

**Zum Einfluss von Strontium
auf die Knochendichtemessung und das Knochenmineral in vivo:
mathematisch-theoretische Berechnungen und
experimentelle Untersuchungen**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**vorgelegt von
Julian Günter Johannes Meßler
aus
Köln**

2005

**Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn**

1.Gutachter: Prof. Dr. med. K. J. Münzenberg

2.Gutachter: Prof. Dr. med. N. Wernert

Tag der mündlichen Prüfung: 22.11.2005

Aus der Orthopädischen Universitätsklinik,

Bonn-Venusberg

Direktor: Prof. Dr. med. O. Schmitt

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn

http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert

**Für
Ulrike und Heinrich,
meine Eltern**

I. Einleitung	7
I.1. Chemische und physikalische Eigenschaften von Strontium	7
I.2. Grundlagen der Röntgenstrahlenabsorption	7
I.3. Biokinetik von Strontium.....	8
I.4. Einfluss von Strontium auf den lebenden Organismus.....	9
I.5. Zur historischen Rolle des Strontiums in der Osteoporosetherapie.....	10
II. Fragestellungen	12
II.1. Einfluss des Strontiums auf die Knochendichtemessung.....	12
II.2. Einfluss des Strontiums auf den Kristallcharakter des Knochenminerals.....	12
III. Zum Einfluss von Strontium auf die Knochendichtemessung	12
III.1. Methode.....	12
III.1.1. Kalziummenge im Gesamt-Skelett	13
III.1.2. Eingelagerte Strontium-Menge nach t Tagen	13
III.1.3. Prozentualer Strontiumanteil im Kristallgitter	14
III.1.4. Einfluß von Strontium auf die Densitometrie	14
III.1.5. Anteil des Strontiums am BMD-Wert.....	15
III.2. Beispiel (Ergebnis).....	15
III.2.1. Ausgangswerte	15
III.2.2. Strontiumanteil am Knochenmineral	16
III.2.3. Erreichter BMD-Wert	16
III.2.4. Errechneter Einfluss von Strontium auf BMD-Wert	17
III.3. Diskussion.....	17
IV. Zum Einfluss von Strontium auf das Knochenmineral in vivo.....	19
IV.1. Methode	19
IV.1.1. Knochenmineral.....	19
IV.1.2. Röntgendiffraktometrie.....	20
IV.1.3. Kristallinität	21
IV.1.4. Probengewinnung	22
IV.1.5. Probenaufarbeitung	22

IV.1.6. Diffraktometerverfahren	23
IV.2. Ergebnisse	23
IV.2.1. Diffraktogramme.....	23
IV.2.2. Kristallinität	24
IV.2.3. Kristallitgröße	24
IV.3. Diskussion.....	26
V. Zusammenfassung.....	30
VI. Literaturverzeichnis	31
VII. Anhang	34
VII.1. Danksagung	34
VII.2. Lebenslauf	35

I. Einleitung

I.1. Chemische und physikalische Eigenschaften von Strontium

Im Periodensystem der Elemente gehört Strontium zur zweiten Hauptklasse oder – etwas enger gefasst – mit Kalzium, Barium und Radium zu den Erdalkalimetallen. Die natürlichen Isotope, ^{84}Sr , ^{86}Sr , ^{87}Sr und ^{88}Sr , sind stabil. Reines Strontium ist ein silberweißes, unedles Metall, das gegen Wasser und Luft unbeständig ist. In der Natur ist Strontium verhältnismäßig selten; größere Mengen kommen nur als Minerale Strontiumtianit, SrCO_3 , und Cölestin, SrSO_4 , vor. Elementares Strontium kann durch Elektrolyse von geschmolzenem Strontiumchlorid, SrCl_2 , hergestellt werden. Mit den zuvor genannten weiteren Erdalkalimetallen teilt es einige chemische und kristallographische Eigenschaften. So hat es eine Ionenwertigkeit von +2. Seine Chlorid-, Azetat- oder Nitratsalze sind leicht löslich, die der Fluoride, Phosphate oder Karbonate aber schwer löslich. Die Elemente der Gruppe II sind – mit Ausnahme des Berylliums- mäßig harte Metalle von guter elektrischer Leitfähigkeit. Die Reaktionsfähigkeit nimmt von Beryllium zum Radium zu, ist also beim Strontium größer als beim Kalzium. Strontiumverbindungen sind geringfügig giftig. Die chemischen und physikalischen Unterschiede zwischen Kalzium und Strontium werden in erster Linie durch die Stellung im Periodensystem bestimmt. So beträgt der Ionenradius des Kalziums 100 pm und der des Strontiums 118 pm ($\Delta = +18\%$). Diese Differenz ist kristallographisch nicht ohne Belang, ist ihr doch bei der Physiologie der Biomineralisation der anorganischen Bestandteile des Knochens eine besondere Rolle zuzuschreiben. Dieses muss später noch genauer ausgeführt werden.

