leq 0,05$ signifikant.

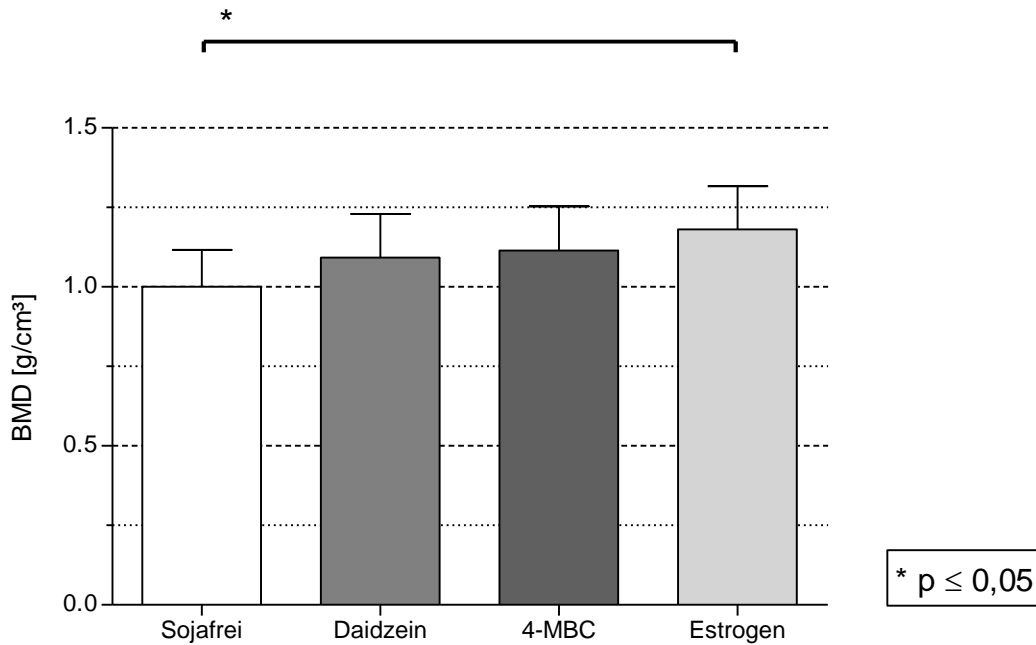


Abb. 35: BMD nach Veraschung, LZT

Im Goldstandard, der Veraschung, zeigten sich sowohl in der Kurz- als auch Langzeittherapie die gleichen Tendenzen, wie bei der Dichtemessungen der fpVCT-Daten im Sagittalschnitt.

3.3. Relative Variation

Zur besseren Vergleichbarkeit der gewonnenen Datensätze aus der Veraschung und dem fpVCT werden die Ergebnisse in relativer Variation zu einem Basiswert, der mit 100 % gleichgesetzt wird, dargestellt. Der Basiswert wurde in der Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** in der Veraschungsdichte und der MEAN-HU-Messung am Corpus vertebrae separat in der KZT und LZT erhoben. Die relative Variation wird in % angegeben und errechnet sich dann wie folgt:

Formel 5 $RV = (Dn - MW^{Ko}) / MW^{Ko} * 100$

mit RV Relative Variation [%]

Dn Veraschungsdichte

MW^{Ko} Mittelwert Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei**.

3.3.1. Relative Variation der Mean-HU-Messung am Corpus vertebrae

3.3.1.1. Kurzzeittherapie

In der Auswertung der Relativen Variation beträgt der Basiswert 874,8 HU. Somit beträgt die relative Variation der Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** 0 %. Darauf folgen **Daidzein** und **4-MBC** mit 3,71 und 4,67 %. Die höchsten Werte weist die Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** mit 6,8 % auf. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (Abb. 36).

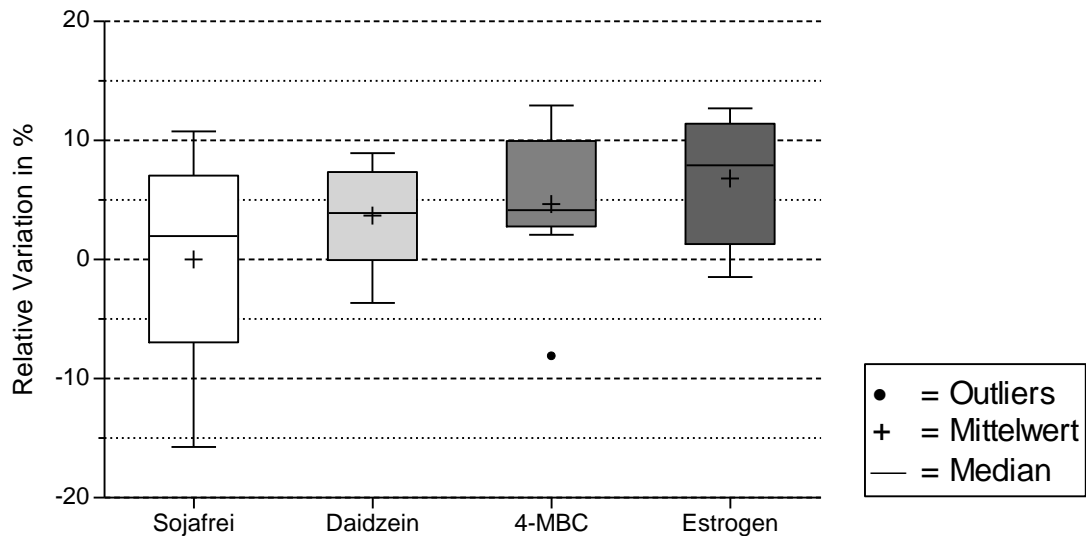


Abb. 36: Relative Variation der HU, KZT

3.3.1.2. Langzeittherapie

In der Langzeittherapie liegt der Basiswert bei 908 HU. **Sojafrei** weist mit 0 % die geringste **Östrogen** mit 8,39 % die höchste relative Variation auf. Dazwischen liegen die Werte von **Daidzein** und **4-MBC** mit 2,3 und 6,51 %. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (Abb. 37).

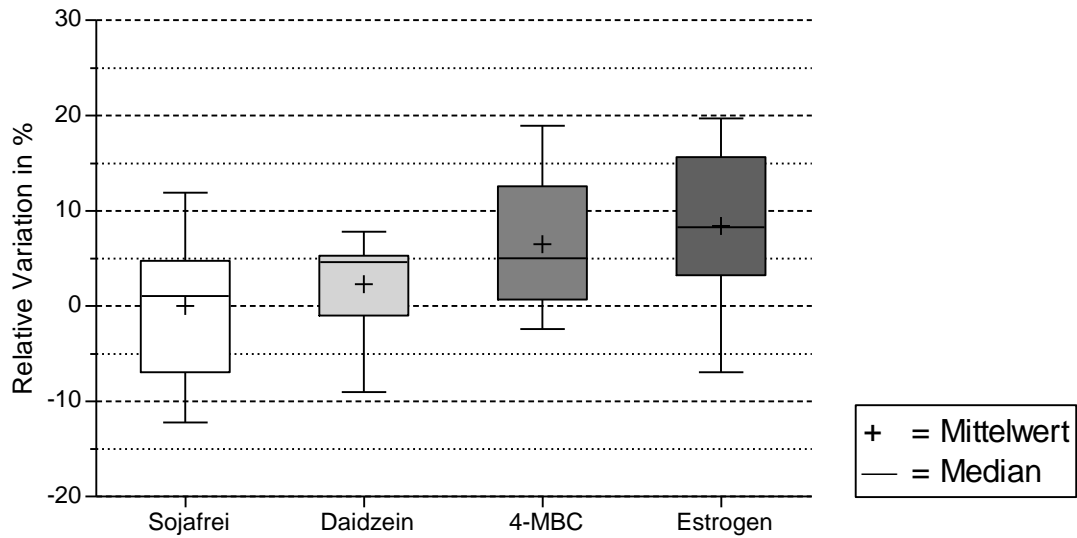


Abb. 37: Relative Variation der HU, LVT

3.3.2. Relative Variation der Veraschungsdichte

3.3.2.1. Kurzzeittherapie

In Abb. 38 ist eine aufsteigende Tendenz der relativen Variation von Gruppe eins bis vier ersichtlich. Der Basiswert ist die durchschnittliche Veraschungsdichte der Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei**. Er beträgt $0,95 \text{ g/cm}^3$ und wurde gleich 0 % gesetzt. Darauf folgen **Daidzein** und **4-MBC** mit 5,2 und 9,66 %. Die höchsten Werte weist die Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** mit 14,48 % auf. Die Unterschiede zwischen **Sojafrei** und **Östrogen** sind signifikant.

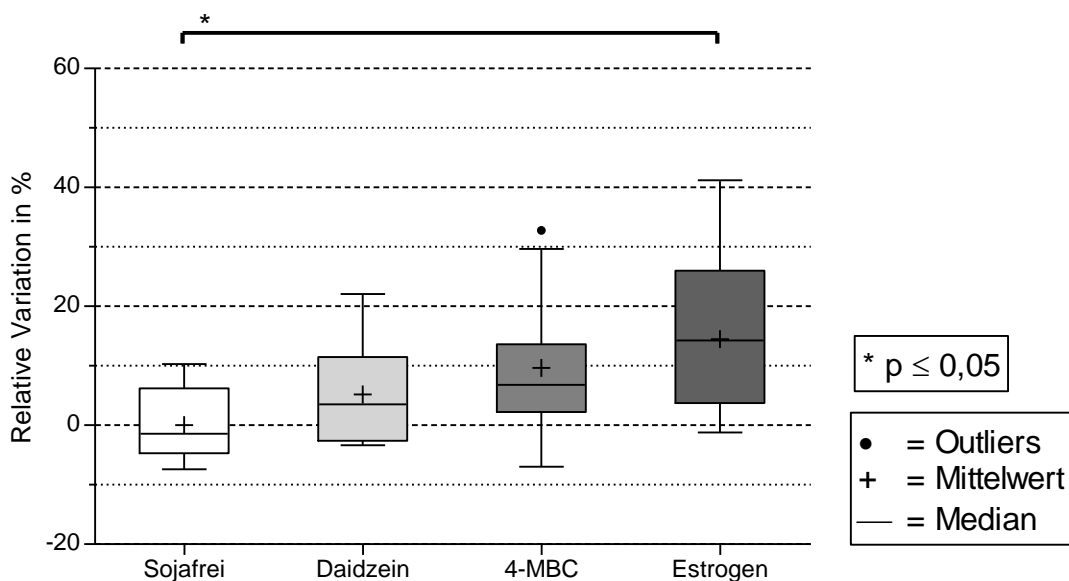


Abb. 38: Relative Variation der Veraschungsdichte, KZT

3.3.2.2. Langzeittherapie

In der Langzeittherapie beträgt der Basiswert $1,00 \text{ g/cm}^3$. **Sojafrei** hat mit 0 % die niedrigsten Werte. Darauf folgen **Daidzein** und **4-MBC** mit 9,24 % und 11,22 %. Die höchsten Werte wurden in der Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** mit 18,02 % gemessen. Die Unterschiede zwischen **Sojafrei** und **Östrogen** sind signifikant (Abb. 39).

