



AUS DER KLINIK FÜR UNFALL-, HAND- UND WIEDERHERSTELLUNGSSCHIRURGIE,  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK  
DIREKTOR: HERR PROF. DR. MED. T. MITTLMEIER

# EINFLUSS EINES DAUERLAUFTRAININGS (LAUFBAND) AUF DEN OSTEOPOROTISCHEN KNOCHEN DER OVAREKTOMIERTEN C57BL/6J MAUS

INAUGURALDISSERTATION  
ZUR  
ERLANGUNG DES AKADEMISCHEN GRADES  
DOKTOR DER MEDIZIN  
DER UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

VORGELEGT VON  
JULIA SCHMIDT GEB. LATZA | GEB. AM 24.11.1993 IN HEIDE  
AUS DOBIN AM SEE

ROSTOCK | 2024

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00005195](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00005195)



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung - Nicht kommerziell - Keine  
Bearbeitungen 4.0 International Lizenz.

Universität  
Rostock



Traditio et Innovatio



Universitätsmedizin  
Rostock

GUTACHTER: HERR PROF. DR. MED. THOMAS MITTLMEIER, MHBA

KLINIK FÜR UNFALL-, HAND- UND WIEDERHERSTELLUNGSSCHIRURGIE,  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

GUTACHTER: FRAU PROF. DR. BRIGITTE MÜLLER-HILKE

INSTITUT FÜR IMMUNOLOGIE  
UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK

GUTACHTER: HERR UNIV.-PROF. DR.MED. KLAUS-DIETER SCHASER

UNIVERSITÄTSCENTRUM FÜR ORTHOPÄDIE, UNFALL- & PLASTISCHE CHIRURGIE  
UNIVERSITÄTSKLINIKUM CARL GUSTAV CARUS DRESDEN

JAHR DER EINREICHUNG: 2024

JAHR DER VERTEIDIGUNG: 2025

DOKTORARBEIT

UNIVERSITÄTSMEDIZIN ROSTOCK



Die Ergebnisse dieser Dissertation sind teilweise auch publiziert unter:

*Julia Latza, Maresa Otte, Tobias Lindner, Dagmar-Christiane Fischer, Sven Bruhn, Robin Hollinski, Mareike Warkentin, Thomas Mittlmeier und Brigitte Müller-Hilke*

**Interval Training Is Not Superior to Endurance Training With Respect to Bone Accrual of Ovariectomized Mice**

In: Front. Physiol., 09 September 2020 | <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01096>

**INHALTSVERZEICHNIS**

---

<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>IV</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>V</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>VI</b>
<b>1. EINLEITUNG</b> .....	<b>1</b>
1.1 OSTEOPOROSE DES MENSCHEN.....	1
1.1.1 DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE .....	1
1.1.2 DIAGNOSTIK, THERAPIE UND ALLGEMEINE PRÄVENTION.....	4
1.2 SPORT ALS OSTEOPOROSEPROPHYLAXE .....	7
1.3 DAS LAUFBANDTRAINING .....	8
1.4 DIE C57BL/6J MAUS .....	9
<b>2. ZIELE DER ARBEIT</b> .....	<b>11</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>13</b>
3.1 MATERIAL, GERÄTE, SOFTWARE.....	13
3.2 VERSUCHSTIERE UND HALTUNG .....	15
3.3 GRUPPENEINTEILUNG .....	16
3.4 OSTEOPOROSEMODELL .....	16
3.5 OVAREKTOMIE – OPERATIVE TECHNIK .....	16
3.6 TRAININGSMODELL .....	17
3.7 GEWÖHNUNG .....	18
3.8 AUGMENTATION RUN TEST (ART) .....	20
3.9 POLYCHROME SEQUENZMARKIERUNG .....	21
3.10 MAGNET RESONANZ TOMOGRAFIE (MRT).....	21
3.11 PRÄPARATION .....	22
3.12 PRÄPARATE .....	23
3.13 MIKRO-COMPUTERTOMOGRAFIE (μCT).....	23
3.13.1 FEMUR .....	24
3.13.2 TIBIA .....	26
3.13.3 UNTERSUCHTE PARAMETER.....	27

3.14	BIEGETESTUNG .....	29
3.15	FLUORESZENZMIKROSKOPIE .....	31
3.16	STATISTISCHE AUSWERTUNG .....	33
<b>4.</b>	<b>ERGEBNISSE</b> .....	<b>34</b>
4.1	DIE GEWICHTSENTWICKLUNG DER MÄUSE VERLIEF PHYSIOLOGISCH .....	34
4.2	REGELMÄßIGES LAUFBANDTRAINING STEIGERTE DIE LAUFGESCHWINDIGKEIT .....	35
4.3	DAS LAUFBANDTRAINING ERHÖHTE DAS MUSKELVOLUMEN .....	35
4.4	DIE OVAREKTOMIE BEWIRKTE VERRINGERTE UTERUSGEWICHTE .....	36
4.5	KNOCHENPARAMETER VIA MIKRO-COMPUTERTOMOGRAFIE .....	37
4.5.1	KNOCHENPARAMETER DER FEMORA .....	37
4.5.1.1	KORTIKAL - DAS LAUFTRAINING VERURSACHT EINE ABNAHME DER CS.TH ...	37
4.5.1.2	TRABEKULÄR - DAS LAUFTRAINING REDUZIERTE DIE KNOCHENDICHTE AM PROX. FEMUR .....	40
4.5.2	KNOCHENPARAMETER DER TIBIAE .....	42
4.5.2.1	KORTIKAL - DIE OVX FÜHRTE DISTAL ZUR REDUKTION VON B.AR/T.AR UND BV/TV .....	42
4.5.2.2	TRABEKULÄR - DAS LAUFTRAINING BEWIRKTE EINEN TENDENZIELLEN ERHALT DES TRABEKULÄREN KNOCHENS .....	44
4.6	DAS LAUFTRAINING BEDINGTE EINE VERRINGERTE BIEGEFESTIGKEIT DES FEMURS BEI GESTEIGERTER VERFORMUNG .....	46
4.7	DAS LAUFTRAINING KOMPENSIERTE EINE OVX-INDUZIERT ERHÖHUNG DER MINERALISIERUNGSRATE NICHT .....	46
4.8	DAS ELASTIZITÄTSMODUL UND DIE KNOCHENDICHTE KORRELIERTEN MITEINANDER .....	48
<b>5.</b>	<b>DISKUSSION</b> .....	<b>49</b>
5.1	DISKUSSION DER METHODIK .....	50
5.1.1	DAS TIERMODELL WAR ZUR UNTERSUCHUNG DER OVX- UND DAUERLAUFEINFLÜSSE GEEIGNET, ABER DIE GRUPPENGROÖßE WAR ZU KLEIN GEWÄHLT .....	50
5.1.2	DIE OVAREKTOMIE INDUZIERT OSTEOPOROTISCHE KNOCHENVERÄNDERUNGEN .....	52
5.1.3	DIE UNTERSUCHUNGSMETHODEN BILDEN DIE VERÄNDERUNGEN DER MUSKULOSKELETTALEN EINHEIT NACH OVX UND LAUFTRAINING UMFASSEND AB .....	54
5.2	DISKUSSION DER ERGEBNISSE .....	56

5.2.1	DIE MÄUSE ENTWICKELTEN SICH PHYSIOLOGISCH .....	56
5.2.2	DAS LAUFBANDTRAINING HATTE EINEN POSITIVEN EINFLUSS AUF DAS KARDIOPULMONALE SYSTEM UND INDUZIERT EINE MUSKELHYPERTROPHIE .....	57
5.2.3	DISKUSSION DER $\mu$ CT-ERGEBNISSE - DER DAUERLAUF ZEIGTE KONTROVERSE EFFEKTE AUF DIE KNOCHENMIKROARCHITEKTUR .....	57
5.2.4	DAS LAUFTRAINING FÜHRTE ZU EINER STEIGERUNG DER ELASTISCHEN EIGENSCHAFTEN DES FEMURS BEI VERMINDERUNG DER BIEGEFESTIGKEIT .....	60
5.2.5	DIE REDUKTION DER KORTIKALEN DICKE FÜHRTE ZU EINER ABNAHME DER BIEGEFESTIGKEIT.....	61
5.2.6	DIE OVX-INDUZIERT ERHÖHUNG DER MINERALISIERUNGSRATE WURDE VOM LAUFBANDTRAINING NICHT KOMPENSIERT.....	62
5.3	LIMITATIONEN – DIE ANALYSE VON SERUMPROBEN SOLLTE ZUR BEURTEILUNG DES KNOCHENMETABOLISMUS ERGÄNZT WERDEN .....	62
<b>6.</b>	<b>FAZIT UND AUSBLICK .....</b>	<b>64</b>
<b>7.</b>	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>VII</b>
<b>8.</b>	<b>ANHANG .....</b>	<b>XXIII</b>
<b>9.</b>	<b>THESEN .....</b>	<b>XLV</b>
<b>10.</b>	<b>DANKSAGUNG.....</b>	<b>XLVII</b>
<b>11.</b>	<b>LEBENS LAUF .....</b>	<b>XLVIII</b>
<b>12.</b>	<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....</b>	<b>XLIX</b>

**ABBILDUNGSVERZEICHNIS**

---

ABBILDUNG 1: LAUFBANDMODALITÄTEN .....	18
ABBILDUNG 2: ABLAUSCHEMA DES VERSUCHS .....	18
ABBILDUNG 3: LAUFBANDAUFBAU .....	19
ABBILDUNG 4: AUGMENTATION RUN TEST.....	20
ABBILDUNG 5: MRT-SCHNITTBILD MIT DARSTELLUNG DES M. QUADRICEPS FEMORIS.....	22
ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN FEMURREGIONEN .....	25
ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN TIBIAREGIONEN .....	26
ABBILDUNG 8: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES KORTIKALEN KNOCHENS .....	27
ABBILDUNG 9: BEISPIELHAFTE DARSTELLUNG DER TRABEKELSTRUKTUR IM DISTALEN FEMUR. 28	
ABBILDUNG 10: POSITION DES FEMURS IM AUFBAU DER PRÜFMASCHINE .....	29
ABBILDUNG 11: EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG EINES BRUCHPROTOKOLLS .....	30
ABBILDUNG 12: EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG DER FLUORESCENZMIKROSKOPISCHEN AUFNAHMEN DER PROXIMALEN, LINKEN TIBIA NACH INTRAPERITONEALER INJEKTION VON TETRA- UND DEMECLOCYCLIN .....	32
ABBILDUNG 13: DIE KÖRPERGEWICHTE ENTWICKELTEN SICH PHYSIOLOGISCH .....	34
ABBILDUNG 14: DIE LAUFGESCHWINDIGKEIT DER MÄUSE WURDE DURCH DAS LAUFBANDTRAINING GESTEIGERT .....	35
ABBILDUNG 15: DIE MUSKELVOLUMINA NAHMEN DURCH DAS LAUFTRAINING ZU.....	36
ABBILDUNG 16: DIE OVAREKTOMIE SORGTE FÜR REDUZIERTE UTERUSGEWICHTE .....	37
ABBILDUNG 17: DAS LAUFTRAINING FÜHRTE ZU EINER REDUKTION DER Cs.Th AN ALLEN LOKALISATIONEN DES FEMURS .....	38
ABBILDUNG 18: DIE OVAREKTOMIE UND DAS LAUFTRAINING REDUZIERTEN DIE TRABEKULÄRE BMD IM FEMUR .....	40
ABBILDUNG 19: DIE OVAREKTOMIE FÜHRTE IM DISTALEN FEMUR ZUR EXPANSION DER TRABEKELABSTÄNDE .....	42
ABBILDUNG 20: DIE OVAREKTOMIE REDUZIERTE DIE TRABEKULÄRE KNOCHENDICHTE DER PROXIMALEN TIBIA .....	44
ABBILDUNG 21: DIE OVAREKTOMIE FÜHRTE IN DER PROXIMALEN TIBIA ZUR EXPANSION DER TRABEKELABSTÄNDE .....	45
ABBILDUNG 22: DAS LAUFTRAINING VERRINGERTE DIE BIEGEFESTIGKEIT DES FEMURS BEI GESTEIGERTER VERFORMUNG.....	47
ABBILDUNG 23: DIE OVAREKTOMIE FÜHRTE ZUR STEIGERUNG DER MINERALISIERUNGSRATEN .	47

## TABELLENVERZEICHNIS

TABELLE 1:	VERWENDETE MATERIALIEN, GERÄTE UND SOFTWARE .....	13
TABELLE 2:	GRUPPENEINTEILUNG .....	17
TABELLE 3:	ABLAUF DER EINGEWÖHNUNGSPHASE .....	19
TABELLE 4:	DOSIERUNG UND APPLIKATIONSZEITPUNKTE DER FLUOROCHROMINJEKTIONEN	22
TABELLE 5:	KORTIKALE KNOCHENPARAMETER IM PROXIMALEN FEMUR .....	39
TABELLE 6:	KORTIKALE KNOCHENPARAMETER IM DIAPHYSÄREN FEMUR .....	39
TABELLE 7:	KORTIKALE KNOCHENPARAMETER IM DISTALEN FEMUR.....	39
TABELLE 8:	TRABEKULÄRE KNOCHENPARAMETER IM PROXIMALEN FEMUR .....	41
TABELLE 9:	TRABEKULÄRE KNOCHENPARAMETER IM DISTALEN FEMUR.....	41
TABELLE 10:	KORTIKALE KNOCHENPARAMETER DER PROXIMALEN TIBIA .....	43
TABELLE 11:	KORTIKALE KNOCHENPARAMETER DER DIAPHYSÄREN TIBIA .....	43
TABELLE 12:	KORTIKALE KNOCHENPARAMETER DER DISTALEN TIBIA.....	43
TABELLE 13:	TRABEKULÄRE KNOCHENPARAMETER DER TIBIAE PROXIMAL .....	45
TABELLE 14:	KORRELATIONSANALYSE VON BIEGETEST- UND KORTIKALEN, DIAPHYSÄREN $\mu$ CT- PARAMETERN (FEMUR) .....	48
TABELLE 15:	MAXIMALGESCHWINDIGKEITEN $V_{\text{MAX}}$ [M/S] IM ART .....	XXIII
TABELLE 16:	MAUSGEWICHTE [G] VON WOCHEN 9 - 13.....	XXIII
TABELLE 17:	MAUSGEWICHTE [G] VON WOCHEN 14 - 17 .....	XXIV
TABELLE 18:	MUSKELVOLUMINA [MM <sup>3</sup> ] UND FEMURLÄNGEN [MM] .....	XXV
TABELLE 19:	VERHÄLTNISSE VON MAUSGEWICHTEN [G] UND UTERUSGEWICHTEN [G].....	XXVI
TABELLE 20:	MINERAL APPOSITION RATE [ $\mu$ M/WOCHE] DER PROXIMALEN UND DISTALEN TIBIA .....	XXVI
TABELLE 21:	PARAMETER DES 3-PUNKT-BIEGETESTS AM FEMUR.....	XXVII
TABELLE 22:	KORTIKALE FEMURPARAMETER DER GRUPPE SHAM .....	XXVIII
TABELLE 23:	KORTIKALE FEMURPARAMETER DER GRUPPE OVX.....	XXX
TABELLE 24:	KORTIKALE FEMURPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF .....	XXXI
TABELLE 25:	KORTIKALE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE SHAM .....	XXXIII
TABELLE 26:	KORTIKALE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX.....	XXXV
TABELLE 27:	KORTIKALE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF .....	XXXVI
TABELLE 28:	TRABEKULÄRE FEMURPARAMETER DER GRUPPE SHAM .....	XXXVIII
TABELLE 29:	TRABEKULÄRE FEMURPARAMETER GRUPPE OVX.....	XXXIX
TABELLE 30:	TRABEKULÄRE FEMURPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF .....	XL
TABELLE 31:	TRABEKULÄRE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE SHAM .....	XLI
TABELLE 32:	TRABEKULÄRE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX.....	XLIII
TABELLE 33:	TRABEKULÄRE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF .....	XLIV

**ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS**

---

**μCT Abkürzungen**

μCT	Mikro-Computertomografie
BV/TV	Bone Volume/Tissue Volume
Tr.N	Trabecular Number
Tr.Th	Trabecular Thickness
BMD	Bone mineral density
ROI	Region of Interest
B.Ar	Mean total Cross-sectional bone area
T.Ar	Mean total Cross-sectional tissue area
Cs.Th	Cross-sectional thickness
Tr.Sp	Trabecular Separation
SMI	Structure Model Index

**sonstige Abkürzungen**

WHO	World Health Organisation
IL-6	Interleukin 6
TNF-α	Tumornekrosefaktor-alpha
BMU	Bone Multicellular Unit
RANK	Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B
RANKL	Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B Ligand
OPG	Osteoprotegerin
LKS	Lakuno-Kanalikuläres-System
DXA	Dual X-ray-Absorptiometrie
QCT	quantitative Computertomografie
OVX	Ovarektomie
MRT	Magnetresonanztomografie
M CSF	Macrophage Colony-Stimulating Factor
ART	Augmentation Run Test
F <sub>max</sub>	Maximalkraft
F <sub>Bruch</sub>	Bruchkraft
E	Elastizitätsmodul
MAR	Mineral Apposition Rate

## **1. EINLEITUNG**

---

Die Osteoporose stellt aufgrund des demografischen Wandels der Bevölkerung eine zunehmende Herausforderung sowohl im klinischen Alltag als auch für das Gesundheitssystem dar. Im Rahmen der Weiterentwicklung der Prophylaxe dieser Erkrankung gab es immer neue Forschungsansätze, die sich mit dem optimalen Reiz zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit von Knochen beschäftigten. Dieser ist jedoch bis heute unbekannt. Um der Antwort auf diese Frage auf der Ebene der Grundlagenforschung näherzukommen, beschäftigt sich unsere Arbeitsgruppe mit immer neuen Trainingsformen am Mausmodell.

Im Rahmen dieser Arbeit soll der Einfluss eines Dauerlauftrainings auf den osteoporotischen Knochen einer C57BL/6J Maus beleuchtet werden. Außerdem möchten wir klären, ob das genutzte Dauerlauftraining als Kontrollmodell für künftige Laufstudien geeignet ist.

### **1.1 OSTEOPOROSE DES MENSCHEN**

---

#### **1.1.1 DEFINITION UND PATHOPHYSIOLOGIE**

---

Die Osteoporose wird als eine systemische Skeletterkrankung definiert, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine mikroarchitektonisch bedingte Erhöhung der Knochenfragilität mit konsekutiver Neigung zu Frakturen gekennzeichnet ist (Consensus Development Conference 1993). Hat die Osteoporose bereits zu Frakturen geführt, liegt eine manifeste Osteoporose vor.

Der WHO-Definition von 1994 nach liegt eine Osteoporose vor, wenn mittels DXA-Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und/oder am proximalen Femur ein Knochenmineralgehalt von weniger als 2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert der maximalen Knochendichte (peak bone mass) gesunder Menschen im 30. Lebensjahr, auch genannt T-Score, gemessen wird (Herold 2016). Allerdings greift diese Definition erst nach Ausschluss anderer Krankheiten, wie beispielsweise einer Osteomalazie, die ebenfalls eine Reduktion der Knochendichte verursachen. Entsprechend wird die Diagnose einer Osteoporose immer in Zusammenschau des T-Scores mit dem klinischen Bild gestellt (Kanis et al. 2019).

Die Osteoporose gilt als häufigste Knochenerkrankung im fortgeschrittenen Lebensalter. 2010 wurde die Zahl der betroffenen Frauen entsprechend den WHO-Kriterien auf 22 Mio. innerhalb der EU geschätzt (Hernlund et al. 2013). Daraus ergaben sich hohe Kosten von ca. 35 Bill. Euro für das Gesundheitssystem (Hernlund et al. 2013).

Für Deutschland gibt es kaum exakte Daten zur Prävalenz der Osteoporose. Hochrechnungen nach Ippen 2003 in der Altersgruppe über 50 Jahren bundesweit 7,8 Mio. Menschen (83

% davon Frauen) an Osteoporose, von denen sich wiederum 4,3 % eine Fraktur - am häufigsten hüftgelenksnah - zuzogen (Häussler et al. 2006).

Zu den häufigsten Osteoporose-assoziierten Frakturen zählen die Schenkelhalsfraktur des Femurs, die Humerusfraktur, die Radiusfraktur sowie die Wirbelkörperfraktur (Herold 2016). Generell beträgt das 10-Jahres-Risiko, im Alter über 75 Jahre eine Wirbelkörper- oder proximale Femurfraktur zu erleiden, etwa 30 % (Herold 2016). Die Folgen einer solchen Fraktur umfassen u.a. akute sowie chronische Schmerzen, funktionelle Einschränkungen und eine erhöhte Mortalität (Ismail et al. 1998; Silverman et al. 2012). Allerdings kann bei diesen Datenerhebungen nur jenes berücksichtigt werden, das ärztlich diagnostiziert, behandelt und folglich auch als Osteoporose verschlüsselt wurde. Entsprechend ist eine Unterschätzung der Osteoporose-Prävalenz anzunehmen (Häussler et al. 2006).

Als Folge dessen ist ebenso von einer Untertherapie der Osteoporose auszugehen. Denn obwohl bekannt ist, dass die medikamentöse Therapie einer Osteoporose zur Kostenreduktion und Erhöhung der Lebensqualität führt, erhielten nur 22 % der Osteoporose-Patienten auch eine medikamentöse Therapie (Häussler et al. 2006; Iglesias et al. 2002; Kanis et al. 2001).

Aufgrund des demografischen Wandels ist eine Zunahme der jährlichen, daraus resultierenden Fragilitätsfrakturen von 3,5 Mio. im Jahr 2010 auf 4,5 Mio. im Jahr 2025 zu erwarten (Kanis et al. 2019). Daraus ergibt sich ein erhöhter Bedarf an Verständnis der Erkrankung sowie neuer therapeutischer Ansätze.

Die häufigste Form ist mit 95 % die primäre Osteoporose, deren größten Anteil (80 %) die postmenopausale Osteoporose ausmacht.

Das Skelettwachstum erfolgt durch die koordinierte Wirkung von Knochenabbau und -resorption, damit sich die Knochen ausdehnen (periostale Anlagerung von Kortikalis) und verlängern (endochondrale Ossifikation) (Parfitt 1994). Die Akkumulation der Knochenmasse wird im Kindes- und Jugendalter von Sexualhormonen beeinflusst und erreicht ungefähr im Alter zwischen 20 und 30 Jahren ihr Maximum („peak bone mass“) (Heaney et al. 2000). Die Peak Bone Mass liegt bei Männern generell etwa 30 % höher als bei Frauen. Die Optimierung der maximalen Knochenmasse in dieser Lebensphase birgt großes Potenzial, einer Osteoporose im weiteren Lebensverlauf vorzubeugen. Physiologischerweise kommt es beim Menschen ab dem 40. Lebensjahr zu einer kontinuierlichen Abnahme der Knochenmasse um 0,5 % pro Jahr, wobei dieser Verlust in der ersten Dekade der Postmenopause höher einzustufen ist ( $\geq 2$  % pro Jahr) (Herold 2016). Die postmenopausale Osteoporose tritt vor allem im Alter zwischen 50 und 70 Jahren bei Frauen auf und wird durch eine Östrogendefizienz ausgelöst (Herold 2016).

Östrogen hemmt durch die Bindung am Östrogenrezeptor des Osteoklasten dessen Aktivität. Diese Hemmung wird durch einen Östrogenentzug aufgehoben, was zum Verlust von Knochenmasse beiträgt. Zusätzlich sorgt ein Östrogenmangel für einen Kalziumverlust über die Niere (Korkia 2002). Außerdem aktiviert Östrogen die Lipoproteinlipase, die lipolytisch wirkt. Ein Östrogenmangel führt hierüber zu einer vermehrten Fettansammlung im Körper. Dadurch kommt es zu einer vermehrten Produktion von entzündungsfördernden Zytokinen, wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- $\alpha$ ), die den Knochenabbau durch eine Aktivierung von Osteoklasten befördern (Redlich und Smolen 2012). Der Knochenverlust tritt am Menschen vor allem im trabekulären Anteil auf, was durch eine Verschmälerung und eine Reduktion der Trabekelanzahl sowie eine Formveränderung hin zu überwiegend stäbchenförmigen Trabekeln sichtbar wird (Akhter et al. 2007). Aber auch kortikal führt ein Östrogenmangel zur endostalen Resorption und damit zur Verschmälerung (Akhter et al. 2007; Cooper et al. 2007). Dieser Verlust wird nur teilweise durch periostalen Knochenanbau kompensiert (Heaney et al. 1997).

Außerdem unterscheidet man bei der postmenopausalen Osteoporose zwei metabolische Charaktere: Es gibt zum einen die „Fast-loser-Patienten“, die im Rahmen eines gesteigerten Knochenumbaus („high turnover“) einen Verlust an Knochendichte von  $>3$  % pro Jahr erleiden. Dieser Vorgang ist typisch für die erste Dekade nach der Menopause. Hohe Raten ungezielten Knochenumbaus werden aufgrund der resultierenden Akkumulation von Mikroschäden in der Literatur auch als wichtigster pathogenetischer Faktor zur Ausbildung einer Osteoporose benannt (Armas und Recker 2012; Parfitt et al. 1983; Akhter et al. 2007).

Zum anderen fallen die sogenannten „Slow-loser-Patienten“ im späten Anteil der Postmenopause ( $>10$  Jahre nach Menopause) auf, deren trabekulärer Knochendichteverlust bei reduziertem Umbau („low turnover“) weniger als 3 % pro Jahr beträgt (Herold 2016).

Grundlage für diese Einteilung bildet der lebenslang stattfindende Knochenumbau, das sog. „Bone remodeling“, der für eine stetige Erneuerung des Knochenmaterials sorgt und der Reparatur von Mikrodefekten, der Vorbeugung von Materialermüdung, der Bereitstellung von Kalzium sowie der funktionellen Anpassung dient (Siddiqui und Partridge 2016). Eine Bone Multicellular Unit (BMU), bestehend aus Osteoblasten und -klasten, ist für den räumlich und zeitlich koordinierten Ab- und Wiederaufbau des Knochens verantwortlich. Das Gleichgewicht zwischen diesen Vorgängen wird durch verschiedene Mechanismen reguliert, zu denen u.a. die Interaktion vom Receptor Activator Of Nuclear Factor Kappa B (RANK) der Osteoklasten mit dem RANK-Liganden (RANKL) der Osteoblasten und die Hemmung des RANKL durch Osteoprotegerin (OPG) gehören. Außerdem greifen in dieses Gleichgewicht Hormone, wie Östrogen, Calcitriol und das Parathormon ein.

Nachdem die lokale Resorption des Knochens durch Osteoklasten abgeschlossen ist, produzieren die Osteoblasten eine Kollagenmatrix, die mineralisiert wird. Einige Osteoblasten werden in diese Knochenmatrix eingebaut und bilden Osteozyten, die weitgehend mit der Knochenoberfläche und untereinander über Gap junctions verbunden sind. Überdies sind sie über ein Lakuno-Kanalikuläres-System (LKS) miteinander verbunden, innerhalb dessen sie veränderte interstitielle Flüssigkeitsströme registrieren können. Es wird davon ausgegangen, dass die mechanische Belastung eines Knochens solche interstitiellen Flüssigkeitsströme im LKS auslöst, die nicht nur Nährstoffe und Abfallprodukte transportieren, sondern auch zur Mechanotransduktion beitragen (Fritton und Weinbaum 2009). Die Mechanotransduktion beschreibt die Übertragung der mechanischen Belastung in biochemische Signale und bildet die Grundlage für die funktionelle Anpassung des Knochens an seine mechanische Belastung (Wolffsches Gesetz) (Bonewald und Johnson 2008; Hadjidakis und Androulakis 2006; Adachi et al. 2010; Wolff 1986).

Auch die Osteoklasten sind Teil der Mechanotransduktion. Diese wird unter anderem über den  $\text{Ca}^{2+}$ -aktivierten Chloridkanal Anoctamin 1 vermittelt und führt zu einer entlastungsinduzierten Osteoklastenaktivierung (Sun et al. 2023). Hierüber wird der Knochenumbau reguliert. Dieser Vorgang unterstreicht die Bedeutung körperlicher Aktivität während des gesamten Wachstums (Parfitt 1994).

Den geringeren Anteil der primären Osteoporose-Formen machen die senile und idiopathische Osteoporose aus (Herold 2016). Die senile Osteoporose betrifft doppelt so viele Frauen wie Männer im Alter über 70 Jahre. Hierbei treten am häufigsten Schenkelhalsfrakturen des Femurs, Humerus-, Radius- und Wirbelkörperfraktur auf. Zusätzlich sind ätiologische Faktoren wie der physiologische Alterungsprozess oder Kalzium-/ Vitamin-D-Mangel bekannt.

Die sekundäre Osteoporose dagegen wird ätiologisch auf endokrine Störungen wie Hyperkortisolismus, Hyperthyreose oder primären Hyperparathyreodismus sowie Immobilisation und iatrogene Langzeittherapien mit beispielsweise Glukokortikoiden zurückgeführt (Herold 2016).

### **1.1.2 DIAGNOSTIK, THERAPIE UND ALLGEMEINE PRÄVENTION**

---

Es sind bisher bereits zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung einer menschlichen, primären Osteoporose identifiziert worden, von denen einige therapeutisch beeinflussbar sind. Zu den therapeutisch nicht beeinflussbaren Faktoren zählen (Herold 2016):

- Alter (mit jeder Dekade nach dem 50. Lebensjahr verdoppelt sich das Frakturrisiko)
- Weibliches Geschlecht (Risiko für Männer ist 50 % geringer)

- Genetische Faktoren
- Anamnestisch proximale Femurfraktur der Eltern
- Anamnestisch niedrig-traumatische Fraktur

Die dagegen therapeutisch beeinflussbaren Faktoren sind (Herold 2016):

- Östrogenmangel; verkürzte Östrogenexpositionszeit durch späte Menarche und frühe Menopause
- Physische Inaktivität oder Immobilisation
- Ernährung: Kalzium- und Vitamin-D-Mangel; Untergewicht (BMI <20 kg/m<sup>2</sup>)
- Starker Zigarettenkonsum, COPD
- Hoher Alkoholkonsum
- Multiple intrinsische Stürze
- Sturzbegünstigende Medikamente (Opioide, Antidepressiva)
- Hyperparathyreodismus
- Hyperthyreose: Osteoklasten reagieren sensibler auf Schilddrüsenhormone, weshalb ein Ungleichgewicht im Bone Remodeling zugunsten des Knochenabbaus entsteht.

Darüber hinaus gibt es Erkrankungen, die mit einer Osteoporose assoziiert sein können, wie beispielsweise die Rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, Diabetes Typ 1, Epilepsie, Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom oder das Ehlers-Danlos-Syndrom (Herold 2016).

Patienten mit Osteoporose fallen klinisch oft mit Frakturen ohne adäquates Trauma als Spontanfrakturen ohne erkennbare Ursache und mit dem daraus resultierenden Schmerz auf. Die Wirbelkörper deformieren durch das Zusammensintern im Laufe der Erkrankung zu Fisch- oder Keilwirbeln, wodurch es vor allem in der Brustwirbelsäule zur Kyphosierung mit Bildung eines Rundrückens oder Gibbus und zur Körpergrößenminderung kommt. Das führt außerdem zur tannenbaumartigen Fältelung der Haut des Rückens („Tannenbaumphänomen“) (Herold 2016).

Die Osteoporose-Diagnostik beginnt zunächst mit der Erhebung einer ausführlichen Anamnese, welche Risikofaktoren wie bisherige Sturzgeschehnisse, Osteoporose-befördernde Medikamente und Vorerkrankungen abfragen soll, sowie einer gründlichen körperlichen Untersuchung. Anschließend folgt die Osteodensitometrie (Knochendichtemessung), welche meist mittels DXA (Dual X-ray-Absorptiometrie) durchgeführt wird. Hierbei wird die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes (g/cm<sup>2</sup>) im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS), am proximalen Femur und dem Femurhals gemessen. Der niedrigste dieser drei erhobenen Werte wird dann unter Berücksichtigung von Lebensalter, Geschlecht und anderer Risikofaktoren zur Bestimmung des Frakturrisikos herangezogen. Anhand des Ergebnisses dieser

Messung wird der T-Score ermittelt, über den, wie oben beschrieben, die Diagnose einer Osteoporose gestellt wird.

Außerdem stehen laut Leitlinie ergänzend auch die quantitative Computertomografie (QCT) oder die Ultraschalldensitometrie zur Verfügung, die ebenfalls eine Aussage zum Frakturrisiko erlauben. Allerdings sollen diese aufgrund von verschiedenen Mängeln, wie z.B. fehlender standardisierter Referenzdaten, nicht als Routinediagnostik eingesetzt werden (Engelke et al. 2015).

Zur Basisdiagnostik zählen zudem eine Laboruntersuchung sowie ggf. eine bildgebende Diagnostik bei klinischem Verdacht auf osteoporotische Wirbelkörperfrakturen. Laborchemisch gibt es dazu ein Basisprogramm, das u.a. ein Differenzialblutbild, Elektrolyte, Schilddrüsenhormone, Parathormon, Entzündungsparameter, Leber- und Nierenwerte überprüft. So kann häufig schon zwischen einer primären (ohne laborchemische Auffälligkeiten) und einer sekundären Osteoporose (Auffälligkeiten entsprechend der Grunderkrankung, beispielsweise Erhöhung der alkalischen Phosphatase bei Osteomalazie) unterschieden werden. Weiterhin können außerhalb der Standarddiagnostik zur Therapiekontrolle auch Parameter des Knochenstoffwechsels bestimmt werden. Die Diagnostik einer Fraktur wird im Allgemeinen mittels konventioneller Röntgenuntersuchungen oder einer Computertomografie durchgeführt.

Eine medikamentöse Therapie wird Patienten mit verringerter Knochendichte ab einem errechneten Frakturrisiko von 30 % in den folgenden zehn Jahren empfohlen, wobei auch das individuelle Risikoprofil berücksichtigt werden muss (Kanis et al. 2019; Harbeck und Lehnert 2016). Alle eingesetzten Substanzen zielen auf die Erhöhung der Knochenfestigkeit ab. Dies wird entweder durch die Hemmung der osteoklastären Knochenresorption (Antiresorptiva) oder durch die Stimulierung der osteoblastären Knochenneubildung erreicht.

Die meistgenutzten pharmakologischen Präparate sind Raloxifen, Bisphosphonate wie Alendronat oder Ibandronat, PTH-ähnliche Substanzen und Denosumab (Compston et al. 2013). Für alle ist eine Risikoreduktion für vertebrale Frakturen belegt (Crandall et al. 2014). Allerdings treten bei Einnahme dieser Medikamente häufig auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen, wie z.B. ein erhöhtes Risiko für Mammakarzinome (Östrogene), Knochennekrosen der Kieferknochen (Denosumab) oder Übelkeit (Bisphosphonate) auf (Chatterjee 2013; Khan 2008).

Zusätzlich wird zur Frakturprävention die Durchführung allgemeiner Basismaßnahmen empfohlen. Hierzu zählt vor allem die Reduktion der beeinflussbaren Risikofaktoren, wie z.B. Vermeidung von Immobilisierung, Optimierung der vorhandenen Hilfsmittel oder ausreichende Supplementierung von Kalzium und Vitamin-D (Harvey et al. 2017; Kemmler et al. 2015; Harbeck und Lehnert 2016).

## 1.2 SPORT ALS OSTEOPOROSEPROPHYLAXE

---

Mechanische Belastung stimuliert nachweislich den Knochenumbau, weshalb das physische Training in Bezug auf seine Beeinflussung des Knochens intensiv erforscht wird:

Ein Fehlen von mechanischer Beanspruchung, wie bei Astronauten während einer Raumfahrt, führt zu einem großen Knochenverlust, der mit einer erhöhten Bone-Remodeling-Rate assoziiert ist (LeBlanc et al. 2007). Derselbe Verlust tritt durch das andere Extrem auf: eine Überforderung des Knochens, z.B. bei Hochleistungssportlern (Khan et al. 1995; Bennell et al. 1996). Das optimale Maß an mechanischer Beanspruchung, bei dem das Bone remodeling effektiv arbeitet, liegt also zwischen diesen beiden Extremen.

Physische Aktivität als Osteoporoseprophylaxe ist aufgrund der leichten Verfügbarkeit und den geringen Nebenwirkungen sehr attraktiv. Bewegungstherapie beugt im Allgemeinen auch dem Sturz und dem Abbau der neuromuskulären Kapazität als Hauptursachen von Frakturen vor. Diverse Studien haben bereits gezeigt, dass Training in verschiedenen Disziplinen die Knochenqualität und -dichte sowohl beim Menschen als auch beim Tier verbessern kann (Falcai et al. 2015; Heinonen et al. 1995; Moreira et al. 2014; Oh et al. 2016).

Training sowohl hoher als auch geringerer Intensität hat in verschiedenen Studien bei prä- und postmenopausalen Frauen die Bone Mineral Density (BMD) erhöht (Martyn-St James und Carroll 2009; Kelley et al. 2001; Watson et al. 2018).

Aufgrund dessen ist Bewegungstraining bereits in die Leitlinie der Osteoporose-Therapie aufgenommen worden (Gianoudis et al. 2014). Körperliche Ertüchtigung vor allem im moderaten Belastungsbereich hat darüber hinaus auch einen positiven Effekt auf andere Organsysteme, wie z.B. das Herz-Kreislaufsystem (Fisher et al. 2015).

Es sind bereits verschiedene Modalitäten untersucht worden: Sportarten mit hoher Stoßkraft, wie Kampfsport, Volleyball, Step-Aerobic oder Laufen, erzielten eine deutliche Verbesserung der Knochengometrie und -dichte – anders als solche ohne Stoßkraft, wie Schwimmen oder Fahrradfahren (Tenforde und Fredericson 2011; Abrahin et al. 2016; Weidauer et al. 2014; Behrens et al. 2017).

Eine andere Studie dagegen wies sowohl durch Schwimmen, Training mittels Vibrationsplatten als auch durch das Springen von Ratten eine signifikante Steigerung der Knochenmasse, -festigkeit und -bildung nach (Falcai et al. 2015).

Die unterschiedlichen Ergebnisse der verschiedenen Studien resultieren sehr wahrscheinlich aus der Nutzung verschiedener Modelle (Mensch/Tier), mit den daraus folgenden Störfaktoren wie z.B. Non-Compliance. Eine weitere Rolle spielen die unterschiedlichen Analysemethoden und die fehlenden, exakten Empfehlungen bezüglich der Trainingsart (Laufen, Fahrradfahren) sowie der entsprechenden Trainingsparameter, wie Dauer, Frequenz oder Intensität. Die Forschungen wurden sowohl an Mäusen (Hollinski et al. 2018; Koenen et al. 2017;

Wu et al. 2004a), an Ratten (Yeh et al. 1993a; Iwamoto et al. 1999) als auch an menschlichen Probanden (Moreira et al. 2014; Sumida et al. 2014) durchgeführt. Doch auch innerhalb eines Modells unterscheidet sich der Aufbau der Trainingsprogramme in der gewählten Sport-Modalität, was die Vergleichbarkeit der Studienergebnisse erschwert.

Die optimale Form der Bewegungstherapie zum Erhalt der Knochenmasse im Rahmen einer Osteoporose und auch die aussagekräftigsten Untersuchungsparameter (Knochendichte, Biegefestigkeit etc.) zur Messung der Versuchsergebnisse sind noch immer unbekannt (Turner und Robling 2003).

### 1.3 DAS LAUFBANDTRAINING

---

Diese Arbeit konzentriert sich auf die Auswirkungen eines Dauerlauftrainings auf den osteoporotischen Knochen der Maus. In der Literatur sind dazu vor allem Ovariectomie-induzierte Osteoporose-Modelle beschrieben, deren Ergebnisse sich sehr unterschiedlich darstellen (Wu et al. 2001; Miyatake et al. 2016; Hsu et al. 2018; Guo et al. 2022).

Wu et al. zeigten anhand einer Studie mit ovariectomierten, sieben Wochen alten ddY-Mäusen eine signifikante Zunahme der Knochendichte, Cross-sectional area und Trabekeldicke durch ein Dauerlauftraining mit einer Geschwindigkeit von 12 m/min bei 10° Steigung für 30 Minuten am Tag für insgesamt vier Wochen. Die Arbeitsgruppe nutzte zur Analyse das pQCT und Histomorphometrie (Wu et al. 2001).

Hsu et al. wiesen via  $\mu$ CT eine signifikante Erhöhung der BV/TV und Trabekelanzahl sowie eine signifikante Reduktion der Trabelabstände der distalen Femora durch ein achtwöchiges Dauerlauftraining (5x pro Woche à 60 min) von ovariectomierten, sechs Wochen alten C57BL/6J Mäusen mit einer Geschwindigkeit von 10 m/min mit 10° Steigung nach (Hsu et al. 2018).

Gleichgerichtete, wenn auch nicht statistisch signifikante, Ergebnisse am Femur erzielten Miyatake et al. mit acht Wochen alten Balb/cCrSlc-Mäusen, die zwei Wochen nach der Ovariectomie (OVX) zunächst für fünf Tage ein Laufbandtraining absolvierten, das sich in eine zehnminütige Aufwärmphase in einer Geschwindigkeit von 12 m/min und eine zehnminütige Hauptphase mit einer Geschwindigkeit 20 m/min teilte. In den anschließenden sechs Wochen absolvierten die Mäuse an fünf Tagen der Woche ein Training bestehend aus derselben Aufwärmphase und einer intensivierten, hundertminütigen Hauptphase mit einer Geschwindigkeit von 20 m/min (Miyatake et al. 2016). An der proximalen Tibia dagegen konnte durch die  $\mu$ CT-Analysen keinerlei Kompensationstendenz durch das Lauftraining detektiert werden (Miyatake et al. 2016).

Auch das neunwöchige Dauerlauftraining von Guo et al. führte zu einer Kompensation des OVX-induzierten Knochenverlustes. Sowohl der kortikale als auch der trabekuläre Knochen

---

profitierte von dem täglich 55-minütigen Training mit einer Steigung von 25°, dessen Geschwindigkeit sich beginnend bei 6 m/min wöchentlich um 1 m/min steigerte. Auch die Maximalkraft, das Elastizitätsmodul und die Biegefestigkeit konnten durch das Laufen signifikant erhöht werden. Die Ergebnisse des Trainings wurden mit einem  $\mu$ CT, Histomorphometrie und einem 3-Punkt-Biegetest gemessen.

An diesen Beispielen aus der Literatur deutlich, wie unterschiedlich die Analysemethoden und Modalitäten des Lauftrainings gewählt wurden. Um ein umfassenderes Bild der Auswirkungen eines Dauerlauftrainings auf den Knochen einer ovariectomierten C57BL/6J Maus zu erhalten, wurden für diese Arbeit die häufig genutzten Analysemethoden  $\mu$ CT und 3-Punkt-Biegetest um eine Magnetresonanztomografie (MRT) und die Histomorphometrie ergänzt. Es wurden Tibia und Femur der Maus über ihre gesamte Länge hinweg untersucht, sodass keine Ergebnisse durch das Auslassen bestimmter Bereiche verpasst wurden. Jedoch zeigte sich im Verlauf der Untersuchungen, dass zum Erreichen einer validen Vergleichbarkeit mit anderen Ergebnissen die Zusammenfassung der Werte der proximalen und distalen Röhrenknochen sowie die Darstellung einer repräsentativen Schicht der Diaphyse notwendig waren.

### **1.4 DIE C57BL/6J MAUS**

---

Wir entschieden uns für die Untersuchung der weiblichen C57BL/6J Maus, da dieser Stamm vielfach in der Knochenforschung genutzt wird (Brodt et al. 1999; Glatt et al. 2007; Lambers et al. 2012). Dadurch stehen bereits viele Informationen zur stammspezifischen Knochenentwicklung zur Verfügung. Die C57BL/6J Maus eignet sich außerdem für diesen Versuch, da sie sehr sensitiv auf mechanische Belastung reagiert (Kodama et al. 2000) und darüber hinaus auch eine hohe Ausdauerleistungsfähigkeit besitzt (Kvedaras et al. 2017). Es wurden heranwachsende Tiere im Alter von sieben bis acht Wochen gewählt, da die Entwicklung bis zur Knochenreife in der Wachstumsphase detailliert beschrieben ist (Somerville et al. 2004; Lambers et al. 2012; Glatt et al. 2007) und es Hinweise auf einen Knochenschwund der alternden Maus gibt (Ferguson et al. 2003).