Dann ist das Atomgewicht des Strontiums mit 87,62 um 47,54 höher als das des Kalziums und die Dichte mit $2,6 \text{ g cm}^{-3}$ um $1,05 \text{ g cm}^{-3}$ gegenüber Kalzium größer.

I.2. Grundlagen der Röntgenstrahlenabsorption

Gerade die Unterschiede in der Dichte und der Atomgewichte spielen für die Absorption von Röntgenstrahlen die wesentliche Rolle. Für die meisten Wellenlängen nämlich nimmt der

Massenabsorptionskoeffizient (linearer Absorptionskoeffizient / Dichte = μ/ρ) proportional zur Dichte und zur Summe der vorliegenden Atomgewichte gemäß unten stehender Formel zu^a (11). Und daraus folgt, dass in der Regel der Absorptionskoeffizient für Strontium höher liegt als der von Kalzium.

Zum Beispiel beträgt der Massenabsorptionskoeffizient μ/ρ für AgK α -Strahlung für Kalzium 9,57 und für Strontium 53,99 cm² g⁻¹.

I.3. Biokinetik von Strontium

Im Stoffwechsel gehen Kalzium und Strontium qualitativ ganz analoge Wege. Quantitativ aber gibt es Unterschiede in Bezug auf die Handhabung beider Elemente im lebenden Organismus. Eine der Verschiedenheiten liegt darin, dass Strontium etwa dreimal mehr mit dem Harn ausgeschieden wird (5). Auch die endogene Ausscheidung durch den Darm liegt für Strontium etwas höher (um ca. 10%). Beim Patienten mit Osteoporose und chronischer Niereninsuffizienz wird Strontium offenbar weniger durch den Darm aufgenommen als Kalzium (3), etwa zur Hälfte. Hinsichtlich der Aufnahme injizierter Isotope in den Knochen bestehen aber kaum Unterschiede. Die Behandlung mit 1-,25-(OH)₂D₃ stimuliert andererseits die Strontiumabsorption stärker als die des Kalziums. Offenbar wird Strontium fester an das neugebildete Kalbindin gebunden als Kalzium (9) und so vermehrt durch den Darm transportiert. Wie auch immer: nach Aufnahme per os werden $\geq 4\%$ des Strontiums in den Knochen eingelagert (27).

$${}^a \mu = \frac{d \sum n \times \mu'}{\sum n \times W} \quad \text{mit}$$

μ = linearer Absorptionskoeffizient

d = Dichte

μ' = Grammabsorptionkoeffizient

n = Zahl der vorhandenen Atome

$\sum n \times W$ = Summe der vorliegenden Atomgewichte

Der Einbau des Strontiums in den Knochen erfolgt vorwiegend in das Mineral, den Apatit. Ein Teil des zugeführten Elementes wird an den Knochenoberflächen angelagert und ein anderer in das Kristallgitter an den Kalziumpositionen als Ion isomorph eingebaut (24).

Die Elimination aus dem Knochen verläuft in zwei Phasen. Der an der Mineraloberfläche lokalisierte Teil wird mit einer Halbwertszeit von etwa 41 Tagen wieder in die interstitielle Flüssigkeit abgegeben oder sekundär in den bereits gebildeten Kristall eingebaut (4). Das im Mineral eingelagerte Strontium wird mit einer biologischen Halbwertszeit von etwa 1100 (28) bis zu 2000 Tagen (32) aus dem Knochen eliminiert, unter Zugrundelegung der Daten von Papworth et al. sogar mit einer Halbwertszeit von etwa 2500 Tagen im Erwachsenenalter (27).

Zum Vergleich: Die biologische Halbwertszeit für Kalzium im Knochen beträgt 2770 Tage (32).

I.4. Einfluss von Strontium auf den lebenden Organismus

In höheren Dosen verabreicht, führt Strontium bei Hunden zu einer der Rachitis ähnlichen Symptomatik im histologischen Bild (25),(16),(17). Offenbar, so nehmen Omdahl und DeLuca (26) an, gerät es mit der intestinalen Kalziumabsorption und der Synthese von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}_3$ in Konflikt. Sobel und Hanok (30) vermuteten, dass Strontium mit der Mineralisation interferiert, offenbar aufgrund einer direkten Wirkung auf die Knochenzellen (23).

