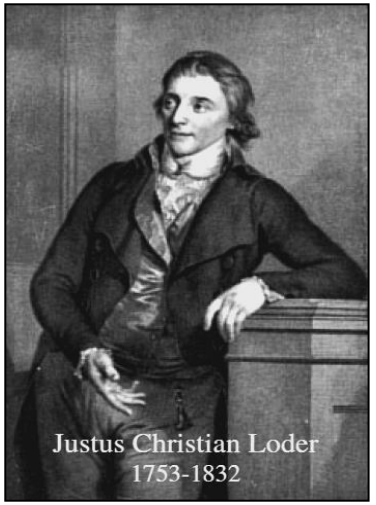
Johann Wolfgang Goethe 1774

Geschichte der OSTEOLOGIE



Ausgewählte Episoden
aus individueller Sicht von
Klaus Abendroth
(Jena)

Johann Wolfgang Goethe 1774

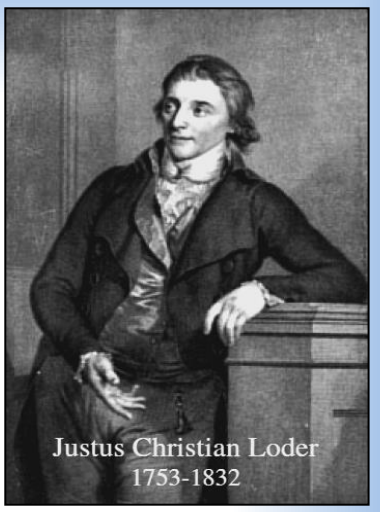
Goethe weilte oft in Jena, in Loders Anatomischer Anstalt, begann eifrig Knochen zu zählen.

Er berichtete darüber in Weimar

"Ich weiß meine Osteologie auf den Fingern auswendig herzusagen."

Seine These: **, Mensch und Affe sind verwandt ' !**

aber: **Warum hat der Mensch dann keinen Zwischenkieferknochen ?**



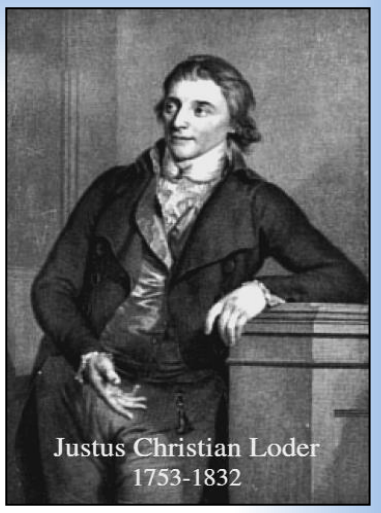
„Anatomie-Turm" in Jena

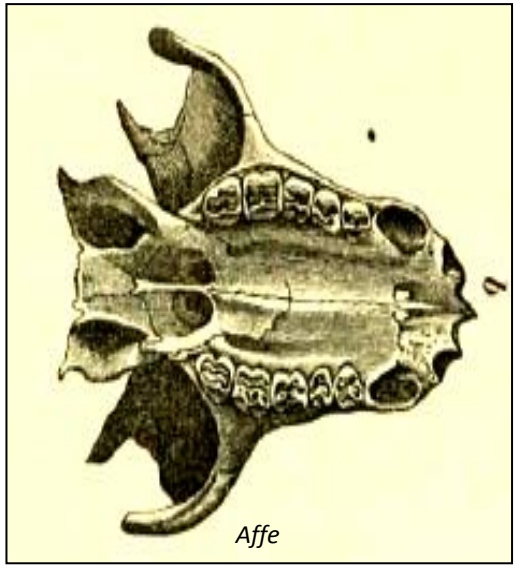
Johann Wolfgang Goethe 1774

Am 27. März 1784 schrieb Goethe an Johann Gottfried Herder :

"Ich habe gefunden weder Gold noch Silber,
aber – was mir unsägliche Freude macht –
das **Os intermaxillare am Menschen.**

Ich verglich mit Justus Christian Lodern
Menschen- und Tierschädel, kam auf die Spur,
und siehe, da ist es….
es ist wie ein Schlussstein zum Menschen!“





Affe

1895

Jetzt kann man alle Knochen sehen

Wilhelm Conrad Röntgen

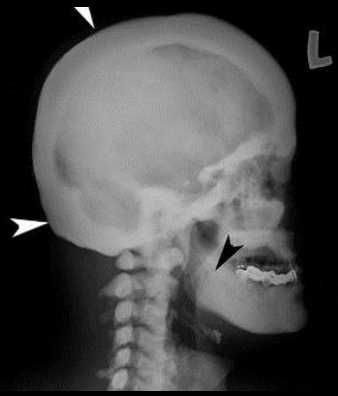
(* 27. März 1845 † 10. 1923) entdeckte am 8. November 1895 im Physikalischen Institut der Universität Würzburg die nach ihm benannten Röntgenstrahlen

Ostepetrose

Progressive diaphsäre Dysplasie

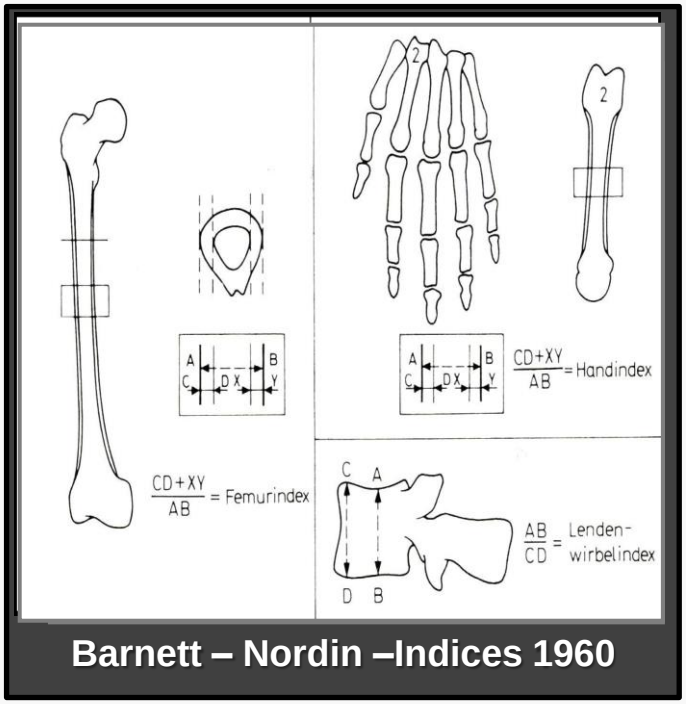
Osteomalzie bei distal tubulärer Azidose

endostale Hyperostose van BUCHEM

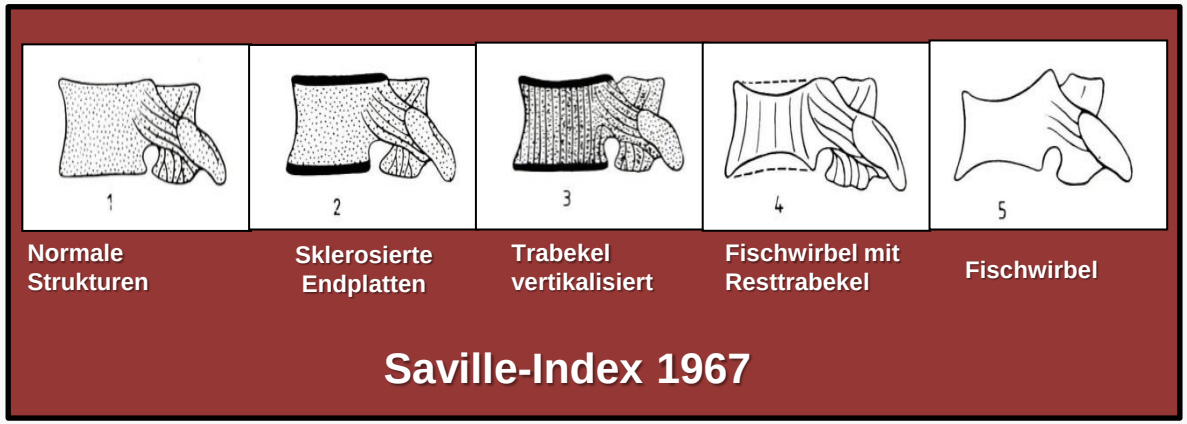


Pyknodysostose

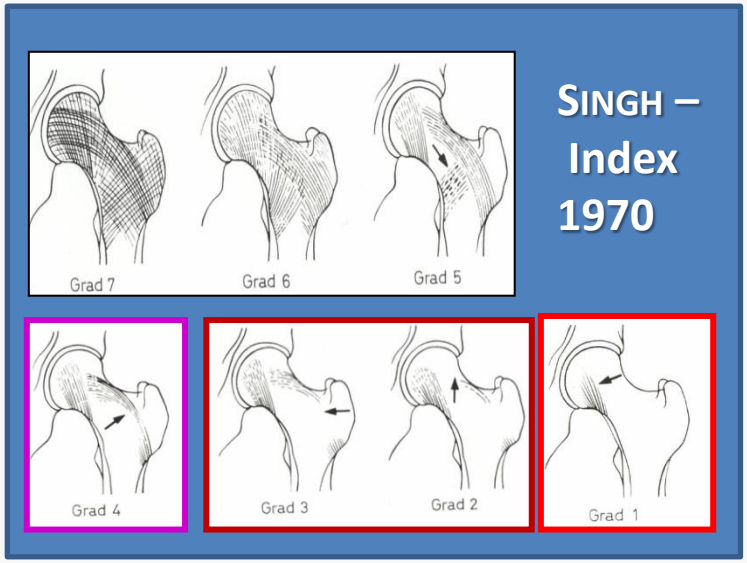
Entwicklung der Röntgen-Morphometrie



Barnett – Nordin –Indices 1960

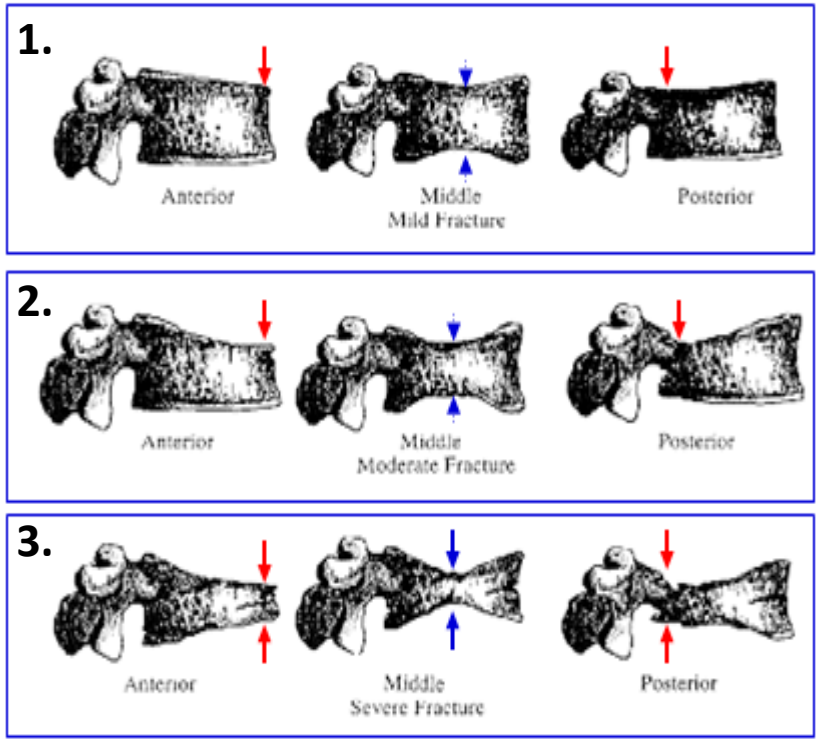


Saville-Index 1967



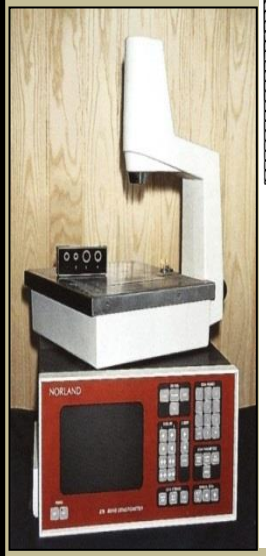
SINGH – Index 1970

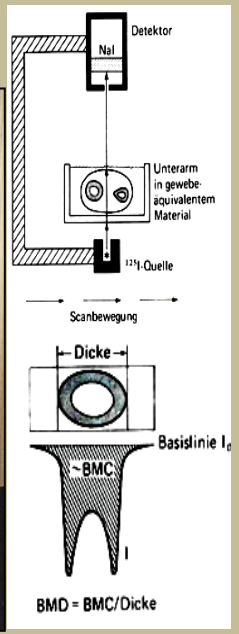
Graduierung der **Wirbelfraktur** nach **GENANT 1993**



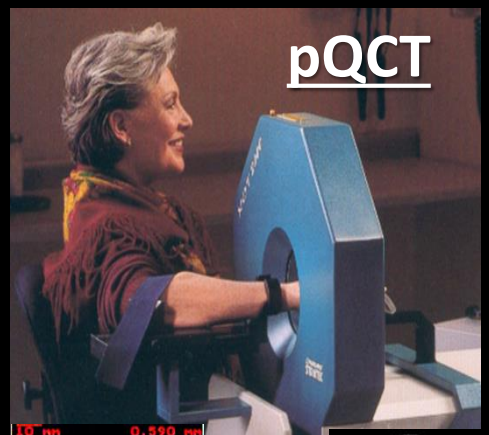
Entwicklung der Knochendichte - Messung

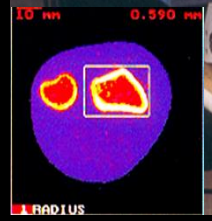
SPA

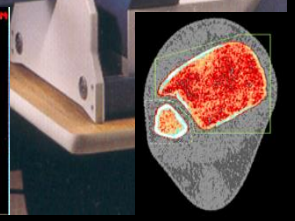




pQCT

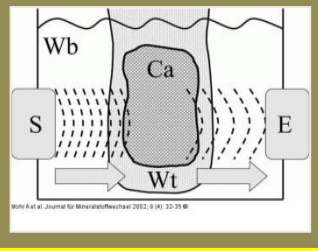




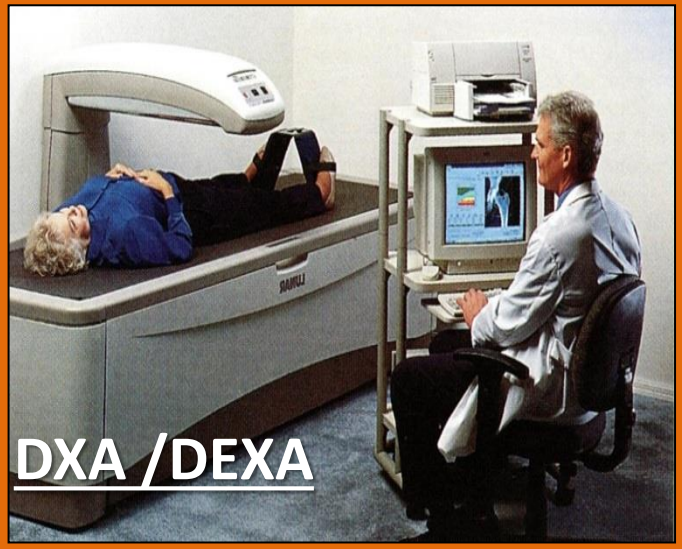


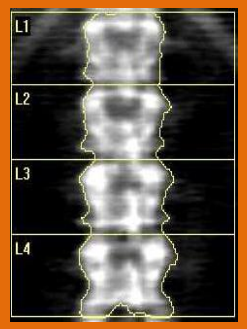
HR-pQCT

QUS

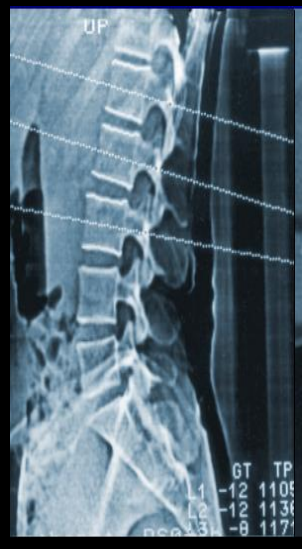


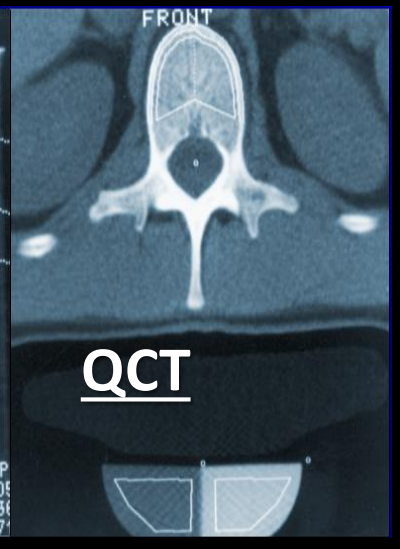
DXA /DEXA





QCT





Der Knochen lebt durch seine Zellen

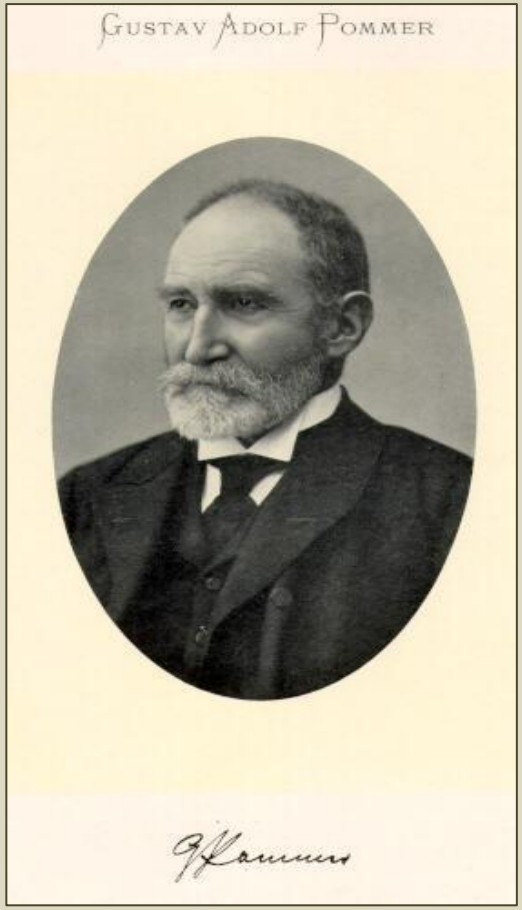
Hinweise aus der Histologie

Über Osteoporose

ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung

Prof. **Gustav Adolf Pommer** , Innsbruck

*Archiv für Klinische Chirurgie **1925**, Bd. 136:1-33*



* 1851 Graz † 1935 Innsbruck

Zusammenfassend 3 Kernaussagen:

Aposition und Resorption dauern das ganze Leben hindurch am Knochen fort, sie bedingen auch beim Erwachsenen einen langsamen, aber ständigen Umbau des Knochens.

Bei der Osteoporose besteht eine Minderung der osteoblastischen Anbauvorgänge gegenüber denen des Abbaus
- sei dies infolge des Nachlassen der Hormonwirkungen oder
- sei dies infolge des Mangels und Hungerns.

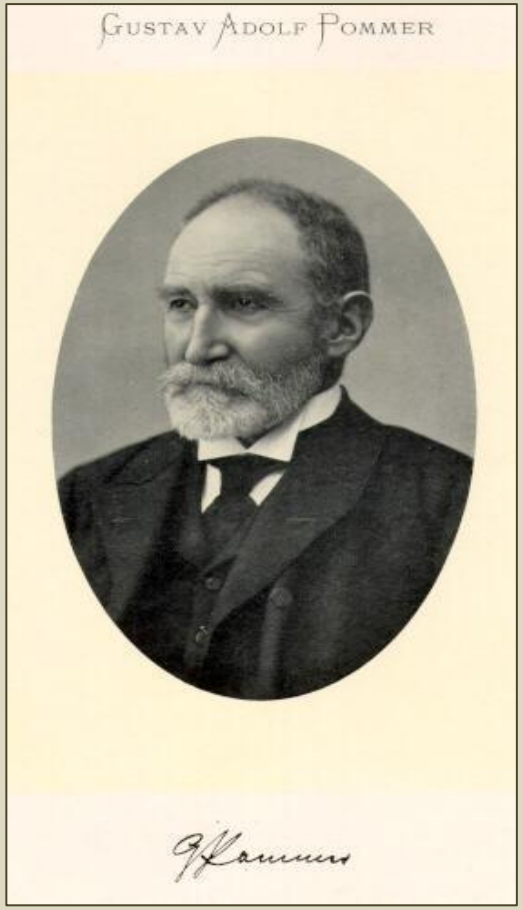
Die Abbauvorgänge halten dabei ihr physiologisches Maß ein, oder überschreiten dieses durch allgemeine Ernährungs- und Hungerzustände.