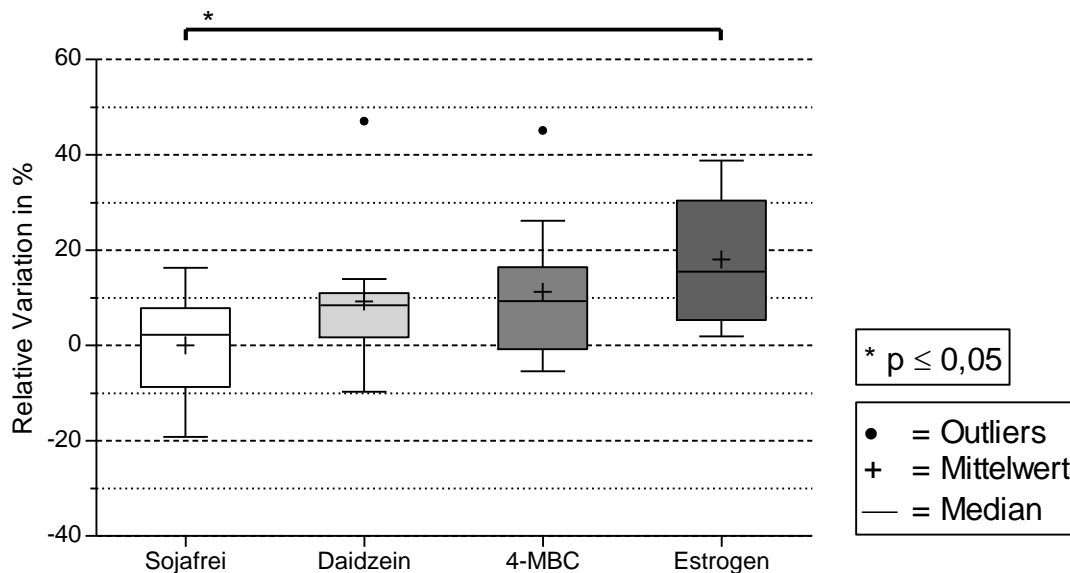


Abb. 39: Relative Variation der Veraschungsdichte, LZT

3.3.3. Gegenüberstellung der relativen Variation der Mean-HU-Messung des Corpus vertebrae und der Veraschungsdichte (BMD)

Zur besseren Vergleichbarkeit der gewonnenen Datensätze aus der Veraschung und dem fpVCT werden die Ergebnisse der relativen Variation gegenübergestellt.

3.3.3.1. Kurzzeittherapie

Der Basiswert beträgt bei der KZT, im fpVCT $874,80 \text{ HU}$ und in der Veraschung $0,95 \text{ mg/cm}^3$. Bei allen Gruppen fiel die Streuung der Werte sowohl in den negativen als auch positiven Bereich. Wenn man nun die Werte der relativen Variation der Veraschungsdichte und der im fpVCT gemessenen HU wie in Abb. 40 im Vergleich betrachtet, fällt die aufsteigende Tendenz der Gruppen zwei bis vier im Vergleich zur Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** auf. **Sojafrei** hat sowohl in der Messung am fpVCT als auch in der Veraschung die geringsten Mittelwerte $0,0/1,75 \%$. Darauf folgt **Daidzein** mit $3,71/5,2 \%$ und **4-MBC** mit $4,67/9,66 \%$. Die Gruppe mit den höchsten Mittelwerten ist die Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** mit $6,80/14,48 \%$. In der Gruppe **Sojafrei** und **Daidzein** liegen die relativen Werte

der am fpVCT gemessen HU 1,75/1,49 % oberhalb der Veraschungsdichte. In **4-MBC** und **Östrogen** war die relative Varianz der Veraschungsdichte höher (3,00/5,69 %).

Die Differenz der relativen Varianz der Veraschungsdichte der Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** zu der Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** sind sowohl in der Veraschung als auch der HU-Messung signifikant.

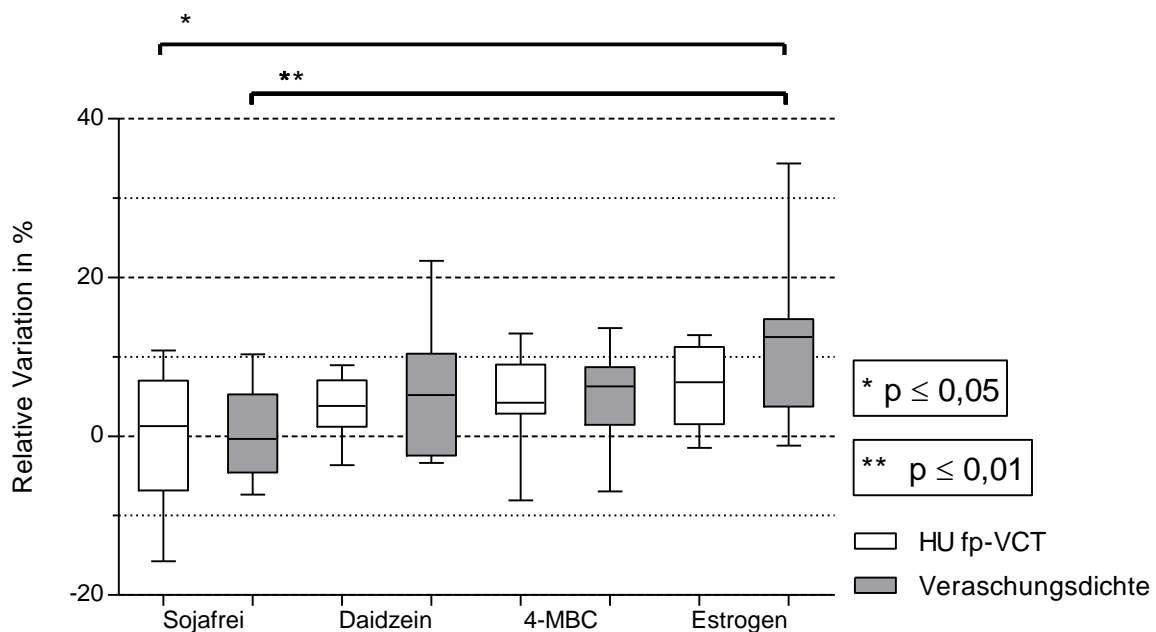


Abb. 40: Gegenüberstellung der relativen Variation (%) der mittels fpVCT gemessenen HU und der Veraschungsdichte der KZT in einer Box-Plot-Darstellung

3.3.3.2. Langzeittherapie

In der LZT beträgt der Basiswert, bei der Hounsfieldmessung 908 HU und in der Veraschung 1,00118 $\mu\text{g}/\text{cm}^3$. Auch in dieser Gegenüberstellung zeigt sich eine Zunahme der relativen Variation von von **Sojafrei** über **Daidzein** und **4-MBC** bis **Östrogen**. **Sojafrei** zeigt sowohl in der HU-Messung, als auch in der Veraschungsdichte die geringste relative Variation mit 0 %. Darauf folgt **Daidzein** mit 2,30/9,24 % und **4-MBC** mit 6,51/11,22 %. Die Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** weist mit 8,39/18,02 % den höchsten Mittelwert auf. Anzumerken ist, dass in der LZT die Veraschungswerte durchschnittlich höher als in der HU-Messung ausfallen. Die Unterschiede zwischen den Veraschungswerten von **Östrogen** und **Sojafrei** (HU + Veraschungsdichte) und **Daidzein** (Veraschungsdichte) sind signifikant.

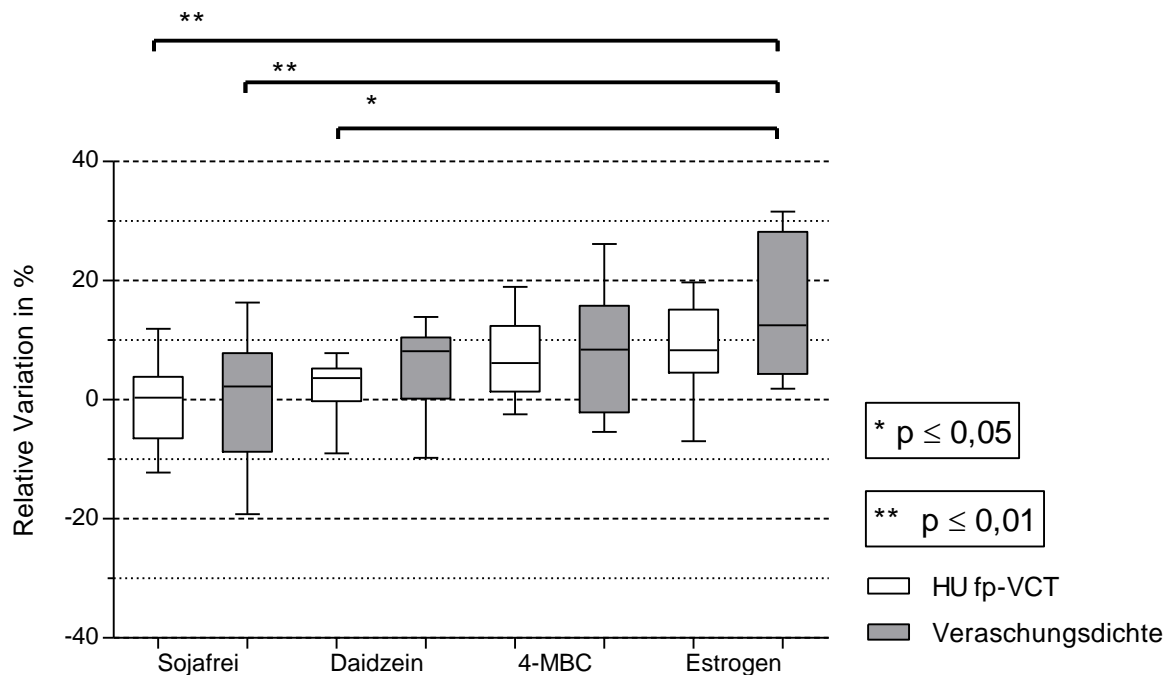


Abb. 41: Gegenüberstellung der relativen Variation (%) der mittels fpVCT gemessenen HU und der Veraschungsdichte der LZT in einer Box-Plot-Darstellung

3.3.4. Umrechnung der HU in Dichtewerte

Um eine bessere Vergleichbarkeit der im fpVCT erhobenen HU mit den Ergebnissen aus der Veraschung zu erreichen, mussten die HU in Massendichte [g/cm^3] umgerechnet werden. Dafür wurde bei jeder Aufnahme ein Hydroxylapatit-Phantom mitgescannt. Die Umrechnung erfolgte über Formel 3, deren Herleitung in Kapitel 2.2.6 (S. 32) beschrieben ist.

3.3.5. Vergleich der fpVCT-BMD mit der Veraschungsdichte

3.3.5.1. Kurzzeittherapie

Wenn man beide Methoden in einem Diagramm vergleicht (Abb. 42) fällt auf, dass die fpVCT-BMD im Durchschnitt 67 % unter der Veraschungsdichte liegt. Trotz des großen Abstands sind in den Daten der fpVCT-BMD und der Veraschungsdichte die gleichen Tendenzen zu erkennen. Die Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** zeigt sowohl in der Messung der fpVCT-BMD als auch der Veraschungsdichte die niedrigsten Werte ($0,33/0,95 \text{ g}/\text{cm}^3$). Darauf folgen **Daidzein** ($0,34/1,00 \text{ g}/\text{cm}^3$) und **4-MBC** ($0,34/1,07 \text{ g}/\text{cm}^3$). Die Gruppe mit der höchsten durchschnittlichen Massendichte ($0,35/1,09 \text{ g}/\text{cm}^3$) ist die Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen**. Die Unterschiede zwischen der Veraschungsdichte von **Östrogen** zu **4-MBC** und **Sojafrei** sind signifikant ($p \leq 0,05$).