Besonders interessant sind deren experimentelle Befundergebnisse. Sie fanden, dass die Kalziumaufnahme in mineralisierende Zellkulturen in der Gegenwart von Strontium abnahm. In den mit Strontium behandelten Tibiaknochen hatten sich in deren Diaphysen umschriebene Areale verminderter Dichte entwickelt. Andererseits erschienen die Metaphysen hinsichtlich Länge und Dichte im Vergleich mit Kontrolltieren vergrößert. Der prozentuale Aschegehalt hatte aber insgesamt abgenommen.

Ganz offensichtlich bringt es der zwischen den beiden Ionen unterschiedliche Radius mit sich, dass das relativ größere Strontium-Ion, welches in die Positionen des Kalziums im Kristallgitter eingebaut wurde, zu morphologischen Verzerrungen der Ordnung im ursprünglich regelrechten Gefüge führt. Aus In-vitro-Untersuchungen wissen wir, dass mit dem Einbau von Strontium in den Apatit die Kriställchen im Vergleich zu Kalziumhydroxylapatit kleiner werden (6),(14) und leichter löslich sind (15). Schon länger auch ist bekannt, dass Strontium primär bevorzugt in den Kristalloberflächen eingelagert wird, im Prinzip aber wie Kalzium auch im Inneren des Minerals

(24) und dass es im Inneren des Kristalls zu einer Verzerrung des geordneten dreidimensionalen Gitters führt (14). Die Ursache dieses Phänomens ist theoretisch zum großen Teil recht einfach zu erklären: auf Grund des größeren Ionenradius des Strontiums passen dessen Ionen nicht mehr geometrisch exakt in die Positionen des Kalziums; der Kristall als Ganzes wird gewissermaßen aufgebläht. Diese Aufblähung erfolgt- aus rein geometrischen Gründen – streng linear mit dem Ausmaß der Substitution des Kalziums durch Strontium und beträgt bis zu 3,6% (20). Die Folge davon ist eine Erniedrigung des Kristallinitätsgrades dieser Mineralteilchen.

Eine Minderung der Kristallinität ist identisch mit einer Zunahme der Kristallbaufehler – also mit den Verzerrungen des dreidimensionalen Kristallgitters, mit einer numerischen Abnahme der Kristallgröße und damit einer stärkeren Unterschiedlichkeit der Elementarzellen untereinander. Zum besseren Verständnis: Unter einer Elementarzelle versteht man die kleinste Raumeinheit, aus der der Idealkristall durch dreidimensional-periodische Wiederholung entsteht, vergleichbar dem Backstein im Mauerwerk. Verbunden mit einer Abnahme der Kristallinität ist in der Regel auch eine Verminderung der Korngröße der Einzelkristalle.

Wenn die einzelnen Bauteile nicht mehr exakt dem vorgegebenen Bauplan eines speziellen Minerals entsprechen, muss, wie in der Makrowelt, das Gefüge nach Erreichen eines bestimmten Ausmaßes in Einzelteile auseinanderbrechen oder erst gar nicht weiterwachsen.

Es war nun die Frage, ob diese In-vitro-Befunde auch in vivo zu beobachten sind, ob also nach Verfütterung einer adäquaten Strontiumdosis die Baufehler in den Knochenkriställchen zunehmen, ihre Kristallinität also abnimmt und ob die Korngröße im Vergleich zu nicht behandelten Tieren kleiner wird.

In Publikationen der jüngeren Zeit war dergleichen bezweifelt worden. Strontiumhaltige Kristalle sollen nicht nur stabiler sein, sondern auch eine regelmäßige Struktur zeigen (18); insbesondere soll Strontium im Karbonatapatit zu einer Verbesserung der Kristallinität führen. Und die Kristallgröße soll durch Strontium nicht beeinflusst werden (29). Diese Widersprüche zu den theoretischen Überlegungen und experimentellen Daten in früheren Publikationen (6) sind erstaunlich und bedürfen der Aufklärung.

