

Aus der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie
des Universitätsklinikums Hamburg Eppendorf
Direktor: Prof. Dr. med. J. M. Rueger

Knochenstatus von 271 männlichen Individuen
Eine histologische und histomorphometrische Untersuchung
von Beckenkammbiopsien

Dissertation

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Dem Fachbereich Medizin der Universität Hamburg vorgelegt von

Christoph v. Domarus

aus Hamburg

Hamburg 2008

Angenommen vom Fachbereich Medizin
der Universität Hamburg am: 04. 03. 2008

Veröffentlicht mit Genehmigung des Fachbereichs
Medizin der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, Vorsitzender: Prof. Dr. M. Amling
2. Gutachterin: PD Dr. H. Korbmacher
3. Gutachter: PD Dr. T. Schinke

Inhaltsverzeichnis

<u>I.</u>	<u>Arbeitshypothese und Fragestellung</u>	1
<u>II.</u>	<u>Einleitung</u>	3
2.1	Überblick über Aufbau, Funktion und Metabolismus des Knochens	3
2.2	Knochenbildung und Knochenformen	4
2.3	Zelluläre Bestandteile	8
2.4	Matrix und Mineralisation	10
2.5	Calciumhomöostase	13
2.6	Remodeling	14
2.7	Knochendichte und Knochenvolumen	15
2.8	Regulation des Knochenstoffwechsels	16
2.8.1	Parathormon	16
2.8.2	Calcitonin	17
2.8.3	Steroidhormone	17
2.8.3.1	Glucocorticoide und Mineralocorticoide	18
2.8.3.2	Sexualsteroidhormone – Testosteron und Östrogen	18
2.8.4	Somatotropin	19
2.8.5	Vitamin D, Cholecalciferol	19
2.8.5.1	Funktion des Cholecalciferols	21
2.9	Störungen des Knochenstoffwechsels	22
2.9.1	Osteoporose	22
2.9.1.1	Pathomechanismen und Formen der Osteoporose	24
2.9.2	Osteomalazie und Rachitis	25
2.9.3	Primärer Hyperparathyreoidismus	27
2.9.4	Sekundärer Hyperparathyreoidismus	28
2.9.5	Renale Osteopathie	28
2.9.6	Hypoparathyreoidismus	29

2.10	Bestimmung des Knochenstatus und der Knochenqualität	30
<u>III.</u>	<u>Material und Methoden</u>	33
3.1	Gewinnung der Biopsien, Fixierung, Präparation und Lagerung	33
3.2	Entwässerung und Infiltration	35
3.3	Polymerisation	35
3.4	Herstellung der histologischen Schnittpräparate	36
3.5	Färben der histologischen Schnitte	36
3.6	Histomorphometrische Auswertung	37
3.7	Statistische Auswertung	38
<u>IV.</u>	<u>Ergebnisse</u>	40
4.1	Alter vs. BV/TV	40
4.2	Alter vs. Tb.Th.	43
4.3	Alter vs. Tb.N.	45
4.4	Alter vs. Tb.Sp.	47
4.5	Alter vs. Tb.Th. vs. Tb.N.	49
4.6	BV/TV vs. Tb. Th.	50
4.7	BV/TV vs. Tb. N.	51
4.8	BV/TV vs. Tb. Sp.	53
4.9	BMI vs. BV/TV	55
4.10	Alter vs. OV/BV	56
4.11	Alter vs. OS/BS	57
<u>V.</u>	<u>Diskussion</u>	58
<u>VI.</u>	<u>Zusammenfassung</u>	65
<u>VII.</u>	<u>Literaturverzeichnis</u>	66
<u>VIII.</u>	<u>Danksagung</u>	85

<u>IIX. Lebenslauf</u>	86
------------------------	----

<u>IX. Eidesstattliche Versicherung</u>	87
---	----

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Aufbau eines Röhrenknochens	6
Abb. 2:	Bone-Remodeling	15
Abb. 3:	Biosynthese des Cholecalciferols und seiner aktiven Metabolite	20
Abb. 4:	3D-Mikro-CT Darstellung (a) gesunder Knochen (b) osteoporotischer Knochen	23
Abb. 5:	Histologische Präparate	27
Abb. 6:	Verteilung der verschiedenen Todesursachen	33
Abb. 7:	Schema der Biopsiegewinnung	34
Abb. 8:	Zugeschliffener Präparateblock aus Acrylat	36
Abb. 9:	Korrelation Alter gegen Knochenvolumen	40
Abb. 10:	Box and Whisker Diagramm: Knochenvolumina der verschiedenen Dekaden	41
Abb. 11:	Korrelation Alter gegen Trabekeldicke	43
Abb. 12:	Box and Whisker Diagramm: Trabekeldicke der verschiedenen Dekaden	43
Abb. 13:	Korrelation Alter gegen Trabekelanzahl	45
Abb. 14:	Box and Whisker Diagramm: Trabekelanzahl der verschiedenen Dekaden	45
Abb. 15:	Korrelation Alter gegen intertrabekulären Abstand	47
Abb. 16:	Box and Whisker Diagramm: Intertrabekulärer Abstand der verschiedenen Dekaden	47
Abb. 17:	Korrelation Alter gegen Dicke und Anzahl der Trabekel	49
Abb. 18:	Korrelation Knochenvolumen gegen Trabekeldicke	50
Abb. 19:	Korrelation Knochenvolumen gegen Trabekelanzahl	51

Abb. 20:	Überprüfung der Signifikanz in der Korrelation Knochenvolumen gegen Trabekelanzahl	51
Abb. 21:	Korrelation Knochenvolumen gegen intertrabekulären Abstand	53
Abb. 22:	Überprüfung der Signifikanz in der Korrelation Knochenvolumen gegen intertrabekulären Abstand	53
Abb. 23:	Korrelation Body Mass Index gegen Knochenvolumen	55
Abb. 24:	Korrelation Alter gegen Osteoidvolumen / Knochenvolumen	56
Abb. 25:	Korrelation Alter gegen Osteoidoberfläche / Knochenoberfläche	57
Abb. 26:	Schema der exponentiellen Zunahme des intertrabekulären Abstands	62

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Knochenvolumina der verschiedenen Dekaden	41
Tabelle 2:	Trabekeldicke der verschiedenen Dekaden	44
Tabelle 3:	Trabekelanzahl der verschiedenen Dekaden	46
Tabelle 4:	Intertrabekulärer Abstand der verschiedenen Dekaden	48
Tabelle 5:	Osteoidvolumen / Knochenvolumen der verschiedenen Dekaden	56
Tabelle 6:	Osteoidoberfläche / Knochenoberfläche der Verschiedenen Dekaden	57

Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
Aqua dest	Aqua destillata (Destilliertes Wasser)
BMI	Body-Mass-Index
BV/TV	Bone volume per Tissue volume (Knochenvolumen pro Gewebevolumen)
cm	Zentimeter
°C	Grad Celsius
Ca	Calcium
CT	Computertomographie
ER	Endoplasmatisches Retikulum
g	Gramm
H	Wasserstoff
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL	Interleukin
kD	Kilodalton
kg	Kilogramm
min	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
µm	Mikrometer
nm	Nanometer
Na	Natrium
O	Sauerstoff
OV/BV	Osteoid volume per Bone volume (Osteoidvolumen pro Knochenvolumen)
OV/TV	Osteoid volume per Tissue volume (Osteoidvolumen pro Gewebevolumen)
OS/BS	Osteoid surface per Bone surface (Osteoidoberfläche pro Knochenoberfläche)

P	Phosphor
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
Tb. Th.	Trabecular Thickness (Trabekuläre Dicke)
Tb. N.	Trabecular Number (Trabekuläre Anzahl)
Tb. Sp.	Trabecular Separation (Trabekulärer Abstand)
TGF	Transforming Growth Factor
TRAP	Tartrate resistant acid phosphatase
UVB	Ultraviolettes Licht Typ B
Vit.	Vitamin
vs.	Versus (gegen)
WHO	World Health Organisation

I. Arbeitshypothese und Fragestellung

Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in Industrieländern mit einer kontinuierlichen Überalterung der Bevölkerung [165] ist es von Bedeutung zu erkennen, wohin sich deren Gesundheitszustand entwickeln wird. Die Mobilität ist für viele Menschen ein sehr kostbares Gut, das sie sich möglichst lange erhalten wollen. Da der menschliche Knochen als Teil des Skelettsystems an der Mobilität maßgeblich beteiligt ist, ist es notwendig, zu erfahren, wie sich der Skelettstatus einer Bevölkerung mit zunehmendem Alter entwickelt und welche Risikogruppen es möglicherweise gibt, um frühzeitig prophylaktisch oder therapeutisch eingreifen zu können. Mit steigendem Alter kommt es zu einem vermehrten Auftreten von Frakturen, die im Verlauf häufig direkte oder indirekte Komplikationen mit sich bringen. Die Fraktur eines Knochens hat zunächst Schmerzen und Bewegungseinschränkungen zur Folge. Bei konservativer Therapie (z. B. durch Ruhigstellung des frakturierten Knochens) kommt es nicht selten zu Einschränkungen der Bewegungsausmaße der angrenzenden Gelenke. Bei einer primär oder sekundär operativen Therapie birgt der damit einhergehende Krankenhausaufenthalt verschiedene Risiken. Neben Wundinfekten spielen nosokomiale, systemische Infektionen eine wichtige Rolle. Möglicherweise können diese Risiken deutlich gesenkt werden, wenn gefährdete Personen oder Personengruppen frühzeitig erkannt oder im Vorwege prophylaktisch therapiert werden.

Die nichtinvasive Diagnostik osteopenischer Erkrankungen ist durch Verfahren wie Röntgendensitometrie [72], densitometrischer und morphometrischer Computertomographie [64, 69, 70, 80, 85], Photonenaufnahmemessung [29], Neutronenaktivierungsanalyse [30, 34] Skelettszintigraphie [55], und Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie = Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) ermöglicht worden [149]. Allerdings lässt sich anhand der aufgeführten Methoden kein eindeutiges Ergebnis bezüglich der genauen Knochenqualität erzielen. Eine eindeutige Bestimmung dieser ist nur mittels der histomorphometrischen Auswertung von Knochenbiopsien möglich. Sie ist zwar invasiv, bietet aber die Möglichkeit der Untersuchung einer ungleich größeren Anzahl von Details. Sie gilt daher zur Bestimmung der Knochenqualität und -Quantität sowie der

Untersuchung von Mineralisationsstörungen als Goldstandard. Bisher liegen kaum große histologische Studien bezüglich des Knochenstatus und der Prävalenz von Mineralisationsstörungen vor.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher, den Grundstein für die bisher größte epidemiologische Studie zu legen, deren Ziel es ist, herauszufinden wie der Knochenstatus einer Gruppe von 271 männlichen Individuen im Alter von 1 – 96 Jahren ist, sowie Referenzwerte für gesunde Nordeuropäer zu schaffen.

II. Einleitung

2.1 Überblick über Aufbau, Funktion und Metabolismus von Knochen

Das knöcherne Skelett von Vertebraten und Menschen hat multiple Aufgaben. Einerseits sichert seine Architektur gemeinsam mit dem Knorpel die Stützfunktion des jeweiligen Organismus, andererseits dient es dem Schutz innerer Organe und des Knochenmarks. Es ist Ansatz und Ursprung von Skelettmuskulatur. Durch seine Speicherungs- und Abgabefähigkeit von Kalksalzen, die vornehmlich aus Calcium und Phosphat bestehen, dient es der Aufrechterhaltung der körpereigenen Ionenhomöostase. Das humane Skelett besteht aus mehreren Bestandteilen. Den Hauptteil macht das Knochengewebe, in Form von Zellen und Interzellulärsubstanz aus. Doch auch Fettgewebe, blutbildendes rotes Mark und Knorpel an den Gelenken sowie in den Wachstumszonen machen, neben Blutgefäßen und Nerven, den Knochen aus [95]. Knochen ist eine hoch spezialisierte Form des Bindegewebes und besteht zu ca. 50% aus Mineralsalzen, ca. 25% aus Wasser und zu ca. 25% aus organischem Material. Bereits makroskopisch lässt sich ein bestimmter Knochenaufbau erkennen. Die äußere, dichte Schicht (Compacta oder Corticalis) macht bei langen Röhrenknochen, wie z. B. dem Humerus oder dem Femur den Hauptanteil der nötigen, biomechanischen Stabilität aus. Diese Funktion wird bei kurzen oder platten Knochen, wie z. B. Wirbelkörpern oder Schädelknochen von der inneren, schwammartigen Schicht (Spongiosa) übernommen. Mikroskopisch lässt sich als äußere Grenze jedes Knochens das Periost abgrenzen. Es überzieht den Knochen fast vollständig und fehlt nur im Bereich der überknorpelten Gelenkflächen und der Anheftungszonen von Sehnen und Bändern (dort liegt Faserknorpel bzw. straffes kollagenes Bindegewebe vor). Die auf der Innenseite des Periosts gelegenen, inaktivierten Osteoblasten (Stratum osteogenicum) proliferieren bei Frakturen und bilden ein knöchernes Ersatzgewebe, den Kallus, der anschließend in reguläres Knochengewebe umstrukturiert wird. Das Periost ist fest mit dem Knochen verbunden. Der Grund dafür sind Bündel von Kollagenfibrillen, die direkt mit der Corticalis verbunden sind (Fibrae perforantes oder Sharpey'sche Fasern). Die Außenseite des Periosts besteht aus straffem, geflechtartigem,

kollagenem Bindegewebe (Stratum fibrosum). Die den Knochen versorgenden Blutgefäße treten direkt durch das Periost in die Corticalis ein. Größere Blutgefäße hinterlassen dabei schon makroskopisch sichtbare Eintrittslöcher (Foramina nutriendes). Die innere Grenze eines Knochens wird durch das Endost gebildet, einem lockeren Verband abgeflachter osteogener Zellen [139].

2.2 Knochenbildung und Knochenformen

Die primitivste Form des Knochens, der Geflecht- oder Faserknochen entsteht aus verknöchern dem Bindegewebe an Stellen, wo dieses über einen längeren Zeitraum Zug- und/oder Druckkräften ausgesetzt ist. Dieser Mechanismus stellt die Grundlage zur Entstehung von Deckknochen, also großen Anteilen der Schädel- und Gesichtsknochen. Dieser Prozess wird direkte, desmale (griechisch: desmos - Band) Ossifikation genannt und von der indirekten, chondralen Ossifikation abgegrenzt. Dabei wird der Knochen über eine knorpelige Vorstufe (Ersatzknochen) gebildet [45, 139]. Diese Art der Knochenentstehung findet man u. a. in der Fetalphase, wobei das hyalinknorpelige Primordialskelett bis auf wenige, bleibende Abschnitte, wie Gelenk- und Rippenknorpel durch Knochen ersetzt wird. Dieser Prozess beginnt mit der perichondralen Ossifikation, d. h. es entsteht zunächst eine zirkuläre Knochenmanschette um die spätere Diaphyse. Zu diesem Zweck treten Osteoblasten aus dem Perichondrium hervor und beginnen mit dem Aufbau des Knochens. Das ursprüngliche Perichondrium wird dadurch zum Periost umfunktioniert. Der so entstandene perichondrale Knochen wächst kontinuierlich auf die Epiphysen zu und nimmt hierbei an Dicke und Länge zu, wodurch er sich eigenständig schient. Gleichzeitig findet auch eine enchondrale Knochenbildung statt. Hierbei wächst gefäßreiches Bindegewebe in den Knorpel ein und löst mit Hilfe von Chondroklasten große Teile des Knorpels auf, sodass nur noch eine netzartige Struktur verbleibt. Die entstandenen Hohlräume sind Grundlage für das spätere Knochenmark. Auf den balkenartigen Knorpelrelikten sammeln sich Osteoblasten an und beginnen entlang dieser mit der Bildung von spongiösem Knochen.

Sowohl bei der desmalen, wie auch bei der chondralen Ossifikation steht am Ende zunächst der Faserknochen. Dieser wird postpartal sukzessive in Lamellenknochen

umgebaut. Histologisch ist beim Lamellenknochen ein charakteristisch geordneter Aufbau zu erkennen, der u. a. für die deutlich höhere Stabilität im Vergleich zum Faserknochen verantwortlich ist. Der Lamellenknochen besteht aus vielen Osteonen, die auch Havers'sche Systeme genannt werden, benannt nach dem britischen Arzt und Anatom Clopton Havers (1657–1702), der sie 1691 entdeckte [68]. Sie bestehen aus mehreren konzentrisch angeordneten Knochenlamellen (Spezial- oder Havers-Lamellen), die einen Zentralkanal oder Havers-Kanal umschließen, der Bindegewebe, Nerven und Blutgefäße enthält. Diese Lamellen, bestehend aus parallel verlaufenden, kollagenen Fasern und verkalkter Knochengrundsubstanz, werden durch Osteozyten und deren Ausläufern voneinander getrennt. In den verschiedenen Lamellen eines Osteons verlaufen die kollagenen Fasern in unterschiedlichen Neigungswinkeln zu dessen Längsachse. Innerhalb einer Lamelle verlaufen sie jedoch streng parallel, was den Knochen in alle Richtungen besonders widerstandsfähig macht. Osteone stehen miteinander über Volkmann-Kanäle in Verbindung, benannt nach dem deutschen Physiologen Alfred Wilhelm Volkmann (1801 - 1877). Es handelt sich dabei um mikroskopische Knochenkanäle, die transversal zu Osteonen und somit senkrecht zur Längsachse des Knochens verlaufen [179].

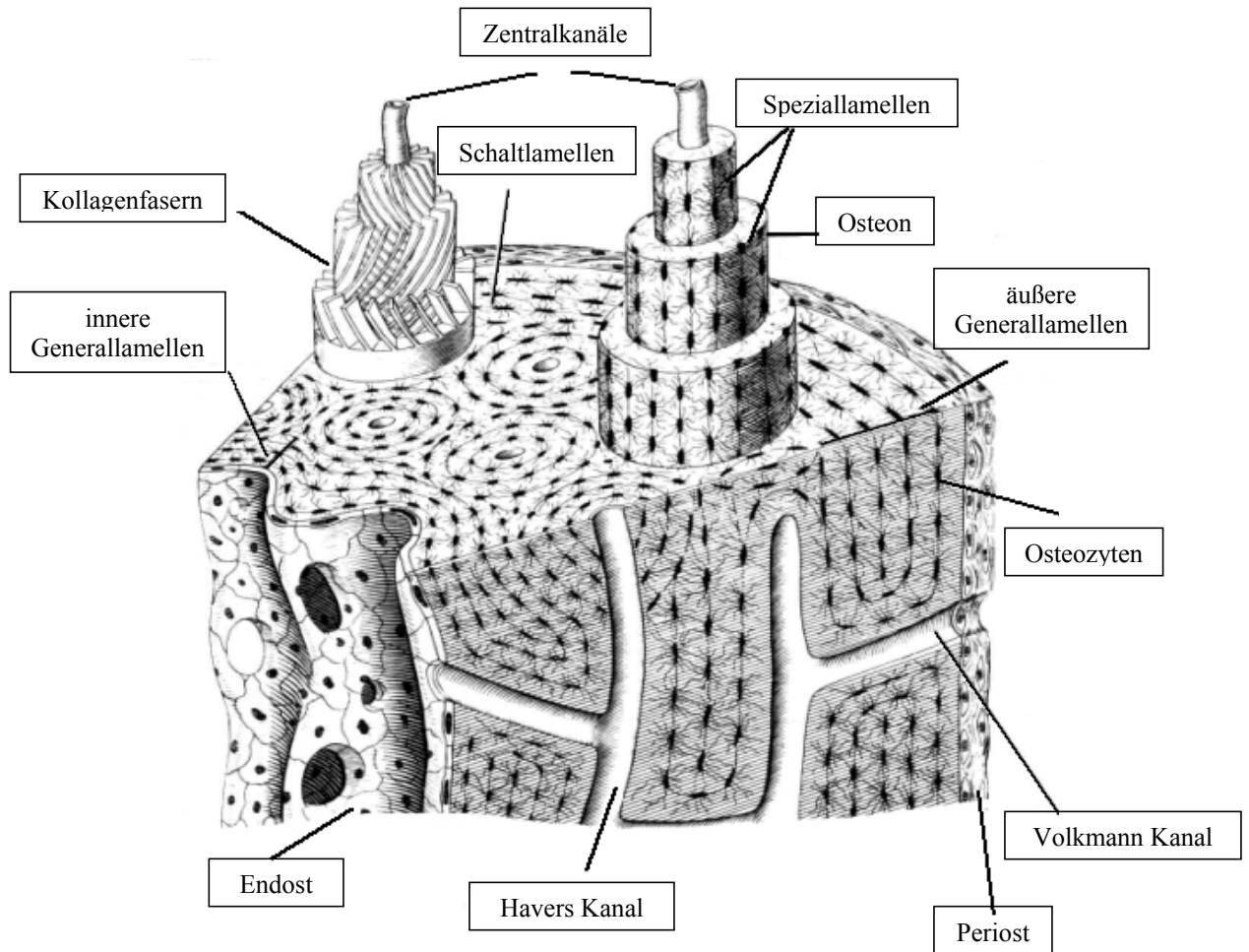


Abb. 1: Aufbau eines Röhrenknochens (modifiziert nach Schiebler) [152]

Die Osteone werden zum Periost hin von äußeren Generallamellen überdeckt. Diese liegen direkt unter dem Periost und umschließen sämtliche Osteone nach außen. Innere Generallamellen hingegen übernehmen die Abgrenzung nach innen zum Knochenmark [136]. Osteone entstehen meist, indem Osteoklasten die Grundsubstanz des Faserknochens abbauen und sich Osteoblasten, Bindegewebe, Nerven und Gefäße in den entstandenen Hohlräumen ansiedeln. Die Osteoblasten bilden Osteone, die sukzessive in den Faserknochen eingebaut werden, bis dieser vollständig durch Lamellenknochen ersetzt wurde. Betrachtet man Knochen makroskopisch, so fällt eine typische Schichtung auf. Die aus perichondraler Ossifikation hervorgegangenen Seitenwände eines diaphysären Knochens erscheinen deutlich dichter als der Innenraum. Dieser präsentiert sich, beruhend auf der enchondralen Ossifikation, eher schwammartig. Sie wird daher auch als

Substantia spongiosa, die Seitenwände hingegen als Substantia compacta (auch Corticalis) bezeichnet. Der spongiöse Knochen stellt zwar mit etwa 80% den Hauptanteil des Knochenvolumens, macht aber nur etwa 20% der gesamten Knochenmasse aus [87]. Die Corticalis bildet die äußere Begrenzung sämtlicher Skelettanteile. Die Kollagenfasern des Periostes, der Knochenhaut, strahlen unmittelbar in die Corticalis ein. Die Spongiosa bildet ein Netzwerk aus plattenartigen Gebilden, die mit steigendem Alter allmählich von größer werdenden Defekten durchsetzt werden, so dass schließlich eine stabartige Struktur entsteht (s. Abb. 4). Hierbei verdeutlicht sich zunehmend eine Orientierungsrichtung der Spongiosa entsprechend der statischen Belastung [88]. Die Haupttrajektoren (die Hauptlast tragenden Säulen) zeichnen sich mit zunehmendem Alter mehr und mehr ab, während die Querverbindungen ständig weiter reduziert werden [44]. Dies führt dazu, dass vornehmlich axiale Kräfte, insbesondere im Bereich der Wirbelkörper, noch lange Zeit vom Knochen ausgehalten werden können, Scherkräfte jedoch deutlich früher zu Frakturen führen. Man kann bei der insgesamt mehrere Jahre dauernden Skelettentwicklung schnellere von langsameren Phasen unterscheiden. Eine Phase von schneller Entwicklung und Knochenwachstum stellt die Pubertät dar, darauf folgt eine langsamere Phase bis etwa zum 35. Lebensjahr. Die maximale Knochenmasse soll etwa um das 30. Lebensjahr erreicht werden [141]. Wie hoch die Knochenmasse tatsächlich ausfällt, hängt von mehreren Faktoren ab. Neben einer genetischen Komponente soll auch das Körpergewicht einen Einfluss darauf haben [105, 163]. Auch von Vitamin-D-Rezeptor-Allelen hängt die Knochendichte ab [115]. Ebenso scheint die Rasse, der ein Individuum angehört, in einem Zusammenhang zur maximalen Knochenmasse zu stehen. So weisen Asiaten eine geringere alters- und gewichtskorrigierte maximale Knochenmasse auf als Kaukasier [8], bei Schwarzen fällt sie höher aus [51].

2.3 Zelluläre Bestandteile

Mikroskopisch lassen sich im Knochen diverse Zellen finden und verschiedene Zelltypen unterscheiden. Knochen enthält, wie die meisten gereiften Bindegewebe, relativ wenige Zellen pro Volumeneinheit. Morphologisch lassen sich mehrere Zelltypen unterscheiden. Osteoprogenitorzellen (Vorläuferzellen) sind mesenchymale Zellen, die sich auf den endostalen und periostalen Knochenoberflächen befinden [17]. Sie entwickeln sich zu Präosteoblasten und später zu Osteoblasten, Bone lining cells (Knochenbelegzellen) und Osteozyten [10]. Osteoblasten sind die Zellen, die für den Aufbau von Knochen verantwortlich sind. Es handelt sich hierbei um modifizierte mesenchymale Zellen des Knochenmarks, die sich unter Einwirkung von Parathormon (Nebenschilddrüse) und vor allem Calcitriol (Niere) über so genannte Progenitorzellen (osteogenetische Stammzellen) entwickeln. Sie liegen meist perlenschnurartig auf der Oberfläche der von Ihnen gebildeten Knochensubstanz. Ihre Funktion ist die Synthetisierung und Sezernierung von alkalischer Phosphatase und Osteoid, also der noch nicht mineralisierten Knochenmatrix. Kollagenfasern (vornehmlich vom Typ I) aber auch nichtkollagene Strukturproteine sind Hauptbestandteile des Osteoids. Durch Einlagerungen von Hydroxylapatitkristallen in das Osteoid entsteht schließlich eine Hartschubstanz, die Knochenbälkchen aufbaut. Bone lining cells sind flache, nebeneinander liegende Zellen, die die Knochenoberfläche bedecken. Meist liegen sie an Stellen des Knochens, wo sich dieser weder im Auf- noch im Abbau befindet. Sie besitzen nur wenige Zellorganellen. Man vermutet daher, dass es sich möglicherweise um osteogenetische Stammzellen handelt, die bei Bedarf zu Osteoblasten heranreifen können [47]. Osteozyten sind ehemalige Osteoblasten, die sich selbst, durch die von ihnen produzierte Grundsubstanz, eingemauert haben [87, 126]. In adultem Knochen ist die Anzahl der Osteozyten etwa zehn Mal so groß, wie die der Osteoblasten [127]. Sie stehen über dendritische Ausläufer in Canaliculi miteinander, aber auch mit Blutgefäßen in Verbindung. Ionen sowie kleine Moleküle können so zwischen Blut und Knochen ausgetauscht werden. Auf diese Weise wird nicht nur der Knochen ernährt, sondern, durch Abtransport von Calcium, auch der Elektrolythaushalt gesichert. Im Gegensatz zu den synthetisch

deutlich aktiveren Osteoblasten findet sich in den Osteozyten kaum rauhes endoplasmatisches Retikulum und auch der Golgi-Apparat ist bedeutend geringer ausgeprägt. Wie es scheint, besitzen sie auch mechanorezeptive Funktion, da sie in der Lage sind, auf Druck-, Zug- und Scherkräfte zu reagieren und den Knochenumbau entsprechend beeinflussen können [61, 188]. Osteoklasten sind multinukleäre Zellen mit bis zu zehn Zellkernen und einer Größe von ca. 50 – 100 µm. Sie sind die einzigen Zellen, die in der Lage sind, Knochen zu resorbieren [100]. Man vermutet den Ursprung von Osteoklasten in pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen [101]. Ein Zeichen einer bevorstehenden Resorption ist der Rückzug von Bone lining cells von der Knochenoberfläche. Unbekannt ist jedoch, wie eine Resorptionsstelle bestimmt wird [82]. Funktionell bedingt haben Osteoklasten einen polaren Aufbau. Der dem Knochen zugewandte Pol enthält dicht gelagerte Filamente, die sog. „sealing zone“, mit der der Osteoklast am Knochen andockt. Seitlich ist dieser Bereich durch eine annähernd zellfreie Zytoplasmazone („clear zone“) begrenzt. Zentral im apikalen Pol gelegen finden sich multiple kammerartige Zellmembraneinfaltungen („ruffled border“), die einem Bürstensaum entsprechen und so der Oberflächenvergrößerung dienen [139]. An dieser Stelle des Osteoklasten werden neben der sauren Phosphatase (tartrate resistant acid phosphatase: „TRAP“) auch saure Hydrolasen sezerniert. Durch die Produktion von Wasserstoffionen senken sie den pH-Wert auf 3,5 und erhöhen die Löslichkeit von verkalkter Knochenmatrix. Dieser niedrige pH-Wert bietet den Hydrolasen ein optimales Milieu um die Knochenmatrix aufzulösen und eine Resorptionslakune zu bilden. Die so entstandenen Resorptionsprodukte werden nach endozytotischer Aufnahme in den Osteoklasten später wieder in die Blutgefäße sezerniert. Die osteoklastäre, selektive Resorption der von Osteoblasten gebildeten Knochensubstanz ist essentiell für das Erreichen einer optimierten dreidimensionalen Struktur. Man sollte nicht außer Acht lassen, dass alle erwähnten Zelltypen Bestandteil des konstant stattfindenden Knochenumbaus sind. Knochenabbau und Knochenaufbau finden grundsätzlich parallel statt, jedoch kann sich das bestehende Gleichgewicht, je nach Stoffwechsellage zur einen oder anderen Seite entwickeln. Auf – und Abbau von Knochen (Remodeling) sind derart balanciert, dass sich unter physiologischen Bedingungen am vorläufigen

Ende des Prozesses ein, für die jeweilige Situation optimal angepasster Knochenaufbau findet. Verschiebt sich dies Gleichgewicht zu einer Seite, kommt es zu pathologischen Veränderungen des Skelettsystems. Ein Osteoklast ist in der Lage, das bis zu einhundertfünzigfache der Knochenmatrix abzubauen, das ein Osteoblast in der gleichen Zeit aufbauen kann. Osteoklasten sind in der Lage, zwischen Resorptions- und Ruhephasen zu wechseln. Sie sind daher in der Lage, mehrere Resorptionszyklen zu durchlaufen [86].