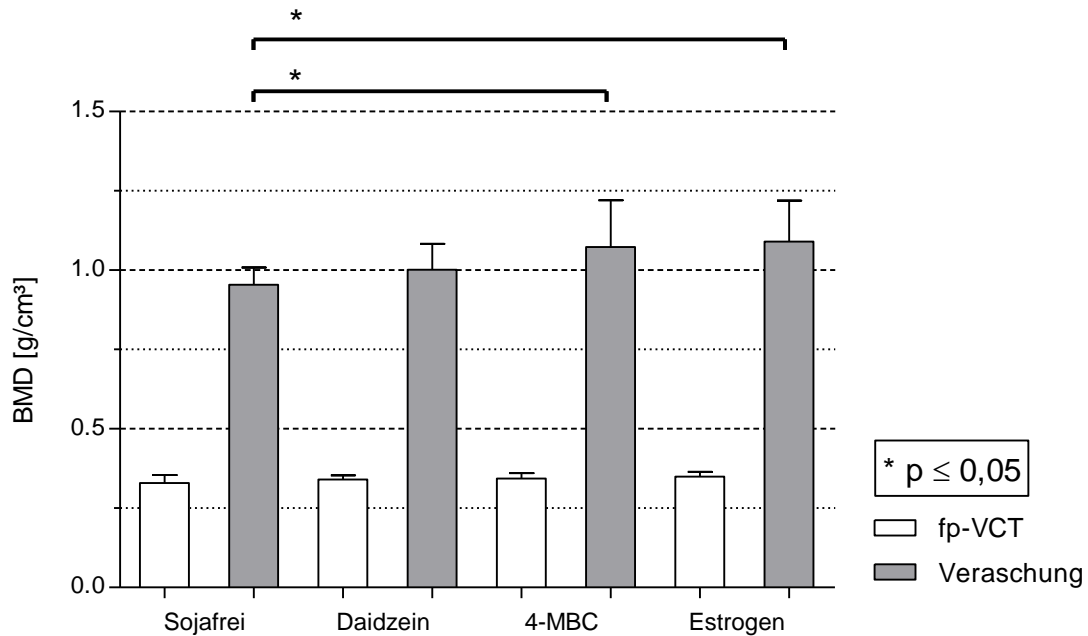


Abb. 42: Gegenüberstellung der fpVCT-BMD und der Veraschungsdichte, KZT

3.3.5.2. Langzeittherapie

In der der Langzeittherapie (Abb. 43) zeigten sich ähnliche Tendenzen wie in der Kurzzeittherapie. Die fpVCT-BMD lag über alle Gruppen gerechnet im Schnitt 67,2 % unter der Veraschungsdichte. Die Gruppe **Sojafrei** wies in der fpVCT-BMD und Veraschungsdichte mit 0,35/1,00 g/cm³ die durchschnittlich niedrigsten Werte auf. Darauf folgte **Daidzein** mit durchschnittlich 0,35/1,09 g/cm³ und **4-MBC** mit durchschnittlich 0,36/1,11 g/cm³. Die höchste Massendichte zeigte **Östrogen** mit 0,37/1,18 g/cm³. Die Unterschiede in der Veraschungsdichte zwischen der Negativ-Kontrollgruppe **Sojafrei** und der Positiv-Kontrollgruppe **Östrogen** sind signifikant ($p \leq 0,05$).

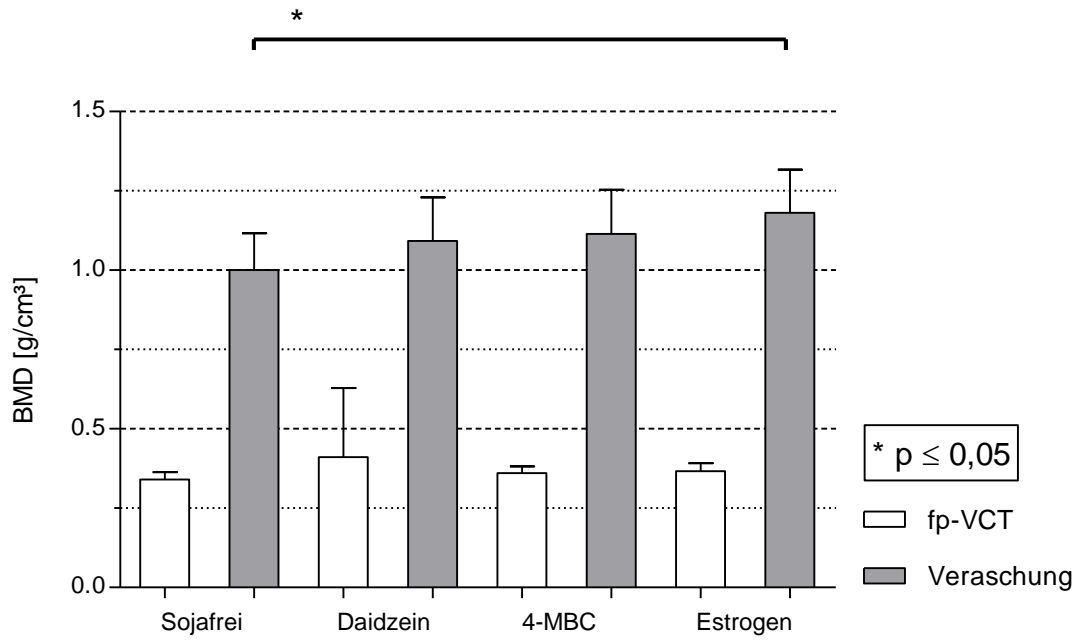


Abb. 43: Gegenüberstellung der fpVCT-BMD und der Veraschungsdichte, LZT

4. Diskussion

Die Osteoporose gehört zu den gravierendsten Problemen östrogenmangelinduzierter Erkrankungen der postmenopausalen Frau. Bislang gibt es keine zuverlässige non-invasive Untersuchungsmöglichkeit, um sowohl den Verlauf der Osteoporose selbst als auch den der eingeleiteten Therapie zu überwachen. Mit dem fpVCT sind in vivo Kontrollen, wenn auch bisher nur experimentell am Tier, möglich. Dies ermöglicht Einsicht in morphologische Veränderungen ohne Tötung der Tiere. In dem dargestellten Versuch wurden die Effekte von Futterzusätzen auf den Knochenstoffwechsel am osteopenischen LWK der Ratte mittels fpVCT untersucht und mit dem Goldstandard der Veraschung verglichen. Dabei wurden die Wirkungen des UV-Filters 4-MBC und des Phytohormons Daidzein mit einer unbehandelten, osteoporotischen Kontrollgruppe mit sojafreier Nahrung und einer Östrogensubstituierten-Positiv-Kontrollgruppe verglichen.

4.1. Die Ratte als Osteoporosemodell

Um die Aussagekraft von den in dieser Studie gewonnenen Daten zu beurteilen ist die Wahl eines geeigneten Tiermodells von grundlegender Bedeutung. Die Ratte ist das in der Osteoporoseforschung am besten untersuchte und am häufigsten verwendete Tiermodell (Aerssens et al. 1996). Zudem induziert die Ovariectomie an der Ratte ähnliche Veränderungen am Knochen wie die Menopause bei der Frau (Tanizawa et al. 2000, Mosekilde 1995, Kalu 1991). Die Osteoporose spiegelt sich wie beim Menschen zuerst in der Substantia spongiosa wider, da der Stoffwechsel dort achtmal so hoch ist wie in der Kortikalis (Thomsen et al. 2002, Waldt et al. 1999). Des Weiteren konnte bei ovariectomierten Ratten ähnlich wie bei der postmenopausalen Frau ein biphasischer Verlauf des Knochensubstanzverlustes nachgewiesen werden (Wronski et al. 1989).

Im Vergleich zum Menschen zeigt der Rattenknochen ein ähnliches Ansprechen auf eine Vielzahl von Medikamenten (Abe et al. 1993). In der LWS der Ratte ist bereits zehn Wochen nach Ovariectomie eine signifikante Abnahme der BMD zu beobachten (Omi und Ezawa 1995). Dies ist auf eine Aktivitätszunahme der Osteoklasten zurückzuführen (Verhas et al. 1986). Die weibliche Ratte gilt im Alter von zwölf Wochen als ausgewachsen und entwickelt acht Wochen nach Ovariectomie eine substantielle Osteoporose (Stürmer et al. 2006). Die Zeitfenster zwischen Geburt, Ovariectomie im Alter von zwölf Wochen und der Knochendichtemessung 35 und 70 Tage nach Therapiebeginn wurde wie in vorangegangenen Untersuchungen gehandhabt (Turner et al. 1989).

4.2. fpVCT

Laut Grampp et al. (1997) ist die Osteodensitometrie die einzige direkte und objektive Methode zur Bestimmung der BMD, mit deren Hilfe die Diagnose Osteoporose gestellt werden kann.

Bei dem für diese Arbeit eingesetzten fpVCT liegt die maximale Detailerkennbarkeit bei 150 µm. Die Trabekeldicke des Rattenknochens liegt allerdings bei 50 µm. Auch wenn somit die Trabekelstruktur nicht direkt dargestellt werden kann, spiegelt sie sich im Partialvolumeneffekt wider.

4.2.1. Artefakte und Fehlerquellen

Beim fpVCT treten wie bei anderen osteodensitometrischen Verfahren systematische und zufällige Fehler auf. Diese Fehler lassen sich korrigieren oder zumindest minimieren.

4.2.1.1. Partialvolumeneffekt

Wenn in einer Schichtebene Organstrukturen verschiedener Dichte nur teilweise erfasst werden, stimmt der mittlere Dichtewert nicht mit dem tatsächlichen Dichteprofil überein (Claussen und Lochner 1983). Dieser Fehler fällt an kontrastreichen Gewebsschichten und Grenzflächen besonders ins Gewicht und kann somit zu diagnostischer Fehlinterpretation führen (Hathcock und Stickle 1993). Deshalb sollte bei den oben genannten Fällen die Schichtdicke möglichst klein gewählt werden (Claussen und Lochner 1983). Gerade am Wirbelkörper, der eine im Vergleich zu den Röhrenknochen dünne Kortikalis hat, fällt dieser Effekt besonders ins Gewicht. Somit wird bei der solitären Auswertung der Kortikalis die HU durch das Umgebungsgewebe verfälscht. Dieser Fehler kann umgangen werden, in dem man den zu untersuchenden Bereich in Relation zum Gesamtausschnitt, z.B. den untersuchten WK, setzt.

4.2.1.2. Strahlenaufhärtung

Da die von der Röntgenröhre emittierte Strahlung einer spektralen Verteilung folgt, wird energiereiche Strahlung weniger geschwächt als energiearme (Friedmann und Bücheler 1982). Somit entsteht bei zunehmendem Durchschnitt des zu untersuchenden Objekts eine Energieverschiebung zugunsten der härteren Röntgenstrahlung. Dieser Effekt nennt sich „Aufhärtung“ und kann bei Zwei-Spektren-Verfahren fast vollständig korrigiert werden (Kalender et al. 1986).

4.2.1.3. Fettfehler

Der so genannte „Fettfehler“ entsteht aus der vereinfachten Annahme, dass der zu untersuchende Knochen nur aus Wasser und Knochenmineral besteht. Das eingelagerte Fett reduziert die BMD (Genant und Boyd 1977).

4.2.1.4. Zufällige Fehler

Zufällige Fehler, wie die unterschiedliche Positionierung der Versuchsratten und Bewegungen während der Aufnahme, können durch die Anästhesie der Tiere weitgehend ausgeschlossen werden.

4.2.1.5. Optische Fehler in der manuellen Messung

Bei der Messung der Kortikalis- und Spongiosa-Fläche im Sagittalschnitt wurde durch immer gleiche Monitoreinstellung der Workstation, sowie konstante Lichtverhältnisse im Arbeitsraum die Reproduzierbarkeit der Messung gewährleistet. Jedoch kann es aufgrund fehlerhafter Wahrnehmung der kontrastierten Graustufen zu Fehlmessungen kommen. Allerdings zeigten sich in den Messungen durch die HU Begrenzung (Treshold) die gleichen Tendenzen.

4.3. Veraschung

Wie in vielen Studien effektiv praktiziert, wurde zur Evaluation der am fpVCT erhobenen Daten die Veraschung herangezogen (Valencia et al. 2006, Spadaro et al. 2006, Sran et al. 2005, Kastl et al. 2002). Der Nachteil der Veraschung liegt darin, dass einzelne Gewebestrukturen wie die Spongiosa oder Kortikalis nicht völlig getrennt voneinander betrachtet werden können, sondern nur der gesamte Wirbelkörper untersucht werden kann. Aus diesem Grund wurden in dieser Arbeit nur die fpVCT Daten vom gesamten Corpus vertebrae mit der Veraschung verglichen.