I.5.Zur historischen Rolle des Strontiums in der Osteoporosetherapie

Obwohl die biologischen Folgeerscheinungen seit längerem bekannt sind, wurde immer wieder versucht, Strontium zur Behandlung der Osteoporose einzusetzen. Es war wohl die enge

chemische Verwandtschaft zwischen Strontium und Kalzium, die schon sehr bald nach der Entdeckung der Röntgenstrahlen dazu verleitete, Strontium anzuwenden, obwohl bekannt war, dass die Verfütterung von Strontium-Phosphat an Hunde zu einem der Rachitis morphologisch sehr ähnlichen Krankheitsbild führt mit der Bildung reichlichen osteoiden Gewebes am gesamten Skelett (16),(17).

1959 wurde dann in der Mayo-Klinik ein erneuter Versuch mit Strontium zur Osteoporosebehandlung unternommen, dieses Mal am Menschen (19). Auch hier fällt auf, dass die Befundergebnisse offenbar nur wenig Resonanz fanden, denn von einem systematischen Einsatz in den Jahren darauf ist uns nichts bekannt geworden.

In den letzten Jahren hat nun Strontium erneut eine Bedeutung für die Osteoporosebehandlung bekommen. Mehrere Untersuchungen haben ergeben, dass Strontium (als Ranelat in einer Dosierung von 2 g pro Tag) den Knochenabbau dosisabhängig hemmen soll. Dieses galt auch für den durch Parathormon (PTH) induzierten Knochenabbau in Organkulturen. Die Wirksamkeit soll vor allem durch eine negative Beeinflussung der, die Resorption bewerkstelligenden, Osteoklasten erfolgen.

Evidenzbasierte Untersuchungen mit Strontiumranelat (Abb.1) ergaben dann auch positive Resultate beim Menschen.

Strontiumranelat

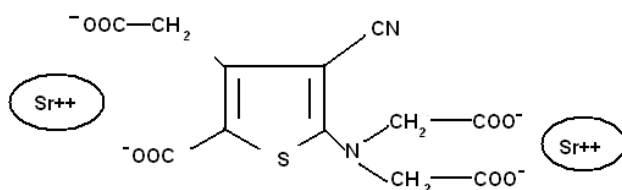


Abb.1 Ranelinsäure, 2 Moleküle stabiles Strontium

Diese sollen vor allem in der Zunahme der Knochendichte im histologischen Bild und in der dualen Röntgenabsorptiometrie (BMD) liegen. Nach drei Jahren Behandlung ergab sich zum Teil eine überraschend starke Zunahme der Knochendichte in der BMD-Messung. Bis zu 14,7% in einigen Fällen soll der Zuwachs betragen haben (8). Die Abnahme der Strahlendurchlässigkeit spiegelte sich auch in den konventionellen Röntgenaufnahmen wider.

II. Fragestellungen

II.1. Einfluss des Strontiums auf die Knochendichtemessung

Unsere kinetischen Berechnungen sollten ermitteln, wie viel Prozent der Strahlenabsorption bei der Bestimmung der Knochendichte (BMD) mittels densitometrischer Methode nach drei Jahren Medikation mit täglich 2g Strontium-Ranelat auf das Konto des Strontiums geht, wenn der Kalziumgehalt im Knochen konstant bliebe.

II.2. Einfluss des Strontiums auf den Kristallcharakter des Knochenminerals

Die Untersuchungen, über die hier berichtet wird, sollten klären, ob im Tierversuch die Verfütterung von Strontium den Kristallcharakter des Knochenminerals auf ähnliche Weise ändern kann wie in vitro. Insbesondere sollte also der Frage nachgegangen werden, ob die Kristallgröße und die Kristallinität der abgeschiedenen Mineralteilchen auch in vivo durch Strontium beeinflusst wird. Zu erwarten ist das nicht unbedingt, wenn man bedenkt, dass im Knochen die Struktur des Kollagens einen prägenden Einfluss auf die Partikelgröße der anorganischen Substanz hat und dass dieses auch beim Einbau von Strontium der Fall sein könnte. (s. auch S. 10)

III. Zum Einfluss von Strontium auf die Knochendichtemessung

III.1. Methode

Unseren Berechnungen lagen folgende Ansätze zugrunde^b:

^b Herrn Prof. W. Alt, Mathem.- naturw. Fakultät der Universität Bonn, danken wir für einige mathematische Hinweise

III.1.1. Kalziummenge im Gesamt-Skelett

Zur Schätzung der Kalzium-Menge im jeweils untersuchten Gesamt-Skelett gingen wir davon aus, dass bei einer 70 kg schweren 30jährigen gesunden Frau diese Menge mit etwa 1000 g (25 mol) zu veranschlagen ist und dass dieses Maß mit einem BMD-Wert im DEXA-Gerät von 1,1 g cm⁻² in der Wirbelsäule annähernd korreliert.