Die Wachstumsphase der C57BL/6J Maus zeichnet sich im distalen Femur durch eine kontinuierliche Zunahme des trabekulären Knochenanteils am gesamten Gewebevolumen (trab. BV/TV) und der Trabekelanzahl (Tr. N) bis zum Erreichen des Höhepunktes zwischen dem ersten und zweiten Lebensmonat aus, worauf eine stetige und deutliche Reduktion folgt (Glatt et al. 2007). Die Trabekeldicke (Tr.Th) dagegen steigt mit dem Alter leicht (Glatt et al. 2007). Dieselben Veränderungen sind in der proximalen Tibia detektiert worden (Glatt et al. 2007).

Die kortikale Dicke des Femurs erreicht im Alter von circa vier Monaten ein Plateau (Glatt et al. 2007). Die skelettale Reife wird bei diesem Stamm mit circa 20-24 Wochen erreicht (Somerville et al. 2004; Brodt et al. 1999). Das Körpergewicht der Mäuse dagegen steigt physiologischerweise ein Leben lang (Glatt et al. 2007).

Das gewählte Tiermodell eignet sich außerdem besonders, da die Vererbbarkeit von Skelettmerkmalen, wie Knochendichte (BMD), Knochengeometrie, Festigkeit etc., bei Mäusen gut belegt ist (Turner et al. 2000; Jepsen et al. 2003; Bouxsein et al. 2005).

Die Übertragbarkeit unserer Ergebnisse auf den Menschen verbessert sich darüber hinaus in Bezug auf die ähnlichen Auswirkungen der OVX-induzierten osteoporotischen Stoffwechsellage auf die Maus. Bouxsein et al. wiesen nach, dass bei der C57BL/6 Maus in Analogie zum Menschen ein verminderter Östrogenspiegel zu einem erhöhten Knochenumsatz, bei dem die Resorption den Aufbau übersteigt, und somit zu einem verstärkten Knochenverlust führt (Bouxsein et al. 2005). Der zugrundeliegende Hauptmechanismus ist laut Cenci et al eine östrogenmangelbedingte Zunahme der TNF-alpha-Produktion der T-Zellen. Hierdurch kommt es zu einer Induktion der M-CSF und der RANKL-vermittelten Osteoklastengenese (Cenci et al. 2000).

## 2. ZIELE DER ARBEIT

---

Der Knochen ist ein dynamisches Gewebe mit vielen Funktionen. Zum einen stützt und schützt er die inneren Organe sowie das Knochenmark und zum anderen dient er als Ansatz der Muskulatur zur Lokomotion. Ferner trägt er im Metabolismus durch Bereitstellung einer Kalzium- und Phosphatreserve zum Erhalt der Serumhomöostase bei. Er ist im Rahmen des Bone remodeling fähig, sich Belastungen anzupassen und ist ebenso betroffen von systemischen Erkrankungen wie einer postmenopausalen Östrogendefizienz, die zur Osteoporose führt.

Die Osteoporose ist eine Volkskrankheit, die aufgrund des demografischen Wandels in Zukunft noch zusätzlich an Bedeutung gewinnen wird. Es kommt vermehrt zu Osteoporose-assoziierten Frakturen, die im Verlauf zur Einschränkung der Selbstständigkeit der Patienten führen können. Der Erfolg der derzeitigen Therapie als Kombination aus medikamentösen und nicht medikamentösen Ansätzen ist sehr abhängig von einer starken Patientencompliance. Zudem bringen diese Therapien oft unerwünschte Arzneimittelwirkungen mit sich. Daher rückt die Prävention immer weiter in den Fokus. Diese könnte die steigenden Kosten, die im Gesundheitswesen durch Osteoporose verursacht werden, deutlich senken.

Entsprechend wird Bewegungstherapie zur Verbesserung der Koordination bereits in der Leitlinie zur Therapie der Osteoporose empfohlen.

Aber auch weitere Kenntnisse über den Einfluss von verschiedenen Bewegungsarten auf die Knocheneigenschaften und deren potenziell verbesserte Widerstandsfähigkeit sind essenziell, um effiziente Präventionsformen abzuleiten.

Bei der im Rahmen dieser Arbeit untersuchten Bewegungstherapie handelt es sich um ein Laufbandtraining.

Laufbandtrainings in Form eines Dauerlauftrainings sind ebenso wie die Kombination mit einer Ovariectomie-induzierten Osteoporose bereits in der Vergangenheit erforscht worden. Allerdings enthält die Literatur viele widersprüchliche Inhalte, die wahrscheinlich vor allem auf Unterschiede der Versuchsdesigns, aber auch auf die uneinheitliche Nutzung von Untersuchungsmethoden zurückzuführen sind.

Das Ziel dieser Arbeit war es, ein Modell zu etablieren, das als valide Kontrolle für zukünftig erforschte Trainingsformen an ovariectomierten Mäusen dienen kann. Hierzu sollte ein möglichst umfassendes Bild von potenziellen Veränderungen der muskuloskelettalen Einheit durch mechanischen Stimulus des Dauerlauftrainings in einer osteoporotischen Stoffwechsellaage gewonnen werden. Zum Erreichen dieser Maxime wurden die häufig und standardmäßig genutzten Methoden Mikro-Computertomografie und Biegetestung durch eine Magnetresonanztomografie und eine Untersuchung mittels Fluoreszenzmikroskopie ergänzt.

Folgende Fragen sollten im Rahmen dieser Arbeit untersucht werden:

- I Sind die Modalitäten des genutzten Tiermodells geeignet, um den Einfluss der Ova-  
rektomie und des Dauerlauftrainings auf den Knochen zu untersuchen?
- II Hat die durchgeführte Ova-  
rektomie zu osteoporotischen Knochenveränderungen ge-  
führt, sodass von einer ausreichenden Östrogendefizienz ausgegangen werden  
kann?
- III Sind die gewählten Untersuchungsmethoden ausreichend, um ein umfassendes Bild  
über die OVX- und Lauf-induzierten muskuloskelettalen Veränderungen zu erhalten?
- IV Erzielt das Lauftraining zusätzlich einen positiven Einfluss auf das kardiopulmonale  
System?
- V Kann durch das Dauerlauftraining eine Kompensation der osteoporotischen Entwick-  
lungen am Knochen erzielt werden?
- VI Gibt es Hinweise auf negative Einflüsse dieses Trainings auf die Knochenqualität?

### 3. MATERIAL UND METHODEN

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Versuche und Untersuchungen wurden im Rudolf-Zenker-Institut für Experimentelle Chirurgie der Universitätsmedizin Rostock, im Forschungslabor der AG für Experimentelle Pädiatrie der Universitätsmedizin Rostock und am Lehrstuhl für Werkstoffe für Medizintechnik der Universität Rostock durchgeführt.

#### 3.1 MATERIAL, GERÄTE, SOFTWARE

In der folgenden Tabelle 1 werden die verwendeten Materialien, Geräte und Softwares tabellarisch aufgeführt.

TABELLE 1: VERWENDETE MATERIALIEN, GERÄTE UND SOFTWARE

<u>Material</u>	<u>Produkt</u>	<u>Hersteller</u>
Kompressen	ES Kompressen	Paul Hartmann, Heidenheim
Fadenmaterial	2-0 polyfil, resorbierbar	B. Braun, Melsungen
Spritzen	Omnifix F 1ml	B. Braun, Melsungen
Narkotika	Ketamin 10 %	Pharmanovo, Hannover
Xylazin 2 %	Rompun 2 %	Bayer, Leverkusen
Hautdesinfektion	Octeniderm	Schülke & Mayr, Norderstedt
Antiseptikum	Braunovidon	B. Braun, Melsungen
Flächendesinfektion	BacilloI	Paul Hartmann, Heidenheim
Natriumchloridlösung 0,9 %	NaCl 0,9 %	B. Braun, Melsungen
Kanülen	BD Microlance3 30G	Becton, Dickinson (BD), Franklin Lakes
Formaldehydlösung 4 %	Formafix 4 %	Grimm MED Logistik, Torgelow
Augensalbe	Bepanthen	Bayer, Leverkusen
Ethanol 70 %		
Flüssiger Stickstoff	I4100RB	Air Liquide Medical, Düsseldorf
Schutzbrille		
Schutzhandschuhe		
Cryoröhrchen	Cryo. S	Greiner Bio-One, Kremsmünster
Eppendorf Gefäße	2 ml	
EDTA-Tubes		
Serum-Tubes		
Paraformaldehydlösung 4 %		Santa Cruz Bionotechnology, Dallas
Glaskapillaren 20 µl		

Pinzette (anatomisch, chirurgisch)		
Nadelhalter		
Mikroschere		
Mikropinzette		
Präparationsschere		
Fadenschere		
Pipettenspitzen	500 µl	Nerbe plus, Winsen (Luhe)
Tertracyclinhydrochlorid		Sigma-Aldrich, St. Louis
Demeclocyclinhydrochlorid		Sigma-Aldrich, St. Louis
Metamizol	Novaminsulfon 500 mg	Winthrop Arzneimittel, Frankfurt am Main
Enthaarungssalbe	Enthaarungscreme Pilca	Werner Schmidt Pharma, Niederkassel
<b><u>Gerät</u></b>	<b><u>Produkt</u></b>	<b><u>Hersteller</u></b>
Mikroskop	Leica M 651	Leica Microsystems, Wetzlar
Wärmeplatte		
Kauter	Bovie DEL2	P+W Medizintechnik, Berlin
Rasierer	AESULAP GT 415	B. Braun, Melsungen
Lochzange		
Waage	Mettler PJ 360	Mettler-Toledo, Gießen
Waage	Kern EMB200-2	Kern und Sohn, Balingen
Waage	Phoenix Instrument ASN-124	PHOENIX Instrument, Garbsen
Narkose-Gerät		
Laufband	Process Control Treadmill	TSE Systems, Bad Homburg von der Höhe
µCT-Scanner	Skyscan 1076	Bruker, Billerica
MRT	BioSpec 70/30	Bruker, Billerica
Zentrifuge	Microfuge16	Beckman Coulter, Brea
500 µl Pipette	Gilson-Pipetman Part. No. F123602	Gilson, Middleton
Material-Prüfmaschine	zwickiLine Z 2.5	Zwick GmbH, Ulm
Kraftaufnehmer	Typ X-Force P (500 N)	
Fluoreszenzmikroskop	Leica CTR 4000	Leica Microsystems, Wetzlar
Rotlichtlampe		

---

<b><u>Software</u></b>	<b><u>Version</u></b>	<b><u>Hersteller</u></b>
SigmaPlot	13.0	Systat Software, San Jose
IBM SPSS Statistics 27	27	IBM, Armonk
Data Viewer	1.4	Bruker, Billerica
NRecon	1.6.6.0	Bruker, Billerica
CT-Analyzer	1.12.4.0	Bruker, Billerica
MS Office	Version 2010	Microsoft, Albuquerque
Citavi	Version 7	Swiss Academic Software, Wädenswil
ITK-SNAP	3.4.0	
LAS AF Lite Software	LAS Advanced Fluorescence V2.4.0	Leica Microsystems, Wetzlar
Prüfsoftware		
3-Pkt-Biegetest	testXpert I	ZwickRoell, Ulm

### **3.2 VERSUCHSTIERE UND HALTUNG**

---

Als Versuchstiere dienten 23 weibliche, zwischen sieben und acht Wochen alte C57BL/6J Mäuse. Sie entstammten einer Zucht (Charles River Labors, Sulzfeld, Deutschland) und wurden in den Räumen des Rudolf-Zenker-Instituts für Experimentelle Chirurgie in Rostock gehalten.

Ihr durchschnittliches Gewicht betrug zum Versuchsbeginn (Zeitpunkt der Ovariectomie) circa 18,4 g. Zuvor wurden sie sieben Tage lang an die neue Umgebung gewöhnt, die aus einem klimatisierten Raum (Temperatur 22-24 °C, Feuchtigkeit ~60 %) in einem zwölf Stunden Tag-Nacht-Rhythmus mit 30 Minuten Dämmerung der Versuchstierhaltung des Instituts für Experimentelle Chirurgie der Universität Rostock bestand. Den Tieren wurden Wasser und Standardlaborfutter (Ssniff R/M-H 10 mm, Soest, Deutschland) ad libitum bereitgestellt.

Die Tiere wurden nach den gesetzlichen Vorgaben gehalten. Ihre Typ-II-Käfige befanden sich in einer spezifischen pathogen-freien Haltung.

Die Studie wurde durch das Landesamt für Landwirtschaft, Lebensmittelsicherheit und Fischerei MV (Aktenzeichen: 7221.3-1-021/17) genehmigt und gemäß den Richtlinien des deutschen Tierschutzgesetzes und der Nutzerordnung der Zentralen Versuchstierhaltung der Medizinischen Fakultät der Universität Rostock durchgeführt.

---

### **3.3 GRUPPENEINTEILUNG**

---

Die Versuchstiere wurden in drei Versuchsgruppen randomisiert, die aus je sieben beziehungsweise acht Tieren bestanden. In einem Käfig lebten je vier Mäuse.

Neben der Interventionsgruppe (III) wurde eine Kontrollgruppe zum Lauftraining (II) und eine Gruppe zur Kontrolle der Ovariectomie (I) etabliert (siehe Tab. 2). Die Tiere der Versuchsgruppe I wurden einer Schein-Operation (Sham) unterzogen und absolvierten kein Laufbandtraining. Auch die Mäuse in Versuchsgruppe II erhielten kein Lauftraining, sie wurden allerdings ovariectomiert (OVX). Die Interventionsmäuse der Gruppe III wurden ovariectomiert und absolvierten das Dauerlauftraining (OVX + Lauf).

### **3.4 OSTEOPOROSEMODELL**

---

Als Osteoporosemodell diente das der ovariectomierten C57BL/6J Maus. Es wurde eine Ovariectomie durchgeführt, die eine Östrogenmangel auslöste. Diese veränderte Stoffwechsellage führte zu den osteoporotischen Veränderungen der untersuchten Knochen.

### **3.5 OVAREKTOMIE – OPERATIVE TECHNIK**

---

Die Mäuse wurden zur Gewöhnung eine halbe Stunde vor Beginn der Operation in den Versuchsraum gebracht. Zunächst wurden die durch eine intraperitoneale Injektion von 100 mg/kg KG Ketamin (Ketamin®, Pharmanovo GmbH, Hannover, Deutschland) und 5 mg/kg KG Xylazin (Rompun®, Bayer Vital GmbH, Bayer HealthCare, Deutschland) anästhesierten Mäuse gewogen und im Lendenbereich beidseits enthaart. Die Augen wurden mit Dexpanthenolsalbe vor Austrocknung geschützt. Die Operation erfolgte in Bauchlage auf einem Operationstisch mit integrierter Wärmeplatte, sodass die Konstanthaltung der Körpertemperatur zwischen 36 °C und 37 °C über den gesamten Eingriffszeitraum gewährleistet war. Der Eingriff fand unter einem Mikroskop (Leica M 651) statt. Nach der Desinfektion des Operationsgebietes erfolgte die Hautinzision (ca. 1 cm) mit Durchtrennung der darunterliegenden Muskulatur. Mit einer anatomischen Pinzette wurde das Gewebe bis zum Peritoneum präpariert und dieses mithilfe einer Mikroschere durchtrennt. Durch diese Öffnung erfolgte die achtsame Präparation des Uterus, des Ovars und des Eileiters. Nach Kauterisieren des Eileiters und anschließender Durchtrennung wurde das Ovar entfernt. Es schloss sich der schichtweise Wundverschluss durch Einzelknopfnähte des Peritoneums und der Haut an. Die Ovariectomie auf der kontralateralen Seite erfolgte auf die gleiche Weise. Zur späteren Identifizierung bekamen die Tiere unterschiedliche Lochmarkierungen an den Ohren. Die Wunde wurde zum Schluss desinfiziert und das Tier unter Rotlicht bis zum Erwachen beobachtet.

---

**TABELLE 2: GRUPPENEINTEILUNG**

Gruppe I	<b>Sham</b> (kein Training)
Gruppe II	<b>OVX</b> (kein Training)
Gruppe III	<b>OVX + Lauf</b> (Dauerlauftraining, 12 m/min, 10° Steigung)

Die darauffolgenden sechs Tage wurde dem Trinkwasser Metamizoltropfen (500 mg pro 1 ml) zur Linderung des postoperativen Schmerzes zugefügt (5 Tropfen/100 ml Trinkwasser). Die Ovariectomie wurde mit Ausnahme einzelner Modifikationen, wie der Narkose und der postoperativen Analgesie, dem Protokoll von Souza et al. entsprechend durchgeführt (Souza et al. 2019).

16 der 24 Versuchstiere wurden dieser Prozedur unterzogen. Die anderen acht erhielten eine sogenannte Scheinoperation, d.h. die Operation verlief auf die zuvor beschriebene Weise jedoch, ohne dass die Ovarien entfernt oder die Tuben kauterisiert wurden.

Dem operativen Eingriff schloss sich eine einwöchige Rekonvaleszenz-Phase an, wonach die zweiwöchige Gewöhnung an das Laufband und schließlich die fünfwöchige Trainingsphase folgten.

Mithilfe eines Scoring-Sheets wurden die Mäuse die ersten sieben Tage nach Ovariectomie täglich in Bezug auf Spontanverhalten und Allgemeinzustand begutachtet. Anschließend wurden sie alle zwei Tage zusätzlich mit Augenmerk auf Körpergewicht und Trainingsverhalten bewertet, um eine Überbelastung der Tiere rechtzeitig zu detektieren und gegebenenfalls einen Versuchsabbruch einzuleiten.

### 3.6 TRAININGSMODELL

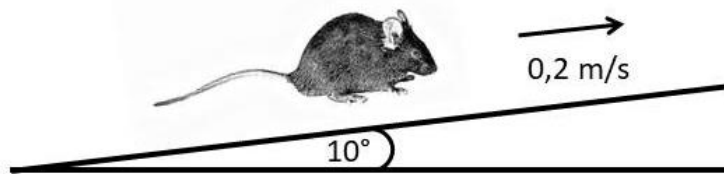
In Anlehnung an zuvor beschriebene Versuche mit Dauerlauftraining zur Verbesserung der Knochenqualität führten wir einen Kurzzeitversuch durch (Hollinski et al. 2018). Hier absolvierten die Mäuse der Interventionsgruppe (OVX + Lauf) ein fünfwöchiges Laufbandtraining mit je fünf Trainingseinheiten wöchentlich von Montag bis Freitag. Jede Trainingseinheit umfasste eine Dauer von 30 Minuten. Die Tiere liefen in dieser Zeit mit einer Geschwindigkeit von 0,2 m/s bei einem positiven Steigungswinkel des Laufbandes von 10° (siehe Abb. 1). Die Gruppen Sham und OVX durchliefen kein Trainingsprogramm und wurden keiner physischen Anstrengung ausgesetzt.

Der zeitliche Ablauf des Versuchs ist schematisch in Abbildung 2 dargestellt und die einzelnen Landmarken werden in den folgenden Kapiteln ausführlich erläutert. Der Versuchszeitraum begann mit der OVX bzw. einer Sham-Operation. Dieser schloss sich eine einwöchige Erholungsphase an. Das danach beginnende Laufbandtraining teilte sich in eine zweiwöchi-

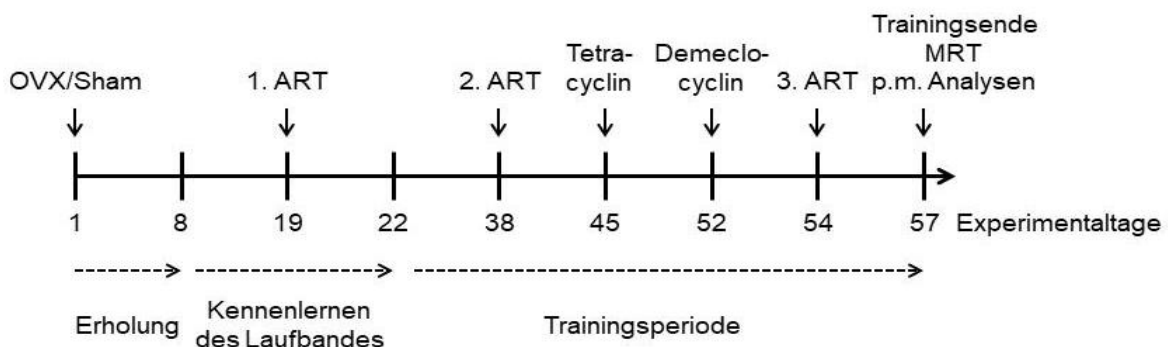
ge Kennenlernphase des Laufbandes und eine fünfwöchige Trainingsperiode mit fünf Trainingseinheiten pro Woche. Am Ende der Gewöhnungsphase sowie alle zwei Wochen während der Trainingsphase wurde ein Augmentation Run Test (ART) durchgeführt. Am Ende der Trainingsperiode erfolgte das MRT in vivo gefolgt von den Post-mortem-Analysen (p.m. Analysen):  $\mu$ CT, Biegetest, Fluoreszenzmikroskopie.

### 3.7 GEWÖHNUNG

Vor Beginn der Trainingsperiode erhielten die Mäuse ein zweiwöchiges Gewöhnungsprogramm auf dem Laufband. Alle zwei bis drei Tage wurden sie auf das Laufband gesetzt, wobei es am ersten Tag stillstand, damit die Tiere es erkunden konnten. Sowohl die Dauer des Kennenlernens als auch die Geschwindigkeit des Laufbandes steigerten sich in den darauffolgenden Tagen und auch innerhalb der einzelnen Sitzungen bis zum letzten Tag der Eingewöhnung, an dem der ART stattfand. Der genaue Ablauf der Eingewöhnung ist der Tabelle 3 zu entnehmen und entspricht dem Protokoll von Hollinski et al. (Hollinski et al. 2018).



**ABBILDUNG 1: LAUFBANDMODALITÄTEN**  
SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER LAUFBANDMODALITÄTEN.

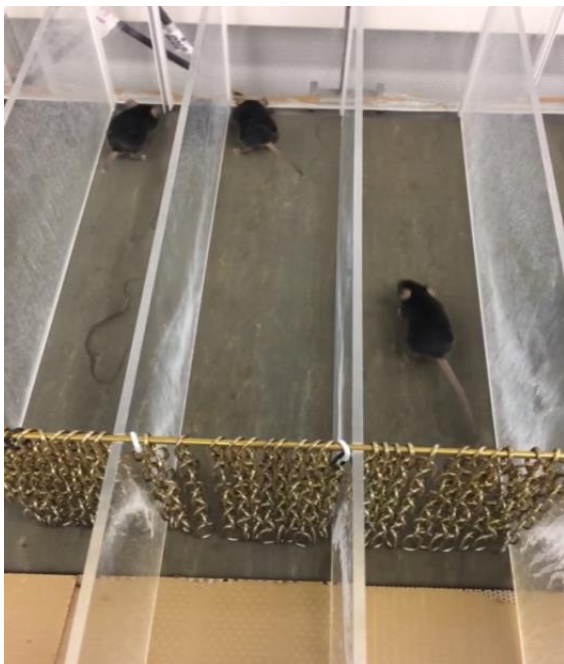


**ABBILDUNG 2: ABLAUSCHEMA DES VERSUCHS**  
ZEITLICHER ABLAUF DES VERSUCHS.

**TABELLE 3: ABLAUF DER EINGEWÖHNUNGSPHASE**

Tag	Eingewöhnungsstand
1. Tag	10 min freies Bewegen auf ausgeschaltetem Laufband
3. Tag	10 min Laufen bei 0,15 m/s
5. Tag	15 min Laufen bei 0,2 m/s
8. Tag	10 min Laufen bei 0,2 m/s, dann Steigerung auf 0,25 m/s für weitere 5 min
10. Tag	10 min Laufen bei 0,2 m/s, dann Steigerung auf 0,25 m/s für 5 min, dann Steigerung auf 0,3 m/s für 5 min
12. Tag	ART

Das Laufband war zu allen Seiten von durchsichtigen Plastikwänden umgeben. Jede zehn Zentimeter breite Bahn teilte sich in einen Teil mit beweglichem Untergrund, dem eigentlichen Laufband, und in einen mit herunterhängenden Metallkettchen davon abgetrennten Bereich mit feststehendem Boden. So konnten sich die Mäuse nach dem Überschreiten ihrer maximalen Leistungsgrenze durch die Kettchen auf den festen Boden gleiten lassen. Dieses taten sie im Verlauf des Trainings ansonsten nicht, stattdessen schien die Berührung der Ketten sie zum weiteren Laufen im vorderen Bereich zu motivieren. Der Aufbau des Laufbandes ist in Abbildung 3 abgebildet. Nach jeder Trainingseinheit erhielten die Mäuse eine Belohnung durch Leckerlies in ihren Käfigen.

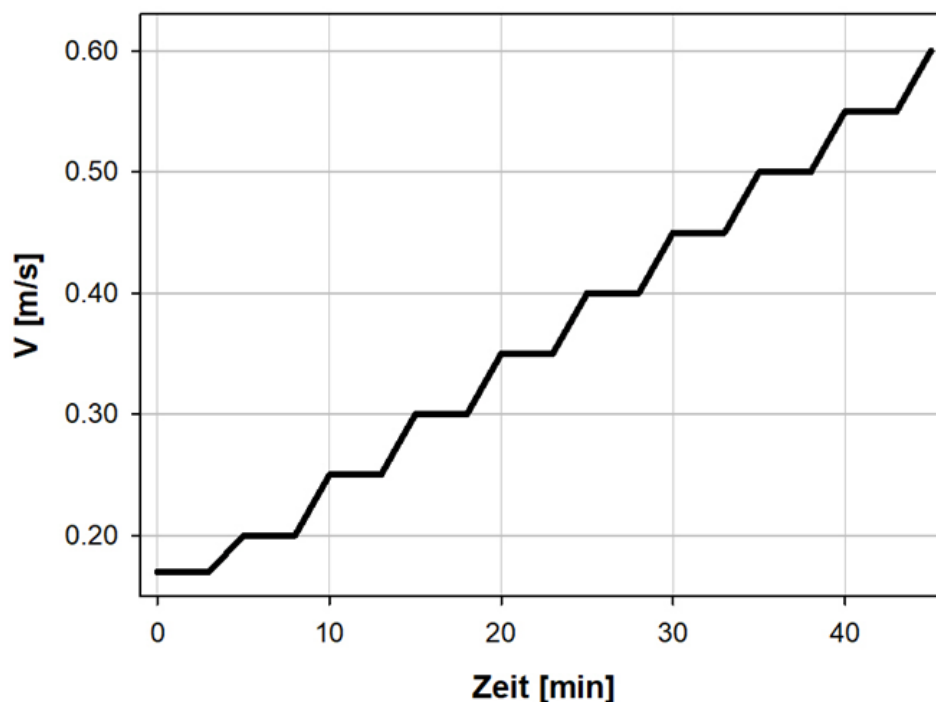


**ABBILDUNG 3: LAUFBANDAUFBAU**

### 3.8 AUGMENTATION RUN TEST (ART)

Mithilfe des ART's wurde die aktuelle Maximalgeschwindigkeit jeder Maus individuell bestimmt und anhand der Ergebnisse, die im Laufe des Versuchs dokumentiert wurden, die Leistungsentwicklung der Tiere festgestellt.

Der ART folgte in angepasster Form dem Protokoll von Hollinski et al. (Hollinski et al. 2018). Wie in Abbildung 4 zu sehen, begann bei diesem Test das Laufband für drei Minuten mit einer Geschwindigkeit von 0,17 m/s, diese steigerte sich innerhalb von zwei Minuten auf 0,2 m/s. Die erreichte Geschwindigkeit wurde erneut für drei Minuten beibehalten, bevor eine erneute Steigerung innerhalb von zwei Minuten um 0,05 m/s erfolgte. Die Geschwindigkeit wurde auf diese Weise stetig erhöht, bis die Mäuse langsamer wurden und sich hinter eine festgelegte Markierung auf einen unbewegten Boden zurückfallen ließen. Als individuelle Maximalgeschwindigkeit wurde dann jene definiert, die die Maus noch die vollen drei Minuten der Stufe halten konnte (Ingalls et al. 1996). Es wurde kein äußerer Einfluss auf die Tiere genommen, der sie zum Weiterlaufen motiviert hätte. Der Test wurde im Versuchsverlauf insgesamt dreimal durchgeführt: an Tag 21, 38 und 56.



**ABBILDUNG 4: AUGMENTATION RUN TEST**

SCHEMATISCHER ABLAUF EINES AUGMENTATION RUN TESTS. V ENTSPRICHT DER LAUFGESCHWINDIGKEIT DER MÄUSE. IM RAHMEN DES ART BEGANN DAS LAUFBAND MIT EINER GESCHWINDIGKEIT (V) VON 0,17 m/s FÜR DREI MINUTEN. DARAUFG FOLGTE EINE GESCHWINDIGKEITSSTEIGERUNG UM 0,3 m/s INNERHALB VON ZWEI MINUTEN. HIERNACH WECHSELTEN SICH DIE PHASEN MIT GLEICHBLEIBENDER GESCHWINDIGKEIT (DREI MINUTEN) MIT DEN BESCHLEUNIGUNGSPHASEN (ZWEI MINUTEN, JE PLUS 0,5 m/s) AB. DER TEST WURDE BEENDET, SOBALD EINE MAUS DIE GESCHWINDIGKEIT KEINE VOLLEN DREI MINUTEN MEHR LIEF UND SICH STATTDDESSEN HINTER DIE MARKIERUNG FALLEN LIEß. DIE LETZTE VOLLSTÄNDIG BEENDETE SEQUENZ WURDE ALS MAXIMALGESCHWINDIGKEIT FESTGELEGT.

### **3.9 POLYCHROME SEQUENZMARKIERUNG**

---

Um den appositionellen Knochenanbau zu markieren, wurden zwölf und fünf Tage vor dem Versuchsende intraperitoneale Injektionen von zwei Fluorochromen (Merck KGaA, Darmstadt, Deutschland) vorgenommen. Die erste Markierung erfolgte mit Tetracyclinhydrochlorid am 45. Versuchstag. Die Markierung mit Demeclocyclinhydrochlorid schloss sich am 52. Versuchstag an. Dosierungen sowie Lösungsverhältnisse der Fluorochrome sind in der Tabelle 4 aufgeführt.

Nach der intraperitonealen Injektion der Fluorochrome erfolgte die Resorption des Farbstoffs, wodurch dieser in den Blutkreislauf gelangte. Alle Knochenoberflächen, die durch die Blutzirkulation in Kontakt zum Fluorochrom kamen, wurden angefärbt bzw. „gelabelt“. Dieser eigentlich reversible Prozess führte nur zur permanenten Fixierung des Farbstoffes, wenn an Orten mit gerade stattfindender Knochenbildung der angelagerte Farbstoff mit einer Schicht von Kalziumapatit überlagert wurde. Das bedeutet, dass die Fluorochrome als  $\text{Ca}^{2+}$ -Komplexbildner an Orten neuer Mineralisation eingebaut wurden. Der Abstand zweier benachbarter Farbbanden gilt als Maß für die Knochenanbaurrate zwischen zwei Injektionen.

### **3.10 MAGNET RESONANZ TOMOGRAFIE (MRT)**

---

Am Ende der Trainingsphase wurde eine in vivo MRT (BioSpec 70/30, Bruker, Billerica, MA, USA) mit Unterstützung der Core Facility „Multimodale Kleintierbildgebung“ der Universität Rostock durchgeführt, um die Auswirkung des Trainings auf das Muskelvolumen zu detektieren.

Dazu wurden die Mäuse unter Isofluran-Narkose in Rückenlage und mit gestreckten und fixierten Hinterbeinen im MRT platziert.

Folgende Einstellungen des MRT wurden bei der T2 gewichteten TurboRARE (Rapid Acquisition with Relaxation Enhancement) Sequenz vorgenommen: TE/TR 25.25/3227 ms, Field of view: 28 x 21 mm, Matrixgröße: 233 x 175, Schichtdicke: 0.85 mm, Auflösung 120 x 120  $\mu\text{m}$ , Rare 8. Es wurden die Volumenspule 72 mm und die Ratbrain Oberflächenspule genutzt.

Im Rahmen der Auswertung wurden die Volumina der Mm. quadriceps femoris mithilfe der ITK-SNAP-Software (ITK-SNAP 3.4.0) bestimmt. Dazu wurden in jedem Schnittbild manuell die Umrisse der Mm. quadriceps femoris nachgezeichnet. Die automatische Summation dieser einzelnen Ausschnitte ergab das Gesamtvolumen der Muskeln (Feng et al. 2014). Da das Muskelvolumen von der Femurlänge abhängig ist, wurde zur statistischen Analyse das Verhältnis von Gesamtvolumen des Muskels zur Gesamtfemurlänge genutzt.

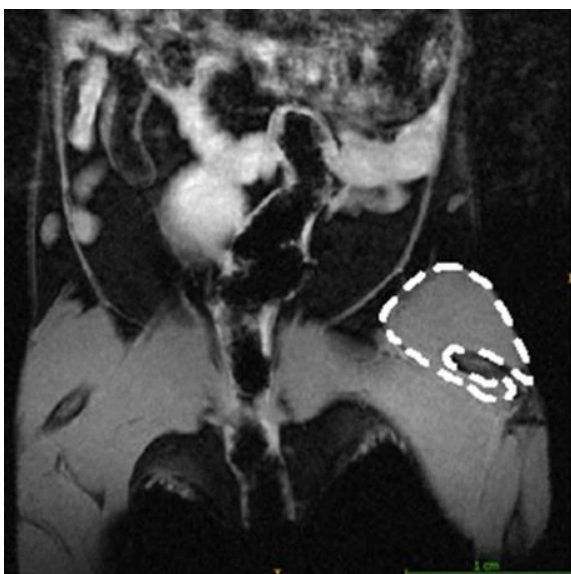
**TABELLE 4: DOSIERUNG UND APPLIKATIONSZEITPUNKTE DER FLUOROCHROMINJEKTIONEN**

Fluorochrom	Dosierung	Applikationszeitpunkt	Lösung
Tetracyclinhydrochlorid	30 mg/kg KG	45. Versuchstag	10mg/1 ml NaCl
Demeclocyclinhydrochlorid	25 mg/kg KG	52. Versuchstag	10 mg/1 ml NaCl

Zur Bestimmung der Gesamtfemurlänge wurde die Anzahl der den Femur enthaltenden Schnittbilder der CT-Untersuchung ermittelt und mit dem Durchmesser eines Schnittbildes multipliziert. In Abbildung 5 ist beispielhaft die Umrandung des M. quadriceps femoris in einem MRT-Schnittbild dargestellt.

### 3.11 PRÄPARATION

Am letzten Tag des Versuches erfolgte die MRT-Untersuchung der Tiere unter Anästhesie mit Isofluran. Noch im narkotisierten Zustand wurden sie im Anschluss an das MRT gewogen, gemessen und durch zervikale Dislokation sowie die Entblutung über den retrobulbären Plexus euthanasiert. Zunächst wurde das Abdomen der Versuchstiere durch eine Längslaparotomie eröffnet. Nacheinander wurden Uterus, Herz und Aorta präpariert und entnommen, deren weitere Untersuchung abgesehen vom Gewicht der Uteri nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Die Uterusgewichte der Mäuse wurden zur statistischen Beurteilung auf das individuelle Körpergewicht normiert. Die statistische Auswertung in Bezug auf die Effekte der Ovarrektomie konzentrierte sich auf ausschließlich jene Mäuse, welche eine suffiziente Degeneration der Uteri aufwiesen.



**ABBILDUNG 5: MRT-SCHNITTBILD MIT DARSTELLUNG DES M. QUADRICEPS FEMORIS**

DIE GESTRICHelte LINIE UMRANDET DEN M. QUADRICEPS FEMORIS IN EINEM EINZELNEN SCHNITTBILD. QUELLE: (LATZA ET AL. 2020)

Im Anschluss wurden die Mm. quadriceps femoris sorgsam freipräpariert und an ihren Sehnenenden vom Knochen gelöst. Danach wurde unter Entfernung von Haut, Muskulatur und Sehnen das Hüftgelenk freigelegt und der Femurkopf vorsichtig aus der Hüftpfanne rotiert. Femur und Tibia wurden zunächst im Gelenkzusammenhang vollständig von Geweberesten befreit und im Falle des linken Beines auch am Kniegelenk voneinander separiert. Beide Tibiae wurden am Sprunggelenk von der Pfote getrennt.

Sämtliche Organgewichte wurden präzise erfasst und dokumentiert.

### **3.12 PRÄPARATE**

---

Im Anschluss an die Präparation wurde der linke Femur in mit 0,9 % NaCl befeuchteter Gaze eingewickelt bei -20 °C eingefroren. Der rechte Femur wurde im Gelenkzusammenhang mit der rechten Tibia in Paraformaldehyd-Lösung (PFA), in 4 % phosphatgepufferter Salzlösung (PBS), bei 4 °C gelagert und nach sieben Tagen in 70 % Ethanol überführt. Die linke Tibia wurde für die Fluoreszenzmikroskopie ebenfalls in PFA Lösung, in 4 % PBS, fixiert und später durch die Firma LLS ROWIAK LaserLabSolutions GmbH (Hannover) in Methylmethacrylat (MMA) umgebettet und mittels eines Sägemikrotoms (TissueSurgeon) mit einem Laser, der fast im Infrarotbereich mit einer Wellenlänge von 1030 nm arbeitet, in zehn Mikrometer dicke Längsschnitte geteilt. Mit der Aufarbeitung der Proben wurde diese externe Firma beauftragt, weil die universitätseigenen Kapazitäten hierfür zum Zeitpunkt der Untersuchung sehr begrenzt waren und auf diese Weise ein zeitnaher Beginn der Auswertung möglich war. Da wir Fluorochrome mit kürzeren Wellenlängen nutzten, wurden deren Farben nicht durch den Laser ausgebleicht. Die Form des kontaktlosen Schneidens sorgte für ein reduziertes Artefaktaufkommen. Es wurde mit einer Schnittgeschwindigkeit von ca. 1 mm<sup>2</sup>/s und einem Durchmesser des Laserstrahls von ca. 1-5 µm gearbeitet.

Diese Methode ermöglichte eine Untersuchung des Gewebes ohne vorherige Dekalzifikation und reduzierte den Materialverlust durch das Schneiden signifikant.

Die weiteren Organe wurden zur Hälfte in 4 % Formalin eingelegt und zur anderen Hälfte in Kryoröhrchen in flüssigem Stickstoff gefroren und anschließend bei -80 °C verwahrt. Das Serum der Blutproben wurde nach dem Zentrifugieren bei -20 °C eingefroren. Die Aufarbeitung dieser Proben ist allerdings nicht Gegenstand dieser Arbeit.

### **3.13 MIKRO-COMPUTERTOMOGRAFIE (µCT)**

---

Mittels µCT (Skyscan 1076/In-Vivo Mikro-CT, Bruker, Billerica, MA, USA) wurde neben dem Einfluss des Trainings auf den Knochen auch der Erfolg der Ovariectomie gemessen.

---

Im Rahmen der Vorbereitung wurden die Proben zunächst dreimal mit destilliertem Wasser gespült und über zwölf Stunden in 0,9 % NaCl Lösung eingelegt. Dann wurden sie einzeln in mit NaCl-gefüllte Eppendorfgläser überführt und luftblasenfrei verschlossen im  $\mu$ CT (Software Version 4.2, 0,5 mm Al-Filter, Integrationszeit 1,5 s) gescannt. Dazu wurden die Proben zylindrisch in Styropor eingebettet und zur Vertikalachse des Scanners ausgerichtet eingelegt. Zusätzlich wurde in jedem Scan-Durchgang ein Eppendorfglas mit zwei Kalziumhydroxylapatit-Kalibrationsstäben bekannter Dichte ( $0,25 \text{ g/cm}^3$  und  $0,75 \text{ g/cm}^3$ ) in NaCl gescannt. Die Messungen wurden mit 200 mA, 49 mV und  $9 \mu\text{m}$  Voxelgröße in  $360^\circ$  durchgeführt. Zusätzliche Einstellungen umfassten einen Rotationsschritt von  $0,5^\circ$  und ein Mittelbild von drei.

Die quantitative Bildanalyse erfolgte mithilfe der Bildbearbeitungssoftware NRecon® Reconstruction Software (Bruker, Billerica, MA, USA), Data Viewer® (Bruker, Billerica, MA, USA), CTAnalyser® (Bruker, Billerica, MA, USA) und BatMan® Software (Bruker, Billerica, MA, USA).

NRecon® diente zur Rekonstruktion der Scans, diese wurden hierbei gleichgerichtet zugeschnitten und Artefakte reduziert. Dies geschah mit folgenden Einstellungen: Gaussian Filter mit smoothing kernel 2, Ringartefaktreduktion 6, beam hardening Korrektur 30 % und Defekt Pixel Masking weniger als 20 %. Anschließend erfolgte die einheitliche Ausrichtung der Knochen in drei Dimensionen mittels des Data Viewers®, sodass die morphometrischen Messungen der Knochenstrukturen vergleichbar präzise durchgeführt werden konnten.

Die ausgerichteten Datensätze wurden im Anschluss mittels CTAnalyser® strukturell exploriert. Dazu wurden automatische 2D und 3D- Algorithmen vom Hersteller genutzt. Um Veränderungen in der Beschaffenheit des Gewebes eindeutig lokalisieren zu können, wurden sowohl der rechte Femur als auch die rechte Tibia in gleich große Regions of Interest (ROI) aufgeteilt. Die analysierten Parameter wurden im Bereich dieser ROI's durch das BatMan®-Programm ermittelt. Auf welche Weise die ROI's der beiden Knochen festgelegt wurden, wird im Folgenden beschrieben.

### **3.13.1 FEMUR**

---

Der Femur wurde in axialer Richtung in zehn gleich hohe ROI's geteilt und jede dieser Regionen wurde einzeln auf Veränderungen im kortikalen Bereich untersucht. Im Gegensatz zum kortikalen Anteil des Knochens ist der trabekuläre Anteil nur an den distalen und proximalen Enden des Knochens zuverlässig messbar, weshalb die trabekuläre Analyse auf diese Bereiche beschränkt wurde.

Zur Festlegung des zu untersuchenden Bereiches wurde ausgehend von proximal ein oberes Referenzlevel auf der Ebene festgesetzt, in der der Femurhals mit dem Trochanter major

---

fusioniert. Das untere Referenzlevel wurde auf die letzte Ebene der distalen Epiphysenfuge gesetzt. Die dazwischenliegenden Schichten wurden in zehn Bereiche, die sogenannten ROI's, eingeteilt.

Innerhalb einer ROI wurde zur ausschließlichen Untersuchung des kortikalen Knochens dieser entlang der endostalen und periostalen Femurflächen vom trabekulären Anteil getrennt. Nach demselben Prinzip wurde zur separierten Beurteilung des trabekulären Femurs ebenfalls durch automatische Erkennung des Programmes der trabekuläre Anteil vom übrigen kortikalen getrennt.

Die Definition der ROI's ist angelehnt an das Prinzip, das bereits von Pasold et al. beschrieben wurde (Pasold et al. 2013). Allerdings ist dieses zur Beurteilung der Veränderungen über den gesamten Knochenverlauf im Rahmen dieser Arbeit erweitert worden. Als proximal wurden die beiden hüftgelenksnahen Schichten, also die oberen 20 % definiert, als diaphysär wurde die mediale Schicht (10 %) angesehen und als distal die kniegelenksnahen 20 % festgelegt. Diese Aufteilung wird in Abbildung 6 schematisch dargestellt. Für diese Arbeit wurden die Mittelwerte der jeweils zusammengefassten Schichten ermittelt und in der statistischen Analyse verwendet.