Da die Weichteile nicht 100 %ig rückstandslos von den Wirbelkörpern entfernt werden können schwankt das Wirbelköpergewicht interindividuell vor Veraschung sehr stark. Nach der Veraschung allerdings war die Streuung der gewogenen Wirbelkörper erwartungsgemäß geringer.

4.4. Gegenüberstellung Veraschung und fpVCT

Durch den Vergleich der fpVCT Daten mit dem Goldstandard der Veraschung können Aussagen über den Nutzen der hier angewandten Computertomographie zur Diagnosestellung

und des in vivo Therapiemonitorings getroffen werden. Die Tendenzen in beiden Untersuchungen stimmen überein, wobei jedoch die Unterschiede in der durchgeführten Veraschung eine höhere Signifikanz aufweisen. Bereits zuvor durchgeführte Studien bestätigen die gute Vergleichbarkeit von Densitometrie und Veraschung. Allerdings fällt der Partialvolumeneffekt beim Wirbelkörper aufgrund der im Vergleich zum Röhrenknochen prozentual dünnen Kortikalis besonders stark ins Gewicht. Deswegen wurden die Ergebnisse um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen in relativer Variation angegeben. In der Gegenüberstellung zeigt sich das in folgenden Versuchsreihen auf die Veraschung der WK verzichtet und allein das fpVCT analysiert werden kann. Somit könnte von der Tötung weiterer Tiere Abstand genommen werden.

4.5. Mikro-Computertomographie (μ CT)

Ein weiterer Nachteil der fpVCT ist die fehlende Beurteilbarkeit der Mikroarchitektur. Durch die separate Betrachtung von Arealen mit hoher und niedriger Dichte können Rückschlüsse über die Verteilung von Spongiosa und Kortikalis getroffen werden. Jedoch ist eine Detailbetrachtung der Mikroarchitektur bei einer Auflösung von 250 -200 μ m nicht möglich. Mittels hoch auflösendem μ CT mit einer Auflösung von 7,5 μ m könnte eine Bewertung der Mikroarchitektur erfolgen (Sausbier et al. 2011). Zudem konnten Sausbier et al. nachweisen, dass stark osteopenische Bereiche durch das fpVCT fälschlicherweise unterhalb des Messbereiches angezeigt und somit als Fraktur eingestuft werden können. Anschließend durchgeführte makroskopische Untersuchungen des Knochens konnten Frakturen ausschließen.

Nachteile des μ CT sind, dass nur kleine Volumina untersucht werden können und das Objekt im feststehenden Strahlengang rotiert. Der Objektdurchmesser darf maximal 5 cm, bei speziellen Geräten 8 cm betragen. Zudem besteht bei der μ CT eine höhere Strahlenbelastung als bei den niedriger auflösenden computertomographischen Untersuchungen (Willekens et al. 2010). Des Weiteren können bei der Mikroradiographie nur zweidimensionale Bilder ausgewertet werden, welche nur teils die komplexe Knochenmorphologie widerspiegeln können.

4.6. Biomechanischer Kompressionstest

In Tierversuchen konnte nachgewiesen werden, dass eine hohe BMD nicht in allen Fällen mit einer verbesserten mechanischen Stabilität des Knochens einhergehen muss (Stürmer et al.

2006). Somit lässt die Bestimmung der BMD nur bedingt Rückschlüsse auf das reale Frakturrisiko zu (Akhter et al. 2004).

In dieser Arbeit können nur indirekt Aussagen über die physikalische Stabilität d.h. die biomechanische Qualität des Knochens gemacht werden. Hierzu sind biomechanische Test essentiell. Auch wenn es sich in dieser Arbeit um ein in-vivo-Osteoporosemonitoring handelt, sind keine zuverlässigen Aussagen über die Fragilität oder Elastizität des Knochens unter Belastung möglich.

4.7. Behandlung von Frakturen

Ein entscheidender Baustein der Osteoporose Therapie ist die Behandlung aufgetretener Frakturen. Da in dieser Arbeit keine Frakturen untersucht wurden, ist eine Aussage über die Effektivität der untersuchten Stoffe bei bereits aufgetretener Fraktur und eine Einschätzung der Stabilität und des Rezidivrisikos nicht möglich.

4.8. Versuchsgruppen

4.8.1. Sojafrei ernährte osteoporotische Tiere (Negativ-Kontrollgruppe)

Die Osteoporose ist charakterisiert durch einen Abnahme der Knochenmasse und einer Verminderung der Knochenstruktur. Dies führt zu einer Knochenbrüchigkeit und somit zu einem erhöhten Frakturrisiko (DVO 2009). Der Verlust an Knochenmasse ist weitestgehend auf den Östrogenmangel, das Alter und die Lebensumstände zurückzuführen. Bei weiter fortschreitendem Knochensubstanzverlust kommt es zu einem Anstieg des Frakturrisikos (Turner et al. 1989). Die in Soja enthaltenen Isoflavone verhindern den Knochensubstanzverlust in ovariectomierten Ratten (Arjmandi et al. 1998).

Daher wurden die ovariectomierten Ratten dieser Gruppe sojafrei ernährt (**Sojafrei**) und dienten als Negativ-Kontrollgruppe, welche eine Osteoporose ausbildeten. Infolgedessen konnten die Therapieeffekte der anderen Gruppen besser eingeordnet werden. Diese Negativ-Kontrollgruppe zeigte bei allen im fpVCT erhobenen HU die niedrigsten Werte.

4.8.2. Östrogen (Positiv-Kontrollgruppe)

Nach Pietschmann und Peterlik (1999) gilt es als unumstritten das Östrogen einen positiven Wirkung auf den Knochenstoffwechsel hat. Es hemmt die Osteoklastogenese und reduziert die Aktivität der Osteoklasten (Schiller et al. 1997). In mehreren im Rattenmodell durchgeführten Studien wurde eine Verminderung des Knochensubstanzverlustes durch 17β -

Estradiol nachgewiesen (Kavuncu et al. 2003, Andersson et al. 2002, Da Paz et al. 2001, Schmidt et al. 2000). Taxel et al. (2007) stellten fest, dass eine Östrogen Therapie bereits nach kurzer Anwendung die Osteoklastogenese und somit die Pathogenese der Osteoporose entscheidend beeinflusst. Der postmenopausale Östrogen Ersatz ist die effektivste Therapie um bei Frauen eine Osteoporose zu verhindern (Felson et al. 1993). Allerdings hat die Hormonersatztherapie schwerwiegende Nebenwirkungen u. a. ein erhöhtes Brust-, Gebärmutterhals- und Eierstockkrebsrisiko (Anderson GL et al. 2004).

Aufgrund der osteoanabolen Wirkung von 17β -Estradiol wurden die ovariectomierten und mit Östrogen substituierten Ratten in dieser Arbeit als Positiv-Kontrolle verwendet.

Die Östrogen Gruppe zeigte im Vergleich zur osteoporotischen Kontrollgruppe (Sojafrei) sowohl in der Kurz- als auch Langzeittherapie eine signifikante Verbesserung in der Knochendichtemessungen (HU im Sagittalschnitt). Zusätzlich verbesserte Östrogen auch bei der Langzeittherapie die Kortikalisbreite und das Kortikalisvolumen. Diese Ergebnisse bestätigen die osteoanabole Wirkung des 17β -Estradiols.

4.8.3. Daidzein

Daidzein gehört zu der Gruppe der natürlichen Isoflavone, die vor allem in Sojabohnen vorkommen (Glazier und Bowmann 2001). Daidzein besitzt eine chemisch strukturelle Ähnlichkeit zu den 17-Ketosteroiden (z.B. 17β -Estradiol) und wird deshalb auch als Phytoöstrogen bezeichnet. Phytoöstrogene haben eine 1000 bis 10000 fache geringer Östrogenität als 17β -Estradiol (Adlercreutz et al. 1993). Daidzein verhindert in jungen ovariectomierten Ratten den Knochensubstanzverlust sowohl in der Substantia spongiosa als auch der Substantia compacta (Ishida et al. 1998). Des Weiteren wurde bereits bewiesen, dass Daidzein in den hier angewendeten Dosen keine uterotrophische Aktivität besitzt (Anderson JJB und Garner 1997, Arjmandi et al. 1996, Tansey et al. 1998). In der Höchstdosis von 50 $\mu\text{g/g}$ KG konnte jedoch Ishida et al. (1998) eine Gewichtszunahme des Uterus in ovariectomierten Ratten nachweisen. Picherit et al. (2000) bestätigte, dass Daidzein im Modell der ovariectomierten Ratte einen Knochensubstanzverlust ohne nennenswerte Nebenwirkungen auf den Uterus verhindern kann. Die Dosis von Daidzein betrug hier 50 mg/kg KG. Es zeigte sich in dieser Dosis keine Zunahme des Uterusgewichts (Komrakova et al. 2011), anders als in den Versuchen von Anderson JJB und Garner (1997), die Dosierungen von 10 $\mu\text{g/g}$ bis 100 mg/kg KG verwendeten.

In den hier durchgeführten Untersuchungen bestätigte sich die osteoprotektive Wirkung von Daidzein im Vergleich zur Negativ-Kontrollgruppe Sojafrei. Allerdings war die Therapie, im Vergleich zur Positiv-Kontrollgruppe Östrogen, weniger effektiv.

4.8.4. 4-MBC

Einige UV-B Filter, wie sie z.B. regelmäßig in Kosmetika verwendet werden, stellen eine neue Gruppe endokrin aktiver Chemikalien dar, die im Tierversuch nachweislich einen östrogenen Effekt erzielen (Schlumpf et al. 2004 und 2008). Nach Schlumpf et al. (2001) besitzt 4-Methylbenzyliden-Camphor (4-MBC) die stärkste östrogene Aktivität der von ihm in vivo untersuchten UV-Filter (benzophenone-3 (Bp-3), Homosalate (HMS), 4-Methylbenzyliden-Camphor (4-MBC), Octyl-methoxycinnamate (OMC), and Octyl-dimethyl-PABA (OD-PABA)). 4-MBC verhindert nach dreimonatiger Anwendung in ovariectomierten Ratten den Knochensubstanzverlust bei sehr geringer östrogenen Wirkung auf den Uterus (Seidlovà-Wuttke et al. 2006).

Die Tagesdosis von 4-MBC (200mg/kg KG) wurde wie in zuvor durchgeführte Studien in der Dosis mit osteoprotektiven Effekt gewählt (Picherit et al. 2000, Seidlovà-Wuttke et al. 2006).

Bei der Analyse der Daten der mit 4-MBC behandelten Tiere zeigt sich im Vergleich zur osteoporotischen Kontrollgruppe eine stärkere Strahlenschwächung und somit höhere Dichte. Diese besteht sowohl bei der Betrachtung des gesamten Corpus vertebrae als auch im Sagittalschnitt. In der Vermessung der Kortikalis-Breite und -Fläche erzielte die 4-MBC Gruppe ebenfalls deutlich bessere Werte. Allerdings sind die Unterschiede bei den Messungen am fpVCT nicht signifikant. Es könnte möglich sein das Daidzein und 4-MBC ähnlich wie Östrogen zusätzlich aktivitätssteigernd wirkt und somit das Ausmaß der Osteoporose verringert.