Daraus ergibt sich folgende Berechnung:

mol Ca im Gesamtskelett der osteoporotischen Frau
(zu Beginn der Behandlung)=
 $\gamma = (25 \div 1,1) \times \text{gemessener BMD-Wert}$ [Gl. 1]

III.1.2. Eingelagerte Strontium-Menge nach t Tagen

Der Errechnung der im Skelett nach t Tagen eingelagerten Strontium-Menge (c) unter einer täglichen Dosis D und der Anfangszeit t = 0 liegt folgende lineare Differentialgleichung 1. Ordnung zugrunde:

$$\frac{dc}{dt} = \text{Influx}D - \alpha c \quad (10).$$

αc = Ausflussrate

Nach Integration ergibt sich die partikuläre Lösung:

$$c = \frac{D}{\alpha} (1 - e^{-\alpha t}) \text{ mol Sr} \quad [\text{Gl. 2}]$$

c = mol Strontium im Knochenmineral nach t Tagen

D = täglich eingelagertes Strontium ins Knochenmineral

α = Ratenkonstante = $\ln 2$ /biologische Halbwertzeit

III.1.3. Prozentualer Strontiumanteil im Kristallgitter

Aus Gl.1 und Gl. 2 lässt sich der Mol %- Satz des Strontiums errechnen, das die Positionen des Kalziums im Kristallgitter ersetzt:

$$\text{mol \% Sr} = (c : \gamma) \times 100 \quad [\text{Gl.3}]$$

c = mol Strontium im Knochenmineral nach t Tagen (Gl.2)

γ = Kalzium-Menge im Gesamtskelett zu Beginn der Behandlung (Gl.1)

III.1.4. Einfluß von Strontium auf die Densitometrie

Aus In-vitro-Untersuchungen von Christoffersen et al. (16) geht hervor, dass die densitometrischen Werte, die mittels DEXA- Messgerät ermittelt wurden, proportional dem Einbau von Strontium in die kristallographischen Positionen des Kalziums im Apatitgitter ansteigen und strikt einer linearen Funktion folgen:

$$y = bx + a \quad [\text{Gl.4}]$$

x = molarer Prozentsatz von Kalzium, das durch Strontium ersetzt wurde (Gl.3)

y = BMD in g cm^{-2}

b = Steigung der Geraden, hier eine Konstante von 0,06

a = Ordinatenabschnitt, der dem Anfangswert des BMD entspricht

Daraus lässt sich die Differenz $\Delta = y - a$ errechnen:

y = BMD-Wert nach Abschluss der gesamten Strontium-Verabreichung,

a = Anfangswert des BMD.

III.1.5. Anteil des Strontiums am BMD-Wert

Daraus ergibt sich der Prozentsatz im BMD-Wert, der allein dem Strontium zuzurechen ist:

BMD-Wert aufgrund der Röntgenabsorption durch Strontium =

$$(\Delta : y) \cdot 100 \quad [\text{Gl.5}]$$

III.2. Beispiel (Ergebnis)

Zur Veranschaulichung gingen wir beispielhaft von einem Einzelfall aus:

III.2.1. Ausgangswerte

Die Kalziummenge im Gesamtskelett einer osteoporotischen Frau betrage 20 mol. Dieses entspricht einem BMD-Wert von etwa $0,88 \text{ g cm}^{-2}$.

Wenn die tägliche therapeutische Dosis 2 g Strontium-Ranelat betragen soll, dann liegt der Sr^{++} -Gehalt bei 685 mg Strontium pro Tag. Davon gelangen täglich wenigstens 4 % ins Skelett (27), also ca. $27,4 \text{ mg} = 3 \times 10^{-4} \text{ mol}$.

Um die Höhe der Sr^{++} -Einbaumenge aus Gründen der größeren Sicherheit und der höheren Überzeugungskraft das Gesamtergebnis rechnerisch nicht zu hoch zu halten, gehen wir von einer Halbwertszeit (HT) von 1100 Tagen aus; je kürzer die Halbwertszeit, desto geringer c.

Es sei hinzugefügt, dass die eingebrachte Halbwertszeit für das in das Knochenmineral eingelagerte Strontium gilt, und nicht für die Menge, die nur an der Kristalloberfläche liegt.

Deren HT soll nur ca. 41 Tage betragen (18). (In der von Marie angegebenen diesbezüglichen Zitatstelle lässt sich dieser Wert allerdings nicht finden; er ist aber plausibel)

Die Ratenkonstante ist dann:

$$\alpha = \ln 2 : \text{HT} = 6,3 \times 10^{-4} .$$

Die Behandlung der Osteoporose mit Strontium soll drei Jahre dauern, $t = 1095$ Tage.