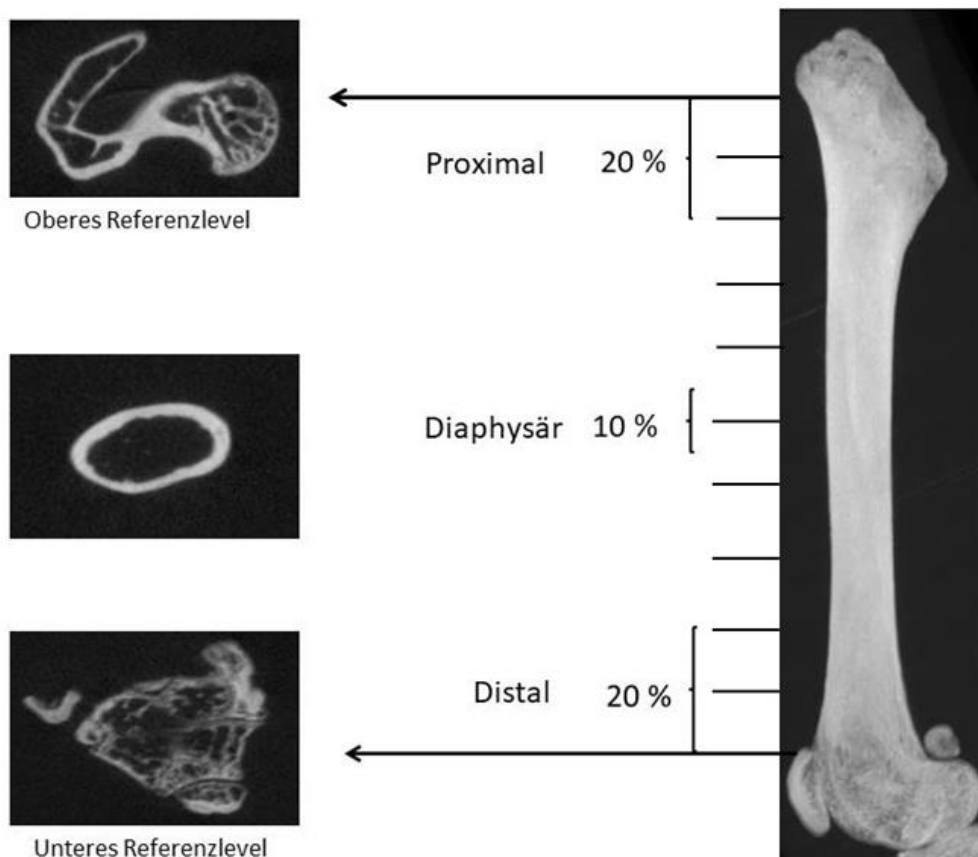


ABBILDUNG 6: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN FEMURREGIONEN

### 3.13.2 TIBIA

Die Tibia wurde auf dieselbe Weise über die oben genannten Schichten auf kortikale und trabekuläre Eigenschaften untersucht (siehe Abb. 7). Die Gesamtlänge wurde hier vom Beginn der proximalen Epiphysenfuge bis zum unteren Anteil der tibiofibularen Syndesnose bestimmt, welche in zehn ROI's unterteilt wurde. Im Unterschied zur Untersuchung des Femurs wurde bei der Tibia aber eine zusätzliche ROI, die wie die anderen einem Zehntel der Gesamtlänge entsprach, unterhalb der Syndesnose definiert, um auch sprunggelenksnahe Veränderungen detektieren zu können. Als proximal wurden die beiden kniegelenksnahen Schichten, also die oberen 20 % definiert, als diaphysär wurde die mediale Schicht (10 %) angesehen und als distal die sprunggelenksnahen 30 %. Für diese Arbeit wurden die Mittelwerte der jeweils zusammengefassten Schichten ermittelt und in der statistischen Analyse verwendet.

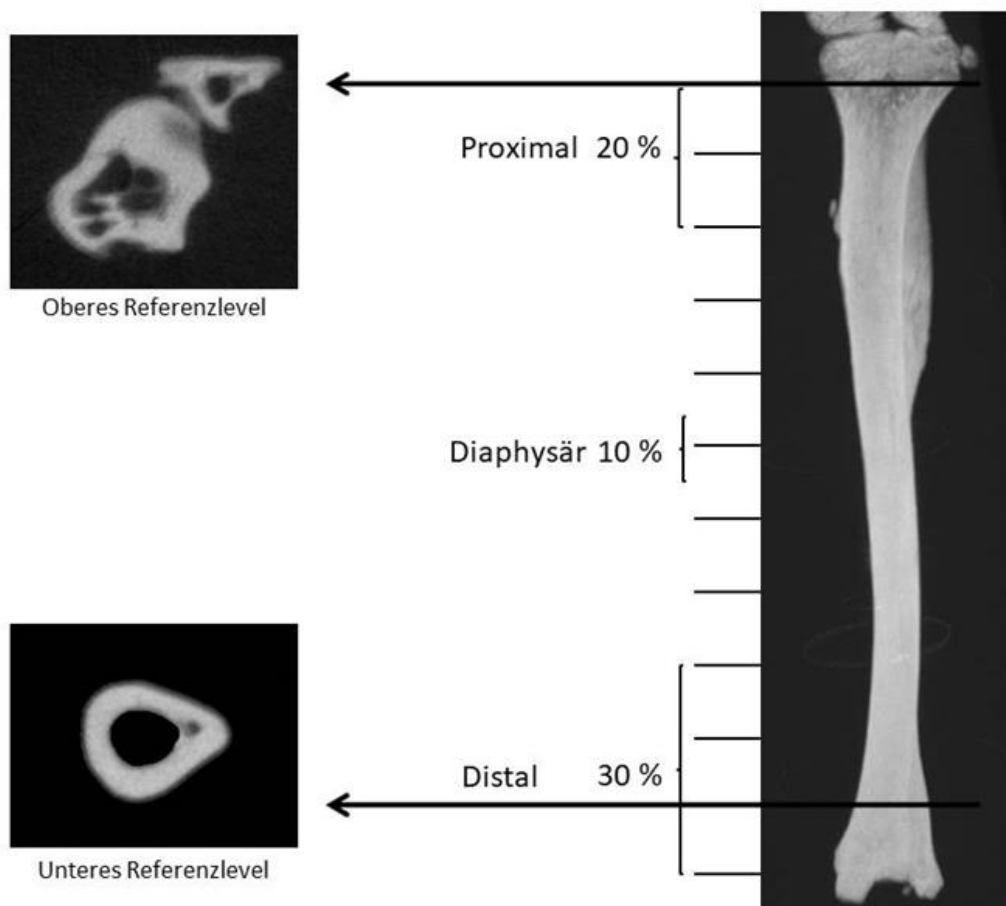


ABBILDUNG 7: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER UNTERSUCHTEN TIBIAREGIONEN

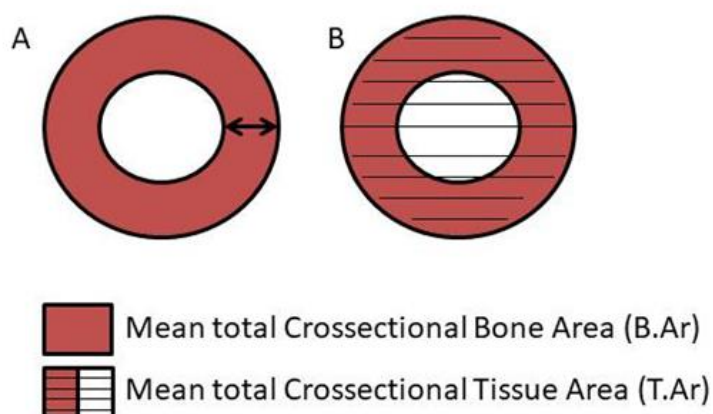
### 3.13.3 UNTERSUCHTE PARAMETER

Die Bestimmung einzelner Parameter erfolgte über das BatMan®-Programm. Hierüber wurden sowohl für die femorale als auch die tibiale Kortikalis die Parameter Cross-sectional thickness (Kortikale Dicke, Cs.Th), Mean total Cross-sectional tissue area (Gesamte Gewebefläche, T.Ar), Mean total Cross-sectional bone area (Gesamte Knochenfläche, B.Ar), Bone Volume/Tissue Volume (Knochenanteil am gesamten Gewebevolumen, BV/TV cort.) sowie Cortical Bone Mineral Density (Knochendichte, cort. BMD) bestimmt.

Das Verhältnis von B.Ar zu T.Ar ( $B.Ar/T.Ar$ ) spiegelt den Anteil des Knochengewebes am Gesamtgewebe wider (siehe Abb. 8). Durch die separate Betrachtung der T.Ar kann bei Anstieg des Quotienten  $B.Ar/T.Ar$  die Art des Knochenwachstums beurteilt werden. Bei zusätzlich isolierter Zunahme der T.Ar kann ein periostales Wachstum angenommen werden. Andernfalls würde es für ein endostales Wachstum sprechen.

Osteoklasten und Osteoblasten sind an beiden Oberflächen, also dem End- sowie Periost aktiv, sodass Änderungen an Gesamtgewebefläche und Gesamtknochenfläche die summierten Effekte von Knochenauf- und -abbau widerspiegeln (Jepsen et al. 2015).

Im trabekulären Bereich wurden die Trabecular Bone Mineral Density (Knochendichte, trab. BMD), Trabecular Thickness (Dicke der Trabekel, Tb.Th), Trabecular Number (Anzahl der Trabekel, Tb.N), Bone Volume/Tissue Volume (Knochenanteil am gesamten Gewebevolumen, trab. BV/TV), Trabecular Separation (Abstand zwischen den Trabekeln, Tb.Sp) und der Structure Model Index (Trabekelstruktur Index, SMI) bestimmt (Behrendt et al. 2016; Bouxsein et al. 2010).



**ABBILDUNG 8: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES KORTIKALEN KNOCHENS**

A) CROSSSECTIONAL THICKNESS (Cs.Th)

B) MEAN TOTAL CROSSSECTIONAL BONE AREA / MEAN TOTAL CROSSSECTIONAL TISSUE AREA ( $B.Ar/T.Ar$ )

Die Kalibrierung für die Messung der Knochendichte erfolgte mittels der bereits genannten Kalibrationsstäbe, welche genauso wie die Präparate gescannt und rekonstruiert wurden. Der Massenschwächungskoeffizient wurde zur Bestimmung der Knochendichte in das Dialogfenster „Kalibrierung“ des CT-Analysers eingegeben.

Der Structure Model Index ist ein einheitsloser Parameter zur Beschreibung der Beschaffenheit von Trabekeln, der Werte zwischen null und vier annimmt. Der gesunde Knochen weist überwiegend plattenförmige Trabekel auf, deren SMI gegen null geht. Ein osteoporotisch gezeichneter Knochen weist hingegen einen großen Anteil stäbchenförmiger Trabekel auf (siehe Abb. 9). In diesem Falle bewegt sich der SMI gegen drei (Hildebrand und Rüegsegger 1997).

Ein weiterer Parameter, der über die  $\mu$ CT bestimmt wurde und Aussagen zur Knochengeometrie erlaubt, ist das Flächenträgheitsmoment. Das axiale Flächenträgheitsmoment ist ein Maß für die Fähigkeit eines Körpers, sich einer Biegekräft zu widersetzen. Es beschreibt hier also die mechanische Festigkeit eines Röhrenknochens bei Biegung und kann in Anlehnung an die Arbeit von Chigira mithilfe folgender Formel abgeschätzt werden (Chigira 1996).

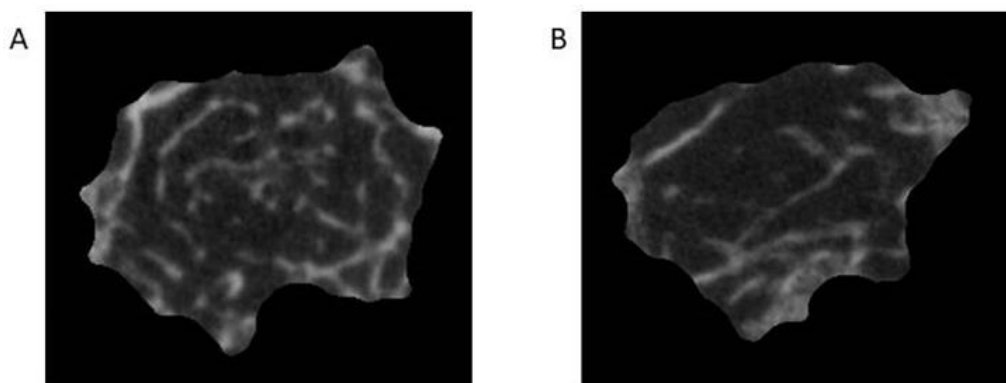
Flächenträgheitsmoment:  $I_y = \pi/4 \times (R^4 - r^4)$

$I_y$ : axiales Flächenträgheitsmoment

$I_p$ : polares Flächenträgheitsmoment

R: Außenradius (entspricht dem Knochenradius)

r: Innenradius (entspricht dem Außenradius R minus Cs.Th)



**ABBILDUNG 9: BEISPIELHAFTE DARSTELLUNG DER TRABEKELSTRUKTUR IM DISTALEN FEMUR**

A) MAUS AUS KONTROLLGRUPPE I, SMI=2,35 B) OVAREKTOMIERTE MAUS, SMI=2,8

Hierbei muss vereinfachend angenommen werden, dass der Femur eine einheitliche Röhre ist. Das Flächenträgheitsmoment ist abhängig von der kortikalen Dicke (Cs.Th), der gesamten Gewebefläche (T.Ar) und der gesamten Knochenfläche (B.Ar). Sowohl das axiale ( $I_y$ ) als das polare ( $I_p$ ) Flächenträgheitsmoment wurden ermittelt. Ein hohes  $I_y$  zeigt einen großen Widerstand gegen Verbiegung an. Das polare Flächenträgheitsmoment  $I_p$  ist ein Maß für den Widerstand eines Querschnitts gegen Torsion. In diesem Falle ist das axiale Flächenträgheitsmoment immer halb so groß wie das polare. Aus dem genannten Gesetz folgt, dass sich das Flächenträgheitsmoment vergrößert, wenn der Knochenradius oder die kortikale Dicke einzeln oder kombiniert zunehmen. Aus solchen Veränderungen können dann Rückschlüsse auf peri- und endostales Wachstum bzw. Schrumpfen gezogen werden (Hollinski et al. 2018).

### 3.14 BIEGETESTUNG

---

Der 3-Punkt-Biegetest (Material-Prüfmaschine BT1-FR2.5TN.140, Kraftaufnehmer Typ Xforce P (500 N), 3-Punkt-Biegeprüfanordnung (Sonderanfertigung, 05/2018, Dossier 710828, Zwick GmbH & Co. KG, Ulm)) als Charakterisierungsmethode zur Prüfung von mechanischen Eigenschaften wurde am Lehrstuhl für Werkstoffe für Medizintechnik der Universität Rostock durchgeführt.

Es wurden die linken Femora aller Versuchstiere untersucht. Dazu wurden die Knochen nach vollständigem Auftauen bei Raumtemperatur jeweils in anterior-posteriorer Position mittig auf zwei Auflagen mit einer Stützweite von 6 mm positioniert. Bei einem Dreipunkt-Biegetest wird die Kraft zentral auf die Diaphyse übertragen (siehe Abb. 10). In Abbildung 10 ist gezeigt, wie der Prüfstempel Kraft mit einer Prüfgeschwindigkeit von 1 mm/s auf die Mitte der Diaphyse aufbrachte, bis der Knochen schließlich brach (Jepsen et al. 2015).

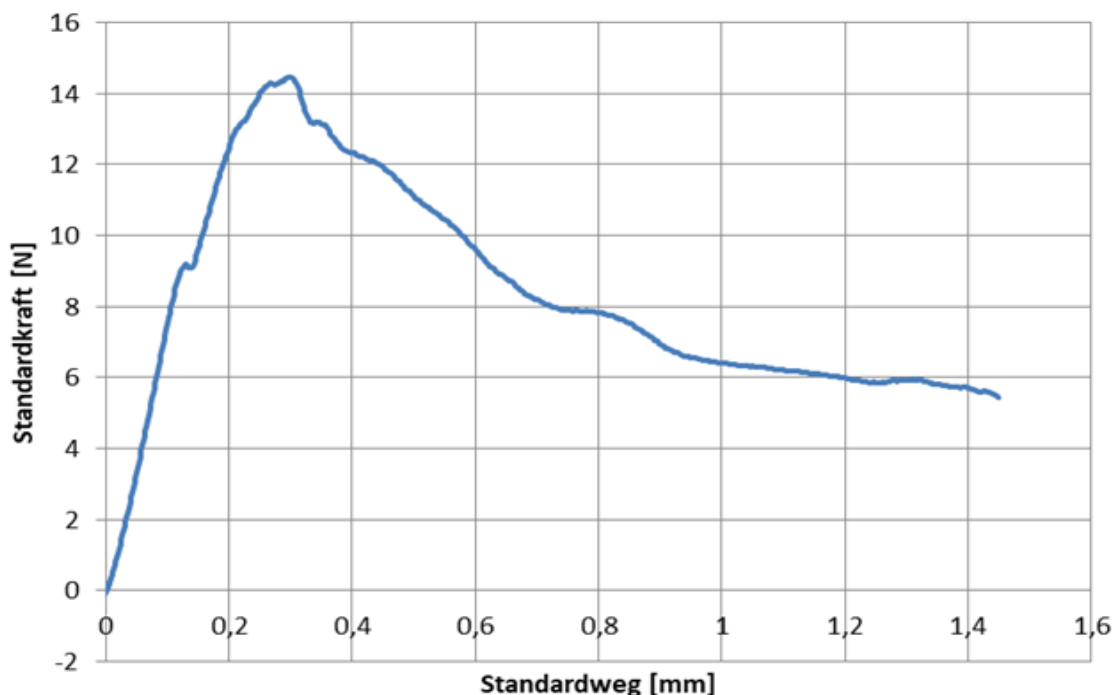


**ABBILDUNG 10: POSITION DES FEMURS IM AUFBAU DER PRÜFMASCHINE**

Die Dokumentation des Bruchverlaufes erfolgte mit der Prüfsoftware testXpert I der Firma ZwickRoell (Ulm).

Diese zeichnete den Bruchverlauf in Form eines Weg-Kraft-Diagramms auf. Der Beginn der Kurve stellt den ersten Kontakt des Prüfstempels mit dem Knochen dar. Anhand der Steigungsänderung des Kraft-Weg-Diagramms kann der Übergang von elastischer zu plastischer Verformung exploriert werden. Ab diesem Punkt kann der Knochen aufgrund der einwirkten Kraft seine ursprüngliche Form nicht mehr zurückerlangen. Dies ist in Abbildung 11 bei 9,2 N der Fall. Der höchste Peak der Kurve stellt die Maximalkraft dar, die auf den Knochen wirkt, bis der größte Widerstand des Knochens überwunden ist. An diesem Punkt kann der Knochen brechen, muss es jedoch nicht. Meist fällt die Kurve ab bis zum finalen Bruchpunkt. Dieser spiegelt die Bruchkraft wider, bei der der Knochen letztlich gebrochen ist. In diesem Beispiel (siehe Abb. 11) bricht der Knochen bei 13,1 N.

Aus diesen Protokollen wurden die Maximalkraft [ $F_{\max}$  in N], Bruchkraft [ $F_{\text{Bruch}}$  in N], Biegespannung [in MPa], Biegedehnung [in %], Biegefestigkeit [in MPa], Verformung [in mm] und das Elastizitätsmodul [E in MPa] ermittelt.



**ABBILDUNG 11: EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG EINES BRUCHPROTOKOLLS**

DIE KURVE WURDE ALS WEG (MM)/KRAFT (N)-DIAGRAMM AUFGEZEICHNET. BEI 9,2 N GESCHIEHT DIE UMWANDLUNG VON ELASTISCHER IN PLASTISCHE VERFORMUNG. BEI 14,55 N ERREICHTE DIE KURVE IHREN HÖHEPUNKT, DER DIE MAXIMALE BELASTUNG DES KNOCHENS ANZEIGT.

Die Biegespannung  $\sigma$  ergibt sich aus

$$\sigma = \frac{8 \times F \times l}{\pi \times h^2 \times b}$$

Hierbei entspricht F der Maximalkraft, l dem Auflagerabstand, h der Höhe und b der Breite des Knochens. Die Biegedehnung  $\varepsilon$  ergibt sich aus

$$\varepsilon = \frac{6 \times s \times h}{l^2}$$

Hierbei entspricht s dem Weg in mm, um den der Knochen verformt wird, h der Knochenhöhe, und l dem Auflagerabstand.

Das Elastizitätsmodul E ist ein mechanischer Materialkennwert und bezeichnet einen mechanischen Spannungszustand eines Werkstoffs in Abhängigkeit von seiner Dehnung. Er gibt den Widerstand an, den ein Material seiner elastischen Verformung entgegensetzt. Da dieses aber nur für den Bereich des linearen Anstiegs gilt, in dem noch keine plastischen Deformationen oder irreversible Mikroschädigungen auftreten, wurde dieser Parameter aus dem Verhältnis der Biegespannung zur Biegedehnung mit Dehngrenzen zwischen 0,05 % und 0,25 % im linearen Anstiegsbereich der Kurve mithilfe eines Sekanten-Moduls bestimmt. Zur Vermeidung von Anlaufeffekten wurde eine Vorkraft von 0,1 N angegeben.

$$E = \frac{\sigma_{0,0025} - \sigma_{0,0005}}{\varepsilon_{0,0025} - \varepsilon_{0,0005}}$$

Je größer das Elastizitätsmodul ist, desto steifer ist der untersuchte Körper. Die Biegefestigkeit entspricht der maximalen Biegespannung, die während eines Biegeversuchs vom Probekörper ertragen wird.

### 3.15 FLUORESZENZMIKROSKOPIE

---

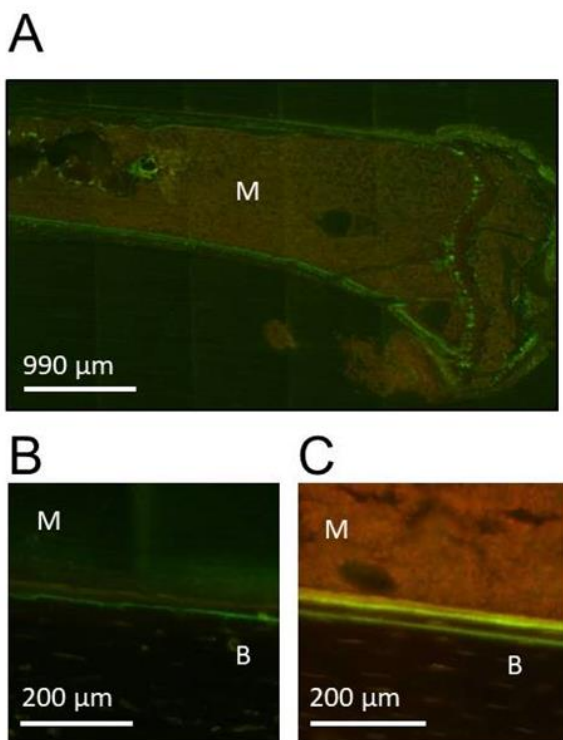
Die Analyse der Tibiaschnitte erfolgte mithilfe eines Fluoreszenzmikroskops (Leica CTR 4000) der Kinder- und Jugendklinik der Universität Rostock. Die aufgenommenen Daten wurden in das Auswertungsprogramm, der Leica LAS AF Lite Software (Leica microsystems), übertragen.

Die Präparate wurden mit der Methode der inversen Epifluoreszenzmikroskopie untersucht.

---

Bei der Fluoreszenzmikroskopie werden spezielle Fluorochrome an Zellbestandteile gekoppelt. Nach Anregung dieser Farbstoffe mit Licht einer bestimmten Wellenlänge emittieren sie aufgrund der Stokes-Verschiebung längerwelliges Licht. Dieses Fluoreszieren ermöglicht die Lokalisation der markierten Zellbestandteile.

Der Aufbau eines Fluoreszenzmikroskops weist einige Besonderheiten im Vergleich zu einem einfachen Auflichtmikroskop auf. Eine Quecksilberhochdruckdampfampe strahlt Licht auf den ersten Sperrfilter, den Anregungsfilter, welcher nur die zur Anregung gewünschten Wellenlängen hindurch gelassen lässt. Dieses Licht trifft anschließend auf den dichroitischen Spiegel, welcher das Licht reflektiert und durch das Objektiv auf die Probe leitet. Die Fluorochrome absorbieren das Licht und emittieren längerwelliges und damit energieärmeres Licht. Dieses wird von dem dichroitischen Spiegel durchgelassen und trifft auf den zweiten Sperrfilter, der nur Licht der gesuchten Fluoreszenz-Wellenlänge passieren lässt. Das emittierte Licht wird von einer digitalen Schwarzweiß- und Farb-Kamera (DFC 350 Fx, DFC 320 R2) aufgenommen und kann anschließend über das Auswertungsprogramm Leica LAS AF (V2.4.0) verarbeitet werden. Welche Anregungs- und Emissionswellenlängen bei den Filtern gewählt werden, hängt vom verwendeten Fluoreszenzfarbstoff ab. Wir verwendeten Wellenlängen im ultravioletten Bereich. In Abbildung 12 werden fluoreszenzmikroskopische Aufnahmen exemplarisch dargestellt.



**ABBILDUNG 12:** EXEMPLARISCHE DARSTELLUNG DER FLUORESZENZMIKROSKOPISCHEN AUFNAHMEN DER PROXIMALEN, LINKEN TIBIA NACH INTRAPERITONEALER INJEKTION VON TETRA- UND DEMECLOCYCLIN

A) 25-FACHE VERGRÖßERUNG B) 100-FACHE VERGRÖßERUNG AUS DER SHAM-GRUPPE C) 100-FACHE VERGRÖßERUNG AUS DER OVX-GRUPPE. QUELLE: (LATZA ET AL. 2020)

Zur Ermittlung der Mineralisierungsrate oder Mineral Apposition Rate (MAR in  $\mu\text{m}$  pro Woche) sowohl im Bereich der proximalen als auch der distalen Diaphyse wurde je an 50 Messpunkten in der 40-fachen Vergrößerung der endostale Abstand zwischen den beiden fluoreszierenden Banden gemessen. Die MAR wurde definiert als Quotient aus dem Mittelwert der Bandenabstände und dem Zeitintervall der Injektionen (Fischer et al. 2011; Neuerburg et al. 2019).

### **3.16 STATISTISCHE AUSWERTUNG**

---

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm IBM SPSS Statistics, Version 27, IBM. Das Erstellen der Abbildungen erfolgte mit dem Programm SigmaPlot, Version 13.0, Systat Software. Die Untersuchung der Stichproben auf Normalverteilung erfolgte durch den Shapiro-Wilk-Test. Für die Berechnung statistisch signifikanter Unterschiede wurde bei normalverteilten Stichproben der T-Test, bei nicht normalverteilten Stichproben hingegen der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Für Vergleiche zwischen mehr als zwei normalverteilten Gruppen wurde die Varianzanalyse (ANOVA) mit Posthoc Test nach Bonferroni, zwischen mehr als zwei nicht normalverteilten Gruppen der Kruskal-Wallis-Test genutzt. Die Korrelationsanalyse wurde nach Pearson durchgeführt. P-Werte kleiner als 0.05 wurden dabei als statistisch signifikant eingestuft.

Allerdings wurde bei Berechnungen, die mit den korrigierten Gruppengrößen (z.B. bei Gruppe OVX mit  $n=4$ ) vorgenommen wurden, grundsätzlich mit nicht parametrischen Tests gearbeitet.

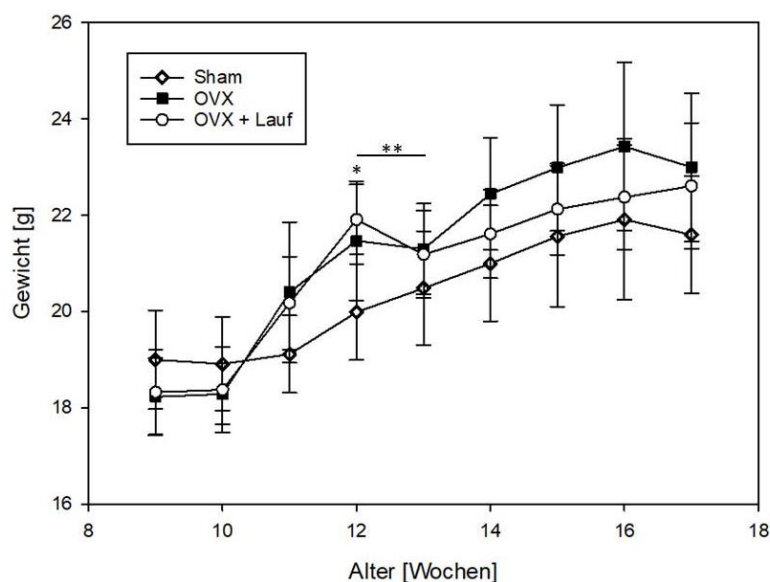
Signifikanzen sind in den Abbildungen wie folgt gekennzeichnet: \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,005$ , \*\*\* $P<0,0005$

#### 4. ERGEBNISSE

Die Daten, die sich aus den Untersuchungen aller nicht trainierten Mäuse (Kontrollgruppen Sham und OVX) ergaben und im folgenden Abschnitt Teil der statistischen Analysen dieser Arbeit sind, wurden aufgrund gemeinsamer Versuchsdurchführung außerdem in folgender Arbeit von Maresa Otte verwendet: „Einfluss eines laufbandbasierten Intervalltrainings auf den osteoporotischen Knochen der ovariectomierten C57BL/6J Maus“.

##### 4.1 DIE GEWICHTSENTWICKLUNG DER MÄUSE VERLIEF PHYSIOLOGISCH

Zur Überprüfung der gesunden Entwicklung der Mäuse wurde unter anderem das Körpergewicht als Indikator gewählt und dieses zweimal wöchentlich erfasst. Insgesamt nahmen die Mäuse im Verlauf der Intervention ebenso wie die gleichaltrigen Mäuse der Kontrollgruppen stetig an Gewicht zu. Allerdings zeigte sich ein kurzzeitiger, aber reversibler, signifikanter Gewichtsverlust innerhalb der Gruppe OVX + Lauf zwischen Woche 12 und 13 ( $p=0,001$ ). Zwei Wochen nach der OVX zeigten sich die ovariectomierten Mäuse durchgehend schwerer als die Tiere der Sham-Gruppe. Einen signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen gab es nur im Alter von 12 Wochen. Hier unterschied sich Gruppe Sham mit einem Mittelwert von  $19,98 \pm 0,99$  g signifikant von Gruppe OVX + Lauf mit einem Mittelwert von  $21,91 \pm 0,72$  g ( $p=0,012$ ). Die Abbildung 13 veranschaulicht die Körpergewichtsentwicklung aller Mäuse über den Versuchszeitraum.



**ABBILDUNG 13: DIE KÖRPERGEWICHTE ENTWICKELTEN SICH PHYSIOLOGISCH**

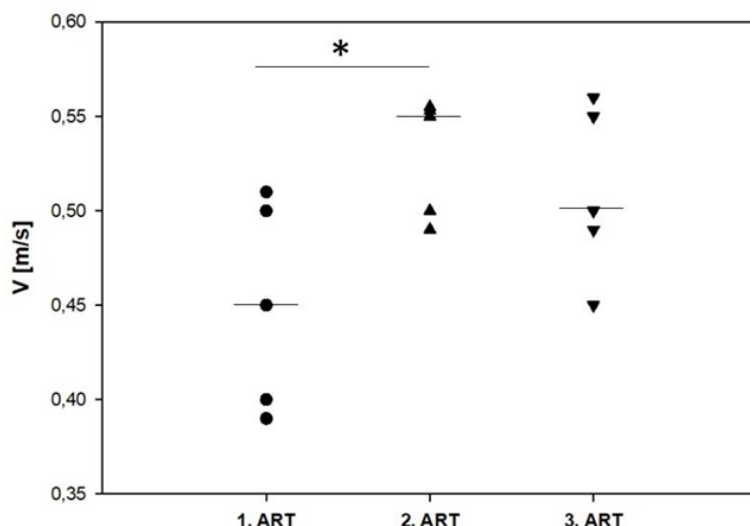
DAS LINIENDIAGRAMM ZEIGT DIE MITTELWERTE MIT STANDARDABWEICHUNG DER KÖRPERGEWICHTE IN G IN DEN UNTERSCHIEDLICHEN VERSUCHSGRUPPEN ÜBER DIE STUDIENDAUER. DER STATISTISCH SIGNIFIKANTE UNTERSCHIED INNERHALB DER GRUPPE OVX + LAUF WIRD MIT STERNCHEN ÜBER EINEM WAAGERECHTEN BALKEN GEKENNZEICHNET (\*\* $p=0,001$ ). DER STATISTISCH SIGNIFIKANTE UNTERSCHIED ZWISCHEN GRUPPE SHAM UND GRUPPE OVX + LAUF MIT EINEM STERNCHEN ÜBER DEM ENTSPRECHENDEN ZEITPUNKT (\* $p=0,012$ ).

#### 4.2 REGELMÄßIGES LAUFBANDTRAINING STEIGERTE DIE LAUFGESCHWINDIGKEIT

Der Trainingseffekt der Mäuse wurde u.a. an den Ergebnissen des ART's abgelesen. Die ersten zweieinhalb Wochen des Trainings führten zu einem signifikanten Anstieg der Maximalgeschwindigkeiten ( $V_{max}$ ) ( $p=0,008$ ). Beim ersten ART betrug der Median der Gruppe OVX + Lauf 0,45 m/s. Schon beim zweiten ART zeigte sich eine Steigerung zu einem Median von 0,55 m/s. Allerdings setzte sich diese Entwicklung in der zweiten Trainingshälfte nicht fort. Tatsächlich zeigte sich die  $V_{max}$  der Versuchsgruppe mit einem Median von 0,5 m/s im 3. ART sogar regredient. Diese Reduktion erwies sich allerdings als nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in der Abbildung 14 grafisch dargestellt.

#### 4.3 DAS LAUFBANDTRAINING ERHÖHTE DAS MUSKELVOLUMEN

Der Effekt des fünföchigen Trainings war auch am Muskelzuwachs der Mm. quadriceps femoris nachvollziehbar. Die trainierten Mäuse der Gruppe OVX + Lauf bauten im Vergleich zu ihren Kontrollen der Gruppe OVX signifikant mehr Muskelvolumen auf ( $p=0,0001$ ). Abbildung 15 stellt den Vergleich zwischen den aus dem Verhältnis von Muskelvolumen und Femurlänge resultierenden Flächen der Gruppe Sham (Mittelwert  $9,08 \pm 0,71 \text{ mm}^2$ ), der Gruppe OVX + Lauf (Mittelwert von  $10,26 \pm 0,42 \text{ mm}^2$ ) und den nicht trainierten Mäusen der Gruppe OVX (Mittelwert von  $8,68 \pm 0,54 \text{ mm}^2$ ) dar. Zusammenfassend resultierte aus dem fünföchigen kontinuierlichen Training der Mäuse, bezogen auf das Muskelvolumen, ein signifikanter Trainingseffekt.

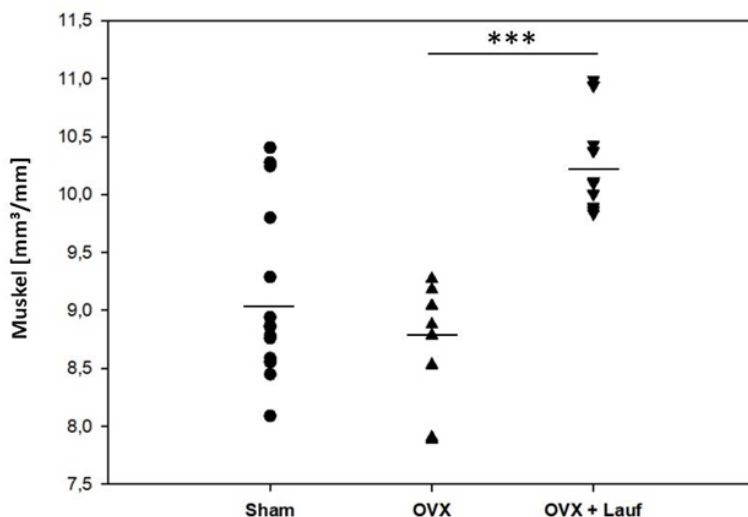


**ABBILDUNG 14: DIE LAUFGESCHWINDIGKEIT DER MÄUSE WURDE DURCH DAS LAUFBANDTRAINING GESTEIGERT**

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN V IN M/S WÄHREND DER ART'S DER GRUPPE OVX + LAUF IM ZEITLICHEN VERLAUF. DAS STERNCHEN ÜBER DEM WAAGERECHTEN BALKEN MARKIERT DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN ZWEI ART'S (\* $p=0,008$ ) JEDES SYMBOL ENTSPRICHT EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

#### 4.4 DIE OVAREKTOMIE BEWIRKTE VERRINGERTE UTERUSGEWICHTE

Um das Erreichen einer signifikanten Östrogenreduktion durch die Ovarektomie effektiv zu kontrollieren, wurden die Uteri der Mäuse am Ende des Experiments analysiert. Diese zeigten sich nach der Ovarektomie nicht nur in Bezug auf das Gewicht signifikant leichter, sondern auch optisch deutlich geringer vaskularisiert. Daraus folgend wurden sechs ovarektomierte Individuen von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Dies betraf im Einzelnen drei Mäuse der Gruppe OVX und drei Mäuse der Gruppe OVX + Lauf. Im statistischen Vergleich zur Kontrollgruppe Sham zeigte sich bei den ovarektomierten Tieren der Gruppen OVX und OVX + Lauf ein signifikanter Gewichtsverlust der Uteri ( $p=0,002$ ). Während der Median des relativen Uterusgewichts in Gruppe Sham 0,38 % betrug, waren es in Gruppe OVX 0,05 % und in Gruppe OVX + Lauf 0,059 %. Diese Ergebnisse werden in Abbildung 16 dargestellt.



**ABBILDUNG 15: DAS LAUFTRAINING ERHÖHTE DIE MUSKELVOLUMINA**

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE MUSKELVOLUMINA, NORMIERT AUF DIE INDIVIDUELLE FEMURLÄNGE DER EINZELNEN TIERE. DIE STERNCHEN ÜBER DEM WAAGERECHTEN BALKEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DER GRUPPE OVX UND DER GRUPPE OVX + LAUF ( $***p=0,0001$ ). JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MITTELWERTE GEZEIGT.

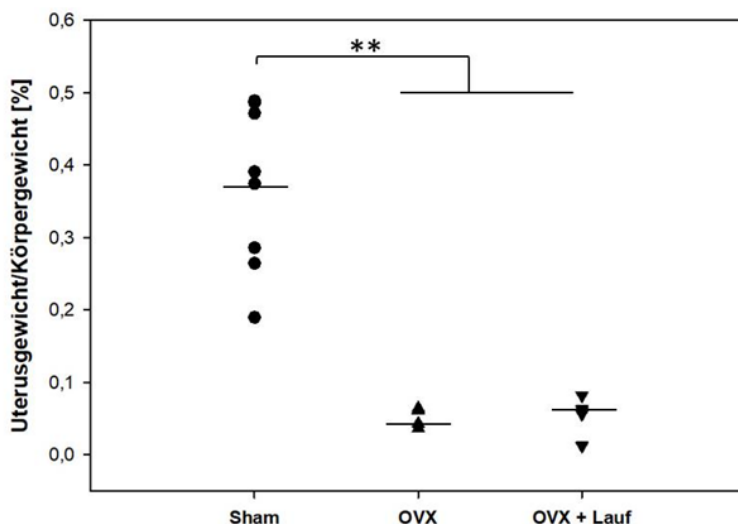
**4.5 KNOCHENPARAMETER VIA MIKRO-COMPUTERTOMOGRAFIE**

**4.5.1 KNOCHENPARAMETER DER FEMORA**

**4.5.1.1 KORTIKAL - DAS LAUFTRAINING VERURSACHTE EINE ABNAHME DER CS.TH**

Die kortikale BMD zeigte sich in keiner der Versuchsgruppen unabhängig von der Lokalität signifikant unterschiedlich.

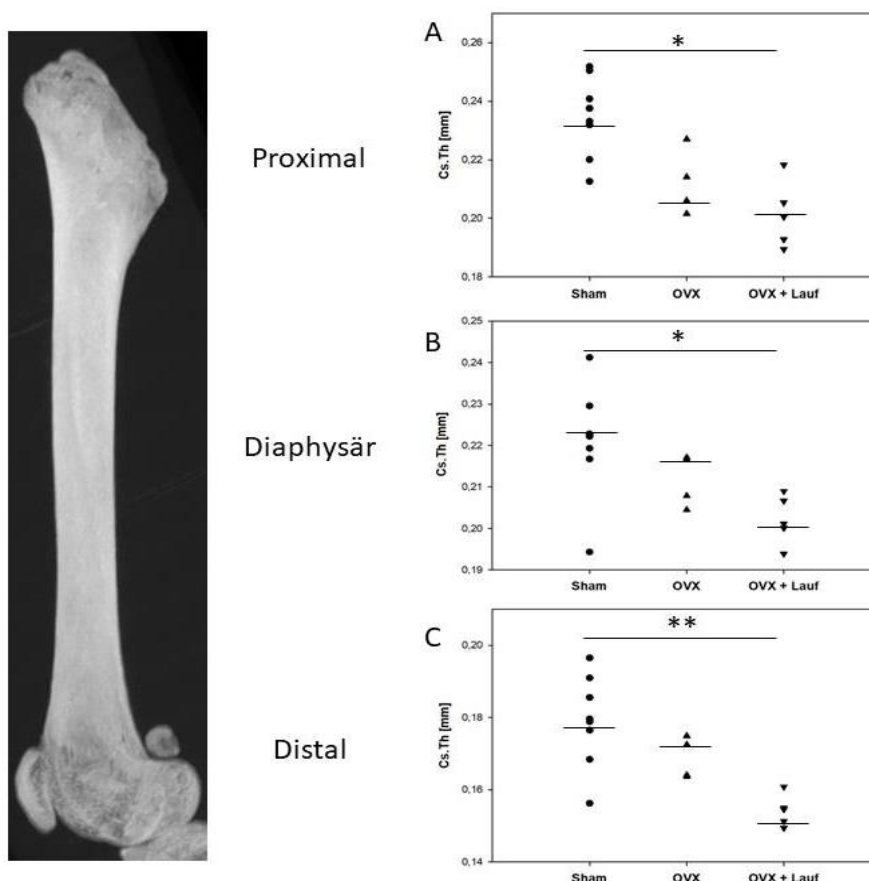
Die Cs.Th hat sich über die gesamte Länge des Knochens von distal ( $p=0,003$ ) bis proximal ( $p=0,005$ ) bei den Mäusen der Gruppe OVX + Lauf signifikant verringert. Mit einem Median von 0,173 mm unterschied sich Gruppe Sham signifikant von Gruppe OVX + Lauf mit einem Median von 0,155 mm im Bereich des distalen Femurs ( $p=0,003$ ). Proximal wurde in Gruppe Sham mit einem Median von 0,235 mm eine signifikant höhere Cs.Th als in Gruppe OVX + Lauf mit einem Median von 0,203 mm gemessen ( $p=0,005$ ). Im Intergruppenvergleich unterschied sich die Gruppe OVX hierbei dagegen nicht signifikant von der Gruppe Sham. Im Vergleich aller ovariectomierten Mäuse (Gruppe OVX + Gruppe OVX + Lauf) mit den Sham-Mäusen zeigten sich überall im kortikalen Femur signifikante Reduktionen der Cs.Th bei den ovariectomierten Tieren (distal  $p=0,004$ , diaphysär  $p=0,008$ , proximal  $p=0,001$ ). Die Veränderungen der Cs.Th werden in Abbildung 17 dargestellt. Bezüglich der B.Ar/T.Ar ergab sich für keine der Versuchsgruppen eine signifikante Veränderung. Einzeln betrachtet zeigten sich proximal und distal allerdings signifikante Reduktionen der B.Ar sowie der T.Ar.



**ABBILDUNG 16: DIE OVAREKTOMIE SORGT FÜR REDUZIERTER UTERUSGEWICHTE**

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE UTERUSGEWICHTE, NORMIERT AUF DIE ENTSPRECHENDEN KÖRPERGEWICHTE IN %. DIE STERNCHEN ÜBER DEM WAAGERECHTEN BALKEN MARKIEREN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DER GRUPPE SHAM UND DER GESAMTHEIT AUS GRUPPE OVX UND OVX + LAUF (\*\* $P=0,002$ ). JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

Diese veränderten sich jedoch so, dass keine signifikante Veränderung des Quotienten hervorgerufen wurde. Die B.Ar aller ovariectomierten Mäuse verringerte sich distal ( $p=0,008$ ), diaphysär ( $0,046$ ) und proximal ( $p=0,002$ ) im Vergleich zu den Sham-operierten Mäusen signifikant. Dieser Effekt zeigte sich im Intergruppenvergleich erneut nur für Gruppe OVX + Lauf gegen Gruppe Sham signifikant ( $p=0,003$ ). Für die T.Ar galt Folgendes: Die Gesamtheit der ovariectomierten Mäuse wies über an allen Lokalisationen eine signifikante Verringerung auf (proximal  $p=0,011$ , diaphysär  $p=0,046$ , distal  $p=0,008$ ). Im Intergruppenvergleich zeigte sich distal erneut nur für Gruppe OVX + Lauf gegen Gruppe Sham eine signifikante Verringerung ( $p=0,004$ ). Proximal fiel allerdings nur für Gruppe OVX gegen Gruppe Sham eine signifikante Reduktion auf ( $p=0,037$ ). Dort zeigte sich zusätzlich eine tendenziell weniger verminderte T.Ar in Gruppe OVX + Lauf als in Gruppe OVX, womit auch eine tendenzielle Abnahme der B.Ar/T.Ar einherging. Diaphysär zeigte sich weder für B.Ar noch für T.Ar eine signifikante Veränderung im Intergruppenvergleich. Die Ergebnisse der kortikalen Analyse des Femurs sind in den Tabellen 5, 6 und 7 dargestellt.