4.9. Therapiedauer

In der Gegenüberstellung der fpVCT Daten von KZT und LZT sind die Ergebnisse der LZT ausschlaggebender. Dies spiegelt sich vor allem in den Messungen an der Substantia corticalis wieder. Die Kortikalisbreite in fünf Punkten zeigt in der KZT keine signifikanten Unterschiede. In der LZT hingegen ist die Differenz zwischen der Sojafrei- und Östrogen-Gruppe signifikant. In der Volumenmessung der Kortikalis, besteht in der KZT kein signifikanter Unterschied, während die LZT einen sogar hoch signifikanten Unterschied zwischen der Sojafrei- und Östrogen-Gruppe aufweist. In Anbetracht dieser Ergebnisse könnte eine längere Therapiedauer sich als sinnvoll erweisen.

5. Zusammenfassung

Die Osteoporose wird von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zu den zehn wichtigsten Erkrankungen der Menschheit gezählt (Bartl R 2001). Durch die umfangreichen Begleiterkrankungen (Götte und Dittmar 2001) und die v.a. bei Immobilität immensen Kosten ist eine günstige und nebenwirkungsarme Therapie wünschenswert.

Die Messung der BMD (Osteodensitometrie) ist in der Osteoporose ein entscheidender Pfeiler der Diagnostik. Untersuchungen ohne ionisierende Strahlung wie z.B. mittels Sonographie haben sich nicht bewährt. Im aktuellen klinischen Alltag kommen vor allem die DXA und die QCT zum Einsatz.

Um den Einfluss von Daidzein und 4-MBC auf den Knochen zu messen, wurde das in der Osteoporoseforschung am häufigsten und besten untersuchte Tiermodell, die ovariectomierte Ratte, gewählt. Hierzu wurden 94 Laborratten der Rasse Sprague-Dawley im Alter von 12 Wochen ovariectomiert und acht Wochen sojafrei ernährt, um eine Osteoporose auszubilden. Anschließend wurden die Tiere in vier Futtergruppen „Sojafrei“, „Östrogen“, „Daidzein“ und „4-MBC“ eingeteilt. Die Sojafrei-Gruppe stellt die osteoporotische Kontrollgruppe dar. Diese wurden ausschließlich sojafrei ernährt, um unerwünschten Begleiteffekten durch z.B. in Soja enthaltene Phytoöstrogene vorzubeugen. Die Östrogen-Gruppe dient als Positiv-Kontrolle mit nachgewiesener potenter antiresorptiver Knochenwirkung. Allerdings unterliegen Östrogene aufgrund ihrer vielfältigen Nebenwirkungen (WHI-Studie) beim Menschen einer strengen Indikationsstellung.

Um die Effekte der Therapiedauer besser beurteilen zu können, wurde eine Hälfte jeder Gruppe nach einem Zeitraum von 35 Tagen (KZT) und die andere nach 70 Tagen (LZT) Knochenanalysen mittels fpVCT, Präparation und Veraschung unterzogen. Im fpVCT wurde der erste Lendenwirbelkörper untersucht. Neben der Messung des Volumens und der HU erfolgte die getrennte Betrachtung der Volumina, der Substantia corticalis und spongiosa. Die Messungen wurden am gesamten Corpus vertebrae sowie an drei standardisiert angefertigten Sagittalschnitten durchgeführt. Des Weiteren erfolgte im Sagittalschnitt eine manuelle Messung der Kortikalisfläche sowie der Kortikalisdicke.

Um den Erfolg der eingeleiteten Therapie zu überprüfen und die Validität des fpVCT zu gewährleisten, wurden die erhobenen Daten mit dem Goldstandard der Veraschung verglichen. Die Ergebnisse der fpVCT zeigen, dass sich sowohl in der Langzeit- als auch Kurzzeittherapie osteoprotektive Tendenzen unter der Therapie mit Daidzein als auch unter 4-

MBC nachweisen lassen. Allerdings sind die Unterschiede im fpVCT im Vergleich zum Goldstandard der Veraschung nicht signifikant.

In der Gegenüberstellung der KZT und LZT sind die Daten der LZT deutlich ausschlaggebender. Im Vergleich zur Veraschung ist die Veraschungsdichte der LZT in der Daidzein-Gruppe signifikant höher als die der Negativkontrolle Sojafrei. Die Tendenz konnte in den Messungen am fpVCT zwar bestätigt werden, allerdings waren die Unterschiede nicht signifikant. Ein in-vivo-Therapiemonitoring ist in Bezug auf die untersuchten Stoffe Daidzein und 4-MBC gewährleistet. Bei einer potenteren Therapie müsste die Fragestellung erneut evaluiert werden. Im Rattenmodell konnte mittels fpVCT die Mikroarchitektur des Knochens nicht beurteilt werden. Bei einer Auflösung von 250 – 200 μm und einer Trabekeldicke von 100-170 μm müsste diese Frage am humanen Knochen erneut gestellt oder ex-vivo-Teile der Rattenknochen mit Hilfe einer hochauflösenden μCT untersucht werden.

Insgesamt kann mittels des fpVCT die in-vivo-Therapiekinetik beurteilt werden und es konnte eine positive Tendenz von 4-MBC und Daidzein auf den Knochenstoffwechsel insbesondere in der LZT festgestellt werden. Ob das Ergebnis durch höhere Dosen und/oder längere Therapiedauer optimiert werden kann, unterliegt weiteren Untersuchungen.

Durch die Möglichkeit der in-vivo-Therapiekinetik könnte in zukünftigen Arbeiten auf die sukzessive Tötung von Versuchstieren verzichtet und somit Tiere eingespart werden.

6. Anhang

6.1. Tabelle VCT KZT

RNr.	V WK (mm3)	HU WK (Mittel wert)	rel. Var. HU WK in %	HU → BMD	Std Abw.	V. Sag.S. (mm3)	Dn. Sag. Schnitt (Mittelwert) HU	Std Abw.	WK Höhe mm	1.	2.	3.	4.	5.	Wi Ø1.- 5/5 [mm²]	Corti Außenfl.	Corti Innenfl	Corti- Fläche [mm²]	rel Corti- Fläche	V canc elus mm3	Dn. Mit- wert cancellous [HU]	std. abw.	V Kortikalis mm3	Rel. V. Corti	Dn. Mit- wert corti [HU]	std.abw. Corti
1	61,83	840,00	-3,98	0,3176610	417,00	4,92	778,00	292,00	6,60	16,00	25,00	14,00	16,00	17,00	0,1760	12,78	7,80	4,98	0,080543	4,30	705	233,00	0,64	0,1300813	1276,00	96
2	50,20	969,00	10,77	0,3613275	388,00	4,60	838,00	312,00	6,47	20,00	27,00	14,00	20,00	8,00	0,1780	12,77	8,41	4,36	0,086853	3,79	736	237	0,8	0,173913	1313	131
3	55,99	898,00	2,65	0,3372940	438,00	5,00	836,00	343,00	6,57	30,00	36,00	22,00	20,00	11,00	0,2380	13,11	7,77	5,34	0,095374	4	709	247	1	0,2	1344	145
5	60,39	918,00	4,94	0,3440640	441,00	5,35	823,00	352,00	6,49	38,00	38,00	20,00	28,00	17,00	0,2820	14,00	8,47	5,53	0,091571	4,24	684	239	1,11	0,2075453	1356	145
6	49,00	936,00	7,00	0,3501570	414,00	4,41	827,00	335,00	6,09	31,00	39,00	20,00	14,00	16,00	0,2400	10,98	5,94	5,04	0,102857	3,6	707	234	0,81	0,1836735	1360	149
7	65,54	737,00	-15,75	0,2827955	386,00	6,10	677,00	284,00	6,44	25,00	27,00	23,00	23,00	22,00	0,2400	14,67	8,89	5,78	0,08819	5,64	629	237	0,46	0,0754098	1270	87
8	59,85	811,00	-7,29	0,3078445	391,00	5,07	747,00	307,00	6,61	30,00	34,00	19,00	19,00	16,00	0,2360	13,00	8,25	4,75	0,079365	4,41	667	240	0,66	0,1301775	1283	99,9
9	61,85	815,00	-6,84	0,3091985	350,00	5,43	781,00	284,00	6,56	25,00	20,00	11,00	22,00	22,00	0,2000	11,32	6,81	4,51	0,072918	4,87	723	237	0,56	0,1031308	1285	108
11	59,83	886,00	1,28	0,3332320	434,00	5,44	802,00	337,00	6,53	27,00	36,00	12,00	25,00	11,00	0,2220	13,70	8,50	5,20	0,086913	4,45	682	235	0,99	0,1819853	1342	135
12	54,41	938	7,22	0,3508340	403	4,61	872	322	6,15	38	42	25	14	17	0,2720	11,21	6,23	4,98	0,091527	3,66	746	216	0,95	0,2060738	1357	169
57,89	874,80	0,00	0,33	406,20	5,09	798,10	316,80	6,45	28,00	32,40	18,00	20,10	15,70	0,2284	12,75	7,71	5,05	0,0876113	4,30	####	235,50	0,80	0,16	1318,60	###	
13	47,04	953,00	8,94	0,3559115	370,00	4,39	860,00	298,00	6,16	20,00	25,00	22,00	16,00	12,00	0,1900	11,40	6,89	4,51	0,095876	3,52	749	210	0,82	0,1867882	1313	122
14	62,01	843,00	-3,64	0,3186765	347,00	5,44	771,00	286,00	6,43	25,00	23,00	22,00	22,00	20,00	0,2240	11,18	6,03	5,15	0,083051	4,83	709	238	0,61	0,1121324	1264	91
16	56,26	909,00	3,91	0,3410175	420,00	5,22	844,00	326,00	6,55	23,00	23,00	20,00	20,00	12,00	0,1960	13,77	8,40	5,37	0,09545	4,26	732	238	0,96	0,183908	1339	167
17	55,93	896,00	2,42	0,3366170	427,00	5,33	795,00	338,00	6,51	20,00	33,00	19,00	20,00	25,00	0,2340	13,45	8,08	5,37	0,096013	4,37	678	248	0,97	0,1819887	1318	127
18	59,05	853,00	-2,49	0,3220615	438,00	5,12	811,00	357,00	6,30	33,00	42,00	17,00	28,00	12,00	0,2640	13,32	7,45	5,87	0,099407	4,21	693	267	0,91	0,1777344	1352	174
19	52,42	944,00	7,91	0,3528650	383,00	4,86	813,00	293,00	6,08	36,00	28,00	23,00	17,00	14,00	0,2360	12,08	7,03	5,05	0,096337	4,09	722	218	0,77	0,1584362	1296	107
21	62,64	906,00	3,57	0,3400020	402,00	5,62	899,00	322,00	6,50	28,00	31,00	30,00	33,00	25,00	0,2940	15,34	9,33	6,01	0,095945	4,41	775	236	1,21	0,2153025	1348	142
22	50,39	934,00	6,77	0,3494800	407,00	4,33	824,00	324,00	6,00	27,00	25,00	14,00	14,00	19,00	0,1980	11,17	6,70	4,47	0,088708	3,52	710	230	0,8	0,1847575	1333	145
23	50,62	927,00	5,97	0,3471105	414,00	4,92	801,00	327,00	6,43	20,00	14,00	11,00	8,00	14,00	0,1340	12,89	6,65	6,24	0,123271	3,86	773	230	1,06	0,2154472	1369	162
24	57,92				165,00	5,30	772,00	309,00	6,46	16,00	25,00	14,00	17,00	19,00	0,1820	13,39	8,99	4,40	0,075967	4,68	699	248	0,63	0,1188679	1313	122
55,43	907,22	3,71	0,34	377,30	5,05	829,00	318,00	6,34	24,80	26,90	19,20	19,50	17,20	0,2152	12,80	7,56	5,24	0,0950026	4,18	724,00	236,30	0,87	0,17	1324,50	###	
25	57,21	912,00	4,25	0,3420330	367,00	4,85	845,00	283,00	6,16	11,00	19,00	8,00	9,00	14,00	0,1220	11,24	6,75	4,49	0,078483	4,15	761	199	0,7	0,1443299	1348	158
26	51,59	911,00	4,14	0,3416945	394,00	5,13	834,00	305,00	6,41	25,00	30,00	16,00	20,00	8,00	0,1980	13,58	9,06	4,52	0,087614	4,27	736	227	0,86	0,1676413	1322	125
27	54,58	962,00	9,97	0,3589580	402,00	5,20	844,00	319,00	6,60	23,00	23,00	16,00	19,00	21,00	0,2040	13,30	8,77	4,53	0,082997	4,19	728	230	1,02	0,1961538	1324	140
28	55,98	903,00	3,22	0,3389865	417,00	5,30	798,00	317,00	6,33	22,00	28,00	20,00	22,00	12,00	0,2080	13,50	8,97	4,53	0,080922	4,4	695	236	0,91	0,1716981	1302	113
29	63,48	902,00	3,11	0,3386480	443,00	5,61	861,00	355,00	6,71	17,00	33,00	22,00	20,00	12,00	0,2080	13,85	8,20	5,65	0,089004	4,4	728	265	1,21	0,2156863	1347	164
31	53,9	928	6,08	0,3474490	386	5,19	860	335	6,48	28	36	14	12	8	0,1960	13,34	7,93	5,41	0,100371	4,11	730	234	1,08	0,2080925	1355	147
32	60,47	988,00	12,94	0,3677590	458,00	5,27	909,00	359,00	6,54	39,00	38,00	19,00	22,00	20,00	0,2760	13,32	7,50	5,82	0,096246	3,92	748	246	1,33	0,2523719	1367	174
33	58,53	970,00	10,88	0,3616660	404,00	5,36	848,00	304,00	6,53	41,00	41,00	23,00	33,00	38,00	0,3520	13,25	7,54	5,71	0,097557	4,4	746	227	0,97	0,1809701	1313	124
34	50,65	893,00	2,08	0,3356015	400,00	4,64	838,00	330,00	6,19	19,00	34,00	16,00	23,00	12,00	0,2080	11,91	7,12	4,79	0,094571	3,78	725	245	0,87	0,1875	1333	146
35	63,92	804,00	-8,09	0,3054750	334,00	6,00	743,00	254,00	6,90	27,00	27,00	11,00	6,00	25,00	0,1920	12,59	6,97	5,62	0,087922	5,54	701	215	0,46	0,0766667	1249	85,6
36	63,56	899,00	2,77	0,3376325	396,00	5,76	860,00	343,00	6,77	17,00	27,00	19,00	19,00	22,00	0,2080	14,50	8,67	5,83	0,091724	4,62	733	241	1,14	0,1979167	1374	175
57,62	915,64	4,67	0,34	400,09	5,30	840,00	318,55	6,51	24,45	30,55	16,73	18,64	17,45	0,2156	13,13	7,95	5,17	0,0897647	4,34	730,09	233,18	0,96	0,18	1330,36	141,05	
38	47,96	986,00	12,71	0,3670820	427,00	4,70	880,00	369,00	6,26	30,00	44,00	11,00	20,00	23,00	0,2560	11,93	6,99	4,94	0,103003	3,54	715	244	1,15	0,2446809	1387	178
39	55,83	862,00	-1,46	0,3251080	340,00	5,23	771,00	261,00	6,73	24,00	27,00	20,00	18,00	14,00	0,2060	12,69	8,18	4,51	0,080781	4,73	716	206	0,49	0,0936902	1294	121
40	53,56	956,00	9,28	0,3569270	442,00	4,87	866,00	357,00	6,31	28,00	38,00	17,00	22,00	11,00	0,2320	13,17	7,51	5,66	0,105676	3,8	720	240	1,07	0,2197125	1383	179
42	56,82	973	11,23	0,3626815	429	5,2	881	352,00	6,48	28,00	31,00	19,00	20,00	3,00	0,2020	13,59	8,23	5,36	0,094333	4,02	740	254	1,19	0,2288462	1360	164
43	52,37	933	6,65	0,3491415	422	4,91	856	343	6,52	34	39	19	14	12	0,2360	12,7	8,07	4,63	0,088409	3,87	722	241	1,04	0,2118126	1354	158
44	59,92	979	11,91	0,3647125	453	5,15	936	362	6,5	22	30	22	22	14	0,2200	13,46	8,1	5,36	0,089453	3,71	762	245	1,45	0,2815534	1384	189
45	60,06	888	1,51	0,3339090	383	5,42	832	302	6,43	27	25	22	19	23	0,2320	14,44	9,51	4,93	0,082085	4,63	750	237	0,79	0,1457565	1313	160
46	55,33	930	6,31	0,3481260	441	5,13	840	364	6,65	29	29	16	22	8	0,2080	13,3	7,96	5,34	0,096512	4,08	708	243	1,05	0,2046784	1354	155
47	56,06	881	0,71	0,3315395	393	5,15	838	329	6,34	38	4	19	20	27	0,2160	13,07	7,88	5,19	0,092579	4,14	718	237	1,01	0,1961165	1332	133
48	59	955	9,17	0,3565885	432	5,																				