2.4 Matrix und Mineralisation

Knochenmatrix kommt in mineralisierter und nicht-mineralisierter Form vor. Die nicht-mineralisierte Form, Osteoid genannt, ist in kleineren Mengen im gesunden Knochen zu finden und wird hier als initiale Phase der Formation mineralisierten Knochens gesehen [60, 63, 184]. Die Anwesenheit großer Mengen ist ein charakteristisches, histologisches Merkmal für eine Osteomalazie [160]. 1851 beschrieb Virchow das Konzept, dass Mineralisation direkt im Anschluss an die Formation unmineralisierter organischer Knochenmatrix folgte [177]. Er stützte diese These auf seine histologische Studie partiell oder vollständig entkalkter, menschlicher Knochenproben. Des Weiteren prägte er den Begriff Osteoid - knochenähnlich - um den von ihm beobachteten unmineralisierten Knochen zu beschreiben [177]. Auch Tomes und De Morgan beschrieben 1853 aufgrund einer Untersuchung von nicht entkalkten fötalen Knochen, dass Knochen primär nicht mineralisiert ist [170], ebenso wie Müller 1858 [116]. Doch diese These wurde nicht von allen Wissenschaftlern geteilt. So glaubte von Recklinghausen 1910 daran, dass Osteoid das Resultat sei, wenn ein verkalkter Knochen demineralisiert würde („halisteris“) [143]. Heute weiß man, dass die Knochenmatrix im Wesentlichen aus Mineralsalzen, Kollagen, nicht-kollagenen Proteinen und Wasser besteht. Die Zusammensetzung der einzelnen Bestandteile kann jedoch in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht, Krankheiten und anderen Faktoren variieren. Mineralisierter Knochen ist ein kohlenstoffhaltiges Analogon zu natürlich vorkommendem Hydroxylapatit $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ mit geringem Calciumgehalt. Unterschiede zu geologischen Apatiten bestehen in einem weniger exakten stöchiometrischen Verhältnis, einer geringeren Größe und einem weniger

optimalen atomaren Arrangement [134]. Die geringe Größe der Kristalle bedingt eine große Oberfläche pro Gewichtseinheit. Dadurch besteht für den Knochen die Möglichkeit, großflächig mit anderen Geweben und Blut zu reagieren bzw. Stoffaustausch zu betreiben. Die Apatitkristalle lagern sich immer parallel zur langen Achse der Kollagenfibrillen an der organischen Matrix an [181]. Die Bildung des Hydroxylapatits, also der mineralisierten Knochenmatrix findet an der so genannten Mineralisationsfront statt [54, 155, 158]. Neben der mineralisierten findet sich im Knochengewebe auch die nicht-mineralisierte Form der Matrix. Das Osteoid wird von Osteoblasten gebildet. Im Gegensatz zur Kollagenbildung der Fibroblasten, die an allen Seiten Kollagen sezernieren, erfolgt dieser Vorgang bei Osteoblasten nur basal [59]. Dieser Mechanismus ermöglicht den Aufbau einer geordneten Struktur. Vorstufen des Kollagens werden bereits intrazellulär gebildet, die endgültige Ausbildung der Kollagenfaserbündel und somit die Bildung des Osteoid erfolgt jedoch erst außerhalb der Zelle. Durch Syndesin-Verbindungen erhält es eine besonders gute Stabilität [58]. Osteoid besteht zu etwa 95% aus Kollagen Typ I. Es handelt sich hierbei um Tropokollagen, einer Tripelhelix aus drei Polypeptidketten ($2 \times \alpha-1$, $1 \times \alpha-2$), die über Disulfidbrücken miteinander in Verbindung stehen. Nach deren Produktion werden die C- bzw. N-Termini abgespalten, was zu einer Verringerung des Löslichkeitsproduktes führt. Über eine Zusammenlagerung mehrerer Kollagenmoleküle und deren Verbindung über Aldehyde von Lysin und Hydroxylysin entstehen Fibrillen mit hoher Zug- und Druckstabilität [138]. Zwischen den einzelnen Kollagenfasern wird Grundsubstanz eingelagert, die aus Mukopolysacchariden besteht [89]. Das bereits vorhandene Kollagen dient bei diesem Prozess als Schiene, entlang derer gezielt Mineralien abgelagert werden. Daraus lässt sich ersehen, dass eine einwandfreie Produktion und Positionierung für den stabilen Knochenbau essentiell sind. Etwa 5% des Osteoidgewichts machen nichtkollagene Proteine aus (Osteonectin, Osteopontin, Osteocalcin (Gla-Protein), Phosphoproteine, Proteoglykane, Sialoprotein und Proteolipid). Diese werden von Knochenzellen synthetisiert [151]. Osteonectin, ein Phosphoglykoprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 35-45 kD, bindet mit hoher Affinität an Hydroxylapatit und Calcium, aber auch an Kollagen I. Osteonectin kommt zwar ubiquitär im menschlichen Körper vor, allerdings

besonders stark im Knochengewebe. Bindet sich Osteonectin an Kollagen, so erhöht es dessen Fähigkeit, Mineralkristalle zu binden und stellt somit einen Promotor der Mineralisation dar [168]. Osteopontin ist ein saures Phosphoglykoprotein, dessen Molekulargewicht etwa 44-75 kD beträgt. Während der frühen Osteogenese fördert es die Anlagerung von Osteoblasten an die extrazelluläre Matrix [26]. Während der Resorption kann es allerdings auch die Bindung von Osteoklasten stimulieren [146]. Weder Osteopontin noch Osteonectin sind knochenspezifisch, sondern finden sich in diversen Geweben [28]. Osteocalcin reguliert die Aktivität der Osteoklasten, sowie ihrer Vorläufer und beeinflusst somit die Knochenresorption [31]. Möglicherweise stellt es die Grenze zwischen Knochenformation und -resorption dar, da Osteocalcin auch eine hemmende Wirkung auf das Apatitkristallwachstum hat [148]. Im Serum wird Osteocalcin als Index für den Knochenmetabolismus gemessen. Außerdem nimmt man an, dass es eine wichtige Rolle bei der Erhaltung der Knochenhomöostase spielt [137]. Phosphoproteine hemmen teilweise die Synthese von Hydroxylapatit [110]. Erhöhte Werte von Phosphoproteinkonzentrationen sind an den Mineralisationsfronten und in ektopen Kalzifikationen zu finden. Weiterhin haben einige Phosphoproteine die Fähigkeit, *in vitro* die Bildung von Hydroxylapatit aus Calcium-Phosphat-Lösungen zu fördern [22]. Proteoglykane bestehen aus einem Kernprotein, an das atomar Glukosaminoglykane gebunden sind. Diese bestehen aus sich wiederholenden sulphatierten Kohlenhydrateinheiten wie Chondroitinsulphat, Dermatanulphat, Keratansulphat, Heparansulphat und Hyaluronsäure. Die verschiedenen Proteoglykane beeinflussen die Zell-Matrix-Interaktion und den Zellmetabolismus [147]. Möglicherweise regulieren sie die Hydrierung, Ernährung und Mineralisation des Gewebes [46]. Sialoprotein, ein mit Osteopontin strukturverwandtes Protein, findet sich hingegen nur in zwei Geweben: im Knochen und in Trophoblasten. Es lässt sich in Osteoid nachweisen und ist häufig in größeren Mengen an den Mineralisationsgrenzen vorzufinden, wobei ein möglicher Effekt auf die Mineralisation des Knochens noch nicht geklärt werden konnte [18].

Proteolipide sind Bestandteile der Knochenzellmembranen. Sie werden an Zell- oder Matrixvesikelmembranen vor der Mineraldeposition gebildet und rufen dort die Initiation der Mineralablagerung hervor [187].

2.5 Calciumhomöostase

Die Calciumhomöostase ist lebensnotwendig und steht daher in Ihrer Bedeutung im Vordergrund vor den Stütz- und Bewegungseigenschaften des knöchernen Skeletts. Von den ca. 1,4kg Calcium, die sich im menschlichen Organismus befinden, sind 99% in Form von Hydroxylapatit in Knochen und Zähnen gespeichert [166, 43]. Calcium nimmt viele verschiedene Aufgaben des menschlichen Organismus wahr. Es fungiert als Transmitter, ist maßgeblich an der korrekten Funktion von Nerven und Muskeln beteiligt und spielt auch in der Blutgerinnung eine große Rolle. Sinkt der Serum-Calcium-Spiegel unter seinen Normbereich von ca. 2,1 - 2,6 mmol/l (Normwerte Klinische Chemie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf), so wird er ohne Rücksicht auf einen möglichen Verlust von Stütz- oder Bewegungseigenschaften aus den skeletalen Kalksalzspeichern wieder ausgeglichen [43]. Calcium wird über den Darm aufgenommen (etwa 400mg/d bei einer täglichen Zufuhr von etwa 1000mg/d) und über Darm und Nieren (je etwa 200mg/d) ausgeschieden. Die Tagesbilanz ist im Normalfall also ausgeglichen [87]. Parathormon, Vitamin D (1-25-Dihydroxycholecalciferol) und Calcitonin sind hauptsächlich an der Regulation des Calciumspiegels beteiligt, wobei kurzfristige Änderungen eher das Parathormon übernimmt, längerfristige 1-25-Dihydroxycholecalciferol [20].

2.6 Remodeling

Bei dem knöchernen Skelett handelt es sich nicht um ein konstantes, starres Gerüstsystem, vielmehr unterliegt es zeitlebens diversen Umbauprozessen. Das bedeutet, dass kontinuierlich Matrix auf- und abgebaut wird. Dieser Umbau dient primär drei Funktionen:

- die Anatomie des Knochengewebes kann der jeweiligen Belastung angepasst werden [186],
- entstandene (Mikro) Schäden können repariert werden
- und schließlich kann die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase erst durch den kontinuierlichen Knochenumbau gewährleistet werden [23].

Allerdings wird eine kurzfristige Calciumfreisetzung wahrscheinlich durch Knochenbelegzellen ausgelöst [175] Dieser Umbau wird vom Körper in einem großen Ausmaß durchgeführt, sodass es über einen Zeitraum von etwa zehn Jahren zu einem vollständigen Austausch der Knochensubstanz kommt. Dieses ständige umbauen und erneuern wird auch als Remodeling bezeichnet und in fünf verschiedene Phasen unterteilt:

- Initiation: Der Zustand der ruhenden Knochenoberfläche wird durch einen Impuls dahingehend verändert, dass die randständig liegenden Bone Lining Cells ihre Form verändern und so einen Remodeling-Zyklus ermöglichen.
- Activation: Durch die zelluläre Antwort der Osteoklasten auf den Initialimpuls werden Enzyme zur Resorption bereitgestellt.
- Resorption: Es folgt die Resorption von organischer und anorganischer Matrix.
- Reversal: Nach Beendigung der Resorptionsphase wird das Osteoblastensystem durch Synthese von Wachstumsfaktoren wie IGF-I oder TGF- β aktiviert.
- Formation: Schließlich erfolgt die Auffüllung des entstandenen Defektes mit Osteoid und dessen Mineralisierung.

(s. Abb. 2)

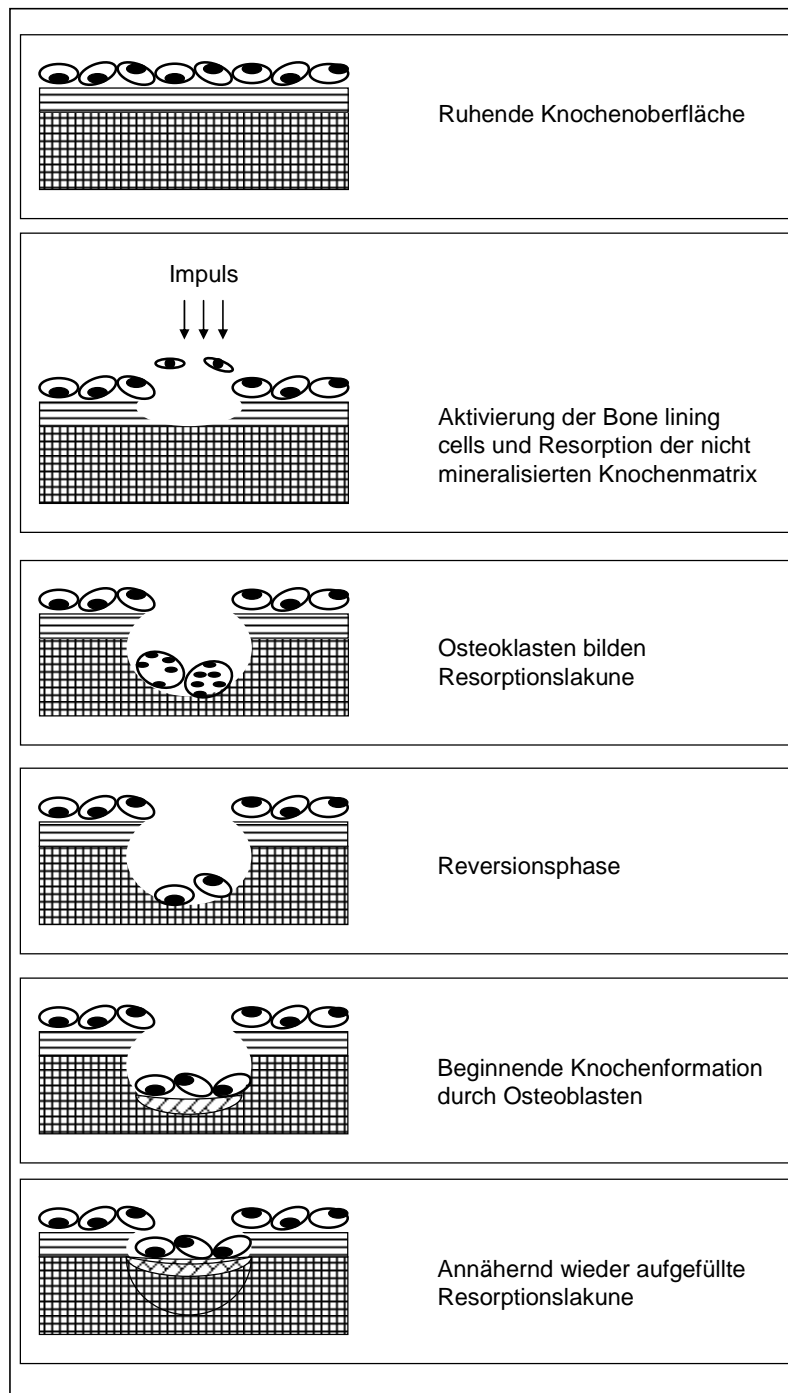


Abb. 2: Bone-Remodeling (modifiziert nach Bubeck) [27].

2.7 Knochendichte und Knochenvolumen

Der aktuelle Status des Umbaus ist maßgebend für die vorliegende Knochendichte und das entsprechende Knochenvolumen. Die Knochendichte ist einer der Hauptfaktoren, die die Knochenmasse beeinflussen. Beim gesunden Menschen

nimmt die Knochendichte bis etwa zum 30. Lebensjahr stetig zu, durch Größenwachstum einerseits und Zunahme der Dichte andererseits. Danach schließt sich eine etwa 10-jährige Plateauphase an. Schließlich fällt der Wert der Knochenmasse danach physiologisch um ca. 0,5 – 1% jährlich. Bei prämenopausalen Frauen entspricht die Entwicklung der Knochendichte in etwa der der Männer, postmenopausal kann sich der Verlust allerdings für einige Jahre auf etwa 3-5% pro Jahr erhöhen [87]. Für die Abnahme von Knochendichte kommen viele verschiedene Ursachen in Betracht. Neben Fehl- oder Mangelernährung (z.B. bei Essstörungen), insbesondere Calciummangel, sind auch Bewegungsarmut, ein niedriger Vitamin D Spiegel, primärer Hyperparathyreoidismus, physiologische Ursachen u. v. m. an der Entstehung beteiligt [74]. Des Weiteren gehen eine verspätet einsetzende Pubertät, sowie ein primärer und sekundärer Hypogonadismus (Turner- und Klinefelter-Syndrom) mit einer verminderten Knochendichte einher [87]. Dagegen führt körperliche Aktivität zu einer Steigerung der Knochendichte [105, 141].

2.8 Regulation des Knochenstoffwechsels

Auf- und Abbau des Knochens werden durch Osteoblasten und Osteoklasten vollzogen. Diese beiden Zellarten unterliegen diversen teilweise sehr komplexen Regulationsmechanismen. Vornehmlich sind es Hormone, die diese Art von Regulation übernehmen. Die wichtigsten sind Parathormon, Calcitonin, Östrogen, Somatotropin und Corticosteroide. Für die Mineralisation des Knochens spielt das Vitamin D-Hormon, auch Cholecalciferol genannt, eine übergeordnete Rolle.

2.8.1 Parathormon

Das Parathormon ist ein aus seinen Vorstufen, Präparathormon (115 Aminosäuren) und Präparathormon (90 Aminosäuren) entstandenes Peptidhormon (84 Aminosäuren), das in den Nebenschilddrüsen (auch Epithelkörperchen) produziert wird. Calciumspezifische Rezeptoren in den Nebenschilddrüsen registrieren Änderungen des Serum-Calciumspiegels, was bei einem Abfall zur Steigerung, bei einem Anstieg zur Reduktion von Biosynthese und Sekretion des

Parathormons führt [26]. Liegt ein niedriger Serum-Calciumspiegel vor, führt die Ausschüttung von Parathormon zu einer Steigerung der Reabsorption von Calcium in den distalen Nierentubuli. Weiterhin stimuliert Parathormon die Hydroxylierung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu 1-25-Dihydroxy-Cholecalciferol in der Niere und führt so zu einer Steigerung der intestinalen Calciumabsorption und renalen Phosphatsekretion [136]. Am Knochen führt Parathormon zu einer Hemmung der Osteoblasten und Aktivierung der Osteoklasten. Diese beginnen daraufhin mit dem Abbau von Knochengewebe und setzen dabei Calcium-Ionen frei. Diese Darstellung ist zwar weitestgehend richtig, berücksichtigt allerdings nicht die 1989 von Hesch et al. beschriebene Beobachtung, dass pulsatil verabreichtes Parathormon eine osteoanabole Wirkung hat [71].

2.8.2 Calcitonin

Calcitonin wurde 1961 von Copp et al. erstmalig beschrieben [38]. Da es anscheinend eine Rolle im Calciumhaushalt spielte, erhielt es den Namen Calcitonin [39]. Es handelt sich dabei um ein in den C-Zellen der Schilddrüse produziertes Peptidhormon [74] und ist ebenfalls am Knochenmetabolismus und der Ionenhomöostase beteiligt. Calcitonin wirkt auf die Osteoklasten direkt hemmend und führt so zu einer Senkung des Serum-Calciumspiegels [56, 57, 83, 131, 135]. Die Sekretion des Calcitonins wird ausgelöst, wenn der Serum-Calciumspiegel rapide ansteigt.

2.8.3 Steroidhormone

Zu den endokrinologisch wichtigen Steroidhormonen zählen Glucocorticoide (z.B. Cortisol), Mineralocorticoide (z.B. Aldosteron) und Sexualhormone (Androgene, Östrogene und Gestagene). Sie werden vornehmlich in der Nebennierenrinde und den Gonaden produziert, können aber auch aus ihren Vorstufen in peripheren Geweben (z.B. Fettgewebe) synthetisiert werden. Allen Steroidhormonen gemein ist ihre chemische Grundstruktur. Da sie sich vom Cholesterin ableiten, sind sie sehr gut fettlöslich und können so die Zellmembranen ohne Transporter

durchwandern. In die Zelle gelangt, binden sie an einen intrazellulären Rezeptor und können dadurch ihre Wirkung entfalten [117].

2.8.3.1 Glucocorticoide und Mineralocorticoide

Glucocorticoide und Mineralocorticoide zählen zu den Corticosteroiden. Sie werden abhängig von der Anwesenheit des adrenocorticotropen Hormons (ACTH) in der Nebennierenrinde produziert und sezerniert. In physiologischen Dosen wirken sie durch eine Förderung der osteoblastären Kollagensynthese und osteoklastären Differenzierung und Funktionserhaltung sowohl osteoanabol, wie auch –katabol. Eine vermehrte Bildung in den Nebennierenrinden (Morbus Cushing) oder eine erhöhte exogene Zufuhr (z. B. bei rheumatischen Erkrankungen) führt zur Entwicklung einer Osteoporose ab einer Menge von 7,5mg Prednisolon pro Tag oder bioäquivalenter Menge eines anderen Glucocorticoids. Diese entsteht durch eine Reduktion des Knochenanbaus, sowie eine gesteigerte Knochenresorption [49, 159]. Durch eine erhöhte Corticoidkonzentration wird auch die Synthese der Sexualsteroidhormone reduziert, wodurch deren osteoanabole Wirkung vermindert wird [40, 99].

2.8.3.2 Sexualsteroidhormone - Testosteron und Östrogen

Neben ihren Aufgaben an den Gonaden spielen die Sexualsteroidhormone auch entscheidende Rollen im Knochenmetabolismus. Sie sorgen unter anderem für den Wachstumsschub in der Adoleszenz mit dem darauf folgenden Schluß der Epiphysenfugen, sowie der Steigerung der Knochenmasse bis zum Maximum. Testosteron und Östrogen spielen hier die wichtigsten Rollen [76, 162, 174]. Der Hauptteil der im Blut zirkulierenden ist an Albumin (35-55%) oder das Sexual-Hormon-bindende Globulin gebunden. Endokrinologisch wirksam sind jedoch nur die freien (1-3%) oder an Albumin gebundenen Hormone. Albright et al. nahmen an, Östrogen habe einen günstigen Einfluss auf die Matrixsynthese [4], Hioco und Bordier et al. vermuteten, dass vielmehr die Abwesenheit des Sexualhormons eine Steigerung der Knochenresorption mit einer daraus resultierenden Entwicklung einer Osteoporose bedingt [21, 73]. Heute weiß man, dass sich in Osteoblasten

sowohl Östrogen- [24, 50], als auch Testosteronrezeptoren finden [35]. Über diese Rezeptoren scheint Östrogen Osteoblasten zur Synthese von Matrixproteinen, Wachstumsfaktoren und Differenzierungsmediatoren zu stimulieren [90, 125], Osteoklasten hingegen zu hemmen [124]. Fehlt Östrogen, so kommt es zu einer erhöhten Parathormonempfindlichkeit des Skeletts [121]. Testosteron ist vornehmlich als 5- α -Dihydrotestosteron endokrinologisch wirksam. Seine osteoanabole Wirkung wurde mehrfach gezeigt [9, 53, 123]. Androgenrezeptoren wurden in Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten nachgewiesen [2, 16, 35]. Testosteron vermindert die osteoklastäre Resorption [132], der genaue Wirkmechanismus ist allerdings noch nicht vollständig geklärt.

2.8.4 Somatotropin

Somatotropin wird in der Hypophyse gebildet und reguliert das Längenwachstum der Röhrenknochen [44].

2.8.5 Vitamin D, Cholecalciferol

Wann das erste mal Vitamin D auf der Erde gebildet wurde, ist unklar. Klar dagegen ist, dass eine Phytoplankton Spezies mit dem Namen *Emiliani huxleii*, die seit über 750 Millionen Jahren im Atlantischen Ozean existiert, die Fähigkeit besitzt, unter Sonnenlichtexposition Vitamin D zu bilden [77, 78]. Im Laufe der Evolution entwickelten die verschiedenen Lebensformen in den Ozeanen die Fähigkeit, die hohen Calciumvorkommen darin sowohl als Mediatoren für diverse metabolische Funktionen, als auch zur Kontrolle von neuromuskulären Aktivitäten zu nutzen. Während der Entwicklung der Vertebraten griffen diese auf die großen Calciumvorkommen der ozeanischen Umgebung zur Knochenmineralisation zurück. Als sie jedoch begannen, das Festland zu besiedeln, waren sie gezwungen, Vitamin D auch zu bilden, um eine ausreichende Calciumaufnahme zu gewährleisten.

Der entstandene Mechanismus, Vitamin D selbst zu bilden, ist bis heute unverändert: Cholesterin wird in der Leber in 7-Dehydrocholesterin umgewandelt. Trifft ultraviolettes Licht (UVB) (290–315 nm) die Haut und tritt in diese ein, wird

es teilweise von 7-Dehydrocholesterol absorbiert, welches sich in den Zellen der Dermis und Epidermis befindet [83]. Dabei wird der B-Ring des 7-Dehydrocholesterols gespalten, und es entsteht Cholecalciferol. Hierbei handelt es sich zwar bereits um das fertige Vitamin, jedoch ist dieses nur schwach aktiv. Es wird daher in der Leber, zunächst zu 25-Hydroxy-Cholecalciferol hydroxyliert und gespeichert oder in den Blutkreislauf sezerniert. Steigt der Bedarf an Calcium und Phosphat im Organismus, wird es in der Niere zu 1,25-Dihydroxycholecalciferol hydroxyliert und so in die biologisch aktive Form überführt [118]. (s. Abb. 3)

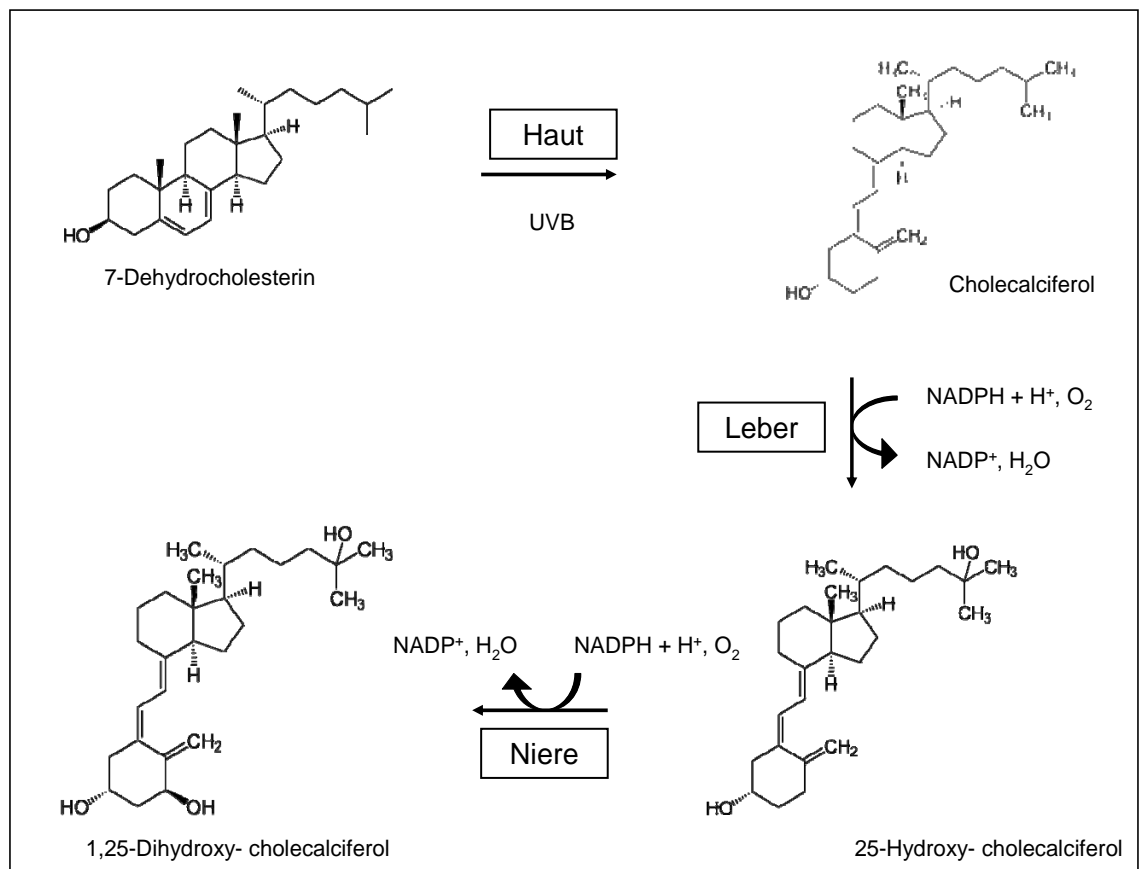


Abb. 3: Biosynthese des Cholecalciferols und seiner aktiven Metabolite (eigene Darstellung)

Natürlich wird Cholecalciferol auch aus der Nahrung aufgenommen. Größere Mengen des Vitamins finden sich unter anderem in Lebertran, sowie fetthaltigen Seefischen. Kuhmilch hat entgegen weitläufiger Meinungen einen sehr geringen Anteil an Cholecalciferol, $0,08 \mu\text{g} / 100\text{g}$, Muttermilch $0,01\text{--}0,12 \mu\text{g} / 100\text{g}$ [185]. Allerdings ist die Hauptquelle des Cholecalciferols, sowohl für Kinder, als auch für Erwachsene, die sonnenexponierte Haut. Jahreszeiten, Breitengrad des

Hauptaufenthaltort, Pigmentation, Sonnenschutzcreme, Bekleidung und das Alter können die intradermale Produktion drastisch beeinflussen [79]. Die meisten Sonnenschutzcremes filtern UVB aus und verhindern so die Biosynthese von Cholecalciferol. Personen mit einem dunkleren Hautkolorit können weniger Vitamin D produzieren, da das Melanin, das für die dunklere Färbung der Haut verantwortlich ist, einen effektiven Sonnenschutz darstellt. Sie sind also gezwungen, sich länger der Sonne auszusetzen, um die gleiche Menge an Vitamin D zu produzieren, wie hellhäutigere Menschen [6].