Über Osteoporose

ihren Ursprung und ihre differentialdiagnostische Bedeutung

Prof. **Gustav Adolf Pommer** , Innsbruck

*Archiv für Klinische Chirurgie **1925**, Bd. 136:1-33*



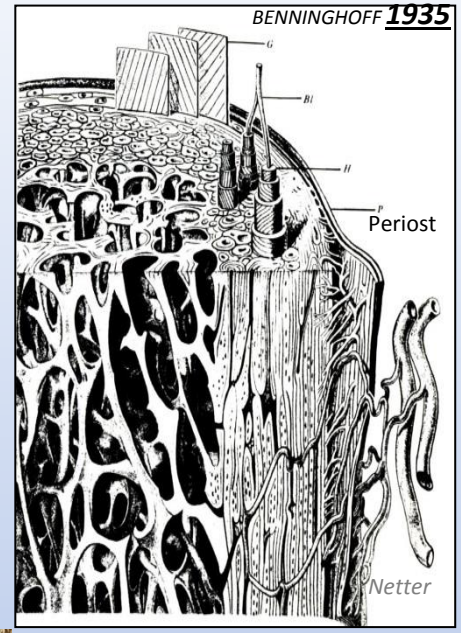
* 1851 Graz † 1935 Innsbruck

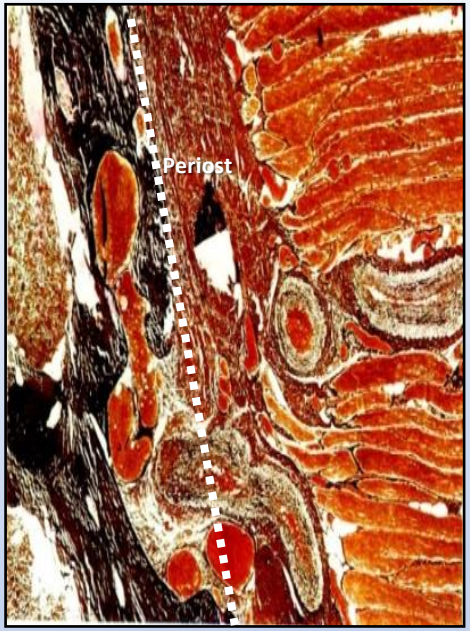
Bei der Osteoporose besteht eine Minderung der osteoblastischen Anbauvorgänge gegenüber denen des Abbaus

- sei dies infolge des Nachlassen der Hormonwirkungen oder
- sei dies infolge des Mangels und Hungerns.

Knochenhartschnitt –Technik /das Gefäßsystem des Knochens
Interaktion Mark & Knochen

Prof. Rolf Burkhardt
*1920 †2018





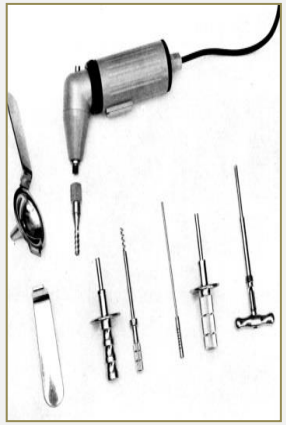
Der Knochen muss durch die Muskelaktivität „gemolken“ werden.

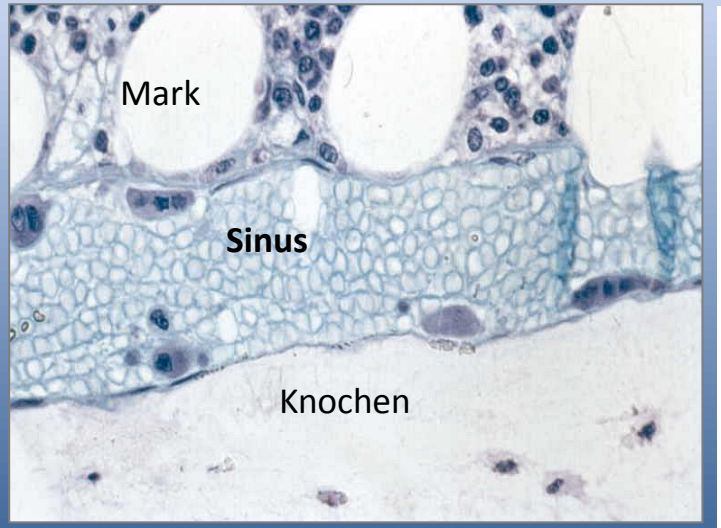
Der Blutrückfluss aus dem Knochen ist auf eine aktive Pumpfunktion der Skelett-Muskulatur angewiesen.

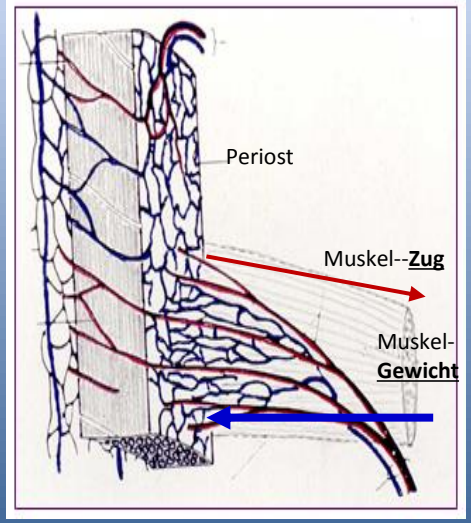
Ein ungenügender Rückstrom aus dem Knochen führt zur Azidose und und zur Kalziumausschwemmung

Rolf BURKHARDT, ***1961***.

Burkhardt-Fräse

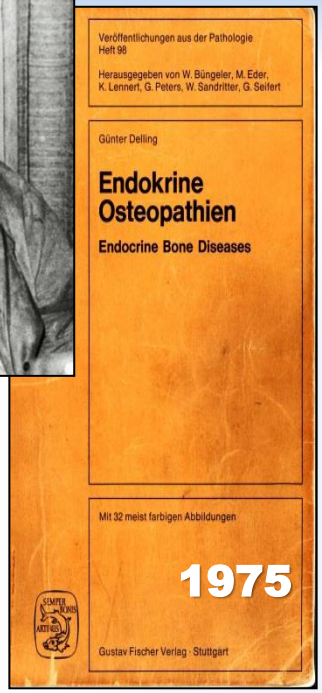




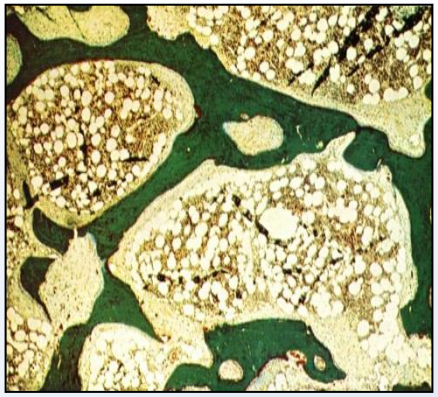


Priv.-Doz.Dr. Günther **DELLING** *1941, †2016

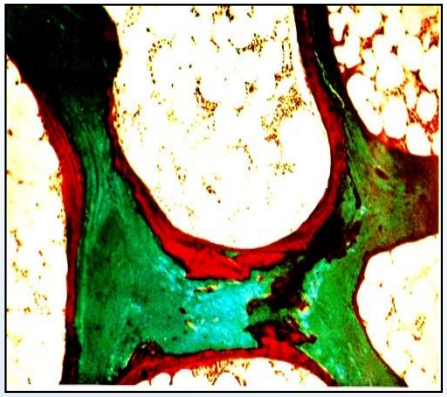
Pathologisches Institut der Univ. Hamburg



Klassifikation der renalen Osteopathie nach ihren pathogenetischen Komponenten



Typ I
sekundärer Hyperparathyreoidismus/sHPT



Typ II
Mineralisationsstörung (Osteomalazie /OM)

Typ III
Mischtyp aus sHPT und OM

Tab. 8: Möglichkeiten zur Therapie der renalen Osteopathie nach einer Einteilung in pathogenetische Faktoren

Typ Ia und Ib	: Aluminiumhydroxyd 3,5 mval/l Calcium im Dialysat
Ic	: Parathyreoidektomie
Typ IIa, IIb und IIc	: Vitamin D bzw. Vitamin-D-Metabolite
Typ IIIa und IIIb	: Calcium im Dialysat höher als 3,5 mval/l, Parathyreoidektomie (?)
IIIc	: Parathyreoidektomie

Zellulärer Knochenumbau:

a = vermindert
b = gering erhöht
c = stark erhöht

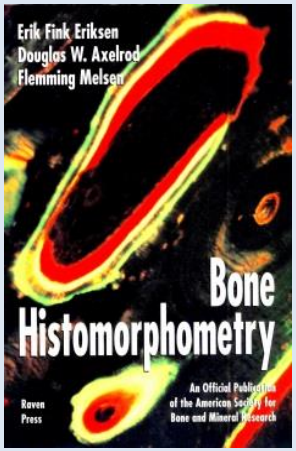
Knochenmasse:

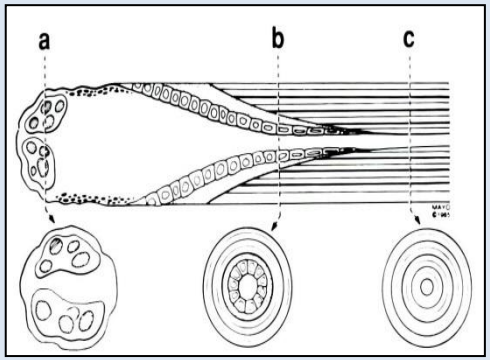
— = Osteopenie
+ = Osteosklerose

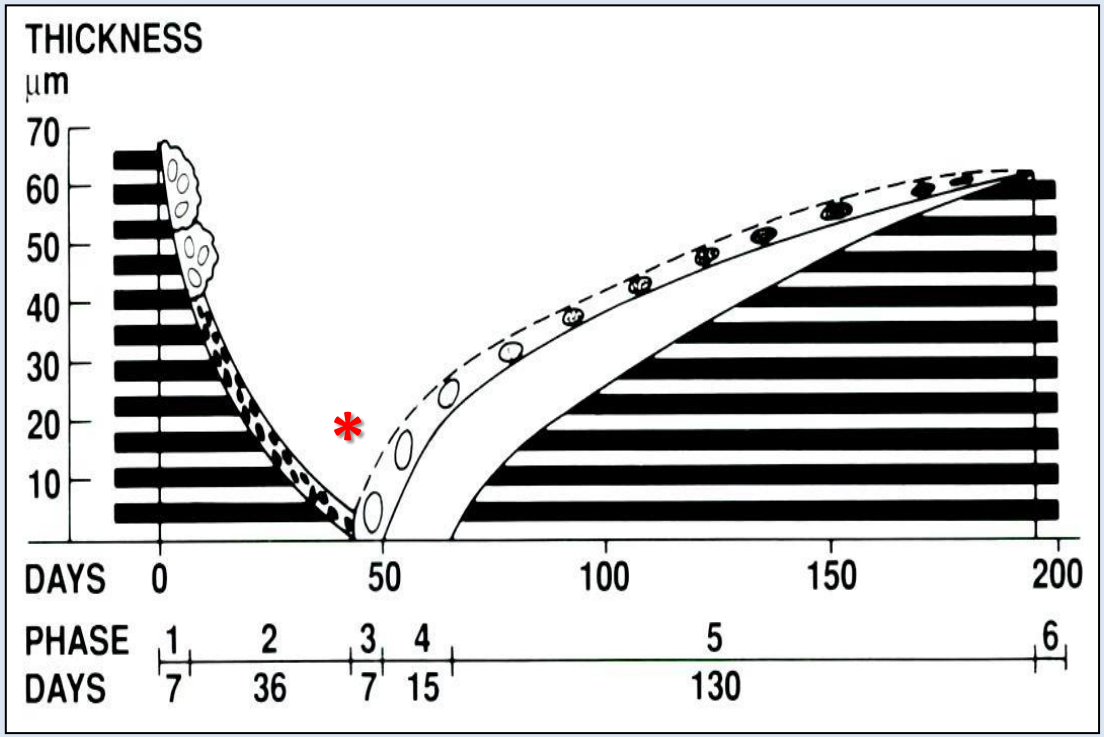
Coupling BMU

Sequenz-Therapie

Prof. Fleming **Melsen**,
Aarhus
* 1938 † 2005



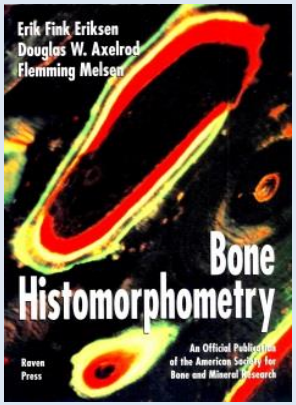




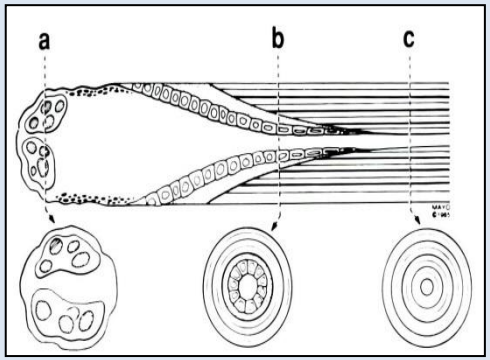
Coupling = *)

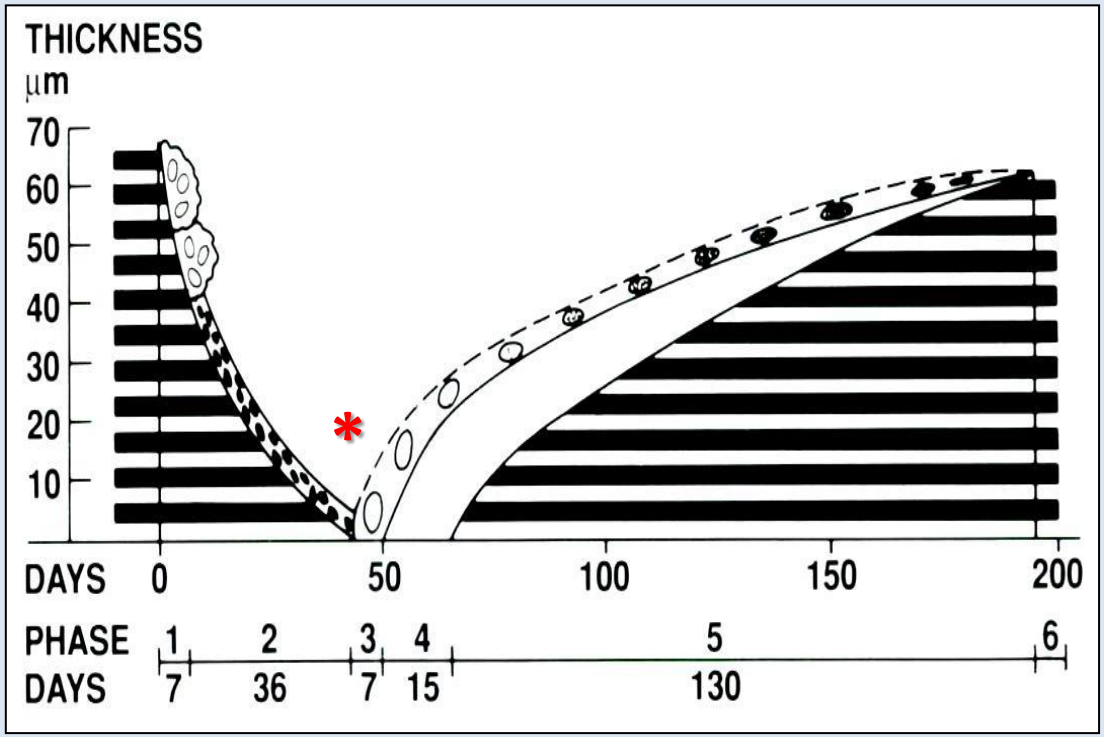
Übergang /Verbindung vom Osteoklastären Abbau zum Osteoblastären Aufbau

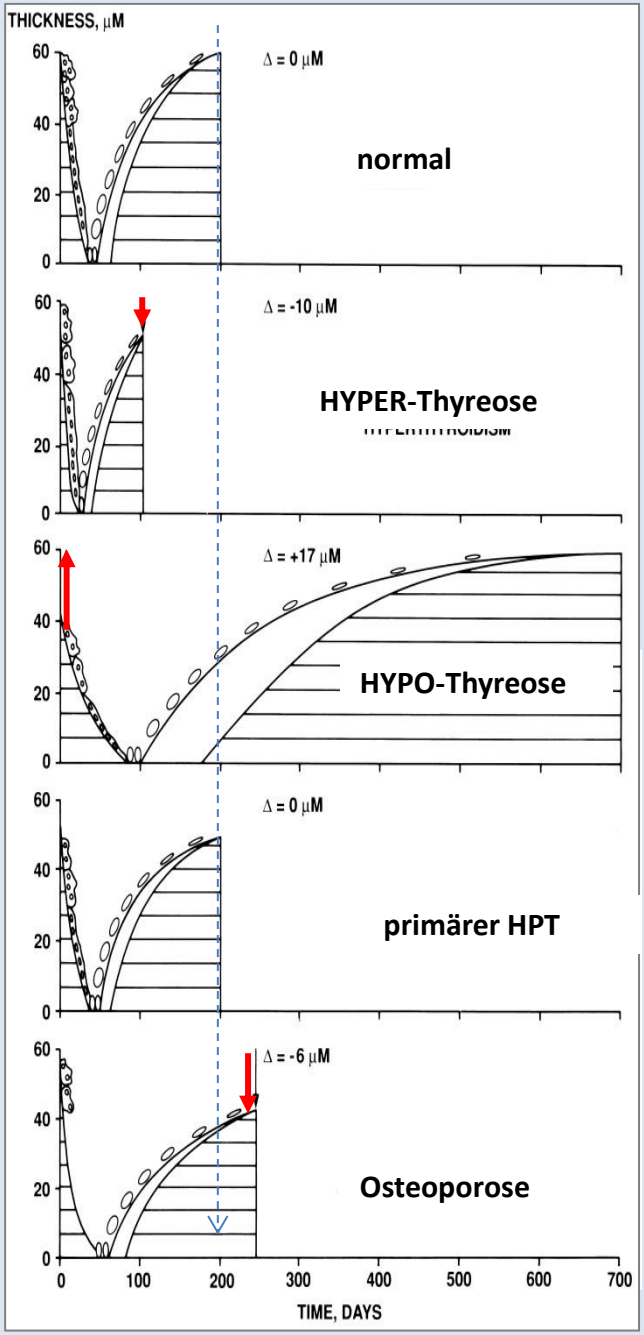
Prof. Fleming **Melsen**,
Aarhus
* 1938 † 2005