6.3. Tabelle Veraschung KZT

Tier Nummer	Futter	Gerwicht vorherin g	Gewicht nachher in g	Phosphat	Calcium	Anteil Organik	Anteil Anorganik	Volumen	Gewicht vorher/Volumen	Ash/Vol=BMD[g/mm³]	rel.Var. BMD %	BMD g/cm³
1	tot											
2	SF	0,2436	0,0903			62,931	37,07	89,221	0,00273	0	-99,98	1,01
3		0,2547	0,0992			61,0522	38,95	101,65	0,00251	0	-99,98	0,98
4		0,2163	0,0856			60,4253	39,57	96,981	0,00223	0	-99,99	0,88
5		0,292	0,1053			63,9384	36,06	100,2	0,00291	0	-99,98	1,05
6		0,2417	0,0868			64,0877	35,91	90,478	0,00267	0	-99,99	0,96
7		0,2543	0,0885			65,1986	34,8	98,75	0,00258	0	-99,99	0,90
8		0,244	0,0868			64,4262	35,57	95,596	0,00255	0	-99,99	0,91
9		0,2347	0,0831			64,5931	35,41	88,457	0,00265	0	-99,99	0,94
10		0,2757	0,1002			63,6561	36,34	109,69	0,00251	0	-99,99	0,91
11		0,2395	0,0945			60,5428	39,46	92,991	0,00258	0	-99,98	1,02
12		0,2315	0,082			64,5788	35,42	88,457	0,00262	0	-99,99	0,93
	Daidzein								#DIV/0!		-99,99	0,95
13		0,217	0,0807			62,8111	37,19	87,137	0,00249	0	-99,99	0,93
14		0,2098	0,0893			57,4357	42,56	86,708	0,00242	0	-99,98	1,03
15		0,1906	0,081			57,5026	42,5	87,965	0,00217	0	-99,99	0,92
16		0,2632	0,0939			64,3237	35,68	98,75	0,00267	0	-99,99	0,95
17		0,2294	0,0949			59,617	40,38	85,817	0,00267	0	-99,98	1,11
18		0,235	0,0917			60,9787	39,02	85,451	0,00275	0	-99,98	1,07
19		0,2422	0,0915			62,2213	37,78	96,379	0,00251	0	-99,99	0,95
20		0,2442	0,0985			59,6642	40,34	95,596	0,00255	0	-99,98	1,03
21		0,2497	0,0979			60,793	39,21	95,845	0,00261	0	-99,98	1,02
22		0,2297	0,0872			62,0374	37,96	94,393	0,00243	0	-99,99	0,92
23		0,2554	0,0921			63,9389	36,06	79,168	0,00323	0	-99,98	1,16
24		0,226	0,0908			59,823	40,18	97,297	0,00232	0	-99,99	0,93
	4MBC										-99,98	1,00
25		0,2513	0,0962			61,7191	38,28	98,75	0,00254	0	-99,98	0,97
26		0,2321	0,0878			62,1715	37,83	87,137	0,00266	0	-99,98	1,01
27		0,2746	0,0966			64,8216	35,18	89,221	0,00308	0	-99,98	1,08
28		0,2778	0,0932			65,2268	34,77	98,75	0,00281	0	-99,99	0,94
29		0,2613	0,093			64,4087	35,59	91,393	0,00286	0	-99,98	1,02
30		0,2341	0,104			55,5745	44,43	84,195	0,00278	0	-99,98	1,24
31		0,2313	0,0895			61,3057	38,69	86,708	0,00267	0	-99,98	1,03
32		0,2562	0,1001			60,929	39,07	99,752	0,00257	0	-99,98	1,00
33		0,3045	0,1109			63,5796	36,42	80,425	0,00379	0	44,72	1,38
34		0,2254	0,0903			59,9379	40,06	101,88	0,00221	0	-99,99	0,89
35		0,2375	0,0942			60,3368	39,66	90,054	0,00264	0	-99,98	1,05
36		0,2824	0,1119			60,3754	39,62	88,457	0,00319	0	-99,98	1,27
	Estradiol										-99,98	1,07
37	tot									outlier		
38		0,198	0,0822			58,4848	41,52	83,176	0,00238	0	-99,98	0,99
39		0,2615	0,0965			63,0975	36,9	96,379	0,00271	0	-99,98	1,00
40		0,212	0,0875			58,7264	41,27	92,941	0,00228	0	-99,99	0,94
41		0,2158	0,0958			55,607	44,39	74,852	0,00288	0	34,321	1,28
42		0,2732	0,1082			60,3953	39,6	80,425	0,0034	0	-99,98	1,35
43		0,1918	0,0806			57,9771	42,02	73,717	0,0026	0	-99,98	1,09
44		0,2497	0,1078			56,8282	43,17	89,777	0,00278	0	-99,98	1,20
45		0,2923	0,0995			65,9596	34,04	91,098	0,00321	0	-99,98	1,09
46		0,2667	0,1016			61,9048	38,1	100,36	0,00266	0	-99,98	1,01
47		0,2358	0,082			65,2248	34,78	85,897	0,00275	0	-99,99	0,95
48		0,2738	0,1028			62,4543	37,55	94,393	0,0029	0	-99,98	1,09
											-87,77	1,09