2.8.6.1 Funktion des Cholecalciferols

Regelmäßige Sonneneinstrahlung auf die Haut stellt eine effektive Prophylaxe gegen einen Mangel an Vitamin D dar [145]. Studien in anderen Regionen der Welt, die südlicher gelegen sind, wie zum Beispiel der mittlere Osten, zeigten bereits eine hohe Prävalenz der Vitamin D Defizienz. Diese Ergebnisse wurden von den Autoren vornehmlich auf die dort handelsübliche Bekleidung zurückgeführt, die annähernd den gesamten Körper bedeckt [102, 111]. Es ist bekannt, dass es in höheren Breitengraden einen Höhepunkt an Serum Vitamin D im Spätsommer und einen Tiefpunkt im tiefen Winter gibt [106]. Diese Schwankungen werden auf Änderungen der Menge an UVB-Strahlung, die die Haut erreicht, zurückgeführt. Es wird berichtet, dass in Regionen nördlich des 40. Breitengrades (Philadelphia (USA), Peking (VR China), Sardinien (I) – Hamburg 53. Breitengrad) während der Wintermonate keine Photokonversion von 7-Dehydrocholesterin zu Cholecalciferol stattfindet und mit steigendem Breitengrad sogar die Synthese während des Sommers nachlässt [14]. Hauptzielorgane des 1-25-Hydroxycholecalciferols sind Darm, Nieren und Knochen, allerdings wurden nukleäre Rezeptoren in insgesamt mehr als 30 unterschiedlichen Geweben identifiziert [118]. Dies zeigt, dass es auch weitere wichtige Funktionen neben der Calciumhomöostase übernimmt. Ein Mangel an Vitamin D führt zu Rachitis, Osteomalazie [6, 52, 81, 167].

2.9 Störungen des Knochenstoffwechsels

2.9.1 Osteoporose

Der Begriff lässt sich aus den griechischen Begriffen Osteon = Knochen und Poros = Loch herleiten. Astley Cooper beschrieb bereits 1824 einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Frakturrate und „dünnen Knochen“ älterer Menschen [113]. 1941 beschrieb Fuller Albright die Osteoporose als einen Zustand, bei dem ein Mangel an Knochengewebe besteht. Das verbleibende Gewebe sei allerdings vollständig mineralisiert („a condition in which there is lack of bone tissue, but that tissue which remains is fully calcified“) [5]. Zunächst wurde die Osteoporose nicht eindeutig als Krankheit erkannt und entsprechend angesehen und therapiert, sondern vielmehr als ein durch Involution hervorgerufener Zustand betrachtet. Erst seit den 1980er Jahren wird die Osteoporose als Erkrankung wahrgenommen. Die Osteoporose wird heute als häufigste skeletale Erkrankung angesehen. Die hohe Prävalenz und die daraus resultierenden volkswirtschaftlichen Kosten haben der Osteoporose mittlerweile den Ruf eingebracht, eine der wichtigsten „Volkskrankheiten“ zu sein. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) hat aus diesem Grund die Osteoporose in die Liste der bedeutendsten Krankheiten der Menschheit aufgenommen [183]. Bei diesem Krankheitsbild handelt es sich um eine übermäßige, also pathologische Abnahme der Knochendichte und –Masse. Im Gegensatz zum physiologischen Verlust tritt die Osteoporose früher und stärker in Erscheinung. Laut WHO-Definition liegt eine Osteoporose dann vor, wenn der Anteil des mineralisierten Knochengewebes mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem von jungen gesunden Menschen liegt, also um 25% niedriger ist. Treten zu den erniedrigten Werten auch noch Frakturen auf, bezeichnet man die Osteoporose als schwer. Liegt der Anteil des mineralisierten Knochengewebes zwar unter 1,0 Standardabweichungen von gesunden jungen Menschen aber noch über 2,5 so spricht man von einer Osteopenie [183].

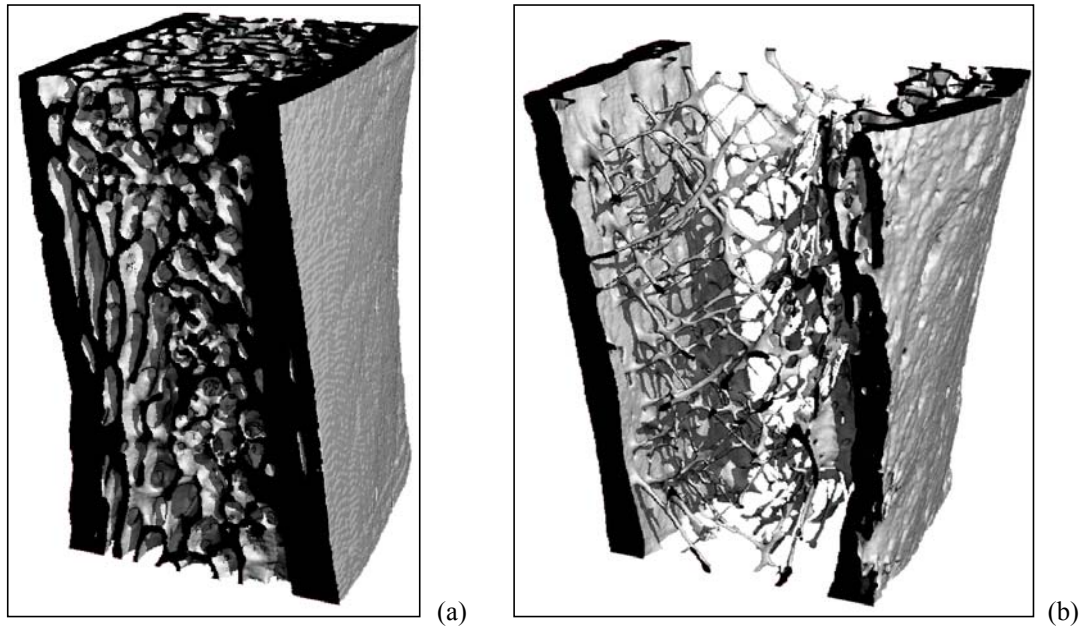


Abb. 4: 3D-Mikro-CT Darstellung von gesundem (a) und osteoporotischem Knochen (b)

Die Schätzungen von Cooper, Campion und Melton 1992 zeigten eine voraussichtliche Zunahme der durch Osteoporose bedingten Hüftfrakturen von etwa 1,66 Millionen 1990 auf 6,26 Millionen 2050 [37]. 1997 zeigte Melton, dass etwa 30% der amerikanischen postmenopausalen Frauen an Osteoporose leiden, wovon 25% im weiteren Verlauf mindestens eine Wirbelfraktur erlitten [108]. 1996 deckte die European vertebral osteoporosis study bei 12% aller 50 – 80-jährigen Männer und Frauen Wirbelkörperdeformitäten auf [119]. Nach einer erfolgten Wirbelfraktur ist die Gefahr, eine weitere Fraktur an Extremitäten oder Wirbeln zu erleiden, signifikant erhöht [94]. Wird die Osteoporose daraufhin nicht diagnostiziert oder inadäquat behandelt, ist mit einer erheblichen Steigerung der Kosten zu rechnen. Nicht nur für die Frakturversorgung, sondern auch für Rehabilitation, Pflege, häusliche Versorgung etc. entstehen erhebliche Kosten. Die Gesamtkosten, die durch osteoporoseassoziierte Frakturen entstanden, beliefen sich 1995 in den USA auf schätzungsweise 13,8 Milliarden US Dollar [140]. In Deutschland belief sich die Summe der Kosten, die direkt durch die Osteoporose verursacht wurden, auf 5,4 Milliarden Euro [67]. Die Osteoporose wurde über viele Jahre als eine rein frauenspezifische Erkrankung gesehen, was dazu führte, dass bis vor kurzem keine adäquaten Daten bezüglich der Prävalenz und Inzidenz von Osteoporose und damit assoziierten Frakturen bei Männern vorlagen.

1987 fanden Drinka, Bauwens und DeSmet bei 13% der 116, von ihnen untersuchten untersuchten Männer, über 65 Jahre Wirbelkörperdeformierungen [48]. 1997 wurden bei 12,2% der über 50-jährigen, untersuchten Männer Wirbeldeformierungen von Lunt et al. nachgewiesen [97]. In einer breiter gestreuten Gruppe von 348 Männern im Alter von 22 bis 90 Jahren fanden Melton et al. 1998 bei 19% eine unter dem zweieinhalbfachen der Standardabweichung liegende Knochendichte [109]. Gullberg, Johnell und Kanis berechneten in ihrer Projektion, dass der Anstieg an Hüftfrakturen von 1997 bis 2050 etwa 310% bei Männern und 240% bei Frauen betragen wird [66].

2.9.1.1 Pathomechanismen und Formen der Osteoporose

Begründet wird die Osteoporose durch eine Störung in dem sehr komplexen Zusammenspiel von verschiedenen Hormonen, Enzymen und Zellaktivitäten, das den Auf- und Abbau von Knochen reguliert. Ist dieses ursprüngliche Gleichgewicht in Richtung Abbau gestört, kommt es zu einem sukzessiven Verlust von mineralisierter Knochenmasse. Man spricht in diesem Fall von einer High-turnover-Osteoporose. Im Gegensatz dazu ist bei der Low-turnover-Osteoporose vornehmlich nicht der Abbau verstärkt, sondern eher der Anbau vermindert. Durch diese in jedem Fall negative Bilanz kommt es sowohl zu einer Abnahme der Trabekelanzahl, wie auch zur Abnahme deren Dicke. Der intertrabekuläre Abstand hingegen nimmt natürlich zu. Meist ist nur die Quantität des Knochens negativ verändert, die Qualität (Mineralisation) hingegen ist weitestgehend unbeeinträchtigt. Meist werden endokrinologische Faktoren als Hauptursache der Osteoporose angeführt. Als größtes Kollektiv wurden stets postmenopausale Frauen genannt. Bei diesen wird der Abfall des Östrogenspiegels als Hauptursache gesehen, bei Männern hingegen ein Absinken des Testosteron-Spiegels. Neuere Untersuchungen zeigten hingegen, dass Östrogene und deren Rezeptoren große Relevanz auch im Knochenmetabolismus der Männer besitzen [114, 162]. Beiden Geschlechtern gemein sind folgende zahlreiche weitere Faktoren: Abfall der Sexualhormone, genetische Vererbung, mangelnde körperliche Aktivität, niedrige Kalzium- und 1-25-Dihydroxy-Cholecalciferol-Spiegel (Vit. D), verschiedene Stoffwechselerkrankungen, Nikotinabusus, chronisch entzündliche

Darmerkrankungen und ein asthenischer Körperbau. Je mehr dieser Faktoren nebeneinander auftreten, desto größer ist das Risiko für die betroffene Person eine Osteoporose zu entwickeln. Bei den Formen dieser Erkrankung unterscheidet man grundsätzlich die primäre von der sekundären Form, wobei die primäre mit etwa 95% den Löwenanteil ausmacht. Sie wird weiterhin in eine postklimakterische- und eine Altersosteoporose unterteilt. Wichtigster Pathomechanismus zur Entstehung einer postklimakterischen Osteoporose ist der starke Östrogenabfall. Durch ihn werden verschiedene Zytokine (v. a. IL-6) vermehrt freigesetzt, die stimulierend auf Osteoklasten wirken. Die Altersosteoporose hingegen tritt vornehmlich bei Männern auf und wird durch einen Testosteronabfall verursacht. Der gleiche Pathomechanismus wie bei Östrogenmangel führt hierbei zu einer Osteoklastenaktivierung und damit zu einem Abbau von Knochen. Im Gegensatz zur postklimakterischen Osteoporose stehen allerdings bei der Altersosteoporose Faktoren wie Bewegungsmangel, ein zu niedriger 1-25-Dihydroxy-Cholecalciferol-Spiegel, Kalzium-Mangel und Mangelernährung deutlicher im Vordergrund. Die sekundäre Form der Osteoporose entsteht durch Niereninsuffizienz mit daraus folgendem 1-25-Dihydroxy-Cholecalciferol- und Kalzium-Mangel, Stoffwechselerkrankungen, wie M. Cushing, Hyperparathyreoidismus, rheumatische Erkrankungen etc., lokalisierte Stoffwechselstörungen wie Tumore, Entzündungen etc. und Inaktivität z. B. bei Bettlägerigkeit.

2.9.2 Osteomalazie und Rachitis

Es ist nicht ganz klar, wer den Begriff der Osteomalazie zuerst aufbrachte, fest steht jedoch, dass es verschiedene Berichte über Patienten gibt, die an „weichen Knochen“ und daraus resultierenden Deformitäten litten. Die ersten nachweisbaren Erwähnungen stammen von frühen arabischen Ärzten [82]. Über die Jahre häuften sich die Hinweise auf solche Erkrankungen, die dabei meist als „mollities ossium“ (Erweichung der Knochen) oder „malacosteon“ (Erweichung der Rippen) bezeichnet wurden. Beide Begriffe wurden zusammen mit Osteomalazie synonym für die Beschreibung jeglicher Funktionsstörungen, die mit skeletaler Erweichung oder Deformität einhergingen. Im frühen 18. Jahrhundert wurde eine Erkrankung

bekannt, die bei mehrfachgebährenden erwachsenen Frauen auftrat. Die dabei öfters auftretenden Beckendeformitäten machten eine natürliche Geburt häufig unmöglich. Es stellte sich heraus, dass die Erkrankung, den Beschwerden entsprechend „Rücken- und Schenkelschmerzen“ genannt, eine spezifische Form der Knochenerweichung darstellte. 1772 äußerte Levacher de la Feutrie die Überlegung, es könne sich um eine adulte Rachitis handeln [93]. 1824 berichtete Schütte über die heilende Wirkung des Lebertrans bei vier Patienten mit Rachitis und einer Frau, die wahrscheinlich an Osteomalazie litt. Alle wurden durch die Einnahme des Dorsch-Lebertrans geheilt [157]. Trousseau und Lasègue unterstützten nicht nur die Theorie, dass es sich bei Rachitis und Osteomalazie um ein und dieselbe Krankheit handele, sondern bestätigten zudem die kurative Wirkung des Lebertrans [171]. Allerdings beeindruckte dies ihre Kollegen zu der Zeit wenig und so war es Virchow, der 1853 beschrieb, dass es keine Ähnlichkeit zwischen den beiden Erkrankungen gäbe [178]. Seiner Meinung nach bestand der Unterschied darin, dass bei der Rachitis Osteoid nicht verkalkte, wohingegen bei der Osteomalazie die Mineralien des ehemals verkalkten Knochens ausgelaugt seien. Da Säuren in vitro Knochen entkalken, wurde nach einer im Blut zirkulierenden Säure geforscht. Moers und Muck, ebenso wie Weber berichteten, sie hätten übermäßig hohe Dosen von Milchsäure in Knochen und Urin von Patienten mit Osteomalazie gefunden [112, 182], nachfolgende Studien konnten dies allerdings nicht bestätigen [92, 104]. Die Verwirrung begann sich zu lichten, als Pommer sich 1885 gegen Virchow stellte und bekundete, die Krankheiten seien identisch [133]. 12 Jahre später schloß sich zwar auch von Recklinghausen der Meinung Virchows an [142], allerdings nicht lange bevor so herausragende Forscher wie Schmorl und Looser sich dafür aussprachen, die Krankheiten seien gleich [96, 153]. Heute ist man sich weitestgehend einig, dass es sich dabei um identische Erkrankungen handelt.

Die Osteomalazie, im Kindesalter Rachitis genannt, wird hervorgerufen durch eine Unterversorgung mit Vitamin D, sei es durch fehlendes Angebot (z. B. durch Sprue, Pankreatitis, Zustand nach Magenresektion oder diätbedingte Fehlernährung) [62, 65, 75, 169] oder durch ungenügende UV-B-Strahlung. Auch eine iatrogen bedingte Störung des Vitamin D-Stoffwechsels stellt eine mögliche

Ursache dar (z. B. durch antiepileptische Langzeitbehandlungen) [98], ebenso wie eine Resistenz des Skeletts gegenüber physiologischen Vitamin D-Konzentrationen. Es kommt zu einer verringerten intestinalen Calciumabsorption. Das Serum-Calcium fällt ab und auch das Serum-Phosphat ist erniedrigt. Das gesamte Skelett erfährt eine ungenügende Verkalkung, das Osteoid nimmt stellenweise exzessiv zu. Die Aktivität der Osteoblasten kann schwanken, wohingegen eine Steigerung der osteoklastären Resorption, die im Kindes- und Säuglingsalter stärker ausgebildet ist als bei der von Erwachsenen, zu verzeichnen ist [156]. Liegt ein Malabsorptionssyndrom vor, so besteht die Gefahr einer möglicherweise verminderten Resorption von Aminosäuren mit einer daraus resultierenden zusätzlichen Osteoporose. Neben einer exzessiven Vermehrung des Osteoids besteht eine deutliche Osteopenie.

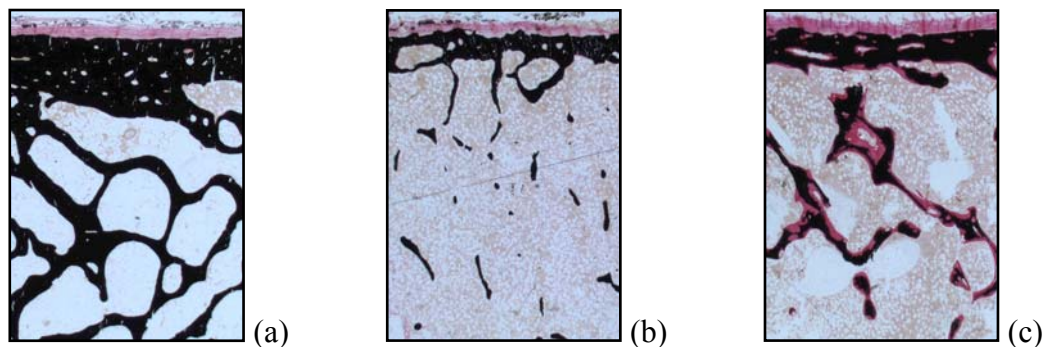


Abb. 5: Histologische Präparate gefärbt nach von Kossa / van Gieson; (a) Bild eines gesunden Knochens, (b) Osteoporose, (c) Osteomalazie

2.9.3 Primärer Hyperparathyreoidismus

Bei einem Hyperparathyreoidismus unterscheidet man eine primäre, sekundäre und tertiäre Form. Bei der primären sind die Nebenschilddrüsen vergrößert, z. B. durch ein Adenom, ein Karzinom oder eine multiple endokrine Neoplasie. Daraus resultiert eine generalisierte Demineralisierung des Knochens mit damit einhergehender Hypercalcämie. Dies kann zu Nierensteinen und generalisierten Symptomen, wie Abgeschlagenheit, Übelkeit, Erbrechen und Obstipation führen [19].

2.9.4 Sekundärer Hyperparathyreoidismus

Bei der sekundären Form ist die Sekretion des Parathormons gesteigert, z. B. durch einen niedrigen 1-25-Dihydroxy-Cholecalciferol-, oder Serumcalcium-Spiegel oder auch eine Hyperphosphatämie. Häufig liegt eine Niereninsuffizienz vor, die zu einer verminderten Hydroxylierung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol zu 1-25-Dihydroxy-Cholecalciferol und Rückresorption von Calcium führt [44]. Daneben können aber auch eine verminderte Calciumaufnahme, ein Mangel an UV-B-Licht und Hepatopathien zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus führen. Besteht ein sekundärer Hyperparathyreoidismus über einen langen Zeitraum, so hypertrophieren die Nebenschilddrüsen und entziehen sich dem normalen Regelkreislauf, was man als tertiären Hyperparathyreoidismus bezeichnet [120].

2.9.5 Renale Osteopathie

Die renale Osteopathie beruht im Wesentlichen auf zwei Faktoren. Zum einen liegt ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vor, zum anderen eine Cholecalciferol-Stoffwechselstörung [11, 150, 164]. Sie wird in drei Typen eingeteilt [44]:

- Typ I – Sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Typ II – Mineralisationsstörung (Osteomalazie)
- Typ III – Kombination von Osteomalazie und sekundärem Hyperparathyreoidismus

Der Beginn der Erkrankung scheint in einer Einschränkung der glomerulären Filtration zu liegen [161]. Die daraus resultierende verminderte Phosphatausscheidung induziert durch den Versuch der Aufrechterhaltung des Calcium-Phosphat-Produktes eine Hypocalcämie. Dieser Abfall des Serumcalciums wirkt als Stimulus für eine endogene Parathormonsekretion [3, 32, 33]. Die Folge ist ein sekundärer Hyperparathyreoidismus. Durch einen kontinuierlichen Untergang von Nierenparenchym besteht die Möglichkeit, dass 1-25-Dihydroxycholecalciferol vermindert gebildet wird. Bei fehlender oder nicht ausreichender Produktion dieses Metaboliten wird der Calciumtransport im Intestinaltrakt reduziert und die Mineralisation des Knochens über eine

intrazelluläre Calciumtransportstörung reduziert [103]. Untersucht man den Knochen chronisch niereninsuffizienter Patienten, so findet man in praktisch jedem Fall pathologische Veränderungen [44], deren Ausmaße jedoch beträchtliche Schwankungen aufweisen können.

2.9.6 Hypoparathyreoidismus

Ein Hypoparathyreoidismus manifestiert sich meist nach der accidentellen Entfernung der Nebenschilddrüsen als primärer oder seltener bei Autoimmunerkrankungen (Polyglandulläres Autoimmunsyndrom) oder Missbildungssyndromen (z. B. Di-George-Syndrom) als sekundärer Hypoparathyreoidismus. Häufigste Ursache eines Hypoparathyreoidismus ist die primäre oder accidentelle Entfernung der Epithelkörperchen [128]. Weitere Ursachen können eine primäre Aplasie der Epithelkörperchen, eine Parathyreoiditis oder auch eine Radio-Jod-Therapie bei Hyperthyreose sein. Klinisch manifestiert sich der Hypoparathyreoidismus häufig durch tetanische Anfälle, trophische Störungen der Haut und extraossäre Calcinosen. Im Serum findet sich die Konstellation einer Hypocalciämie, Hypomagnesiämie und Hyperphosphatämie [172]. Das Skelett zeigt einen geringen Knochenumsatz, die Zahl der Osteoklasten sinkt unter den Normbereich. Auch der Knochenanbau ist reduziert, da Parathormon neben seiner Wirkung auf Osteoklasten auch einen stimulierenden Effekt auf Osteoblasten hat. Es kann zu Osteoporose und Osteomalazie kommen [44].

2.10 Bestimmung des Knochenstatus und der Knochenqualität

Knochenerkrankungen sind teilweise sehr komplex, was dazu führte, dass immer neue Methoden zur Untersuchung von Knochenstatus und Knochenqualität entwickelt wurden. mittels verschiedener Methoden gemessen. Zum Einsatz kommen hierbei:

- Laborparameter
- Konventionelles Röntgen
- Knochendichtemessungen
- Histologie und Histomorphometrie

Laborparameter des Knochenmetabolismus sind nicht selten Schwankungen unterlegen, können dadurch aber auch sehr kurzfristige Änderungen widerspiegeln. Dadurch ist man in der Lage, auch fortlaufende Therapien zu beobachten und zu kontrollieren. Sie sind allerdings ungeeignet, als alleinige Parameter zur Feststellung einer Osteoporose oder als Prädiktoren für Frakturen eingesetzt zu werden. Sinnvoll ist ihr Einsatz zur Bestimmung eines Status Quo und dessen Verlauf. Initial sollten, je nach Arbeitshypothese oder Diagnose, Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase, Vitamin D, Parathormon, Cortisol, Kreatinin, Schilddrüsenparameter und Sexualsteroidhormone bestimmt werden. Neben diesen recht unspezifischen Parametern gibt es auch die Möglichkeit, bei klarer formulierten Fragestellungen bezüglich einer Verdachtsdiagnose, spezifische osteoanabole und –katabole Marker zu untersuchen. Zu den osteoanabolen werden die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) und Osteocalcin (werden von Osteoblasten synthetisiert) gezählt. Zu den osteokatabolen rechnet man Hydroxyprolin (weist auf einen Kollagenabbau hin), Desoxypyridinolin (im Urin messbar), Telozeptid-Kollagen-Crosslinks (entstehen beim Abbau von Kollagen und Elastin, sind im Urin nachweisbar) und die Trapatresistente saure Phosphatase (TRAP) (eine saure Phosphatase, die von Osteoklasten synthetisiert wird und im Plasma bestimmt werden kann).

Die *konventionelle Radiologie* ist ein weiterer Eckpfeiler der Evaluation des Knochenstatus. Sie zeichnet sich aus durch ihren geringen technischen Aufwand, die niedrigen Kosten, sowie ihre hohe Verfügbarkeit. Aufgrund ihrer

Strahlenbelastung für Patienten ist sie jedoch nicht unbegrenzt einsetzbar und zeigt häufig erst spät verschiedene skeletale Änderungen. So ist eine Abnahme der Knochendichte häufig erst spät zu entdecken. Erkennbar sind neben einer erhöhten Strahlentransparenz auch pathologische Deformitäten, Frakturen oder zystische Areale des Knochens. Auch die *Knochendichtemessung* ist ein bewährtes Mittel auf diesem Gebiet. Durch die messbare Dichte des Knochens und den dazu proportionalen Zusammenhang zu seiner Festigkeit lassen sich hiermit wichtige Aussagen z.B. über die Frakturgefährdung treffen [42]. Das Prinzip der Knochendichtemessung, das den meisten Verfahren zugrunde liegt, beruht darauf, dass Röntgenstrahlen beim Durchtritt durch verschiedene Gewebe unterschiedlich stark abgeschwächt werden. Die verschiedenen, hauptsächlich verwendeten Verfahren unterscheiden sich hinsichtlich der verwendeten Strahlenquellen. Verschiedene Radioisotope und Röntgeneratoren kommen hierbei zum Einsatz. Weiter wird unterschieden zwischen planaren und volumetrischen CT-Verfahren. Zu den planaren zählen die Single Photon Absorptiometry (SPA), die Dual-Photon Absorptiometry (DPA) und die Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). Es wird eine definierte Knochenfläche gemessen, deren Wert folglich in g/cm^2 angegeben wird. Aktuell wird von den planimetrischen Methoden vornehmlich das DXA-Verfahren angewendet, da es nicht invasiv ist und bei einer kurzen Untersuchungszeit, sowie hoher Auflösung eine hohe Reproduzierbarkeit der Werte aufweist [41]. Meist werden verschiedene Stellen des Skeletts gemessen und die Resultate auf die eines Vergleichskollektivs bezogen. Analog zur WHO-Definition der Osteoporose erhält man so den „t-score“ in Standardabweichungseinheiten [173].