**ABBILDUNG 17: DAS LAUFTRAINING FÜHRTE ZU EINER REDUKTION DER CS.TH AN ALLEN LOKALISATIONEN DES FEMURS** DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE CS.TH IN MM IM PROXIMALEN FEMUR (A,  $*p=0,005$ ), IM DIAPHYSÄREN FEMUR (B,  $*p=0,017$ ) UND IM DISTALEN FEMUR (C,  $**p=0,003$ ). DIE STERNCHEN ÜBER DEN WAAGERECHTEN BALKEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN GRUPPE SHAM UND GRUPPE OVX + LAUF. JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

TABELLE 5: KORTIKALE KNOCHENPARAMETER IM PROXIMALEN FEMUR

	B.Ar/T.Ar [%]	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	Cs.Th [mm]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV/TV [%]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	0,908	1,73	1,901	0,235	1,043	90,829	2,149	2,367
<b>OVX</b>	0,909	1,535	1,695*	0,210	1,031	90,903	1,968	2,173
<b>OVX + Lauf</b>	0,898	1,532*	1,736	0,201*	1,038	89,759	1,995	2,257
<b>P-Wert</b>	0,072	0,028	0,037	0,005	0,42	0,072	0,105	0,201

\* DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

TABELLE 6: KORTIKALE KNOCHENPARAMETER IM DIAPHYSÄREN FEMUR

	B.Ar/T.Ar [%]	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	Cs.Th [mm]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV/TV [%]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	I [mm <sup>4</sup> ]
<b>Sham</b>	0,907	1,000	1,100	0,222	1,144	90,653	1,249	1,373	0,929
<b>OVX</b>	0,905	0,945	1,044	0,212	1,119	90,467	1,208	1,334	0,868
<b>OVX + Lauf</b>	0,897	0,887	0,991	0,2011*	1,164	89,710	1,152	1,283	0,838
<b>P-Wert</b>	0,063	0,051	0,06	0,019	0,234	0,063	0,238	0,317	0,376

\* DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

TABELLE 7: KORTIKALE KNOCHENPARAMETER IM DISTALEN FEMUR

	B.Ar/T.Ar [%]	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	Cs.Th [mm]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV/TV [%]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	0,897	1,190	1,335	0,179	0,977	89,707	1,463	1,682
<b>OVX</b>	0,890	1,115	1,246	0,168	0,917	88,988	1,425	1,592
<b>OVX + Lauf</b>	0,886	1,009**	1,151**	0,155**	0,950	88,753	1,315	1,486
<b>P-Wert</b>	0,39	0,003	0,004	0,003	0,13	0,573	0,399	0,313

\*\* DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

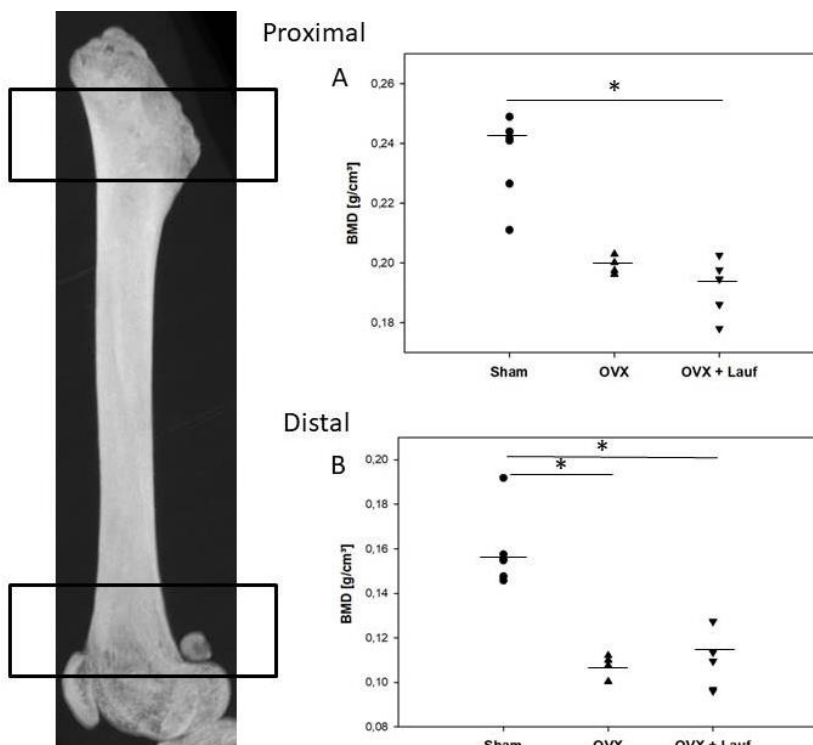
Bezüglich des BV/TV erzielten weder das Lauftraining noch die Ovariectomie signifikante Effekte im Bereich des Femurs. Das BV einzeln wies lediglich proximal im Vergleich aller OVX-Mäuse gegen die Sham-Mäuse eine signifikante Reduktion auf (p=0,036). Andere Lokalisationen oder Vergleiche erbrachten keine signifikanten Ergebnisse. Im Fall des TV gab

es ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Das Flächenträgheitsmoment I wurde nur auf der diaphysären Ebene untersucht und zeigte keinerlei Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen ( $p=0,376$ ).

#### 4.5.1.2 TRABEKULÄR - DAS LAUFTRAINING REDUZIERTE DIE KNOCHENDICHTE AM PROX. FEMUR

Der trabekuläre Bereich des Femurs wies folgende Veränderungen auf:

Die trab. BMD sank signifikant im distalen ( $p=0,005$ ) sowie proximalen ( $p=0,005$ ) Bereich bei den trainierten Mäusen. Die OVX allein erzielte im Intergruppenvergleich dagegen nur im distalen Bereich eine signifikante Reduktion der BMD ( $p=0,028$ ) (siehe Abb. 18). In der Betrachtung aller ovariectomierten Mäuse gegen die Sham-Mäuse zeigte sich sowohl knie- als auch hüftgelenksnah eine signifikante Reduktion der Knochendichte durch die OVX (proximal  $p=0,001$ , distal  $p=0,001$ ). Auch im Fall der BV/TV zeigte sich eine signifikante Reduktion nur am proximalen Femur der Gruppe OVX + Lauf ( $p=0,042$ ). Bei Zusammenfassung der Gruppen OVX und OVX + Lauf ergab sich eine signifikante Reduktion der BV/TV proximal ( $p=0,027$ ). Im distalen Femur dagegen zeigte sich dieselbe Entwicklung nur als Trend, denn die dist. BV/TV zeigte sich nicht signifikant reduziert ( $p=0,093$ ). Die Tabellen 8 und 9 geben die Mediane der trabekulären Knochenparameter im proximalen und distalen Femur wieder.



**ABBILDUNG 18: DIE OVAREKTOMIE UND DAS LAUFTRAINING REDUZIERTEN DIE TRABEKULÄRE BMD IM DISTALEN FEMUR**

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE TRAB. BMD IN G/CM<sup>3</sup> IM PROXIMALEN FEMUR (A, SHAM VS. OVX + LAUF: \* $p=0,005$ ) UND IM DISTALEN FEMUR (B, SHAM VS. OVX: \* $p=0,028$ , SHAM VS. OVX + LAUF: \* $p=0,005$ ) DIE STERNCHEN ÜBER DEN WAAGRECHTEN BALKEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN. JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

TABELLE 8: TRABEKULÄRE KNOCHENPARAMETER IM PROXIMALEN FEMUR

	BV/TV [%]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	14,001	0,241	0,091	1,481	0,399	2,156	0,161	1,146
<b>OVX</b>	13,248	0,19	0,090	1,424	0,464	2,051	0,190	1,432
<b>OVX + Lauf</b>	11,61*	0,195*	0,088	1,259	0,450	2,249	0,177	1,499*
<b>P-Wert</b>	0,042	0,005	0,571	0,127	0,14	0,545	0,304	0,034

\* DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

TABELLE 9: TRABEKULÄRE KNOCHENPARAMETER IM DISTALEN FEMUR

	BV/TV [%]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	4,685	0,155	0,061	0,620	0,615	2,665	0,111	1,906
<b>OVX</b>	2,706	0,109 <sup>A</sup>	0,063	0,372	0,599 <sup>A</sup>	2,676	0,071	2,034
<b>OVX + Lauf</b>	3,292	0,110 <sup>B</sup>	0,052	0,454	0,675 <sup>B</sup>	2,499	0,094	2,192 <sup>B</sup>
<b>P-Wert</b>	0,194	0,028 <sup>A</sup> 0,005 <sup>B</sup>	0,723	0,157	0,033 <sup>A</sup> 0,009 <sup>B</sup>	0,084	0,22	0,014 <sup>B</sup>

<sup>A</sup> DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, <sup>B</sup> DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

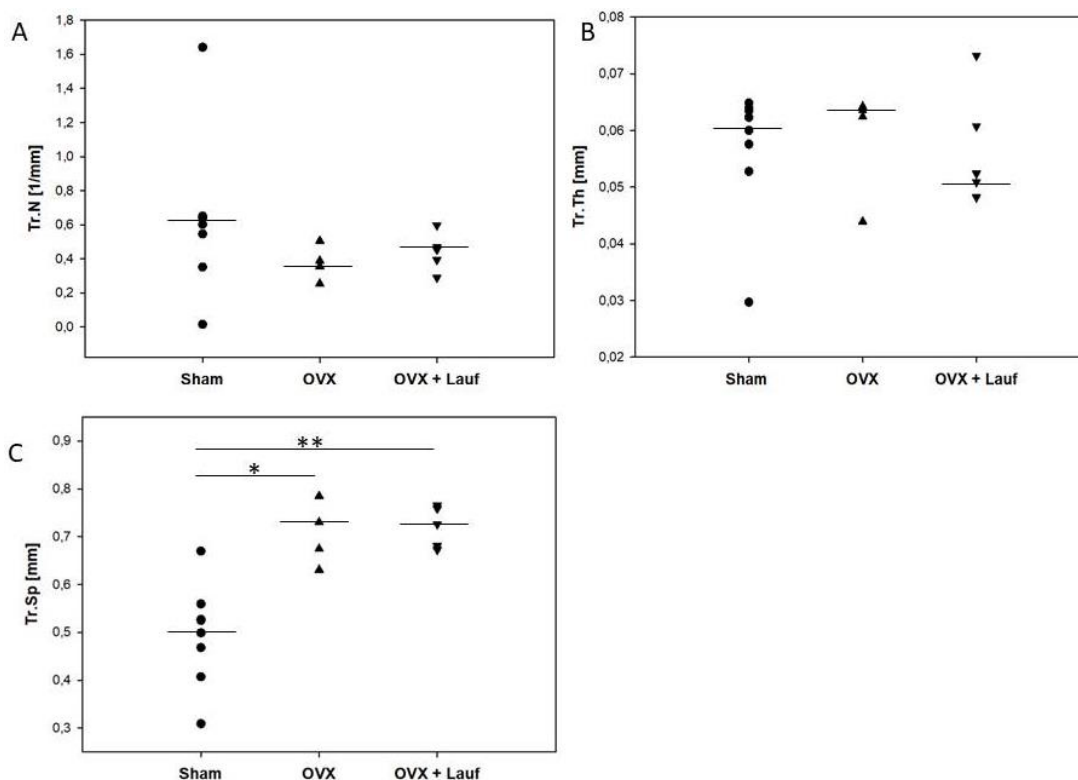
Sowohl distal als auch proximal ist bei einzelner Betrachtung der Parameter BV und TV eine isolierte, signifikante Zunahme des TV bei den trainierten Mäusen aufgefallen (proximal p=0,034, distal p=0,14). Der SMI zeigte sich weder proximal noch distal zwischen den Gruppen unterschiedlich. Die Anzahl (Tr.N) und Dicke der Trabekel (Tr.Th) blieben ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Allerdings zeigte sich für die Tr.N aller ovariectomierten Mäuse eine geringe, tendenzielle Reduktion. Die distale Tr.Sp wies im Intergruppenvergleich sowohl für Gruppe OVX als auch für Gruppe OVX + Lauf eine signifikante Vergrößerung im Vergleich zur Gruppe Sham auf (2>1 p=0,033, 3>1 p=0,009). Hier zeigte sich die Zunahme der Tr.Sp für die Gruppe OVX + Lauf sogar tendenziell größer als in Gruppe OVX. Die Trabekel Eigenschaften im Bereich des distalen Femurs sind in Abbildung 19 dargestellt.

## 4.5.2 KNOCHENPARAMETER DER TIBIAE

### 4.5.2.1 KORTIKAL - DIE OVX FÜHRTE DISTAL ZUR REDUKTION VON B.AR/T.AR UND BV/TV

Weder die kortikale BMD noch die Cs.Th haben sich in einem Bereich der Tibia bei den ovariectomierten oder trainierten Mäusen signifikant verändert. Das Verhältnis der gesamten Gewebefläche zur gesamten Knochenfläche (B.Ar/T.Ar) dagegen hat sich distal im Vergleich zwischen allen ovariectomierten und nicht ovariectomierten Mäusen signifikant verringert ( $p=0,046$ ), wobei B.Ar und T.Ar einzeln betrachtet in diesem Bereich keine signifikanten Veränderungen aufwiesen.

Die B.Ar und die T.Ar haben sich allerdings sowohl proximal als auch diaphysär signifikant verringert, während die B.Ar/T.Ar in diesen Arealen keinen signifikanten Unterschied bot. Ebenso zeigte sich für das BV/TV eine signifikante Abnahme im Bereich der distalen Tibia bei den Ovariectomierten gegen die Nicht-Ovariectomierten ( $p=0,046$ ). Einzeln betrachtet wiesen BV und TV allerdings keine signifikanten Veränderungen auf. Im Intergruppenvergleich ergaben sich für keinen der untersuchten Parameter signifikante Unterschiede. In den Tabellen 10, 11 und 12 sind die kortikalen Knochenparameter der Tibia aufgeführt.



**ABBILDUNG 19: DIE OVAREKTOMIE FÜHRTE IM DISTALEN FEMUR ZUR EXPANSION DER TRABEKELABSTÄNDE**

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE TR.N IN 1/MM (A), TR. TH IN MM (B) UND DIE TR.SP IN MM (C, SHAM VS. OVX:  $*p=0,033$ , SHAM VS. OVX + LAUF:  $**p=0,009$ ) IM DISTALEN FEMUR. DIE STERNCHEN ÜBER DEN WAAGERECHTEN BALKEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN. JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

TABELLE 10: KORTIKALE KNOCHENPARAMETER DER PROXIMALEN TIBIA

	B.Ar/T.Ar [%]	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	Cs.Th [mm]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV/TV [%]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	0,891	1,181	1,317	0,181	0,981	89,134	1,530	1,706
<b>OVX</b>	0,882	1,021*	1,150*	0,165	0,941	88,176	1,345	1,525
<b>OVX + Lauf</b>	0,874	0,948*	1,090*	0,156	0,930	87,346	1,275	1,467
<b>P-Wert</b>	0,423	0,027	0,015	0,139	0,37	0,423	0,673	0,743

\* DARSTELLUNG DER SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER GESAMTHEIT DER OVAREKTOMIERTEN MÄUSE (GRUPPE OVX + GRUPPE OVX + LAUF) UND DER SHAM-GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

TABELLE 11: KORTIKALE KNOCHENPARAMETER DER DIAPHYSÄREN TIBIA

	B.Ar/T.Ar [%]	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	Cs.Th [mm]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV/TV [%]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	0,893	0,891	0,880	0,218	1,063	89,328	1,251	1,401
<b>OVX</b>	0,965	0,850*	0,850*	0,204	1,048	89,250	1,114	1,248
<b>OVX + Lauf</b>	1,080	0,960*	0,970*	0,189	1,055	87,972	1,110	1,262
<b>P-Wert</b>	0,481	0,046	0,036	0,277	0,673	0,481	0,167	0,093

\* DARSTELLUNG DER SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER GESAMTHEIT DER OVAREKTOMIERTEN MÄUSE (GRUPPE OVX + GRUPPE OVX + LAUF) UND DER SHAM-GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

TABELLE 12: KORTIKALE KNOCHENPARAMETER DER DISTALEN TIBIA

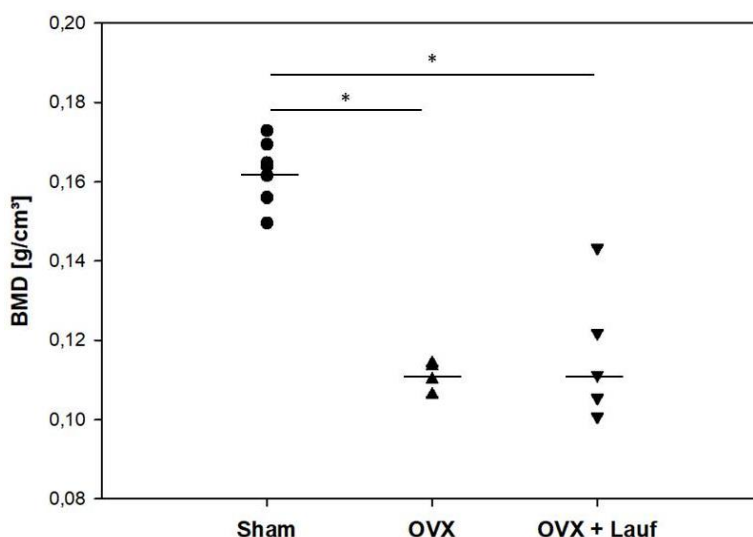
	B.Ar/T.Ar [%]	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	Cs.Th [mm]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV/TV [%]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
<b>Sham</b>	0,9137	0,7094	0,7794	0,2530	1,0707	91,754	0,981	1,073
<b>OVX</b>	0,9106*	0,7546	0,8284	0,2686	1,0925	90,925*	0,948	1,042
<b>OVX + Lauf</b>	0,9139*	0,7536	0,8262	0,2673	1,0566	90,542*	0,949	1,048
<b>P-Wert</b>	0,046	0,423	0,423	0,167	0,51	0,046	0,673	0,059

\* DARSTELLUNG DER SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDE ZWISCHEN DER GESAMTHEIT DER OVAREKTOMIERTEN MÄUSE (GRUPPE OVX + GRUPPE OVX + LAUF) UND DER SHAM-GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT

#### 4.5.2.2 TRABEKULÄR - DAS LAUFTRAINING BEWIRKTE EINEN TENDENZIELLEN ERHALT DES TRABEKULÄREN KNOCHENS

Die trabekuläre Knochendichte hat sich im kniegelenksnahen Bereich der Tibia bei den Mäusen der Gruppe OVX signifikant verringert ( $p=0,009$ ). Derselbe allerdings tendenziell geringer ausgeprägte Effekt war bei der Interventionsgruppe OVX + Lauf zu sehen ( $p=0,018$ ). Die Ergebnisse der statistischen Analyse der trabekulären BMD sind in Abbildung 20 dargestellt. Die BV/TV zeigte im proximalen Bereich eine signifikante Reduktion bei der Gesamtheit der ovariectomierten Mäuse (Gruppe OVX + Gruppe OVX + Lauf) ( $p=0,027$ ). Es zeigte sich außerdem proximal ein signifikant erhöhtes TV aller ovariectomierten Mäuse im Vergleich zu Gruppe Sham ( $p=0,008$ ) bei unverändertem BV. Innerhalb der Laufgruppe dagegen zeigte sich keine signifikante Vergrößerung des TV bei unverändertem BV im Vergleich zur Gruppe OVX (siehe Tab. 13).

Die Anzahl (Tr.N) und Dicke der Trabekel (Tr.Th) sowie der SMI blieben ohne statistisch signifikanten Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen unter dem Einfluss von OVX oder Lauftraining. Allerdings zeigte die Tr.N eine tendenzielle Reduktion, aus der in Kombination mit dem erhöhten TV die signifikante Vergrößerung der Tr.Sp bei der Gesamtheit der ovariectomierten Mäuse resultieren könnte ( $p=0,015$ ). Die Gruppe OVX + Lauf wies eine tendenzielle Reduktion der Trabekelabstände bei ebenfalls tendenziell erhöhter Trabekeldicke im Vergleich zur Gruppe OVX auf. Die genannten Trabekel Eigenschaften sind in Abbildung 21 grafisch dargestellt.



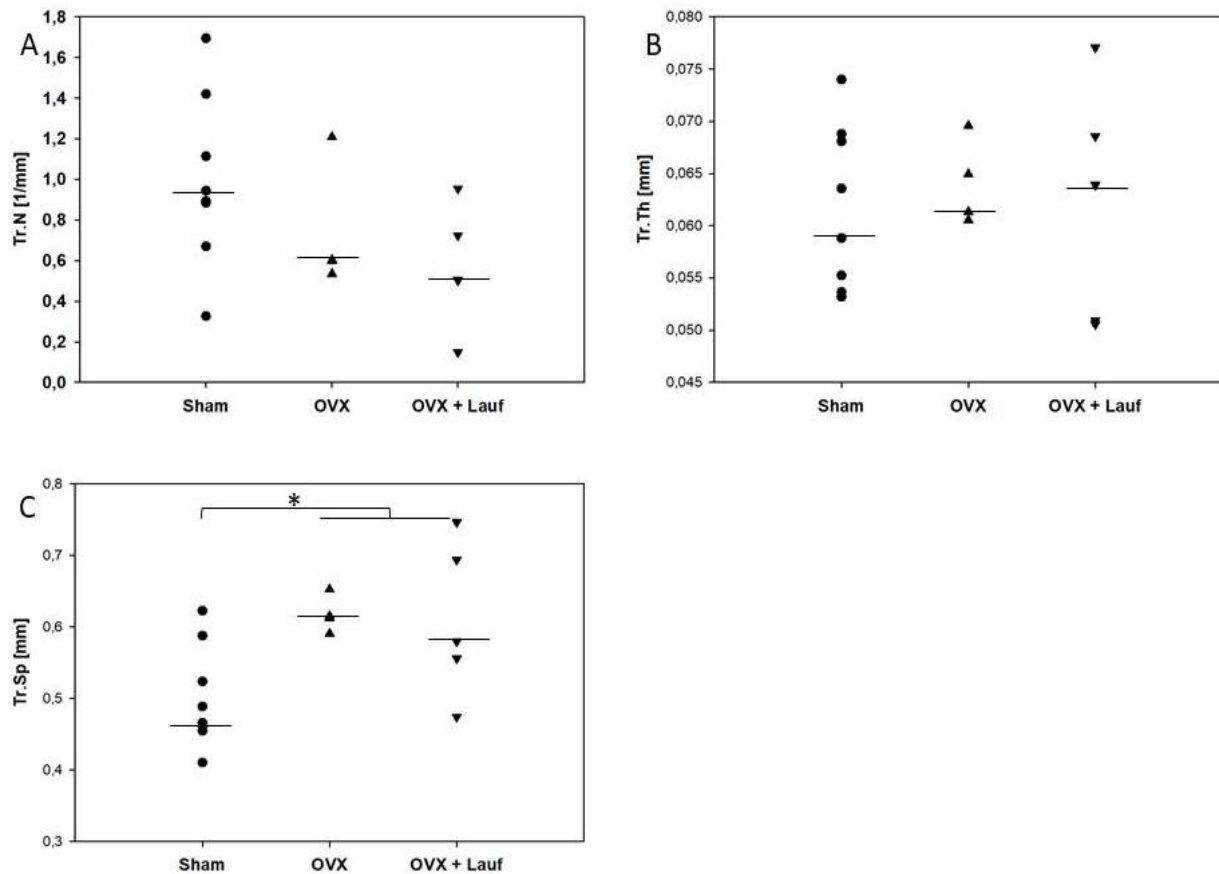
**ABBILDUNG 20: DIE TRABEKULÄRE KNOCHENDICHTE ZEIGTE SICH IN GRUPPE OVX + LAUF WENIGER REDUZIERT ALS IN DER GRUPPE OVX**

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE BMD IN G/CM<sup>3</sup> IN DER PROXIMALEN TIBIA. DIE STERNCHEN ÜBER DEN WAAGERECHTEN BALLEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN (SHAM VS. OVX: \* $p=0,009$ , SHAM VS. OVX + LAUF: \* $p=0,018$ ). JEDES SYMBOL ENTSPRICHT EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

TABELLE 13: TRABEKULÄRE KNOCHENPARAMETER DER TIBIAE PROXIMAL

	BV/TV [%]	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]
Sham	7,2036	0,1628	0,0612	0,9183	0,4476	2,5834	0,1307	1,3483
OVX	4,0816*	0,1118 <sup>A</sup>	0,0631	0,6013	0,6139*	2,3973	0,0918	1,6225*
OVX + Lauf	3,3327*	0,1113 <sup>B</sup>	0,0639	0,5043	0,5800*	3,5935	0,0912	1,6275*
P-Wert	0,027	0,018 <sup>B</sup> 0,009 <sup>A</sup>	0,852	0,179	0,015	0,438	0,513	0,008

\* DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES ZWISCHEN DER GESAMTHEIT DER OVAREKTOMIERTEN MÄUSE (GRUPPE OVX + GRUPPE OVX + LAUF) UND DER SHAM-GRUPPE, <sup>A</sup> DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, <sup>B</sup> DARSTELLUNG DES SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIEDES IM INTERGRUPPENVERGLEICH ZUR SHAM GRUPPE, MEDIANE GEZEIGT



ABILDUNG 21: DIE OVAREKTOMIE FÜHRTE IN DER PROXIMALEN TIBIA ZUR EXPANSION DER TRABEKELABSTÄNDE

DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE TR.N IN 1/MM (A), TR. TH IN MM (B) UND DIE TR.SP IN MM (C, SHAM VS. GRUPPE OVX + GRUPPE OVX + LAUF: \*P=0,015) IN DER PROXIMALEN TIBIA. DIE STERNCHEN ÜBER DEN WAAGERECHTEN BALKEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN. JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MEDIANE GEZEIGT.

#### **4.6 DAS LAUFTRAINING BEDINGTE EINE VERRINGERTE BIEGEFESTIGKEIT DES FEMURS BEI GESTEIGERTER VERFORMUNG**

---

In Bezug auf das Elastizitätsmodul und die Maximalkraft zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Versuchsgruppen ( $p=0,263$ ). Aus den Untersuchungen zur Biegedehnung ergab sich eine signifikante Steigerung bei allen ovariectomierten Mäusen mit einem Mittelwert von  $9,78 \pm 2,06$  %, im Vergleich zu den Sham-operierten mit einem Mittelwert von  $7,56 \pm 1,66$  % ( $p=0,015$ ).

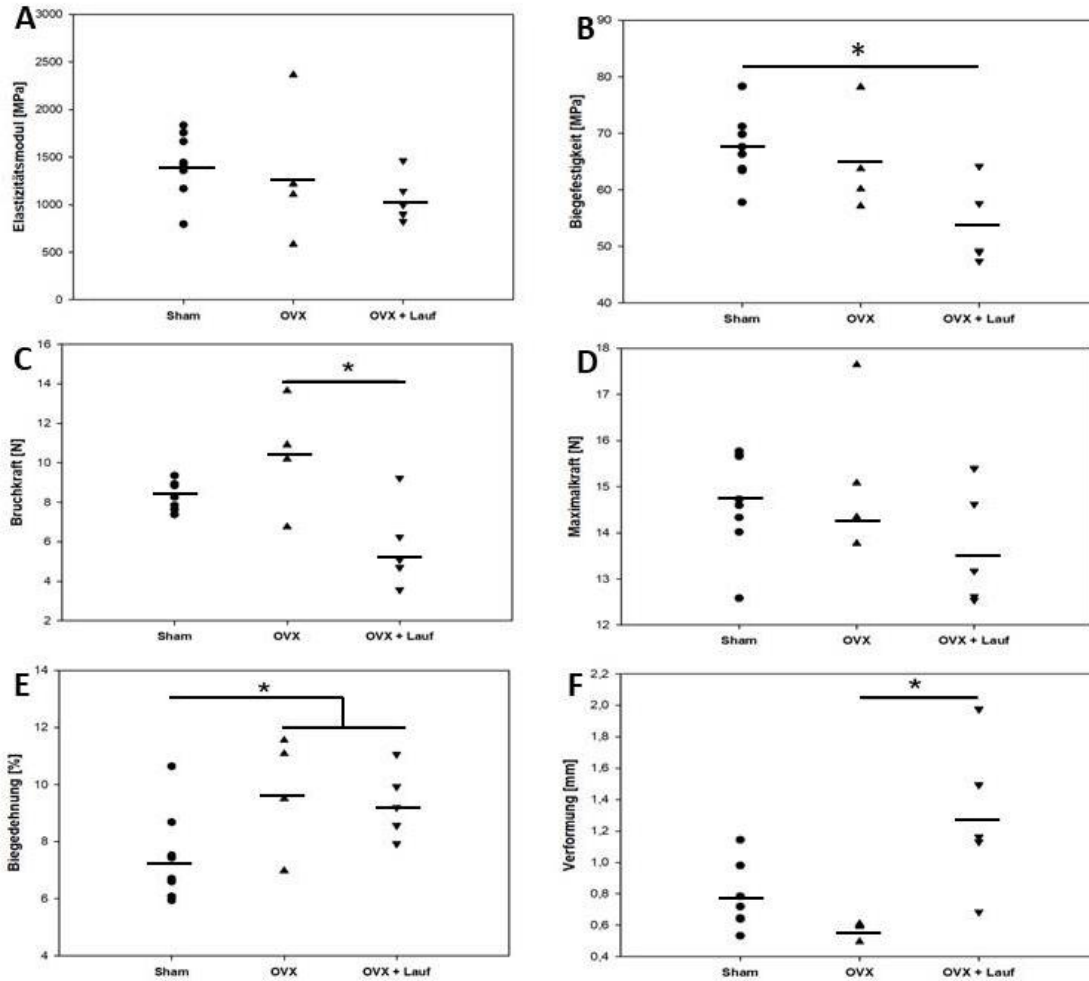
Die Biegefestigkeit dagegen betrug bei den Sham-Mäusen im Mittel  $67,26 \pm 6,6$  MPa, während die Femora der trainierten Mäuse eine Biegefestigkeit von  $53,47 \pm 7,2$  MPa im Mittel aufwiesen. Dies stellt eine signifikante ( $p=0,028$ ) Abnahme der Biegefestigkeit der Mäuseknochen in Gruppe OVX + Lauf dar. Die OVX allein führte mit einer mittleren Biegefestigkeit von  $64,80 \pm 9,34$  MPa nicht zu einer signifikanten Abnahme im Vergleich zu Gruppe Sham ( $p=1$ ). Die Verformung des Knochens bei Erreichen der Bruchkraft ( $F_{\text{Bruch}}$ ) war in der Interventionsgruppe OVX + Lauf mit einem Mittelwert von  $1,29 \pm 0,48$  mm signifikant geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe OVX mit einem Mittelwert von  $0,57 \pm 0,05$  mm ( $p=0,007$ ).  $F_{\text{Bruch}}$  verhielt sich mit einem Mittelwert von  $5,77 \pm 2,16$  N in der Gruppe OVX + Lauf und in Gruppe OVX mit einem Mittelwert von  $10,38 \pm 2,83$  N entgegengesetzt ( $p=0,034$ ). Die Ergebnisse des 3-Punkt-Biegetests werden in Abbildung 22 grafisch dargestellt.

#### **4.7 DAS LAUFTRAINING KOMPENSIERTE EINE OVX-INDUZIERTER ERHÖHUNG DER MINERALISIERUNGSRATE NICHT**

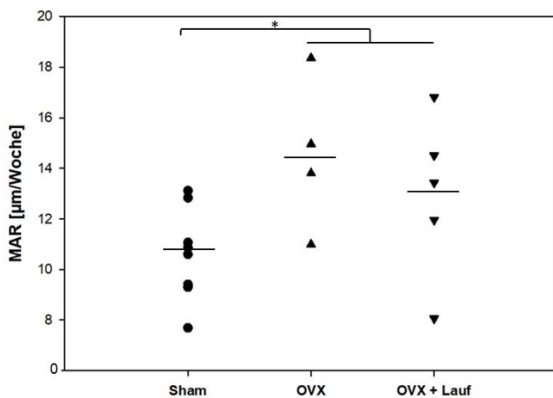
---

Die Mineralisierungsrate (MAR in  $\mu\text{m}/\text{Woche}$ ) zeigte sich im Bereich der proximalen Tibia bei den ovariectomierten Mäusen signifikant höher als bei denen der Kontrollgruppe ( $p=0,028$ ). Im Fall der Gruppe OVX betrug die mittlere MAR  $14,52 \pm 3,04$   $\mu\text{m}/\text{Woche}$ , wohingegen die der Sham-Mäuse bei  $12,95 \pm 3,25$   $\mu\text{m}/\text{Woche}$  lag (siehe Abb. 23). Gruppe OVX + Lauf wies eine mittlere MAR von  $12,95 \pm 3,25$   $\mu\text{m}/\text{Woche}$  auf.

Im distalen Bereich der Tibia zeigte sich dagegen kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,063$ ). Die Mineralisierungsraten der Gruppen unterschieden sich dort untereinander nicht signifikant.



**ABILDUNG 22: DAS LAUFTRAINING VERRINGERTE DIE BIEGEFESTIGKEIT DES FEMURS BEI GESTEIGERTER VERFORMUNG** DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN A) ELASTIZITÄTSMODUL IN MPA, B) BIEGEFESTIGKEIT IN MPA, \* $p=0,028$ , C) BRUCHKRAFT IN N, \* $p=0,034$ , D) MAXIMALKRAFT IN N, E) BIEGEDEHNUNG IN %, \* $p=0,015$ , F) VERFORMUNG IN MM, \* $p=0,007$  IM DIAPHYSÄREN FEMUR. DIE STERNCHEN ÜBER DEN WAAGERECHTEN BALKEN KENNZEICHNEN DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DEN GRUPPEN. JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MITTELWERTE GEZEIGT.



**ABILDUNG 23: DIE OVAREKTOMIE FÜHRTE ZUR STEIGERUNG DER MINERALISIERUNGSRATEN** DIE PUNKTWOLKEN ZEIGEN DIE MINERALISIERUNGSRATE (MAR) IN  $\mu\text{m}/\text{Woche}$  DER PROXIMALEN TIBIA. DAS STERNCHEN ÜBER DEM WAAGERECHTEN BALKEN KENNZEICHNET DEN STATISTISCH SIGNIFIKANTEN UNTERSCHIED ZWISCHEN DER GRUPPE SHAM UND ALLEN OVAREKTOMIERTEN TIEREN (\* $p=0,028$ ). JEDES SYMBOL ENTSpricht EINEM TIER. ES WERDEN DIE MITTELWERTE GEZEIGT.

**4.8 DAS ELASTIZITÄTSMODUL UND DIE KNOCHENDICHTE KORRELIERTEN MITEINANDER**

Es wurden Korrelationsanalysen nach Pearson von den Parametern des Biegetests und den  $\mu$ CT-Parametern aus dem Bereich des diaphysären, kortikalen Femur vorgenommen. Hierbei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen Elastizitätsmodul und BMD ( $p=0,002$ ). Ebenso korrelierte die Maximalkraft signifikant mit sowohl B.Ar ( $p=0,01$ ) als auch T.Ar ( $p=0,012$ ), aber nicht mit der B.Ar/T.Ar ( $p=0,392$ ). Die Biegefestigkeit korrelierte signifikant mit B.Ar ( $p=0,009$ ), T.Ar ( $p=0,009$ ) und BMD ( $p=0,049$ ). Die übrigen Parameter korrelierten nicht signifikant miteinander. Die Ergebnisse der Korrelationsanalyse sind in der Tabelle 14 dargestellt.

**TABELLE 14: KORRELATIONSANALYSE VON BIEGETEST- UND KORTIKALEN, DIAPHYSÄREN  $\mu$ CT-PARAMETERN (FEMUR)**

	<b>E [MPa]</b>	<b>Biegefestigkeit [MPa]</b>	<b>Biegedehnung [%]</b>	<b>F<sub>max</sub> [N]</b>	<b>F<sub>Bruch</sub> [N]</b>	<b>Verformung [mm]</b>
<b>Cs.Th [mm]</b>	0,598 0,286	0,764 0,133	0,303 0,620	0,781 0,119	0,749 0,145	-0,596 0,288
<b>B.Ar/T.Ar [%]</b>	0,490 0,402	0,440 0,459	0,096 0,878	0,499 0,392	0,402 0,502	-0,062 0,921
<b>BMD [g/cm<sup>3</sup>]</b>	0,986 0,002**	0,880 0,049*	-0,241 0,646	0,523 0,366	0,228 0,712	-0,110 0,861
<b>B.Ar [mm<sup>2</sup>]</b>	0,605 0,280	0,961 0,009**	-0,227 0,714	0,958 0,010*	0,784 0,116	-0,638 0,247
<b>T.Ar [mm<sup>2</sup>]</b>	0,594 0,291	0,961 0,009**	-0,237 0,701	0,954 0,012*	0,781 0,119	-0,0649 0,236
<b>I [mm<sup>4</sup>]</b>	0,334 0,583	0,735 0,157	-0,690 0,197	0,729 0,162	0,484 0,409	-0,387 0,520

ANGEGEBEN SIND DIE PEARSON-KORRELATIONSKOEFFIZIENTEN MIT DER ENTSPRECHENDEN SIGNIFIKANZ \* $p<0,05$ , \*\* $p<0,01$

## 5. DISKUSSION

---

Das Ziel dieser Studie war das Etablieren eines Kontrollmodells für die weiterführende Untersuchung des optimalen mechanischen Reizes zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit des osteoporotischen Knochens der Maus. Außerdem diente sie dem Verstehen der osteoporotischen Vorgänge am Knochen der Maus nach Ovariectomie sowie des Potenzials eines Dauerlauftrainings, diese Folgen zu kompensieren. Dazu wurde eine ovariectomierte Versuchsgruppe ohne Lauftraining mit einer kontinuierlich trainierten, ovariectomierten Gruppe verglichen. Dieses Laufbandtraining bestand aus einem dreißigminütigen Dauerlaufprogramm, welches bereits von Vorgängerstudien genutzt wurde (Wu et al. 2001; Hsu et al. 2018; Wallace et al. 2007). Zusätzlich zu Unterschieden zwischen Trainingsmodalitäten wie Dauer, Steigung oder Frequenz sorgt die diverse Nutzung der Analysemethoden für eine erschwerte Vergleichbarkeit zwischen diesen Studien (Hsu et al. 2018; Wu et al. 2001). Um diese Problematik bei Folgeuntersuchungen auszuschließen, wurden für diese Arbeit die häufig genutzten Analysemethoden  $\mu$ CT, 3-Punkt-Biegetest, Fluoreszenzmikroskopie und MRT kombiniert. Ebenso sollte untersucht werden, ob ein steigungsreiches Dauerlaufbandtraining einen Knochenzuwachs erzielen kann, um zur Entwicklung der Osteoporoseprophylaxe beizutragen. Aufgrund der verschiedenen Einflussfaktoren wie Compliance oder Ernährung, die bei einer Untersuchung am Menschen nicht ausgeschlossen werden können, und der begrenzten Analysemöglichkeiten am humanen Modell, wurde in dieser Arbeit ein Mausmodell gewählt. Hierzu eignete sich die C57BL/6J Maus zum einen wegen der hohen Sensitivität auf mechanische Belastung und zum anderen wegen ihrer Lauffreudigkeit sowie Ausdauer (Kvedaras et al. 2017). Außerdem kann durch das Nutzen der genetisch einheitlichen Zuchtlinie der C57BL/6J Maus der störende Einfluss genetischer Variablen ausgeschlossen werden (Klein 2008). Von Vorteil ist zudem die genaue Kenntnis der normalen Knochenentwicklung dieses Mausstammes (Somerville et al. 2004).

Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen grundsätzlich die sinnvoll gewählte Methode der Ovariectomie zur suffizienten Induktion einer Osteoporose. Dies zeigte sich neben der Degeneration der Uteri an der Abnahme der trabekulären Knochendichte (BMD) sowie an der Reduktion des kortikalen Durchmessers des Femurs. Das Laufbandtraining erzielte allerdings kontroverse Veränderungen an den untersuchten Knochen: Es zeigten sich einerseits tendenzielle Kompensationserfolge, andererseits aber auch osteoporotische Knochenentwicklungen, wie die Abnahme der Cs.Th und BMD, die durch das Lauftraining noch verstärkt worden zu sein scheinen.

Im Folgenden werden die einzelnen Ergebnisse ausführlich diskutiert.

---

## **5.1 DISKUSSION DER METHODIK**

---

### **5.1.1 DAS TIERMODELL WAR ZUR UNTERSUCHUNG DER OVX- UND DAUERLAUFEINFLÜSSE GEEIGNET, ABER DIE GRUPPENGROÖBE WAR ZU KLEIN GEWÄHLT**

---

Die ovariectomierte Maus ist ein fest etabliertes Osteoporosemodell in der Literatur (Zhao et al. 2018; Xu et al. 2018; Lambers et al. 2012). Ein Mausmodell ermöglicht die sehr ähnliche Reproduktion menschlicher Krankheitsmodelle bei genauer Kenntnis des genetischen Hintergrundes (Klein 2008). Es wurden für diese Studie Mäuse einer einheitlichen Zuchtlinie genutzt, um störende Einflüsse genetischer Variablen zu reduzieren. Dabei sind Mäuse im Allgemeinen sowohl in der Anschaffung als auch in der Haltung vergleichsweise günstig. Der hier gewählte Mausstamm C57BL/6J bietet den Vorteil, dass über die Reaktionen seiner Knochen auf eine Ovariectomie im Sinne des kortikalen und trabekulären Knochenverlusts bereits viel bekannt ist (Bouxein et al. 2005). Außerdem identifizierten vorherige Studien bereits spezifische Wachstums- und mechanische Eigenschaften dieses Mausstammes (Bui et al. 2008; Somerville et al. 2004). Die C57BL/6J Maus ist zudem bereits zuvor im Zusammenhang mit Laufband-Studien genutzt worden, wobei sie sich vor allem durch ihre hohe Ausdauerleistungsfähigkeit ausgezeichnet hat (Hollinski et al. 2018; Banu et al. 2008; Kvedaras et al. 2017; Wallace et al. 2007). Die hier verwendeten Mäuse befanden sich im Zeitraum des Versuches noch im Wachstum, da die skelettale Reife der C57BL/6 Maus erst mit etwa sechs Monaten erreicht wird (Somerville et al. 2004). Diese Tatsache interferiert auf natürliche Weise mit den Einflüssen unserer Interventionen und beeinflusst damit die Ergebnisse der Studie. Dennoch gibt es auch überzeugende Vorteile dieser Altersgruppe für unseren Versuch: Einerseits kann laut Khan et al. im Wachstumsalter mehr Knochen angehäuft werden und es ist allgemein anerkannt, dass wachsender Knochen sensitiver auf mechanische Belastung reagiert (Khan et al. 2000; Carter 1984; Steinberg und Trueta 1981). Andererseits werden dadurch auch potenzielle Störfaktoren wie altersbedingte Mikroschäden der Knochenstruktur ausgeschlossen.

Nagetiere sind im Allgemeinen laut Frost und Jee als Modell für die humane Osteopenie geeignet, da die gleichen Mechanismen die Zu- und Abnahme der Knochenmasse beispielsweise durch BMU-basiertes Remodeling steuern (Frost und Jee 1992).

Dennoch ist in Bezug auf die C57BL/6 Maus zu beachten, dass eine Studie von Glatt et al. bereits Folgendes feststellte (Glatt et al. 2007): Vor allem die weiblichen Tiere erreichen ihr Maximum an trabekulärem BV/TV zwischen der sechsten und achten Lebenswoche. Darauf folgt eine stetige Abnahme dieses Volumenverhältnisses. Außerdem ist ab dem Alter von acht Wochen eine rapide Reduktion der Trabekelanzahl beobachtet worden. Gleichzeitig zeigt sich allerdings eine langsame Zunahme der Trabekeldicke über die Zeit. Die Kenntnis

---

rassenspezifischer Merkmale ist notwendig, um die absoluten Zahlenwerte der Untersuchungsergebnisse einzuordnen. Durch die Durchführung einer Querschnittsstudie sind diese altersspezifischen Entwicklungen allerdings ohne Einfluss auf unsere statistischen Untersuchungen.