6.4. Tabelle Veraschung LZT

Tier Nummer	Futter	Gewicht vorher in g	Gewicht nachher in g	vorher	BMD [g/mm ³]	rel. Var. BMD %	Anteil Organik	Anteil Anorganik	Volumen (mm ³)	BMD in g/cm ³
					<i>Weight n. Ash/Vol</i>					
49	SF	0,2271	0,0938	0,002545	0,001051	-99,69	58,7	41,303	89,221	1,05
50		0,2559	0,0888	0,002517	0,000874	-99,74	65,3	34,701	101,65	0,87
51		0,2772	0,1009	0,002858	0,00104	-99,69	63,6	36,4	96,981	1,04
53		0,2376	0,0839	0,002626	0,000927	-99,72	64,69	53,311	90,478	0,93
54		0,258	0,1041	0,002613	0,001054	-99,69	59,65	40,349	98,75	1,05
55		0,2353	0,0888	0,002461	0,000929	-99,72	62,26	37,739	95,596	0,93
56		0,2318	0,103	0,00262	0,001164	-99,65	55,57	44,435	88,457	1,16
57		0,2558	0,0887	0,002332	0,000809	-99,76	65,32	34,676	109,69	0,81
58		0,2424	0,0936	0,002607	0,001007	-99,70	61,39	38,614	92,991	1,01
59		0,2734	0,1023	0,003091	0,001156	-99,66	65,76	34,236	88,457	1,16
				Mittelwert	0,001001	-99,70				1,00
60	Daidzei n	0,2296	0,0874	0,002635	0,001003	-99,70	61,93	38,066	87,137	1,00
61		0,2464	0,0965	0,002842	0,001113	-99,67	60,84	39,164	86,708	1,11
62		0,2913	0,1295	0,003312	0,001472	-99,56	55,54	44,456	87,965	1,47
63		0,2639	0,0969	0,002672	0,000981	-99,71	63,28	36,718	98,75	0,98
64		0,2403	0,0934	0,0028	0,001088	-99,68	61,13	38,868	85,817	1,09
65		0,2386	0,0925	0,002792	0,001082	-99,68	61,23	38,768	85,451	1,08
66		0,2353	0,0871	0,002441	0,000904	-99,73	62,98	37,017	96,379	0,90
67		0,2673	0,102	0,002796	0,001067	-99,68	61,84	38,159	95,596	1,07
68		0,2747	0,1093	0,002866	0,00114	-99,66	60,21	39,789	95,845	1,14
69		0,2816	0,1044	0,002983	0,001106	-99,67	62,93	37,074	94,393	1,11
70		0,2421	0,0842	0,003058	0,001064	-99,68	65,22	34,779	79,168	1,06
71		0,2689	0,1074	0,002764	0,001104	-99,67	60,06	39,941	97,297	1,10
						-99,68				1,09
72	4MBC	0,2971	0,1153	0,003009	0,001168	-99,65	61,19	38,808	98,75	1,17
73		0,2084	0,0854	0,002392	0,00098	-99,71	59,02	40,979	87,137	0,98
74		0,2527	0,1015	0,002832	0,001138	-99,66	59,83	40,166	89,221	1,14
75		0,271	0,1072	0,002744	0,001086	-99,68	60,44	38,557	98,75	1,09
76		0,2676	0,0943	0,002928	0,001032	-99,69	64,76	35,239	91,393	1,03
77		0,263	0,0976	0,003124	0,001159	-99,66	62,89	37,11	84,195	1,16
78		0,3322	0,126	0,003831	0,001453	-99,57	62,11	37,892	86,708	1,45
79		0,2676	0,11	0,002683	0,001103	-99,67	58,89	41,106	99,752	1,10
80		0,269	0,1016	0,003345	0,001263	-99,62	62,23	37,77	80,425	1,26
81		0,2527	0,0995	0,00248	0,000977	-99,71	60,63	39,375	101,88	0,98
82		0,2154	0,0853	0,002392	0,000947	-99,72	60,4	39,601	90,054	0,95
83		0,2213	0,0935	0,002502	0,001057	-99,69	57,75	42,25	88,457	1,06
						-99,67				1,11
84	EB	0,2855	0,1156	0,003432	0,00139	38,82	59,51	40,49	83,176	1,39
85	tot									
86		0,2647	0,0948	0,002848	0,00102	1,88	64,19	35,814	92,941	1,02
87		0,2486	0,0986	0,003321	0,001317	31,57	60,34	39,662	74,852	1,32
88		0,2659	0,1041	0,003306	0,001294	29,29	60,85	39,15	80,425	1,29
89	tot									
90		0,2685	0,1123	0,002991	0,001251	24,94	58,18	41,825	89,777	1,25
91		0,2513	0,0999	0,002759	0,001097	9,53	60,25	39,753	91,098	1,10
92		0,3028	0,1078	0,003017	0,001074	7,29	64,4	35,601	100,36	1,07
93		0,2302	0,0889	0,00268	0,001035	3,37	61,38	38,619	85,897	1,03
94		0,2545	0,1091	0,002696	0,001156	15,44	57,13	42,868	94,393	1,16
						18,02				1,18

7. Literaturverzeichnis

- Abe T, Chow JWM, Lean JM (1993): Estrogen does not restore bone loss after ovariectomy in the rat. *Bone Miner Res* 8, 831-838
- Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S (1993): Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 342, 1209–1210
- Aerssens J, van Audekercke R, Talalaj M, Geusens P, Bramm E, Dequeker J (1996): Effect of 1 α -vitamin D3 and estrogen therapy on cortical bone mechanical properties in the ovariectomized rat model. *Endocrinology* 137, 1358-1364
- Akhter MP, Otero JK, Iwaniec UT, Cullen DM, Haynatzki GR, Recker RR (2004): Differences in vertebral structure and strength of inbred female mouse strains. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 4(1), 33-40
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B (2004): Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 291, 1701-1712
- Anderson JJB, Garner SC (1997): The effects of phytoestrogens on bone. *Nutr Res* 17, 1617–1632
- Andersson N, Surve VV, Lehto-Axtelius D, Ohlsson C, Hakanson R, Andersson K, Ryberg B (2002): Drug-induced prevention of gastrectomy- and ovariectomy-induced osteopaenia in the young female rat. *J Endocrinol* 175, 695-703
- Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW (1996): Dietary soy protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 126, 161–167
- Arjmandi BH, Birnbaum R, Goyal NV, Getlinger MJ, Juma S, Alekel L, Hasler CM, Drum ML, Hollis BW, Kukreja SC (1998): Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr* 68, 1364-1368
- Bartl R: Osteoporose- Prävention, Diagnostik, Therapie. 3. Auflage. Thieme, Stuttgart 2001
- Bartl R, von Tresckow E, Bartl C: Bisphosphonate-Manual. Springer, Berlin 2005
- Bartl R, Bartl C: Osteoporose-Manual - Diagnostik, Prävention und Therapie. Springer, Berlin 2004, 10-55
- Bartl R, Bartl C, Mutschler W (2003): Diagnosis and therapy of osteoporosis. Strategy for effective treatment after fragility fractures. *Unfallchirurg* 106, 526-541
- Beral V (2003): Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 362, 419-427
- Bilezikian JP, Raiz LG, Radan GA: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press, Oxford 2002, 93-108.

Birrell F, Pearce MS, Francis RM, Parker L (2005): Self-report overestimates true height loss: implications for diagnosis of osteoporosis. *Clin Rheumatol* 24, 590-592

Bitterling H, Vogel T, Dobler T, Mutschler W, Pfeifer KJ, Reiser M, Eibel R (2005): Stellenwert der Osteoporose in der traumatologischen Diagnostik. *Fortschr Röntgenstr* 177, 1663-1669

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR (2000): Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 85, 4118-4124

Blake GM, Fogelman I (1997): Technical principles of dual energy x-ray absorptiometry. *Semin Nucl Med* 27, 210-228

Boivin G, Vedi S, Purdie DW, Compston JE, Meunier PJ (2005): Influence of estrogen therapy at conventional and high doses on the degree of mineralization of iliac bone tissue: a quantitative microradiographic analysis in postmenopausal women. *Bone* 36, 562-567

Braun MJ, Meta MD, Schneider P, Reiners C (1998): Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs, *Phys Med Biol* 43, S.2279-2294

Brickley M, Ives R: The bioarchaeology of metabolic bone disease. Academic Press, Oxford 2008

Claussen C, Lochner B: Dynamische Computertomographie. Springer, Berlin 1983 64-71

Da Paz LH, De Falco V, Teng NC, Dos Reis LM, Pereira RM, Jorgetti V (2001): Effect of 17- β estradiol or alendronate on the bone densitometry, bone histomorphometry and bone metabolism of ovariectomized rats. *Braz J Med Biol Res* 34, 1015-1022

Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J (2000): Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation : The use of biochemical Marker of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int* 11, 2-17

DVO (Dachverband Osteologie e.V.): Leitlinie zur Prävention, Diagnose und Therapie der Osteoporose. DVO, 2006, Schattauer, Stuttgart 2006

DVO (Dachverband Osteologie e.V.): Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Schattauer, Stuttgart 2009, 304-324

Engelke K, Karolczak M, Lutz A, Seibert U, Schaller S, Kalender W (1999): Mikro-CT – Technologie und Applikationen zur Erfassung von Knochenarchitektur. *Radiologe* 39, 203-212

Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson JJ (1993): The effect of postmenopausal estrogen replacement therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 329, 1141-1146

- Felsenberg D, Gowin W (1999): Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 39, 186-193
- Friedmann G, Bücheler E, Thurn P: Ganzkörpercomputertomographie, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1982, 124-129
- Genant HK, Boyd D (1977): Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol* 12, 545–551
- Glazier MG und Bowman MA (2001): A review of the evidence for use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 161, 1161–1172
- Glüer C (1997): For the International Quantitative Ultrasound Consensus Group: Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res* 12, 1280-1288
- Götte S, Dittmar K (2001): Epidemiology and costs of osteoporosis. *Orthopäde* 30, 402-404
- Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Glüer CC, Lu Y, Chavez M (1997): Comparisons of non-invasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 12, 697–711
- Hadji P, Bock K, Wüster C (2001): Osteodensitometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosediagnostik. *Reproduktionsmedizin* 17, 261-270
- Hathcock JT, Stickle RL(1993): Principles and concepts of computed tomography. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 23 (2), 399-415
- Hedtmann A, Götte S: Praktische Orthopädie – Osteoporose, Steinkopff, Darmstadt 2002, 60-64
- Heidrich G, Hassepass F, Dullin C, Attin T, Grabbe E, Hannig C (2005): Zerstörungsfreie präklinische Evaluation der Wurzelkanalanatomie menschlicher Zähne mittels Flächendetektor-Volumen-CT (FD-VCT). *Fortschr Röntgenstr* 177, 1683-1690
- Hermann KP, Funke M, Grabbe E, Harder D (1993): Ergänzung des Prüfkörpersatzes für DXA-Systeme zur Knochendensitometrie. *Z Med Phys* 3, 145-149
- Herold G: Innere Medizin. Herold, Köln 2010, 687
- Hsu YH, Venners SA, Terwedow HA, Feng Y, Niu T, Li Z, Laird N, Brain JD, Cummings SR, Bouxsein ML, Rosen CJ, Xu X. (2006): Relation of body composition, fat mass, and serum lipids to osteoporotic fractures and bone mineral density in Chinese men and women. *Am J Clin Nutr* 83(1),146-154
- Ishida H, Uesugi T, Hirai K, Toda T, Nukaya H, Yokotsuka K, Tsuji K (1998): Preventive effects of the plant isoflavones, daidzin and genistin, on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet. *Biol Pharm Bull* 21, 62-66
- Jergas M, Schmid G (1999): Konventionelle Radiologie der Osteoporose und Röntgenabsorptiometrie. *Radiologe* 39, 174/185

Johnell O, Herzman P (2006): What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? Copenhagen, WHO Regional Office for Europe (Health Evidence Network report; <http://www.euro.who.int/document/e-88668.pdf>, accessed [1.5.2007])

Junqueira LC, Carneiro J: Histologie. Springer, Heidelberg 2005, 92 – 104

Kalender WA: Computed Tomography - Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications, 2. Auflage, Publicis, Erlangen 2005

Kalender WA, Perman WH, Vetter JR, Klotz E (1986): Evaluation of a prototype dual-energy computed tomographic apparatus. I. Phantom studies. *Med Phys* 1986 13(3), 334-339

Kalu DN (1991): The ovariectomized rat model of postmenopausal bone loss. *Bone Miner* 15, 175–191

Kanis JA, Delmas PD, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D (1997): Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int* 7, 390-406

Kastl S, Sommer T, Klein P, Hohenberger W, Engelke K (2002): Accuracy and precision of bone mineral density and bone mineral content in excised rat humeri using fan beam dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone* 30, 243–246

Kavuncu V, Sahin S, Baydas G, Ilhan N, Ozercan I, Yasar A, Pekkutucu I, Ozercan R (2003): A comparison of estrogen and two different doses of calcitonin in ovariectomized rats. *Yonsei Med J* 44, 508-516

Kluever I.: Einsatz eines Flächendetektor-Volumen-Computertomographen in der experimentellen Osteoporosedagnostik am Rattenfemur. Med. Diss. Göttingen 2007

Komrakova M, Sehmisch S, Tezval M, Schmelz U, Frauendorf H, Grueger T, Wessling T, Klein C, Birth M, Stuermer KM, Stuermer EK (2011): impact of 4-methylbenzylidene camphor, daidzein and estrogen on intact and osteotomized bone in osteopenic rats. *J Endocrinol* 211 (2), 157-168