Single Energy Quantitative Computertomography (SEQCT), Dual-Energy Quantitative Computertomography (DEQCT) und peripheral Quantitative Computertomography (pQCT) zählen zu den volumetrischen Verfahren. Hierbei wird ein definiertes Knochenvolumen gemessen und das Ergebnis zunächst in Hounsfield-Einheiten angegeben. Anhand von Referenzwerten werden diese anschließend den planimetrischen Knochendichtewerten entsprechend in g/cm^3 umgerechnet und ebenfalls in Bezug zu einem Vergleichskollektiv gesetzt. Die Vorteile der quantitativen Computertomographie liegen in der hohen Qualität der

berechneten Bilder und dass diese ohne Artefakte durch Überlagerungen ausgewertet werden können. Durch diese Methode lassen sich auch besonders differenziert kortikaler und spongiöser Knochen getrennt voneinander untersuchen. Jedoch weist dieses Verfahren eine geringere Reproduzierbarkeit sowie eine höhere Strahlenbelastung für den untersuchten Patienten auf. Um generalisierte Knochenerkrankungen eindeutig diagnostizieren zu können, bedarf es meist einer mikroskopischen Untersuchung von Knochenmaterial, speziell, um differentialdiagnostische Fragen zu klären und um einen Einblick auf den Schweregrad der jeweiligen Erkrankung zu erlangen. Die Entnahme erfolgt meist aus dem Beckenkamm [91]. Unter den bisher genutzten *histologischen Untersuchungsmethoden* stellt die Histomorphometrie aktuell den Gold-Standard dar [129, 176]. Bei der Histomorphometrie handelt es sich um ein quantitatives Verfahren, welches Aussagen über die statischen und dynamischen Anteile der Knochenstruktur erlaubt, sowie über deren Formation und Resorption. Dieses Verfahren kann zur Analyse verschiedener Parameter herangezogen werden und erlaubt eine quantitative Beurteilung von Knochen Remodeling und Struktur. Auf diese Weise erhält man Informationen, die nicht durch andere Methoden erhebbare wären [42]. Bisher ist diese Art der Informationen nicht durch andere Verfahren zu erhalten [36]. Die Histomorphometrie dient der Beurteilung von unterschiedlichen Knochenparametern: Volumen, Oberfläche und Dicke sowohl der Trabekel als auch des Osteoids, sowie die Anzahl der Trabekel. Diese Parameter können in einer zweidimensionalen Betrachtung erfasst werden. Die Parameter der statischen strukturellen Histomorphometrie werden mittels der von Kossa / van Gieson Färbung der Knochengewebeschnitte des Beckenkammes erhoben. Zur Bestimmung des Anteils des mineralisierten Knochens (Bone Volume) muss dieser zum Verhältnis zur Gesamtmessfläche des Messfensters (Tissue Volume – Gewebe Volumen) gesetzt werden. Man spricht vom Verhältnis Bone Volume / Tissue Volume (BV/TV). Der Mineralisierungsgrad ist ein Parameter der Aktivität des Knochenmetabolismus. Hierbei wurde das gemessene Osteoid (Osteoid Volume) zur Fläche des mineralisierten Knochens (Bone Volume) ins Verhältnis gesetzt. Diese Größe wird als OV/BV bezeichnet. Voraussetzung ist allerdings die Verwendung von unentkalkten, histologischen Präparaten.

III. Material und Methoden

3.1 Gewinnung der Biopsien, Fixierung, Präparation und Lagerung

Bei 271 männlichen Individuen wurden im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg über 12 Monate (11/04 – 11/05) im Rahmen von vollständigen Sektionen je eine Beckenkammbiopsie entnommen. Dabei handelt es sich um eine wissenschaftlich etablierte Entnahmestelle zur Untersuchung von metabolischen Knochenerkrankungen [15]. Bei den seziierten Personen handelte es sich um Männer unterschiedlicher Herkunft, Todesart und möglicher Vorerkrankungen, im Alter von 1 – 96 (mittleres Alter $57,2 \pm 17,8$ Jahre). Die untersuchten Personen verstarben plötzlich und unerwartet an Herz- und Gefäßerkrankungen, durch Suizide, Unfälle, Blutungen, pulmonologischen Ursachen, Infektionen, Tötungsdelikte, Intoxikationen und anderen Ursachen (s. Abb. 6).

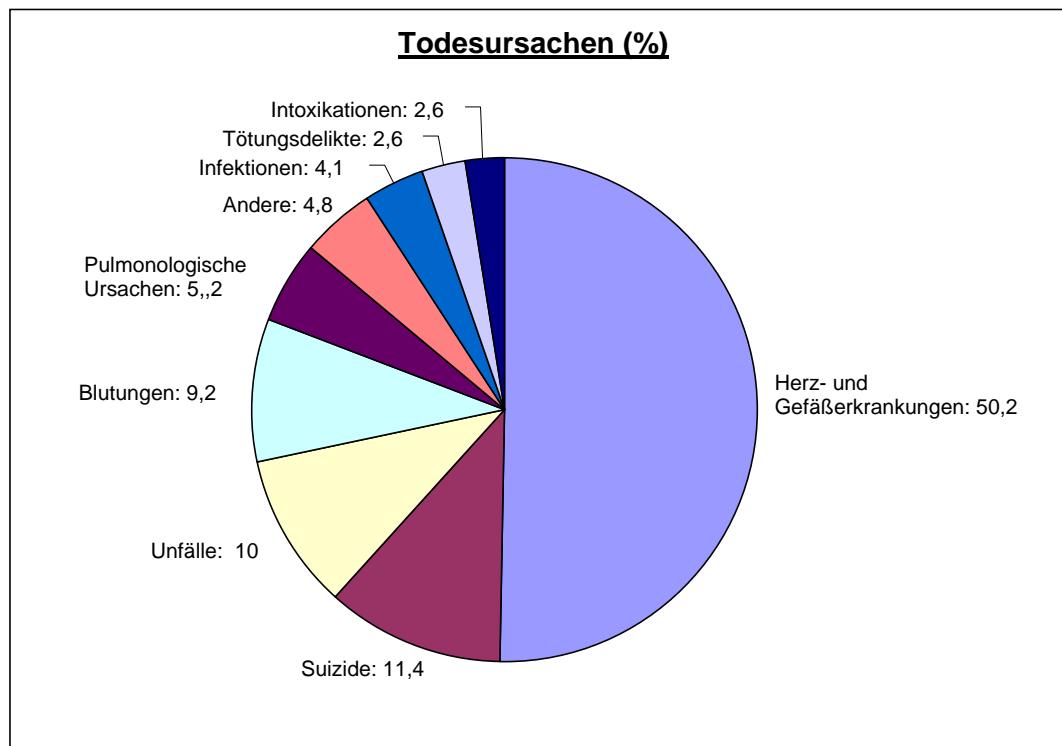


Abb. 6: Verteilung der verschiedenen Todesursachen

Es wurden keine Biopsien von Personen entnommen, die offensichtlich intravenös drogenabhängig waren, bei denen Infektionskrankheiten wie Hepatitis C und HIV bekannt waren oder nachgewiesen wurden. Ebenso wurden Personen, die unter primär, den Knochen beeinträchtigenden Erkrankungen litten und solche mit Malignomen und/oder chronischer Niereninsuffizienz aus dem Kollektiv ausgeschlossen. Zur Entnahme der Biopsien wurde der Ala ossis ilii durch die Spina iliaca anterior inferior ca. 8 cm nach dorsocranial und von der Crista iliaca ca. 5-6 cm hinter der Spina iliaca anterior superior ca. 8 cm nach dorsocaudal zersägt. Die Biopsien wurden spätestens 48 Stunden nach Ableben der Personen entnommen und ab dann bei mindestens +4 °C gekühlt gelagert.

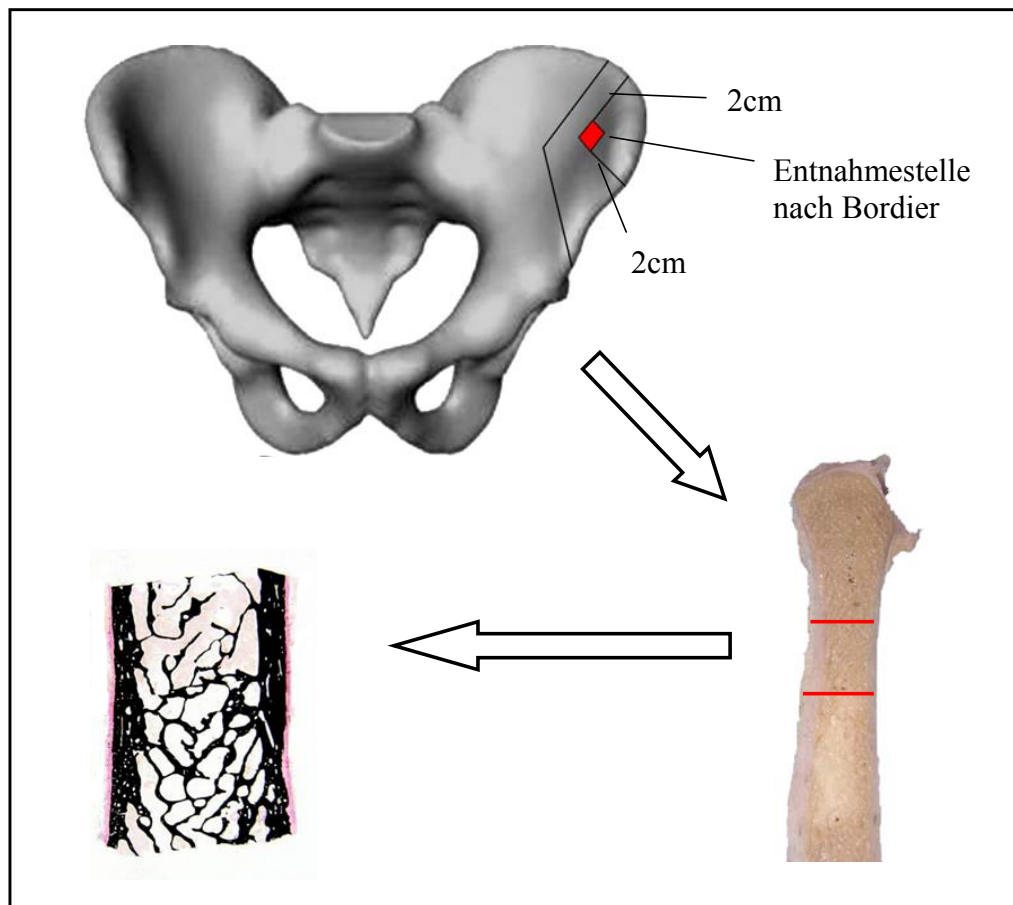


Abb. 7: Schema der Biopsiegewinnung (eigene Darstellung)

Etwa 4-6 Stunden später wurden sie mit Hilfe einer diamantbesetzten Präzisionsbandsäge (Exakt, Norderstedt, Deutschland), entsprechend der Biopsiegewinnung nach Bordier, 2 cm dorsal der Spina iliaca anterior superior und 2 cm caudal der Crista iliaca zu ca. 1 x 1 x 0,5-1 cm großen bicorticalen

Knochenblöcken zurechtgesägt (s. Abb. 7). Diese Blöcke wurden dann bis zur Weiterverarbeitung in 3,5% Formaldehyd fixiert.

3.2 Entwässerung und Infiltration

Nach der Entwässerung in einer aufsteigenden Alkoholreihe (2 x 70%, 2 x 80%, 4 x 96 %, 4 x 100% Ethanol (Apotheke UKE)) verließen die Biopsien, um Verunreinigungen möglichst gering zu halten, je einen Tag in einer Infiltrationslösung aus 1000ml Methylmetacrylat (Merck 800590), 100ml Nonylphenyl-polyethylenglycolacetat (Fluka-Biochemika 74432) und 3,3g Benzoylperoxid (Merck 801641). Die Infiltration erfolgte bei einer Temperatur von +4°C, um eine vorzeitige Polymerisation zu verhindern.

3.3 Polymerisation

Im Anschluss an diese zweistufige Infiltration wurden die Präparate aus den Infiltrationsbehältern genommen und, mit einer der breiten Schnittseiten zum Boden gerichtet, in Rollrandschnappdeckelgläser verbracht. Anschließend wurden sie mit ca. 10 – 15ml einer Polymerisationslösung überschichtet. Es handelt sich hierbei um eine Mischung aus 1000ml Methylmetacrylat, 100ml Nonylphenyl-polyethylenglycolacetat (Fluka-Biochemika 74432) und 6,6g Benzoylperoxid (Merck 801641). Um die Polymerisation zu starten, wurden je 200ml dieser Lösung mit 1000µl N, N Dimethyl-p-Toluidin (Merck 822040) gründlich vermengt. Luftdicht verschlossen verblieben die Rollrandschnappdeckelgläser zur Aushärtung 12 Stunden in einem Wasserbad bei +4°C.

3.4 Herstellung der histologischen Schnittpräparate

Die ausgehärteten Blöcke wurden aus den Gläsern geschlagen und die Unterseite mittels einer Schleifmaschine und Schleifpapier der Körnung P 60 derart angeschliffen, dass die Knochenfläche vollständig frei lag. Das überschüssige Acrylat wurde an den Seiten in einem Winkel von ca. 45° abgeschliffen, sodass eine sechseckige Fläche entstand. Die beiden Seiten des Knochenpräparates lagen nun gegenüber einer der Spitzen des Sechsecks (s. Abb. 8).



Abb. 8: Zugeschliffener Präparateblock aus Acrylat

Die so präparierten Schnitte wurden dann derart in ein Rotationsmicrotom (Techno-Med, München, Deutschland) eingespannt, dass eine Spongiosaseite des Präparats und die entsprechende, geschliffene Spitze auf das Hartmetallmesser zeigten. Die Zylinder wurden dann zu 3µm dicken histologischen Präparaten geschnitten und auf Objektträgern fixiert.

3.5 Färben der histologischen Schnitte

Vor der Färbung wurden die Schnitte in 2-Methoxyethylacetat (Merck 806061) dreimal für je 15min. entplastet. Anschließend wurden Sie in einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert und schließlich in destilliertem Wasser gespült. Von jedem Präparat wurden Schnitte unterschiedlicher Färbungen hergestellt.

Von Kossa / van Gieson –Färbung

- 3% Silbernitratlösung	5 Min.
- Aqua dest	10 Min.
- Sodaformol	5 Min.
- (12,5g Na-Carbonat, 187ml aqua dest, 62,5 ml 37% Formalin)	
- fließend Wasser	10 Min.
- 5 % Na- Thiosulfat	5 Min.
- fließend Wasser	10 Min.
- van Gieson Gemisch	20 Min.
- (2,5 g Säurefuchsin, 5ml konzentrierten Salpetersäure, 100ml Glycerin, 900 ml Gesättigte Pikrinsäure)	
- Aqua dest.	kurz spülen
- Aufsteigende Alkoholreihe:	
- Ethanol 80%	1 Min.
- Ethanol 96%	1 Min.
- Ethanol 100%	2 Min.
- Ethanol 100%	1 Min.

Bei der von Kossa / van Gieson - Färbung stellt sich der mineralisierte Knochen schwarz dar. Das Osteoid dagegen lässt sich durch seine rötliche Färbung gut davon abgrenzen. Die übrigen Knochenzellen sind bräunlich angefärbt, wobei sich die Zellkerne der Osteoblasten, Osteoklasten und Knochenmarkszellen hellgrau zeigen.

3.6 Histomorphometrische Auswertung

Die histomorphometrische Auswertung der nach von Kossa / van Gieson gefärbten Präparate, wurde mithilfe eines Axioscope II Mikroskops (Zeiss GmbH, Göttingen, Deutschland), gemäß der Definition des ASBMR histomorphometric standardization committee, unter Nutzung des automatischen Bildanalyse-Systems OsteoMeasure (Osteometrics Inc., Atlanta, Georgia, USA) und des Osteoquant Histomorphometrie-Systems (Bioquant Image Analysis Inc., Nashville, TN)

durchgeführt [130]. Folgende Strukturparameter des Knochens wurden bestimmt: BV/TV (Bonevolume per Tissuevolume – Knochenvolumen pro Gewebevolumen), Tb.Th. (Trabecular thickness – trabekuläre Dicke), Tb.N. (Trabecular number – trabekuläre Anzahl), Tb.Sp. (trabecular separation – intertrabekulärer Abstand), OV/BV (Osteoidvolume per Bonevolume – Osteoidvolumen pro Knochenvolumen), und OS/BS (Osteoidsurface per Bonesurface – Osteoidoberfläche pro Knochenoberfläche). Die Histomorphometrie stellt aktuell den „Gold-Standard“ in Bezug auf die Ermittlung solcher Daten dar. Die Analyse wurde gemäß der Definition der ASBMR, unter Nutzung des automatischen Bildanalyse-Systems OsteoMeasure (Osteometrics Inc., Atlanta, Georgia, USA) und des Osteoquant Histomorphometrie-Systems (Bioquant Image Analysis Inc., Nashville, TN) ausgeführt. Alle Präparate wurden von der gleichen Person in einer Sitzung vermessen. Dabei wird das mikroskopische Bild über einen Videoaufsatz am Lichtmikroskop Axioskop 40 (Fa. Carl Zeiss Vision GmbH, Deutschland) digitalisiert. Zur genauen Diskriminierung der trabekulären Strukturen wurde eine 1,25-fache Vergrößerung am Lichtmikroskop verwendet. Das auf dem Monitor erscheinende mikroskopische Bild lässt sich mit Hilfe des Computerprogramms (Bioquant) in ein Zweifarbenbild umwandeln. Somit wurden die vielen Farbabstufungen des mikroskopischen Bildes in entweder rot oder grau gekennzeichnet. So wird kalzifizierter Knochen und Osteoid rot und der Markraum und Artefakte grau dargestellt. Dieses Bild lässt sich weiter bearbeiten, indem Mikroartefakte und Risse gelöscht bzw. gefüllt werden können. Auf derartige Manipulation wurde aber vollständig verzichtet, um Fehlerquellen auszuschließen.

3.7 Statistische Auswertung

Die im Folgenden aufgeführte statistische Auswertung der graphisch dargestellten Punktwolken (Lineare und nicht-lineare Regressionen nach der Methode der kleinsten Quadrate, Pearson-Korrelationskoeffizienten und entsprechende t-Tests auf Unkorreliertheit) wurde mit Hilfe des Computerprogramms Microsoft Office Excel durchgeführt. Zu stark abweichende Koordinatenpunkte wurden an Hand der Grafiken visuell identifiziert und aus den Berechnungen ausgeschlossen,

wodurch sich die Gesamtzahl mitunter reduziert. Ergab die visuelle Inspektion Hinweise auf einen nicht linearen Verlauf, wurde eine geeignete Familie von Transformationen gewählt, um diesen Verlauf zu modellieren. Anschließend wurden die Parameter, die diese Familie charakterisieren, nach der Methode der kleinsten Quadrate optimiert. Da ausschließlich streng monotone Transformationen verwendet wurden, beeinträchtigt dies die Interpretation der Zusammenhänge nicht. Signifikante Zusammenhänge wurden mittels eines Sterns markiert sobald das Signifikanzniveau bei $\leq 0,05$ lag. Signifikante Unterschiede zwischen Gruppen wurden mittels Student t-Test berechnet und mit einem Stern markiert, sobald das Signifikanzniveau bei $p \leq 0,05$ lag.

IV. Ergebnisse

4.1 Alter vs. BV/TV

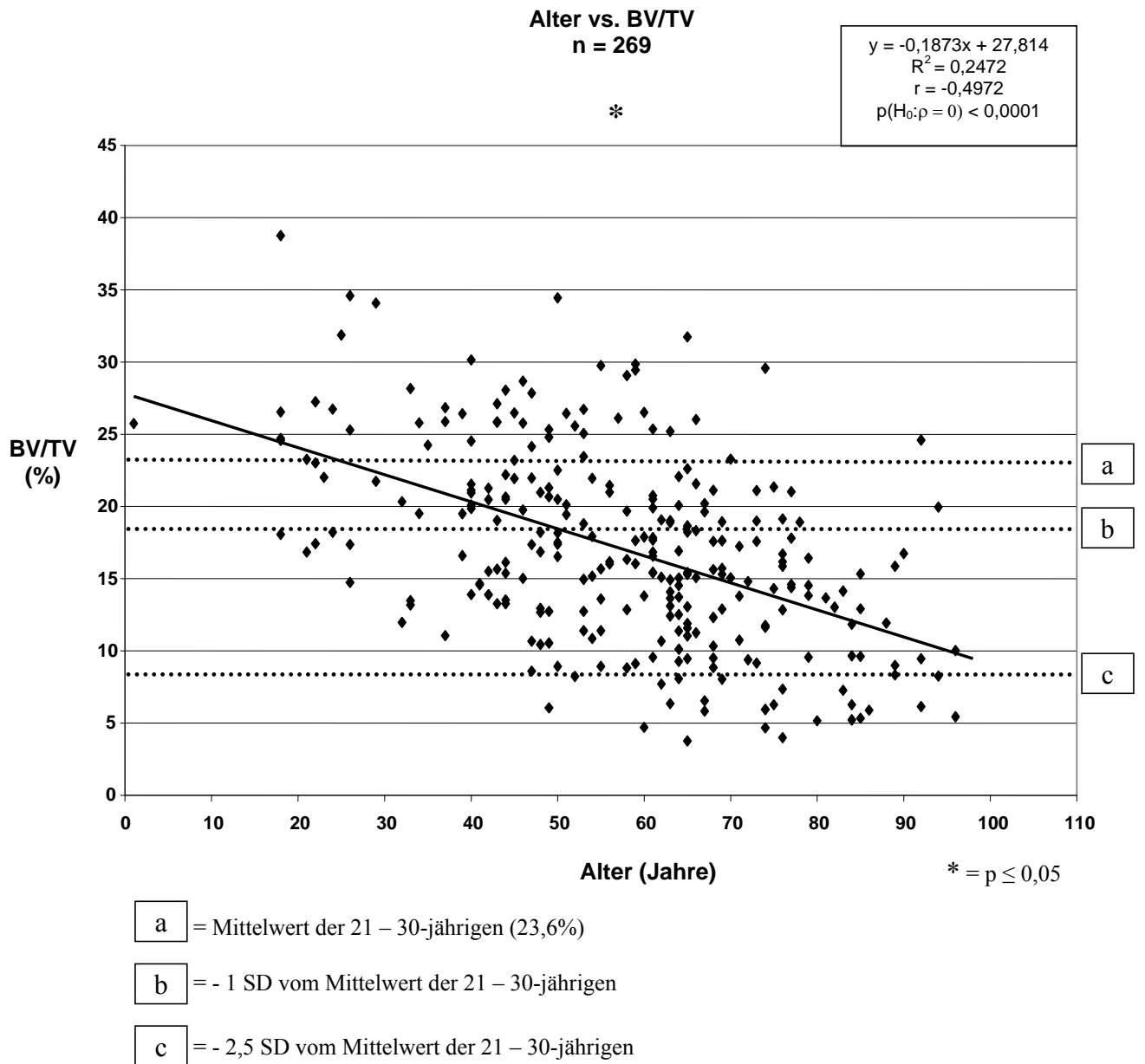


Abb. 9: Korrelation des Alters gegen das Knochenvolumen

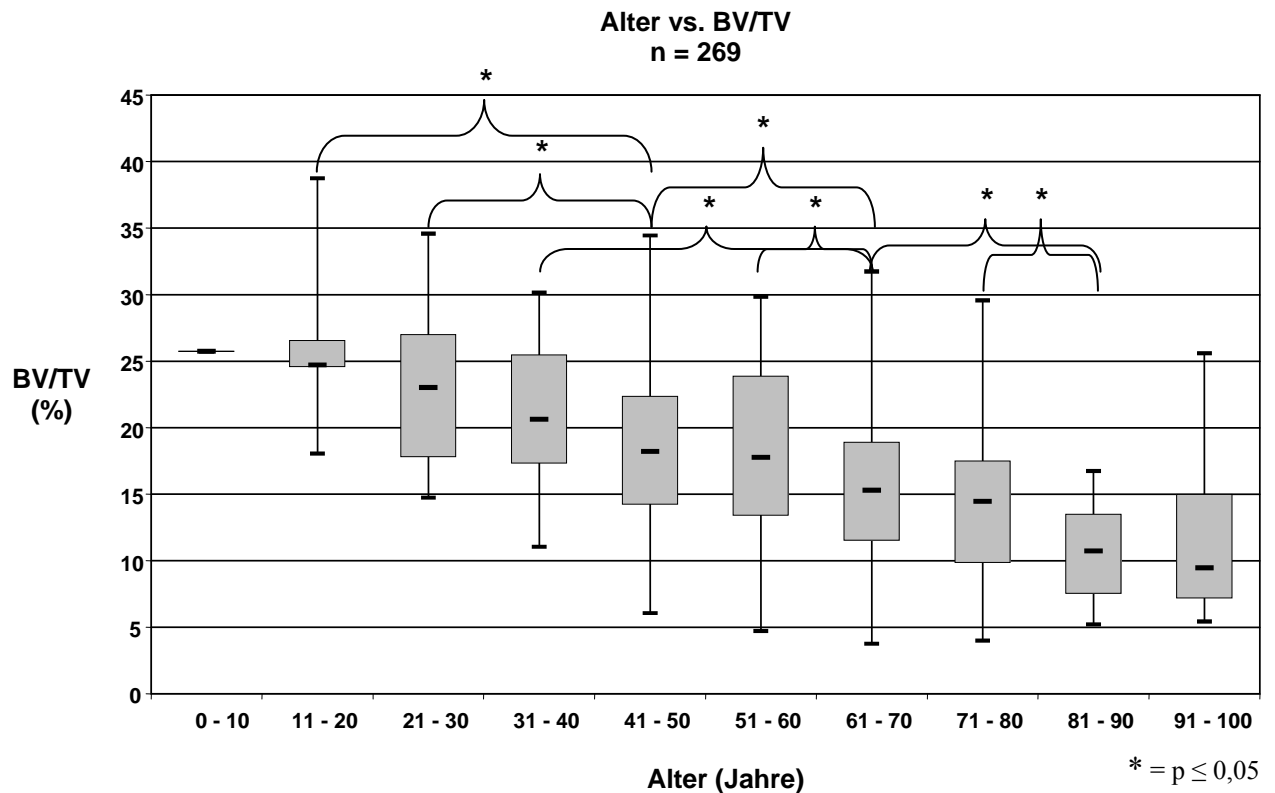


Abb. 10: Box and Whisker Diagramm: Knochenvolumina der verschiedenen Dekaden

Tabelle 1: Knochenvolumina der verschiedenen Dekaden

Alter	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Anzahl	1	5	15	22	55	40	72	34	18	7
Mittelwert	25,74	26,53	23,63	20,68	18,76	18,27	15,37	14,01	10,66	11,97
Median	25,74	24,71	23,02	20,63	18,21	17,77	15,30	14,45	10,74	9,45
oberes Quartil	25,74	26,54	26,99	25,47	22,36	23,86	18,89	17,49	13,49	14,99
maximaler Wert	25,74	38,75	34,59	30,15	34,45	29,85	31,74	29,57	16,74	25,59
minimaler Wert	25,74	18,06	14,73	11,05	6,05	4,71	3,75	3,99	5,21	5,42
unteres Quartil	25,74	24,57	17,82	17,32	14,23	13,41	11,53	9,85	7,53	7,19

Es wurden bei der o. g. Korrelationsanalyse die Werte der Knochenvolumina (BV/TV) von n = 269 Männern gegen deren jeweiliges erreichtes Lebensalter aufgetragen. Es zeigte sich ein signifikanter ($p < 0,0001$), negativer Zusammenhang zwischen den beiden Werten. BV/TV nimmt kontinuierlich um etwa 0,19 Prozentpunkte pro Jahr ab. Im Verlauf fällt es von 26,53% in der Gruppe der 11 – 20-jährigen auf 11,97% bei den 91 – 100-jährigen ab (jeweils Mittelwerte). Das entspricht einer Abnahme von insgesamt 54,88%. Betrachtet

man die Abnahme von BV/TV zwischen der 3. und 9. Dekade, so sieht man einen Abfall von im Mittel 23,63% auf 10,66%, also 54,89% absolut. Die Darstellung der verschiedenen Altersgruppen aufgetragen gegen das Knochenvolumen zeigt, dass es signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen gibt. Die aufgezeigten Unterschiede blieben mit weiter steigendem Alter auch signifikant und wuchsen stetig. Ein signifikanter Abfall ($p \leq 0,05$) der Werte besteht zwischen den Dekaden: 2 - 5, 3 - 5, 4 - 7, 5 - 7, 6 - 7, 7 - 9, 8 - 9. Der Abfall bleibt signifikant zu höheren Dekaden. Die größten gemessenen Sprünge liegen zwischen den Dekaden 6 - 7 bzw. 8 - 9. Legt man den Mittelwert der 21 – 30-jährigen als Ausgangspunkt für die Bestimmung vorliegender Osteoporosefälle nach WHO-Definition fest, so zeigt sich, dass bei 45,4% der Fälle eine Osteopenie ($-1SD < > -2,5SD$) vorliegt, bei 9,2% gar eine Osteoporose ($> -2,5SD$). 45,4% haben nach dieser Rechnung ein Knochenvolumen im Normbereich.