Natürlich ist das Maus-Modell, ebenso wie jedes Tiermodell, in der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen limitiert. Unvorteilhaft ist insbesondere das Fehlen der Haver'schen Kanäle sowie das Nichtauftreten Osteopenie-assoziiierter Spontanfrakturen (Bellino 2000).

Dennoch entschieden wir uns nicht für die Nutzung eines Großtiermodells, wie z.B. einem Schaf-Modell. Das Schaf besitzt zwar ebenfalls weder Haver'sche Kanäle noch weist es Osteopenie-assoziierte Spontanfrakturen auf (Bellino 2000), allerdings konnten Turner et al. beim ovariectomierten Schaf auch nach zwölf Monaten keine signifikanten Knochenverluste in Femur oder Tibia nachweisen (Turner et al. 1995).

Alle Tiere dieses Versuches waren weiblich. Das Ziel war, ein bereits bestehendes Studiendesign um eine ausführliche Analysemethodik zu erweitern und so ein ganzheitlicheres Verständnis für die Veränderungen am Mausknochen zu erhalten.

Die Anzahl der Tiere pro Gruppe ist unter der Annahme großer Effektstärken (BMD: Cohens  $d=2,8$ ) berechnet worden (Wu et al. 2001). Die vorliegenden Ergebnisse spiegeln diese Annahme jedoch nicht wider. Vom zuvor beschriebenen Ausschluss einiger Tiere war vor allem die OVX-Versuchsgruppe stark betroffen. Aufgrund der daraus resultierenden geringen Stichprobengröße wurde jede statistische Berechnung, die diese Gruppe betraf, mittels nicht parametrischer Tests wie dem Mann-Whitney-Test bzw. dem Kruskal-Wallis-Test vorgenommen. Diese weisen bei gleicher Stichprobengröße zwar ein geringeres Signifikanzniveau auf, sind dafür aber robuster gegenüber Ausreißern.

Für zukünftige Berechnungen von Gruppengrößen sollte man sich zur Vermeidung solcher Einschränkungen an Studien mit geringeren Effektstärken orientieren und die Gruppengrößen höher ansetzen. Es gab zudem im Rahmen der Versuchsdurchführung noch zwei zusätzliche Versuchsgruppen, die der Untersuchung eines Intervalllauftrainings dienten und nicht Gegenstand dieser Arbeit sind.

Es ist beschrieben worden, dass die Hinterbeine der Maus eine deutlichere Antwort auf ein Laufbandtraining zeigen, obwohl auf die Vorderbeine höhere externe Kräfte wirken (Wallace et al. 2015). Deshalb entschieden wir uns dafür, die Analyse der Knochen auf die Hinterbeine zu konzentrieren. In der Literatur variieren die genauen Lokalisationen der Untersuchungen an diesen Knochen häufig oder sind nicht detailliert nachvollziehbar, was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erheblich einschränkt. Deshalb teilten wir die Analysebereiche in Anlehnung an die Arbeit von Hollinski et al., der diese Vorgehensweise bereits an der Tibia beschrieb, für beide Unterschenkelknochen in regelmäßigen Abständen über die gesamte Län-

ge des Knochens ein (Hollinski et al. 2018). So konnte jede morphologische Knochenveränderung detektiert und genau lokalisiert werden.

### **5.1.2 DIE OVAREKTOMIE INDUZIERTER OSTEOPOROTISCHER KNOCHENVERÄNDERUNGEN**

---

Der Erfolg der Ovariectomie wurde unter anderem an einer OVX-induzierten Körpergewichtszunahme sowie an der Degeneration und der verminderten Vaskularisation der Uteri der Mäuse abgelesen (Li et al. 2013; Li et al. 2016; Nian et al. 2009; Deckard et al. 2017).

Es gibt zur Induktion eines osteoporotischen Knochenstatus im Tiermodell mehrere Ansätze. Dazu gehören neben der Ovariectomie die Ovariohysterektomie, Immobilisation, eine Kalzium- und Vitamin-D-reduzierte Diät sowie Medikamente, wie z.B. Glukokortikoide. Allerdings gibt es bis heute kein standardisiertes Tiermodell, das anatomisch und hormonell dem humanen osteoporotischen Knochenstatus entspricht (Egermann et al. 2005).

Aufgrund des Nichterfüllens der oben genannten Kriterien mussten sechs Tiere von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen werden. Aus welchem Grund die Ovariectomie bei diesen Tieren nicht denselben Effekt hatte wie bei den anderen Tieren, konnte nicht abschließend geklärt werden. Möglicherweise hat bei diesen Tieren eine erhöhte extraovarielle Östrogenproduktion z.B. im Fettgewebe oder den Brustdrüsen stattgefunden. Um solche Effekte in zukünftigen Studien zu vermeiden, könnte es perspektivisch sinnvoll sein, ein weiteres Verfahren, wie die Gabe von selektiven Aromatase-Inhibitoren, mit der Ovariectomie zu kombinieren. Außerdem sollten zusätzlich mehr Reservetiere beantragt werden, um bei fehlendem OVX-Erfolg den Ausschluss einzelner Tiere ausgleichen zu können.

Die suffiziente Induktion einer osteoporotischen Stoffwechsellage durch die Ovariectomie spiegelte sich darüber hinaus in den Veränderungen der morphologischen Eigenschaften des Knochens wider. Sowohl der kortikale als auch der trabekuläre Knochen wiesen wie in den Vorgängerstudien von Lambers et al. sowie Zhang et al. Verluste auf, die wahrscheinlich aufgrund der geringen Gruppengröße im Mehrfachgruppenvergleich dieser Studie häufig nur als Tendenz und nicht als Signifikanz beobachtet werden konnten (Lambers et al. 2012; Zhang et al. 2016). Zu diesen Verlusten zählen im kortikalen Bereich hauptsächlich die Abnahme der kortikalen Dicke über die gesamte Länge des Femurs sowie die signifikante Reduktion der BV/TV und B.Ar/T.Ar im Bereich der distalen Tibia. Auch im Bereich des proximalen Femurs konnte eine signifikante Reduktion der BV/TV durch die OVX detektiert werden. Proximal und diaphysär kann ein periostales Schrumpfen der Tibia durch die OVX angenommen werden, da B.Ar und T.Ar tendenziell abnahmen, ohne dass dies einen Einfluss auf die B.Ar/T.Ar hatte.

Eine signifikante Abnahme der kortikalen BMD durch die OVX, wie von Yang et al. beschrieben, konnten wir nicht nachweisen (Yang et al. 2022). In deren Studie wurden allerdings skelettreife Ratten verwendet, deren Knochen 17 Wochen nach der OVX untersucht wurden. Möglicherweise wies der Knochen unserer Mäuse aufgrund seines Wachstums und der kürzeren Dauer des Beobachtungszeitraumes eine höhere Resilienz gegenüber dem Östrogenentzug auf.

Im trabekulären Bereich zeigten sich die Verluste in der Verringerung der BMD proximal und distal am Femur sowie proximal an der Tibia. Außerdem wurde eine signifikante Erweiterung der Trabekelabstände im distalen Femur und in der proximalen Tibia detektiert. Die kniegeleknahen Tibiae und Femora wiesen in unserer Studie signifikant erhöhte Trabekelabstände bei den ovariectomierten Mäusen auf, während dieser Effekt in Bezug auf Trabekelanzahl oder Trabekeldicke nicht zu beobachten war. Dies verwundert insbesondere, da in der Literatur signifikante, OVX-induzierte Trabekelzahlfreduktionen sowie Abnahmen der Trabekeldurchmesser beschrieben wurden (Xu et al. 2018; Raetz et al. 2017; Sun et al. 2020). Allerdings könnte der vergrößerte Trabekelabstand auf die zumindest tendenziell zu beobachtende Verminderung der Trabekelanzahl zurückgeführt werden.

Die Ovariectomie zeigte in Übereinstimmung mit vorherigen Ergebnissen keinen Einfluss auf die Maximalkraft, die der linke Femur vor seinem Bruch ertrug (Wu et al. 2017; Barengolts et al. 1993). Der Eingriff verursachte lediglich eine Erhöhung der Biegedehnung. Die mechanische Stabilität wurde durch den Östrogen-Entzug höchstens tendenziell, aber keinesfalls signifikant verringert, was zwar ebenfalls in der Studie von Lespessailles et al. beobachtet wurde, aber auch an der geringen Gruppengröße unserer OVX-Gruppe liegen könnte (Lespessailles et al. 2009). Denn andere Studien wiesen eine signifikante Reduktion von Elastizitätsmodul, Bruchkraft und Maximalkraft durch die Ovariectomie nach (Zhang et al. 2016; Lambers et al. 2012; Fonseca und Ward 2004; Peng et al. 2014).

In Anlehnung an das Vorgehen anderer Studien kann aufgrund der erläuterten OVX-induzierten osteoporotischen Knochenveränderungen sowie der typischen Uterusdegeneration davon ausgegangen werden, dass eine ausreichende Östrogenfizienz durch die Ovariectomie erreicht wurde (Ali et al. 2022; Wu et al. 2001). Eine direkte Messung des Östrogenspiegels im Serum wurde zur Vermeidung einer Schwächung der Tiere unterlassen.

### **5.1.3 DIE UNTERSUCHUNGSMETHODEN BILDEN DIE VERÄNDERUNGEN DER MUSKULOSKELETALLEN EINHEIT NACH OVX UND LAUFTRAINING UMFASSEND AB**

---

In der Literatur finden sich zu den Themen Ovariectomie und Laufbandtraining mit der Frage nach ihrem Effekt auf den Mausknochen verschiedene Analysemethoden, von denen die am häufigsten genutzte Methode die  $\mu$ CT darstellt (Hsu et al. 2018; Miyatake et al. 2016; Guo et al. 2022; Peng et al. 2014). Diese wird oft mit einem Biegetest oder verschiedenen histologischen Untersuchungen kombiniert (Wu et al. 2001; Guo et al. 2022; Peng et al. 2014). Zur parallelen Untersuchung der muskuloskelettalen Einheit werden auch MRT-Untersuchungen genutzt (Massing et al. 2022). Allerdings ist die hier genutzte Kombination der Methoden bisher ein Novum.

Wir nutzten die Magnet Resonanz Tomographie zur Untersuchung der muskulären Auswirkungen des Laufbandtrainings auf die Mäuse. In jedem Schnittbild wurde manuell der Umriss des Musculus quadriceps femoris nachgezeichnet. Durch die automatische Summierung dieser Umrisse mit Kenntnis der Schnittdicken der Bilder wurde ein Volumen berechnet. Um eine Beeinflussung der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Größen der Versuchstiere zu minimieren, wurden die Muskelvolumina auf die jeweilige Femurlänge der einzelnen Maus normiert. Dieser Prozess ist sehr untersucherabhängig und somit fehleranfällig. Davon abgesehen hätte aus der Nutzung dieser Methode mithilfe der Auswertung einer Diffusionswichtung auch weiterer Informationsgewinn erzielt werden können. In Anlehnung an die Arbeit von Feng et al. hätte zur Detektion von Muskelödemen als Ausdruck einer Überlastungsreaktion ein ergänzender Scan direkt nach dem letzten ART durchgeführt werden können. Feng et al. untersuchte mithilfe einer diffusionsgewichteten MRT die Entwicklung von Beinödemen nach einer Toxininjektion (Feng et al. 2014).

Zur Beschreibung der funktionellen Effekte auf die biomechanischen Eigenschaften des Knochens müssen verschiedene Eigenschaften zusammen betrachtet werden: Dazu gehören geometrische Parameter (Flächenträgheitsmoment), strukturelle Parameter (Verformbarkeit, Biegefestigkeit) und Materialeigenschaften (Elastizitätsmodul, Maximale Belastungskraft) (van der Meulen et al. 2001).

Die geometrischen Parameter wurden mithilfe eines  $\mu$ CT bestimmt. Das Ziel war es, die knöchernen Mikroarchitektur der unteren Extremität sowohl kortikal als auch spongios auf Veränderungen im Zusammenhang mit der Ovariectomie oder dem Lauftraining zu überprüfen. Die Methode wurde gewählt, weil die Struktur der kleinen Knochenproben durch das  $\mu$ CT präzise, reproduzierbar, relativ zügig und zerstörungsfrei analysierbar ist. Darüber hinaus korrelieren

---

ren die Ergebnisse der histologischen und computertomografischen Strukturanalyse sehr eng miteinander, sodass im direkten Vergleich das Nutzen des  $\mu$ CT empfohlen wird (Müller et al. 1998; Ito et al. 1998). Zudem sind sowohl zwei- als auch dreidimensionale Darstellungen durch die computergestützte Rekonstruktion möglich. So erhält man unter anderem einen ausgezeichneten Eindruck der räumlichen Anordnung des Trabekelwerks.

Auch Hollinski et al. nutzten diese Methode und detektierten so nach einem achtwöchigen Sprintintervalltraining eine signifikante Zunahme der kortikalen Knochenmasse von weiblichen Mäusen über die gesamte Länge der Tibia hinweg (Hollinski et al. 2018).

Als nachteilig ist die Nichterfassung von Mineralisationsstörungen des Osteoids, wie z.B. bei einer Osteomalazie, zu nennen.

Die Nutzung eines in vivo CT's hätte eine longitudinale Studie ermöglicht, durch die ein genauerer Rückschluss auf die notwendige Dauer einer Intervention zur relevanten Beeinflussung des Knochenaufbaus hätte gezogen werden können. Waarsing et al. nutzten diese Methode bereits zur Untersuchung OVX-induzierter Knochenveränderungen einer Ratte über die Dauer von 14 Wochen, wobei schon nach vier Wochen eine Reduktion des trabekulären Knochenvolumens um 60 % detektiert wurde (Waarsing et al. 2004).

Außerdem wären hierdurch Aussagen zum Bone Remodeling möglich gewesen (Schulte et al. 2011). Schulte et al. untersuchten mit dieser nicht-invasiven dreidimensionalen Technik über vier Wochen Knochenbildungs- und -resorptionsparameter am extern mechanisch belasteten sechsten Brustwirbelkörper von C57BL/6 Mäusen. Sie validierten die Ergebnisse ihrer Untersuchung durch eine ergänzende dynamische Histomorphometrie (Schulte et al. 2011).

Trotz dieses Vorteiles des in vivo CT's ist bei der regelmäßigen Durchführung der Scans auch die Strahlenbelastung und deren Einfluss auf beispielsweise das Knochenwachstum zu bedenken. Klinck et al. führte hierzu eine Untersuchung an Mäusen und Ratten durch, wobei sie feststellten, dass die Strahlung bei ovariectomierten C57BL/6 Mäusen zu einer Reduktion des trabekulären Knochenvolumens führt (Klinck et al. 2008). Ungünstig sind außerdem potenzielle Bewegungsartefakte der lebendigen Maus durch beispielsweise Atmung.

Zur Bestimmung der Materialeigenschaften wurde ein 3-Punkt-Biegetest durchgeführt, dessen einfacher Aufbau einen klaren Vorteil darstellt. Bereits Guo et al. detektierten bei ovariectomierten Mäusen eine Erhöhung der Maximalkraft sowie des Elastizitätsmoduls durch ein Dauerlauftraining mittels 3-Punkt-Biegetest (Guo et al. 2022).

Nachteilig ist aber die willkürliche Auswahl des Bruchpunktes durch den Untersucher, da der Knochen hierbei mittig unter dem Stempel positioniert wird. Um einen Bruch an der schwächsten Stelle des Knochens hervorzurufen, hätte ein 4-Punkt-Biegetest durchgeführt werden müssen. Dessen Aufbau ist allerdings deutlich komplizierter, da alle vier Belastungs-

punkte den Knochen berühren müssen (Jepsen et al. 2015). Außerdem wurde eine Prüfgeschwindigkeit von 1 mm/s gewählt. Diese wird in der Literatur empfohlen, allerdings hätte die Wahl einer geringeren Geschwindigkeit eine Erhöhung der statistischen Aussagekraft des Parameters „Verformung“ zur Folge gehabt (Jepsen et al. 2015).

Auch die Fluoreszenzmikroskopie ist in der Literatur fest etabliert (Kimmel et al. 1990; Kara et al. 2010; Fischer et al. 2011; Neuerburg et al. 2019; Guo et al. 2022). Um die Knochenneubildung an den Tibiaschnitten nachzuweisen, wurden die Mineralisationsstellen der Knochenoberfläche mittels Fluorochromen im Fluoreszenzmikroskop farblich sichtbar gemacht und daraus die Mineral Apposition Rate bestimmt. Diese stellt einen sogenannten dynamischen Parameter der Histomorphometrie dar. Als Fluorochrome nutzten wir Tetra- und Demeclocyclin in Anlehnung an die Vorgängerstudie von Kara et al. (Kara et al. 2010). Anhand dieses Parameters kann eine Aussage über Effekte des Lauftrainings und der Ovariectomie auf das Bone remodeling getroffen werden.

Zum Beispiel wiesen Guo et al. eine Erhöhung der MAR durch ein neunwöchiges Laufbandtraining nach (Guo et al. 2022).

Zur genaueren Identifikation der Resorptions- und Formationsvorgänge wäre in unserer Studie die Bestimmung des Anteils der Mineralisationsfläche an der Knochenfläche (MS/BS) hilfreich gewesen (Kara et al. 2010). Hierüber hätte mithilfe der MAR die Mineral Formation Rate (MFR) bestimmt werden können (Parfitt et al. 1987).

Denn die Osteoporose des Menschen ist durch einen sogenannten „high turn over“- Knochenverlust geprägt. Das bedeutet, dass eine hohe Knochenresorptionsrate die ebenfalls hohe Knochenbildungsrate übersteigt (Bilezikian et al. 2009). Um die Übertragbarkeit auf das menschliche Modell zu verbessern, wäre die Kenntnis dieser Parameter hilfreich gewesen.

## **5.2 DISKUSSION DER ERGEBNISSE**

---

### **5.2.1 DIE MÄUSE ENTWICKELTEN SICH PHYSIOLOGISCH**

---

Eine Gewichtsabnahme von mehr als 15 % im Verlauf des Trainings oder das Zurückbleiben in der Gewichtsentwicklung verglichen mit den Kontrollmäusen hätte auf eine Überlastung durch das Training oder Krankheit hingewiesen. Unter solchen Bedingungen hätte eine Maus aus dem Versuch ausgeschlossen werden müssen. Es zeigten sich im Verlauf nur geringfügige Gewichtsschwankungen der einzelnen Tiere, welche als regelrecht eingestuft wurden. Doch insgesamt nahmen die Mäuse im Verlauf der Intervention ebenso wie die gleichaltrigen Mäuse der Kontrollgruppe stetig an Gewicht zu beziehungsweise unterlagen hauptsächlich nicht signifikanten Gewichtsschwankungen, weshalb man von einer physiologischen Ge-

---

wichtsentwicklung ausgehen kann. Die Mäuse wurden also nicht übermäßig beansprucht oder in Krankheit trainiert. Allerdings zeigt sich ein kurzzeitiger, signifikanter Gewichtsverlust innerhalb der Gruppe OVX + Lauf zwischen der zwölften und dreizehnten Lebenswoche. Dieser ist am ehesten auf den Trainingsreiz zu Beginn des Lauftrainings zurückzuführen. Die Mäuse adaptierten sich rasch an den Reiz und nahmen im Verlauf weiter stetig zu.

Das höhere Gewicht der ovariectomierten Mäuse unabhängig vom Lauftraining im Vergleich zu den Tieren der Sham-Gruppe wurde bereits durch andere Autoren beschrieben (Deckard et al. 2017; Wu et al. 2004b; Guo et al. 2022). Diese Gewichtszunahme wird mit einer Zunahme abdomineller Fettablagerungen durch die fehlende gonadale Östrogenproduktion erklärt (Stubbins et al. 2012).

### **5.2.2 DAS LAUFBANDTRAINING HATTE EINEN POSITIVEN EINFLUSS AUF DAS KARDIOPULMONALE SYSTEM UND INDUZIERT EINE MUSKELHYPERTROPHIE**

---

Wir konnten eine signifikante Leistungssteigerung der Mäuse anhand der individuell erreichbaren Maximalgeschwindigkeiten im Augmentation Run Test detektieren. Diese Steigerung konnte jedoch nur in der ersten Hälfte der Trainingszeit beobachtet werden. In der zweiten Hälfte des Trainings schien die Leistungsentwicklung ein Plateau erreicht zu haben. Es ist davon auszugehen, dass dieses Geschehen auf das Fehlen eines neuen und stärkeren Trainingsreizes zurückzuführen ist. Diesen Verdacht untermauern auch die Ergebnisse von Hollinski et al.: Die Forschungsgruppe entschied sich unter der Annahme, dass ein hoher mechanischer Stimulus zu einer verstärkten Knochenumbaureaktion führt, für Lauftrainings mit Intensitätsspitzen wie bei einem Intervalllauftraining und hat so zumindest für männliche Mäuse eine fortlaufende Leistungssteigerung im ART über acht Wochen gemessen (Hollinski et al. 2018).

Unser Dauerlauftraining führte darüber hinaus bei den Mäusen der Versuchsgruppe OVX + Lauf zur signifikanten Zunahme des Muskelvolumens gemessen am M. quadriceps femoris. Dieser deutliche Effekt wurde durch die Ergebnisse von Massing et al. bestätigt. Hier wurde die signifikante Erhöhung des Muskelvolumens nach 14 Wochen Dauerlauf auch unabhängig von der Steigung nachgewiesen (Massing et al. 2022).

### **5.2.3 DISKUSSION DER $\mu$ CT-ERGEBNISSE - DER DAUERLAUF ZEIGTE KONTROVERSE EFFEKTE AUF DIE KNOCHENMIKROARCHITEKTUR**

---

Es ist im Rahmen dieser Studie ein moderates Dauerlauftraining gewählt worden, das bereits in einigen Vorgängerstudien genutzt wurde (Wu et al. 2001; Wallace et al. 2007; Hsu et al. 2018).

Das Dauerlauftraining hat im Rahmen dieser Studie keine vollständige Kompensationsfähigkeit des OVX-induzierten Knochenverlustes gezeigt. Allerdings konnten tendenzielle Kompensationseffekte nachgewiesen werden.

Hierzu zählt die Tendenz, im proximalen Femur kortikal das periostale Schrumpfen zu hemmen. Dies ist an der weniger reduzierten Gesamtgewebefläche in der Gruppe OVX + Lauf verglichen mit den Femora der Gruppe OVX zu erkennen. Derselbe Effekt wurde bereits zuvor beschrieben (Wu et al. 2001).

Im Bereich der proximalen Tibia hat das Lauftraining im Sinne einer partiellen Kompensation der Ovariectomie außerdem die Vergrößerung der Trabekelabstände gehemmt, was im Einklang mit den Ergebnissen von Zhang et al. steht, deren Mäuse sogar eine signifikante Verringerung der Tr.Sp durch das Dauerlauftraining aufwiesen (Zhang et al. 2017a). Außerdem dämpfte unser Lauftraining den Verlust von trabekulärer Knochendichte im Bereich der proximalen Tibia, was zusätzlich den tendenziellen Erhalt von trabekulärem Knochen durch unser moderates Laufbandtraining unterstreicht.

Indes wiesen manche Ergebnisse auf einen eher verschärfenden Einfluss des Dauerlauftrainings im Hinblick auf die OVX-induzierten Veränderungen am Knochen hin:

Die kortikale Dicke des gesamten Femurs beispielsweise war nur in der Gruppe OVX + Lauf signifikant verringert. Im gesamten Femur trat außerdem ein kortikaler Knochenverlust, gemessen an der B.Ar, auf. Im Bereich des distalen Femurs fiel nur in der Laufgruppe ein signifikantes periostales Schrumpfen der Kortikalis auf. Derselbe Effekt wurde im Bereich des distalen Femurs am Beispiel der trabekulären Knochendichte festgestellt. Einen Lauf-induzierten, trabekulären Knochenverlust konnten wir auch anhand der signifikant reduzierten BV/TV im proximalen Femur nachweisen.

Die Ergebnisse von Iwamoto et al. stützen diese Beobachtung, deren Ratten durch ein 60-minütiges Laufbandtraining über zwölf Wochen weder einen trabekulären noch einen kortikalen Knochenerhalt erzielen konnten (Iwamoto et al. 1998). Tatsächlich zeigte sich in dieser Studie sogar eine tendenzielle Reduktion von trabekulärem Knochen, gemessen an BV/TV und Trabekeldicke, durch das 60-minütige Training (Iwamoto et al. 1998).

In der Literatur gibt es keine Nachweise von signifikanten, schädlichen Auswirkungen eines moderaten Laufbandtrainings auf den Knochen. Solche negativen Effekte werden, sofern zumindest tendenziell vorhanden, auch nicht direkt beschrieben, sodass in Zukunft bei der Datenanalyse auch hierauf ein besonderes Augenmerk gelegt werden sollte.

Ansonsten werfen aber auch andere Ergebnisse im Vergleich zu Vorgängerstudien Fragen auf:

Wu et al. untersuchte dieselbe Form des Laufbandtrainings an sieben Wochen alten, ovariectomierten ddY-Mäusen. Dem ovariectomiebedingten Knochenverlust konnte hierbei durch ein moderates vierwöchiges Laufbandtraining, das allerdings täglich absolviert wurde, vorgebeugt werden. Dieses wurde an computertomografischen Messungen der BMD, Knochenfläche und Trabekeldicke des Femurs festgemacht, welche alle eine signifikante Zunahme bei ovariectomierten Mäusen mit Training aufwiesen (Wu et al. 2001). Solche Ergebnisse konnten im Rahmen der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden. Unser Lauftraining zeigte weder auf BV/TV und BMD des kortikalen Femurs noch auf die trabekulären Anteile von Femur und Tibia im Hinblick auf Tr.N, Tr.Th und SMI einen signifikanten Einfluss.

Da Iwamoto et al. mit einem ebenfalls 30-minütigen Laufbandtraining über zwölf Wochen eine signifikante Kompensation der OVX-induzierten, trabekulären Knochenverluste erzielen konnte, könnte an eine zu kurz gewählte Trainingsdauer gedacht werden (Iwamoto et al. 1998). Es deutet einiges darauf hin, dass eine längere Trainingsdauer nötig sein könnte, um echtes Remodeling und Knochenzuwachs zu erreichen (Hollinski et al. 2018; Hsu et al. 2018). Denn Hollinski et al. beschrieben in ihrer Arbeit eine Verringerung der kortikalen Dicke der Tibia bei jungen und gesunden Mäusen nach vier Wochen intensiven Intervalltrainings, was nach vier weiteren Wochen des Trainings aufgehoben war (Hollinski et al. 2018). Und auch Hsu et al. hat eine Hochregulierung von Osteogenese-Genen in Osteoblasten nach einem achtwöchigen Dauerlauftraining (60 min/Tag) detektiert (Hsu et al. 2018).

Passend zum nicht veränderten periostalen Durchmesser des diaphysären Femurs zeigte sich auch keine Lauf-assoziierte Veränderung des Flächenträgheitsmomentes.

Auch die Kortikalis der Tibia wies in dieser Studie keine Lauf-induzierte Verbesserung der Mikrostruktur auf, wobei fehlende laufassoziierte Veränderungen an der proximalen Tibia und an Wirbelkörpern bereits durch andere Studien beschrieben worden sind (Iwamoto et al. 1999; Bennell et al. 2002; Hollinski et al. 2018; Kohn et al. 2009). Im Gegensatz dazu erreichten Yeh et al. durch ein sechswöchiges Laufbandtraining vier Wochen alter Ratten einen signifikanten Zuwachs an kortikaler Knochenfläche der Tibia (Yeh et al. 1993b). Möglicherweise ist dies auf die unterschiedliche Dauer der Trainingseinheit von 60 Minuten zurückzuführen.

Im Bereich der distalen Tibia waren viele unserer untersuchten, trabekulären Parameter nicht bestimmbar. Zu diesen zählen BV/TV, Tr. Th, Tr.N und der SMI. Zur Verbesserung der Untersuchung dieser Region müssten wahrscheinlich die Untersuchungsparameter des CT adaptiert werden. Allerdings ist die Auswertung der distalen Tibiawerte laut Bouxsein et al. ohnehin nicht empfohlen, da sich die bereits vielen vorhandenen Studien auf die proximale Tibia beschränken und somit die Vergleichbarkeit und Reproduzierbarkeit deutlich eingeschränkt sind (Bouxsein et al. 2010).

Insgesamt spiegeln unsere Ergebnisse die allgemeine Annahme, dass der kortikale Knochen sensitiver auf Lauftraining reagiert als der trabekuläre, nicht wider (Chen et al. 1994; Yeh et al. 1993a). Es stellt sich die Frage, ob der sich wiederholende Trainingsreiz des Dauerlauftrainings möglicherweise zu einer Desensibilisierung der Osteozyten führt und deshalb keinen deutlichen osteogenen Effekt zeigt (Weaver et al. 2016; Robling et al. 2002). Entsprechend sollte in Zukunft eine Reduktion der Trainingseinheiten pro Woche sowie eine schrittweise, moderate Steigerung der Trainingsgeschwindigkeiten untersucht werden.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie verglichen mit zuvor veröffentlichten Untersuchungen kein signifikanter Knochenzuwachs infolge von Laufbandtraining erreicht werden (Iwamoto et al. 1998; Wu et al. 2001; Hamrick et al. 2006; Wallace et al. 2009; Hsu et al. 2018). Individuelle Ergebnisse sind allerdings auch aufgrund der unterschiedlich genutzten Tierarten sowie der Rassen, des Alters oder des Geschlechts schwierig zu vergleichen.

#### **5.2.4 DAS LAUFTRAINING FÜHRTE ZU EINER STEIGERUNG DER ELASTISCHEN EIGENSCHAFTEN DES FEMURS BEI VERMINDERUNG DER BIEGEFESTIGKEIT**

---

Das Laufbandtraining sorgte entgegen den Erwartungen in Kombination mit der Ovariectomie für eine Verringerung der Knochenstabilität. Dies wird sichtbar an der verminderten Biegefestigkeit sowie Bruchkraft. Da die OVX isoliert betrachtet keinen signifikanten Einfluss auf diese beiden Parameter zeigte, scheint die Kombination mit dem Lauftraining den entscheidenden Faktor zur signifikanten Verminderung der Bruchkraft und Biegefestigkeit darzustellen. Unsere Ergebnisse stimmen mit denen von Wallace et al. überein, die zeigten, dass ein moderates Lauftraining bei männlichen Mäusen eine Verringerung der Biegefestigkeit verursacht (Wallace et al. 2007). Allerdings erreichten andere Studien sowohl durch ein neunwöchiges Training mit 25°-Steigung als auch mittels eines fünfwöchigen Dauerlaufprogramms ohne Steigung eine deutliche Zunahme der Biegefestigkeit (Guo et al. 2022; Chen et al. 2016). Ebenso zeigte sich in Übereinstimmung mit Zhang et al. eine nicht signifikant veränderte Maximalkraft in der Gruppe OVX + Lauf (Zhang et al. 2017a). Dies verwunderte insbesondere, da andere Studien durch ein Dauerlauftraining eine signifikante Steigerung der Maximalkraft erreichten (Barengolts et al. 1993; Guo et al. 2022). Auch die Biegedehnung wurde durch das Lauftraining nicht beeinflusst.

In Übereinstimmung mit der Studie von Li et al. hat die Verformung der Femora durch die Ovariectomie abgenommen, was folglich für eine spröde Beschaffenheit infolge des Östrogenmangels spricht (Li et al. 2005). Dieser Effekt wurde durch unser Lauftraining kompensiert, da der Knochen in dieser Gruppe eine signifikant höhere Verformung und somit eine biegsamere Struktur aufwies. Dies scheint auf den ersten Blick im Kontrast zur verringerten

Biegefestigkeit zu stehen. Doch es ist so, dass im Gegensatz zur Biegefestigkeit die Verformung als elastische Eigenschaft hauptsächlich von der Knochenmatrixzusammensetzung und -organisation abhängt (Jepsen et al. 2015). Zu deren genauer Beurteilung fehlt es in dieser Studie allerdings an histologischen Untersuchungen, sodass zunächst nur anhand des Einflusses auf die Verformung eine optimierte Knochenzusammensetzung durch das Lauftraining vermutet werden kann.

Wallace et al. zeigten außerdem eine Verringerung des Elastizitätsmoduls durch das moderate Laufbandtraining (Wallace et al. 2007). Ein solcher, wenn auch nicht statistisch signifikanter, Effekt wurde auch in unserer Studie detektiert. Eine fehlende Erhöhung des Elastizitätsmoduls wurde auch durch Lespessailles beschrieben (Lespessailles et al. 2009). Dieses Ergebnis muss aber nicht zwangsläufig im Gegensatz zur erhöhten Verformung stehen, da das Elastizitätsmodul nur den Widerstand angibt, den der Femur der elastischen Verformung im linearen Anstieg der Weg-Kraft-Kurve entgegensetzt. Zu dem Zeitpunkt sind noch keine irreversiblen Mikroschäden aufgetreten.

### **5.2.5 DIE REDUKTION DER KORTIKALEN DICKE FÜHRTE ZU EINER ABNAHME DER BIEGEFESTIGKEIT**

---

Die Fähigkeit eines Knochens, einer Biegedehnung standzuhalten, hängt nicht nur von der Menge der Knochenmenge ab, sondern auch von der räumlichen Verteilung der Knochenmasse, der kortikalen und trabekulären Mikroarchitektur sowie von den intrinsischen Eigenschaften der Materialien, aus denen der Knochen besteht (Bouxsein 2008).

Entsprechend werden im Folgenden die Zusammenhänge der statischen  $\mu$ CT-Parameter und der dynamischen Biegetestergebnisse diskutiert.

Im Bereich der Femurdiaphyse zeigte sich eine signifikante Abnahme der Cs.Th bei nur tendenzieller Abnahme von B.Ar und T.Ar, sodass ein kortikaler Knochenabbau am Periost durch das Lauftraining vermutet werden kann. Hierdurch verringerte sich der Knochenradius, was das nicht veränderte Flächenträgheitsmoment erklären würde.

Sowohl die kortikale Dicke als auch die Zusammensetzung der Knochenmatrix beeinflussen maßgeblich die Maximalkraft, die ein Knochen bei Biegung erträgt. Die Maximalkraft wies trotz der signifikanten Abnahme der kortikale Dicke nur eine tendenzielle Abnahme auf. Warum also die Maximalkraft nicht entsprechend signifikant abgenommen hat, wirft Fragen auf. Möglicherweise ist hierfür eine durch das Lauftraining verbesserte Zusammensetzung der Knochenmatrix verantwortlich. Zur Beantwortung dieser Frage müssten allerdings histomorphometrische Untersuchungen ergänzt werden. Laut Jepsen et al. sollen die Gesamtgewebefläche (T.Ar), die kortikale Knochenfläche (B.Ar) sowie das Flächenträgheitsmoment mit der Maximalkraft korrelieren (Jepsen et al. 2015). Diesen Zusammenhang konnten wir so-

wohl für die B.Ar als auch die T.Ar bestätigen. Dass die Maximalkraft nicht mit dem Flächenträgheitsmoment korreliert, ist schwer zu erklären.

Es ist bekannt, dass die Biegefestigkeit eines Knochens von der Knochenmasse im Bereich der Kortikalis abhängig ist (Turner und Robling 2003). Die kortikale Dicke der trainierten Mäuse-Femora hat ebenfalls signifikant abgenommen, was im Zusammenhang mit der verminderten Biegefestigkeit ein schlüssiges Bild liefert.

Das Dauerlauftraining hat hier insgesamt weder die Mikroarchitektur noch die geometrischen Eigenschaften oder die biomechanische Stabilität verbessert. Dies führt zu der Frage, ob der gewählte, gleichbleibende Trainingsreiz überhaupt ein Knochen-protectives Potenzial besitzt. Möglicherweise sollte die Geschwindigkeit des Dauerlauftrainings im Verlauf schrittweise moderat gesteigert werden, um eine Gewöhnung an den mechanischen Reiz zu verhindern.

#### **5.2.6 DIE OVX-INDUZIERTER ERHÖHUNG DER MINERALISIERUNGSRATE WURDE VOM LAUF-BANDTRAINING NICHT KOMPENSIERT**

---

Die Erhöhung der Mineralisierungsrate durch die Ovariectomie aufgrund des „high bone turnover“ deckt sich mit vorherigen Ergebnissen (Wu et al. 2001; Guo et al. 2022). Unser fünfwöchiges Laufbandtraining erreichte ebenso wie das zehnwöchige Dauerlauftraining von Guo et al. nur eine nicht signifikante, numerische Kompensation dieses Effekts, sodass offenbar nicht die Trainingsdauer entscheidend war zum Erreichen eines statistisch signifikanten Effekts. Möglicherweise fiel das Ergebnis nicht signifikant aus, weil in beiden Studien Tiere mit nicht erreichter skelettaler Reife verwendet wurden (Guo et al. 2022). Insgesamt deckt sich die Reduktion der MAR durch das Dauerlauftraining mit den Beobachtungen von Gardinier et al. (Gardinier et al. 2015).

#### **5.3 LIMITATIONEN – DIE ANALYSE VON SERUMPROBEN SOLLTE ZUR BEURTEILUNG DES KNOCHENMETABOLISMUS ERGÄNZT WERDEN**

---

Dennoch sind Limitationen der Studie zu benennen:

Die vermutlich schwerwiegendste Limitation der Studie ist die zu gering gewählte Gruppengröße, die, wie zuvor beschrieben, basierend auf der Annahme hoher Effektgrößen angesetzt wurde. Diese Problematik verschärfte sich dadurch, dass die meisten der aus dem Versuch ausgeschlossenen Tiere zur Gruppe OVX gehörten. Entsprechend mussten nicht-parametrische Tests verwendet werden und man muss unterstellen, dass hierdurch einige Testergebnisse keine Signifikanz aufwiesen.

Es ist außerdem in dieser Arbeit auf die Untersuchung der Serum- und Blutproben verzichtet worden. Dies geschah vor allem, um die Tiere während des laufenden Versuchs nicht zu schwächen. Allerdings hätten hierdurch Aussagen zu metabolischen Veränderungen gemacht werden können, die das Wissen zum Einfluss der OVX und des Laufbandtrainings in Bezug auf den Knochenstoffwechsel erweitert hätten. Möglicherweise hätten metabolische Veränderungen deutlich früher detektiert werden können als die Auswirkungen auf die Knochenstruktur.

Ebenso ist kritisch zu betrachten, dass zur Auswertung der histomorphometrischen Untersuchung lediglich ein longitudinaler Laserschnitt circa aus der Mitte der Tibia angefertigt wurde. Natürlich werden aufgrund der Schnittführung die Werte weiter lateral ungenau, aber die Durchführung beispielsweise drei mittiger Schnitte hätte unsere Messgenauigkeit erhöhen können.

Grundsätzlich nachteilig am Trainingsmodell des Laufbandtrainings ist die Tatsache, dass die Belastung der Knochen nicht kontrolliert wird. Vergleiche zwischen verschiedenen Studien sind daher selbst bei gleichen Laufprotokollen schwierig (Stadelmann et al. 2015).

Außerdem liegt bei diesem Studiendesign eine relativ kurze Beobachtungsdauer vor. Vorherige Studien wiesen nach einem acht- bis zehnwöchigen Dauerlauftraining eine signifikante Reduktion des Knochenabbaus in den ovariectomierten Mäusen nach (Guo et al. 2022; Zhang et al. 2017b; Hsu et al. 2018). Dies bestärkt den Verdacht, dass unsere Trainingszeit zu kurz gewählt gewesen sein könnte. Im Gegensatz dazu erzielten andere Autoren mit einem fünföchigen Dauerlauftraining signifikant erhöhte kortikale und trabekuläre Knochenparameter (Zhang et al. 2017a; Chen et al. 2016). Auch Hamrick et al. zeigten nach bereits vier Wochen Training eine signifikante Zunahme der BMD des distalen Femur sowie der diaphysären Knochenfläche (Hamrick et al. 2006). Dieselben Effekte und darüber hinaus auch einen Erhalt des trabekulären Knochens beobachteten Wu et al. nach Absolvieren des gleichen Trainings über nur vier Wochen, was letztlich die Grundlage für unsere Entscheidung zur fünföchigen Trainingsdauer darstellte (Wu et al. 2001). Weshalb wir diese Ergebnisse nicht reproduzieren konnten, bleibt zunächst unklar, da sich die Studien in Bezug auf Mausstamm und Versuchseintrittsalter unterschieden.

Allerdings ist eine generelle Limitation eines Mausmodells zur Übertragung auf den Menschen das Fehlen von Fragilitätsfrakturen.

Zudem handelt es sich im Fall der menschlichen Osteoporose immer um eine Mischform aus seniler und postmenopausaler Osteoporose. Diese Situation wird durch diese Studie nicht widerspiegelt, da Mäuse in der Wachstumsphase genutzt wurden.

## 6. FAZIT UND AUSBLICK

---

Die Osteoporose ist ein Krankheitsbild, das aufgrund des demografischen Wandels zunehmend an Bedeutung gewinnt. Die Krankheit ist durch eine Verringerung der Knochenmasse und eine fortschreitende Zerstörung der Knochenmikrostruktur gekennzeichnet, woraus ein erhöhtes Frakturrisiko resultiert. Es gibt Hinweise darauf, dass körperliches Training dem Östrogenmangel-induzierten Knochenabbau der Frau entgegenwirkt. Das optimale Trainingsprogramm für einen maximalen Knochenaufbau ist jedoch noch nicht definiert worden. Aufgrund der sehr verschiedenen, bisher untersuchten Trainingsmodelle in der Literatur, ist es notwendig, das eigene Kontrollmodell intensiv zu analysieren. Tiermodelle für Osteoporose sind von entscheidender Bedeutung, um die Wirksamkeit und Sicherheit einer Behandlung, gemessen an der Knochenqualität, zu beurteilen.

Wir haben hierfür ovariectomierte C57BL/6J Mäuse gewählt und die Auswirkungen eines Ausdauertrainings mit niedriger Intensität auf dem Laufband analysiert. Das Training dauerte jeweils 30 Minuten und wurde fünfmal pro Woche durchgeführt. Nach einer fünfwöchigen Trainingsperiode wurden die Mäuse getötet und die Hinterbeine analysiert. Es wurden hierzu ein 3-Punkt-Biegetest zur Beurteilung der biomechanischen Stabilität, ein  $\mu$ CT zur Betrachtung der Knochenmikroarchitektur, eine fluoreszenzmikroskopische Untersuchung zur Bestimmung der Mineralisierungsrate sowie eine magnetresonanztomografische Messung des Muskelvolumens durchgeführt.

Die Ovariectomie führte suffizient zu osteoporotischen Knochenveränderungen sowohl im trabekulären als auch im kortikalen Bereich des Hinterbeines. Ein positiver Einfluss des Laufbandtrainings auf das kardiopulmonale System und auf die Muskelhypertrophie wurde außerdem anhand erhöhter Laufgeschwindigkeiten und Quadriceps-femoris-Muskelvolumina deutlich. Das Dauerlauftraining zeigte allerdings keine vollständige Kompensation des durch die Ovariectomie induzierten Knochenverlusts. Im Gegensatz dazu gab es sogar Hinweise auf schädliche Auswirkungen des Laufbandtrainings auf den Knochen im Hinblick auf z.B. eine reduzierte Biegefestigkeit.

Die Ergebnisse dieser Arbeit belegen, dass das Laufbandtraining unterschiedliche Auswirkungen auf die Knochen des Hinterbeins sowie die Muskulatur hat.

Folgeversuche sollten deshalb weitere Modifikationen des Laufbandtrainings und deren Auswirkung auf die Knochenbeschaffenheit analysieren. Hierbei könnte beispielsweise die Verlängerung des Versuchszeitraumes auf zwölf Wochen ausschließen, dass eine zu kurze Betrachtungs- und Trainingszeit für den geringen Effekt des Lauftrainings verantwortlich ist. Außerdem sollten Marker-Analysen des Knochenstoffwechsels ergänzt werden.