Coupling BMU
Sequenz-Therapie





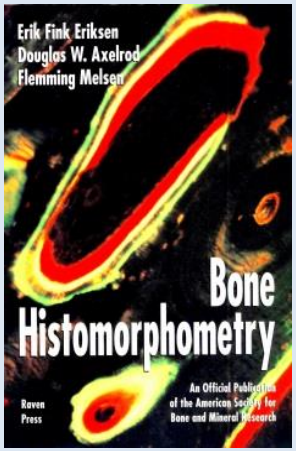


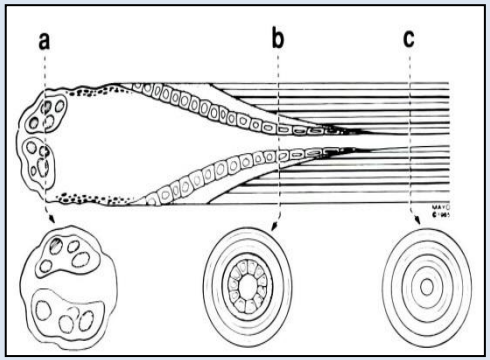
Coupling BMU

Sequenz-Therapie

Prof. Fleming **Melsen**, Aarhus

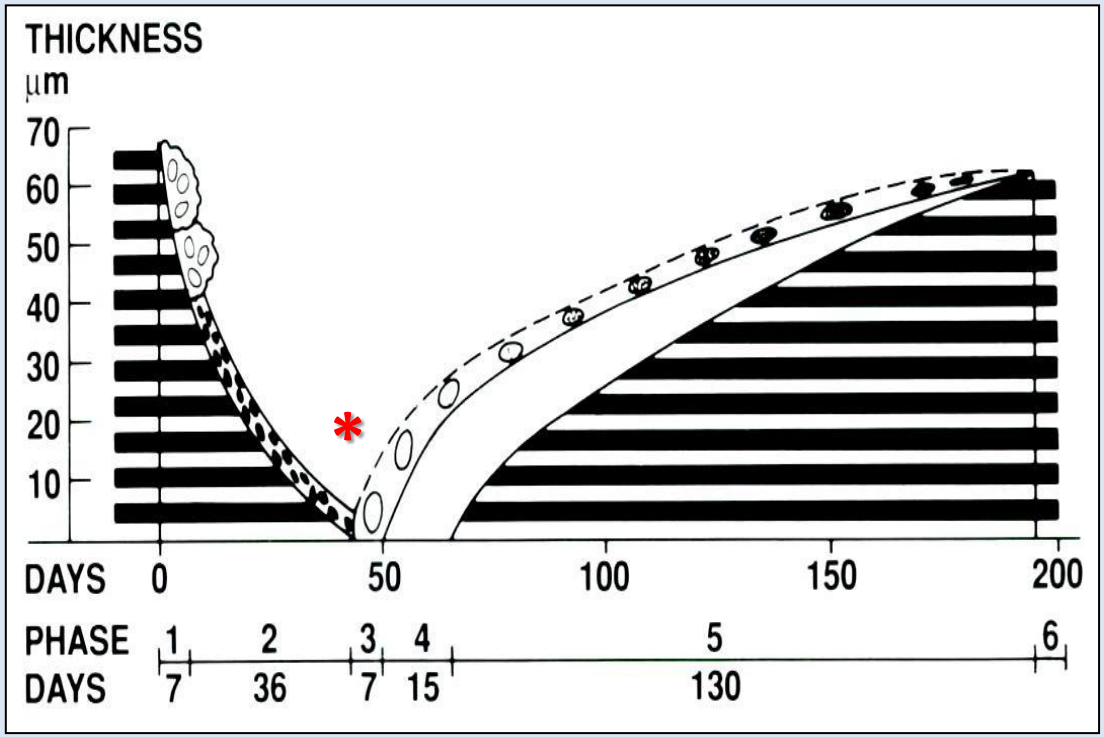
* 1938 † 2005

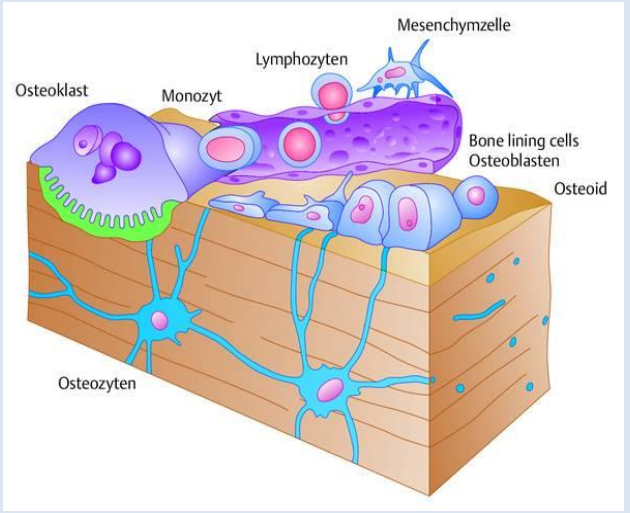




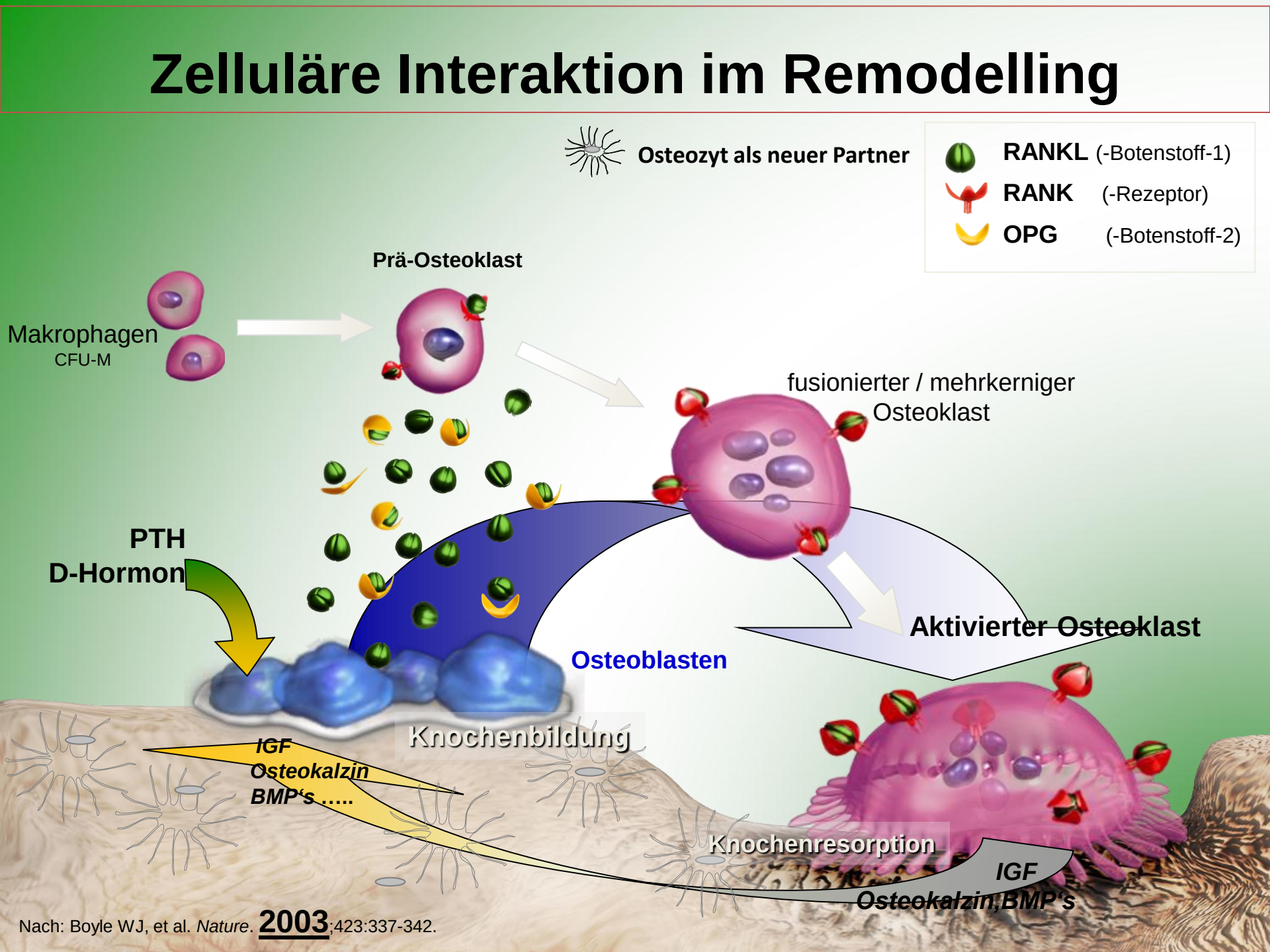
BMU=

Bone Multizellular Unit





Zelluläre Interaktion im Remodelling

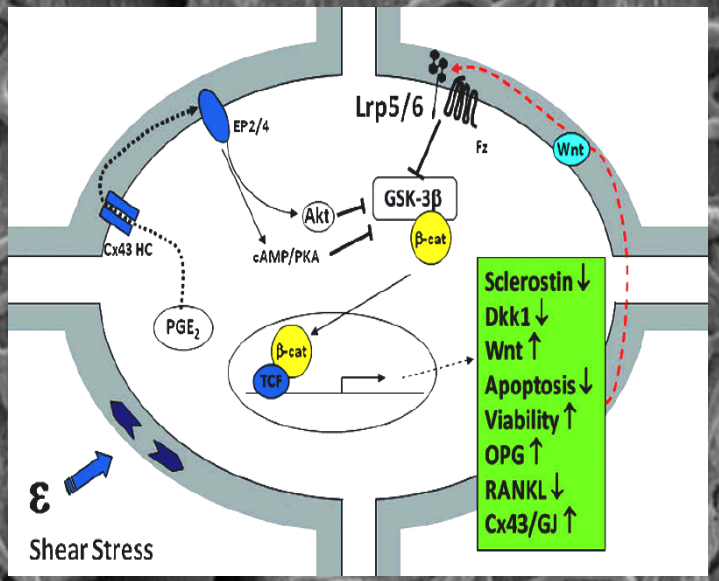


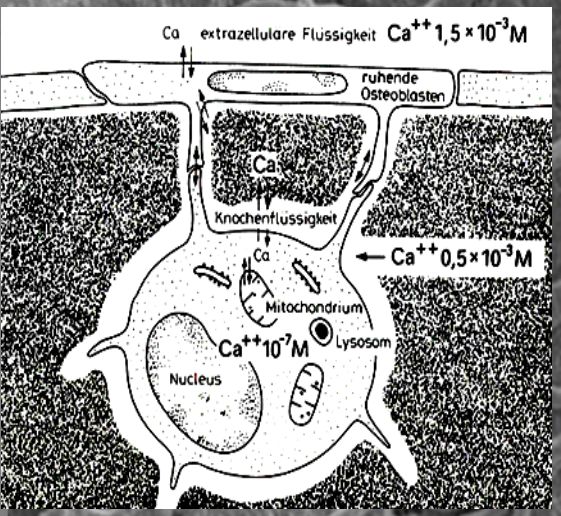
Nach: Boyle WJ, et al. *Nature*. **2003**;423:337-342.

Linda Bonewold JBMR2011

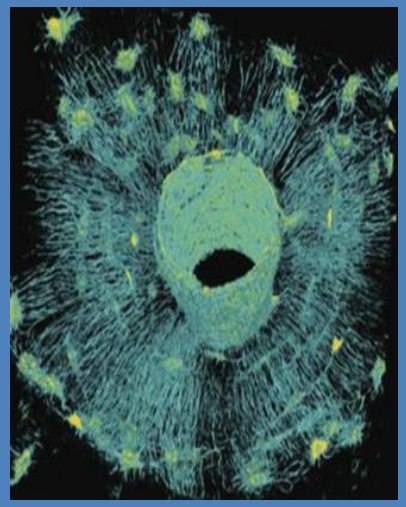
OSTEOZYT

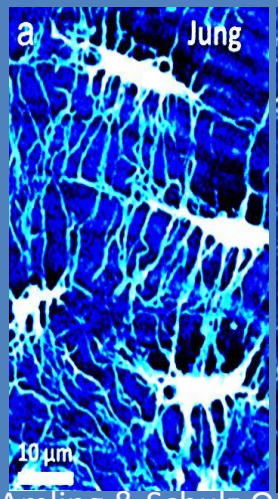
Regelzentrum Osteozyt

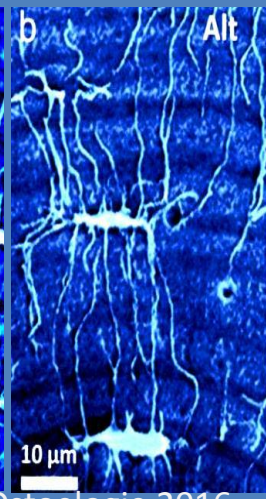




R. K.Schenk (Anatom Bern) **1975**



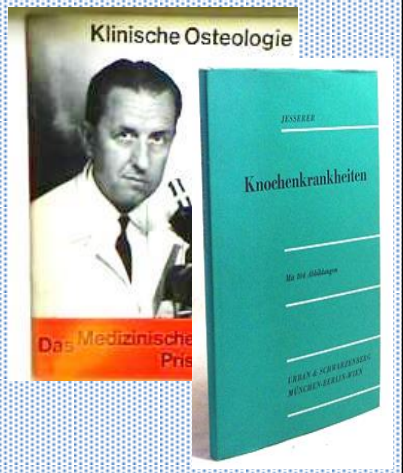


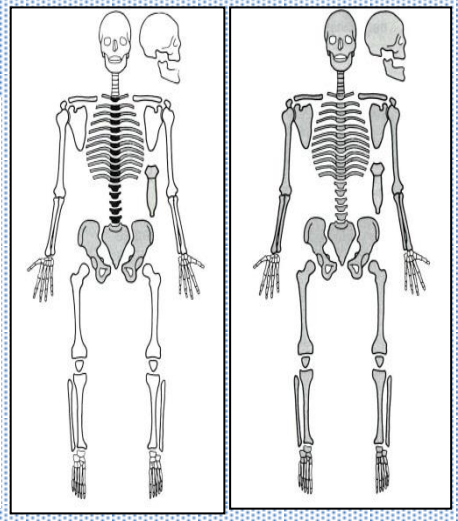


Amling & Schulz Osteologie 2016

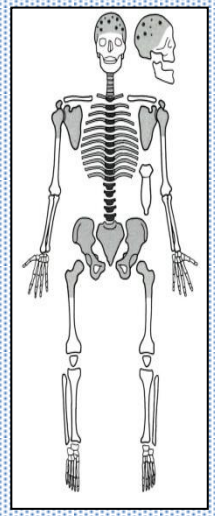
Beispiele aus der klinischen Osteologie

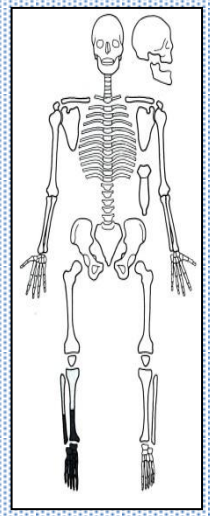
1971 **Prof. Hans JESSERER *1914 †1999**

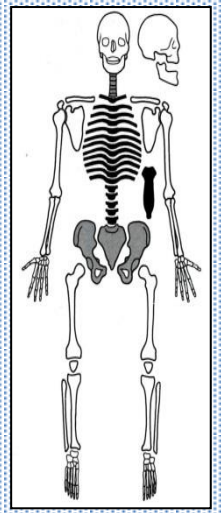


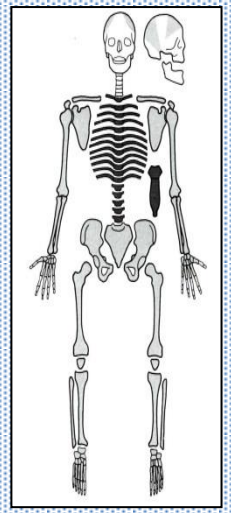


PMO/Typ I Senile OPO/Typ II



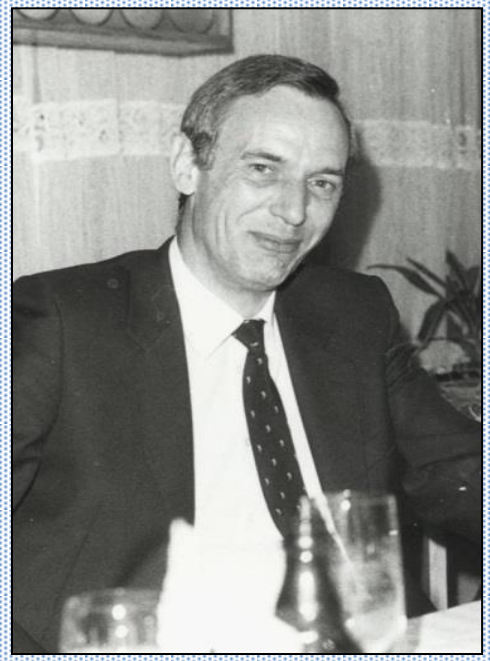


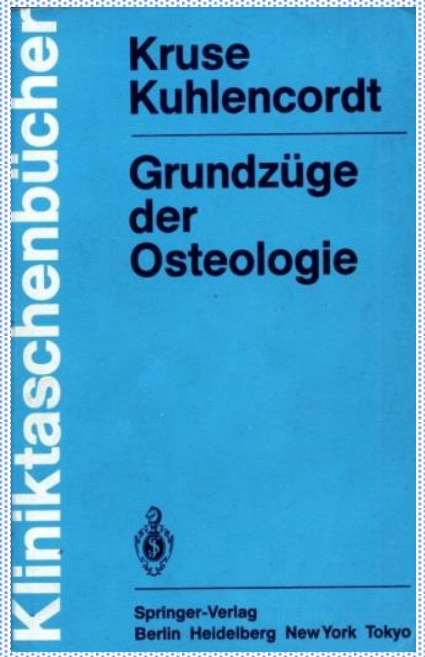


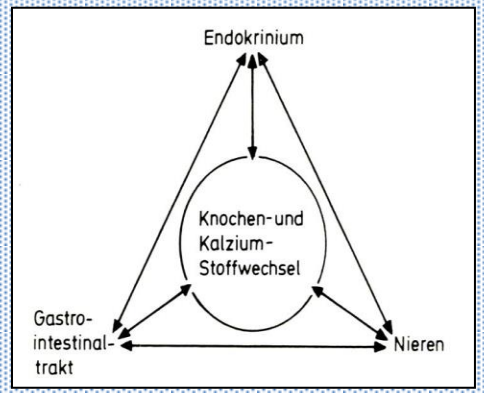


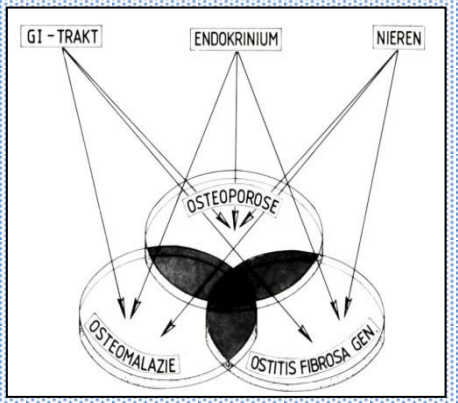
Tumor -OPO Inaktivitäts-OPO Ideopathische OPO Steroid -OPO

Prof. Hans-Peter KRUSE *1943 † 2012 **1984**









Therapie-Episoden in der Osteologie

1. Lebertran /Vitamin D
2. Östrogenersatz /HRT
3. Fluor
4. PTH
5. Bisphposphonate

1.