Daraus ergibt sich:

$$c = \frac{3 \times 10^{-4}}{6,3 \times 10^{-4}} (1 - e^{-6,3 \times 10^{-4} \times 1095})$$

$$= \underline{0,238 \text{ mol Sr}^{++}}$$

III.2.2. Strontiumanteil am Knochenmineral

Der Prozentsatz des Strontiums, das die Positionen des Kalziums im Apatitgitter des Skeletts ersetzt, ergibt sich aus:

$$\frac{0,238 \text{ mol}}{20 \text{ mol}} = 0,0119$$

$$= \underline{1,19 \text{ mol } \%}$$

III.2.3. Erreichter BMD-Wert

Aus Gl.4 errechnet sich- wenn man berücksichtigt, dass die Steigung b unabhängig vom Anfangswert a mit $0,06$ konstant bleibt (der Einbau von Sr^{++} führt immer zu proportional gleichen Raten) – der BMD-Wert nach drei Jahren auf:

$$y = 0,06 \times 1,19 + 0,88 = 0,95 \text{ g cm}^{-2} \text{ BMD.}$$

Da $0,88 \text{ g cm}^{-2}$ 80% des BMD-Wertes einer gesunden 30 jährigen Frau entsprechen soll, bedeutet dieses eine Zunahme von $0,06 \times 1,19 = \Delta = 0,07 \text{ g} \cdot \text{cm}^{-2}$

III.2.4. Errechneter Einfluss von Strontium auf BMD-Wert

Der Prozentsatz des BMD – Wertes, der allein auf der Röntgenabsorption durch Strontium nach 3 Jahren Behandlung beruht, wenn die Knochenmasse konstant bleibt, beträgt dann:

$$P = \frac{\Delta}{y} \cdot 100 = \frac{0,07}{0,95} \cdot 100 = \underline{7,4\%}$$

Auch der Massenabsorptionskoeffizient für Hydroxylapatit ändert sich für AgK α - Strahlung von 4,54 cm² g⁻¹ bei Einbau von 1,19 mol% Sr auf 4,76 cm² g⁻¹ um 5%.

III.3. Diskussion

DEXA-Densitometer arbeiten mit zwei unterschiedlichen Photonenenergien zur Differenzierung zwischen Weichteilgewebe und Knochen. Die Stärke der Photonenenergie in den densitometrischen Geräten bewegt sich zwischen 75 (Lunar-Expert) und 110 keV (Hologic). Der photoelektrische Effekt steigt etwa mit der 3. Potenz der Atomzahl (Ordnungszahl). Die Photonenenergie dieser Strahlung liegt zwischen 30 (Lunar-Expert) und 52 keV (Hologic QDR 4500). Im Knochen beruht die Strahlenabsorption vorwiegend auf dem photoelektrischen Effekt. Das allein lässt eine höhere Absorption durch Strontium vermuten, dessen Atomzahl um etwa 18 höher liegt als die des Kalziums. Auch der in der Einleitung angegebene Massenabsorptionskoeffizient (μ/ρ) macht diese Vermutung wahrscheinlich.

Unter Zugrundelegung der von Christoffersen et al. (6) ermittelten Daten, aus denen hervorgeht, dass die densitometrischen Werte proportional mit dem Einbau von Strontium in die kristallographischen Positionen des Kalziums im Apatitgitter ansteigen und einer linearen Funktion folgen, und unter der Voraussetzung, dass der Mineralgehalt im Knochen konstant gehalten bleibt, lassen die von uns errechneten kinetischen Werte annehmen, dass nach einer drei Jahre langen Strontiumbehandlung der Osteoporose mit täglich 2g Strontium-Ranelat die Erhöhung der Knochendichte in der Röntgendensitometrie (BMD), die allein dem Strontium zuzuordnen ist, mit mehr als 7% zu veranschlagen ist.

Mit Hilfe der uns zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten lässt sich auch bestimmen, welche maximale Menge an Strontium überhaupt im lebenden Skelett angereichert werden kann, wie hoch also das endgültige Plateau zu erwarten ist. Es ist dieses die täglich eingelagerte Menge, multipliziert mit der biologischen Halbwertszeit (1100 Tage) und dividiert durch den natürlichen Logarithmus von 2. Das Ergebnis wäre dann 0,54 mol, was 47 Gramm Strontium entspricht. Mehr lässt sich unter den genannten physiologischen Voraussetzungen nicht in den Knochen hineinbringen; cum grano salis natürlich.