4.2 Alter vs. Tb.Th.

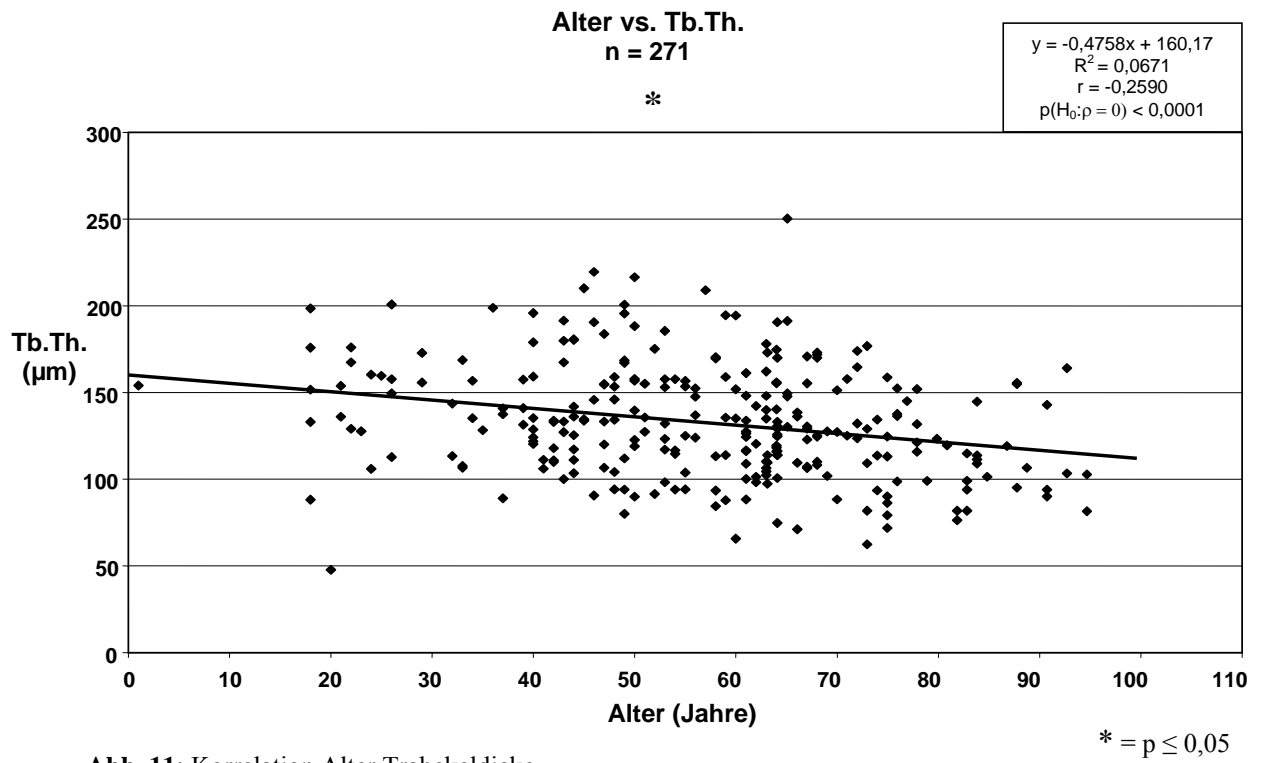


Abb. 11: Korrelation Alter Trabekeldicke

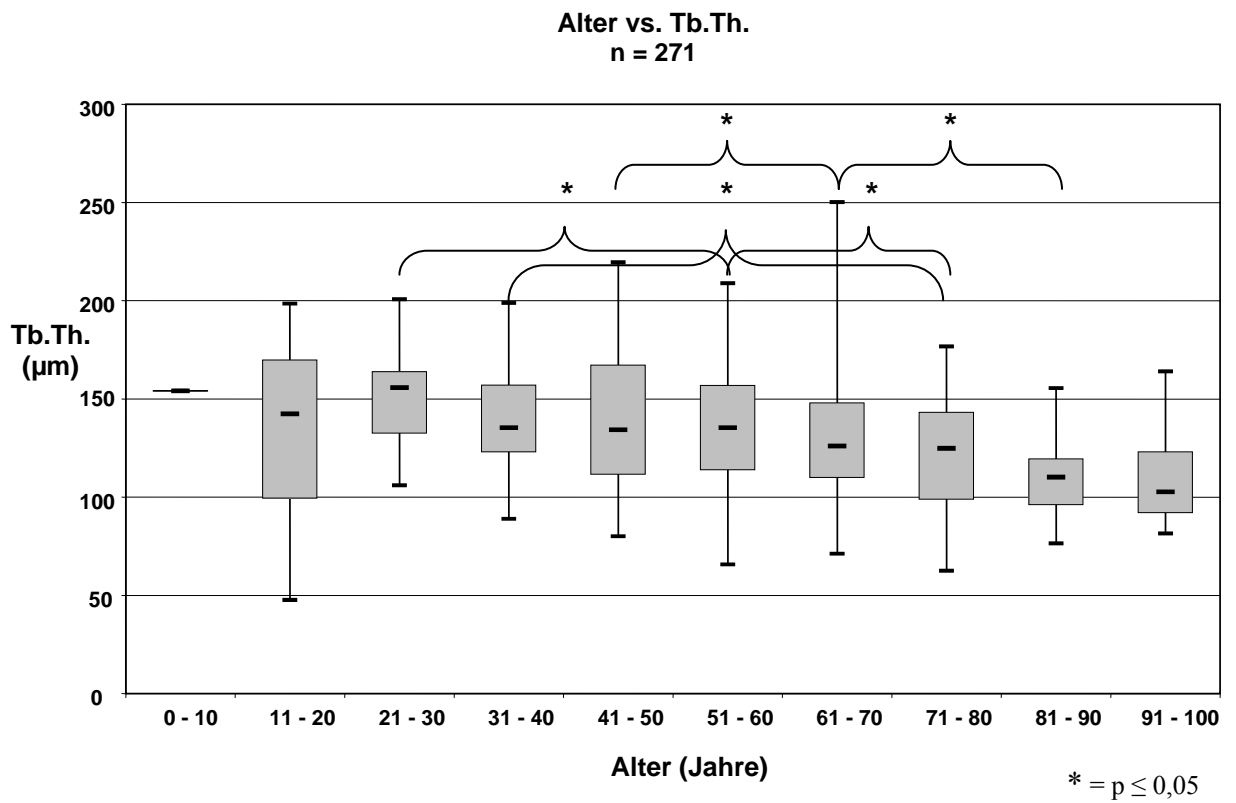


Abb. 12: Box and Whisker Diagramm: Trabekeldicke der verschiedenen Dekaden

Tabelle 2: Trabekeldicke der verschiedenen Dekaden

Alter	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Anzahl	1	6	15	23	55	40	72	34	18	7
Mittelwert	154,06	132,50	151,01	139,99	141,72	135,15	131,34	122,32	111,27	111,21
Median	154,06	142,35	155,74	135,28	134,26	135,33	126,00	124,83	110,21	102,73
oberes Quartil	154,06	169,83	163,85	157,06	167,27	156,90	148,08	143,20	119,47	123,13
maximaler Wert	154,06	198,50	200,75	198,87	219,54	208,90	250,22	176,72	155,46	164,01
minimaler Wert	154,06	47,69	105,99	89,00	80,03	65,71	71,14	62,48	76,44	81,46
unteres Quartil	154,06	99,42	132,51	122,99	111,63	113,77	109,95	98,82	96,17	92,03

In der Darstellung der Punktwolke zeigt sich deutlich ein signifikant ($p < 0,0001$) negativer Zusammenhang. Es besteht eine kontinuierliche Abnahme der trabekulären Dicke mit steigendem Alter von etwa $0,48\mu\text{m}$ pro Jahr.

Die trabekuläre Dicke nimmt im Verlauf von $132,5\mu\text{m}$ in der Gruppe der 11 – 20-jährigen auf $111,21\mu\text{m}$ bei den 91 – 100-jährigen ab (jeweils Mittelwerte). Das entspricht einer Abnahme von insgesamt $16,07\%$. Betrachtet man die Abnahme der trabekulären Dicke zwischen der 3. und 9. Dekade, so sieht man einen Abfall von im Mittel $151,01\mu\text{m}$ auf $111,27\mu\text{m}$, also $26,32\%$ absolut.

Im Diagramm der verschiedenen Dekaden aufgetragen gegen die trabekuläre Dicke zeigt sich eine signifikante ($p \leq 0,05$) Abnahme der Werte ab den Dekadenstufen 3 - 6, 4 - 8, 5 - 7, 6 - 8 sowie 7 - 9. Weiterhin wird deutlich, dass eine Differenz von mindestens zwei Altersgruppen bestehen muß, um eine signifikante Abnahme der trabekulären Dicke verzeichnen zu können. Der Abfall bleibt signifikant zu höheren Dekaden.

4.3 Alter vs. Tb.N.

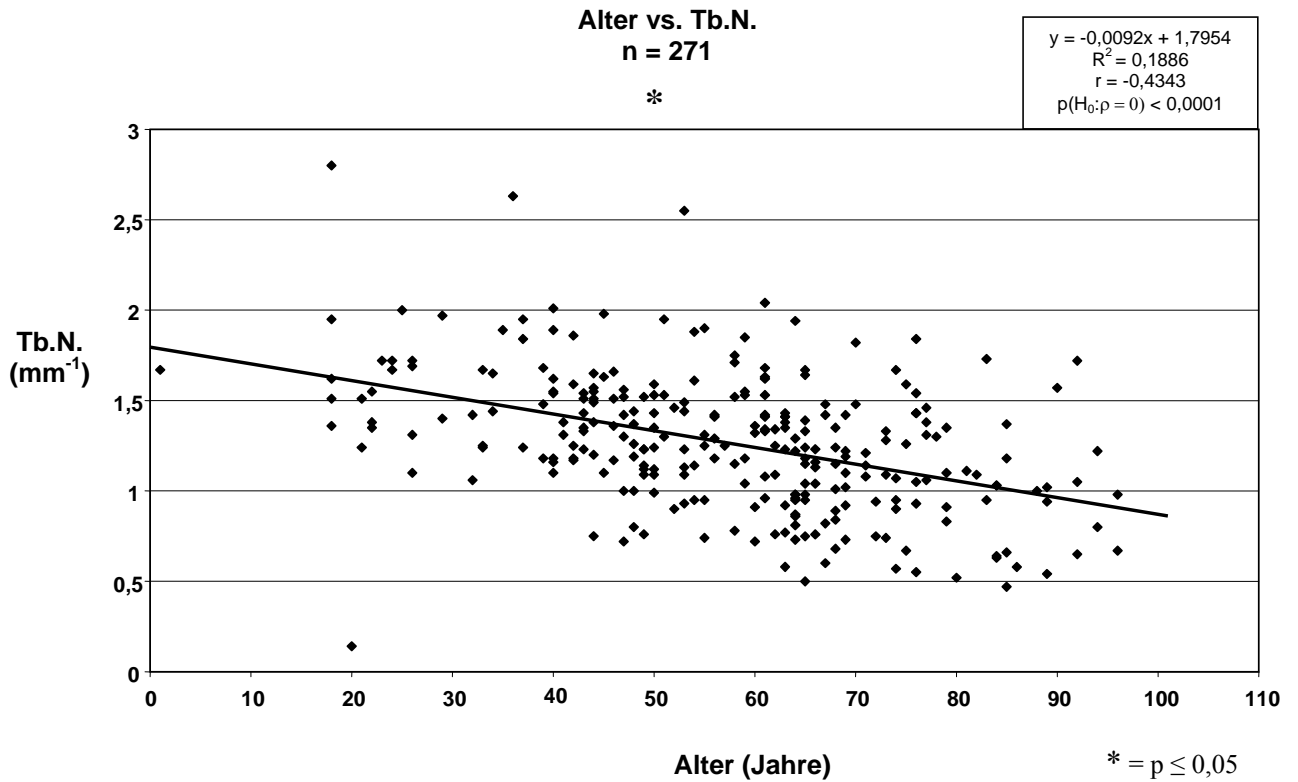


Abb. 13: Korrelation des Alters gegen die Trabekelanzahl

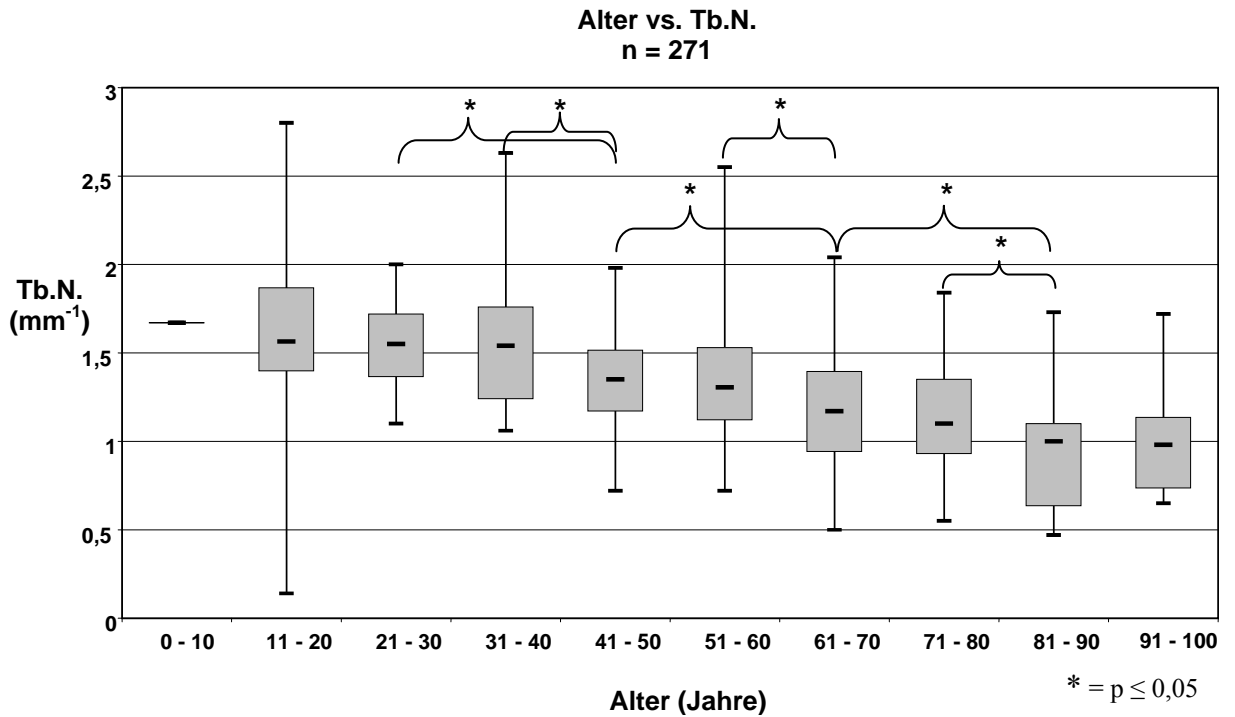


Abb. 14: Box and Whisker Diagramm: Trabekelanzahl der verschiedenen Dekaden

Tabelle 3: Trabekelanzahl der verschiedenen Dekaden

Alter	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Anzahl	1	6	15	23	55	40	72	33	19	7
Mittelwert	1,67	1,56	1,56	1,55	1,32	1,34	1,17	1,14	0,95	1,01
Median	1,67	1,57	1,55	1,54	1,35	1,31	1,17	1,10	1,00	0,98
oberes Quartil	1,67	1,87	1,72	1,76	1,52	1,53	1,40	1,35	1,10	1,14
maximaler Wert	1,67	2,80	2,00	2,63	1,98	2,55	2,04	1,84	1,73	1,72
minimaler Wert	1,67	0,14	1,10	1,06	0,72	0,72	0,50	0,55	0,47	0,65
unteres Quartil	1,67	1,40	1,37	1,24	1,17	1,12	0,94	0,93	0,64	0,74

In der Korrelation Alter gegen trabekuläre Anzahl zeigt sich ein signifikanter ($p < 0,0001$), negativer Zusammenhang. Des Weiteren kann ein kontinuierliches Absinken der Werte um ca. $0,009\text{mm}^{-1}$ pro Jahr mit steigendem Lebensalter verzeichnet werden. Das Box and Whisker Diagramm zeigt die verschiedenen Altersgruppen aufgetragen gegen die trabekuläre Anzahl. Die Anzahl der Trabekel nimmt im Verlauf von, $1,56\text{mm}^{-1}$ in der Gruppe der 11 – 20-jährigen auf $1,01\text{mm}^{-1}$ bei den 91 – 100-jährigen ab (jeweils Mittelwerte). Das entspricht einer Abnahme von insgesamt 35,26%. Betrachtet man die Abnahme der trabekulären Anzahl zwischen den Dekaden 3 - 9, so findet man einen Abfall von im Mittel $1,56\text{mm}^{-1}$ auf $0,95\text{mm}^{-1}$, also 39,10% absolut. Ferner lässt sich eine signifikante Abnahme der Trabekelanzahl feststellen ab den Dekadenstufen 3 - 5, 4 - 5, 5 - 7, 6 - 7, 7 – 9, sowie 8 - 9. Der Abfall bleibt signifikant zu höheren Dekaden. Die größten Unterschiede zeigen sich zwischen den Dekaden 4 - 5, 6 - 7 und 8 - 9.

4.4 Alter vs. Tb.Sp.

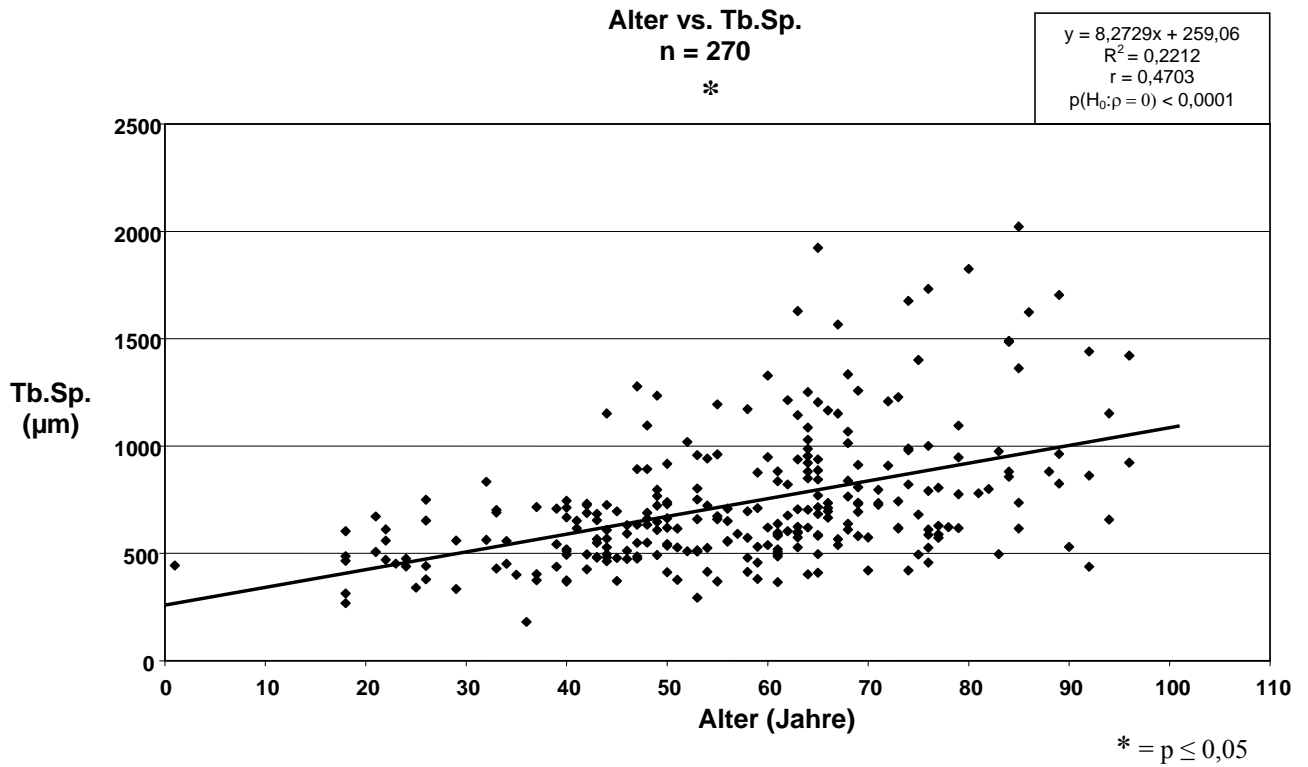


Abb. 15: Korrelation des Alters gegen den intertrabekulären Abstand

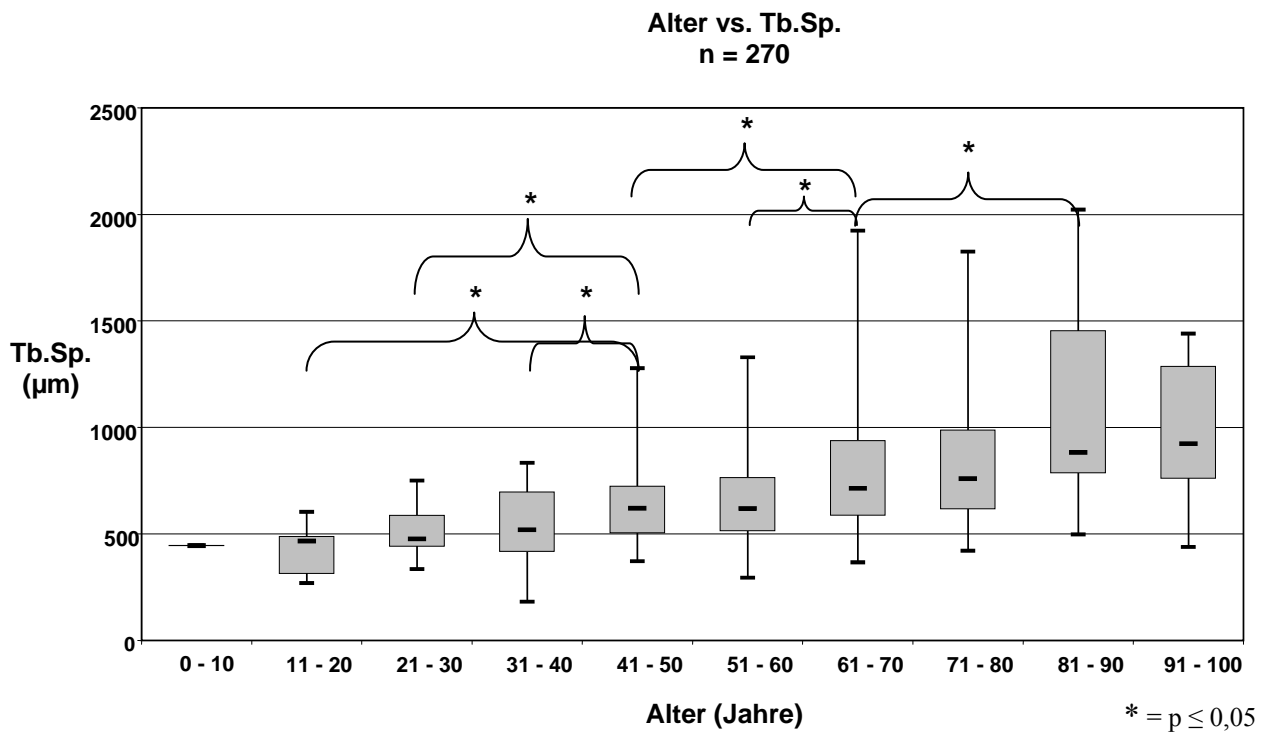


Abb. 16: Box and Whisker Diagramm: Intertrabekulärer Abstand der verschiedenen Dekaden

Tabelle 4: Intertrabekulärer Abstand der verschiedenen Dekaden

Alter	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Anzahl	1	5	15	23	55	40	72	34	18	7
Mittelwert	444,41	427,66	509,93	538,65	651,01	669,77	800,89	859,68	1057,28	985,00
Median	444,41	465,51	476,12	518,91	620,06	617,91	713,47	758,68	881,52	922,88
oberes Quartil	444,41	486,80	586,19	696,69	723,65	764,21	937,64	986,84	1454,12	1286,54
maximaler Wert	444,41	603,57	750,10	833,67	1277,57	1328,73	1923,59	1824,84	2022,37	1440,12
minimaler Wert	444,41	268,74	334,32	181,10	371,41	293,90	366,06	420,94	497,07	438,09
unteres Quartil	444,41	313,70	440,46	416,96	504,94	513,53	587,14	616,09	785,36	760,41

Trägt man den intertrabekulären Abstand gegen das Alter auf, so erkennt man neben einem signifikanten, kontinuierlichen Anstieg (8,3µm pro Jahr) auch eine größere Streuung der Werte mit steigendem Alter, beginnend zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr.

Der intertrabekuläre Abstand nimmt im Verlauf von, 427,66µm in der Gruppe der 11 – 20-jährigen auf 985,00µm bei den 91 – 100-jährigen zu (jeweils Mittelwerte). Das entspricht einer Zunahme von insgesamt 130,32%. Betrachtet man die Zunahme der trabekulären Anzahl zwischen den Dekaden 3 und 9, so findet man einen Anstieg von im Mittel 509,93µm auf 1057,28µm, also 107,34% absolut.

Es zeigten sich in der Korrelation des intertrabekulären Abstands gegen die jeweiligen Altersgruppen signifikante Unterschiede ab den Dekadenstufen 2 - 5, 30 - 5, 4 - 5, 5 - 7, 6 - 7, sowie 7 - 9. Auch hier ist die größer werdende Streuung mit steigendem Lebensalter deutlich an den zunehmend größer werdenden Boxes zu erkennen.

4.5 Alter vs. Tb.Th. vs. Tb.N.

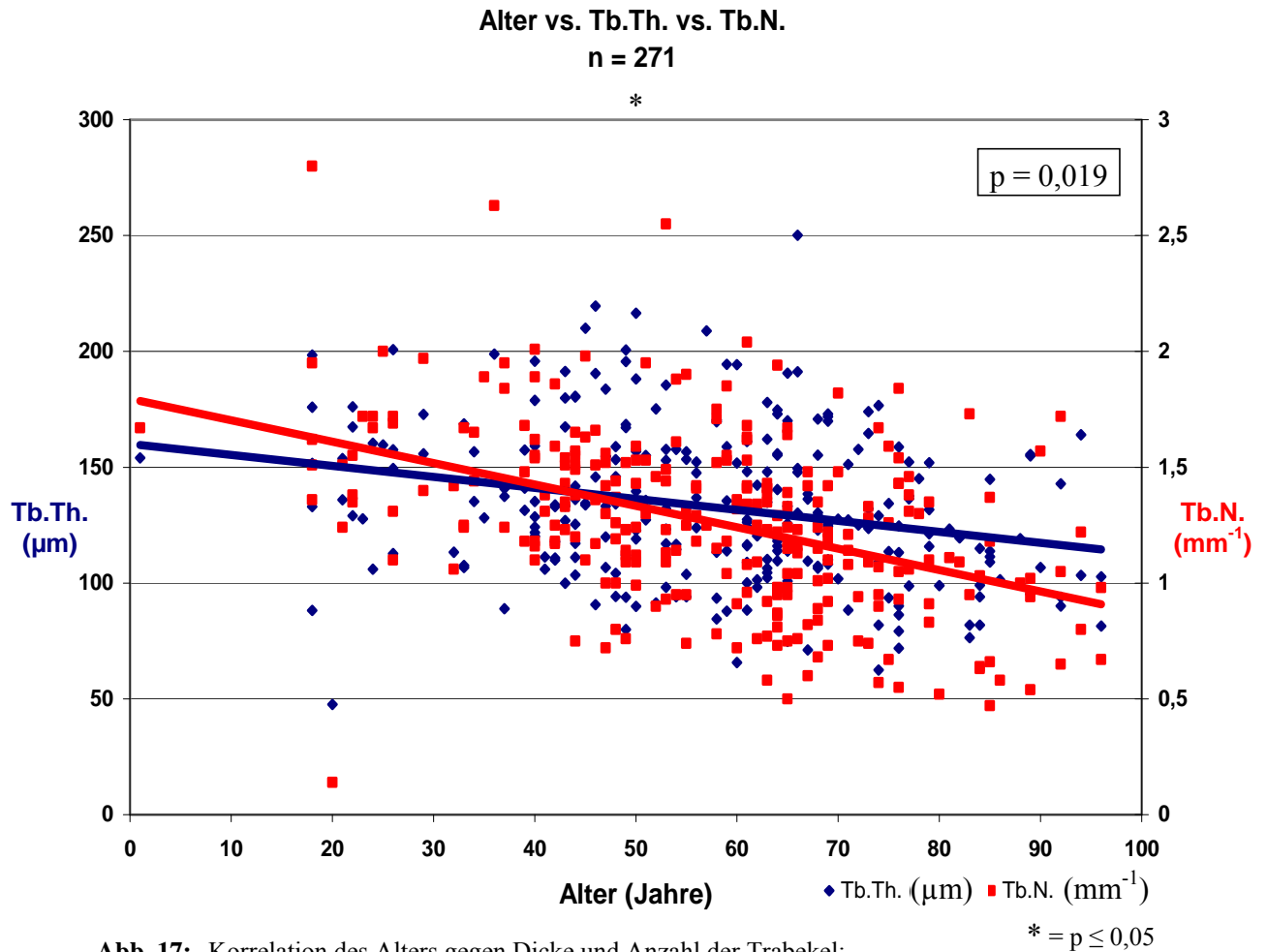


Abb. 17: Korrelation des Alters gegen Dicke und Anzahl der Trabekel;
Maßstab der blauen Datenpunkte ist die linke Ordinate,
Maßstab der roten Datenpunkte ist die rechte Ordinate

Die Darstellung zeigt die Trabekeldicke und die Trabekelanzahl korreliert gegen das Alter. Deutlich zu erkennen ist, dass die Anzahl der Trabekel mit steigendem Alter signifikant ($p = 0,019$) stärker fällt als deren Dicke.