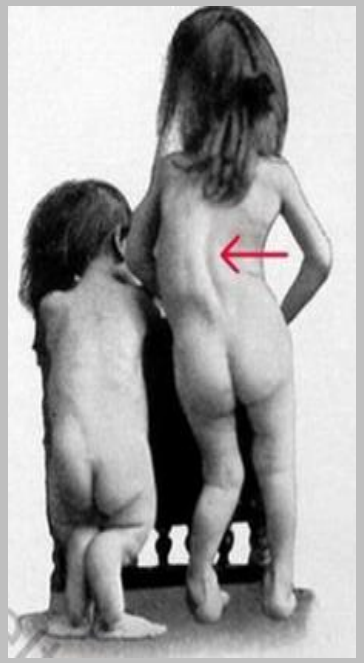
Die Rachitis

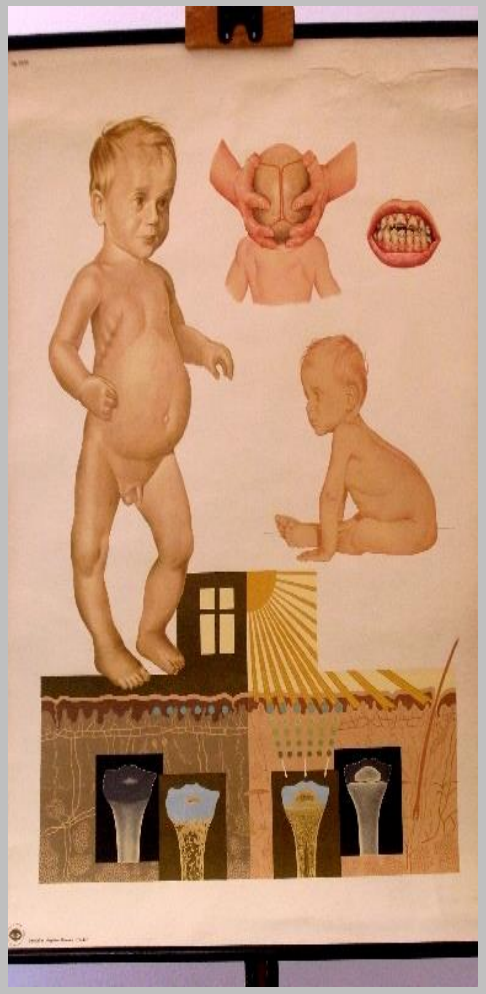
über Jahrhunderte eine Geißel für die Kinder

„Maria mit der Birnenschnitte“
Albrecht Dürer (1512)

1 Vorspringen von Stirn, Scheitelhöcker, Hinterhauptabflachung
2 schlaffe Bauchdecke,
3 deformierter Brustkorb - „Rachitischer Rosenkranz“
4 Auftreiben der Wachstums-fugen an Hand- und Fußgelenken.

Im 19.Jahrhundert war die Rachitis besonders in den Industrieländern Europas sehr verbreitet, auch als „**Englische Krankheit“**





Diese Rachitis konnte nach Beobachtungen von
Sir Edward Mellanby 1919
durch Lebertran geheilt werden

McCollum ordnete diesen neuen Stoff nach Vitamin A, B, C als Vitamin D ein

Lehrbeispiele aus Deutschland Berlin 1910

Der Siegeszug des Lebertrans

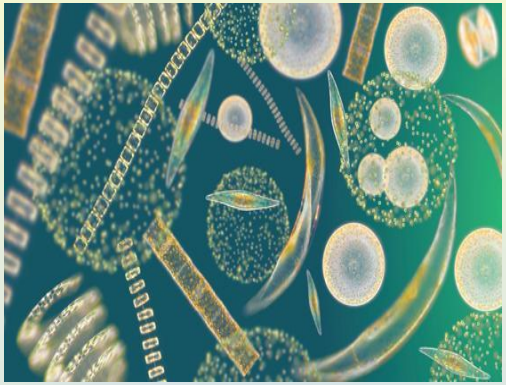
Hier ist aber auch an Ältere gedacht

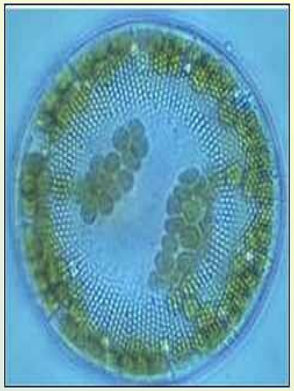
Woher und wozu

hat der Dorsch/ Kabeljau

sein Vitamin D?

Die Hauptquelle für Vitamin D in Fischen ist die Nahrungskette, beginnend mit dem Phytoplankton



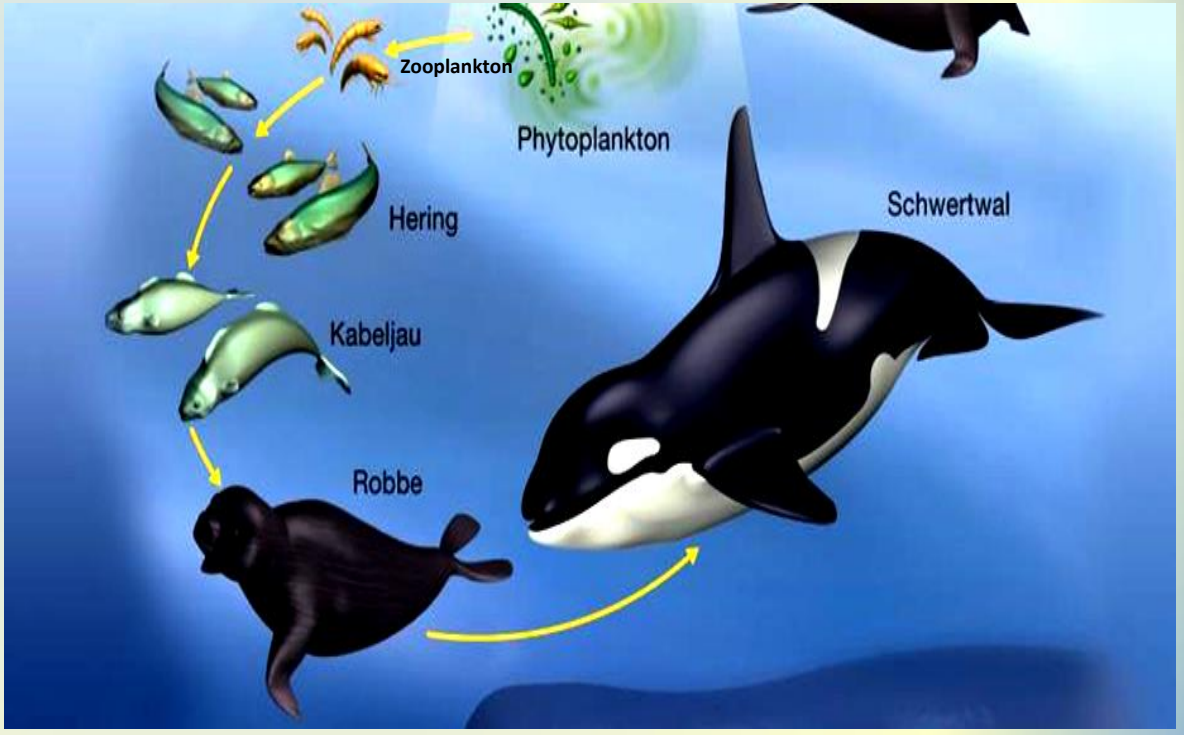


PHYTO-PLANKTON

ZOO-PLANKTON

SMAL FISH

BIG FISH



Sunita Rao D et al; Food Chain as Origin of Vitamin D in Fish . COMP BIOCHEMPHYSIOL 1996;114A;1:15-19,

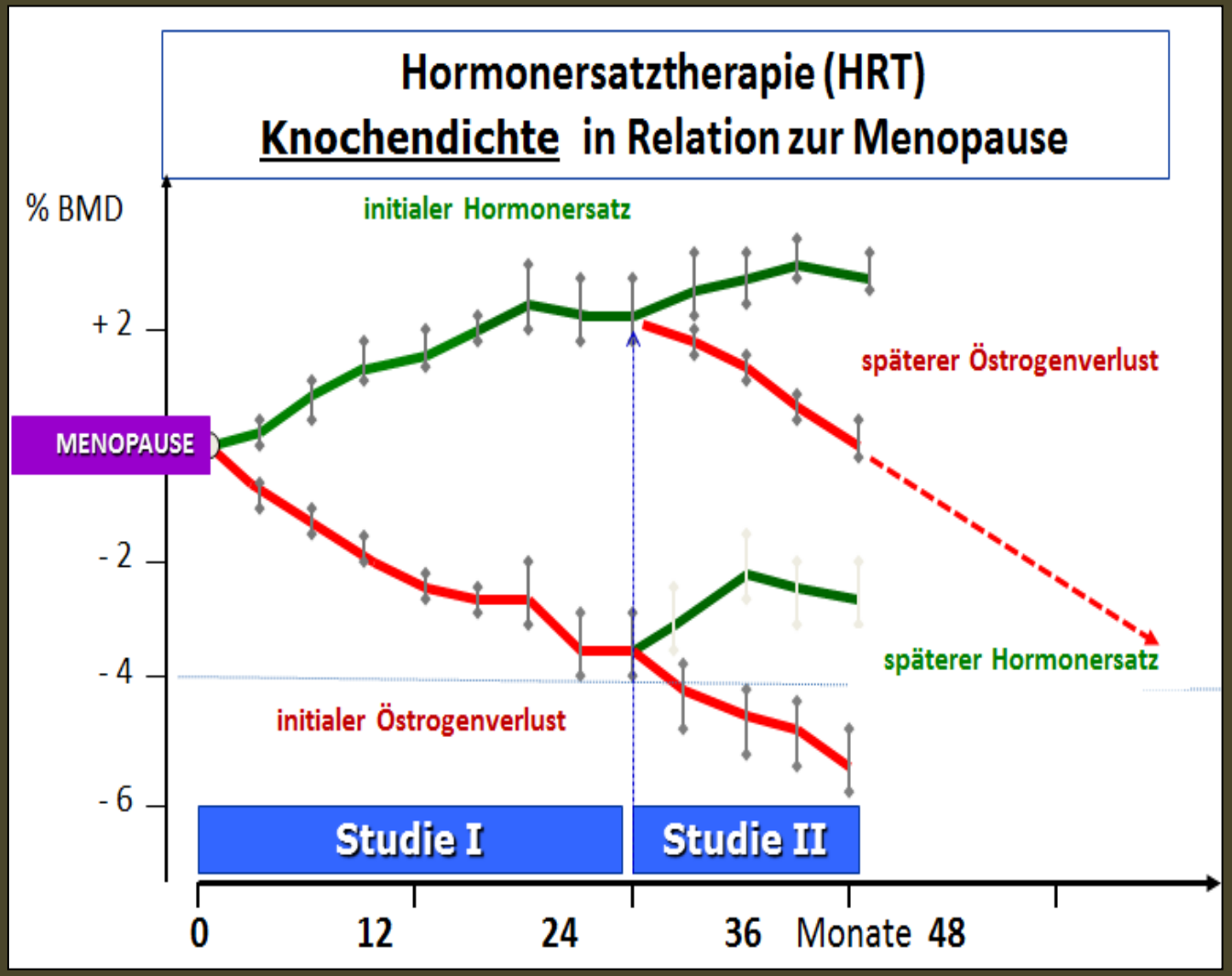
Weitere Ausführungen dazu und zum (Vitamin)**D-Hormon** zum **REKO-Symposium am Sonnabend**

Woher und wozu

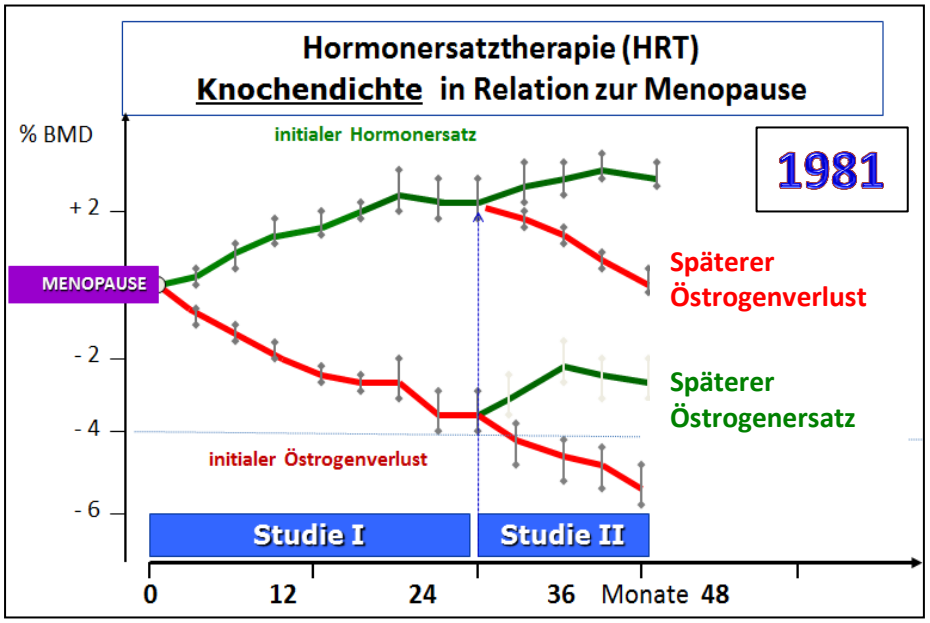
hat der Dorsch/ Kabeljau

sein Vitamin D?

2.

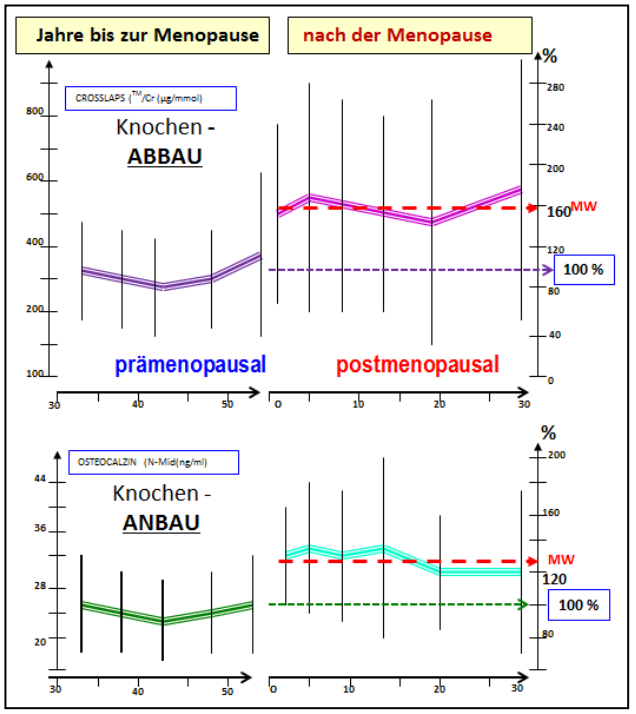


Claus Christiansen
et al.: Lancet. 1981

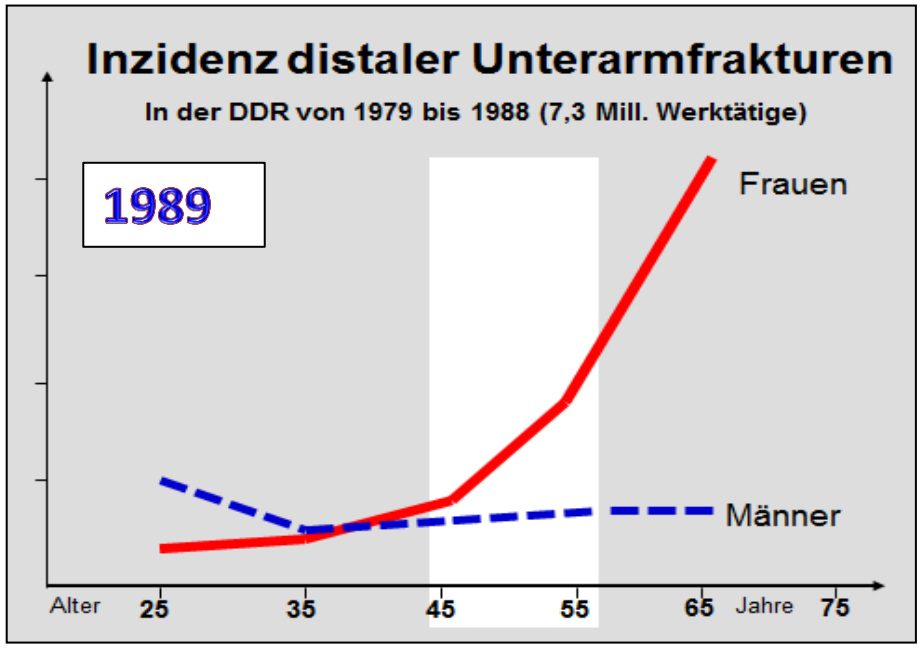


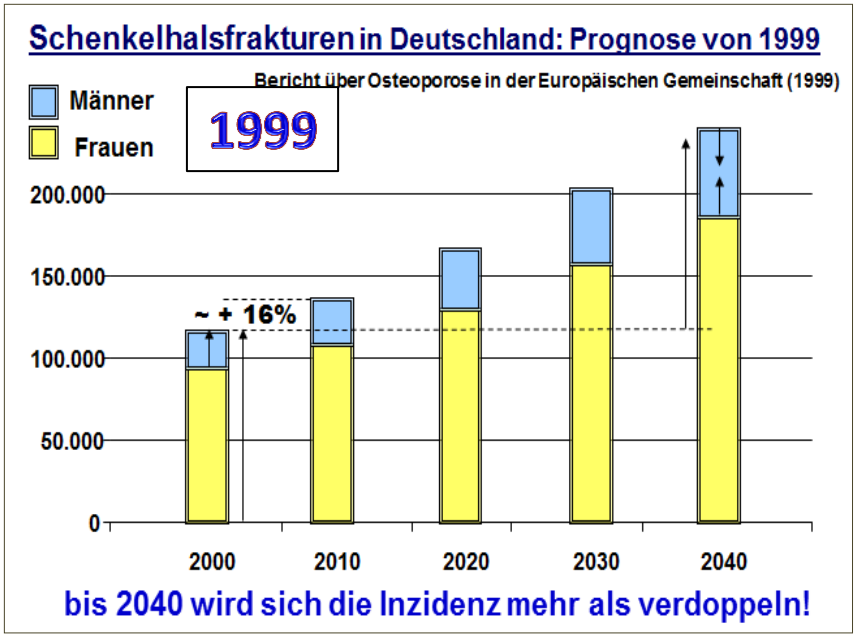
Christiansen C et al.: Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet. 1981 28;1(8218):459-61.

1996



P.Raven et al.: Bone turnover associated with low bone mass; Bone 1996; 19:291





2.

Die Hormon-Ersatz-Therapie für postmenopausale Frauen war eine plausible Alternative

2. **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:**
Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.

Rossow JE et al: *JAMA **2002**; 288:321-333*

WHI Studie 2002: E2-Progesteron-Therapie bei postmenopausalen Frauen (50-79 Jahre)
geht mit erhöhtem Risiko für KHK, Schlaganfall, Thrombose, **Brustkrebs** einher.

Das war das Ende der generellen HRT

2. **Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women:**
Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial.

Rossow JE et al: *JAMA* ***2002****; 288:321-333*

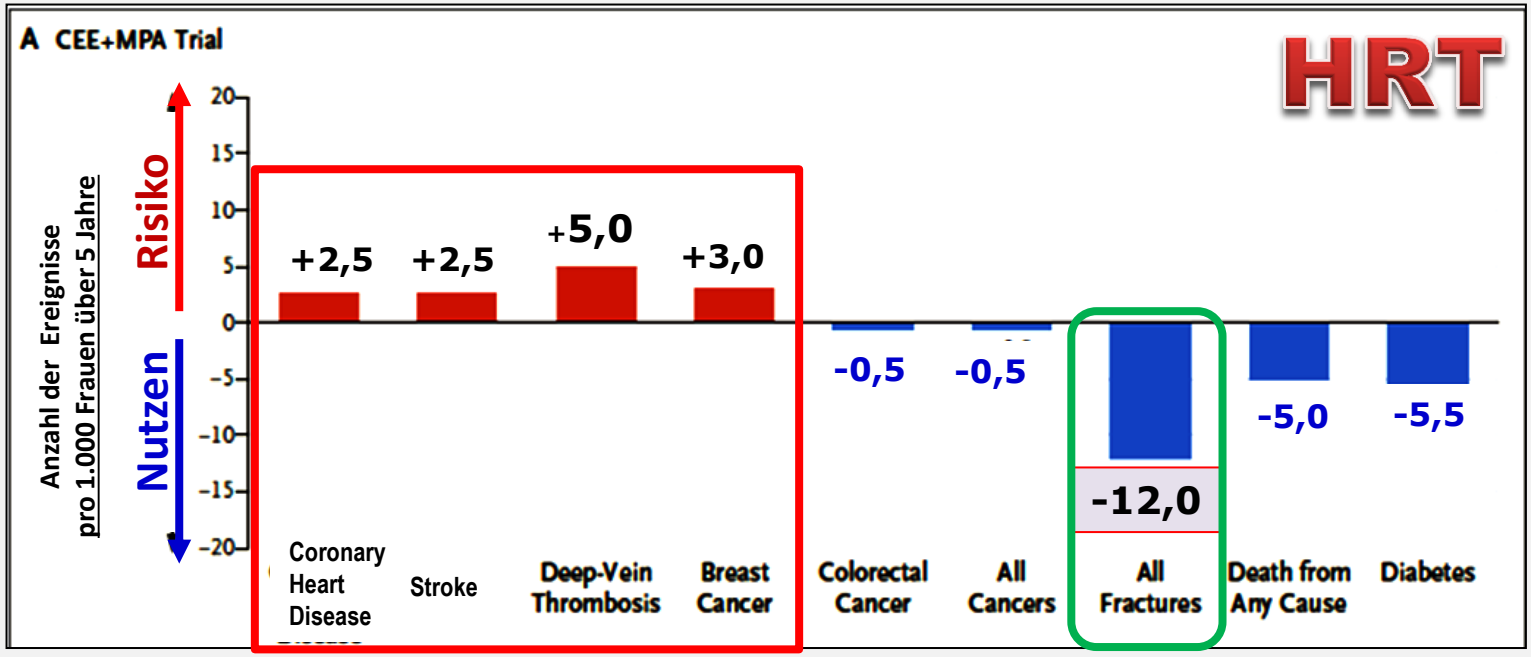
WHI Studie 2002: E2-Progesteron-Therapie bei postmenopausalen Frauen (50-79 Jahre)
geht mit erhöhtem Risiko für KHK, Schlaganfall, Thrombose, **Brustkrebs** einher.