„In den Anwendungen der Mathematik auf Naturerscheinungen haben wir es niemals mit scharf definierten Größen zu tun“ (7). Dennoch ist mit Christoffersen et al. (6) zu schließen, dass die Knochendichte-Messung nach einer Behandlung mit Strontium nicht im Verhältnis 1:1 eine Erhöhung der Knochenmasse (des Mineralgehaltes) widerspiegelt.

Unsere Berechnungen erklären auch die tierexperimentellen Ergebnisse von Neufeld und Boskey (23), dass die Röntgenabsorption bei mit Strontium behandelten Tierknochen ansteigen muss, während deren Aschegewicht abgenommen hat. Wie später ausgeführt wird (S.24), wird nämlich die Größe der Apatitkriställchen in vivo infolge des Einbaus von Strontium in das Kristallgitter so beeinflusst, dass im Kaninchenknochen die Ausmaße der Mineralteile im Vergleich zu reinem Kalziumhydroxylapatit um etwa 6% kleiner werden.

Bei 10% kompetitiver Substitution des Kalziums durch Strontium sind es sogar fast 50% (6). Bei kleineren Dimensionen der Apatitkristalle und deren größerer Röntgenabsorptionsfähigkeit nach dem Einbau von Strontium muss das gemessene Verhältnis von Röntgendichte zu Knochenaschegehalt bei den behandelten Tieren im Vergleich zu den unbehandelten zunehmen. So müssen wir schließen, dass „die Kompensation für den Strontiumgehalt bei Untersuchungen des menschlichen Knochens in vivo mit zur Verfügung stehenden DEXA-Geräten nur vollzogen werden kann, wenn Knochenbiopsien von einer repräsentativen Stelle entnommen werden“ (6), um die Strontiumkonzentration im Knochen zu bestimmen.

Aus unseren Berechnungen geht auch hervor, dass ein Korrekturfaktor zur exakten Bestimmung der Knochenmasse nach Strontiumbehandlung schwerlich wegen der nie ganz sicher zu bestimmenden Ausgangsgrößen (Resorptionsmenge, Knochenmasse zu Beginn der Behandlung, Elimination durch die Nieren u.a.) bestimmt werden kann, ganz abgesehen von der Unsicherheit in Bezug auf die Compliance der Patienten, die auch den Endwert der BMD beeinflusst. Unseren Berechnungen legten wir konstruierte Idealwerte zugrunde, die vor allem das Prinzipielle deutlich

machen sollten. Dabei sei noch einmal hervorgehoben, dass die von uns hier eingesetzten Größenvariablen jeweils so bestimmt worden waren, dass sie eher eine Tendenz zu einem weniger deutlichen Ergebnis bewirkten.

Wir können also die optimistische Sichtweise von Marie et al. (18) nicht teilen, dass die von diesen Autoren beschriebene Erhöhung der Knochendichte nach Strontiummedikation in der densitometrischen Bestimmung einer realen Zunahme der Knochenmasse entspricht. Die von Felsenberg (8) berichtete Erhöhung der BMD-Werte bis zu 14,7% nach drei Jahren erklärt sich zum überwiegenden Teil durch die verstärkte Röntgenabsorption des Strontiums nach dessen Einlagerung ins Knochenmineral.

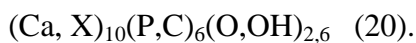
IV. Zum Einfluss von Strontium auf das Knochenmineral in vivo

IV.1. Methode

IV.1.1. Knochenmineral

Fragen zum Kristallcharakter des Knochenminerals bezüglich Kristallgröße und Kristallinität lassen sich am besten mit der Methode der Röntgendiffraktometrie beantworten.

Die Art der anorganischen Kriställchen im Knochen kennen wir. Es handelt sich um einen Apatit der Bruttoformel $(\text{Ca, Sr, Mg})_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH, F})_2$. Mit zunehmendem Alter werden mehr Karbonatanteile in die Positionen des Phosphats eingeführt, so dass dann unter Berücksichtigung der elektrischen Neutralität im Kristall folgende Formel anzunehmen ist:



Diese letzte Gegebenheit wäre ohne Interesse für uns, wenn nicht der molare Kalzium/Phosphat-Quotient bisweilen zur Abschätzung des Strontiumgehaltes herangezogen würde. Beim Calciumhydroxylapatit $(\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2)$ beträgt er 1,67. Die Bestimmung dieses Quotienten wäre also ohne Bedeutung im Zusammenhang mit den relativen Konzentrationsverhältnissen im Apatit.