4.6 BV/TV vs. Tb. Th.

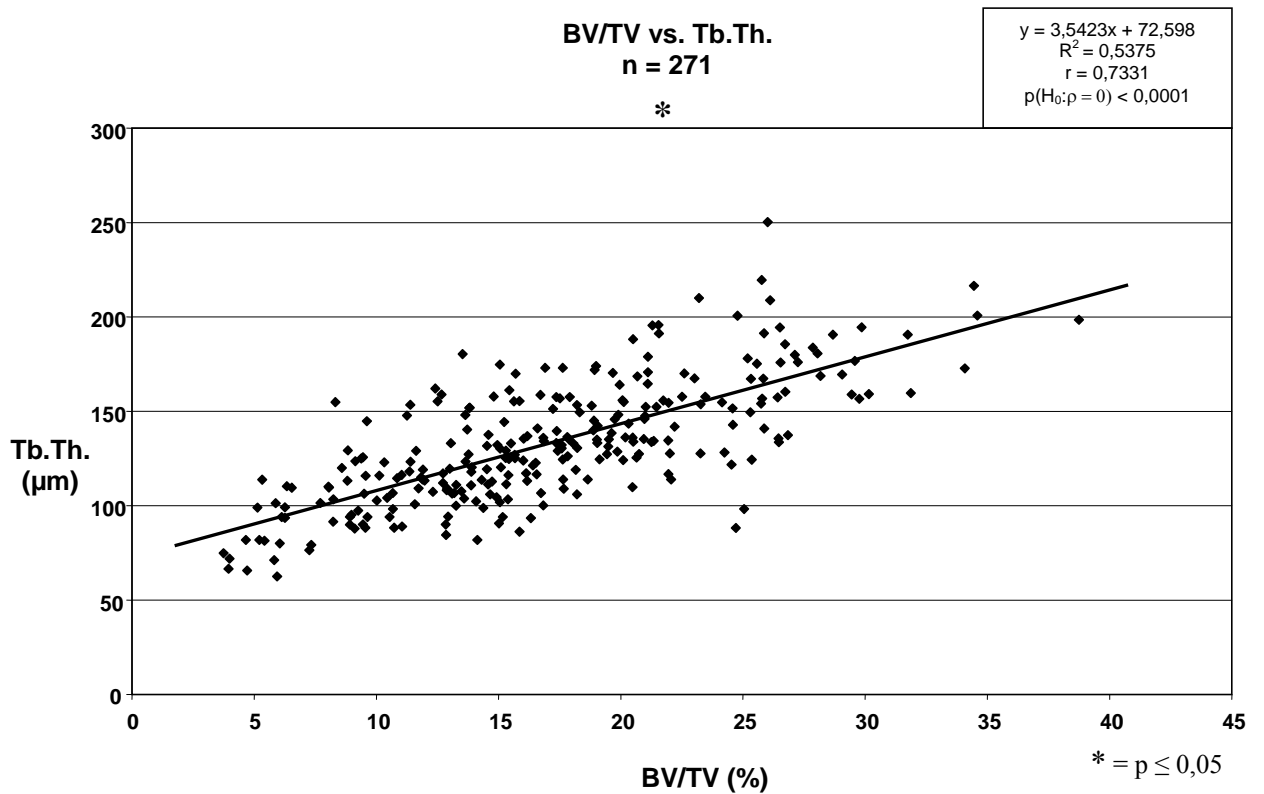


Abb. 18: Korrelation des Knochenvolumens gegen die Trabekeldicke

Die Werte der Knochenvolumina von $n = 271$ Männern wurden gegen die entsprechenden Werte der Trabekeldicke aufgetragen um herauszufinden welche Auswirkungen die Änderung der trabekulären Dicke auf das Knochenvolumen hat. Hier lässt sich ein signifikanter, positiver Zusammenhang ($p < 0,0001$) erkennen. Es liegt ein kontinuierlicher Anstieg des Knochenvolumens um ca. 0,15 Prozentpunkte pro $1\mu\text{m}$ trabekulärer Dicke vor.

4.7 BV/TV vs. Tb. N.

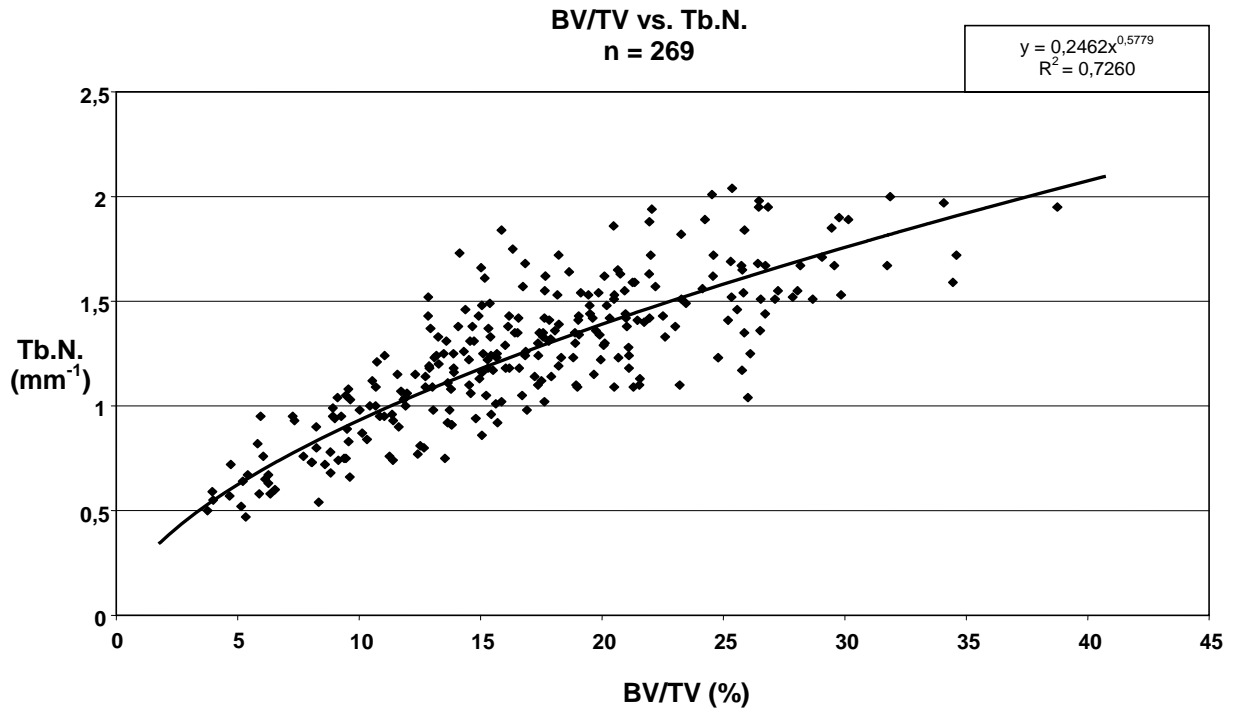


Abb. 19: Korrelation des Knochenvolumens gegen die Trabekelanzahl

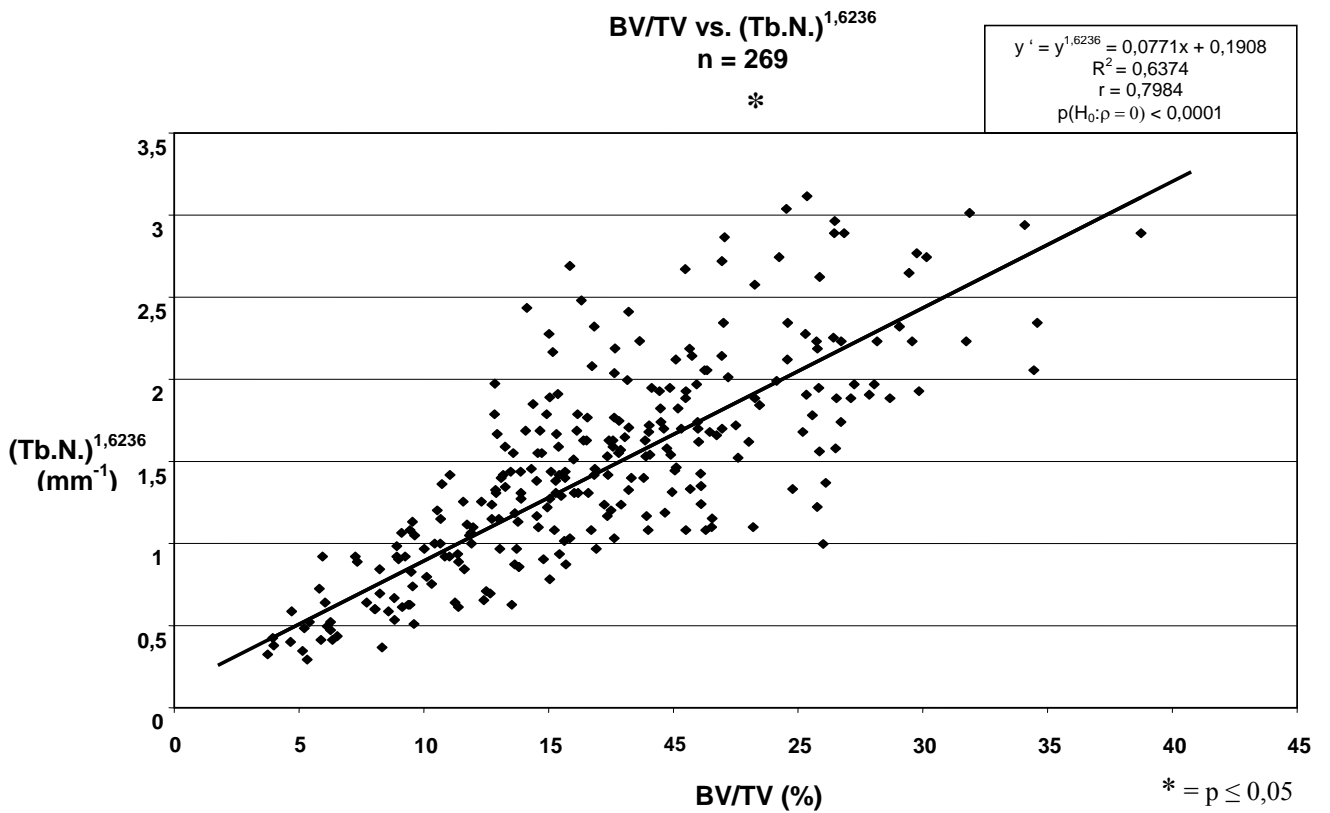


Abb. 20: Überprüfung der Signifikanz in der Korrelation des Knochenvolumens gegen die Trabekelanzahl

Die Korrelation BV/TV vs. Tb.N. zeigt den Zusammenhang zwischen Knochenvolumen und der trabekulären Anzahl. Sie ist deutlich nicht-linear und positiv und musste, um einen möglichen signifikanten Zusammenhang berechnen zu können, zunächst in einen linearen Zusammenhang überführt werden. Hierzu wurden die Werte der Trabekelanzahl mit 1,6236 potenziert. Die sich daraufhin ergebenden Werte weisen einen signifikanten positiven Zusammenhang auf ($p < 0,0001$).

4.8 BV/TV vs. Tb. Sp.

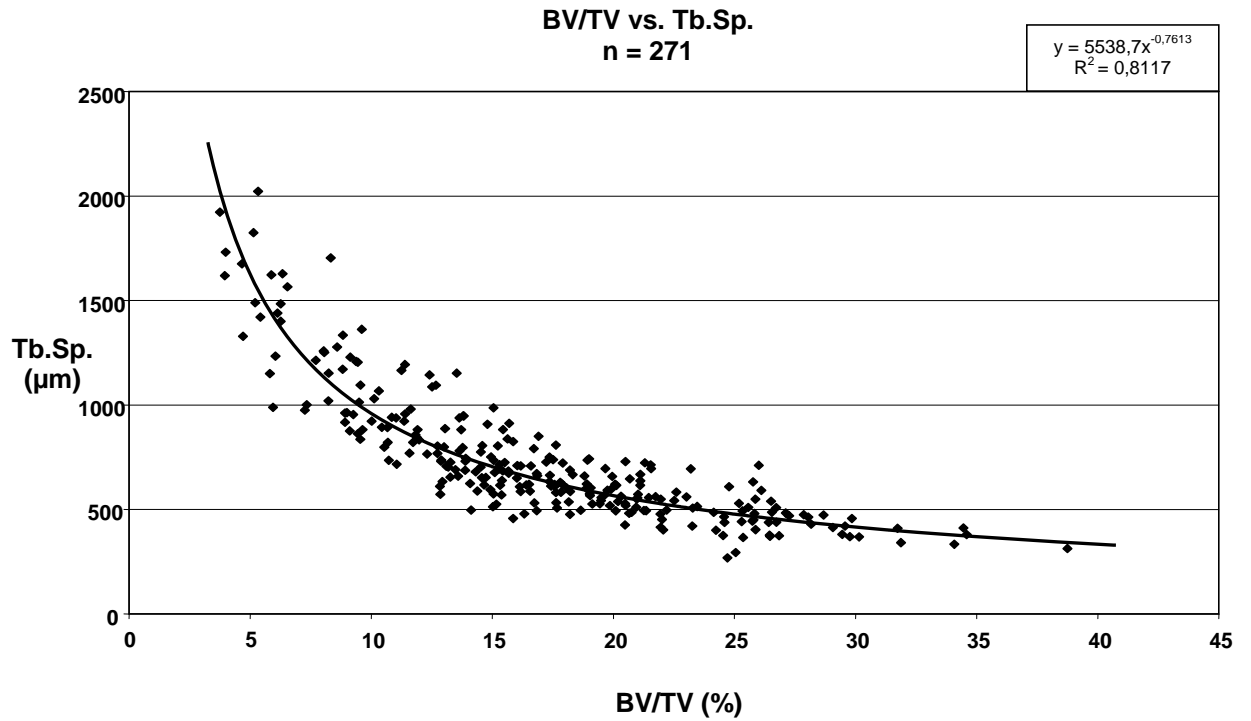


Abb. 21: Korrelation des Knochenvolumens gegen den intertrabekulären Abstand

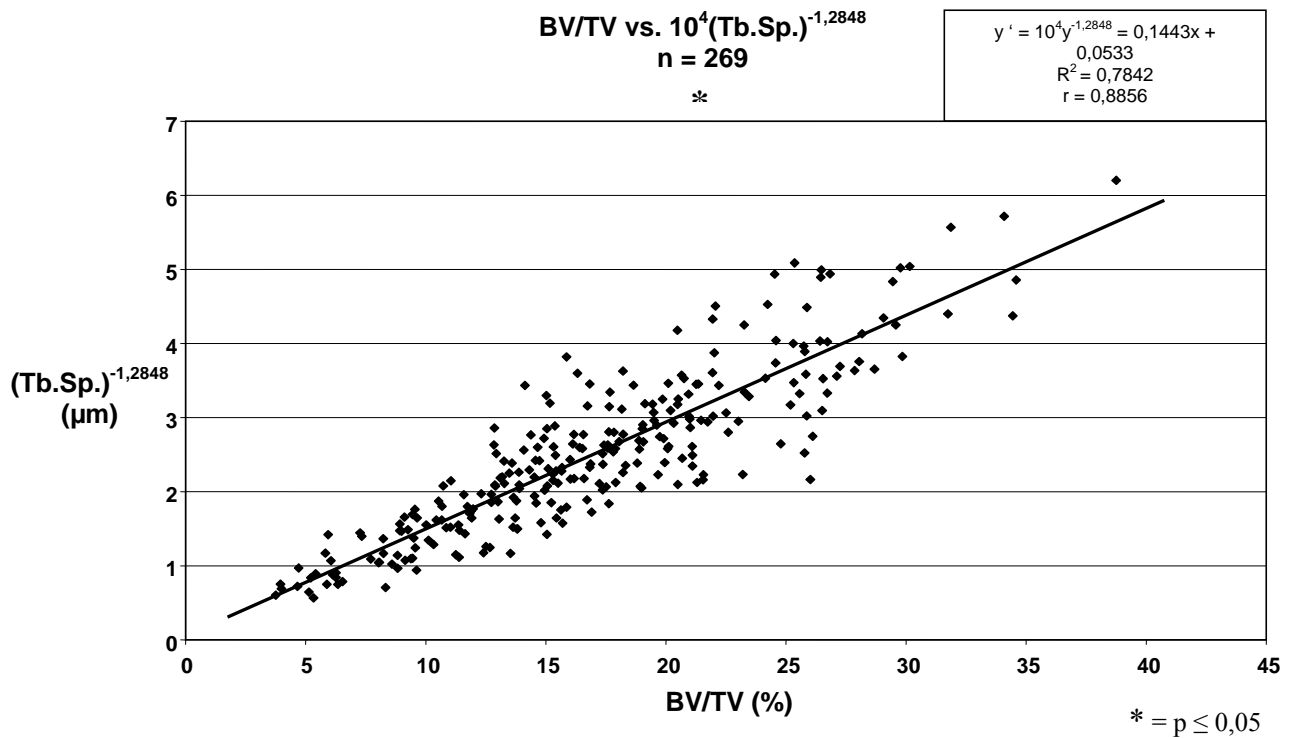


Abb. 22: Überprüfung der Signifikanz in der Korrelation des Knochenvolumens gegen den intertrabekulären Abstand

Reziprok zur Trabekelanzahl besteht zwischen BV/TV und dem intertrabekulären Abstand (Tb.Sp.) ein nicht-linearer, negativer Zusammenhang.

Auch hier mussten die Werte zunächst in einen linearen Zusammenhang gebracht werden, indem sie mit 10^4 multipliziert und mit $-1,2848$ potenziert wurden. Aufgrund dieser Umrechnungen erkennt man nun einen signifikanten ($p = < 0,0001$) Zusammenhang der Werte. Der Nachweis lässt jetzt Aussagen über die primäre Korrelation zu. BV/TV fällt bis zu einem intertrabekulären Abstand von ca. $600\mu\text{m}$ stärker, danach schwächer ab.

4.9 BMI vs. BV/TV

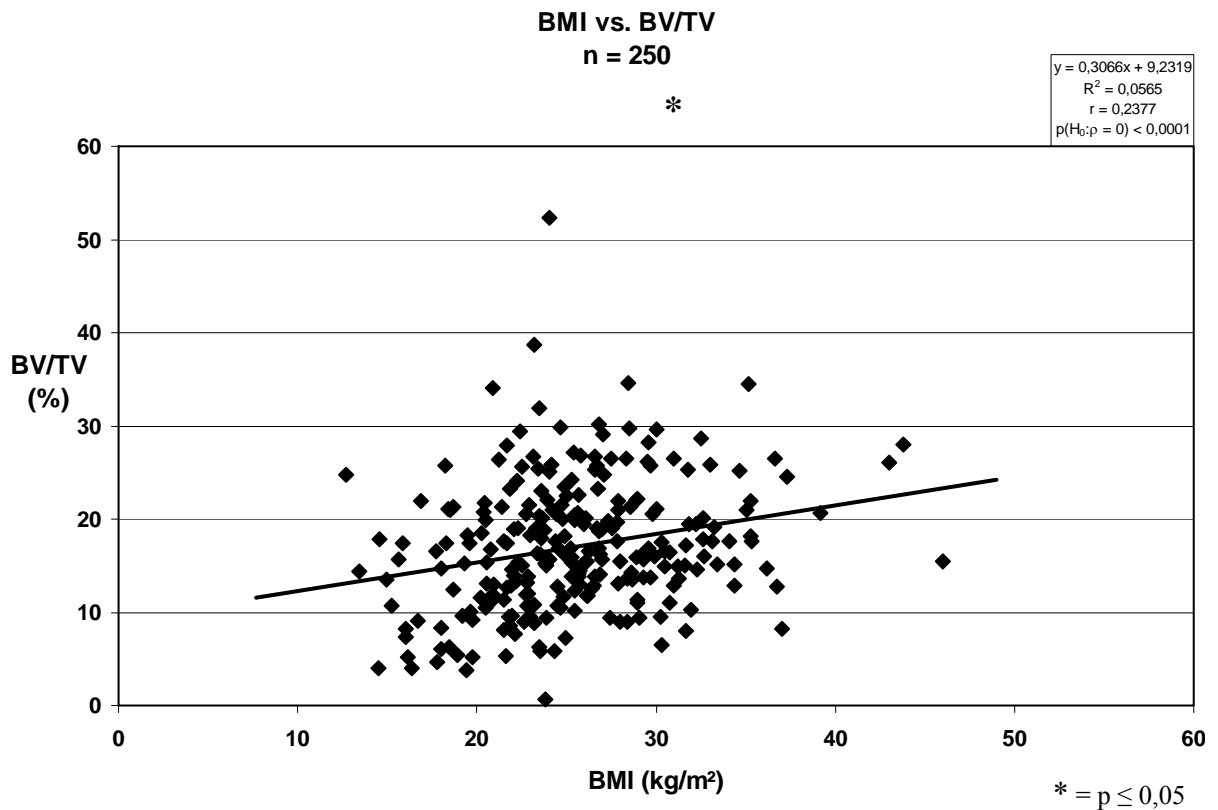


Abb. 23: Korrelation des Body Mass Index gegen das Knochenvolumen

Zur Klärung welche weiteren Parameter möglicherweise das Knochenvolumen beeinflussen wurden die Body Mass Indizes von 250 männlichen Patienten ermittelt und mit den entsprechenden Knochenvolumina korreliert.

Hier gibt es einen signifikanten, positiven Zusammenhang zwischen den beiden Parametern ($p = < 0,0001$). BV/TV steigt durchschnittlich um ca. 0,3 Prozentpunkte pro kg/m^2 . Ein Pseudozusammenhang zwischen BMI und Alter der untersuchten Individuen konnte ausgeschlossen werden, da es in der Korrelation dieser Parameter keinen signifikanten ($p = 0,276$) Zusammenhang gab.

4.10 Alter vs. OV/BV

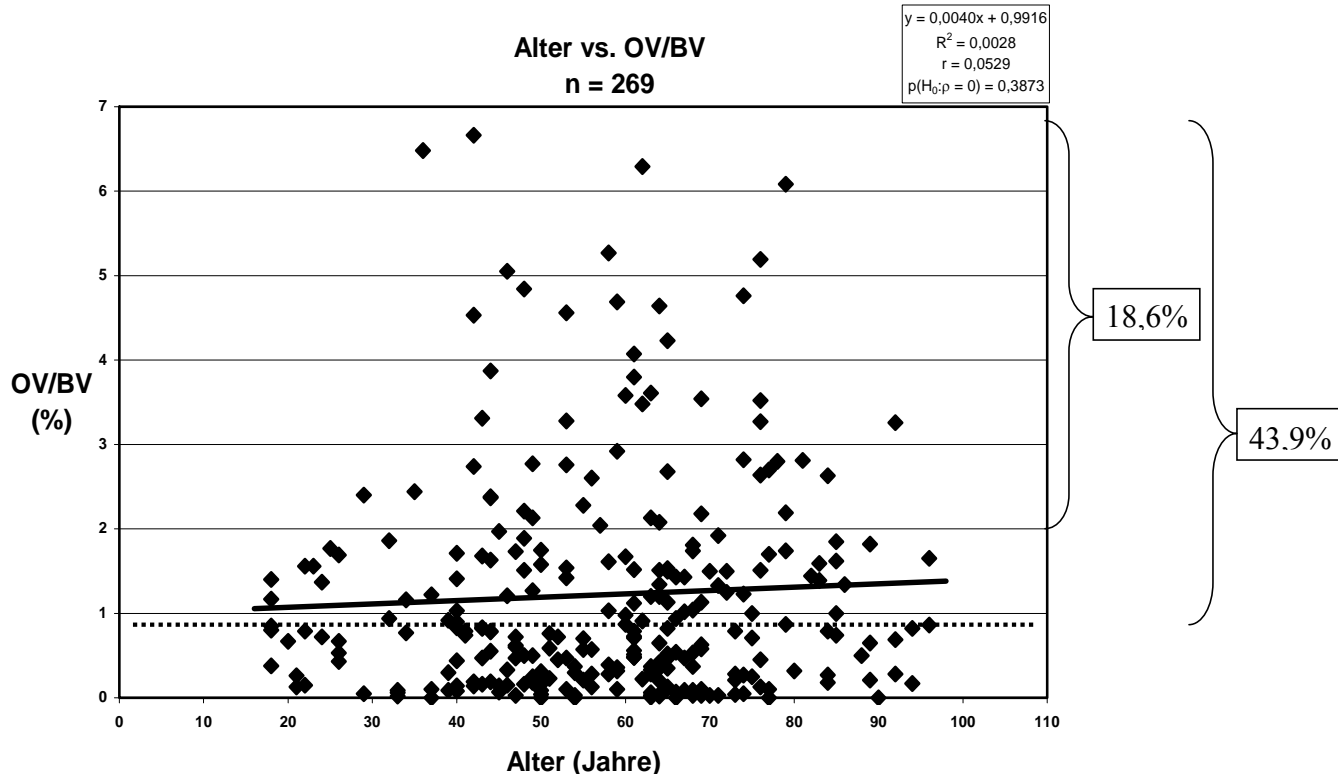


Abb. 24: Korrelation des Alters gegen das Osteoidvolumen / Knochenvolumen

Tabelle 5: Osteoidvolumen / Knochenvolumen der verschiedenen Dekaden

Alter	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Anzahl	0	6	15	23	55	39	72	34	18	7
Mittelwert		0,88	0,94	1,00	1,30	1,31	1,13	1,58	1,16	1,10
Median		0,83	0,72	0,83	0,74	0,70	0,64	1,24	1,17	0,82
oberes Quartil		1,09	1,56	1,19	1,82	1,86	1,50	2,53	1,61	1,26
maximaler Wert		1,40	2,40	6,48	6,66	5,27	6,29	6,08	2,81	3,26
minimaler Wert		0,38	0,05	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,17
unteres Quartil		0,70	0,35	0,10	0,19	0,31	0,32	0,27	0,54	0,49

Korreliert man das Alter und das Osteoidvolumen pro Knochenvolumen miteinander, so erkennt man erneut keine Signifikanz ($p = 0,3873$). Allerdings zeigt sich, dass bei einem willkürlich festgelegten oberen Grenzpunkt von 2% OV/BV 18,6% der untersuchten Individuen eine Volumenosteoidose aufweisen. Legt man hingegen den 1975 von Delling [44] beschriebenen Wert von 0,9% für 21 bis 30-jährige als Obergrenze fest, so erhöht sich deren Anteil auf 43,9%.