Menopause Management — Getting Clinical Care Back on Track

JoAnn E. Manson, Andrew M. Kaunitz. - N Engl J Med ***2016;*** *374:803-806*

Die Autoren der WHI-Studie bedauern Fehlinterpretation der Studiendaten –
Die Hormonersatzbehandlung in den Wechseljahren –
hat mehr Nutzen als Risiken!

Das etwas überraschende Come Back der HRT

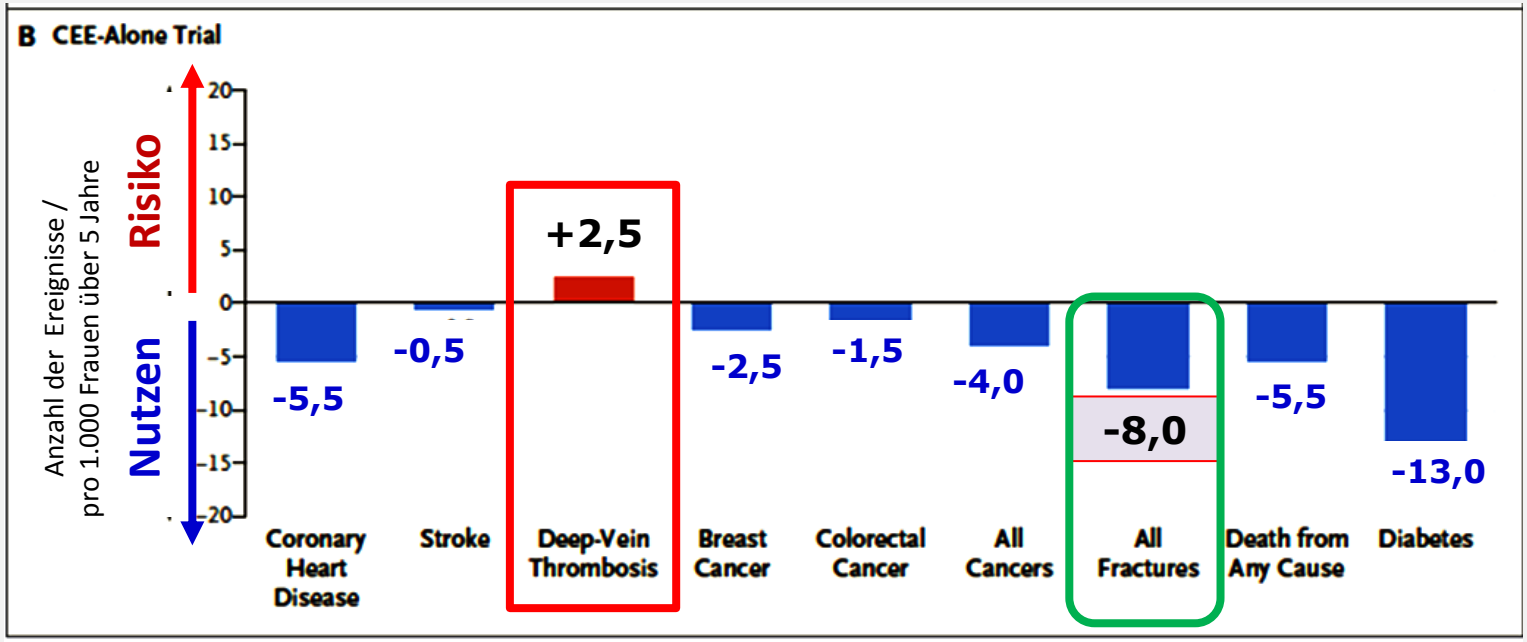


2016

Manson JE; NEJM 2016; 374: 803,

Östrogen-Gestagen Kombination

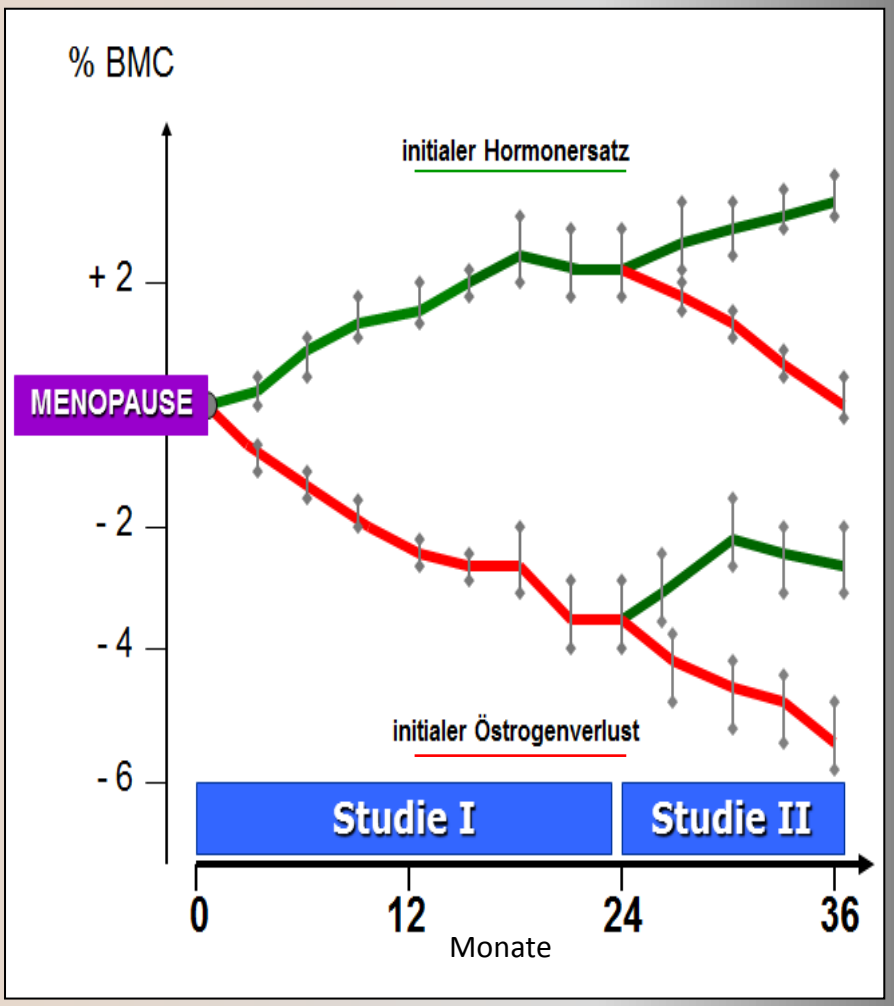
WHI Subanalyse: 50-59 jährige Frauen (über 5 Jahre)



Östrogene allein

z.B. nach Uterus-extirpation

Knochenverlust mit der Menopause –
ein hormonelles Defizit
oder
physiologischer Prozess?

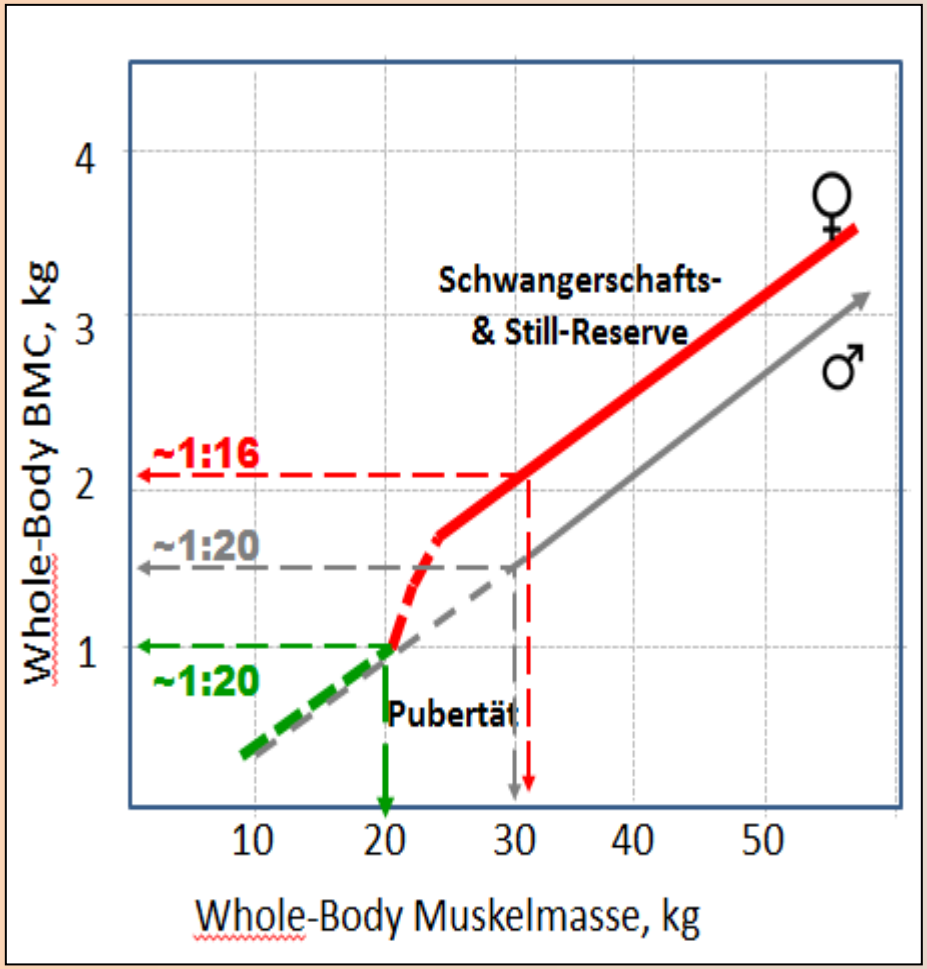


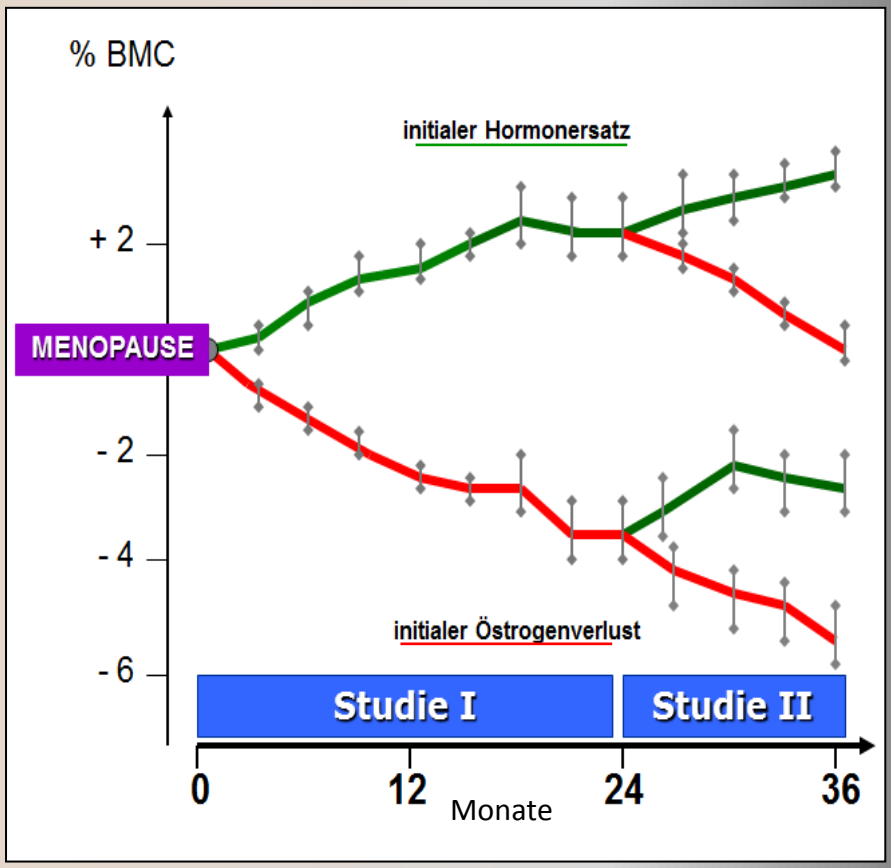
1981

Christiansen C et al.: Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet. 1981 28;1(8218):459-61.

1998

FERRETTI J L et al ; Gender-Related Differences in the Relationship between Densitometric Values of Whole-Body Bone Mineral Content and Lean Body Mass in Humans Between 2 and 87 Years
Bone 1998, 22: 683-690





1981

Christiansen C et al.: Bone mass in postmenopausal women after withdrawal of oestrogen/gestagen replacement therapy. Lancet. 1981 28;1(8218):459-61.

3.

Therapie mit FLUOR

Prevalence of Osteoporosis in High- and Low-Fluoride Areas in North Dakota

Bernstein D S; Sadowsky N, Hegstedt D M, Guri C D, Stare F J.

JAMA. **1966;**198:499-504.

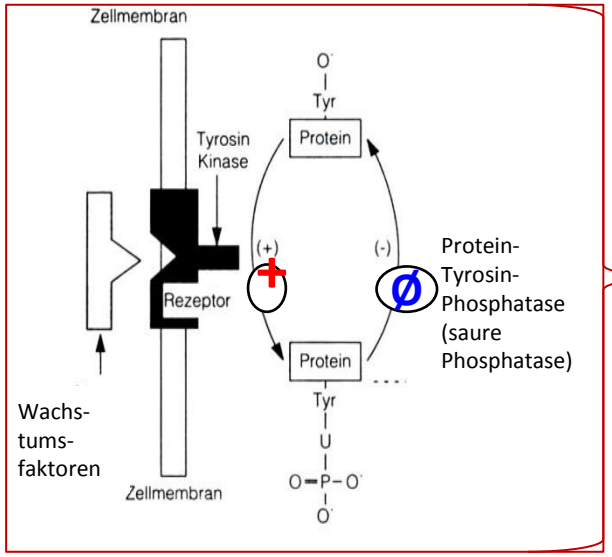
Knochenbildung bei Natriumfluorid-behandlung der Osteoporose.

Reutter FW Pajarola M, Siebenmann R.

Schweiz med. Wochenschr **1968;** 98: 726-727

Duale Wirkung des Fluors auf den Knochen – heute

Growth factors to stimulate bone formation.
*Baylink DJ et al.:J Bone Min Res **1993**; S2, S565–S572*



FLUORID

IGF 1
Wachstumsfaktoren

Membran-rezeptor

Phospho-Tyrosyl-Phosphatase

mitogene Proteinkinase (p44 mapk)

Knochenmineral Hydroxylapatit

Änderung der Kristalllinität *

→ „Fluorapatit“

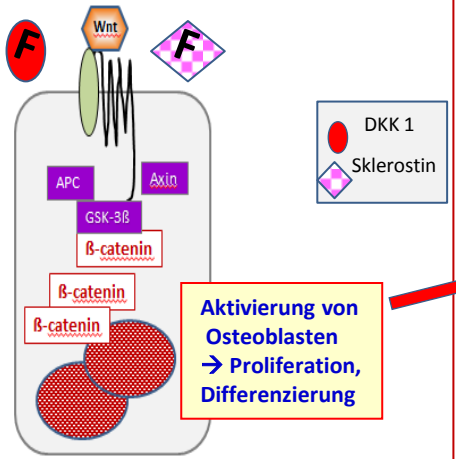
Abbau durch Osteoklasten gehemmt

Osteoblasten-Proliferation

Anbau gesteigert

Kollagen-Matrix-Produktion

Fluor suppremiert DKK1 und Sklerostin, aktiviert damit das Wnt-Signal



Aktivierung von Osteoblasten → Proliferation, Differenzierung

*Suppression of Sclerostin and Dickkopf-1 levels in patients with fluorine bone injury Wang W, et al.; Environmental Toxicology and Pharmacology, **2013;** 35(3):402-7*

*Ringe J D: Osteoporose- Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. Walter de Gruyter Berlin New York **1991,** Abschnitt Fluorid Seite 353-371*

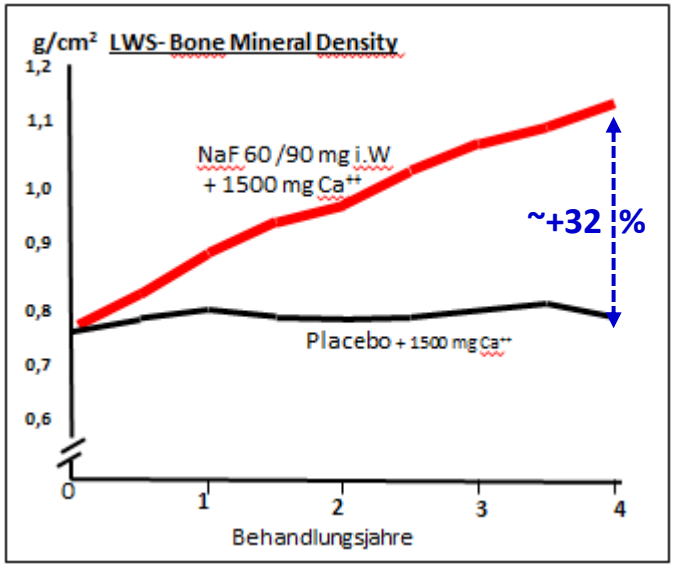
Versuch einer Zulassungsstudie für NaF in den USA

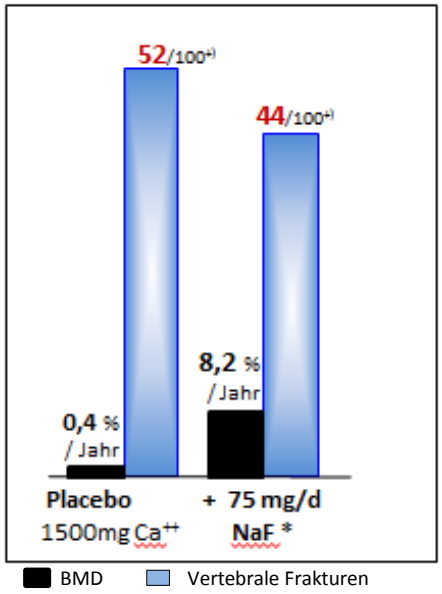
von L Riggs et al. Mayo Clinic Rochester, **1990**

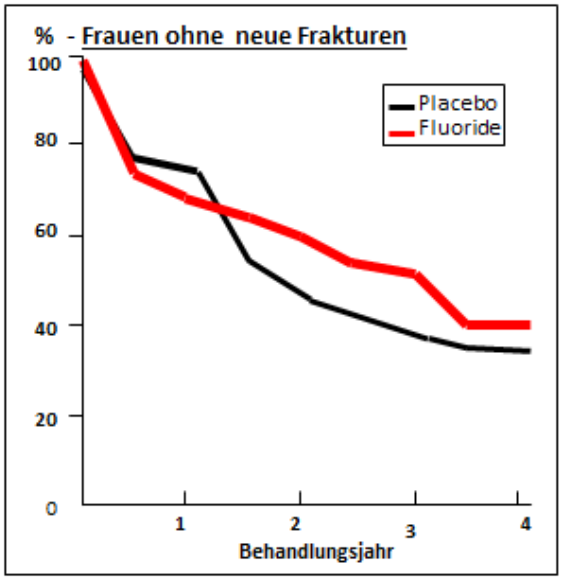
Prospektive, Placebo-kontrollierte 4-Jahresstudie mit 202 postmenopausalen Frauen mit vertebralen Frakturen zu gleichen Teilen : 1500mg Ca^{++}/d +75mg* NaF/d als Verum bzw. 1500mg Ca^{++} /d als Placebo.