Überdies wäre eine genauere Untersuchung des Effektes unterschiedlicher Steigungen auf den Knochen wünschenswert. Hierzu könnten Versuchsgruppen ohne Steigung sowie mit negativer Steigung ergänzt werden. Um eine Desensibilisierung der Osteozyten durch die sich wiederholenden Belastungen geringer Intensität zu verhindern, sollte außerdem im Folgeversuch die Geschwindigkeit moderat, z.B. alle zwei Wochen um 2 m/min, gesteigert sowie die Frequenz der Trainingseinheiten auf beispielsweise drei Einheiten pro Woche reduziert werden.

**7. LITERATURVERZEICHNIS**

---

- Abrahin, Odilon; Rodrigues, Rejane Pequeno; Marçal, Anderson Carlos; Alves, Erik Artur Cortinhas; Figueiredo, Rosa Costa; Sousa, Evitom Corrêa de (2016): Swimming and cycling do not cause positive effects on bone mineral density: a systematic review. In: *Revista brasileira de reumatologia* 56 (4), S. 345–351. DOI: 10.1016/j.rbre.2016.02.013.
- Adachi, Taiji; Kameo, Yoshitaka; Hojo, Masaki (2010): Trabecular bone remodelling simulation considering osteocytic response to fluid-induced shear stress. In: *Philosophical transactions. Series A, Mathematical, physical, and engineering sciences* 368 (1920), S. 2669–2682. DOI: 10.1098/rsta.2010.0073.
- Akhter, M. P.; Lappe, J. M.; Davies, K. M.; Recker, R. R. (2007): Transmenopausal changes in the trabecular bone structure. In: *Bone* 41 (1), S. 111–116. DOI: 10.1016/j.bone.2007.03.019.
- Ali, Dalia; Figeac, Florence; Caci, Atenisa; Ditzel, Nicholas; Schmal, Clarissa; Kerckhofs, Greet et al. (2022): High-fat diet-induced obesity augments the deleterious effects of estrogen deficiency on bone: Evidence from ovariectomized mice. In: *Aging cell* 21 (12), e13726. DOI: 10.1111/accel.13726.
- Armas, Laura A. G.; Recker, Robert R. (2012): Pathophysiology of osteoporosis: new mechanistic insights. In: *Endocrinology and metabolism clinics of North America* 41 (3), S. 475–486. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.04.006.
- Banu, Jameela; Bhattacharya, Arunabh; Rahman, Mizanur; Fernandes, Gabriel (2008): Beneficial effects of conjugated linoleic acid and exercise on bone of middle-aged female mice. In: *Journal of bone and mineral metabolism* 26 (5), S. 436–445. DOI: 10.1007/s00774-008-0863-3.
- Barengolts, E. I.; Curry, D. J.; Bapna, M. S.; Kukreja, S. C. (1993): Effects of endurance exercise on bone mass and mechanical properties in intact and ovariectomized rats. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8 (8), S. 937–942. DOI: 10.1002/jbmr.5650080806.
- Behrendt, Ann-Kathrin; Kuhla, Angela; Osterberg, Anja; Polley, Christian; Herlyn, Philipp; Fischer, Dagmar-Christiane et al. (2016): Dietary Restriction-Induced Alterations in Bone Phenotype: Effects of Lifelong Versus Short-Term Caloric Restriction on Femoral and Vertebral Bone in C57BL/6 Mice. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 31 (4), S. 852–863. DOI: 10.1002/jbmr.2745.
-

- Behrens, Martin; Müller, Karoline; Kilb, Jill-Isabel; Schleese, Lennart; Herlyn, Philipp K. E.; Bruhn, Sven et al. (2017): Modified step aerobics training and neuromuscular function in osteoporotic patients: a randomized controlled pilot study. In: *Archives of orthopaedic and trauma surgery* 137 (2), S. 195–207. DOI: 10.1007/s00402-016-2607-5.
- Bellino, F. L. (2000): Nonprimate animal models of menopause: workshop report. In: *Menopause (New York, N.Y.)* 7 (1), S. 14–24. DOI: 10.1097/00042192-200007010-00004.
- Bennell, K. L.; Malcolm, S. A.; Thomas, S. A.; Reid, S. J.; Brukner, P. D.; Ebeling, P. R.; Wark, J. D. (1996): Risk factors for stress fractures in track and field athletes. A twelve-month prospective study. In: *The American journal of sports medicine* 24 (6), S. 810–818. DOI: 10.1177/036354659602400617.
- Bennell, Kim L.; Khan, Karim M.; Warmington, Stuart; Forwood, Mark R.; Coleman, Brett D.; Bennett, Michael B.; Wark, John D. (2002): Age does not influence the bone response to treadmill exercise in female rats. In: *Medicine and science in sports and exercise* 34 (12), S. 1958–1965. DOI: 10.1097/00005768-200212000-00015.
- Bilezikian, John P.; Matsumoto, Toshio; Bellido, Teresita; Khosla, Sundeep; Martin, Jack; Recker, Robert R. et al. (2009): Targeting bone remodeling for the treatment of osteoporosis: summary of the proceedings of an ASBMR workshop. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 24 (3), S. 373–385. DOI: 10.1359/jbmr.090105.
- Bonewald, Lynda F.; Johnson, Mark L. (2008): Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. In: *Bone* 42 (4), S. 606–615. DOI: 10.1016/j.bone.2007.12.224.
- Bouxsein, Mary L. (2008): Technology insight: noninvasive assessment of bone strength in osteoporosis. In: *Nature clinical practice. Rheumatology* 4 (6), S. 310–318. DOI: 10.1038/ncprheum0798.
- Bouxsein, Mary L.; Boyd, Stephen K.; Christiansen, Blaine A.; Guldberg, Robert E.; Jepsen, Karl J.; Müller, Ralph (2010): Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 25 (7), S. 1468–1486. DOI: 10.1002/jbmr.141.
- Bouxsein, Mary L.; Myers, Kelly S.; Shultz, Kathryn L.; Donahue, Leah R.; Rosen, Clifford J.; Beamer, Wesley G. (2005): Ovariectomy-induced bone loss varies among inbred strains of mice. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20 (7), S. 1085–1092. DOI: 10.1359/JBMR.050307.
-

- Brodt, M. D.; Ellis, C. B.; Silva, M. J. (1999): Growing C57Bl/6 mice increase whole bone mechanical properties by increasing geometric and material properties. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 14 (12), S. 2159–2166. DOI: 10.1359/jbmr.1999.14.12.2159.
- Buie, Helen R.; Moore, Christopher P.; Boyd, Steven K. (2008): Postpubertal architectural developmental patterns differ between the L3 vertebra and proximal tibia in three inbred strains of mice. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 23 (12), S. 2048–2059. DOI: 10.1359/jbmr.080808.
- Carter, D. R. (1984): Mechanical loading histories and cortical bone remodeling. In: *Calcified tissue international* 36 Suppl 1, S19-24. DOI: 10.1007/BF02406129.
- Cenci, S.; Weitzmann, M. N.; Roggia, C.; Namba, N.; Novack, D.; Woodring, J.; Pacifici, R. (2000): Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF-alpha. In: *The Journal of clinical investigation* 106 (10), S. 1229–1237. DOI: 10.1172/JCI11066.
- Chatterjee, Soumya (2013): Atypical femoral fractures associated with long-term bisphosphonate use. In: *CMAJ : Canadian Medical Association Journal* 185 (14), S. 1248. DOI: 10.1503/cmaj.121698.
- Chen, M. M.; Yeh, J. K.; Aloia, J. F.; Tierney, J. M.; Sprintz, S. (1994): Effect of treadmill exercise on tibial cortical bone in aged female rats: a histomorphometry and dual energy x-ray absorptiometry study. In: *Bone* 15 (3), S. 313–319. DOI: 10.1016/8756-3282(94)90294-1.
- Chen, Xi; Li, Lihui; Guo, Jianmin; Zhang, Lingli; Yuan, Yu; Chen, Binglin et al. (2016): Treadmill running exercise prevents senile osteoporosis and upregulates the Wnt signaling pathway in SAMP6 mice. In: *Oncotarget* 7 (44), S. 71072–71086. DOI: 10.18632/oncotarget.12125.
- Chigira, M. (1996): Mechanical optimization of bone. In: *Medical hypotheses* 46 (4), S. 327–330. DOI: 10.1016/s0306-9877(96)90181-4.
- Compston, J.; Bowring, C.; Cooper, A.; Cooper, C.; Davies, C.; Francis, R. et al. (2013): Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. In: *Maturitas* 75 (4), S. 392–396. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.05.013.

- Consensus Development Conference (1993): Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. In: *The American Journal of Medicine* 94 (6), S. 646–650. DOI: 10.1016/0002-9343(93)90218-e.
- Cooper, David M. L.; Thomas, C. David L.; Clement, John G.; Turinsky, Andrei L.; Sensen, Christoph W.; Hallgrímsson, Benedikt (2007): Age-dependent change in the 3D structure of cortical porosity at the human femoral midshaft. In: *Bone* 40 (4), S. 957–965. DOI: 10.1016/j.bone.2006.11.011.
- Crandall, Carolyn J.; Newberry, Sydne J.; Diamant, Allison; Lim, Yee-Wei; Gellad, Walid F.; Booth, Marika J. et al. (2014): Comparative effectiveness of pharmacologic treatments to prevent fractures: an updated systematic review. In: *Annals of internal medicine* 161 (10), S. 711–723. DOI: 10.7326/M14-0317.
- Deckard, Charles; Walker, Azida; Hill, Brent J. F. (2017): Using three-point bending to evaluate tibia bone strength in ovariectomized young mice. In: *Journal of biological physics* 43 (1), S. 139–148. DOI: 10.1007/s10867-016-9439-y.
- Egermann, Marcus; Goldhahn, J.; Schneider, E. (2005): Animal models for fracture treatment in osteoporosis. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 16 Suppl 2, S129-38. DOI: 10.1007/s00198-005-1859-7.
- Engelke, Klaus; Lang, Thomas; Khosla, Sundeep; Qin, Ling; Zysset, Philippe; Leslie, William D. et al. (2015): Clinical Use of Quantitative Computed Tomography (QCT) of the Hip in the Management of Osteoporosis in Adults: the 2015 ISCD Official Positions-Part I. In: *Journal of clinical densitometry : the official journal of the International Society for Clinical Densitometry* 18 (3), S. 338–358. DOI: 10.1016/j.jocd.2015.06.012.
- Falcai, M. J.; Zamarioli, A.; Okubo, R.; Paula, F. J. A. de; Volpon, J. B. (2015): The osteogenic effects of swimming, jumping, and vibration on the protection of bone quality from disuse bone loss. In: *Scandinavian journal of medicine & science in sports* 25 (3), S. 390–397. DOI: 10.1111/sms.12240.
- Feng, Shu; Chen, Daniel; Kushmerick, Martin; Lee, Donghoon (2014): Multiparameter MRI analysis of the time course of induced muscle damage and regeneration. In: *Journal of magnetic resonance imaging : JMRI* 40 (4), S. 779–788. DOI: 10.1002/jmri.24417.
- Ferguson, Virginia L.; Ayers, Reed A.; Bateman, Ted A.; Simske, Steven J. (2003): Bone development and age-related bone loss in male C57BL/6J mice. In: *Bone* 33 (3), S. 387–398. DOI: 10.1016/s8756-3282(03)00199-6.

- Fischer, Dagmar-Christiane; Jensen, Claudia; Rahn, Anja; Salewski, Birgit; Kundt, Günther; Behets, Geert J. et al. (2011): Ibandronate affects bone growth and mineralization in rats with normal and reduced renal function. In: *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)* 26 (1), S. 111–117. DOI: 10.1007/s00467-010-1660-5.
- Fisher, Gordon; Brown, Andrew W.; Bohan Brown, Michelle M.; Alcorn, Amy; Noles, Corey; Winwood, Leah et al. (2015): High Intensity Interval- vs Moderate Intensity- Training for Improving Cardiometabolic Health in Overweight or Obese Males: A Randomized Controlled Trial. In: *PloS one* 10 (10), e0138853. DOI: 10.1371/journal.pone.0138853.
- Fonseca, Debbie; Ward, Wendy E. (2004): Daidzein together with high calcium preserve bone mass and biomechanical strength at multiple sites in ovariectomized mice. In: *Bone* 35 (2), S. 489–497. DOI: 10.1016/j.bone.2004.03.031.
- Fritton, Susannah P.; Weinbaum, Sheldon (2009): Fluid and Solute Transport in Bone: Flow-Induced Mechanotransduction. In: *Annual review of fluid mechanics* 41, S. 347–374. DOI: 10.1146/annurev.fluid.010908.165136.
- Frost, H. M.; Jee, W.S.S. (1992): On the rat model of human osteopenias and osteoporoses. In: *Bone and Mineral* 18 (3), S. 227–236. DOI: 10.1016/0169-6009(92)90809-R.
- Gardinier, Joseph D.; Mohamed, Fatma; Kohn, David H. (2015): PTH Signaling During Exercise Contributes to Bone Adaptation. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 30 (6), S. 1053–1063. DOI: 10.1002/jbmr.2432.
- Gianoudis, Jenny; Bailey, Christine A.; Ebeling, Peter R.; Nowson, Caryl A.; Sanders, Kerrie M.; Hill, Keith; Daly, Robin M. (2014): Effects of a targeted multimodal exercise program incorporating high-speed power training on falls and fracture risk factors in older adults: a community-based randomized controlled trial. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 29 (1), S. 182–191. DOI: 10.1002/jbmr.2014.
- Glatt, Vaida; Canalis, Ernesto; Stadmeier, Lisa; Bouxsein, Mary L. (2007): Age-related changes in trabecular architecture differ in female and male C57BL/6J mice. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 22 (8), S. 1197–1207. DOI: 10.1359/jbmr.070507.
- Guo, Jianmin; Yuan, Yu; Zhang, Lingli; Wang, Miao; Tong, Xiaoyang; Liu, Lifei et al. (2022): Effects of exercise on the expression of long non-coding RNAs in the bone of mice with osteoporosis. In: *Experimental and Therapeutic Medicine* 23 (1), S. 70. DOI: 10.3892/etm.2021.10993.
-

- Hadjidakis, Dimitrios J.; Androulakis, Ioannis I. (2006): Bone remodeling. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1092, S. 385–396. DOI: 10.1196/annals.1365.035.
- Hamrick, M. W.; Skedros, J. G.; Pennington, C.; McNeil, P. L. (2006): Increased osteogenic response to exercise in metaphyseal versus diaphyseal cortical bone. In: *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 6 (3), S. 258–263.
- Harbeck, B.; Lehnert, H. (2016): Individualisierte Therapie der Osteoporose. In: *Der Internist* 57 (7), S. 638–645. DOI: 10.1007/s00108-016-0074-2.
- Harvey, N. C.; Biver, E.; Kaufman, J-M; Bauer, J.; Branco, J.; Brandi, M. L. et al. (2017): The role of calcium supplementation in healthy musculoskeletal ageing : An expert consensus meeting of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Foundation for Osteoporosis (IOF). In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 28 (2), S. 447–462. DOI: 10.1007/s00198-016-3773-6.
- Häussler, Bertram; Gothe, Holger; Mangiapane, Sandra (2006): Versorgung von Osteoporose-Patienten in Deutschland. In: *Deutsches Ärzteblatt* 103 (39).
- Heaney, R. P.; Abrams, S.; Dawson-Hughes, B.; Looker, A.; Marcus, R.; Matkovic, V.; Weaver, C. (2000): Peak bone mass. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 11 (12), S. 985–1009. DOI: 10.1007/s001980070020.
- Heaney, R. P.; Barger-Lux, M. J.; Davies, K. M.; Ryan, R. A.; Johnson, M. L.; Gong, G. (1997): Bone dimensional change with age: interactions of genetic, hormonal, and body size variables. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 7 (5), S. 426–431. DOI: 10.1007/pl00004150.
- Heinonen, A.; Oja, P.; Kannus, P.; Sievanen, H.; Haapasalo, H.; Mänttari, A.; Vuori, I. (1995): Bone mineral density in female athletes representing sports with different loading characteristics of the skeleton. In: *Bone* 17 (3), S. 197–203. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00151-3.
- Hernlund, E.; Svedbom, A.; Ivergård, M.; Compston, J.; Cooper, C.; Stenmark, J. et al. (2013): Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Oste-

- oporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA). In: *Archives of osteoporosis* 8, S. 136. DOI: 10.1007/s11657-013-0136-1.
- Herold, Gerd (2016): Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; 2016; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold, Gerd.
- Hildebrand, T. O.R.; Rügsegger, PETER (1997): Quantification of Bone Microarchitecture with the Structure Model Index. In: *Computer methods in biomechanics and biomedical engineering* 1 (1), S. 15–23. DOI: 10.1080/01495739708936692.
- Hollinski, Robin; Osterberg, Anja; Polei, Stefan; Lindner, Tobias; Cantré, Daniel; Mittlmeier, Thomas et al. (2018): Young and healthy C57BL/6 J mice performing sprint interval training reveal gender- and site-specific changes to the cortical bone. In: *Sci Rep* 8 (1), S. 1–10. DOI: 10.1038/s41598-018-19547-z.
- Hsu, W-B.; Hsu, W-H.; Hung, J-S.; Shen, W-J.; Hsu, R. W-W. (2018): Transcriptome analysis of osteoblasts in an ovariectomized mouse model in response to physical exercise. In: *Bone & Joint Research* 7 (11), S. 601–608. DOI: 10.1302/2046-3758.711.BJR-2018-0075.R2.
- Iglesias, C. P.; Torgerson, D. J.; Bearne, A.; Bose, U. (2002): The cost utility of bisphosphonate treatment in established osteoporosis. In: *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 95 (5), S. 305–311. DOI: 10.1093/qjmed/95.5.305.
- Ingalls, C. P.; Barnes, W. S.; Smith, S. B. (1996): Interaction between clenbuterol and run training: effects on exercise performance and MLC isoform content. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 80 (3), S. 795–801. DOI: 10.1152/jappl.1996.80.3.795.
- Ismail, A. A.; O'Neill, T. W.; Cooper, C.; Finn, J. D.; Bhalla, A. K.; Cannata, J. B. et al. (1998): Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 8 (3), S. 291–297. DOI: 10.1007/s001980050067.
- Ito, M.; Nakamura, T.; Matsumoto, T.; Tsurusaki, K.; Hayashi, K. (1998): Analysis of trabecular microarchitecture of human iliac bone using microcomputed tomography in patients with hip arthrosis with or without vertebral fracture. In: *Bone* 23 (2), S. 163–169. DOI: 10.1016/S8756-3282(98)00083-0.
-

- Iwamoto, J.; Takeda, T.; Ichimura, S. (1998): Effects of moderate intensity exercise on tibial bone mass in mature ovariectomized rats: bone histomorphometry study. In: *The Keio journal of medicine* 47 (3), S. 162–167. DOI: 10.2302/kjm.47.162.
- Iwamoto, J.; Yeh, J.K; Aloia, J.F (1999): Differential effect of treadmill exercise on three cancellous bone sites in the young growing rat. In: *Bone* 24 (3), S. 163–169. DOI: 10.1016/S8756-3282(98)00189-6.
- Jepsen, Karl J.; Akkus, Ozan J.; Majeska, Robert J.; Nadeau, Joseph H. (2003): Hierarchical relationship between bone traits and mechanical properties in inbred mice. In: *Mammalian genome : official journal of the International Mammalian Genome Society* 14 (2), S. 97–104. DOI: 10.1007/s00335-002-3045-y.
- Jepsen, Karl J.; Silva, Matthew J.; Vashishth, Deepak; Guo, X. Edward; van der Meulen, Marjolein C. H. (2015): Establishing biomechanical mechanisms in mouse models: practical guidelines for systematically evaluating phenotypic changes in the diaphyses of long bones. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 30 (6), S. 951–966. DOI: 10.1002/jbmr.2539.
- Kanis, J. A.; Cooper, C.; Rizzoli, R.; Reginster, J-Y (2019): European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 30 (1), S. 3–44. DOI: 10.1007/s00198-018-4704-5.
- Kanis, J. A.; Dawson, A.; Oden, A.; Johnell, O.; Laet, C. de; Jonsson, B. (2001): Cost-effectiveness of preventing hip fracture in the general female population. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 12 (5), S. 356–361. DOI: 10.1007/s001980170102.
- Kara, Firas M.; Doty, Stephen B.; Boskey, Adele; Goldring, Steven; Zaidi, Mone; Fredholm, Bertil B.; Cronstein, Bruce N. (2010): Adenosine A(1) receptors regulate bone resorption in mice: adenosine A(1) receptor blockade or deletion increases bone density and prevents ovariectomy-induced bone loss in adenosine A(1) receptor-knockout mice. In: *Arthritis and rheumatism* 62 (2), S. 534–541. DOI: 10.1002/art.27219.
- Kelley, G. A.; Kelley, K. S.; Tran, Z. V. (2001): Resistance training and bone mineral density in women: a meta-analysis of controlled trials. In: *American journal of physical medicine & rehabilitation* 80 (1), S. 65–77. DOI: 10.1097/00002060-200101000-00017.

- Kemmler, W.; Bebenek, M.; Kohl, M.; Stengel, S. von (2015): Exercise and fractures in postmenopausal women. Final results of the controlled Erlangen Fitness and Osteoporosis Prevention Study (EFOPS). In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 26 (10), S. 2491–2499. DOI: 10.1007/s00198-015-3165-3.
- Khan, Aliya (2008): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. In: *Canadian Family Physician* 54 (7), S. 1019–1021.
- Khan, K.; Brown, J.; Way, S.; Vass, N.; Crichton, K.; Alexander, R. et al. (1995): Overuse injuries in classical ballet. In: *Sports medicine (Auckland, N.Z.)* 19 (5), S. 341–357. DOI: 10.2165/00007256-199519050-00004.
- Khan, Karim; McKay, Heather A.; Haapasalo, Heidi; Bennell, Kim L.; Forwood, Mark R.; Kannus, Pekka; Wark, John D. (2000): Does childhood and adolescence provide a unique opportunity for exercise to strengthen the skeleton? In: *Journal of Science and Medicine in Sport* 3 (2), S. 150–164. DOI: 10.1016/S1440-2440(00)80077-8.
- Kimmel, Donald B.; Recker, Robert R.; Gallagher, J. C.; Vaswani, Ashok S.; Aloia, John F. (1990): A comparison of iliac bone histomorphometric data in post-menopausal osteoporotic and normal subjects. In: *Bone and Mineral* 11 (2), S. 217–235. DOI: 10.1016/0169-6009(90)90061-j.
- Klein, R. F. (2008): Genetics of osteoporosis--utility of mouse models. In: *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 8 (4), S. 287–290.
- Klinck, R. Josh; Campbell, Graeme M.; Boyd, Steven K. (2008): Radiation effects on bone architecture in mice and rats resulting from in vivo micro-computed tomography scanning. In: *Medical engineering & physics* 30 (7), S. 888–895. DOI: 10.1016/j.medengphy.2007.11.004.
- Kodama, Y.; Umemura, Y.; Nagasawa, S.; Beamer, W. G.; Donahue, L. R.; Rosen, C. R. et al. (2000): Exercise and mechanical loading increase periosteal bone formation and whole bone strength in C57BL/6J mice but not in C3H/HeJ mice. In: *Calcified tissue international* 66 (4), S. 298–306. DOI: 10.1007/s002230010060.
- Koenen, Kathrin; Knepper, Isabell; Klodt, Madlen; Osterberg, Anja; Stratos, Ioannis; Mittlmeier, Thomas et al. (2017): Sprint Interval Training Induces A Sexual Dimorphism but does not Improve Peak Bone Mass in Young and Healthy Mice. In: *Scientific reports* 7, S. 44047. DOI: 10.1038/srep44047.
-

- Kohn, David H.; Sahar, Nadler D.; Wallace, Joseph M.; Golcuk, Kurtulus; Morris, Michael D. (2009): Exercise alters mineral and matrix composition in the absence of adding new bone. In: *Cells, tissues, organs* 189 (1-4), S. 33–37. DOI: 10.1159/000151452.
- Korkia, Pirkko (2002): Osteoporosis: process, prevention, and treatment. In: *Journal of Bodywork and Movement Therapies* 6 (3), S. 156–169. DOI: 10.1054/jbmt.2001.0273.
- Kvedaras, Mindaugas; Minderis, Petras; Fokin, Andrej; Ratkevicius, Aivaras; Venckunas, Tomas; Lionikas, Arimantas (2017): Forced Running Endurance Is Influenced by Gene(s) on Mouse Chromosome 10. In: *Frontiers in Physiology* 8. DOI: 10.3389/fphys.2017.00009.
- Lambers, Floor M.; Kuhn, Gisela; Schulte, Friederike A.; Koch, Kathleen; Muller, Ralph (2012): Longitudinal assessment of in vivo bone dynamics in a mouse tail model of postmenopausal osteoporosis. In: *Calcified tissue international* 90 (2), S. 108–119. DOI: 10.1007/s00223-011-9553-6.
- Latza, Julia; Otte, Maresa; Lindner, Tobias; Fischer, Dagmar-Christiane; Bruhn, Sven; Hollinski, Robin et al. (2020): Interval Training Is Not Superior to Endurance Training With Respect to Bone Accrual of Ovariectomized Mice. In: *Frontiers in Physiology* 11, S. 1096. DOI: 10.3389/fphys.2020.01096.
- LeBlanc, A. D.; Spector, E. R.; Evans, H. J.; Sibonga, J. D. (2007): Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. In: *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions* 7 (1), S. 33–47. DOI: Review.
- Lespessailles, E.; Jaffré, C.; Beaupied, H.; Nanyan, P.; Dolléans, E.; Benhamou, C. L.; Courteix, D. (2009): Does exercise modify the effects of zoledronic acid on bone mass, microarchitecture, biomechanics, and turnover in ovariectomized rats? In: *Calcified tissue international* 85 (2), S. 146–157. DOI: 10.1007/s00223-009-9269-z.
- Li, Chao Yang; Schaffler, Mitchell B.; Wolde-Semait, Henock T.; Hernandez, Christopher J.; Jepsen, Karl J. (2005): Genetic background influences cortical bone response to ovariectomy. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 20 (12), S. 2150–2158. DOI: 10.1359/JBMR.050819.
- Li, Fei; Yang, Xiaolin; Yang, Yanan; Guo, Changrun; Zhang, Chunfeng; Yang, Zhonglin; Li, Ping (2013): Antiosteoporotic activity of echinacoside in ovariectomized rats. In: *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 20 (6), S. 549–557. DOI: 10.1016/j.phymed.2013.01.001.

- Li, Hai; Chen, Bingpu; Pang, Guangfu; Chen, Jianhai; Xie, Jisheng; Huang, Hailing (2016): Anti-osteoporotic activity of puerarin 6"-O-xyloside on ovariectomized mice and its potential mechanism. In: *Pharmaceutical biology* 54 (1), S. 111–117. DOI: 10.3109/13880209.2015.1017885.
- Martyn-St James, M.; Carroll, S. (2009): A meta-analysis of impact exercise on postmenopausal bone loss: the case for mixed loading exercise programmes. In: *British journal of sports medicine* 43 (12), S. 898–908. DOI: 10.1136/bjism.2008.052704.
- Massing, Tim; Will, Konstantin; Müller, Michael; Aleith, Johann; Lindner, Tobias; Warkentin, Mareike et al. (2022): Prolonged treadmill training is not able to prevent ovariectomy-induced bone loss. In: *Frontiers in Physiology* 13, S. 1078857. DOI: 10.3389/fphys.2022.1078857.
- Miyatake, Kazumasa; Muneta, Takeshi; Ojima, Miyoko; Yamada, Jun; Matsukura, Yu; Abula, Kahaer et al. (2016): Coordinate and synergistic effects of extensive treadmill exercise and ovariectomy on articular cartilage degeneration. In: *BMC musculoskeletal disorders* 17, S. 238. DOI: 10.1186/s12891-016-1094-8.
- Moreira, Linda Denise Fernandes; Oliveira, Mônica Longo de; Lirani-Galvão, Ana Paula; Marin-Mio, Rosângela Villa; Santos, Rodrigo Nolasco dos; Lazaretti-Castro, Marise (2014): Physical exercise and osteoporosis: effects of different types of exercises on bone and physical function of postmenopausal women. In: *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia* 58 (5), S. 514–522.
- Müller, R.; van Campenhout, H.; van Damme, B.; van der Perre, G.; Dequeker, J.; Hildebrand, T.; Rüegsegger, P. (1998): Morphometric Analysis of Human Bone Biopsies: A Quantitative Structural Comparison of Histological Sections and Micro-Computed Tomography. In: *Bone* 23 (1), S. 59–66. DOI: 10.1016/s8756-3282(98)00068-4.
- Neuerburg, Carl; Mittlmeier, Lena M.; Keppler, Alexander M.; Westphal, Ines; Glass, Anne; Saller, Maximilian M. et al. (2019): Growth factor-mediated augmentation of long bones: evaluation of a BMP-7 loaded thermoresponsive hydrogel in a murine femoral intramedullary injection model. In: *Journal of orthopaedic surgery and research* 14 (1), S. 297. DOI: 10.1186/s13018-019-1315-6.
- Nian, H.; Ma, M-H; Nian, S-S; Xu, L-L (2009): Antiosteoporotic activity of icariin in ovariectomized rats. In: *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology* 16 (4), S. 320–326. DOI: 10.1016/j.phymed.2008.12.006.

- Oh, Taewoong; Tanaka, Sakura; Naka, Tatsuki; Igawa, Shoji (2016): Effects of high-intensity swimming training on the bones of ovariectomized rats. In: *Journal of exercise nutrition & biochemistry* 20 (3), S. 39–45. DOI: 10.20463/jenb.2016.09.20.3.6.
- Parfitt, A. M. (1994): The two faces of growth: benefits and risks to bone integrity. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 4 (6), S. 382–398. DOI: 10.1007/BF01622201.
- Parfitt, A. M.; Drezner, M. K.; Glorieux, F. H.; Kanis, J. A.; Malluche, H.; Meunier, P. J. et al. (1987): Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 2 (6), S. 595–610. DOI: 10.1002/jbmr.5650020617.
- Parfitt, A. M.; Mathews, C. H.; Villanueva, A. R.; Kleerekoper, M.; Frame, B.; Rao, D. S. (1983): Relationships between surface, volume, and thickness of iliac trabecular bone in aging and in osteoporosis. Implications for the microanatomic and cellular mechanisms of bone loss. In: *The Journal of clinical investigation* 72 (4), S. 1396–1409. DOI: 10.1172/JCI1111096.
- Pasold, Juliane; Engelmann, Robby; Keller, Johannes; Joost, Sarah; Marshall, Robert P.; Frerich, Bernhard; Müller-Hilke, Brigitte (2013): High bone mass in the STR/ort mouse results from increased bone formation and impaired bone resorption and is associated with extramedullary hematopoiesis. In: *Journal of bone and mineral metabolism* 31 (1), S. 71–81. DOI: 10.1007/s00774-012-0394-9.
- Peng, Jia; Lai, Zuo Gui; Fang, Zhang Lian; Xing, Shen; Hui, Kang; Hao, Chen et al. (2014): Dimethylxalylglycine prevents bone loss in ovariectomized C57BL/6J mice through enhanced angiogenesis and osteogenesis. In: *PloS one* 9 (11), e112744. DOI: 10.1371/journal.pone.0112744.
- Raetz, Sandi; Bierhalter, Hayley; Schoenherr, Daniel; Parameswaran, Narayanan; McCabe, Laura R. (2017): Estrogen Deficiency Exacerbates Type 1 Diabetes-Induced Bone TNF- $\alpha$  Expression and Osteoporosis in Female Mice. In: *Endocrinology* 158 (7), S. 2086–2101. DOI: 10.1210/en.2016-1821.
- Redlich, Kurt; Smolen, Josef S. (2012): Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. In: *Nature reviews. Drug discovery* 11 (3), S. 234–250. DOI: 10.1038/nrd3669.
-

- Robling, Alexander G.; Hinant, Felicia M.; Burr, David B.; Turner, Charles H. (2002): Improved bone structure and strength after long-term mechanical loading is greatest if loading is separated into short bouts. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 17 (8), S. 1545–1554. DOI: 10.1359/jbmr.2002.17.8.1545.
- Schulte, Friederike A.; Lambers, Floor M.; Kuhn, Gisela; Müller, Ralph (2011): In vivo micro-computed tomography allows direct three-dimensional quantification of both bone formation and bone resorption parameters using time-lapsed imaging. In: *Bone* 48 (3), S. 433–442. DOI: 10.1016/j.bone.2010.10.007.
- Siddiqui, Jawed A.; Partridge, Nicola C. (2016): Physiological Bone Remodeling: Systemic Regulation and Growth Factor Involvement. In: *Physiology* 31 (3), S. 233–245. DOI: 10.1152/physiol.00061.2014.
- Silverman, S.; Viswanathan, H. N.; Yang, Y-C; Wang, A.; Boonen, S.; Ragi-Eis, S. et al. (2012): Impact of clinical fractures on health-related quality of life is dependent on time of assessment since fracture: results from the FREEDOM trial. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 23 (4), S. 1361–1369. DOI: 10.1007/s00198-011-1720-0.
- Somerville, J. M.; Aspden, R. M.; Armour, K. E.; Armour, K. J.; Reid, D. M. (2004): Growth of C57BL/6 mice and the material and mechanical properties of cortical bone from the tibia. In: *Calcified tissue international* 74 (5), S. 469–475. DOI: 10.1007/s00223-003-0101-x.
- Souza, Vanessa R.; Mendes, Eduardo; Casaro, Mateus; Antiorio, Ana Tada F. B.; Oliveira, Fernando A.; Ferreira, Caroline M. (2019): Description of Ovariectomy Protocol in Mice. In: *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)* 1916, S. 303–309. DOI: 10.1007/978-1-4939-8994-2\_29.
- Steinberg, M. E.; Trueta, J. (1981): Effects of activity on bone growth and development in the rat. In: *Clinical orthopaedics and related research* (156), S. 52–60.
- Stubbins, Renee E.; Holcomb, Valerie B.; Hong, Jina; Núñez, Nomelí P. (2012): Estrogen modulates abdominal adiposity and protects female mice from obesity and impaired glucose tolerance. In: *European journal of nutrition* 51 (7), S. 861–870. DOI: 10.1007/s00394-011-0266-4.

- Sumida, Sachiko; Iwamoto, Jun; Uenishi, Kazuhiro; Otani, Toshiro (2014): One-year changes in bone mineral density and bone turnover markers in premenopausal amateur runners: a prospective study. In: *The Keio journal of medicine* 63 (3), S. 43–51.
- Sun, Weijia; Li, Yuheng; Li, Jianwei; Tan, Yingjun; Yuan, Xinxin; Meng, Haoye et al. (2023): Mechanical stimulation controls osteoclast function through the regulation of Ca<sup>2+</sup>-activated Cl<sup>-</sup> channel Anoctamin 1. In: *Communications biology* 6 (1), S. 407. DOI: 10.1038/s42003-023-04806-1.
- Sun, Xuewu; Xie, Ziang; Hu, Bin; Zhang, Boya; Ma, Yan; Pan, Xin et al. (2020): The Nrf2 activator RTA-408 attenuates osteoclastogenesis by inhibiting STING dependent NF- $\kappa$ b signaling. In: *Redox biology* 28, S. 101309. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101309.
- Tenforde, Adam S.; Fredericson, Michael (2011): Influence of sports participation on bone health in the young athlete: a review of the literature. In: *PM & R : the journal of injury, function, and rehabilitation* 3 (9), S. 861–867. DOI: 10.1016/j.pmrj.2011.05.019.
- Turner, A. S.; Mallinckrodt, C. H.; Alvis, M. R.; Bryant, H. U. (1995): Dose-response effects of estradiol implants on bone mineral density in ovariectomized ewes. In: *Bone* 17 (4 Suppl), 421S-427S. DOI: 10.1016/8756-3282(95)00321-4.
- Turner, C. H.; Hsieh, Y. F.; Müller, R.; Bouxsein, M. L.; Baylink, D. J.; Rosen, C. J. et al. (2000): Genetic regulation of cortical and trabecular bone strength and microstructure in inbred strains of mice. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 15 (6), S. 1126–1131. DOI: 10.1359/jbmr.2000.15.6.1126.
- Turner, Charles H.; Robling, Alexander G. (2003): Designing exercise regimens to increase bone strength. In: *Exercise and sport sciences reviews* 31 (1), S. 45–50. DOI: 10.1097/00003677-200301000-00009.
- van der Meulen, M.C.H.; Jepsen, K.J.; Mikić, B. (2001): Understanding bone strength: size isn't everything. In: *Bone* 29 (2), S. 101–104. DOI: 10.1016/S8756-3282(01)00491-4.
- Waarsing, J. H.; Day, J. S.; van der Linden, J. C.; Ederveen, A. G.; Spanjers, C.; Clerck, N. de et al. (2004): Detecting and tracking local changes in the tibiae of individual rats: a novel method to analyse longitudinal in vivo micro-CT data. In: *Bone* 34 (1), S. 163–169. DOI: 10.1016/j.bone.2003.08.012.
- Wallace, Ian J.; Pagnotti, Gabriel M.; Rubin-Sigler, Jasper; Naeher, Matthew; Copes, Lynn E.; Judex, Stefan et al. (2015): Focal enhancement of the skeleton to exercise correlates with responsivity of bone marrow mesenchymal stem cells rather than peak ex-

- ternal forces. In: *The Journal of experimental biology* 218 (Pt 19), S. 3002–3009. DOI: 10.1242/jeb.118729.
- Wallace, Joseph M.; Rajachar, Rupak M.; Allen, Matthew R.; Bloomfield, Susan A.; Robey, Pamela G.; Young, Marian F.; Kohn, David H. (2007): Exercise-Induced Changes in the Cortical Bone of Growing Mice Are Bone and Gender Specific. In: *Bone* 40 (4), S. 1120–1127. DOI: 10.1016/j.bone.2006.12.002.
- Wallace, Joseph M.; Ron, Michael S.; Kohn, David H. (2009): Short-term exercise in mice increases tibial post-yield mechanical properties while two weeks of latency following exercise increases tissue-level strength. In: *Calcified tissue international* 84 (4), S. 297–304. DOI: 10.1007/s00223-009-9228-8.
- Watson, Steven L.; Weeks, Benjamin K.; Weis, Lisa J.; Harding, Amy T.; Horan, Sean A.; Beck, Belinda R. (2018): High-Intensity Resistance and Impact Training Improves Bone Mineral Density and Physical Function in Postmenopausal Women With Osteopenia and Osteoporosis: The LIFTMOR Randomized Controlled Trial. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 33 (2), S. 211–220. DOI: 10.1002/jbmr.3284.
- Weaver, C. M.; Gordon, C. M.; Janz, K. F.; Kalkwarf, H. J.; Lappe, J. M.; Lewis, R. et al. (2016): The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations. In: *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 27 (4), S. 1281–1386. DOI: 10.1007/s00198-015-3440-3.
- Weidauer, Lee; Minett, Maggie; Negus, Charles; Binkley, Teresa; Vukovich, Matt; Wey, Howard; Specker, Bonny (2014): Odd-impact loading results in increased cortical area and moments of inertia in collegiate athletes. In: *European journal of applied physiology* 114 (7), S. 1429–1438. DOI: 10.1007/s00421-014-2870-5.
- Wolff, Julius (1986): *The Law of Bone Remodelling*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Wu, J.; Wang, X. X.; Takasaki, M.; Ohta, A.; Higuchi, M.; Ishimi, Y. (2001): Cooperative effects of exercise training and genistein administration on bone mass in ovariectomized mice. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 16 (10), S. 1829–1836. DOI: 10.1359/jbmr.2001.16.10.1829.
-

- Wu, Jian; Wang, Xin Xiang; Higuchi, Mitsuru; Yamada, Kazuhiko; Ishimi, Yoshiko (2004a): High bone mass gained by exercise in growing male mice is increased by subsequent reduced exercise. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 97 (3), S. 806–810. DOI: 10.1152/jappphysiol.01169.2003.
- Wu, Jian; Wang, Xinxiang; Chiba, Hiroshige; Higuchi, Mitsuru; Nakatani, Teruyo; Ezaki, Osamu et al. (2004b): Combined intervention of soy isoflavone and moderate exercise prevents body fat elevation and bone loss in ovariectomized mice. In: *Metabolism: clinical and experimental* 53 (7), S. 942–948. DOI: 10.1016/j.metabol.2004.01.019.
- Wu, Xiuhua; Huang, Zucheng; Wang, Xiaomeng; Fu, Zhaozong; Liu, Junhao; Huang, Zhiping et al. (2017): Ketogenic Diet Compromises Both Cancellous and Cortical Bone Mass in Mice. In: *Calcified tissue international* 101 (4), S. 412–421. DOI: 10.1007/s00223-017-0292-1.
- Xu, Lijun; Zhang, Lixia; Wang, Zhifang; Li, Chong; Li, Shan; Li, Li et al. (2018): Melatonin Suppresses Estrogen Deficiency-Induced Osteoporosis and Promotes Osteoblastogenesis by Inactivating the NLRP3 Inflammasome. In: *Calcified tissue international* 103 (4), S. 400–410. DOI: 10.1007/s00223-018-0428-y.
- Yang, Yong-Jie; Li, Ye; Gao, Li (2022): Postmenopausal osteoporosis: Effect of moderate-intensity treadmill exercise on bone proteomics in ovariectomized rats. In: *Frontiers in surgery* 9, S. 1000464. DOI: 10.3389/fsurg.2022.1000464.
- Yeh, J. K.; Aloia, J. F.; Chen, M. M.; Tierney, J. M.; Sprintz, S. (1993a): Influence of exercise on cancellous bone of the aged female rat. In: *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research* 8 (9), S. 1117–1125. DOI: 10.1002/jbmr.5650080913.
- Yeh, J. K.; Liu, C. C.; Aloia, J. F. (1993b): Effects of exercise and immobilization on bone formation and resorption in young rats. In: *The American journal of physiology* 264 (2 Pt 1), E182-9. DOI: 10.1152/ajpendo.1993.264.2.E182.
- Zhang, Lingli; Chen, Xi; Wu, Juanni; Yuan, Yu; Guo, Jianmin; Biswas, Soma et al. (2017a): The effects of different intensities of exercise and active vitamin D on mouse bone mass and bone strength. In: *Journal of bone and mineral metabolism* 35 (3), S. 265–277. DOI: 10.1007/s00774-016-0764-9.
- Zhang, Meng; Ishikawa, Shintaro; Inagawa, Tomoko; Ikemoto, Hideshi; Guo, Shiyu; Sunagawa, Masataka; Hisamitsu, Tadashi (2017b): Influence of Mechanical Force on Bone

- Matrix Proteins in Ovariectomised Mice and Osteoblast-like MC3T3-E1 Cells. In: *In vivo (Athens, Greece)* 31 (1), S. 87–95. DOI: 10.21873/invivo.11029.
- Zhang, Zhiguo; Zhang, Qiaoyan; Yang, Hua; Liu, Wei; Zhang, Naidan; Qin, Luping; Xin, Hailiang (2016): Monotropein isolated from the roots of *Morinda officinalis* increases osteoblastic bone formation and prevents bone loss in ovariectomized mice. In: *Fitoterapia* 110, S. 166–172. DOI: 10.1016/j.fitote.2016.03.013.
- Zhao, Hongxia; Li, Xiaoqun; Zhang, Dianying; Chen, Haiyan; Chao, Yufan; Wu, Kaiwen et al. (2018): Integrative Bone Metabolomics-Lipidomics Strategy for Pathological Mechanism of Postmenopausal Osteoporosis Mouse Model. In: *Sci Rep* 8 (1), S. 16456. DOI: 10.1038/s41598-018-34574-6.

