

Axel Jenet
Dr. med.

**Der Verlauf der Osteoporose nach medikamentöser Induktion beim Schaf.
Langzeitstudie zur Untersuchung der Eignung des Schafmodells für Implantattestungen
im osteoporotischen Knochen.**

Geboren am 29.05.1970 in Karlsruhe
Staatsexamen am 20.05.1998 an der Albert-Ludwigs-Universität Freiburg

Promotionsfach: Orthopädie
Doktorvater: Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Lill

Herkömmliche Implantate zur Frakturbehandlung wurden fast ausschließlich für den „normalen“ Knochen junger Patienten entwickelt. Sie eignen sich daher weniger für die Situation mit verminderter Knochendichte, dünnerer Kortikalis und veränderter Mikroarchitektur eines osteoporotischen Knochens. Es kommt nicht selten zum Implantatversagen und großen operativen Problemen beim Verankern eines solchen Implantates. Zur biomechanischen Testung neuer, speziell für die osteoporotische Situation entwickelter Implantate wurde in unserem Haus (AO-Research Institute, Davos) ein Schafmodell entwickelt, das den Knochenverlust bei Osteoporose nachbildet. Es konnte hiermit innerhalb von 4 Monaten eine Reduktion der Knochendichte von bis zu 36 % erzielt werden. Um das Modell für Implantatuntersuchungen einsetzen zu können, musste die Frage geklärt werden, ob sich der erreichte Osteoporosegrad nach Absetzen der Kortison-Medikation spontan zurückbilden und damit ein für Implantattestungen zu kurzes Zeitintervall bieten würde. Dazu wurden der Wiederanstieg der Knochendichte und die Veränderungen der Knochenstruktur nach Induktionsende untersucht. Außerdem sollte mittels Histomorphometrie das Knochenremodeling der induzierten Osteoporose ermittelt werden, um eine der menschlichen Osteoporose ähnlichen Osteoporose-Qualität nachzuweisen.

Für die Studie standen 14 weibliche Schafe im Alter von 6.3 ± 1.7 Jahre zur Verfügung. Sieben davon wurden ovariectomiert, erhielten 4 x 500 mg Methylprednisolon im Abstand von 3 Wochen, eine Kalzium- und Vitamin D-arme Diät und wurden in Einzelboxen gehalten. Die anderen 7 Schafe dienten als Kontrollgruppe. Die Induktionszeit betrug 3 Monate gefolgt von einem therapiefreien Intervall von weiteren 3 Monaten. Während dieser 6 Monate erfolgten regelmäßige Blutentnahmen zur Bestimmung des endogenen Kortisonspiegels. Das Monitoring der Dichte erfolgte während des gesamten Studienverlaufs mittels pQCT an beiden distalen Radii. Bei allen Tieren wurde 4 Monate nach Abschluss der Induktion in 2-wöchigen Abständen die Knochenbildung dreimal mit Calceingrün und dreimal mit Xylenolorange markiert. Am Ende der Studie (nach 10 Monaten) wurden nach Euthanasie Mikro-CT Messungen in Beckenkamm- und Lendenwirbel (L6)- Biopsien zur Bestimmung der Knochenstrukturparameter durchgeführt. Außerdem wurden die Biopsien nach Fixierung für die Histomorphometrie aufgearbeitet.

Ergebnisse: Die Tiere verloren bis zum Abschluss der Induktionsphase im Mittel $30.2 \pm 11.4\%$ an spongiöser Knochensubstanz. Danach erfolgte ein annähernd linearer Wiederanstieg des BMD von 0.9% pro Monat, der bei Studienende noch bei -27.0% lag. Nach der ersten exogenen Kortisonzufuhr war eine endogene Kortisonproduktion der induzierten Tiere nicht mehr nachweisbar. Die körpereigene Kortisonproduktion stieg erst 4 Wochen nach Ende der Kortisongaben wieder an und entsprach nach weiteren 4 Wochen wieder derjenigen der gesunden Kontrolltiere. Die Strukturparameter im Beckenkamm änderten sich signifikant, wobei BV/TV um 35.5%, Tb.Th um 21.3% und Tb.N um 21.2% zurückgingen. In der Wirbelsäule

waren die Veränderungen der Strukturparameter ähnlich (BV/TV: -33.3 %, Tb.Th: -26.6%, Tb.N: -9.0%), aber nicht signifikant.

Die statischen Knochenstrukturparameter der induzierten Tiere zeigten 7 Monate nach Induktionsende noch signifikante Unterschiede zu den Kontrolltieren. Knochendichte (B.Ar/T.Ar) ging im BK um -30.9% (Mittelwerte) und in L6 um -23.2% zurück. Osteoidlänge war im BK um -40.0% und in L6 sogar um -60.9% bei gleichbleibender Osteoiddicke reduziert. Die Resorptionszonen gingen jeweils um -23.1% (BK) bzw. -16.7% (L6) zurück. Die Parameter der Knochenformation änderten sich tendenziell. Die Mineralisationsfläche nahm in L6 um 54.1% zu, im BK um 16.2%. Die BFR stieg parallel um 45.4% (L6) und um 7.3% (BK) an während die MAR wiederum keine Änderung zeigte.

Schlussfolgerungen: Im Gegensatz zu dem raschen Abfall der Knochendichte auf -3.0 SD während der Induktionsphase erfolgt ihr Wiederanstieg mit 0.9% pro Monat sehr langsam. Am Ende der Studie liegt sie mit -2.7 SD noch deutlich unter dem Ausgangswert. Gleichzeitig belegen die im Mikro-CT gemessenen Strukturparameter eine im Vergleich zu den Kontrolltieren ausreichend osteoporotische Veränderung. Die endogene Kortisonproduktion erholt sich 2 Monate nach Absetzen der Methylprednisolon-Therapie und unterscheidet sich nicht mehr von jener der Kontrolltiere, so dass eine normale physiologische Ausgangssituation für nachfolgende Implantattestungen erreicht wird.

Auch in der Histomorphometrie ist der Osteoporosegrad 7 Monate nach Induktion mit einer Knochendichteabnahme (B.Ar/T.Ar) von -31 % im BK und -23 % in L6 ausreichend hoch. Obwohl die osteoporotischen Tiere bei fast unveränderter Mineral Apposition Rate (MAR) keine höhere Knochenanbaugeschwindigkeit aufweisen, ist zu diesem Zeitpunkt die signifikant erhöhte Gesamtanbaufläche (Md.Pm) und die erhöhte Bone Formation Rate (BFR) Ausdruck eines wieder beginnenden Knochenanbaus. Das Zeitintervall für Implantattestungen bleibt daher zunächst auf 4 Monate beschränkt, sollte aber für die meisten Implantattestungen ausreichend groß sein.