4.11 Alter vs. OS/BS

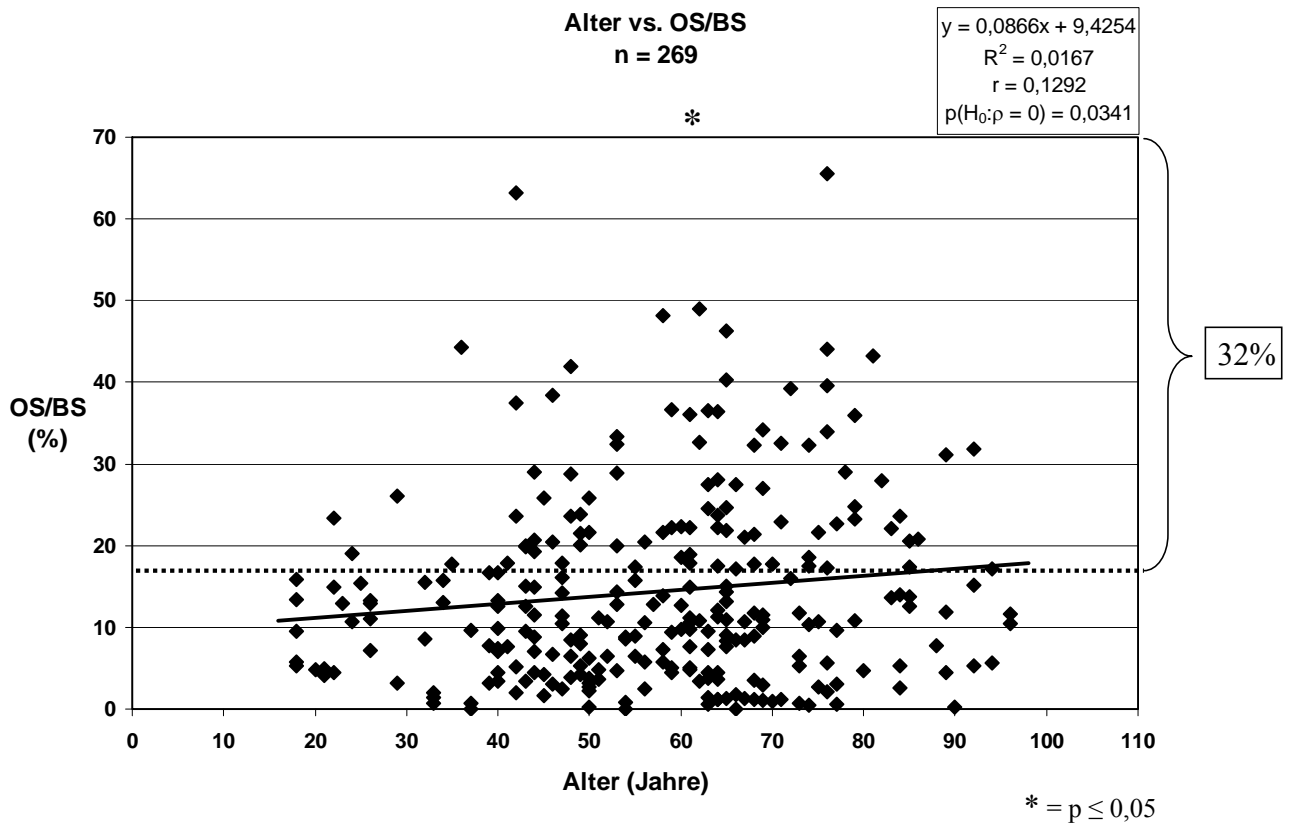


Abb. 25: Korrelation des Alters gegen Osteoidoberfläche / Knochenoberfläche

Tabelle 6: Osteoidoberfläche / Knochenoberfläche der verschiedenen Dekaden

Alter	0 - 10	11 - 20	21 - 30	31 - 40	41 - 50	51 - 60	61 - 70	71 - 80	81 - 90	91 - 100
Anzahl	0	6	15	23	55	39	72	34	18	7
Mittelwert		9,10	12,22	10,07	14,48	13,85	14,64	18,33	16,27	13,86
Median		7,66	12,92	8,57	11,40	10,72	11,05	16,57	13,82	11,60
oberes Quartil		12,41	15,13	14,40	20,56	19,28	21,92	27,98	21,73	16,12
maximaler Wert		15,83	26,02	44,29	63,23	48,21	49,00	65,58	43,27	31,79
minimaler Wert		4,79	3,12	0,00	0,26	0,00	0,00	0,52	0,21	5,27
unteres Quartil		5,41	6,09	3,29	4,84	6,10	4,75	5,40	8,78	8,07

Die Korrelation Alter gegen Osteoidoberfläche / Knochenoberfläche zeigt allerdings, dass hier durchaus ein signifikanter ($p = 0,0341$), positiver Zusammenhang besteht. Bei einer oberen Normgrenze von maximal 20% weisen 26,4% der Individuen eine Oberflächenosteoidose. Setzt man diesen Wert gar auf 17,5%, wie von Delling [44] für 21 bis 30-jährige beschrieben fest erhöht sich ihr Anteil auf 32%.

V. Diskussion

Zweck der vorliegenden Arbeit war es, anhand von histologischen Schnittpräparaten herauszufinden, wie der Knochenstatus einer Gruppe von 271 männlichen Individuen im Alter von 1 bis 96 Jahren (Durchschnittsalter $57,2 \pm 17,8$ Jahre) ist, sowie Referenzwerte für gesunde Nordeuropäer zu schaffen, um mögliche pathologische Befunde zu erkennen und differenzieren zu können.

Knochenbiopsien, die Patienten mit fraglichen, generalisierten Knochenerkrankungen entnommen werden, stammen meist aus der Entnahmestelle nach Bordier (etwa 2 cm dorsal der Spina iliaca anterior superior und 2 cm caudal der Crista iliaca), da sie unkompliziert zu erreichen ist und wenig Risiken birgt. Aus Gründen der besseren Vergleichbarkeit wurde auch bei diesem Kollektiv diese Stelle gewählt. Sämtliche Biopsieentnahmen fanden im Rahmen vollständiger Sektionen von Verstorbenen im Institut für Rechtsmedizin der Universität Hamburg statt. Dieses Institut stellt eine Besonderheit in Deutschland dar, da es gleichzeitig als zentrale Leichenhalle dient. Das bedeutet, dass sämtliche Personen, die an öffentlichen Plätzen versterben, Personen mit ungeklärter Todesursache und Personen, bei denen eine gerichtlich verfügte Sektion durchgeführt werden sollte, hier eingeliefert werden. Im Krankenhaus verstorbene Patienten werden hingegen in die Pathologie verbracht. Der Anteil der Individuen mit u. U. langen Krankenhausaufenthalten und damit häufig einhergehenden Immobilisationen, Medikamenteneinnahmen und weiteren, den Knochenmetabolismus möglicherweise beeinflussenden Faktoren, wird so deutlich reduziert. Dennoch wurden sämtliche seziierten Personen im Rahmen der durchgeführten Sektionen sorgfältig untersucht. Diejenigen, die offensichtlich intravenös drogenabhängig waren, Infektionskrankheiten, wie z.B. Hepatitis C und HIV hatten, wurden ebenso aus der Studie ausgeschlossen, wie Personen, die primär den Knochen beeinträchtigende Erkrankungen oder Medikationen aufwiesen, an Malignomen oder chronischer Niereninsuffizienz litten. Diese Voraussetzungen sorgten dafür, dass es sich bei den Untersuchten um einen möglichst repräsentativen Querschnitt der männlichen Hamburger Bürger handelte. So konnten die Biopsien eines sehr großen Kollektivs histologisch untersucht werden. Studien dieser Größenordnung wären an einem vergleichbaren,

lebenden Kollektiv kaum vorstellbar, da es sich hierbei um ein invasives Entnahmeverfahren handelt. Über einen längeren Zeitraum gesammelte Biopsien aus dem klinischen Alltag könnten zwar ein Kollektiv ähnlicher Größe bilden, wären aber aufgrund ihres pathologischen Hintergrundes nicht für eine normale Bevölkerung repräsentativ. Ein großes, mittels indirekter Messverfahren untersuchtes Kollektiv stellt ebenfalls nur bedingt eine Alternative dar, da die hier angewendete Histomorphometrie aktuell das genaueste und aussagekräftigste Verfahren darstellt. Hier kann der Knochen direkt beurteilt werden. Aussagen über eine Frakturgefährdung anderer Bereiche des Skeletts (wie dem distalen Radius oder dem Collum femoris) lassen sich jedoch anhand von Ergebnissen aus Beckenkammbiopsien nicht treffen [7]

Mehrere Autoren beschrieben bereits eine Abnahme des Knochenvolumens mit steigendem Alter [1, 13, 144, 154, 189]. Wie zu erwarten war, nimmt das Knochenvolumen auch in diesem Kollektiv mit steigendem Lebensalter ab. Es zeigte sich, dass das Knochenvolumen innerhalb eines Lebens um etwa 55%, mit ca. 0,19 Prozentpunkten pro Jahr abnimmt. Im Vergleich zu anderen Regionen der Welt liegt dieses Kollektiv alterskorrigiert mit einer prozentualen Abnahme des Knochenvolumens zwischen der 3. und 8. Dekade mit 40,71% zwar hinter schwarzen Südafrikanern (61,67%) aber vor Tunesiern (35,37%), weißen Südafrikanern (29,67%), Briten (25,94%) und Italienern (20%) [13 144, 154, 189]. Die mehr als doppelt so hohe Abnahme gegenüber italienischen Männern könnte darauf beruhen, dass diese Region eine deutlich höhere Sonneneinstrahlungsdauer hat, was zu höheren Cholecalciferol-Werten, damit einer höheren Calcium-Aufnahme und so zu höherer Knochenmasse führen könnte. Dagegen sprechen die Ergebnisse der britischen Studie, da Großbritannien keine höhere Sonneneinstrahlungsdauer als Deutschland hat [149]. Das höchste mittlere Knochenvolumen lag erwartungsgemäß [44] in der Gruppe der 11 bis 20-jährigen. Die WHO definiert eine Osteopenie als Anteil mineralisierten Knochens (mit DXA gemessen) zwischen 1 und 2,5 Standardabweichungen unter dem junger gesunder Menschen, definiert diese allerdings nicht näher. Eine Osteoporose besteht unter 2,5 Standardabweichungen. Man kann die untersuchte Gruppe der 21 bis 30-jährigen als jung, und da Personen mit den bereits erwähnten

Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen wurden auch als gesund bezeichnen – bis auf den letzten, unmittelbar zum Tode führenden Anlass. Legt man deren Mittelwert als Ausgangswert fest, so kann man bei 45,4% der Untersuchten eine Osteopenie, bei 9,2% eine Osteoporose feststellen. 2003 stellten Häussler et al. [67] bei 7,8 Millionen Deutschen eine Osteoporose fest, allerdings beinhaltet dieser Wert auch den Anteil der erkrankten Frauen. 9,7% der über 50-jährigen Männer leiden dieser Studie zu Folge an einer Osteoporose. Im Vergleich dazu wiesen 13,4% der über 50-jährigen Hamburger Männer nach den oben erwähnten Voraussetzungen eine Osteoporose auf. Diese Differenzen zeigen, dass die von der WHO ausgegebenen Standardabweichungen nicht ohne weiteres auf Ergebnisse aus histomorphometrischen Untersuchungen anzuwenden sind, um eine Osteoporose diagnostizieren zu können. Vergleichbar mit perimenopausalen Frauen gab es auch bei den hier untersuchten Männern signifikant größere Stufen in der Abnahme des Knochenvolumens zwischen der 6. und 7., sowie der 8. und 9. Dekade, als zwischen anderen. Zwar nimmt die Knochendichte mit sinkendem Testosteron ab [122], allerdings sinkt Testosteron im Gegensatz zu Östrogen kontinuierlich [25]. Möglicherweise liegt die Ursache dieser Stufe ebenfalls im Absinken des Östrogenspiegels. Die Trabekeldicke zeigte den größten Mittelwert erwartungsgemäß in der Gruppe der 21 bis 30-jährigen als mögliche Referenzgruppe mit $151,01\mu\text{m}$ und nimmt kontinuierlich um ca. $0,48\mu\text{m}$ pro Jahr ab. Diese Ergebnisse decken sich auch mit verschiedenen anderen Studien [1, 107, 144, 154, 180]. Zhioua et al. konnten hingegen keine signifikante Abnahme der Trabekeldicke bis zum 50. Lebensjahr feststellen [189]. Es konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Abnahme der Trabekelanzahl und dem steigenden Alter festgestellt werden, den Zhioua et al. allerdings nicht fanden [189]. Die Trabekelanzahl fiel nicht kontinuierlich ab, sondern zeigte mehrere größere Stufen zwischen verschiedenen Altersgruppen. Der Mittelwert der 21 bis 30-jährigen betrug $1,56\text{mm}^{-1}$, vergleichbar mit dem der entsprechenden Altersgruppe, die Rehmann et al. [144] untersuchten, aber signifikant höher als die Werte der schwarzen, von Schnitzler et al. [154] untersuchten, männlichen Südafrikaner. In Abhängigkeit vom Alter fällt die Anzahl der Trabekel signifikant stärker als deren Dicke. Das bedeutet, dass häufiger vollständige Trabekel abgebaut werden

müssen, als dass sich die verbleibenden verschmälern. Die damit einhergehende Reduktion der Quervernetzung zwischen den verbleibenden Trabekeln dürfte auch zu einer stärkeren Abnahme der Knochenstabilität führen, als eine Abnahme der Dicke mehrerer Trabekel, mit einer geringeren Abnahme der Quervernetzungen. Die Tatsache, dass die Abnahme der trabekulären Dicke relativ konstant, die der Anzahl hingegen in mehreren Stufen abläuft, könnte ein Hinweis darauf sein, dass Osteoklasten mit steigendem Alter einzelne Trabekel kontinuierlich resorbieren, bis diese völlig verschwunden sind. In diesem Fall würde die Anzahl für eine gewisse Zeitspanne konstant bleiben, die durchschnittliche Dicke hingegen abnehmen. Delling beschrieb 1975 einen solchen Ablauf bei älteren Menschen mit Osteoporose, führte allerdings weiter aus, dass im gesunden, älteren Menschen einige Trabekel verschmälert und schließlich abgebaut, die übrigen dagegen verdickt würden [44]. Reziprok zu der trabekulären Anzahl und Dicke stieg der intertrabekuläre Abstand an, dies erscheint durchaus logisch. Bezogen auf die gesamte Altersspanne hat sich dieser Abstand etwa verdoppelt. Verglichen mit den Ergebnissen der britischen Männer von Rehmann et al. (ca. 1,5fach) [144] und den weißen Männern die Schnitzler et al. (ca. 1,2fach) [154] untersuchten, erscheint diese Zunahme zunächst recht hoch zu sein, im Vergleich zum schwarzen, südafrikanischen Kollektiv (ebenfalls 2fach) hingegen wieder plausibel. In Relation zur Zunahme der Trabekeldicke nimmt das Knochenvolumen relativ konstant (linear) um 0,15 Prozentpunkte pro $1\mu\text{m}$ Dicke zu. Hingegen nahm es in Relation zur Zunahme der Trabekelanzahl exponentiell, anfänglich stärker, dann schwächer zu. Mit steigendem intertrabekulärem Abstand nimmt das Knochenvolumen exponentiell ab (s. Abb. 26). Diese Tatsachen unterstützen das Ergebnis, dass die Anzahl der Trabekel mit steigendem Alter signifikant stärker abnimmt als deren Dicke.

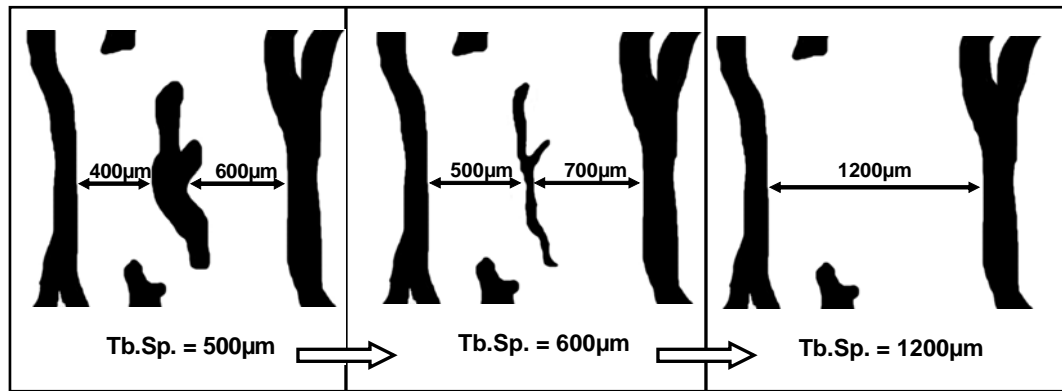


Abb. 26: Schema der exponentiellen Zunahme des intertrabekulären Abstands (eigene Darstellung)

Die Tatsache, dass ein signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen dem Body Mass Index und dem Knochenvolumen besteht, begründet sich meiner Meinung nach darin, dass die größere Masse eines Menschen mit hohem BMI auch durch ein größeres Knochenvolumen getragen werden müsste. Ab einem bestimmten Punkt dürfte der Knochen trotz weiterer Massenzunahme allerdings keine Steigerung der Stabilität erfahren, sodass sich dieser Effekt selbst limitieren müsste. Um eine klare Aussage über diese Vermutung treffen zu können, bedarf es aber zweifelsohne weiterer Untersuchungen. Amling et al. zeigten 2000, dass ein zentraler neuroendokriner Mechanismus die Knochenbildung, über das Polypeptidhormon Leptin, reguliert [8]. Ein erniedrigter Leptin-Spiegel führt im Mausmodell zu Adipositas, Sterilität und erhöhter Knochenmasse. Auch beim Menschen könnte dieser Mechanismus zum Tragen kommen und so die positive Korrelation von BMI und Knochenvolumen bedingen.

Die Untersuchung des Osteoidvolumens zeigte, dass je nach oberer Normgrenze (2% bis 1,2%) zwischen 19% und 44% der untersuchten Männer nahezu unabhängig vom Alter eine Volumenosteoidose aufwiesen. Die Mittelwerte der Dekaden lassen einen leichten Anstieg zum mittleren Lebensalter und anschließenden erneuten Abfall vermuten. Aufgrund der entsprechenden Mediane lässt sich dies allerdings nicht bestätigen. Die äußersten Mittelwerte in den jeweiligen Dekaden lagen zwischen 0,88% und 1,58% und damit deutlich unter denen der schwarzen, männlichen Südafrikaner mit 2,4% bis 3,8%. In der Vergleichsgruppe (weiße Männer) schwankten die Ergebnisse zwischen 1,5% und 2,5% und lagen damit ebenfalls höher [154]. Diese Resultate sprechen für eine

Festlegung der oberen Normgrenze bei $\geq 2\%$. Das anteilige Osteoidvolumen / Knochenvolumen bei italienischen Männern lag in den verschiedenen Dekaden sogar zwischen 0,67% und 1,72% und so etwa auf gleicher Höhe mit dem der norddeutschen Männer [13].

Auch die Untersuchung der Osteoidoberfläche des vorliegenden Kollektivs ergab ähnlich hohe Anteile von Oberflächenosteoidosen. Bei einer oberen Normgrenze von 20% lägen 26,4% der Individuen in einem pathologischen Bereich, setzt man diesen Wert gar auf 17,5% herab, wie von Delling für 21 bis 30-jährige beschrieben erhöht sich ihr Anteil auf 32% [44]. Hier zeigt sich eine signifikante Zunahme der Osteoidoberfläche mit steigendem Alter. Laut Delling nimmt zwar die Osteoidoberfläche im Alter zu, das Osteoidvolumen hingegen bleibt konstant [44]. Dies entspricht auch weitestgehend den Beobachtungen an diesem Kollektiv. Auch Schnitzler et al. stellten einen sehr ähnlichen Verlauf der Osteoidoberfläche mit steigendem Alter bei schwarzen, südafrikanischen Männern fest, jedoch nicht bei weißen. Die Hälfte der Mittelwerte der schwarzen Männer lag über der möglichen Grenze von 17,5%, jedoch keiner in der weißen Vergleichsgruppe [154]. Bei italienischen Männern ist ein Trend des An- und Abstiegs der Osteoidoberfläche ebenfalls nicht nachzuvollziehen und auch in diesem Kollektiv lag keiner der Mittelwerte über 17,5% OS/BS [13]. Zhioua et al. zeigten, dass auch in tunesischen männlichen Individuen ein solcher Trend nicht vorkommt, allerdings variierten die Mittelwerte hier erheblich (14,4% - 23,9%) [189]. Rehmann et al. wiesen gar einen nahezu gegensätzlichen Trend in dem von ihnen untersuchten Kollektiv nach [144]. Diese Ergebnisse legen nahe, dass eine Grenze für eine pathologisch erhöhte Osteoidoberfläche 17,5% nicht überschreiten, möglicherweise sogar noch niedriger angesetzt werden sollte. In diesen Ländern kann man von einer ausreichenden Sonneneinstrahlungsdauer ausgehen, was gegen einen starken Cholecalciferol-Mangel spricht. Dieser Umstand ist in Norddeutschland allerdings nicht gegeben und legt so eine genaue Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs der hohen Osteoidvolumina und einen wahrscheinlichen Vitamin-D-Mangel nahe. Hier sollte auch besonders darauf geachtet werden, ob und wenn ja, wie sich statische und dynamische Knochenparameter in Abhängigkeit von der Jahreszeit ändern. Nicht nur

postmenopausale Frauen, sondern auch Männer ab dem 60. Lebensjahr, haben ein größeres Risiko an Osteopenie und Osteoporose zu erkranken. Vorsorgeuntersuchungen und prophylaktische Maßnahmen sind daher, ab dem 55. – 60. Lebensjahr, empfehlenswert. Bezüglich der häufig beobachteten Osteoidosen, wären Laborkontrollen der Serum-Vitamin-D- und Calcium-Spiegel etwa ab dem 20. Lebensjahr sinnvoll, um bei pathologischen Werten auch hier frühzeitig therapieren zu können.

VI. Zusammenfassung

Bei der hier vorliegenden Studie handelt es sich um die bisher größte histologische und histomorphometrische Untersuchung eines Kollektivs von 271 männlichen Individuen im Alter von 1 bis 96 Jahren. Untersucht wurden die Strukturparameter BV/TV, Tb.Th., Tb.N. und Tb.Sp., sowie die Mineralisationsparameter OV/BV und OS/BS anhand von Beckenkammbiopsien. Diese wurden gegeneinander, gegen das Alter oder den BMI korreliert. Es zeigte sich, dass das Knochenvolumen durchschnittlich innerhalb eines Lebens um etwa 55%, mit ca. 0,19 Prozentpunkten pro Jahr abnimmt. Der höchste Mittelwert für BV/TV lag erwartungsgemäß in der Gruppe der 11 bis 20-jährigen. Basierend auf dem mittleren Knochenvolumen der 21 bis 30-jährigen, litten, nach der WHO-Definition, 45% der Untersuchten an einer Osteopenie, 9% an einer Osteoporose. Vergleichbar mit untersuchten Frauenkollektiven fielen signifikant stärkere Abnahmen von BV/TV zwischen der 6. - 7., sowie der 8. - 9. Dekade auf. Die Trabekeldicke zeigte den größten Mittelwert erwartungsgemäß in der Gruppe der 21 bis 30jährigen und nimmt kontinuierlich ab. Die Trabekelanzahl fiel nicht kontinuierlich, sondern zeigte mehrere große Stufen. Zwischen der 3. - 9. Dekade beträgt ihre Abnahme ca. 39%. Mit steigendem Alter fällt die Trabekelanzahl signifikant stärker als deren Dicke. BV/TV fällt mit steigendem intertrabekulären Abstand erwartungsgemäß, exponentiell zunächst stärker, danach schwächer ab. Bezogen auf die Trabekelanzahl steigt BV/TV umgekehrt exponentiell an. Der BMI hat einen Einfluss auf das Knochenvolumen. Dies nimmt um ca. 0,3 Prozentpunkte pro kg/m^2 zu. Eine höhere Körpermasse wirkt sich also positiv auf das Knochenvolumen aus. Unerwartet viele Osteoidosen traten unabhängig vom Alter auf. Bei bis zu 44% der Personen lag eine Volumenosteoidose, bei bis zu 32% eine Oberflächenosteoidose vor. Männer ab dem 60. Lebensjahr stellen ebenfalls eine Risikogruppe für das Auftreten von Osteopenie und Osteoporose dar. Vorsorgeuntersuchungen ab dem 55. - 60. Lebensjahr und prophylaktische Maßnahmen wären daher angebracht. Aufgrund der auffällig häufigen Osteoidosen sollten darüber hinaus, auch in nahezu allen Altersgruppen, häufiger die Vit. D- und Calcium-Serum-Werte kontrolliert und bei Bedarf frühzeitig therapiert werden.

VII. Literaturverzeichnis

A

1. Aaron JE, Makins NB, Sagreiya K (1987) The microanatomy of trabecular bone mass in normal aging men and women. *Clin Orthop Relat Res.* 215: 260 - 271
2. Abu EO, Horner A, Kusec V, Trifitt JT, Compston JE (1997) The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab.* 82 (10): 3493 - 3497
3. Agus ZS, Goldberg M (1972) Pathogenesis of uremic osteodystrophy. *Radiol Clin North Am.* 10 (3): 545 - 556
4. Albright F, Bloomberg E, Smith PH (1940) Post-menopausal osteoporosis. *Trans Assoc AM Physician.* 4: 298
5. Albright F, Smith PH, Richardson AM (1941) Postmenopausal osteoporosis. *JAMA* 116: 2465 - 2474
6. Alpert PT, Shaikh U (2007) The effects of vitamin D deficiency and insufficiency on the endocrine and paracrine systems. *Biol Res Nurs.* 9 (2): 1017 - 129
7. Amling M, Herden S, Pösl M, Hahn M, Ritzel H, Delling G (1996) Heterogeneity of the skeleton: comparison of the trabecular microarchitecture of the spine, the iliac crest, the femur, and the calcaneus. *J Bone Miner Res.* 11(1): 36 - 45
8. Amling M, Takeda S, Karsenty G (2000) A neuro (endo)crine regulation of bone remodeling. *Bioessays.* 22 (11): 970 - 975
9. Anderson FH, Francis RM., Peaston RT, Wastell HJ (1997) Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 12 (3): 472 - 478
10. Aubin JE, Liu F, Malaval L, Gupta AK (1995) Osteoblast and chondroblast differentiation. *Bone,* 17(2): 77 - 83
11. Avioli LV, Birge S, Lee SW, Slatopolsky E (1968) The metabolic fate of vitamin D₃-³H in chronic renal failure. *J Clin Invest.* 47 (10): 2239 - 2252

B

12. Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R (1999) Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (12): 4702 - 4712
13. Ballanti P, Bonucci E, Della Rocca C, Milani S, Lo Cascio V, Lo Imbimbo B (1990) Bone histomorphometric reference values in 88 normal Italian subjects. *Bone Miner.* 11 (2): 187 - 197
14. Bandeira F, Griz L, Dreyer P, Eufrazino C, Bandeira C, Freese E (2006) Vitamin D deficiency: A global perspective. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 50 (4): 640 - 646
15. Beck JS, Nordin BE (1960) Histological assessment of osteoporosis by iliac crest biopsy. *J Pathol Bacteriol.* 80: 391 - 397
16. Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC (1995) Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest.* 95 (6): 2886 - 2895
17. Beresford JN (1989) Osteogenic stem cells and the stromal system of bone and marrow. *Clin Orthop Rel Res*, 240: 270 - 280
18. Bianco P, Fisher LW, Young MF, Termine JD, Robey PG (1991) Expression of bone sialoprotein (BSP) in developing human tissues, *Calcif Tissue Int*, 49 (6): 421 - 426
19. Bilezikian JP (1999) Primary Hyperparathyroidism. In Favus MG (Edt): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York
20. Blind E, Schilling T, Seibel MJ, Woitge HW (2001) Physiologie der Nebenschilddrüse. In: Nawroth, Ziegler (Hrsg) - *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer, Berlin
21. Bordier P, Tun Chot S (1972) Quantitative histology of metabolic bone disease. *J clin Endocr Metab.* 1: 197 - 215
22. Boskey AL (1981) Current concepts of the physiology and biochemistry of calcification. *Clin Orthop Relat Res*, 157: 225 - 257

23. Boskey AL, Posner A (1984) Bone Structure, Composition and Mineralization. *Orthopedic Clinics of North America*, 15(4): 597 - 612
24. Braidman I, Baris C, Wood L, Selby P, Adams J, Freemont A, Hoyland J (2000) Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-alpha protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone*. 26 (5): 423 - 427
25. Brawer MK (2004) Testosterone replacement in men with andropause: an overview. *Rev Urol*. 6 Suppl 6: S9 - S15
26. Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Hebert SC (1995) Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 333 (4): 234 - 240
27. Bubeck D (1994) Der Einfluss von Hydrocortison Parathormon und 17 b-Estradiol auf die Collagen Typ I Synthese humaner Osteoblasten von Patienten mit postmenopausaler Osteoporose und Kontrollen. Dissertation, Universität Ulm: 4
28. Butler WT (1989) The nature and significance of osteopontin. *Connect Tissue Res*, 23 (2-3): 123 - 136