**** real*: 60mg und 90 mg NaF als NEC= ohne Magenschutz (2 und 3 Tbl.á 30 mg i.tgl. W.) für 4 Jahre**

Nach 4 Jahren waren 66 Frauen aus der NaF-Gruppe und 69 aus der Placebogruppe auswertbar.







Die Fluortherapie steigert die trabekuläre BMD um ~32% /4 Jahre in der LWS

Die Zahl der neuen vertebralen war in beiden Gruppen ähnlich (163 versus 136/ 4 Jahre),
nonvertebrale Frakturen waren häufiger in der Fluorgruppe

*Riggs BL et al: Effect of fluoride treatment on the frature rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J; Med **1990** 322: 802-809*

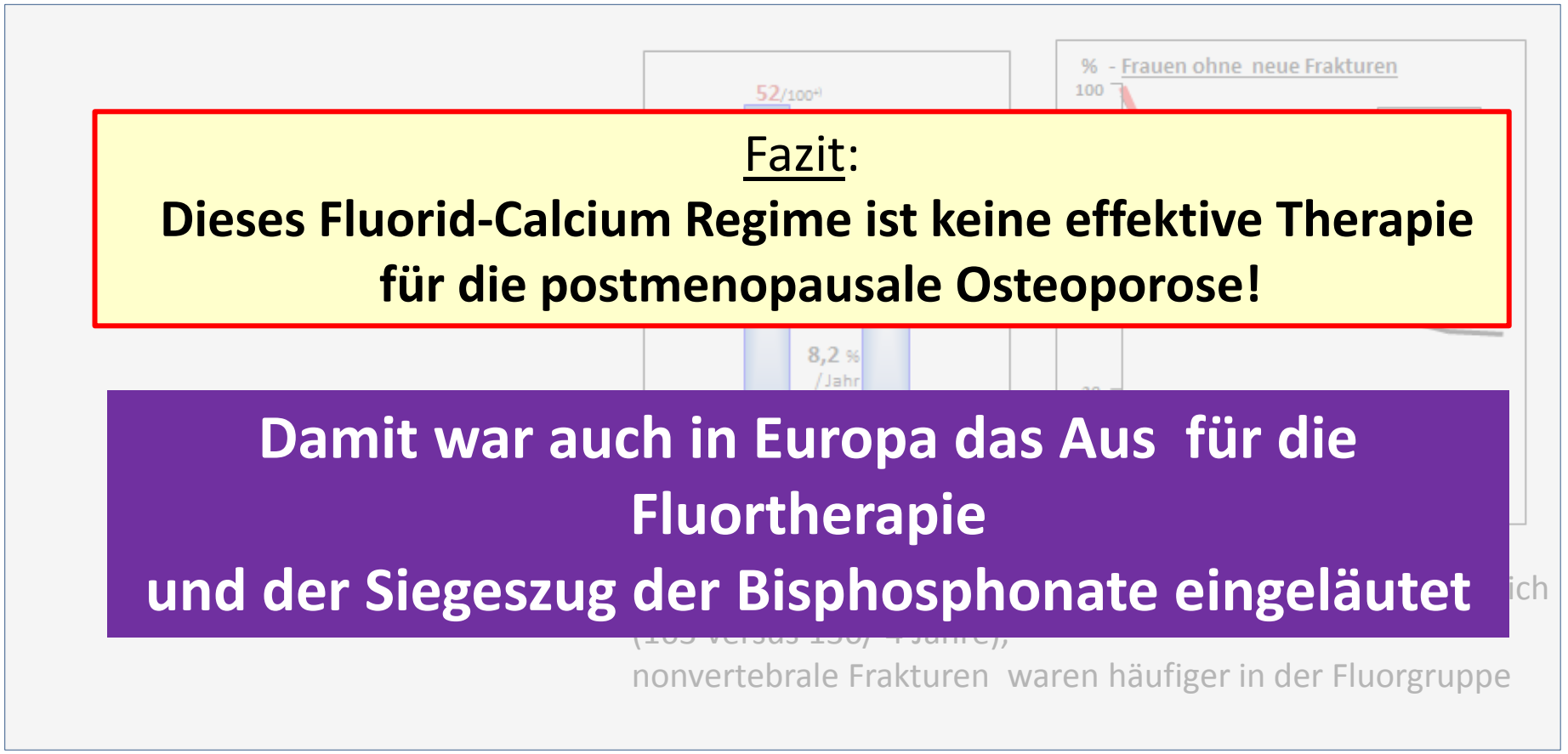
Versuch einer Zulassungsstudie für NaF in den USA

von L Riggs et al. Mayo Clinic Rochester, **1990**

Prospektive, Placebo-kontrollierte 4-Jahresstudie mit 202 postmenopausalen Frauen mit vertebralen Frakturen zu gleichen Teilen : 1500mg Ca^{++}/d +75mg* NaF/d als Verum bzw. 1500mg Ca^{++} /d als Placebo.

**** real:** 60mg und 90 mg NaF als NEC= ohne Magenschutz (2 und 3 Tbl.á 30 mg i.tgl. W.) für 4 Jahre*

Nach 4 Jahren waren 66 Frauen aus der NaF-Gruppe und 69 aus der Placebogruppe auswertbar.



Fazit:

Dieses Fluorid-Calcium Regime ist keine effektive Therapie für die postmenopausale Osteoporose!

Damit war auch in Europa das Aus für die Fluortherapie und der Siegeszug der Bisphosphonate eingeläutet

*Riggs BL et al: Effect of fluoride treatment on the frature rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J; Med **1990** 322: 802-809*

Treatment of symptomatic osteoporosis with fluoride.

John A. Kanis - JAMA , **1993;** 95: 5, Supplement 1, Pages S53–S61

Der internationale Abgesang

Treatment of symptomatic osteoporosis with fluoride.

John A. Kanis - JAMA , **1993;** 95: 5, Supplement 1, Pages S53–S61

- Fluor wird seit > 30 Jahren (1993) für die Behandlung der Osteoporose eingesetzt.
- **Es ist eine der wenigen Substanzen mit deutlichem anabolen Effekt auf das Skelett .**
- Die Behandlung führt zur Zunahme des trabekulären Volumens.

- Trotz langjähriger Erfahrung sind Effektivität und Risiko der Fluorid-Therapie Gegenstand von Kontroversen.
- Das Alter, die Methodologie, der Wirkungsnachweis früherer Studien sind heute nicht mehr akzeptabel sind.

- **Ein weiteres Problem ist die billige, nicht-patentierte NaF-Behandlung und dies in mehreren chemischen Verbindungen .**
- **Dadurch ist es schwierig , für Forscher und Industrie in ein modernes Evaluationsprogramm zu investieren.**

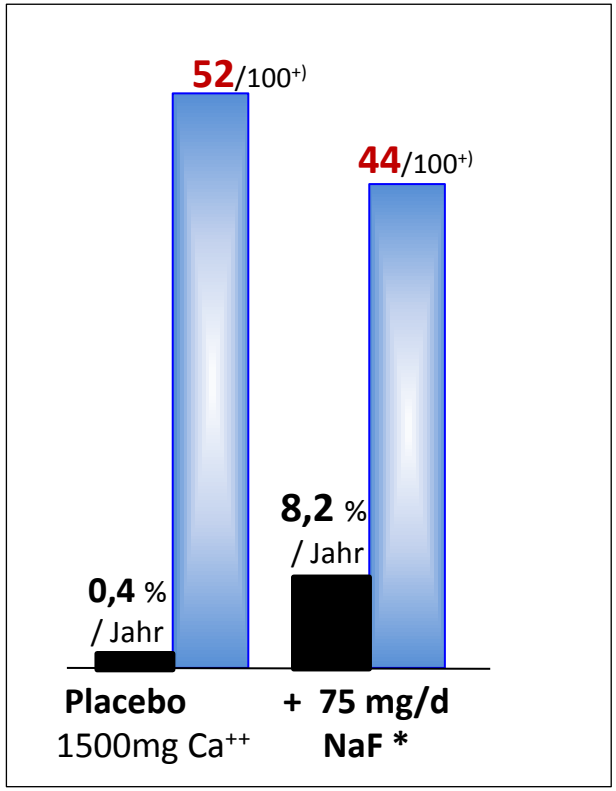
Senkung der Frakturrate unter Natriumfluorid in Relation zur NaF-Dosis und dem BMD-Anstieg

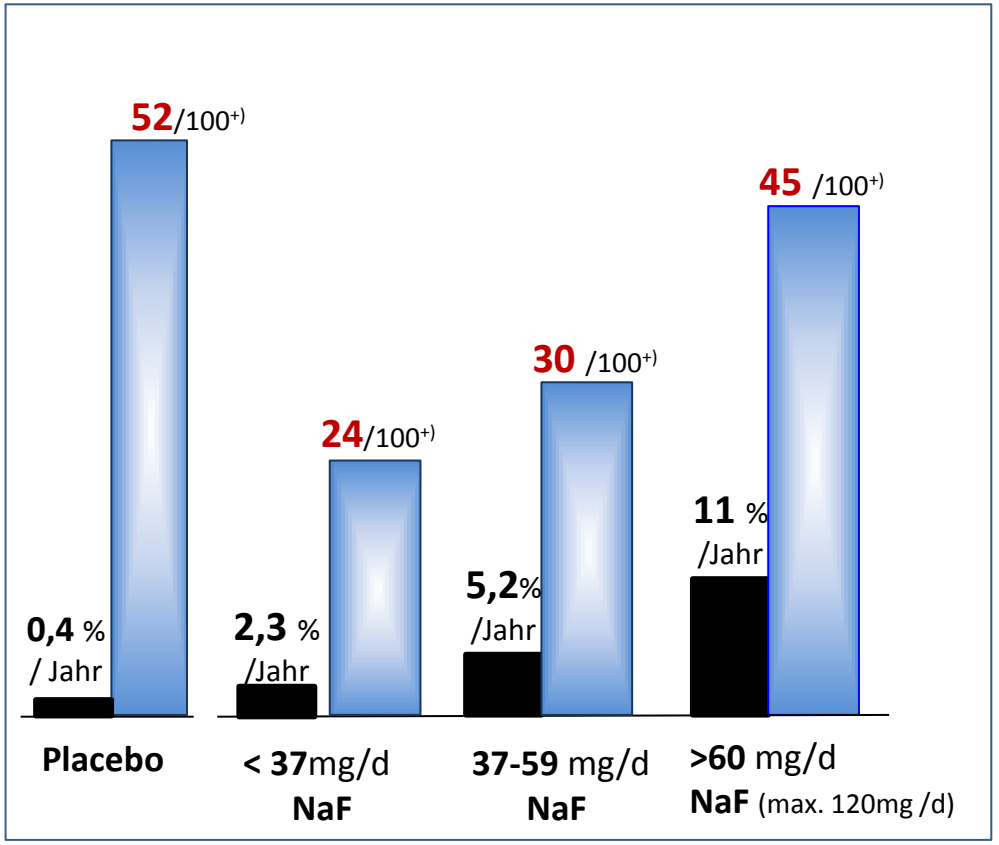
RIGGS 1994 :Neue Anlyse der Daten von 1990

Zunahme der lumbalen BMD [%/Jahr]

Vertebrale Frakturen

+)= n/100 Patientenjahre in der 4-Jahresstudie)





*** real:**

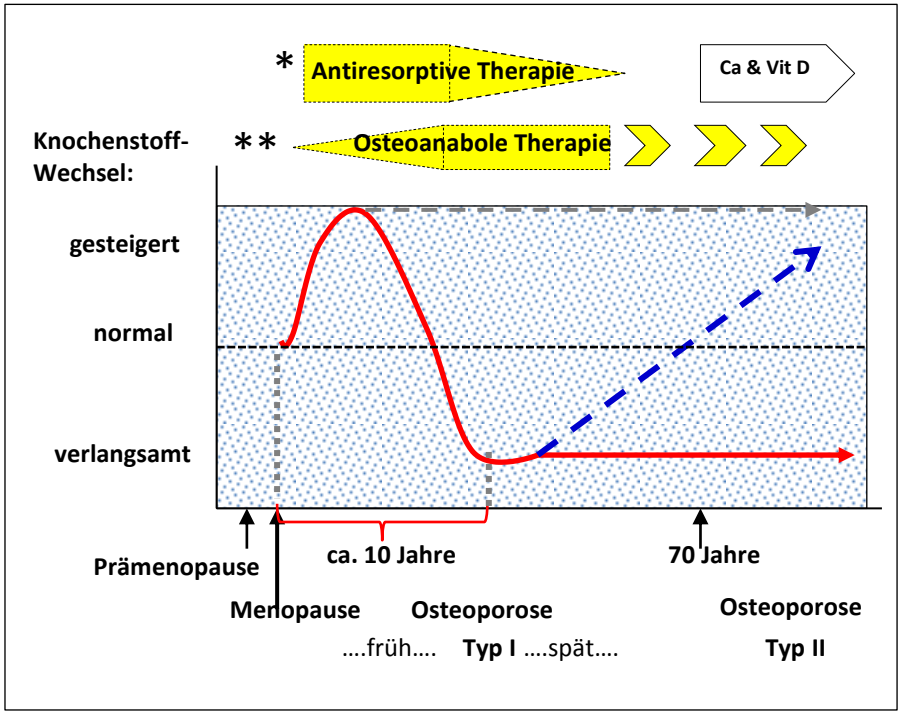
60 mg und 90 mg NaF
im täglichen Wechsel für 4 Jahre
NaF als NEC = ohne Magenschutz

Eine maximale Dichtesteigerung bedingt nicht die optimale Senkung des Frakturrisikos

Riggs BL et al: Clinical trail of fluoride therapy in postmenopausal women: Extended observations and additional analysis, J Bon Min Res 1994; 9:265-275

In Europa wurde die Fluor-Behandlung der Osteoporose zur Standard-Therapie

Prinzip der Medikamentenwahl bei der Osteoporose in Abhängigkeit vom Knochenstoffwechsel.
Nach R. Ziegler 1995



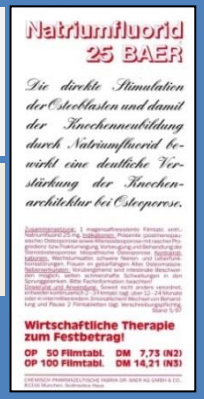
*) 1995 z.B. HRT, Calcitonin, Bisphosphonate

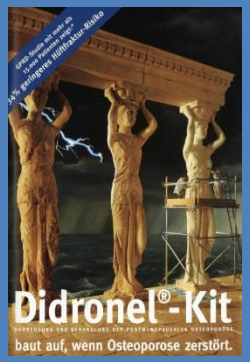
**) 1995 Fluor

1998 -1. Osteologie-Kongress in Jena

TRIDIN
(MonoFluorphosphat)
von Opfermann

Koreberon
NaF 25 mg
von AWD





FLUORIL 500/10aus
Natriumfluorophosphat
Calciumlactogluconat und
-Carbonat + Citronensäure

Zusammenarbeit – unsere Chance

Sehr geehrte Frau Kollegin, sehr geehrter Herr Kollege,
liebe Mitglieder

der Deutschen Gesellschaft für Osteologie (DGO), der Sektion Calcium-regulierende Hormone und Knochenstoffwechsel (CRHUKS) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie, der Orthopädischen Gesellschaft für Osteologie (OGO). Wir haben uns entschlossen, in Partnerschaft mit der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochen- und Mineralstoffwechsels 1998 eine gemeinsame Jahrestagung als Osteologie-Kongreß in Jena zu veranstalten. Wir wollen versuchen, die osteologische Forschung im Herzen Europas zu stimulieren, die interdisziplinäre Zusammenarbeit zu fördern aber auch die Kollegen in der Praxis über neue Trends besser zu informieren.

Das vorliegende Programm spiegelt die Vielfalt der Osteologie, wie sie in den einzelnen Gesellschaften gepflegt wird, wider. Die gewählten Themen bieten sowohl theoretische und experimentelle Osteologie als auch Antworten zu klinisch- bzw. praxisrelevanten Fragen von Knochenerkrankungen in einer für jeden interessanten Mischung an. Es bleibt nun bei Ihnen, zu entscheiden, ob dieses Experiment Bestand haben kann und ob die Zusammenarbeit – unsere Chance ist.

Seien Sie herzlich willkommen zum Osteologie-Kongreß 1998 in Jena.

Mit Ihrem Besuch haben Sie Gelegenheit, zu erleben, was nach der Wende in den neuen Bundesländern auch mit Ihrer Hilfe geschaffen werden konnte.

Doz. Dr. K. Abendroth (Jena)
Tagungspräsident (DGO)

PD Dr. J. Pfeilschifter (Heidelberg)
Co-Präsident der CRHUKS

Dr. S. Götte (Harlaching)
Co-Präsident der OGO

Prof. Dr. G. Leb (Graz)
Co-Präsident – Österreich

Vestergaard P , Jorgensen N R , Schwarz P, Mosekilde L:

Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk – A META-ANALYSIS. *Osteoporosis International* ***2008***; *19:257-268*

Nachbetrachtung

Vestergaard P , Jorgensen N R , Schwarz P, Mosekilde L:

Effects of treatment with fluoride on bone mineral density and fracture risk – A META-ANALYSIS. *Osteoporosis International* ***2008***; *19:257-268*

Fluoride waren wegen des fehlenden Anti-Fraktur-Effektes in Misskredit geraten.
In dieser Metaanalyse von 2.028 Referenzen wird nach einem Fraktur-senkenden Potential der Fluortherapie gesucht.