**8. ANHANG**

**TABELLE 15: MAXIMALGESCHWINDIGKEITEN  $V_{\text{MAX}}$  [M/S] IM ART**

Gruppe	Maus	V-1.ART [m/s]	V-2.ART [m/s]	V-3.ART [m/s]
3	5	0,45	0,5	0,5
3	17	0,4	0,5	0,5
3	18	0,5	0,55	0,55
3	19	0,4	0,55	0,45
3	38	0,5	0,55	0,55

**TABELLE 16: MAUSGEWICHTE [G] VON WOCHEN 9 - 13**

Gruppe	Maus	Gewicht 9 Wo. [g]	Gewicht 10 Wo. [g]	Gewicht 11 Wo. [g]	Gewicht 12 Wo. [g]	Gewicht 13 Wo. [g]
1	1	20	20	19,3	19,2	18,5
1	2	18,5	19,5	19	21	21,5
1	3	18	18	18,5	19,5	19,5
1	25	20,7	19,7	20,3	21,4	22
1	26	19,8	19,6	19,7	19,3	21,1
1	36	18,7	19,1	19,8	21,1	21,3
1	13	18,1	17,5	18,1	19,4	20,2
1	14	18,2	17,9	18,2	19	19,8
2	15	18	17,9	19,8	20,7	20,6
2	16	17,9	18,8	20	21,2	21,8
2	29	18,1	18,7	21,1	22,6	22,6
2	31	18,9	18,9	20,8	23,1	22,3
2	37	19,7	18,6	22,9	22	21,1
2	27	17,6	17,2	18,1	19,4	20,4
2	28	17,4	17,9	20,1	21,3	20,3
3	19	17,8	16,9	19,8	21,6	20,7
3	20	17,9	18,3	20,6	21,1	20,5
3	17	18,6	19,2	21,1	22,1	20,7
3	18	18,8	18,7	21,3	21,9	21
3	38	18,5	18,9	21,1	21,8	21,3
3	4	18	18	19	22,7	22
3	5	20	19,5	19	23,1	23
3	6	17	17,5	19,5	21	20,3

TABELLE 17: MAUSGEWICHTE [G] VON WOCHEN 14 - 17

---

Gruppe	Maus	Gewicht 14 Wo. [g]	Gewicht 15 Wo. [g]	Gewicht 16 Wo. [g]	Gewicht 17 Wo. [g]
1	1	19,1	19,3	19,4	20,4
1	2	21,9	22,2	22,9	22,8
1	3	20	20,8	21,4	20,65
1	25	22,8	24,2	24,5	23
1	26	20,6	22,2	23,7	23,09
1	36	22,1	22,2	21,6	21,7
1	13	20,7	20,9	20,7	20,15
1	14	20,8	20,7	21,1	20,98
2	15	21	22	21,8	21,9
2	16	22,8	24,6	25,1	24,05
2	29	23,4	24,2	25,4	24,08
2	31	24,1	24,1	24,8	25
2	37	22,7	22,8	23,5	23,44
2	27	22,1	21,8	21	20,78
2	28	21	21,4	22,4	21,74
3	19	21,6	22,2	22,5	22,67
3	20	20,5	20,2	20,4	21,08
3	17	21,5	22,1	22,2	22,87
3	18	21,5	22,3	22,8	23,22
3	38	22,8	22,3	22,5	22,39
3	4	21,9	22,9	23,8	24,9
3	5	22,8	23,4	23,4	23,05
3	6	20,3	21,6	21,4	20,7

---

TABELLE 18: MUSKELVOLUMINA [MM<sup>3</sup>] UND FEMURLÄNGEN [MM]

Gruppe	Maus	Muskelvolumen sagittal [mm <sup>3</sup> ]	Femurlänge [mm]	Verhältnis Muskelvolumen / Femurlänge [mm]	Seite
1	1	143,44	14,637	9,799822368	Links
1	2	159,51	15,57	10,24470135	Links
1	3	146	16,48	8,859223301	Links
3	5	176,59	16,14	10,94114002	Links
1	13	141,53	16,53	8,562008469	Links
1	14	136	15,347	8,861666775	Links
2	15	132,15	15,494	8,529108042	Links
3	17	160,53	16,223	9,895210504	Links
3	18	160,97	15,937	10,10039531	Links
3	19	157,41	16,001	9,837510156	Links
1	25	141,76	15,855	8,941028067	Links
1	26	138,396	15,753	8,785374214	Links
2	28	139,33	15,412	9,040358162	Links
2	31	135,15	15,384	8,785101404	Links
1	36	126,93	14,838	8,554387384	Links
2	37	123,54	15,633	7,902513913	Links
3	38	156,58	15,873	9,864549865	Links
1	1	152,3	14,637	10,40513766	Rechts
1	2	160,01	15,57	10,27681439	Rechts
1	3	153,07	16,48	9,288228155	Rechts
3	5	177,36	16,14	10,98884758	Rechts
1	13	133,72	16,53	8,08953418	Rechts
1	14	134,45	15,347	8,760669838	Rechts
2	15	137,54	15,494	8,876984639	Rechts
3	17	164,14	16,223	10,11773408	Rechts
3	18	166,25	15,937	10,43169982	Rechts
3	19	160,1	16,001	10,00562465	Rechts
1	25	136,18	15,855	8,589088616	Rechts
1	26	139,699	15,753	8,868088618	Rechts
2	28	142,89	15,412	9,271347002	Rechts
2	31	141,21	15,384	9,179017161	Rechts
1	36	125,36	14,838	8,448577975	Rechts
2	37	123,24	15,633	7,883323738	Rechts
3	38	164,7	15,873	10,37611038	Rechts

**TABELLE 19: VERHÄLTNISSE VON MAUSGEWICHTEN [G] UND UTERUSGEWICHTEN [G]**

Gruppe	Maus	Gewicht [g]	Uterusgewicht [g]	Uterusgewicht/Gewicht*100 [%]
1	1	20,4	0,054	0,264705882
1	2	22,8	0,0854	0,374561404
1	3	20,65	0,0392	0,189830508
1	13	20,15	0,0985	0,48883375
1	14	20,98	0,06	0,28598665
1	25	23	0,0899	0,390869565
1	26	23,09	0,1089	0,471632741
1	36	21,7	0,1055	0,486175115
2	15	21,9	0,008	0,03652968
2	28	21,74	0,0134	0,061637534
2	31	25	0,0108	0,0432
2	37	23,44	0,0151	0,064419795
3	38	22,39	0,0134	0,059848146
3	5	23,05	0,0029	0,012581345
3	17	22,87	0,0137	0,0599038
3	18	23,22	0,0191	0,08225668
3	19	22,67	0,0134	0,05910895

**TABELLE 20: MINERAL APPPOSITION RATE [ $\mu$ M/WOCHE] DER PROXIMALEN UND DISTALEN TIBIA**

Gruppe	Maus	MAR distal [ $\mu$ m/ Woche]	MAR proximal [ $\mu$ m/Woche]
1	1	14,42	9,412
1	2	14,87	10,87
1	3	11,11	10,606
3	5	12,92	14,508
1	13	8,058	11,0644
1	14	13,88	12,834
2	15	7,894	14,96
3	17	10,094	8,0652
3	18	8,738	11,9578
3	19	8,715	13,4312
1	25	9,073	9,3018
1	26	7,722	13,12
2	28	7,837	13,808
2	31	6,444	10,988
1	36	8,163	7,6938
2	37	7,735	18,356
3	38	7,357	16,808

TABELLE 21: PARAMETER DES 3-PUNKT-BIEGETESTS AM FEMUR

Gruppe	Maus	Emod [MPa]	F <sub>max</sub> [N]	F <sub>Bruch</sub> [N]	Verformung bei F <sub>Bruch</sub> [mm]	Biegefestigkeit [MPa]	Biegedehnung [%]
1	1	1422,09	15,6971159	7,38	0,64	69,85	5,94
1	2	1834,92	14,01763248	7,847316742	0,718892395	78,33	7,52
1	3	795,3	14,33203411	8,936467171	0,784660459	57,82	7,44
1	13	1664,89	14,59642315			67,65	6,7
1	14	1443,48	15,77161789	9,355652809	0,532853603	66,34	6,6
1	25	1361,38	15,65841866	8,849163055	0,645835519	63,46	8,68
1	26	1757,53	12,58380032	7,641981602	1,143817425	71,25	10,64
1	36	1168,83	14,73032284	8,26	0,98	63,79	6,08
2	15	2364,8	17,64258766	6,761359692	0,603342593	78,2	6,98
2	28	1219,06	13,76638508	10,9074173	0,593734026	63,76	11,55
2	31	583,07	14,34030437	13,64985847	0,493756831	57,12	11,08
2	37	1107,38	15,07822895	10,19503117	0,608478129	60,13	9,5
3	5	1463	14,62000847	6,242275238	1,161957622	64,2	8,56
3	17	822,27	13,17010403	4,696352959	1,493862391	49,01	7,92
3	18	995,85	15,39633751	9,23493576	0,684848547	57,59	9,92
3	19	899,82	12,53948879	5,091522217	1,131309628	47,41	11,06
3	38	1142,94	12,6182785	3,568321705	1,975691676	49,16	9,2

**TABELLE 22: KORTIKALE FEMURPARAMETER DER GRUPPE SHAM**

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>0-10 %</b>	1	1,20977	1,39019	0,87021918	0,86588	0,15087	1,47281	1,69246	87,02185
	2	1,46232	1,621	0,90210981	0,93833	0,18187	1,91515	2,12297	90,21088
	3	1,32097	1,7161	0,76975118		0,15628	1,6082	2,08923	76,97573
	13	1,12889	1,30023	0,86822331		0,14823	1,39517	1,60693	86,82208
	14	1,29589	1,44582	0,89630106	0,89701	0,17054	1,60156	1,78686	89,62985
	25	1,44051	1,5965	0,90229251	0,94937	0,18143	1,86001	2,06142	90,22955
	26	1,3452	1,50862	0,89167584	0,95718	0,17377	1,72453	1,93404	89,16724
	36	1,27052	1,42064	0,89432932	0,87768	0,17233	1,60537	1,79505	89,43316
<b>0-20 %</b>	1	1,054125	1,20626	0,87453717	0,933565	0,15627	1,28332	1,46854	87,45325
	2	1,304495	1,4378	0,90804119	0,992975	0,19652	1,70845	1,883035	90,80412
	3	1,212045	1,461105	0,84218048		0,17653	1,47559	1,778795	84,21848
	13	1,10175	1,24768	0,88369036		0,16844	1,361625	1,54198	88,36883
	14	1,16732	1,3019	0,89666864	0,960865	0,17888	1,442665	1,60899	89,66686
	25	1,288325	1,426735	0,90308226	1,017465	0,191	1,663505	1,84222	90,3083
	26	1,226475	1,36749	0,89747936	1,00949	0,18557	1,56722	1,747455	89,74785
	36	1,147875	1,27924	0,89768055	0,92059	0,17965	1,4504	1,616385	89,76812
<b>10-20 %</b>	1	0,89848	1,02233	0,87885516	1,00125	0,16166	1,09383	1,24462	87,88466
	2	1,14667	1,2546	0,91397258	1,04762	0,21116	1,50175	1,6431	91,39736
	3	1,10312	1,20611	0,91460978		0,19677	1,34298	1,46836	91,46122
	13	1,07461	1,19513	0,89915741		0,18864	1,32808	1,47703	89,91557
	14	1,03875	1,15798	0,89703622	1,02472	0,18722	1,28377	1,43112	89,70387
	25	1,13614	1,25697	0,90387201	1,08556	0,20057	1,467	1,62302	90,38706
	26	1,10775	1,22636	0,90328289	1,0618	0,19736	1,40991	1,56087	90,32847
	36	1,02523	1,13784	0,90103178	0,9635	0,18696	1,29543	1,43772	90,10308
<b>20-30 %</b>	1	0,80626	0,912	0,88405702	1,06055	0,17527	0,98156	1,11029	88,40573
	2	1,06121	1,15797	0,91643998	1,07518	0,22928	1,38982	1,51655	91,64353
	3	1,01795	1,11468	0,91322173		0,21295	1,23929	1,35705	91,32235
	13	0,97698	1,08438	0,90095723		0,20207	1,20743	1,34016	90,09596
	14	0,93663	1,04263	0,89833402	1,06498	0,19858	1,15756	1,28856	89,83361
	25	1,02324	1,12721	0,90776342	1,11402	0,21818	1,32123	1,45547	90,77686
	26	1,01739	1,12225	0,90656271	1,10539	0,21424	1,29491	1,42837	90,65648
	36	0,91449	1,01345	0,90235335	1,02354	0,19828	1,1555	1,28054	90,23537
<b>30-40 %</b>	1	0,78816	0,88862	0,8869483	1,08478	0,18041	0,95953	1,08184	88,69426
	2	1,01172	1,10632	0,91449129	1,07715	0,22815	1,32501	1,4489	91,44938
	3	0,95121	1,04784	0,90778172		0,2087	1,15803	1,27567	90,77818
	13	0,91821	1,02158	0,8988136		0,20321	1,1348	1,26255	89,88159
	14	0,89045	0,99005	0,89939902	1,07305	0,20129	1,10048	1,22357	89,94009
	25	0,94549	1,04644	0,90353006	1,14419	0,2152	1,22083	1,35118	90,35288
	26	0,9404	1,04511	0,89980959	1,14601	0,20903	1,19691	1,33018	89,98106
	36	0,86557	0,96108	0,90062222	1,08405	0,20007	1,09369	1,21437	90,06234
<b>40-50 %</b>	1	0,7627	0,86253	0,8842591	1,10202	0,17411	0,92854	1,05007	88,42649
	2	1,0108	1,10554	0,91430432	1,08264	0,22743	1,3238	1,44788	91,43023
	3	0,93861	1,03524	0,90665933		0,20876	1,14269	1,26033	90,66594
	13	0,92027	1,02157	0,9008389		0,20622	1,13734	1,26254	90,08348
	14	0,88214	0,98085	0,8993628	1,10314	0,20269	1,09021	1,21221	89,93574

# ANHANG

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>40-50 %</b>	25	0,90522	1,00783	0,89818719	1,16968	0,20603	1,16884	1,30132	89,81957
	26	0,9537	1,05487	0,90409245	1,13658	0,21278	1,21384	1,34261	90,40898
	36	0,89406	0,98824	0,90469926	1,11129	0,20686	1,12968	1,24869	90,46921
<b>50-60 %</b>	1	0,85817	0,96122	0,89279249	1,14831	0,19434	1,04476	1,17022	89,27894
	2	1,07646	1,1728	0,91785471	1,12334	0,24123	1,4098	1,53596	91,78624
	3	1,02605	1,1242	0,91269347		0,22956	1,24915	1,36864	91,26944
	13	1,01051	1,11442	0,90675867		0,22283	1,24887	1,37729	90,67589
	14	0,94667	1,04645	0,90464905	1,14057	0,21936	1,16997	1,29329	90,46463
	25	1,00187	1,10692	0,90509703	1,18158	0,22236	1,29363	1,42927	90,50984
	26	0,99862	1,10187	0,90629566	1,17393	0,22221	1,27101	1,40242	90,62977
	36	0,95299	1,04781	0,90950649	1,12314	0,21676	1,20414	1,32396	90,94988
<b>60-70 %</b>	1	1,06891	1,18394	0,90284136	1,14658	0,22605	1,30132	1,44137	90,28355
	2	1,30836	1,41328	0,92576135	1,11875	0,27751	1,71351	1,85092	92,57612
	3	1,16898	1,27974	0,91345117		0,24479	1,42315	1,55799	91,34526
	13	1,1793	1,29232	0,91254488		0,24583	1,45747	1,59715	91,25442
	14	1,1346	1,24396	0,91208721	1,1585	0,25076	1,40222	1,53738	91,20842
	25	1,19916	1,31717	0,9104064	1,19551	0,25142	1,54837	1,70075	91,04042
	26	1,19834	1,313	0,91267327	1,1811	0,252	1,52522	1,67114	91,26824
	36	1,15956	1,26817	0,91435691	1,14744	0,24458	1,46516	1,60239	91,43592
<b>70-80 %</b>	1	1,09976	1,21639	0,90411792	1,1412	0,23014	1,33888	1,48087	90,41172
	2	1,41296	1,52282	0,92785753	1,08966	0,28756	1,85049	1,99438	92,78523
	3	1,19324	1,31309	0,90872674		0,24026	1,45269	1,59859	90,87321
	13	1,17887	1,2951	0,91025403		0,24485	1,45693	1,60058	91,02513
	14	1,18752	1,30408	0,91061898	1,15738	0,25435	1,46762	1,61168	91,0615
	25	1,23201	1,35585	0,90866246	1,2186	0,25553	1,59078	1,75069	90,86589
	26	1,24382	1,36468	0,91143711	1,19161	0,25727	1,58309	1,73693	91,14299
	36	1,22936	1,3379	0,91887286	1,16896	0,25858	1,55335	1,6905	91,88702
<b>80-90 %</b>	1	1,26887	1,39784	0,90773622	1,07036	0,2144	1,54477	1,70178	90,77378
	2	1,60435	1,74564	0,9190612	1,06722	0,24351	2,10116	2,2862	91,90622
	3	1,39073	1,5192	0,91543576		0,22785	1,69312	1,84953	91,54326
	13	1,28026	1,41759	0,90312432		0,21565	1,58224	1,75197	90,31205
	14	1,30335	1,42963	0,91166945	1,08616	0,22172	1,61078	1,76685	91,16677
	25	1,39426	1,52443	0,91461071	1,16302	0,24044	1,80029	1,96837	91,46096
	26	1,35241	1,48145	0,91289615	1,15652	0,23255	1,72131	1,88555	91,28954
	36	1,41863	1,54855	0,91610216	1,08746	0,2337	1,7925	1,95667	91,60972
<b>90-100 %</b>	1	2,20035	2,40977	0,91309544	0,9279	0,26073	2,67878	2,93373	91,3097
	2	2,44938	2,67708	0,91494464	0,96924	0,26019	3,20785	3,50607	91,49418
	3	1,98917	2,17502	0,91455251		0,23836	2,42167	2,64793	91,45521
	13	1,8379	2,04224	0,8999432		0,20962	2,27142	2,52396	89,99429
	14	1,91296	2,12951	0,89830994	1,00207	0,2183	2,36418	2,63182	89,83061
	25	2,24331	2,55597	0,87767462	1,08076	0,24123	2,8966	3,30031	87,76751
	26	2,08248	2,31534	0,8994273	1,0585	0,23139	2,65052	2,94689	89,94296
	36	2,23392	2,4294	0,91953569	0,99643	0,26736	2,82266	3,06965	91,95381
<b>80-100 %</b>	1	1,73461	1,903805	0,91041583	0,99913	0,23757	2,111775	2,317755	91,04174
	2	2,026865	2,21136	0,91700292	1,01823	0,25185	2,654505	2,896135	91,7002

ANHANG

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
80-100 %	3	1,68995	1,84711	0,91499413		0,23311	2,057395	2,24873	91,49923
	13	1,55908	1,729915	0,90153376		0,21264	1,92683	2,137965	90,15317
	14	1,608155	1,77957	0,9049897	1,044115	0,22001	1,98748	2,199335	90,49869
	25	1,818785	2,0402	0,89614266	1,12189	0,24084	2,348445	2,63434	89,61423
	26	1,717445	1,898395	0,90616172	1,10751	0,23197	2,185915	2,41622	90,61625
	36	1,826275	1,988975	0,91781892	1,041945	0,25053	2,30758	2,51316	91,78177

TABELLE 23: KORTIKALE FEMURPARAMETER DER GRUPPE OVX

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
0-10 %	15	1,0932	1,22894	0,88954709	0,86013	0,15119	1,38131	1,55282	88,9549
	28	1,1905	1,30388	0,91304415	0,85335	0,15911	1,49328	1,63549	91,3047
	31	1,36945	1,56256	0,87641435	0,82965	0,16056	1,75562	2,00319	87,6412
	37	1,28601	1,47334	0,87285352	0,85014	0,15482	1,67237	1,91598	87,2854
0-20 %	15	1,03	1,15652	0,89067287	0,92902	0,16405	1,30145	1,46131	89,0672
	28	1,10073	1,20825	0,9108412	0,91246	0,17251	1,38068	1,51553	91,0843
	31	1,2278	1,38351	0,88909762	0,89237	0,17493	1,57403	1,77364	88,9096
	37	1,12904	1,2828	0,88141188	0,92074	0,16368	1,46825	1,66819	88,1414
10-20 %	15	0,96679	1,08409	0,89179865	0,99791	0,1769	1,22158	1,3698	89,1794
	28	1,01096	1,11261	0,90863825	0,97157	0,18591	1,26807	1,39557	90,8639
	31	1,08615	1,20445	0,9017809	0,95509	0,1893	1,39243	1,54409	90,178
	37	0,97207	1,09225	0,88997024	0,99133	0,17254	1,26412	1,4204	88,9975
20-30 %	15	0,85985	0,96448	0,89151667	1,07264	0,18896	1,08646	1,21866	89,152
	28	0,93761	1,03034	0,91000058	1,02744	0,20512	1,17607	1,29238	91,0003
	31	1,02821	1,13364	0,90699869	1,02818	0,21174	1,31816	1,45332	90,6999
	37	0,93717	1,04018	0,90096906	1,03277	0,19819	1,21874	1,35269	90,0975
30-40 %	15	0,8253	0,92545	0,89178238	1,09963	0,19368	1,04281	1,16935	89,1786
	28	0,87443	0,96452	0,90659603	1,06063	0,20436	1,09682	1,20982	90,6598
	31	0,94287	1,04543	0,90189683	1,07475	0,20395	1,20875	1,34024	90,1891
	37	0,88268	0,98181	0,89903342	1,07327	0,19833	1,14787	1,27679	89,9028
40-50 %	15	0,81643	0,91477	0,89249757	1,0918	0,19096	1,0316	1,15585	89,2503
	28	0,83553	0,92567	0,90262188	1,07067	0,19653	1,04803	1,16109	90,2626
	31	0,96556	1,06681	0,90509088	1,06337	0,21085	1,23783	1,36764	90,5085
	37	0,84963	0,95019	0,89416853	1,11219	0,19016	1,10489	1,23566	89,417
50-60 %	15	0,89308	0,99607	0,89660365	1,14275	0,2045	1,12845	1,25858	89,6606
	28	0,92948	1,02179	0,90965854	1,1003	0,21666	1,16587	1,28165	90,9663
	31	1,0081	1,11108	0,9073154	1,09429	0,21716	1,29238	1,4244	90,7315
	37	0,96108	1,06547	0,90202446	1,13678	0,20787	1,24982	1,38557	90,2026
60-70 %	15	1,06468	1,18183	0,90087407	1,15136	0,22461	1,34527	1,49329	90,0877
	28	1,09852	1,20723	0,90995088	1,12012	0,23505	1,3779	1,51426	90,9949
	31	1,26008	1,37919	0,91363771	1,09592	0,24668	1,61541	1,76812	91,3631

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>70-80 %</b>	37	1,17488	1,29734	0,90560686	1,11559	0,22824	1,52786	1,68711	90,5608
	15	1,05844	1,17777	0,89868141	1,16728	0,22318	1,33738	1,48817	89,8674
	28	1,11729	1,23308	0,90609693	1,12355	0,23601	1,40144	1,54669	90,609
	31	1,27531	1,40033	0,91072104	1,11063	0,2405	1,63493	1,79521	91,0718
	37	1,14267	1,26852	0,9007899	1,14338	0,222	1,48597	1,64963	90,079
<b>80-90 %</b>	15	1,24709	1,37389	0,90770731	1,08922	0,21357	1,57575	1,73598	90,7701
	28	1,23944	1,3529	0,91613571	1,08747	0,22453	1,55466	1,69698	91,6133
	31	1,35539	1,48264	0,91417337	1,06912	0,21536	1,7376	1,90074	91,417
	37	1,30783	1,44565	0,90466572	1,07315	0,20532	1,70076	1,87998	90,4669
<b>90_100 %</b>	15	1,75556	1,93961	0,90510979	0,98094	0,19858	2,21823	2,45079	90,5108
	28	1,74866	1,88159	0,9293523	0,99154	0,22959	2,19338	2,36012	92,9351
	31	1,8763	2,06386	0,90912174	0,97005	0,21285	2,40541	2,64585	90,9126
	37	1,82836	2,01904	0,90555908	0,9792	0,19786	2,37767	2,62563	90,5562
<b>80-100 %</b>	15	1,50133	1,65675	0,90640855	1,03508	0,20608	1,89699	2,09339	90,6404
	28	1,49405	1,61725	0,92274401	1,03951	0,22706	1,87402	2,02855	92,2742
	31	1,61585	1,77325	0,91164755	1,01959	0,21411	2,07151	2,2733	91,1648
	37	1,5681	1,73235	0,9051124	1,02618	0,20159	2,03922	2,25281	90,5115

**TABELLE 24: KORTIKALE FEMURPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF**

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>0-10 %</b>	5	1,0874	1,2616	0,8619214	0,95642	0,1377	1,4141	1,64063	86,1925
	17	1,09484	1,22792	0,8916216	0,84586	0,14395	1,40358	1,57418	89,1626
	18	1,07375	1,21505	0,8837085	0,8823	0,14414	1,38644	1,56889	88,3708
	19	1,04658	1,17981	0,887075	0,83666	0,13743	1,36101	1,53427	88,7073
	38	1,05693	1,20634	0,876146	0,90131	0,1353	2,19966	2,43994	90,1522
<b>0-20 %</b>	5	1,00898	1,15731	0,8728178	1,0344	0,1546	1,31212	1,50501	87,2816
	17	1,02572	1,15191	0,8903683	0,91421	0,15502	1,31496	1,47673	89,0371
	18	1,02145	1,15116	0,8875301	0,94969	0,16083	1,31891	1,4864	88,753
	19	0,97379	1,09849	0,886433	0,88815	0,1494	1,26636	1,42852	88,6433
	38	1,00752	1,14204	0,882568	0,96971	0,15131	1,72722	1,92571	89,5255
<b>10-20 %</b>	5	0,93056	1,05301	0,8837143	1,11237	0,1715	1,21013	1,36938	88,3706
	17	0,95659	1,07589	0,8891151	0,98256	0,16608	1,22634	1,37928	88,9116
	18	0,96914	1,08727	0,8913517	1,01708	0,17751	1,25137	1,4039	89,1353
	19	0,901	1,01717	0,885791	0,93963	0,16136	1,1717	1,32277	88,5793
	38	0,9581	1,07774	0,8889899	1,0381	0,16731	1,25478	1,41147	88,8988
<b>20-30 %</b>	5	0,87992	0,9872	0,891329	1,1606	0,1913	1,14429	1,28379	89,1337
	17	0,90049	1,00737	0,8939019	1,0314	0,18273	1,15442	1,29144	89,3901
	18	0,88801	0,99514	0,8923468	1,08305	0,19005	1,14661	1,28494	89,2345
	19	0,83953	0,94485	0,8885326	1,02465	0,1795	1,09176	1,22872	88,8534
	38	0,89252	0,99428	0,8976546	1,08097	0,18723	1,16891	1,30216	89,767
<b>30-40 %</b>	5	0,8538	0,95617	0,8929375	1,18626	0,1961	1,11032	1,24344	89,2942
	17	0,83795	0,94137	0,8901388	1,08187	0,18352	1,07424	1,20683	89,0134

ANHANG

Femurareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>30-40 %</b>	18	0,83458	0,93663	0,8910456	1,11028	0,19056	1,07762	1,20939	89,1044
	19	0,79634	0,89449	0,8902727	1,07437	0,18665	1,03559	1,16323	89,0271
	38	0,82429	0,92403	0,8920598	1,12985	0,18812	1,07954	1,21016	89,2064
<b>40-50 %</b>	5	0,85932	0,96243	0,8928649	1,21455	0,19504	1,11749	1,25158	89,2863
	17	0,83296	0,93365	0,8921545	1,09252	0,18531	1,06785	1,19693	89,2157
	18	0,8553	0,95571	0,8949368	1,12212	0,19707	1,10437	1,23402	89,4937
	19	0,80759	0,90426	0,8930949	1,09769	0,19143	1,05022	1,17593	89,3097
	38	0,81628	0,91432	0,8927728	1,15087	0,18871	1,06905	1,19745	89,2772
<b>50-60 %</b>	5	0,93293	1,03994	0,8970998	1,24689	0,20666	1,21322	1,35238	89,71
	17	0,88713	0,99087	0,8953041	1,11826	0,19389	1,13729	1,27029	89,5299
	18	0,92757	1,03265	0,8982424	1,16428	0,20899	1,1977	1,33337	89,825
	19	0,87572	0,97771	0,8956848	1,12971	0,20008	1,13882	1,27145	89,5686
	38	0,87977	0,97961	0,8980819	1,16994	0,20111	1,1522	1,28296	89,8079
<b>60-70 %</b>	5	1,1419	1,26419	0,9032661	1,21761	0,22772	1,48497	1,644	90,3266
	17	1,05614	1,18006	0,8949884	1,12068	0,20877	1,35396	1,51283	89,4985
	18	1,11025	1,23152	0,9015282	1,16422	0,22625	1,43358	1,59016	90,1532
	19	1,03753	1,15199	0,9006415	1,13951	0,22007	1,34924	1,49809	90,064
	38	1,10887	1,22492	0,9052591	1,17709	0,23115	1,45225	1,60424	90,5257
<b>70-80 %</b>	5	1,15933	1,29635	0,8943032	1,23613	0,22465	1,50764	1,68583	89,4301
	17	1,05338	1,18096	0,8919693	1,14946	0,20955	1,35042	1,51398	89,1967
	18	1,11247	1,24206	0,8956653	1,16918	0,21905	1,43644	1,60377	89,5665
	19	1,07382	1,20074	0,8942985	1,15306	0,21671	1,39644	1,56149	89,43
	38	1,17692	1,30615	0,9010604	1,17176	0,22551	1,54137	1,71061	90,1065
<b>80-90 %</b>	5	1,28706	1,4225	0,9047874	1,15769	0,21301	1,67374	1,84988	90,4783
	17	1,18334	1,32374	0,8939369	1,09425	0,19086	1,51703	1,69702	89,3938
	18	1,26667	1,39812	0,9059809	1,08716	0,20575	1,63555	1,80527	90,5986
	19	1,22866	1,36207	0,9020535	1,09282	0,20426	1,5978	1,77129	90,2054
	38	1,36657	2,01093	0,6795711	1,12162	0,19748	1,78974	2,63364	67,9569
<b>90-100 %</b>	5	2,01536	2,20557	0,9137593	1,02678	0,22349	2,62086	2,8682	91,3765
	17	1,73323	1,92978	0,898149	0,9808	0,18796	2,22198	2,47396	89,8147
	18	1,79664	1,99012	0,9027797	0,98431	0,19531	2,31985	2,56967	90,2781
	19	1,88397	2,10943	0,8931181	0,97684	0,20639	2,44999	2,74318	89,312
	38	1,67956	1,86303	0,9015206	1,03979	0,18808	2,19966	2,43994	90,1522
<b>80-100 %</b>	5	1,65121	1,81404	0,9092733	1,09224	0,21825	2,1473	2,35904	90,9274
	17	1,45829	1,62676	0,8960429	1,03753	0,18941	1,86951	2,08549	89,6042
	18	1,53166	1,69412	0,9043803	1,03574	0,20053	1,9777	2,18747	90,4384
	19	1,55632	1,73575	0,8975858	1,03483	0,20533	2,0239	2,25724	89,7587
	38	1,52307	1,93698	0,7905459	1,08071	0,19278	1,9947	2,53679	79,0546

**TABELLE 25: KORTIKALE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE SHAM**

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>-10-0 %</b>	1	0,9662	1,03248	0,9358051	0,81035	0,31572	1,23552	1,32048	93,566
	2	0,8968	0,9646	0,9297118	0,9697	0,29865	1,17451	1,2633	92,9716
	3	0,67466	0,72988	0,9243437	1,14228	0,23623	0,8338	0,90204	92,4349
	13	0,66378	0,73215	0,9066175	1,07972	0,23646	0,82647	0,9116	90,6615
	14	0,82114	0,8994	0,9129864	1,03446	0,26014	1,07541	1,17791	91,2981
	25	0,79542	0,86571	0,9188065	1,0648	0,28548	1,01972	1,10983	91,8807
	26	0,7808	0,85179	0,9166579	1,07316	0,28379	0,98658	1,07627	91,6666
	36	0,81356	0,88859	0,9155629	1,01514	0,27047	1,06548	1,16375	91,5557
<b>0-10 %</b>	1	0,82207	0,88557	0,9282948	0,84561	0,30953	1,05389	1,1353	92,8292
	2	0,81448	0,87938	0,926198	0,99127	0,3103	1,06669	1,15169	92,6195
	3	0,64557	0,70046	0,9216372	1,18145	0,24515	0,79785	0,86568	92,1645
	13	0,63117	0,6996	0,902187	1,10304	0,23706	0,78587	0,87107	90,2189
	14	0,66965	0,73624	0,909554	1,07429	0,26059	0,87701	0,96423	90,9544
	25	0,76724	0,83598	0,9177732	1,09325	0,29871	0,9836	1,07172	91,7777
	26	0,73535	0,8034	0,9152975	1,10101	0,28685	0,92915	1,01513	91,5301
	36	0,69524	0,76156	0,9129156	1,05521	0,26336	0,91054	0,99738	91,2932
<b>-10-20 %</b>	1	0,86387	0,92885	0,9300425	0,83264	0,31505	1,1323	1,21552	93,1333
	2	0,87432	0,94365	0,92653	0,98651	0,30819	1,12875	1,21695	92,748
	3	0,7114	0,77759	0,914878	1,17137	0,2435	0,83695	0,90958	92,0292
	13	0,71869	0,79255	0,9068071	1,10588	0,2397	0,83573	0,92316	90,5205
	14	0,68516	0,75602	0,9062723	1,07704	0,26029	0,94991	1,04409	90,9597
	25	0,87737	0,95253	0,9210944	1,08887	0,29758	1,0427	1,13423	91,9228
	26	0,82283	0,89867	0,9156086	1,10106	0,28732	0,98514	1,07563	91,5861
	36	0,73062	0,80002	0,9132522	1,05385	0,26729	0,97763	1,06963	91,3911
<b>10-20 %</b>	1	0,88405	0,94897	0,9313808	0,84197	0,3199	1,10748	1,19078	93,0046
	2	0,86187	0,92921	0,9274799	0,99857	0,31561	1,14506	1,23586	92,6529
	3	0,67721	0,73598	0,9202863	1,19039	0,24913	0,87921	0,96101	91,4881
	13	0,67121	0,74143	0,9052039	1,13489	0,24559	0,89485	0,98681	90,6811
	14	0,72532	0,79722	0,9096042	1,12237	0,26014	0,89732	0,99013	90,6265
	25	0,81334	0,88474	0,9192247	1,10855	0,30854	1,12479	1,22114	92,1098
	26	0,77966	0,85129	0,9158547	1,12901	0,29132	1,03968	1,1355	91,5614
	36	0,74647	0,81672	0,9139102	1,09121	0,26805	0,95686	1,04776	91,3243
<b>20-30 %</b>	1	0,91341	0,98628	0,9261163	0,88403	0,29729	1,17098	1,26441	92,6108
	2	1,01218	1,09611	0,9234292	0,98926	0,30091	1,32561	1,43553	92,3429
	3	0,78377	0,86497	0,9061239	1,18487	0,23158	0,96865	1,069	90,6127
	13	0,7197	0,79487	0,9054311	1,14685	0,23575	0,89609	0,98969	90,5425
	14	0,74941	0,82944	0,9035132	1,14735	0,25578	0,98148	1,08628	90,3524
	25	0,90466	1,00079	0,9039459	1,14052	0,26248	1,15977	1,28301	90,3945
	26	0,92712	1,02108	0,9079798	1,10026	0,2687	1,17146	1,29018	90,7982
	36	0,88242	0,96951	0,9101711	1,07408	0,26617	1,15567	1,26972	91,0177
<b>30-40 %</b>	1	0,81899	0,88704	0,9232842	0,88807	0,28384	1,04994	1,13718	92,3284
	2	0,87889	0,95007	0,9250792	0,98528	0,29617	1,15105	1,24427	92,5081
	3	0,75211	0,83471	0,9010435	1,18065	0,21089	0,92952	1,03159	90,1056
	13	0,64598	0,72112	0,895801	1,14253	0,2119	0,80431	0,89787	89,5798
	14	0,6671	0,73936	0,9022668	1,14029	0,23742	0,87368	0,96831	90,2273

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>30-40 %</b>	25	0,80721	0,89047	0,9064988	1,13729	0,24805	1,03484	1,14158	90,6498
	26	0,8368	0,93417	0,8957684	1,12438	0,23664	1,05733	1,18036	89,5769
	36	0,78961	0,88325	0,8939825	1,10755	0,22957	1,03412	1,15675	89,3987
<b>40-50 %</b>	1	0,88604	0,9596	0,9233431	0,81915	0,26553	1,1359	1,2302	92,3346
	2	1,00764	1,08799	0,9261482	0,92439	0,28929	1,31967	1,4249	92,6149
	3	0,84557	0,94481	0,894963	1,15313	0,2003	1,04502	1,16767	89,4962
	13	0,71577	0,80405	0,8902058	1,10209	0,20022	0,89121	1,00113	89,0204
	14	0,72984	0,81113	0,8997818	1,10963	0,22284	0,95585	1,0623	89,9793
	25	0,89455	0,98696	0,9063691	1,11341	0,24029	1,1468	1,26527	90,6368
	26	0,98017	1,09433	0,8956805	1,09428	0,22951	1,23849	1,38273	89,5685
	36	0,806	0,90802	0,8876457	1,07961	0,20861	1,05558	1,1892	88,7639
<b>50-60 %</b>	1	1,00057	1,09267	0,9157111	0,78422	0,24207	1,28272	1,40079	91,5712
	2	1,12373	1,22474	0,9175254	0,88245	0,26621	1,4717	1,60399	91,7524
	3	0,92829	1,06093	0,8749776	1,10758	0,17459	1,14725	1,31118	87,4975
	13	0,81573	0,92592	0,880994	1,06178	0,18872	1,01566	1,15286	88,0992
	14	0,86291	0,96573	0,8935313	1,0757	0,21215	1,13012	1,26477	89,3538
	25	0,98725	1,10136	0,8963917	1,07183	0,22322	1,26565	1,41193	89,6397
	26	1,10642	1,23896	0,8930232	1,06357	0,22806	1,39801	1,56548	89,3023
	36	0,94362	1,06907	0,882655	1,01587	0,20128	1,23583	1,40012	88,266
<b>60-70 %</b>	1	1,10651	1,21059	0,9140254	0,74948	0,23363	1,41854	1,55197	91,4025
	2	1,2249	1,33042	0,9206867	0,82713	0,26576	1,6042	1,7424	92,0684
	3	0,97573	1,12399	0,8680949	1,0782	0,16764	1,20588	1,38912	86,8089
	13	0,83016	0,95204	0,8719802	1,04494	0,17142	1,03363	1,18539	87,1975
	14	0,9085	1,02816	0,8836173	1,04998	0,19244	1,18983	1,34654	88,362
	25	1,00502	1,12993	0,8894533	1,07012	0,20744	1,28843	1,44857	88,945
	26	1,16836	1,31866	0,8860207	1,04681	0,2149	1,47627	1,66619	88,6015
	36	0,98472	1,1324	0,8695867	1,00092	0,18622	1,28964	1,48306	86,958
<b>70-80 %</b>	1	1,21561	1,32365	0,9183772	0,77226	0,2401	1,5584	1,69691	91,8375
	2	1,37276	1,48028	0,9273651	0,8018	0,27874	1,79784	1,93867	92,7357
	3	0,90969	1,05034	0,866091	1,07237	0,16308	1,12427	1,29809	86,6096
	13	0,91093	1,04648	0,8704705	1,04723	0,17648	1,1342	1,30297	87,0473
	14	0,97016	1,09374	0,8870115	1,04129	0,19392	1,27058	1,43242	88,7016
	25	1,10138	1,22714	0,8975178	1,06188	0,21558	1,41196	1,57318	89,752
	26	1,24832	1,40845	0,8863076	1,04466	0,21268	1,57731	1,77964	88,6308
	36	1,04618	1,19544	0,8751422	0,99201	0,18805	1,37015	1,56562	87,5149
<b>80-90 %</b>	1	1,24308	1,34773	0,9223509	0,75274	0,2399	1,59362	1,72778	92,2351
	2	1,38118	1,48354	0,9310029	0,81305	0,27303	1,80888	1,94293	93,1006
	3	0,87283	0,99677	0,8756584	1,07311	0,1653	1,07871	1,23189	87,5654
	13	0,94707	1,07681	0,8795145	1,03615	0,17664	1,1792	1,34074	87,9514
	14	1,03061	1,15539	0,8920018	1,04202	0,19601	1,34975	1,51317	89,2002
	25	1,16485	1,29521	0,8993522	1,05304	0,21344	1,49333	1,66045	89,9353
	26	1,30597	1,50773	0,8661829	1,03547	0,19151	1,65015	1,90509	86,618
	36	0,99452	1,1277	0,8819012	0,98112	0,18755	1,30249	1,4769	88,1908
<b>90-100 %</b>	1	1,47279	1,6397	0,898207	0,72552	0,16932	1,88811	2,10209	89,8206
	2	1,68594	1,81592	0,928422	0,73818	0,21332	2,20801	2,37824	92,8422

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>90-100 %</b>	3	1,02242	1,21461	0,8417681	0,97668	0,13154	1,26359	1,50111	84,177
	13	1,04259	1,20258	0,866961	0,92236	0,13216	1,29812	1,49733	86,6957
	14	1,20562	1,34514	0,8962785	0,9334	0,16903	1,57895	1,76168	89,6275
	25	1,32447	1,47256	0,8994336	0,9681	0,17898	1,69796	1,88781	89,9434
	26	1,71139	2,04573	0,8365669	0,92831	0,16467	2,16242	2,58488	83,6565
	36	1,20982	1,35146	0,8951948	0,86423	0,17014	1,58445	1,76996	89,519
<b>80-100 %</b>	1	1,35794	1,49372	0,910279	0,73913	0,20461	1,74087	1,74087	91,0279
	2	1,53356	1,64973	0,9297124	0,77562	0,24318	2,00845	2,00845	92,9714
	3	0,94763	1,10569	0,8587133	1,0249	0,14842	1,17115	1,17115	85,8712
	13	0,99483	1,1397	0,8732378	0,97926	0,1544	1,23866	1,23866	87,3235
	14	1,11812	1,25027	0,8941401	0,98771	0,18252	1,46435	1,46435	89,4138
	25	1,24466	1,38389	0,8993929	1,01057	0,19621	1,59565	1,59565	89,9393
	26	1,50868	1,77673	0,8513749	0,98189	0,17809	1,90629	1,90629	85,1372
	36	1,10217	1,23958	0,888548	0,92268	0,17885	1,44347	1,44347	88,8549

**TABELLE 26: KORTIKALE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX**

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>-10-0 %</b>	15	0,6657	0,73987	0,8997527	0,07773	0,23536	0,85342	0,94851	89,9748
	28	0,71079	0,78532	0,905096	1,05413	0,24779	0,93745	1,03575	90,5093
	31	0,82658	0,90245	0,9159289	1,01439	0,26355	1,10541	1,20687	91,5931
	37	0,77581	0,84879	0,9140188	1,04266	0,2612	1,01604	1,11163	91,4009
<b>0-10 %</b>	15	0,66165	0,7304	0,9058735	1,09832	0,24986	0,84823	0,93636	90,588
	28	0,64521	0,71086	0,9076471	1,06659	0,25199	0,85096	0,93754	90,7652
	31	0,72166	0,79203	0,9111524	1,06954	0,25791	0,9651	1,0592	91,1159
	37	0,70099	0,77007	0,9102939	1,11075	0,26222	0,91806	1,00852	91,0304
<b>-10-20 %</b>	15	0,68745	0,76154	0,9027247	0,77217	0,24571	0,8813	0,97629	90,2722
	28	0,6886	0,75974	0,9063953	1,08197	0,25488	0,90818	1,00202	90,6393
	31	0,78986	0,86386	0,9142176	1,05661	0,26818	1,05631	1,15526	91,4223
	37	0,75363	0,82619	0,9121141	1,08809	0,26497	0,987	1,08203	91,2114
<b>10-20 %</b>	15	0,73499	0,81435	0,902548	1,14047	0,2519	0,94225	1,044	90,2538
	28	0,70979	0,78305	0,9064428	1,12518	0,26485	0,93613	1,03276	90,6435
	31	0,82135	0,89709	0,9155715	1,08591	0,28307	1,09842	1,1997	91,5579
	37	0,78409	0,85972	0,9120295	1,11085	0,2715	1,02689	1,12594	91,2029
<b>20-30 %</b>	15	0,78847	0,88544	0,8904838	1,1385	0,23481	1,01082	1,13512	89,0496
	28	0,75083	0,83344	0,9008807	1,12476	0,244	0,99025	1,09921	90,0874
	31	0,97292	1,06521	0,9133598	1,09347	0,2807	1,30111	1,42453	91,3361
	37	0,82557	0,9127	0,904536	1,13214	0,24913	1,08122	1,19533	90,4537
<b>30-40 %</b>	15	0,64479	0,72022	0,8952681	1,11663	0,21592	0,82661	0,92331	89,5268
	28	0,6629	0,7347	0,902273	1,11883	0,23037	0,87429	0,96899	90,2269
	31	0,80722	0,89459	0,9023352	1,10713	0,23727	1,07952	1,19636	90,2337
	37	0,67382	0,74829	0,9004798	1,1407	0,22366	0,88247	0,98	90,048
<b>40-50 %</b>	15	0,70565	0,79008	0,8931374	1,09081	0,206	0,90464	1,01287	89,3145