Lachmann E, Whelan M (1936): The roentgen diagnosis of osteoporosis and its limitations. *Radiology* 26, 165-177

Lian JB, Stein GS: Osteoblast biology, Osteoporosis. 2. Auflage. Academic Press, Oxford 2001, 21-71

Lindsay R, Tohme JF (1990): Estrogen treatment of patients with established postmenopausal osteoporosis. *Obstet Gynecol* 76, 290–295

Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA, Lavecchia C, Zhang J, Mesenbrink P, Hodgson PK, Abrams K, Orloff JJ, Horowitz Z, Eriksen EF, Boonen S (2007): the HORIZON Recurrent Fracture Trial. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 357(18), 1799-1809

Lynn HS, Woo J, Leung PC, Barrett-Connor EL, Nevitt MC, Cauley JA, Adler RA, Orwoll ES (2008): for the Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Study. An evaluation of

osteoporosis screening tools for the osteoporotic fractures in men (MrOS) study. *Osteoporos Int* 19(7), 1087-1092

McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolgnese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, Lain D, Kivitz AJ, Holloway DL, Zhang C, Perterson MC, Bekker PJ (2006): Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 354, 821-831

Mosekilde L (1995): Assessing bone quality -animal models in preclinical osteoporosis research. *Bone* 17, 343-352

Nayak S, Olkin I, Liu H, Grabe M, Gould MK, Allen IE, Owens DK, Bravata DM (2006): Metaanalysis: accuracy of quantitative ultrasound for identifying patients with osteoporosis. *Ann Intern Med* 144(11), 832-841

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK (2001): Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 344, 1434-1441

Njeh CF, Fuerst T, Hans D, Blake GM, Genant HK (1999): Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot* 50, 215-236

Omi N, Ezawa I (1995): The effect of ovariectomy on bone metabolism in rats. *Bone* 17, 163-168

Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Suppan K, Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H (2009): Effects of a long-term vitamin D and calcium supplementation on falls and parameters of muscle function in community-dwelling older individuals. *Osteoporos Int* 2009 20, 315-322

Picherit C, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP (2000): Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats. *J Nutr* 130, 1675-1681.

Pietschmann P, Peterlik M (1999): Pathophysiologie und Therapie der Osteoporose. *Radiologe* 39, 228-234

Prevrhal S, Genant HK (1999): Quantitative Computertomographie. *Radiologe* 39, 194-202

Reginster JY, Sarlet N, Lejeune E, Leonori L (2005): Strontium ranelate: a new treatment for postmenopausal osteoporosis with a dual mode of action. *Curr Osteoporos Rep* 3, 30-34

Rogers MJ, Gordon S, Benford HL, Coxon FP, Luckman SP, Monkkonen J, Frith JC (2000): Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer* 88, 2961-2978

Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD (1991): Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 114, 919-923

Ross PD, Genant HK, Davis JW, P.D.M, Wasnich RD (1993): Predicting vertebral fracture incidence from prevalent fractures and bone density among non-black, osteoporotic women. *Osteoporosis Int* 3, 120-126

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J (2002): Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288, 321-333

Sambrook PN, Cameron ID, Chen JS, Cumming RG, Lord SR, March LM, Schwarz J, Seibel MJ, Simpson JM (2007): Influence of fall related factors and bone strength on fracture risk in the frail elderly. *Osteoporos Int* 18(5), 603-10

Sausbier U, Dullin C, Missbach-Guentner J, Kabagema C, Flockerzie K, Kuscher G, Stuehmer W, Neuhuber W, Ruth P, Alves F, Sausbier M (2011): Osteopenia due to enhanced cathepsin K release by BK channel ablation in osteoclasts. *PLoS One* 6, e21168

Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E, Minne H (2003): DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteologie* 2003 12 (2), 54-84

Schiller C, Gruber R, Redlich K, Ho GM, Katzgraber F, Wilhelm M, Pietschmann P, Peterlik M (1997): 17β -Estradiol antagonizes effects of $1\alpha, 25$ -dihydroxyvitamin D₃ on interleukin-6 production and osteoclast-like cell formation in mouse bone marrow primary cultures. *Endocrinology* 138, 4567-4571

Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W (2001): In vitro and in vivo estrogenicity of UV Screens. *Environ Health Perspect* 109 (3), 239-244

Schlumpf M, Jarry H, Wuttke W, Ma R, Lichtensteiger W (2004): Estrogenic activity and estrogen receptor beta binding of the UV filter 3-benzylidene camphor. Comparison with 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicology* 199, 109-120.

Schlumpf M, Durrer S, Faass O, Ehnes C, Fuetsch M, Gaille C, Henseler M, Hofkamp L, Maerkel K, Reolon S (2008): Developmental toxicity of UV filters and environmental exposure: a review. *Int J Androl* 31, 144-151

Schmidt IU, Wakley GK, Turner RT (2000): Effects of estrogen and progesterone on tibia histomorphometry in growing rats. *Calcif Tissue Int* 67, 47-52

Schmolke B. (2001): Labordiagnostik der Osteoporose. *Orthopade* 30, 425-436

Seidlová-Wuttke D, Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Wuttke W (2006): Comparison of effects of estradiol (E₂) with those of octylmethoxycinnamate (OMC) and 4-methylbenzylidene camphor (4-MBC) – 2 filters of UV light – on several uterine, vaginal and bone parameters. *Toxicol Appl Pharmacol* 210, 246-254.

Spadaro JA, Damron TA, Horton JA, Marquies BS, Murray GM, Clemente DA, Strauss JA (2006): Density and structural changes in the bone of growing rats after weekly alendronate administration with and without a methotrexate challenge. *J Orthop Res* 24, 936-944

Sran MM, Khan KM, Keiver K, Chew JB, McKay HA, Oxland TR (2005): Accuracy of DXA scanning of the thoracic spine: cadaveric studies comparing BMC, areal BMD and geometric estimates of volumetric BMD against ash weight and CT measures of bone volume. *Eur Spine J* 14, 971-976

Stürmer EK, Seidlová-Wuttke D, Sehmisch S, Rack T, Wille J, Frosch KH, Wuttke W und Stürmer 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, 89-96

Suri S, Mönkkönen J, Taskinen M, Pesonen J, Blank A, Phipps RJ, Rogers MJ (2001): Nitrogen-containing bisphosphonates induce apoptosis of Caco-2 cells in vitro by inhibiting the mevalonate pathway: a model of bisphosphonate-induced gastrointestinal toxicity. *Bone* 29, 336–343

Tanizawa T, Yamaguchi A, Uchiyama Y, Miyaura C, Ikeda T, Ejiri S, Nagai Y, Yamato H, Murayama H, Sato M, Nakamura T (2000): Reduction in bone formation and elevated bone resorption in ovariectomized rats with special reference to acute inflammation. *Bone* 26, 43–53

Tansey, G, Hughes CL Jr, Cline JM, Krümmer A, Walmer DK, Schmoltzer S (1998): Effects of dietary soybean estrogens on the reproductive tract of female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 217, 340–344.

Taxel P, Kaneko H, Lee SK, Aguila HL, Raisz LG, Lorenzo JA (2007): Estradiol rapidly inhibits osteoclastogenesis and RANKL expression in bone marrow cultures in postmenopausal women: a pilot study. *Osteoporos Int* 19(2), 193-199

Thomsen JS, Ebbesen EN, Mosekilde L (2002): Zone-dependent changes in human vertebral trabecular bone: clinical implications. *Bone* 30(5), 664-669

Tuna H, Birtane M, Ekuklu G, Cermik F, Tuna F, Kokino S (2008): Does quantitative tibial ultrasound predict low bone mineral density defined by dual energy X-ray absorptiometry? *Yonsei Med J* 49, 436-442

Turner RT, Hannon KS, DeMers LM, Buchanan J, Bell NH, (1989). Differential effects of gonadal function on bone histomorphometry in male and female rats. *J Bone Miner Res* 4, 557-563.

Väänänen K, Zhao H: Osteoclast function. Biology and mechanisms. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Radan GA: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press, Oxford 2002, 127-139

Valencia R, Stürmer K, Dullin C, Hermann K Klüver I, Zaroban A, Sehmisch S, Funke M, Knollmann F (2006): Erste Erfahrungen mit einem Flächendetektor-Volumen-CT (fpVCT) in der experimentellen Osteoporosediagnostik am Kleintiermodell. *Radiologe* 46, 893-899

Verhas M, Schoutens A, L'Hermite-Baleriaux M, Dourov N, Verschaeren A, Mone M, Heilporn A (1986): The effect of orchidectomy on bone metabolism in aging rats. *Calcif Tissue Int* 39, 74-77

Waldt S, Meier N, Renger B, Lenzen H, Fiebich M, Rummeny E, Link T (1999): Strukturanalyse hochauflösender Computertomogramme als ergänzendes Verfahren in der Osteoporosediagnostik. *RoFo* 171, 136- 142

Wich BK, Carnes M (1995) Menopause and the aging female reproductive system, *Endocrinol Metab Clin North Am* 24, 273-295

Willekens I, Buls N, Lahoutte T, Bayens L, Vanhove C, Caveliers V, Deklerck R, Bossuyt A, de Mey J (2010) Evaluation of the radiation dose in micro-CT with optimization of the scan protocol. *Contrast Media Mol Imaging* 5, 201-207

Wronski TJ, Dann LM und Horner SL (1989): Time course of vertebral osteopenia in ovariectomized rats. *Bone* 10, 295-301

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. Klaus Michael Stürmer für die Vergabe dieser Arbeit und die Möglichkeit, die experimentellen Versuche in seiner Abteilung durchführen zu können. Mein besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Ewa Klara Stürmer für die intensive Betreuung und die sorgfältige Durchsicht meiner Arbeit.

Bedanken möchte ich mich auch bei Herrn PD Dr. med. Stephan Sehmisch, der mir den Zugang zu dieser Arbeit ermöglicht hat und stets für alle Fragen zur Verfügung stand.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich zudem bei Herrn Christian Dullin, der mir bei technischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt Herrn Dr. med. Thomas Wessling für die Bereitstellung der Veraschungsdaten, sowie Frau Dr. rer. nat. Marina Komrakova und Frau Anette Witt für die Hilfe bei der statistischen Auswertung und graphischen Darstellung.

Lebenslauf

Am 02. 02.1982 wurde ich als viertes von vier Kindern von Dr. med. Annegret Grüger, geb. Mester, und Dr. med. Ekkehart Grüger in Herford geboren.

Von 1988 bis 1992 besuchte ich die Grundschule Stiftberg und von 1992 bis 2001 das Königin Mathilde Gymnasium in Herford.

Im Juni 2001 legte ich am Königin Mathilde Gymnasium das Abitur ab.

Zum Wintersemester 2003 habe ich das Medizinstudium an der Georg-August-Universität in Göttingen begonnen. Dort legte ich im September 2005 die ärztliche Vorprüfung ab.

Das erste Tertial des praktischen Jahres absolvierte ich in der chirurgischen Abteilung des Hospital Churruca in Buenos Aires, Argentinien, das zweite Tertial in der Abteilung für Innere Medizin der Albert-Schweitzer-Klinik Northeim und das dritte Tertial in der Abteilung für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde der Universität Göttingen.

Im November 2009 legte ich den zweiten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.

Vom 1. April bis zum 31. Juni bin ich im Gefäßzentrum der Helios Albert-Schweitzer-Klinik in Northeim tätig gewesen. Seit dem 1. Januar 2011 arbeite ich in der Abteilung für Kardiologie und konservative Intensivmedizin im Vivantes Humboldt-Klinikum, Berlin. Von Oktober bis Dezember 2013 folgte eine achtwöchige ehrenamtliche Tätigkeit für german doctors, Philippinen, einschließlich eines Einsatzes in der von Taifun Yolanda zerstörten Provinz Leyte.