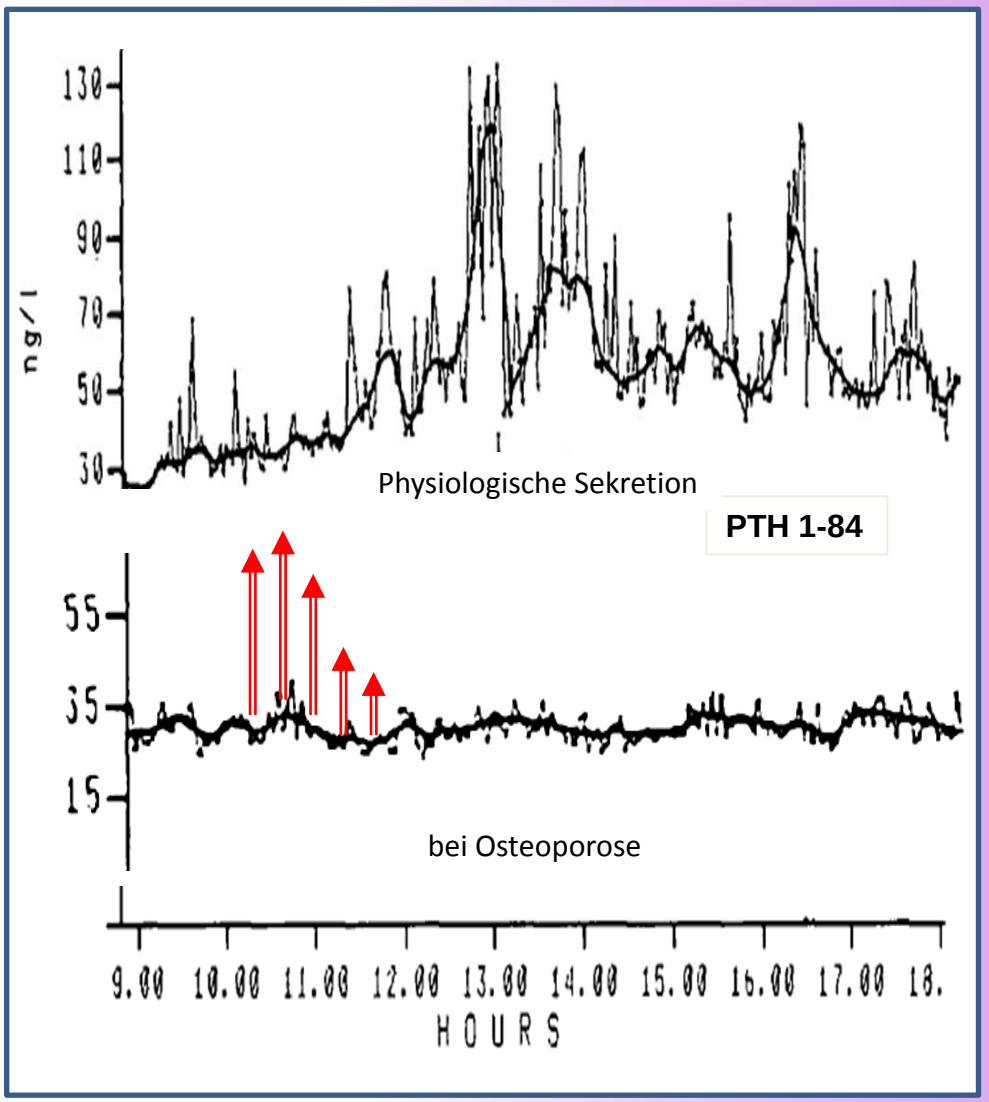
Alle Studien zusammen ergaben aber **keinen signifikanten Effekt**
weder auf das Risiko vertebraler (OR=0,8 / 0,5-1,5)
noch nonvertebraler (OR=0,8/0,5-1,4) Frakturen

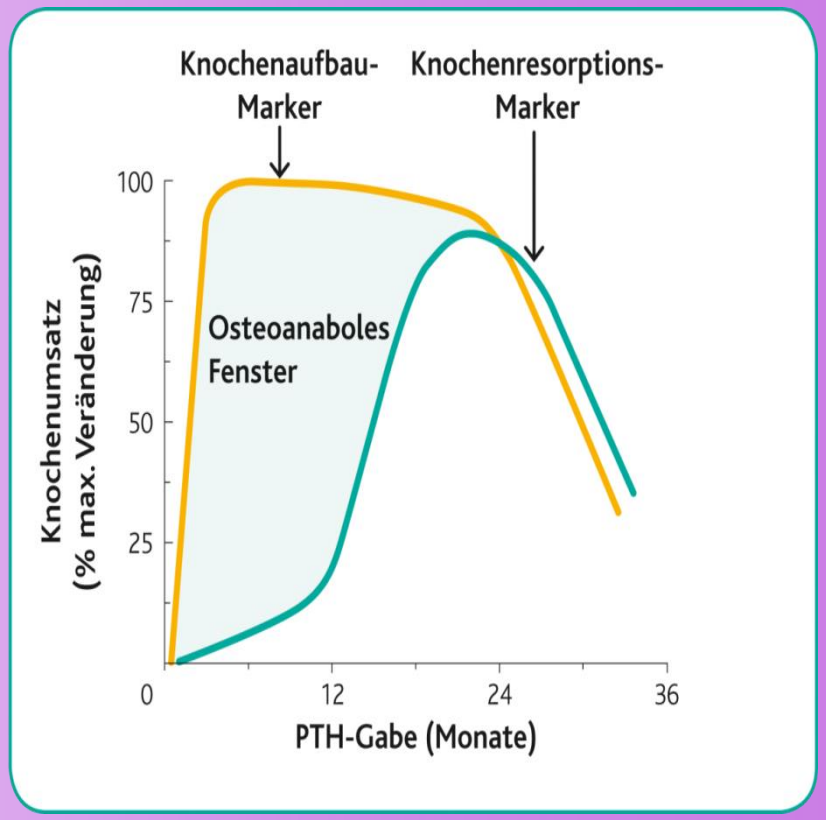
In der Subgruppenanlyse
mit einer täglichen Dosis von <=20mg Fluorid-Equivalent zeigte sich aber eine signifikante Reduktion des Risikos für vertebrale (OR=0,3 / 0,1-0,9)
und für nichtvertebrale (OR=0,5 / 0,3-0,8) Frakturen.!

1989 **Pulsatile PTH-Sekretion** **4.**

Das osteoanaboles Fenster der PTH –Therapie der Osteoporose

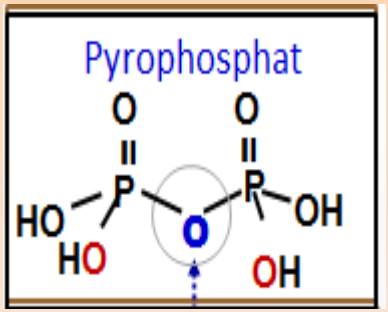
HARMS & HESCH :J Clin Endocrinol Metab 1989; 69:843-851

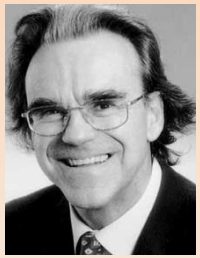




Modifizierte Abb. nach Canalis et al., N Engl J Med 2007; 357: 905-916

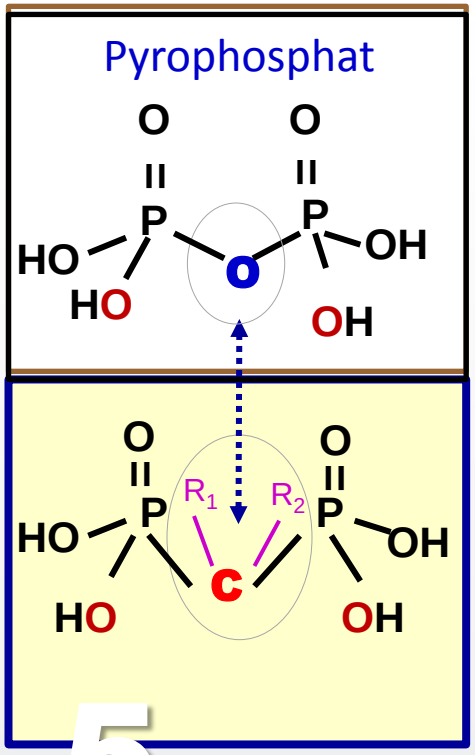
= Gabe von 20 µg Forsteo z.B.

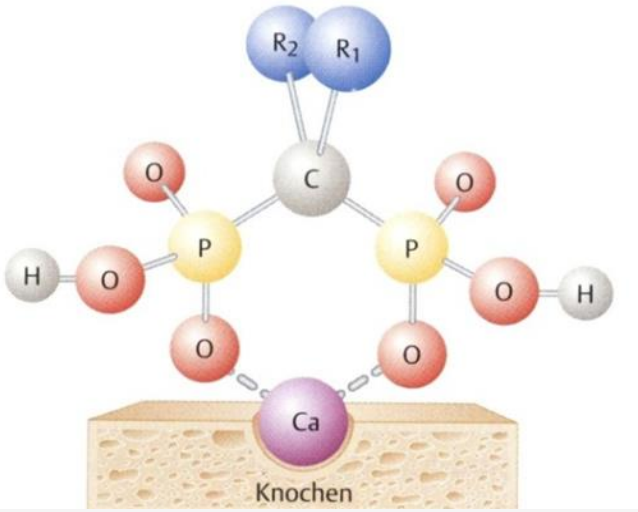




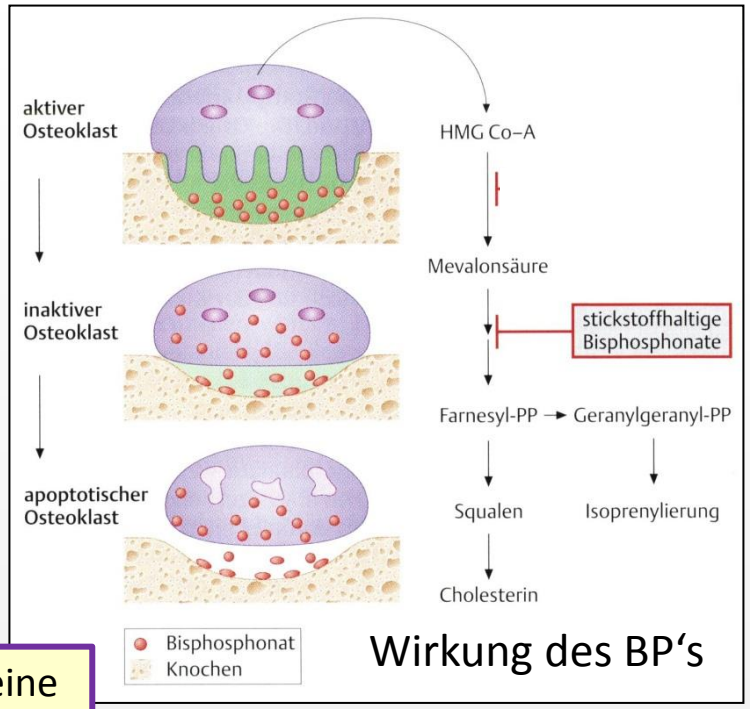
Prof. Herbert Fleisch
*1933- †2007

5. Bisphosphonate





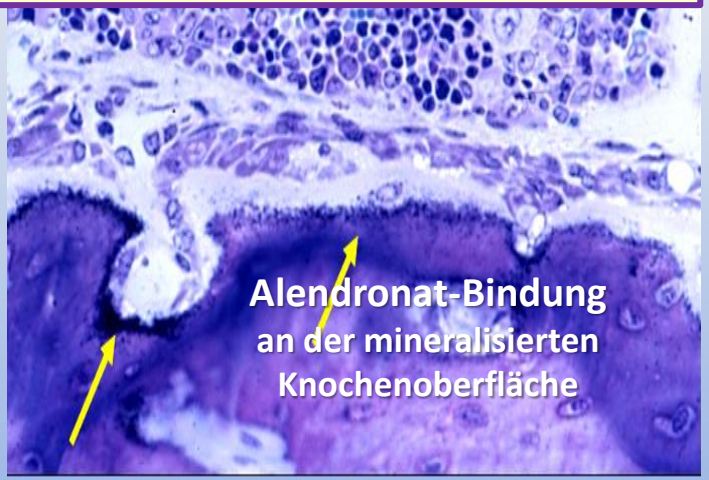
Bisphosphonat

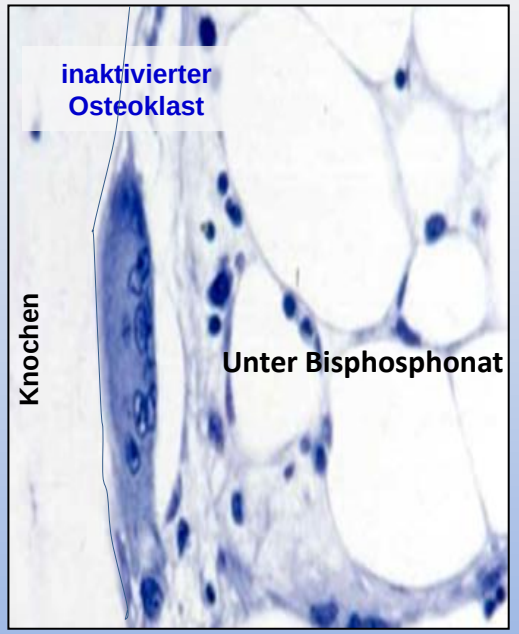


Wirkung des BP‘s

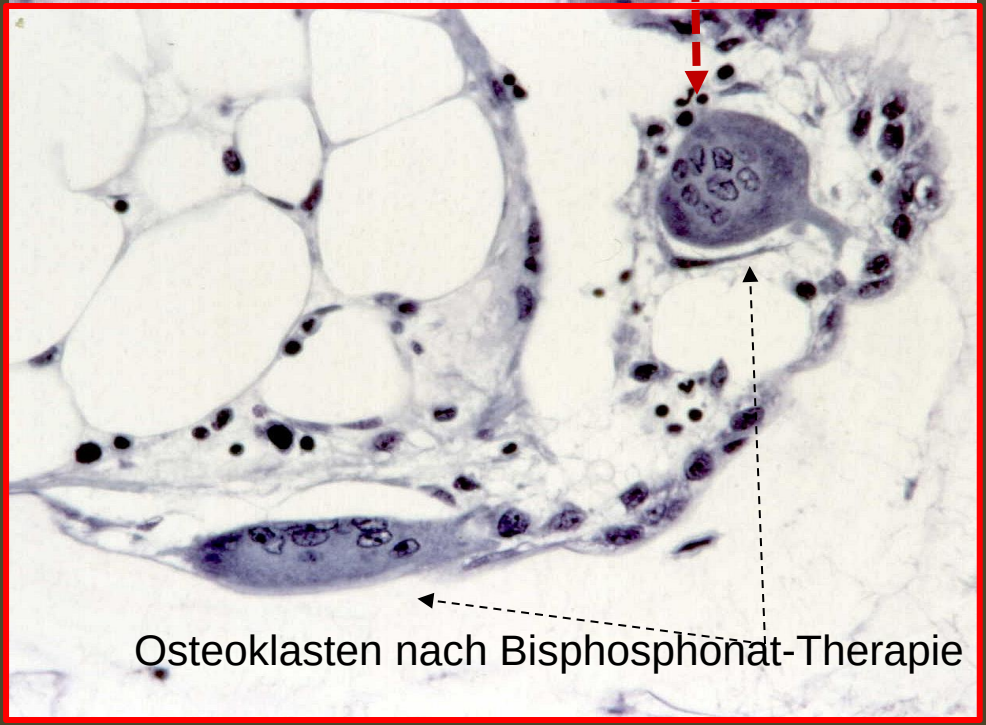
Aber Bei der Osteoporose besteht eine **Minderung der osteoblastischen Anbauvorgänge** gegenüber denen des Abbaus

G.A.POMMER 1925





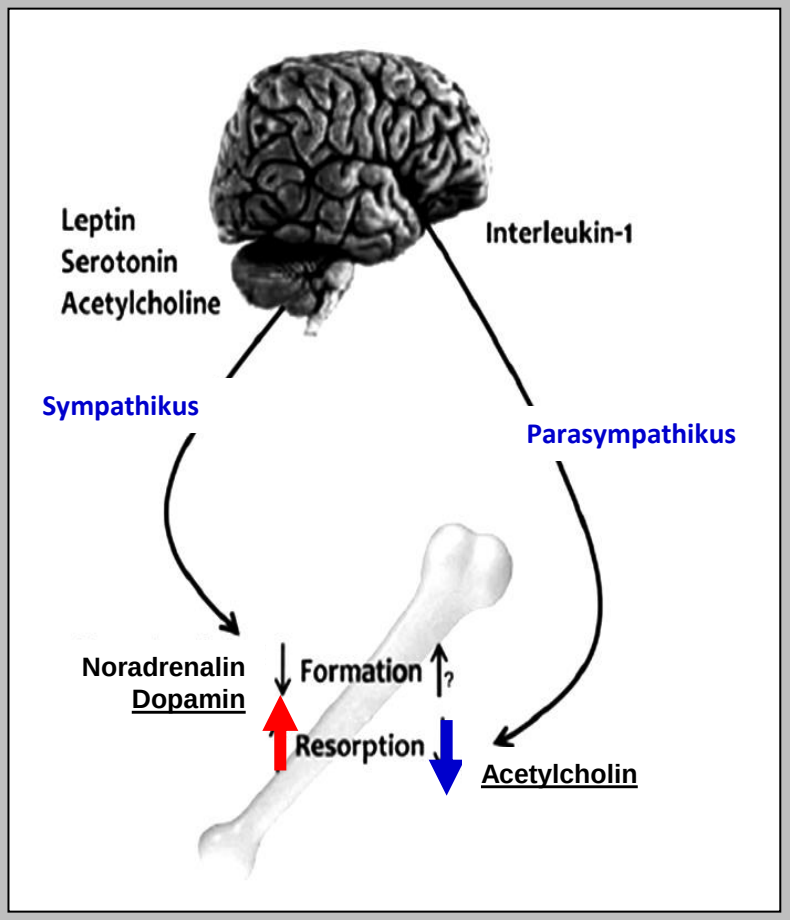
M. PAGET



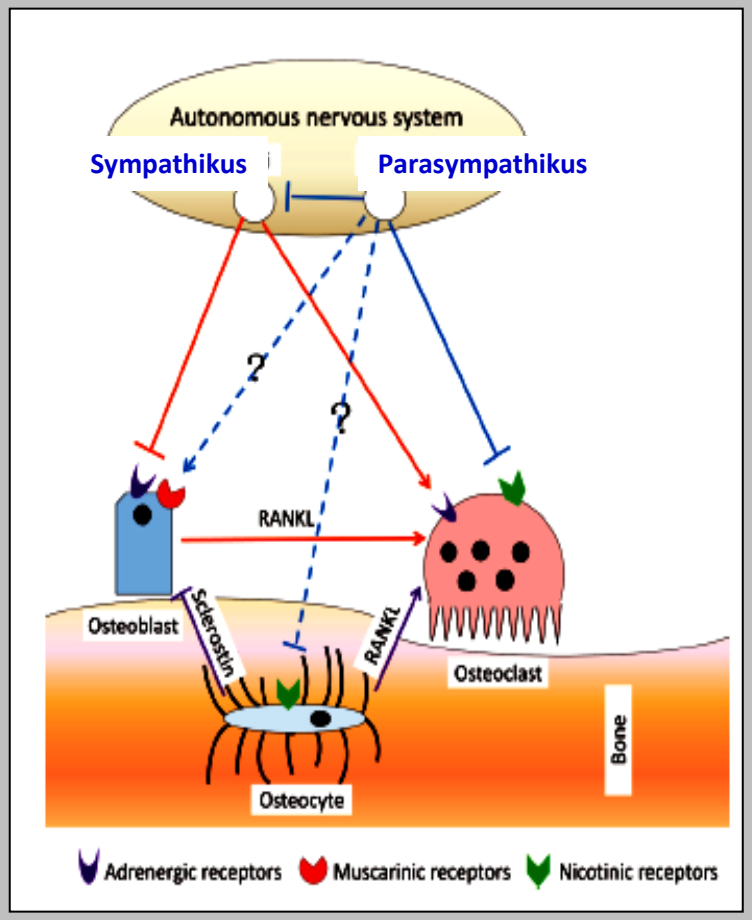
Mosaikstruktur des Knochens

Ein großer Therapie-Erfolg durch Bisphosphonate

Regulation der individuellen Peak Bone Mass durch das autonome Nervensystem.