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>40-50 %</b>	28	0,70839	0,78731	0,8997599	1,09977	0,21794	0,93429	1,03837	89,9766
	31	0,8492	0,93336	0,9098312	1,07172	0,23775	1,13566	1,24821	90,9831
	37	0,76281	0,84595	0,90172	1,10798	0,21951	0,99903	1,10791	90,1725
<b>50-60 %</b>	15	0,8066	0,91728	0,8793389	1,05132	0,18827	1,03405	1,17595	87,9332
	28	0,80094	0,89817	0,8917466	1,07072	0,20521	1,05634	1,18458	89,1742
	31	0,96973	1,07992	0,8979647	1,03135	0,21668	1,29684	1,44422	89,7952
	37	0,8938	1,0006	0,893264	1,04469	0,20353	1,17057	1,31045	89,3258
<b>60-70 %</b>	15	0,85795	0,9891	0,8674047	1,03939	0,17534	1,09989	1,26802	86,7407
	28	0,8668	0,98403	0,8808675	1,04552	0,19129	1,1432	1,29783	88,0855
	31	1,05495	1,17843	0,8952165	1,00846	0,20882	1,41081	1,57595	89,5212
	37	0,95918	1,08733	0,8821425	1,00824	0,18859	1,25621	1,42403	88,2151
<b>70-80 %</b>	15	0,89866	1,0308	0,8718083	1,03837	0,17763	1,15207	1,32147	87,1809
	28	0,95547	1,08059	0,8842114	1,03222	0,19481	1,26015	1,42518	88,4204
	31	1,10633	1,23179	0,8981482	1,00362	0,20891	1,47953	1,64731	89,8149
	37	0,95782	1,07805	0,8884746	1,02586	0,19104	1,25443	1,41188	88,8482
<b>80-90 %</b>	15	0,86394	0,99224	0,8706966	1,01647	0,16933	1,10757	1,27204	87,0704
	28	0,90904	1,0305	0,8821349	1,01896	0,18361	1,19892	1,35911	88,2136
	31	1,01407	1,1371	0,8918037	0,98562	0,1931	1,35614	1,52068	89,1798
	37	1,05285	1,18571	0,887949	0,98215	0,18242	1,37888	1,55288	88,795
<b>90-100 %</b>	15	0,93322	1,07451	0,8685075	0,90236	0,13306	1,19638	1,37751	86,8509
	28	1,02276	1,159	0,8824504	0,89409	0,15	1,3489	1,52859	88,2447
	31	1,13871	1,2738	0,8939472	0,86465	0,16418	1,52284	1,70349	89,3953
	37	1,1085	1,26756	0,8745148	0,86422	0,14181	1,45176	1,66007	87,4517
<b>80-100 %</b>	15	0,89858	1,03338	0,8696021	0,95942	0,1512	1,15198	1,32478	86,9606
	28	0,9659	1,09475	0,8822926	0,95653	0,16681	1,27391	1,44385	88,2292
	31	1,07639	1,20545	0,8928755	0,92514	0,17864	1,43949	1,61209	89,2876
	37	1,08068	1,22664	0,8812319	0,92319	0,16212	1,41532	1,60648	88,1234

**TABELLE 27: KORTIKALE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF**

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>-10-0 %</b>	5	0,75453	0,82242	0,9174509	1,04648	0,25844	0,9673	1,05433	91,7455
	17	0,72254	0,80312	0,8996663	1,05245	0,22852	0,97294	1,08144	89,9671
	18	0,71241	0,78863	0,9033514	1,06947	0,23895	0,92644	1,02556	90,335
	19	0,70076	0,77778	0,9009746	1,04709	0,23449	0,93715	1,04015	90,0976
	38	0,75759	0,82746	0,9155609	1,03397	0,26403	0,97821	1,06843	91,5558
<b>0-10 %</b>	5	0,75487	0,82419	0,9158932	1,06504	0,26321	0,96774	1,0566	91,59
	17	0,62658	0,6981	0,8975505	1,10976	0,22734	0,84372	0,94003	89,7546
	18	0,68635	0,75806	0,9054033	1,09873	0,24753	0,89256	0,98581	90,5408
	19	0,61502	0,68108	0,903007	1,06689	0,23387	0,82248	0,91083	90,3001
	38	0,74089	0,80892	0,9159002	1,03438	0,27174	0,95664	1,0445	91,5883
<b>-10-20 %</b>	5	0,80225	0,87396	0,9178127	1,06431	0,26864	1,02848	1,12041	91,7818

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>-10-20 %</b>	17	0,67893	0,75477	0,899465	1,09518	0,23089	0,91422	1,01634	89,9463
	18	0,72946	0,80559	0,9054233	1,09613	0,24988	0,94862	1,04762	90,5423
	19	0,66244	0,73491	0,9014465	1,07592	0,23587	0,8859	0,98282	90,1445
	38	0,77884	0,84966	0,9165835	1,04702	0,27398	1,00565	1,0971	91,6578
<b>10-20 %</b>	5	0,89734	0,97527	0,9200939	1,08141	0,28426	1,15039	1,25029	92,0099
	17	0,68768	0,76309	0,9011781	1,12334	0,23682	0,92599	1,02754	90,1172
	18	0,78962	0,87009	0,9075153	1,12018	0,26316	1,02685	1,1315	90,7512
	19	0,67155	0,74587	0,900358	1,11379	0,23924	0,89808	0,99747	90,0358
38	0,83804	0,91261	0,9182893	1,0727	0,28616	1,08209	1,17837	91,8294	
<b>20-30 %</b>	5	0,85522	0,93192	0,9176968	1,06579	0,26863	1,09639	1,19471	91,7704
	17	0,68768	0,76309	0,9011781	1,13416	0,23682	0,92599	1,02754	90,1172
	18	0,83689	0,93661	0,8935309	1,13957	0,23753	1,08832	1,218	89,353
	19	0,78793	0,88233	0,8930106	1,12998	0,23938	1,05373	1,17996	89,3022
38	0,81745	0,89676	0,9115594	1,09302	0,26094	1,0555	1,15791	91,1556	
<b>30-40 %</b>	5	0,78081	0,85418	0,9141048	1,03789	0,24262	1,001	1,09505	91,4114
	17	0,62747	0,70408	0,8911913	1,16135	0,2119	0,84493	0,94809	89,1192
	18	0,69853	0,77608	0,9000747	1,1282	0,22737	0,90839	1,00925	90,0064
	19	0,62402	0,69879	0,8930008	1,11464	0,21395	0,83452	0,93451	89,3003
38	0,7465	0,81898	0,9114997	1,07087	0,24824	0,96389	1,05748	91,1497	
<b>40-50 %</b>	5	0,85177	0,93221	0,9137104	1,01662	0,23523	1,09197	1,19509	91,3714
	17	0,67464	0,75902	0,8888303	1,13371	0,20033	0,90844	1,02206	88,8832
	18	0,75422	0,84132	0,8964722	1,10267	0,21231	0,98082	1,09409	89,6471
	19	0,664	0,74528	0,8909403	1,09267	0,2025	0,88798	0,99668	89,0938
38	0,83447	0,91842	0,908593	1,03598	0,2356	1,07748	1,18587	90,8599	
<b>50-60 %</b>	5	0,95659	1,05201	0,9092974	0,94357	0,22126	1,22634	1,34866	90,9303
	17	0,78288	0,90078	0,8691134	1,09729	0,18234	1,05418	1,21295	86,9104
	18	0,85339	0,97007	0,87972	1,0554	0,1889	1,10978	1,26152	87,9717
	19	0,75212	0,85909	0,8754845	1,05502	0,18308	1,00583	1,14888	87,5487
38	0,98128	1,08394	0,90529	0,98853	0,22784	1,26704	1,39961	90,5281	
<b>60-70 %</b>	5	1,10518	1,21039	0,9130776	0,90207	0,2263	1,41684	1,55172	91,3077
	17	0,86655	1,00024	0,8663421	1,0667	0,17341	1,16685	1,34688	86,6336
	18	0,88815	1,0134	0,8764062	1,04583	0,18319	1,15498	1,31786	87,6406
	19	0,82084	0,94648	0,8672555	1,03104	0,17355	1,09774	1,26576	86,7258
38	1,03539	1,15222	0,8986044	0,98332	0,21391	1,33692	1,48776	89,8613	
<b>70-80 %</b>	5	1,28041	1,28041	0,9109426	0,93293	0,21829	1,49528	1,64148	91,0934
	17	1,05203	1,05203	0,8703269	1,04924	0,1724	1,23292	1,41661	87,0331
	18	1,07017	1,07017	0,877711	1,03665	0,18221	1,2215	1,39168	87,7716
	19	0,98239	0,98239	0,8674457	1,0174	0,16956	1,13963	1,31377	86,745
38	1,2165	1,2165	0,8996137	0,99516	0,21248	1,41308	1,57076	89,9615	
<b>80-90 %</b>	5	1,15738	1,26717	0,9133581	0,91766	0,21229	1,48375	1,6245	91,3358
	17	0,92866	1,06112	0,8751696	1,02349	0,17127	1,25049	1,42885	87,5172
	18	0,91811	1,04956	0,874757	1,01424	0,17242	1,19395	1,36489	87,4759
	19	0,83568	0,96479	0,8661781	0,99008	0,1624	1,11758	1,29025	86,6173
38	1,04962	1,17129	0,8961231	0,98723	0,19704	1,35529	1,51238	89,6131	

Tibiaareale	Maus	B.Ar [mm <sup>2</sup> ]	T.Ar [mm <sup>2</sup> ]	B.Ar/T.Ar	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	Cs.Th [mm]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV
<b>90-100 %</b>	5	1,43968	1,43968	0,844729	0,8284	0,16891	1,84566	2,18491	84,473
	17	0,96453	0,96453	0,8625584	0,8941	0,12896	1,2988	1,50575	86,256
	18	0,97798	0,97798	0,872153	0,89641	0,13925	1,27181	1,45823	87,216
	19	0,86317	0,86317	0,8599366	0,86918	0,12526	1,15434	1,34235	85,994
	38	1,15073	1,15073	0,8949038	0,87236	0,16307	1,48584	1,66034	89,4901
<b>80-100 %</b>	5	1,29853	1,48574	0,8790435	0,87303	0,1906	1,66471	1,90471	87,9044
	17	0,9466	1,08967	0,868864	0,9588	0,15012	1,27465	1,4673	86,8866
	18	0,94805	1,08545	0,873455	0,95533	0,15584	1,23288	1,41156	87,346
	19	0,84943	0,98428	0,8630574	0,92963	0,14383	1,13596	1,3163	86,3056
	38	1,10018	1,22858	0,8955135	0,9298	0,18006	1,42057	1,58636	89,5516

**TABELLE 28: TRABEKULÄRE FEMURPARAMETER DER GRUPPE SHAM**

Femurareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
<b>0-10 %</b>	1	0,23671	0,41762	2,40113	17,3926	0,06928	2,51046	0,23416	2,00594
	2	0,1728	0,12813	2,49554	5,13436	0,07576	0,67771	0,61353	2,52328
	3		0,00044	0,67041	0,06563	0,02946	0,0223	0,32961	2,83625
	13		0,22424	2,25618	9,93892	0,08363	1,18842	0,33518	2,26334
	14	0,18997	0,20786	2,33265	8,9109	0,08106	1,09924	0,36678	2,62224
	25	0,18895	0,18678	2,46619	7,57363	0,07719	0,98115	0,43063	2,5366
	26	0,19104	0,2199	2,49393	8,81741	0,07636	1,15465	0,41894	2,41639
	36	0,18439	0,24119	2,31006	10,4409	0,08459	1,23426	0,38455	2,48078
<b>0-20 %</b>	1	0,19185	0,23886	1,90278	10,836	0,06231	1,64194	0,30923	2,34782
	2	0,14766	0,0648	1,96045	2,61839	0,05759	0,35182	0,66994	2,67582
	3		0,00037	1,05646	0,04287	0,02971	0,01452	0,55953	2,80347
	13		0,11579	1,88073	5,21294	0,06397	0,64914	0,46838	2,57436
	14	0,15478	0,11038	1,90819	4,88983	0,06484	0,63896	0,40718	2,90425
	25	0,1576	0,0978	2,03316	4,0621	0,06346	0,54594	0,49906	2,79042
	26	0,15533	0,11106	2,02161	4,48035	0,05279	0,60189	0,52521	2,62238
	36	0,14579	0,12237	1,886	5,3415	0,06003	0,65124	0,52717	2,65453
<b>10-20 %</b>	1	0,14699	0,0601	1,40442	4,27935	0,05533	0,77341	0,38429	2,68969
	2	0,12252	0,00146	1,42536	0,10243	0,03942	0,02593	0,72635	2,82835
	3		0,00029	1,4425	0,0201	0,02995	0,00673	0,78944	2,77068
	13		0,00733	1,50528	0,48695	0,04431	0,10986	0,60157	2,88538
	14	0,11958	0,01289	1,48372	0,86876	0,04861	0,17867	0,44758	3,18626
	25	0,12624	0,00881	1,60013	0,55058	0,04972	0,11072	0,56748	3,04424
	26	0,11961	0,00222	1,54929	0,14329	0,02922	0,04912	0,63147	2,82837
	36	0,10719	0,00354	1,46194	0,24214	0,03547	0,06821	0,66978	2,82827
<b>70-80 %</b>	1	0,11442	0,01072	0,75266	1,42428	0,08165	0,17444	0,7035	2,84752
	2	0,12402	0,00953	0,75957	1,25466	0,07902	0,15878	0,72956	2,55836
	3		0,00707	0,79199	0,89269	0,05939	0,15031	0,75796	2,04618
	13		0,00275	0,72627	0,37865	0,06559	0,05764	0,71216	2,8339
	14	0,13587	0,01681	0,64809	2,59378	0,09696	0,26744	0,71125	2,57442
	25	0,13074	0,00981	0,73842	1,32851	0,09532	0,13932	0,75148	2,33526

Femurareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
<b>70-80 %</b>	26	0,14012	0,01527	0,71105	2,14753	0,09762	0,21993	0,74677	2,45138
	36	0,11163	0,00406	0,72263	0,56184	0,0732	0,0768	0,70593	2,73843
<b>80-90 %</b>	1	0,19316	0,15298	1,20506	12,6948	0,08833	1,4372	0,43138	2,06679
	2	0,19504	0,10557	1,11784	9,44411	0,08331	1,13369	0,3677	2,41509
	3		0,06783	1,25595	5,40069	0,0874	0,61793	0,62877	2,41417
	13		0,07687	1,15459	6,65777	0,08375	0,79495	0,52356	2,53933
	14	0,18724	0,1159	1,20484	9,61953	0,08782	1,09531	0,5546	2,30829
	25	0,16503	0,07261	1,2111	5,99538	0,08149	0,73565	0,67478	2,20183
	26	0,17382	0,08439	1,2257	6,88505	0,08496	0,81039	0,59141	2,248
	36	0,17198	0,1129	1,20348	9,38113	0,09106	1,03017	0,50418	2,4007
<b>90-100 %</b>	1	0,29027	0,23109	0,86859	26,6052	0,09534	2,7906	0,21931	1,48205
	2	0,29301	0,12044	0,58528	20,5782	0,09359	2,19869	0,20252	2,02889
	3		0,19113	1,0726	17,8193	0,09599	1,85635	0,28181	2,05486
	13		0,26648	1,36511	19,5208	0,08735	2,23468	0,26932	1,87738
	14	0,31074	0,2486	1,0516	23,6402	0,09108	2,59552	0,24723	1,80656
	25	0,31702	0,25375	1,13497	22,3574	0,1036	2,15818	0,26837	2,00452
	26	0,2794	0,23194	1,1948	19,4125	0,09391	2,06705	0,27655	1,84
	36	0,25017	0,17507	0,95834	18,268	0,11083	1,64828	0,27713	2,32594
<b>80-100 %</b>	1	0,24172	0,19204	1,03683	19,65	0,09184	2,1139	0,32535	1,77442
	2	0,24403	0,11301	0,85156	15,0111	0,08845	1,66619	0,28511	2,22199
	3		0,12948	1,16428	11,61	0,0917	1,23714	0,45529	2,23452
	13		0,17168	1,25985	13,0893	0,08555	1,51482	0,39644	2,20836
	14	0,24899	0,18225	1,12822	16,6299	0,08945	1,84542	0,40092	2,05743
	25	0,24103	0,16318	1,17304	14,1764	0,09255	1,44692	0,47158	2,10318
	26	0,22661	0,15817	1,21025	13,1487	0,08944	1,43872	0,43398	2,044
	36	0,21108	0,14399	1,08091	13,8246	0,10095	1,33923	0,39066	2,36332

**TABELLE 29: TRABEKULÄRE FEMURPARAMETER GRUPPE OVX**

Femurareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
<b>0-10 %</b>	15	0,12817	0,12881	2,49773	5,15708	0,07676	0,67185	0,77379	2,2258
	28	0,13132	0,05905	1,95923	3,01394	0,05938	0,50762	0,68709	2,54044
	31	0,14126	0,21305	2,61603	8,14402	0,08227	0,98998	0,46018	2,36198
	37	0,12205	0,14658	2,81676	5,20385	0,07113	0,73163	0,50608	2,5453
<b>0-20 %</b>	15	0,10761	0,06583	1,96087	2,67826	0,06355	0,35574	0,78492	2,43649
	28	0,10998	0,02954	1,65877	1,50807	0,04393	0,25423	0,73025	2,79696
	31	0,11209	0,10721	2,1077	4,11453	0,06246	0,50498	0,63077	2,55451
	37	0,10044	0,07552	2,25782	2,7329	0,06423	0,38864	0,67453	2,82701
<b>10-20 %</b>	15	0,08704	0,00284	1,424	0,19944	0,05034	0,03962	0,79604	2,64718
	28	0,08863	0,00003	1,35831	0,00221	0,02847	0,00083	0,7734	3,05347
	31	0,08291	0,00136	1,59937	0,08503	0,04264	0,01998	0,80135	2,74703
	37	0,07882	0,00445	1,69887	0,26194	0,05733	0,04565	0,84298	3,10871
<b>70-80 %</b>	15	0,1206	0,01367	0,76293	1,79178	0,08006	0,22372	0,73064	2,17827

ANHANG

Femurareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
70-80 %	28	0,11516	0,00671	0,65844	1,01908	0,06259	0,1627	0,68518	2,18324
	31	0,12622	0,02715	0,88821	3,05671	0,10616	0,28797	0,78321	2,38046
	37	0,10889	0,01655	0,93926	1,76203	0,08303	0,21221	0,78691	2,06545
80-90 %	15	0,14917	0,07989	1,26744	6,30326	0,07999	0,78797	0,67448	2,13612
	28	0,15042	0,05358	1,07091	5,00322	0,08445	0,59252	0,57476	2,46895
	31	0,14657	0,12751	1,62104	7,86594	0,08719	0,90221	0,68749	2,15869
	37	0,14144	0,10593	1,54513	6,85573	0,07361	0,93135	0,55731	2,26146
90-100 %	15	0,25113	0,27114	1,4584	18,5916	0,09833	1,89065	0,28065	1,98048
	28	0,24451	0,17536	1,16041	15,1119	0,09793	1,54321	0,33078	2,21778
	31	0,24608	0,27941	1,38107	20,2314	0,09562	2,11578	0,26281	1,93047
	37	0,26459	0,37107	1,63395	22,71	0,09248	2,4557	0,26035	1,69255
80-100 %	15	0,20015	0,17552	1,36292	12,4474	0,08916	1,33931	0,47757	2,0583
	28	0,19747	0,11447	1,11566	10,0576	0,09119	1,06787	0,45277	2,34337
	31	0,19633	0,20346	1,50106	14,0487	0,09141	1,509	0,47515	2,04458
	37	0,20302	0,2385	1,58954	14,7829	0,08305	1,69353	0,40883	1,97701

TABELLE 30: TRABEKULÄRE FEMURPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF

Femurareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
0-10 %	5	0,123	0,18805	2,87407	6,54299	0,07319	0,89396	0,56464	2,28862
	17	0,11798	0,10396	2,68691	3,86913	0,06739	0,57413	0,65138	2,17676
	18	0,13746	0,15535	2,61816	5,93356	0,07536	0,78739	0,64902	2,23421
	19	0,16211	0,20518	2,52752	8,11784	0,07512	1,08069	0,52834	2,13985
	38	0,15074	0,21235	2,78259	7,63138	0,08307	0,91866	0,46847	2,38851
0-20 %	5	0,09607	0,09436	2,24977	3,2921	0,05242	0,45347	0,72655	2,51404
	17	0,09689	0,05212	2,19182	1,94252	0,04822	0,28981	0,7651	2,36446
	18	0,10946	0,0777	2,07733	2,96808	0,05093	0,39416	0,75894	2,49933
	19	0,12733	0,10889	2,0435	4,46258	0,07323	0,59694	0,67271	2,43856
	38	0,11344	0,1068	2,26514	3,85117	0,06077	0,46853	0,68058	2,50991
10-20 %	5	0,06913	0,00067	1,62547	0,04122	0,03165	0,01298	0,88845	2,73946
	17	0,07579	0,00027	1,69673	0,01591	0,02904	0,00549	0,87881	2,55215
	18	0,08145	0,00004	1,5365	0,0026	0,0265	0,00093	0,86886	2,76445
	19	0,09255	0,01259	1,55948	0,80732	0,07133	0,11319	0,81708	2,73727
	38	0,07613	0,00124	1,74768	0,07095	0,03847	0,01839	0,89268	2,6313
70-80 %	5	0,09703	0,01255	0,92414	1,35802	0,07848	0,17302	0,7919	2,35663
	17	0,11218	0,01402	0,90392	1,55102	0,08306	0,18679	0,82011	2,19971
	18	0,1126	0,01391	0,90377	1,53911	0,07894	0,19497	0,72913	2,11163
	19	0,12728	0,02238	0,82045	2,72777	0,10479	0,26037	0,70318	2,25858
	38	0,11405	0,01011	0,85124	1,18768	0,08754	0,13572	0,76096	2,14798
80-90 %	5	0,13443	0,08416	1,37262	6,13134	0,08233	0,74475	0,44279	2,679
	17	0,13842	0,07435	1,44184	5,15661	0,08767	0,58817	0,51869	2,51749

Femurareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
80-90 %	18	0,14273	0,09241	1,56061	5,9214	0,07568	0,78242	0,64858	2,27508
	19	0,15433	0,0904	1,36854	6,60558	0,08591	0,76888	0,63134	2,40654
	38	0,12141	0,0191	0,75501	2,52977	0,07357	0,34381	0,63497	2,57417
90-100 %	5	0,22181	0,26895	1,62612	16,5394	0,09323	1,77411	0,33572	1,96304
	17	0,25086	0,28352	1,56917	18,0682	0,10129	1,78384	0,2781	2,07567
	18	0,25273	0,32841	1,67688	19,5846	0,08832	2,21755	0,29042	1,76479
	19	0,25096	0,2533	1,39746	18,1257	0,09936	1,82415	0,29374	2,03472
	38	0,25091	0,27995	1,57838	17,7365	0,08752	2,02654	0,26413	1,92289
80-100 %	5	0,17812	0,17656	1,49937	11,3354	0,08778	1,25943	0,38926	2,32102
	17	0,19464	0,17894	1,50551	11,6124	0,09448	1,18601	0,3984	2,29658
	18	0,19773	0,21041	1,61875	12,753	0,082	1,49999	0,4695	2,01994
	19	0,20265	0,17185	1,383	12,3657	0,09264	1,29652	0,46254	2,22063
	38	0,18616	0,14953	1,1667	10,1332	0,08055	1,18518	0,44955	2,24853

**TABELLE 31: TRABEKULÄRE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE SHAM**

Tibiaareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
-10-0 %	1	0,07375	0	0,18147	0	0	0	0,36355	0
	2	0,09895	0	0,18981	0	0	0	0,37271	0
	3	0,09096	0	0,22053	0	0	0	0,41999	0
	13	0,09115	0	0,21717	0	0	0	0,41831	0
	14	0,08229	0	0,21518	0	0	0	0,3949	0
	25	0,11239	0	0,16361	0	0	0	0,35962	0
	26	0,11335	0	0,15554	0	0	0	0,35554	0
	36	0,08528	0	0,20096	0	0	0	0,3653	0
0-10 %	1	0,10107	0	0,12686	0	0	0	0,30989	0
	2	0,13376	0	0,12533	0	0	0	0,29711	0
	3	0,1217	0	0,17112	0	0	0	0,36888	0
	13	0,11977	0	0,18369	0	0	0	0,37967	0
	14	0,11963	0	0,15025	0	0	0	0,34133	0
	25	0,1643	0,00061	0,11022	0,55344	0	0	0,27712	0
	26	0,15368	0,00022	0,12135	0,18129	0	0	0,28741	0
	36	0,11232	0	0,16794	0	0	0	0,35642	0
10-20 %	1	0,12225	0,00005	0,11595	0,04312	0	0	0,28467	0
	2	0,14005	0	0,12558	0	0	0	0,27706	0
	3	0,14369	0	0,17854	0	0	0	0,37171	0
	13	0,12896	0	0,19878	0	0	0	0,40185	0
	14	0,13308	0	0,14539	0	0	0	0,32708	0
	25	0,15196	0	0,1235	0	0	0	0,29932	0
	26	0,14956	0,00094	0,13765	0,68289	0	0	0,29379	0
	36	0,12403	0	0,16296	0	0	0	0,33228	0
-10-20 %	1	0,09902	0	0	0	0	0	0,31937	0
	2	0,12425	0	0	0	0	0	0,31563	0

ANHANG

Tibiaareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
<b>-10-20 %</b>	3	0,11878	0	0	0	0	0	0,38686	0
	13	0,11329	0	0	0	0	0	0,39994	0
	14	0,11167	0	0	0	0	0	0,35444	0
	25	0,14288	0	0	0	0	0	0,31202	0
	26	0,13886	0	0	0	0	0	0,31225	0
	36	0,10721	0	0	0	0	0	0,35133	0
<b>70-80 %</b>	1	0,11258	0,00717	0,49331	1,45345	0,06356	0,22855	0,43203	3,0321
	2	0,0964	0	0,51108	0	0	0	0,43871	0
	3	0,10788	0,00122	0,69916	0,1745	0,04218	0,04133	0,52277	2,41109
	13	0,11276	0,00377	0,68589	0,54965	0,06503	0,08443	0,4734	2,88422
	14	0,10339	0,00064	0,71688	0,08928	0,03288	0,02702	0,48503	2,36927
	25	0,11915	0,00274	0,65302	0,41959	0,05845	0,07167	0,45098	2,99555
	26	0,1141	0,00047	0,52315	0,08984	0,02757	0,0327	0,42021	2,54902
	36	1,10318	0,00207	0,52967	0,39081	0,05316	0,07337	0,45063	3,19552
<b>80-90 %</b>	1	0,10434	0,00866	0,63269	1,36876	0,05189	0,26364	0,5656	2,50042
	2	0,10009	0,00075	0,69464	0,10797	0,02504	0,04332	0,58225	2,08056
	3	0,1112	0,0029	0,8536	0,33974	0,06153	0,05521	0,64326	3,16132
	13	0,1132	0,00129	0,84544	0,15258	0,05593	0,02736	0,59005	3,24664
	14	0,11486	0,00706	0,91549	0,77117	0,05784	0,1333	0,61521	2,86081
	25	0,12842	0,00802	0,79094	1,01398	0,07074	0,14337	0,51122	3,39269
	26	0,1283	0,00906	0,68084	1,33071	0,06393	0,20809	0,54968	2,89494
	36	0,11267	0,0131	0,68843	1,90288	0,06537	0,29108	0,50657	2,94789
<b>90-100 %</b>	1	0,23458	0,14838	0,81046	18,3081	0,05858	3,12537	0,36663	2,05224
	2	0,21189	0,27279	1,92037	14,2051	0,08226	1,72685	0,59384	2,26492
	3	0,18802	0,04687	1,39881	3,35071	0,0561	0,59725	0,60239	2,67376
	13	0,19895	0,14254	2,15136	6,62558	0,05045	1,31322	0,45841	2,4766
	14	0,21474	0,3271	2,25389	14,5127	0,06929	2,09456	0,36297	1,8583
	25	0,21745	0,30065	2,22911	13,4874	0,07727	1,74542	0,39815	2,07047
	26	0,19953	0,24023	2,06841	11,6142	0,07368	1,57643	0,37264	2,34146
	36	0,21056	0,35308	1,9556	18,0548	0,07082	2,54939	0,31458	1,9695
<b>80-100 %</b>	1	0,16946	0,07852	0,72158	9,83844	0,05524	1,69451	0,46612	2,27633
	2	0,15599	0,13677	1,30751	7,15652	0,05365	0,88509	0,58805	2,17274
	3	0,14961	0,02489	1,12621	1,84522	0,05882	0,32623	0,62283	2,91754
	13	0,15608	0,07192	1,4984	3,38908	0,05319	0,67029	0,52423	2,86162
	14	0,1648	0,16708	1,58469	7,64193	0,06357	1,11393	0,48909	2,35956
	25	0,17294	0,15434	1,51003	7,25071	0,07401	0,9444	0,45469	2,73158
	26	0,16392	0,12465	1,37463	6,47247	0,06881	0,89226	0,46116	2,6182
	36	0,16162	0,18309	1,32202	9,97885	0,0681	1,42024	0,41058	2,4587

TABELLE 32: TRABEKULÄRE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX

Tibiaareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
<b>-10-0 %</b>	15	0,07773	0	0,20536	0	0	0	0,381	0
	28	0,06456	0	0,20514	0	0	0	0,38583	0
	31	0,05865	0	0,26004	0	0	0	0,43277	0
	37	0,07526	0	0,22915	0	0	0	0,43069	0
<b>0-10 %</b>	15	0,10388	0	0,16852	0	0	0	0,344	0
	28	0,0916	0	0,16018	0	0	0	0,35343	0
	31	0,08609	0,00076	0,21101	0,36017	0	0	0,4014	0
	37	0,10774	0,00035	0,16935	0,20667	0	0	0,35743	0
<b>10-20 %</b>	15	0,12728	0	0,1792	0	0	0	0,32673	0
	28	0,12641	0	0,1376	0	0	0	0,28474	0
	31	0,1324	0,00215	0,16689	1,28827	0	0	0,30779	0
	37	0,12735	0,00012	0,17179	0,06985	0	0	0,32412	0
<b>-10-20 %</b>	15	0,10296	0	0	0	0	0	0,35058	0
	28	0,09419	0	0	0	0	0	0,34133	0
	31	0,09238	0	0	0	0	0	0,38065	0
	37	0,10345	0	0	0	0	0	0,37075	0
<b>70-80 %</b>	15	0,09888	0,00009	0,66851	0,01346	0,02616	0,00497	0,45868	2,45519
	28	0,0978	0,00121	0,62832	0,19258	0,04907	0,03925	0,45247	2,7509
	31	0,09588	0,00189	0,77773	0,24301	0,03769	0,06463	0,50753	2,33683
	37	0,09073	0,0087	0,85909	1,0127	0,15097	0,06711	0,50052	2,92512
<b>80-90 %</b>	15	0,09148	0,00136	0,84647	0,16067	0,06169	0,02602	0,64414	2,85947
	28	0,09254	0,0014	0,76116	0,18393	0,05859	0,03129	0,5961	2,51726
	31	0,08685	0	0,89813	0	0	0	0,65572	0
	37	0,07909	0,00418	1,15298	0,36254	0,05842	0,06209	0,74101	2,57631
<b>90-100 %</b>	15	0,13691	0,14794	2,38474	6,20361	0,05939	1,04461	0,5801	2,39349
	28	0,13438	0,16744	2,2373	7,48402	0,0641	1,16762	0,58577	2,17438
	31	0,13329	0,19845	2,3607	8,4064	0,06957	1,20843	0,64974	1,97445
	37	0,13344	0,22518	2,75456	8,17481	0,07146	1,144	0,4903	2,32134
<b>80-100 %</b>	15	0,1142	0,07465	1,61561	3,18214	0,06054	0,53532	0,61212	2,62648
	28	0,11346	0,08442	1,49923	3,83398	0,06135	0,59946	0,59094	2,34582
	31	0,11007	0,09923	1,62942	4,2032	0,06957	1,20843	0,65273	0,98723
	37	0,10627	0,11468	1,95377	4,26867	0,06494	0,60305	0,61566	2,44883

**TABELLE 33: TRABEKULÄRE TIBIAPARAMETER DER GRUPPE OVX + LAUF**

Tibiaareale	Maus	BMD [g/cm <sup>3</sup> ]	BV [mm <sup>3</sup> ]	TV [mm <sup>3</sup> ]	BV/TV	Tr.Th [mm]	Tr.N [1/mm]	Tr.Sp [mm]	SMI
<b>-10-0 %</b>	5	0,08184	0	0	0	0	0	0,43292	0
	17	0,06695	0	0	0	0	0	0,4523	0
	18	0,07749	0	0	0	0	0	0,42062	0
	19	0,07916	0	0	0	0	0	0,37996	0
	38	0,06747	0	0	0	0	0	0,41694	0
<b>0-10 %</b>	5	0,11317	0	0	0	0	0	0,38325	0
	17	0,09172	0	0	0	0	0	0,41882	0
	18	0,10366	0	0	0	0	0	0,38236	0
	19	0,1087	0	0	0	0	0	0,37194	0
	38	0,09986	0	0	0	0	0	0,36551	0
<b>10-20 %</b>	5	0,12934	0	0	0	0	0	0,37598	0
	17	0,11232	0	0	0	0	0	0,3931	0
	18	0,12591	0	0	0	0	0	0,3546	0
	19	0,12979	0	0	0	0	0	0,34746	0
	38	0,12282	0	0	0	0	0	0,33459	0
<b>-10-20 %</b>	5	0,10812	0	0	0	0	0	0,39738	0
	17	0,09033	0	0	0	0	0	0,42141	0
	18	0,10235	0	0	0	0	0	0,38586	0
	19	0,10588	0	0	0	0	0	0,36645	0
	38	0,09672	0	0	0	0	0	0,37235	0
<b>70-80 %</b>	5	0,09212	0,00005	0,74736	0,00669	0,01845	0,00346	0,4951	2,21507
	17	0,09046	0,00175	0,85366	0,205	0,08656	0,02362	0,50295	2,77919
	18	0,09502	0,00151	0,74229	0,20342	0,03888	0,05227	0,50057	2,45627
	19	0,09234	0,00046	0,67339	0,06831	0,02988	0,02262	0,45325	2,66994
	38	0,095	0,0012	0,65741	0,18253	0,05261	0,03476	0,44773	3,23083
<b>80-90 %</b>	5	0,08816	0,00137	0,92226	0,14855	0,05017	0,02961	0,6936	2,52128
	17	0,08377	0,00132	1,09156	0,12093	0,03475	0,03468	0,73071	2,45161
	18	0,09291	0,00519	0,95747	0,54205	0,07392	0,07327	0,66254	3,00494
	19	0,1019	0,00537	0,84272	0,63722	0,09012	0,07069	0,59402	3,56103
	38	0,08771	0,00076	0,855	0,08889	0,06136	0,01444	0,6367	2,57216
<b>90-100 %</b>	5	0,11324	0,02041	1,47018	1,38827	0,05163	0,26896	0,69417	2,71141
	17	0,12721	0,18112	2,8025	6,4628	0,06636	0,97395	0,76235	2,32085
	18	0,15072	0,21591	2,48439	8,69066	0,06325	1,37407	0,45017	2,18209
	19	0,18471	0,28387	2,41225	11,7679	0,06403	1,83787	0,35503	2,18862
	38	0,13479	0,14921	2,26885	6,57646	0,06644	0,98982	0,52321	2,47128
<b>80-100 %</b>	5	0,1007	0,01089	1,19622	0,76841	0,0509	0,14929	0,69389	2,61635
	17	0,10549	0,09122	1,94703	3,29186	0,05056	0,50432	0,74653	2,38623
	18	0,12182	0,11055	1,72093	4,61636	0,06859	0,72367	0,55636	2,59352
	19	0,14331	0,14462	1,62749	6,20254	0,07708	0,95428	0,47453	2,87483
	38	0,11125	0,07499	1,56193	3,33267	0,0639	0,50213	0,57996	2,52172

## 9. THESEN

---

- I. Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung des alternden Menschen. Aufgrund des demografischen Wandels zeigt sich eine deutliche Zunahme der Prävalenz der Osteoporose, was effiziente Ansätze für Methoden zur Prophylaxe erforderlich macht.
- II. Der optimale Reiz zur Erhöhung der Widerstandsfähigkeit eines osteoporotisch geschwächten Knochens ist bis heute nicht identifiziert worden.
- III. Die C57BL/6J Maus eignet sich aufgrund ihrer hohen Ausdauerleistungsbereitschaft und der bereits vorhandenen Kenntnisse zur stammspezifischen Knochenentwicklung insbesondere zur Untersuchung von Knochenerkrankungen.
- IV. Ziel dieser Arbeit ist es ein Modell zu etablieren, das als valide Kontrolle für zukünftig erforschte Trainingsformen an ovariectomierten Mäusen dienen kann. Außerdem dient sie dem Verstehen der osteoporotischen Vorgänge am Knochen der Maus nach Ovariectomie sowie des Potenzials eines Dauerlauftrainings diese Folgen zu kompensieren, um damit der Prophylaxe der Osteoporose einen Schritt näherzukommen.
- V. Bei dem Laufbandtraining handelt es sich um ein Dauerlauftraining, das mit einer Geschwindigkeit von 0,2 m/s für 30 Minuten je Trainingseinheit durchgeführt wird. Der kardiopulmonale Trainingserfolg wird durch einen sogenannten Augmentation Run Test ermittelt. Die Tiere absolvieren dieses Training mit fünf Trainingseinheiten pro Woche über fünf Wochen.
- VI. Die entnommenen Knochen sowie Organe der Mäuse werden durch eine ausführliche Auswahl an Untersuchungsmethoden (MRT,  $\mu$ CT, Biegetest, Fluoreszenzmikroskopie) bezüglich der Knochengeometrie, der Materialeigenschaften und der OVX-induzierten Organveränderungen analysiert.
- VII. Die Ovariectomie führt zur Degeneration der Uteri sowie zu osteoporotischen Knochenveränderungen im trabekulären und kortikalen Knochen der unteren Extremität.
- VIII. Das Laufbandtraining zeigt kontroverse Effekte auf die Knochenmikroarchitektur. Zu den Kompensationseffekten zählen die Hemmung des periostalen Schrumpfens am proximalen Femur sowie der Erhalt des trabekulären Knochens der proximalen Tibia. Die Abnahme der kortikalen Dicke und der trabekulären Knochendichte der Femora weisen eher auf eine Verstärkung des OVX-induzierten Knochenverlustes hin.

- IX. Die Untersuchung der Materialqualität zeigt nach dem Laufbandtraining eine Steigerung der elastischen Eigenschaften der Femora bei gleichzeitiger Verminderung der Biegefestigkeit.
- X. Weitere Untersuchungen und Studien werden zur Identifikation des optimalen Trainingsreizes notwendig sein, um Empfehlungen zur Osteoporoseprophylaxe ableiten zu können.

## 10. DANKSAGUNG

---

Es ist etwas ganz Besonderes zu lernen, wie eine tierexperimentelle Studie durchgeführt wird. Im Rahmen einer solchen Arbeit die Welt der Wissenschaft kennenzulernen und selbst ein kleiner Teil davon zu werden, hat mich sehr geprägt. Dies wäre ohne die große Unterstützung, die ich erfahren habe, nicht möglich gewesen, weshalb ich mich an dieser Stelle herzlich bedanken möchte!

Mein besonderer Dank geht an Herrn Prof. Thomas Mittlmeier und Frau Prof. Brigitte Müller-Hilke, die es mir ermöglicht haben, mich wissenschaftlich einzubringen und mich mit ihrer großen Erfahrung bei dieser Arbeit begleitet haben. Weiterhin möchte ich Frau Prof. Dagmar-Christiane Fischer danken, die ebenfalls an der Ausgestaltung dieser Studie mitwirkte und uns zur CT-Auswertung und Fluoreszenzmikroskopie das Forschungslabor der AG für experimentelle Pädiatrie zur Verfügung gestellt hat.

Des Weiteren gilt mein Dank Frau Prof. Brigitte Vollmar sowie ihrem hilfsbereiten Team, an deren Institut für experimentelle Chirurgie (Rudolf-Zenker-Institut) wir die ausgezeichnete Infrastruktur nutzen durften. Hier konnten wir die Technik der Ovariectomie sowie alles zur Tierhaltung erlernen, das Laufband nutzen und auch Untersuchungen wie  $\mu$ CT und MRT durchführen. Weiterhin danke ich Herrn Dr. Tobias Lindner von der Core Facility für „Multimodale Kleintierbildung“, der für uns die MRT Bilder angefertigt hat.

Mein Dank gilt außerdem der Arbeitsgruppe Implantatwerkstoffe um Frau Prof. Mareike Warkentin, insbesondere Dipl.-Ing. Claudia Oehlschläger, für die große Hilfe bei der Durchführung und Auswertung des 3-Punkt-Biegetests.

Auch bei Robin Hollinski möchte ich mich bedanken, der uns sehr bei der Sortierung der großen  $\mu$ CT-Datensammlung und deren Auswertung geholfen hat.

Ganz besonders möchte ich mich bei meiner Freundin und Mitstreiterin Maresa Otte bedanken. Wir haben diese Studie bis zur Veröffentlichung des Papers gemeinsam durchgeführt, haben uns gegenseitig motiviert, vorangetrieben und unterstützt. Dafür und für deine Freundschaft bin ich sehr dankbar!

Ich danke von ganzem Herzen meiner Familie – vor allen anderen meinen Eltern Silke und Helge sowie meinem Bruder Thore - für ihren festen Glauben an mich und ihre tatkräftige Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit! Dieser Dank geht auch still an meine liebe Oma und meinen lieben Opa, die immer für mich da waren!

Auch meinen lieben Freunden, insbesondere Laura Prahm, möchte ich meinen Dank aussprechen für ihr Verständnis, ihre Hilfe und konstruktive Kritik!

Vor allem möchte ich mich bei meinem Ehemann Oliver bedanken, der mir für die Erstellung dieser Dissertationsschrift auf jede mögliche Weise den Rücken freigehalten hat und immer zur Stelle war, wenn ich einmal gezweifelt habe!

## 11. LEBENS LAUF

---

### Persönliche Daten

Name: Julia Schmidt, geb. Latza  
Geburtsdaten: 24.11.1993 in Heide  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### Schulische Ausbildung/Studium/Berufserfahrung

Seit 01/2023 Ärztin in Weiterbildung in der Urologie der Helios Kliniken Schwerin, Schwerin  
04/2021-12/2022 Ärztin in Weiterbildung in der Allgemein- und Viszeralchirurgie der Asklepios Klinik, Parchim  
10/2013-12/2020 Studium der Humanmedizin, Universität Rostock  
Abschluss: Staatsexamen  
Erhalt der Approbation am 22.12.2020  
08/2004-06/2013 Gymnasium Heide-Ost, Heide  
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

### Wissenschaftliche Arbeit

09/2020 Publikation: Latza et al. "Interval training is not superior to endurance training with respect to bone accrual of ovariectomized mice"; Frontiers in Physiology; doi: 10.3389/fphys.2020.01096  
10/2019 englischsprachiger Vortrag mit Maresa Otte „Impact of extensive and intensive treadmill training on the osteoporotic bone of ovariectomized mice“, DKOU Berlin  
Seit 05/2016 Promotion in der Klinik für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Universität Rostock

Dobin am See, den 23.08.2024

**12. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

---

Ich versichere eidesstattlich durch eigenhändige Unterschrift, dass ich die Arbeit „Einfluss eines Dauerlauftrainings (Laufband) auf den osteoporotischen Knochen der ovariectomierten C57BL/6J Maus“ selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder sinngemäß aus Veröffentlichungen entnommen sind, habe ich als solche kenntlich gemacht.

Die Arbeit ist noch nicht veröffentlicht und ist in gleicher oder ähnlicher Weise noch nicht als Studienleistung zur Anerkennung oder Bewertung vorgelegt worden. Ich weiß, dass bei Abgabe einer falschen Versicherung die Prüfung als nicht bestanden zu gelten hat.

Dobin am See

23.08.2024

(Abgabedatum)

(Vollständige Unterschrift)