C

29. Cameron JR, Sorenson J (1963) Measurement of bone mineral in vivo: An improved method. *Scienc*, 142: 230 - 232
30. Chamberlain MJ, Fremlin JH, Peters DK, Philip H (1968) Total body calcium by whole-body neutron activation. New technique for study of bone disease. *Brit Med J*, 2 (5605): 581 - 583
31. Chenu C, Colucci S, Grano M, Zigrino P, Barattolo R, Zambonin G, Baldini N, Vergnaud P, Delmas PD, Zallone AZ (1994) Osteocalcin induces chemotaxis, secretion of matrix gla proteins, and calcium-mediated intracellular signaling in human osteoclast-like cells. *J Cell Biol* 127 (4): 1149 - 1158
32. Clarkson EM, Durrant C, Phillips ME, Gower PE, Jewkes RF, de Wardener HE (1970) The effect of a high intake of calcium and phosphate in normal subjects and patients with chronic renal failure. *Clin Sci*. 39 (6): 693 - 704

33. Coburn JW, Massry SG (1970) Changes in serum and urinary calcium during phosphate depletion: studies on mechanisms. *J Clin Invest.* 49 (6): 1073 - 1087
34. Cohn SH, Ellis KJ, Wallach S, Zanzi I, Atkins HL, Aloia JF (1974) Absolute and relative deficit in total skeletal calcium and radial bone mineral in osteoporosis. *J Nucl Med,* 15 (6): 428 - 435
35. Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC (1989) Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 86 (3): 854 - 857
36. Compston JE (1997) Bone histomorphometry. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (eds). *Vitamin D.* Academic Press, New York: 573 - 586
37. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd (1992) Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int,* 2 (6): 285 - 289
38. Copp DH, Davidson AGF, Cheney BA (1961) Evidence for a new parathyroid hormone which lowers blood calcium. *Proc Canad Fed Biol Soc.* 4: 17
39. Copp DH, Cameron EC, Cheney BA, Davidson AGF, Henze KG (1962) Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology.* 70: 638 - 649
40. Crilly R, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE (1978) Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med.* 71 (10): 733 - 736
41. Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP (1989) X-ray dual-photon absorptiometrie: a new method for the measurement of bone density. *Brit J Radiol.* 62: 587 - 592

D

42. Dalen N, Hellstrom L, Jacobson B (1976) Bone mineral content and mechanical strenght of the femoral neck. *Acta Orthop Scand.* 47: 503 - 508
43. Dambacher MA (1982) *Praktische Osteologie.* G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York

44. Delling G (1975) Endokrine Osteopathien: Morphologie, Histomorphometrie u. Differenzialdiagnose. In: Büngeler W, Eder M, Lennert K, Peters G, Sandritter W, Seifert G (Hrsg): Veröffentlichungen aus der Pathologie; H 98. Gustav Fischer Verlag, Stuttgart
45. Delling G (1992) Pathomorphologie der Osteoporose. In: Schild HH, Heller M (Hrsg): Osteoporose. G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York
46. De Campos Vidal B (1980) The part played by proteoglycans and structural glycoproteins in the macromolecular orientation of collagen bundles. Cell Mol Biol Incl Cyto Enzymol, 26 (4): 415 - 421
47. Dobnig H, Turner RT (1995) Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. Endocrinology. 136 (8): 3632 - 3638
48. Drinka PJ, Bauwens SF, DeSmet AA (1987) Atraumatic vertebral deformities in elderly males. Calcif Tissue Int 41 (6): 299 - 302

E

49. Eisenberg E, Gordan GS (1961) Skeletal dynamics in man measured by nonradioactive strontium. J Clin Invest. 40 (10): 1809 - 1825
50. Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL (1988) Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. Science. 241 (4861): 84 - 86
51. Ettinger B, Sidney S, Cummings SR, Libanati C, Bikle DD, Tekawa IS, Tolan K, Steiger P (1997) Racial differences in bone mineral density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences. J Clin Endocrinol Metab, 82 (2): 429 - 434

F

52. Feskanich D, Willet WC, Colditz GA (2003) Calcium, vitamin D, milk consumption and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 77 (2): 504 - 511
53. Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, Crowley WF jr. (1989) Increases in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 69 (4): 776 - 783
54. Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S (1968) Influence of pyrophosphate on the transformation of amorphous to crystalline calcium phosphate. *Calc Tiss Res*. 2: 49 - 59
55. Fleming WH, McIlraith JD, King ER (1961) Photoscanning of bone lesions utilizing strontium 85. *Radiology*, 77: 635 - 636
56. Foster GV, Baghdiantz A, Kumar MA, Slacke E, Soliman HA, MacIntyre I (1964) Thyroid origin of calcitonin. *Nature*. 202: 1303 - 1305
57. Foster GV, MacIntyre I, Pearse AGE (1965) Calcitonin production and the mitochondrion-rich cells of the dog thyroid. *Nature*. 203: 1029 - 1031
58. Fowler LJ, Bailey AJ (1972) Current concepts of the crosslinking in bone collagen. *Clin Orthop Relat Res*. 85: 193 - 206
59. Frank RM, Frank P (1969) Autoradiographie quantitative de l'osteogénèse en microscopie électronique à l'aide de la proline tritiée. *Z. Zellforsch*. 99: 121 - 133
60. Frost HM, Villanueva AR, Roth H (1960) Measurement of bone formation in a 57 year old man by means of tetracyclines. *Henry Ford Hosp. Bull.*, 8: 239 - 254
61. Frost HM (1992) The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 7 (3): 253 - 261
62. Fujita T, Okuyama Y, Handa N, Orimo H, Ohata M, Yoshikawa M, Akiyama H, Kogure T (1971) Age-dependent bone loss after gastrectomy. *J Am Geriatr Soc*. 19 (10): 840 - 846

G

63. Garner A, Ball J (1966) Quantitative observations on mineralised and unmineralised bone in chronic renal azotemia and intestinal malabsorption syndrome. *J. Path. Bact.*, 91 (2): 545 - 561
64. Genant HK, Boyd DP (1977) Quantitative bone mineral analysis using dual-energy CT. *Invest Radiol*, 12 (6): 545 - 551
65. Gossmann HH, Helms H (1968) Knochenveränderungen bei intestinalen Resorptionsstörungen. *Dtsch med Wschr.* 93: 1219
66. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA (1997) World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7 (5): 407 - 413

H

67. Häussler B, Gothe H, Göl D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007) Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study. *Osteoporos Int.* 18 (1): 77 - 84
68. Havers C (1861) *Osteologia nova, or some new Observations of the Bones, and the Parts belonging to them, with the manner of their Accretion and Nutrition*
69. Henschke F, Kalender W, Pesch H-J, Rettinger G (1983) Relevanz der Computertomographie für die Feinstrukturanalyse von Knochen. Eine vergleichende radiologische Untersuchung. *Morphol Media*, 3: 157 - 163
70. Henschke F, Kalender W, Klotz E (1986) Computertomographie der Wirbelkörperspongiosa bei generalisirten Osteopathien: Morphometrische und densitometrische Untersuchungen. *Osteologia*, 1: 191 - 197
71. Hesch R-D, Busch U, Prokop M, Dellling G, Rittinghaus E-F (1989) Increase in vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 44 (3): 176 - 180
72. Heuck FHW, Schmidt E (1960) Die quantitative Bestimmung des Mineralsalzgehaltes der Knochen aus dem Röntgenbild. *Fortschr Röntgenstrahlen* 93: 523 - 554

73. Hioco D (1966) Physiopathology and therapy of osteoporosis. *Dtsch Med Wochenschr.* 91 (23): 1079 - 1083
74. Hirsch PF, Gauthier GF, Munson PL (1963) Thyroid hypocalcemic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting response to parathyroidectomy in rats. *Endocrinology.* 73: 244 - 251
75. Hodgkin P, Hine PM, Kay GH, Lumb GA, Stanbury SW (1973) Vitamin-D deficiency in Asians at home and in Britain. *Lancet*, 2 (7822): 167 - 171
76. Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S (1999) The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res.* 14 (8): 1330 - 1337
77. Holick MF (1989) Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. Pang P. K. T., Schreibman M. P. eds. *Phylogenetic and evolutionary aspects of vitamin D from phytoplankton to humans. Vertebrate endocrinology: fundamentals and biomedical implications*, Academic Press Orlando, 3: 7 - 43
78. Holick MF (2003) Vitamin D. A millennium perspective. *J Cell Biochem*, 88: 296 - 307
79. Holick MF (2007) Optimal vitamin d status for the prevention and treatment of osteoporosis. *Drugs Aging.* 24 (12): 1017 - 1029
80. Hounsfield GN, Ambrose J (1973) Computerized transverse axial scanning (tomography). *Brit. J. Radiol*, 46 (552): 1016 - 1047

I

81. Isaia G, Giorgino R, Rini GB, Bevilacqua M, Maugeri D (2003) Prevalence of hypovitaminosis D in elderly women in Italy: clinical consequences and risk factors. *Osteoporos Int*, 14 (7): 577 - 582

J

82. Jones J (1869) Mollities ossium. *Trans Am Med Assn.* 20: 363 - 432
83. Jones SJ, Boyde A (1976) Experimental study of changes in osteoblastic shape induced by calcitonin and parathyroid extract in an organ culture system. *Cell Tissue Res*, 169 (4): 449 - 465
84. Jundt G (2001) Knochen. In: Böcker W, Denk H, Heitz PhU (Hrsg) *Pathologie*, Urban & Fischer, München, Jena (2. völlig überarbeitete Auflage 957 - 982)

K

85. Kalender W, Süß C, Klotz E (1984) Performance characteristics for a clinical dual-energy CT scanner. *Radiology* 153: 120
86. Kanehisa J, Heersche JN (1988) Osteoclastic bone resorption: In vitro analysis of the rate of resorption and migration of individual osteoclasts. *Bone* 9 (2): 73 - 79
87. Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N (1994) The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 9 (8): 1137 - 1141
88. Knese KH (1958) *Knochenstruktur als Verbundbau*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart
89. Knese KH (1972) Proteoglycane und Glycoproteine im Periost. *Acta histochem.* 81: 77 - 89
90. Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gallegos A, Korc M, Greene GL, O'Malley BW, Haussler MR (1988) Estrogen binding, receptor mRNA, and biologic response in osteoblast-like osteosarcoma cells. *Science.* 241 (4861): 81 - 84
91. Kruse H-P, Kuhlencordt F (Hrsg) (1984): *Physiologische Grundlagen und Untersuchungsmethoden*. In: *Grundzüge der Osteologie: internistische Knochenerkrankungen und Störungen des Kalziumphosphat-Stoffwechsels*. (Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo S 4 - 26)

L

92. Langendorff O, Mommsen J (1877) Beiträge zur Kenntnis der Osteomalacie. Virchow's Arch f Path Anat. 69: 452 - 487
93. Levacher de la Feutrie AFT (1772) Traité du raktis, ou l'art de redresser les enfants contrefaits. Paris, Lacombe
94. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA, 285 (3): 320 - 323
95. Lippert (Hrsg) (2000) Allgemeine Anatomie. In: Lehrbuch Anatomie (Urban & Fischer, München, Jena 5. Auflage S 1 – 104)
96. Looser E (1920) Über pathologische Formen von Infraktionen und Callusbildungen bei Rachitis und Osteomalakie und anderen Knochenerkrankungen. Zentralbl f Chir. 47: 1470 - 1474
97. Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Masaryk P, Pols HA, Poor G, Reid DM, Scheidt-Nave C, Weber K, Varlow J, Kanis JA, O'Neill TW, Silman AJ (1997) Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen European centres: the EVOS Study. J Bone Miner Res, 12 (11): 1883 – 1894
98. Lücking T, Delling G (1973) Schwere rachitische Osteopathie bei antiepileptischer Langzeitbehandlung. Dtsch md Wschr. 98: 1036 - 1040

M

99. MacAdams MR, White RH, Chipps BE (1986) Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. Ann Intern Med. 104 (5): 648 - 651
100. Marks SC Jr. (1983) The origin of osteoclasts: Evidence, clinical implications and investigative challenges of an extraskeletal source. J Oral Pathol, 12 (4): 226 - 256
101. Marks SC Jr., Popoff SN (1988) Bone cell biology: The regulation of development, structure, and function in the skeleton. Am J Anatomy, 183 (1): 1 - 44

102. Matsuoka LY, Wortsman J, Dannenberg MJ, Hollis BW, Lu Z, Holick MF (1992) Clothing prevents ultraviolet-B radiation-dependent photosynthesis of vitamin D₃. *J Clin Endocrinol Metab*, 75 (4): 1099 - 1103
103. Mawer EB, Taylor CM, Backhouse J, Lumb GA, Stanbury SW (1973) Failure of formation of 1,25-dihydroxycholecalciferol in chronic renal insufficiency. *Lancet*. 1 (7804): 626 - 628
104. McCrudden FH (1910) Studies of bone metabolism, especially the pathological process, etiology and treatment of osteomalacia. *Arch int med*. 5: 596 - 630
105. McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van't Hof R, Boreham C, Ralston SH (2002) Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res*, 17 (7): 1273 - 1279
106. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel M (2004) Supplementation with oral vitamin D₃ and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res*, 19 (8): 1221 - 1230
107. Mellish RW, Garrahan NJ, Compston JE (1989) Age-related changes in trabecular width and spacing in human iliac crest biopsies. *Bone Miner* 6 (3): 331 - 338
108. Melton LJ 3rd (1997) Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 22 (24 Suppl): 2S - 11S
109. Melton LJ 3rd, Atkinson EJ, O'Conner MK, O'Fallon WM, Riggs BL (1998) Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res*, 13 (12): 1915 - 1923
110. Menanteau J, Neumann WF, Neumann MW (1982) A study of bone proteins which can prevent hydroxyapatite formation, *Metab Bone Dis Relat Res*, 4 (2): 157 - 162
111. Mishal AA (2001) Effects of different dress styles on vitamin D levels in healthy young Jordanian women. *Osteoporos Int*, 12 (11): 931 - 935
112. Moers, Muck (1869) Beiträge zur Kenntnis der Osteomalacie. *Deutsches Arch f Klein Med*. 5: 485 - 504

113. Morgan DB (1983) The epidemiology of osteoporosis. In: Osteoporosis: a multi-disciplinary problem. Dixon AS, Russell RG, Stamp TC (eds). Academic Press, London
114. Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K (1995) Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 80 (12): 3689 - 3698
115. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA (1994) Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367 (6460): 284 - 287
116. Müller H (1885) Über die Entwicklung der Knochensubstanz, nebst Bemerkungen über den Bau rachitischer Knochen. *Z. wiss. Zool.*, 9, 147 - 233
117. Muldoon TG (1980) Regulation of steroid hormone receptor activity. *Endocr Rev* 1 (4): 339 - 364

N

118. Norman AW (1988) Sunlight, season, skin pigmentation, vitamin D, and 25-hydroxyvitamin D: integral components of the vitamin D endocrine system. *Am J Clin Nutr.* 67 (6): 1108 - 1110

O

119. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ (1996) The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the european vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res*, 11 (7): 1010 - 1018
120. Olafur SI, Darryl Q (1999) Tertiary Hyperparathyroidism and Refractory Secondary Hyperparathyroidism. Favus M. G. (ed): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York

121. Orimo H, Fujita T, Yoshikawa M (1972) Increased sensitivity of bone to parathyroid hormone in ovariectomized rats. *Endocrinology*. 90 (3): 760 - 763
122. Orwoll ES, Klein RF (1995) Osteoporosis in men. *Endocr Rev*. 16: 87 - 116
123. Orwoll ES (1996) Androgens as anabolic agents for bone. *Trends Endocrinol Metab*. 7 (3): 77 - 84
124. Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC (1991) Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 88 (15): 6613 - 6617
125. Oursler MJ (1998) Estrogen regulation of gene expression in osteoblasts and osteoclasts. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 8 (2): 125 - 140
126. Owen M (1978) Histogenesis of bone cells. *Calcif Tis Res*, 25 (3): 205 - 207

P

127. Parfitt A (1966) The cellular basis of bone turnover and bone loss. *Clin Orthop Rel Res* 127: 236 - 247
128. Parfitt AM (1972) The spectrum of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 34 (1): 152 - 158
129. Parfitt AM (1985) Stereologic basis of bone histomorphometry. Theory of quantitative microscopy and reconstruction of the third dimension. In: Recker RR (ed.) *Bone Histomorphometry: Techniques and Interpretation*. CRC Press, Boca Raton, FL S 53 - 87
130. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ot SM, Recker RR (1987) Bone Histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 2 (6): 595 - 610
131. Pearse AGE (1966) 5-Hydroxytryptophan uptake by dog thyroid 'C' cells, and its possible significance in polypeptide hormone production. *Nature*. 211 (5049): 598 - 600
132. Pederson L, Kremer M, Judd J, Pascoe D, Spelsberg TC, Riggs BL, Oursler MJ (1999) Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 96 (2): 505 - 510

133. Pommer G (1885) Untersuchungen über Osteomalcie und Rachitis. Leipzig, Vogel FCW
134. Posner AS (1969) Crystal chemistry of bone mineral, *Physiol Rev*, 49 (4): 760 - 792
135. Potts JT Jr., Niall HD, Keutmann HT, Brewer HB Jr., Deftos LJ (1968) The amino acid sequence of porcine thyrocalcitonin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 59 (4): 1321 - 1328
136. Potts JT, Jüppner H (1998) In: *Metabolic Bone Disease and Clinically Related Disorders: Parathyroid Hormone and Parathyroid Hormone-Related Peptide in Calcium Homeostasis, Bone Metabolism and Bone Development: The Proteins, their Genes, and Receptors*. Avioli LV, Krane SM (eds) Academic, San Diego S 52 - 94
137. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ (1980) New biochemical marker for bone metabolism: Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease, *J Clin Invest*, 66 (5): 878 - 883
138. Prockop DJ, Kivirikko KI, Tuderman L, Guzman NA (1979) The biosynthesis of collagen and its disorders, *N Engl J Med*, 301 (1): 13 - 23

Q

R

139. Rahn BA, Drenckhahn D (Hrsg) (1994) Knochengewebe, Knochenbau. In: *Benninghoff Anatomie*. Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore. 15., völlig neu bearbeitete Auflage Bd 1 S 145 - 159
140. Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3rd (1997) Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. *J Bone Miner Res* 12 (1): 24 - 35
141. Recker RR, Davies M, Hinders M, Heaney RP, Stegmann MR, Kimmel DB (1992) Bone gain in young adult women. *JAMA* 268: 2403 - 2408

142. von Recklinghausen FD (1897) Über osteomalacische Knochenstrukturen. Centrallbl f Allg Path u Path Anat. 8: 858 - 859
143. von Recklinghausen FD (1919) Untersuchungen über Rachitis und Osteomalacie. G. Fischer, Jena
144. Rehman MT, Hoyland JA, Denton J, Freemont AJ (1994) Age related histomorphometric changes in bone in normal British men and women. J Clin Pathol. 47 (6): 529 - 534
145. Reid IR, Gallagher DJ, Bosworth J (1986) Prophylaxis against vitamin D deficiency in the elderly by regular sunlight exposure. Age Ageing, 15: 35 - 40
146. Reinholt FP, Hultenby K, Oldberg A, Heinegård D (1990) Osteopontin - a possible anchor of osteoclasts in bone, Proc Natl Acad Sci USA, 87 (12): 4473 - 4475
147. Robey PG, Boskey AL (1995) The biochemistry of bone, Markus R, Feldman D, Bilizekian JP, Kelsey J, Osteoporosis, Academic Press, New York S 95 - 183
148. Romberg RW, Werness PG, Riggs BL, Mann KG (1986) Inhibition of hydroxyapatite crystal growth by bone-specific and other calcium-binding proteins, Biochemistry, 25 (5): 1176 - 1180
149. Ross PD, Wasnich RD, Maclean CJ, Hagino R, Vogel JM (1988) A model for estimating the potential costs and savings of osteoporosis prevention strategies. Bone. 9 (6): 337 - 347
150. Roth SI, Marshall RB (1969) Pathology and ultrastructure of the human parathyroid glands in chronic renal failure. Arch Intern Med. 124: 397 - 407

S

151. Sandberg MM (1991) Matrix in cartilage and bone development: current views on the function and regulation of major organic components, Ann Med, 23 (3): 207 - 217
152. Schiebler TH, Schneider F (1991) Histologie. Springer, Berlin

153. Schmorl G (1909) die pathologische Anatomie der rachitischen Knochenerkrankung mit besonderer Berücksichtigung ihrer Histologie und Pathogenese. *Ergeb d in Med u Kinderh.* 4: 403 - 454
154. Schnitzler CM, Pettifor JM, Mesquita JM, Bird MDT, Schnaid E, Smyth AE (1990) Histomorphometry of iliac crest bone in 346 normal black and white South African adults. *Bone and Miner*, 10 (3): 183 - 199
155. Schubert M, Pras M (1968) Ground substance protein polysaccharides and the precipitation of calcium phosphate. *Clin Orthop Relat Res.* 60: 235 - 255
156. Schulz A, Delling G (1974) Zur Histopathologie und Morphometrie der Rachitis und ihrer Sonderformen. *Verh Dtsch Ges Path.* 58: 534
157. Schütte D (1824) Beobachtungen über den Nutzen des Berger Lebertrans. *Arch f med Erfahrung.* 2: 79 - 92
158. Simpson DR (1972) Problems of the composition and structure of the bone minerals. *Clin Orthop Relat Res.* 86: 260 - 286
159. Sissons HA (1956) The osteoporosis of cushing's syndrome. *J Bone Joint Surg Br.* 38-B: 418 - 433
160. Sissons HA, Aga V (1970) Pathology of metabolic bone disease. In: Symposium Ossium (European Association of Radiology), Jelliffe AM, Strickland B (eds.) Livingstone, Edinburgh and London 285 - 288
161. Slatopolsky E, Caglar S, Gradowska L, Canterbury J, Reiss E, Bricker NS (1972) On the prevention of secondary hyperparathyroidism in experimental chronic renal disease using "proportional reduction" of dietary phosphorus intake. *Kidney Int.* 2 (3): 147 - 151
162. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS (1994) Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med*, 331 (16): 1056 - 1061
163. Soroko SB, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Kritz-Silverstein D (1994) Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res*, 9 (6): 761 - 769

164. Stanbury SW, Lumb GA (1962) Metabolic studies of renal osteodystrophy. I. Calcium, phosphorus and nitrogen metabolism in rickets, osteomalacia and hyperparathyroidism complicating chronic uremia and in the osteomalacia of the adult Fanconi syndrome. *Med.* 41 (1): 1 - 34
165. Statistisches Bundesamt (2006) Bevölkerung Deutschlands bis 2050. 10. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung S 13 - 20
166. Stein G, Schömig M, Ritz E (2004) Störungen des Kalziumhaushalts. In: Classen, Diehl, Kochsiek, Innere Medizin. Berdel WE, Böhm M, Classen M Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W (Hrsg). Urban & Fischer, München, Jena (5., völlig überarbeitete Auflage, S 1739 - 1747)
167. Stracke H, Renner E, Knie G, Leidig G, Minne H, Federlin K (1993) Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products. *Europ J Clin Nutr*, 47 (9): 617 - 622

T

168. Termine JD, Kleinmann HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR (1981) Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen, *Cell*, 26 (1 Pt 1): 99 - 105
169. Thompson GR (1968) Studies in the absorption and metabolism of vitamin D after gastric surgery. *Postgrad med J.* 44 (514): 626 - 628
170. Tomes J, De Morgan C (1853) Observations on the structure and development of bone. *Phil. Trans.*, 143: 109 - 140
171. Trousseau A, Lasègue C (1850) Du rachitisme et de l'ostéomalcie comparés. *Union Méd.* 4: 314 - 538
172. Tsang RC (1972) Neonatal magnesium disturbances. *Am J Dis Child.* 124 (2): 282 - 293

U

173. Ulrich D, Hildebrand T, Van Rietbergen B, Müller R, Rüegsegger P (1997) The quality of trabecular bone evaluated with micro-computed tomography, FEA and mechanical testing. *Stud Health Technol Inform.* 40: 97 - 112

V

174. Vanderschueren D, Bouillon R (1995) Androgens and bone. *Calcif Tissue Int.* 56 (5): 341 - 346
175. Vasikaran S, Khan S, McKloskey E, Kanis J (1995) Sustained response to intravenous alendronate in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 17 (6): 517 - 520
176. Vedi S, Compston JE, Webb A, Tighe JR (1982) Histomorphometric analysis of bone biopsies from the iliac crest of normal British subjects. *Metab Bone Dis Relat Res*, 4 (4): 231 - 236
177. Virchow R (1851) Die Identität von Knochen-, Knorpel- und Bindegewebskörperchen, sowie über Schleimgewebe. *Verh. phys.-med. Ges. Würzburg.*, 2, 150 - 162
178. Virchow R (1853) Das normale Knochenwachsthum und die rachitische Störung desselben. *Virchow's Arch f Path Anat.* 5: 409 - 507
179. Volkmann AW (1863) Über die näheren Bestandteile der menschlichen Knochen. *Berichte über die Verhandlungen der königlichen sächsischen Gesellschaft der Wissenschaften zu Leipzig, Mathematisch Physikalische Klasse.* 25: 275

W

180. Wakamatsu E, Sisson HA (1969) The cancellous bone of the iliac crest. *Calcif Tissue Res.* 4 (2): 147 - 161
181. Watson ML, Robinson RA (1953) Collagen-crystal relationships in bone. II. Electron microscope study of basic calcium phosphate crystals, *Am J Anat*, 93 (1): 25 - 59
182. Weber O (1867) Zur Kenntniss der Osteomalacie, insbesondere der senilen und über das Vorkommen von Milchsäure in osteomalacischen Knochen. *Virchow's Arch f Path Anat.* 38: 1 - 15
183. WHO Study Group (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organization, Technical Report Series* 843

184. Wieland E (1909) Klinische und anatomische Untersuchungen über sogenannte angeborene und über frühzeitig erworbene Rachitis. Jb. Kinderheilk., 70, 539 - 613
185. Wissenschaftlicher Lebensmittelausschuss der Europäischen Kommission (2002) Opinion of the Scientific Committee on food on the tolerable Upper intake level of Vitamin D
186. Wolff J (1892) Das Gesetz der Transformation der Knochen. In: Hirschwald E. A. (ed) Berlin
187. Wuthier RE (1982) A review of the primary mechanism of endochondral calcification with special emphasis on the role of cells, mitochondria and matrix vesicles, Clin Orthop, 169: 219 - 224

X

Y

Z

188. Ziegler R (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen - Der Dialog zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Dtsch Med Wochenschr 120: 571 - 572
189. Zhioua A, Hamdoun M, Chappard D, Basle M-F, Jaafoura MH (1994) Bone Histomorphometry in 50 normal tunisian subjects. Clinical Rheumatology 13 (4): 581 - 585

VIII. Danksagung

Herzlichen Dank an Herrn Prof. Dr. med. Michael Amling, der mir die Möglichkeit gab, dieses Thema zu bearbeiten und der mich über den gesamten Zeitraum sehr gefördert und unterstützt hat.

Ich danke weiter Herrn Dr. med. Matthias Priemel für die kontinuierlich gute Unterstützung, die Einarbeitung in das Thema und die Methoden, sowie für die Korrekturen an der vorliegenden Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Püschel und allen Mitarbeitern des Instituts für Rechtsmedizin der Universität Hamburg, möchte ich meinen Dank aussprechen, ohne deren Mithilfe diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Dank gilt insbesondere auch meiner Familie, die mir oft und auf vielfache Weise geholfen hat.

Frau Julia Schlie danke ich für die Unterstützung in der Herstellung der Präparate und die konstruktiven, inhaltlichen Diskussionen.

Vielen Dank auch an die Mitarbeiter des Instituts für Biomechanik und Skelettbiologie, allen voran Frau Cordula Müldner, für die Hilfe bei vielen Fragen und für diverse Ideen und Verbesserungsvorschläge.

Bei Frau Birgit Schinzel bedanke ich mich für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

IIX. Lebenslauf

Christoph von Domarus

Persönliche Informationen

Geburtsdatum: 10. 12. 1978

Geburtsort: Hamburg

Schulische Ausbildung

1986 – 1991 Grundschule Döhrnstrasse, Hamburg

1991 – 1999 Gymnasium Corveystrasse, Hamburg Erwerb der allgemeinen Hochschulreife (Abitur)

1996 Internat der Brentwoodschool, Brentwood, England

Studium

03/2001 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Hamburg

09/2003 Physikum

10/2007 Staatsexamen

Beruf

28. 11. 2008 Approbation als Arzt

Seit dem 01. 02. 2008:

Arzt im Zentrum für Biomechanik und Skelettbiologie

Klinik und Poliklinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistrasse 52

20246 Hamburg

Hamburg, den 01. 02. 2008

IX. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe erfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Hamburg, den 01. 02. 2008

Christoph von Domarus