Modell 1: *A. Bajayo et al . PNAS 2012, 109, 15455*

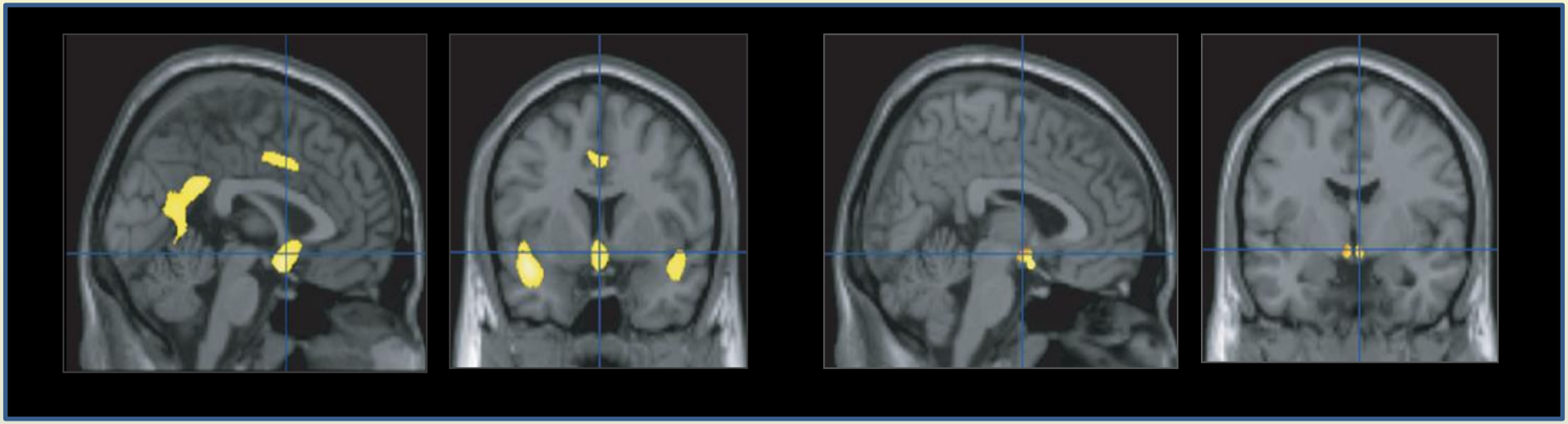


Modell 2: H. Eimar et al. J Musculoskelt Neuronal Interact : 2013, 13 124

Ein Ausfall /eine Reduzierung dieser Regulation z.B. bei der Neurodegeneration kann ein potenzieller Osteoporose- und Fraktur-Risikofaktor sein

Veränderungen im ZNS bei M. Alzheimer und in der Knochendichte

Die Whole-Body-BMD ist im frühen Stadium von M. Alzheimer reduziert und ist assoziiert mit der Hirnatrophie und dem Gedächtnisverlust



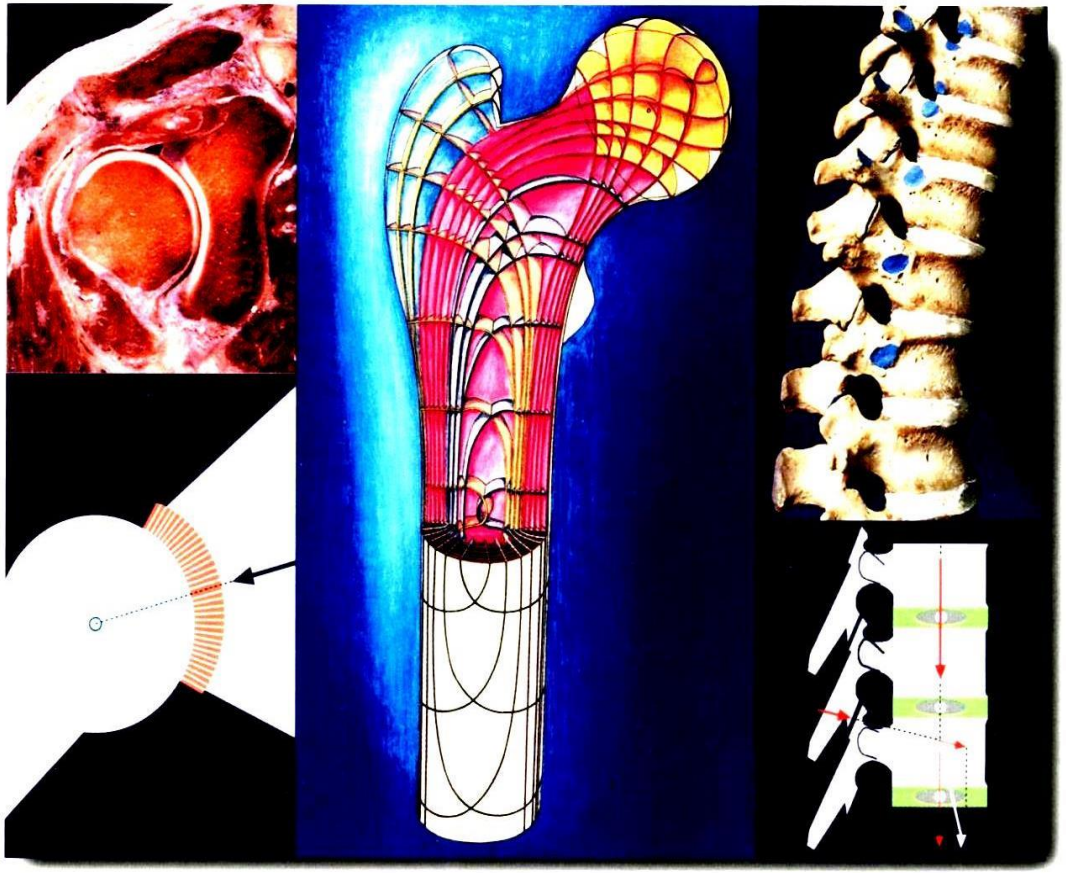
In den gelb markierten Regionen
korreliert beim frühen M. Alzheimer das Volumen der grauen Hirnrinde mit der Whole-Body-BMD:

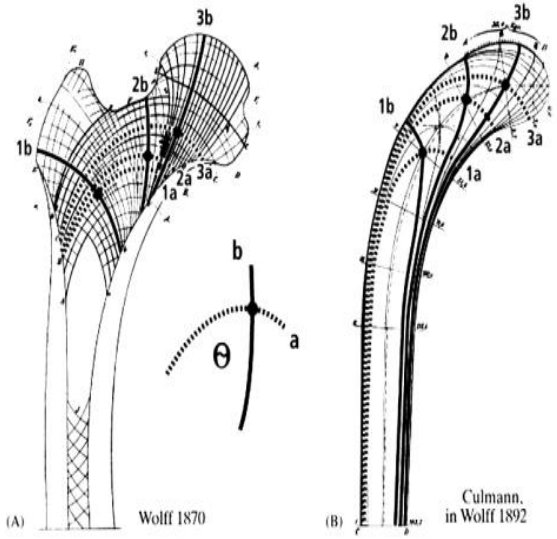
Die „small volume correction analysis“ des Hypothalamus ergab in der **frühen Phase des M. Alzheimer eine signifikant-positive Korrelation zwischen der Whole-Body BMD und dem Hypothalamus-Volumen**

Loskutova *N et.al: Reduced limbic and hypothalamic volumens correlate with bone density in early Alzheimers disease :J Alzheimers Dis* ***2010;***

Biomechanik

Form und Funktion des Bewegungsapparates



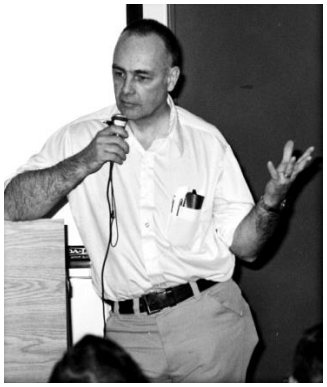


1892 Wolff'sches Transformationsgesetz

...dass sich im Gefolge der Inanspruchnahme der Knochen bestimmte **Umwandlungen der inneren Architektur** und ebenso Bestimmte **sekundäre Umwandlungen der äußeren Form** der betreffenden Knochen vollziehen.

Julius Wolff
1836-1902

Das Frost'sche Mechanostat-Theorem



Harold M Frost
1921 - 2004

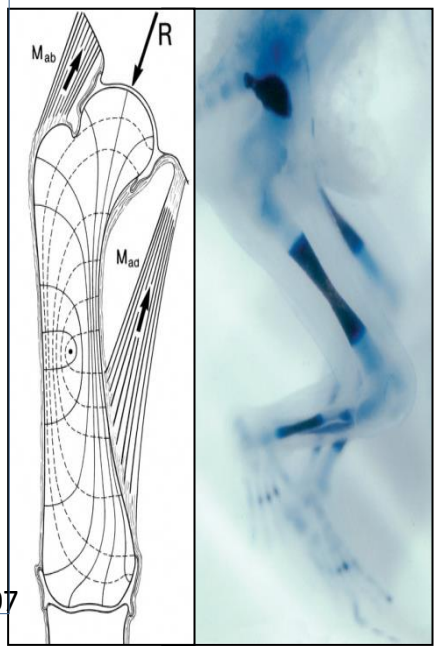
Utah-Paradigma : (1992)

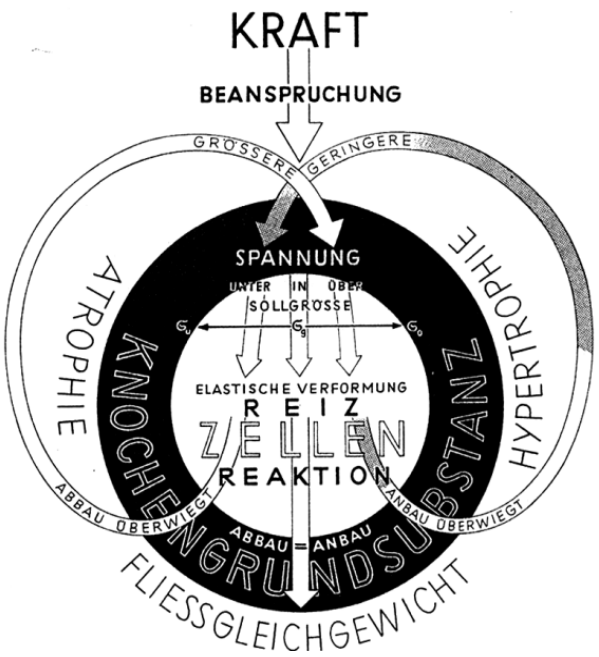
Knochenadaptation und -umbau werden biomechanisch über Verformung der Knochen geregelt und hormonell gesteuert.

Die Stärke der Verformung bestimmt die jeweilige Reaktion des Knochengewebes von Knochen-Anbau **(Modelling),** -Erhaltung **(Remodelling),** -Abbau bis hin zu **Mirko- und Makrofrakturen**.

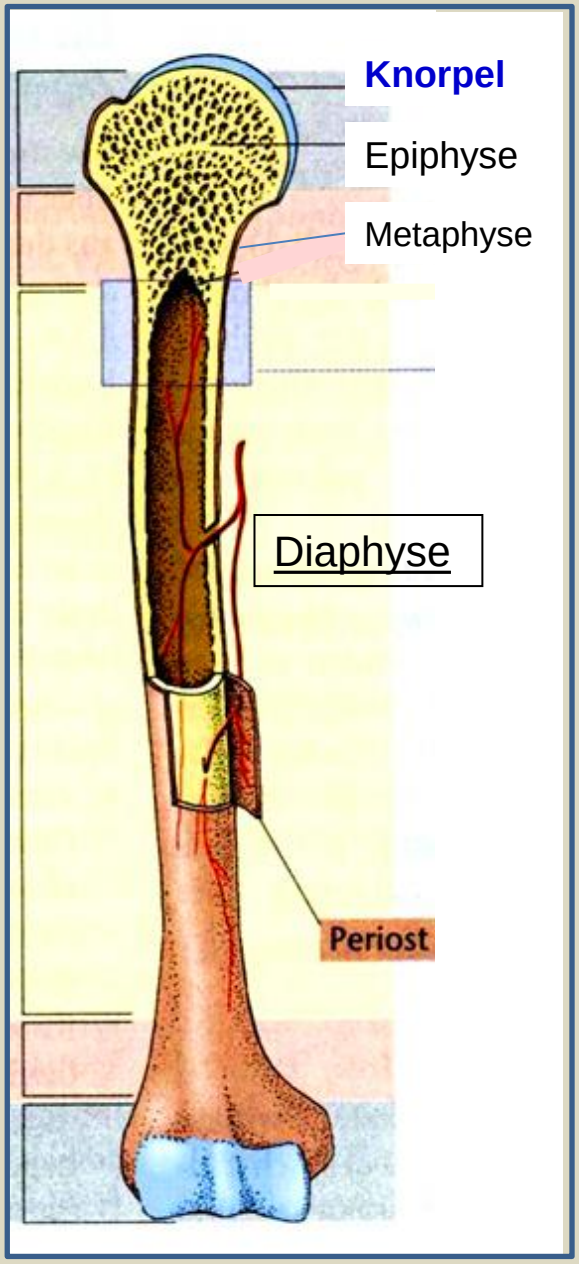
2005

Benno Kummer
*1924 † 2007

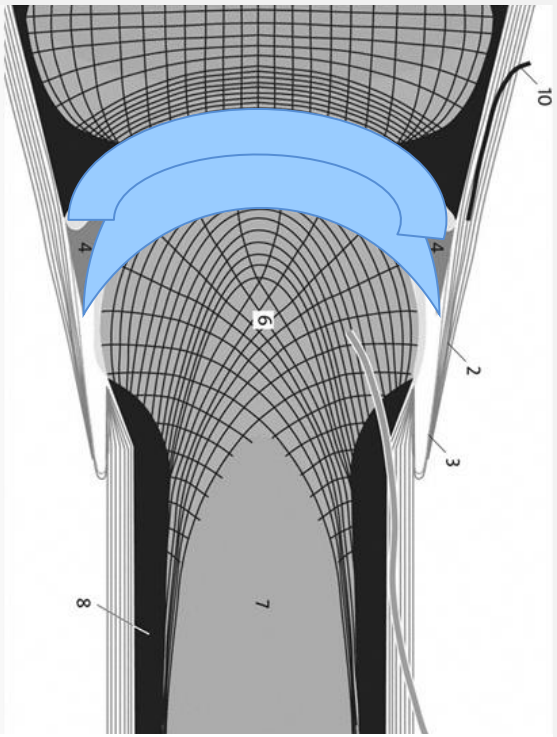




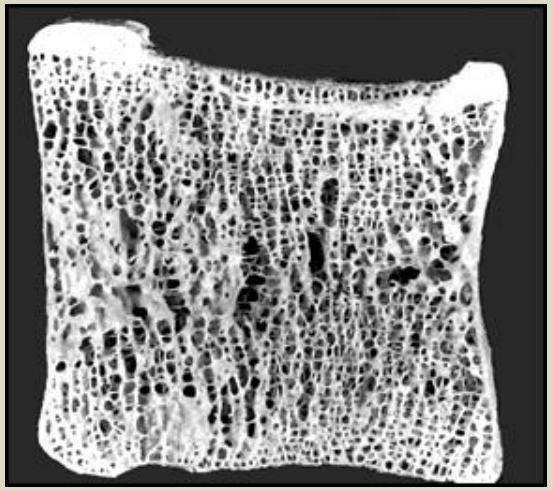
Knochen-Strukturen – Adaptation an die Funktion

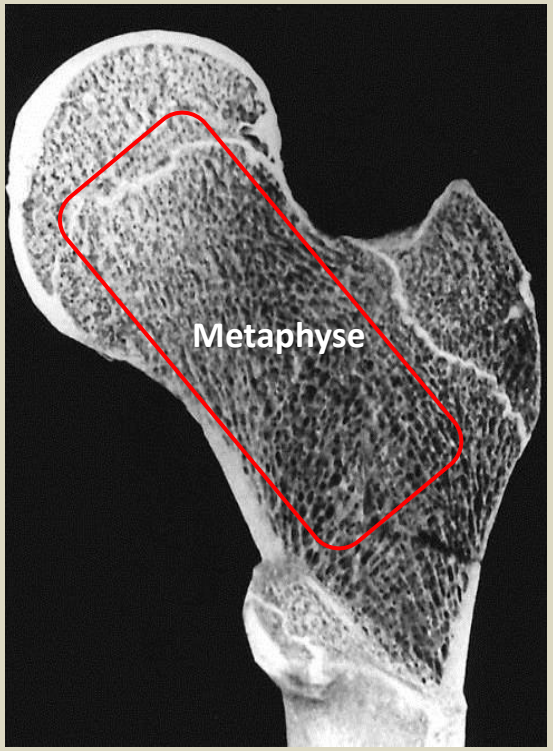


Biomechanische Rolle der Trabekel

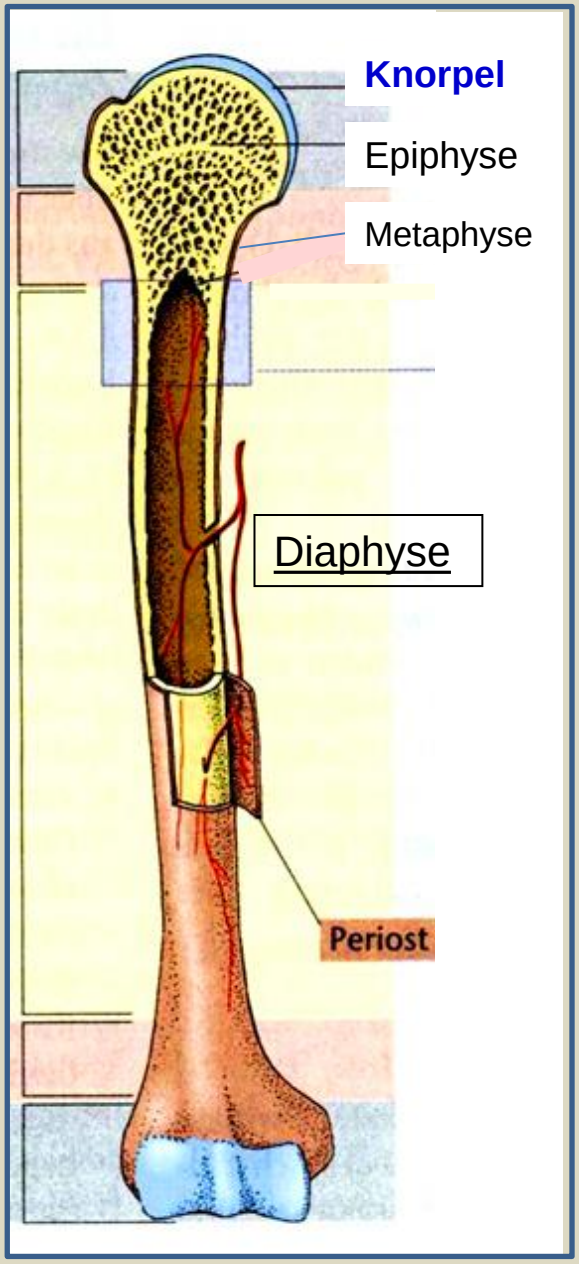


Das Gelenk – mit seinen besonderen Knochenstrukturen

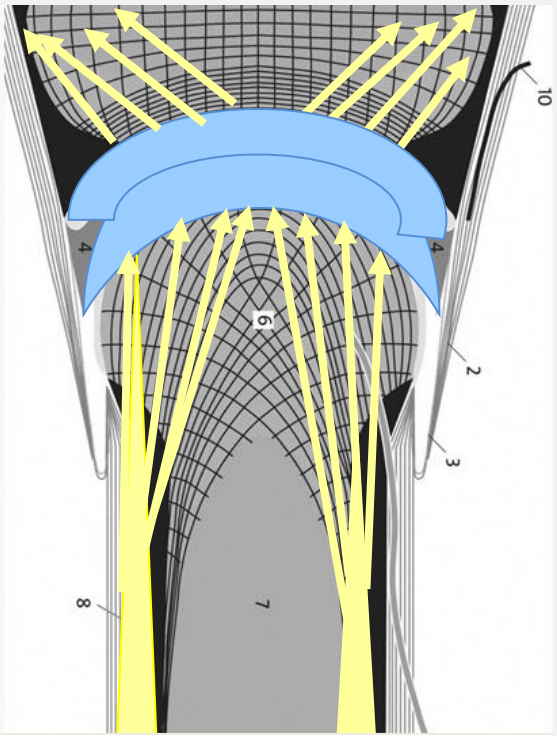




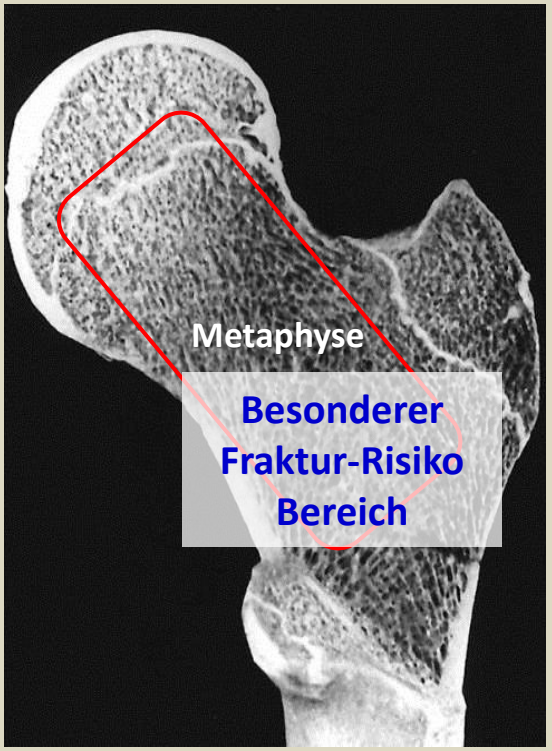
Knochen-Strukturen – Adaptation an die Funktion



Biomechanische Rolle der Trabekel



Für die Kraftübertragung im Gelenk wird das Kompakta-Volumen der Diaphyse auf ein entsprechendes Trabekelvolumen verteilt

→ **damit wird die ~1: 40 geringere Tragfähigkeit des Knorpels erreicht**

H Frost, H Schießl