IV.1.2. Röntgendiffraktometrie

Was die Methode der Röntgendiffraktometrie anlangt, muss auf die Literatur verwiesen werden (1),(13),(21). Es kann hier nur grob das Prinzipielle beschrieben werden.

Ein Teil der in einen Kristall einfallenden Röntgenwellen wird an den Netzebenen des Kristalls reflektiert und im Einfallswinkel θ (Theta) zu den Netzebenen wieder abgelenkt (Abb.2).

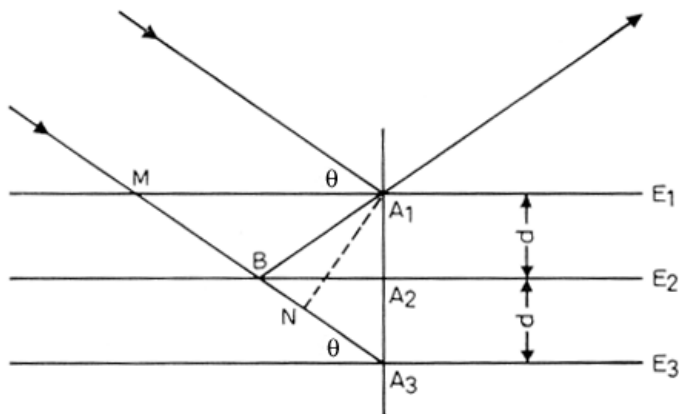


Abb.2 Reflexion von Röntgenstrahlen an einer Netzebenenschar (nach Allmann)

Wenn der Gangunterschied zwischen den an benachbarten Netzebenen reflektierten Wellen ein ganzzahliges Vielfaches der Wellenlänge λ beträgt, findet Interferenz statt. Die Bedingung, dass Reflexion stattfindet, lautet:

$$2d \cdot \sin \theta = n \cdot \lambda$$

d = Netzebenenabstand im Kristall

λ = Wellenlänge des verwendeten monochromatischen Röntgenstrahls

θ = Winkel des reflektierten Röntgenstrahls an der Netzebene, Glanzwinkel genannt

n = eine ganzzahlige Zahl, die bei Pulveraufnahmen außer Acht gelassen werden kann.

IV.1.3. Kristallinität

Die Kristallinität lässt sich im Diffraktogramm an den folgenden Merkmal bestimmen:

1. An der Anzahl der Reflexe im Röntgendiffraktogramm: bei abnehmender Kristallinität verschwinden immer mehr Reflexe im Untergrund.
2. An der Höhe der Reflexe: je höher, desto kristalliner.
3. An der Breite der Reflexe : je schmaler, desto kristalliner die Substanz.

Die Abschätzung der Kristallitgröße erfolgt mit der Scherrer-Formel:

$$t = \frac{K \cdot \lambda}{\beta \cdot \cos \theta} \quad ; \quad \beta = \sqrt{B^2 - \beta_0^2}$$

t = Kristallitgröße

K = 0,89, kann hier unberücksichtigt bleiben, weil in unserm Falle nicht die absolute Teilchengröße bestimmt wurde, sondern nur die relative im Vergleich zwischen den unbehandelten einerseits und behandelten Tieren andererseits.

θ = Glanzwinkel

λ = verwendete Röntgenstrahlung, hier 1,54 Å

β = effektive Verbreiterung der Halbwertsbreite in 2θ eines Reflexes auf den Diagrammen (Abb.3), gemessen in rad

B = Halbwertsbreite

β_0 = gerätebedingte Halbwertsbreite ($\sim 0,1^\circ$ in 2θ). Ist $B > 5 \beta_0$, so kann der Einfluss von β_0 vernachlässigt werden.

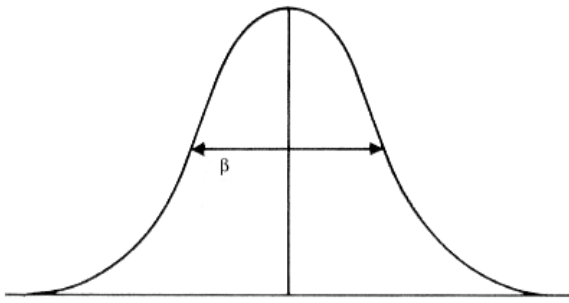


Abb.3 Halbwertsbreite eines Reflexes (markiert durch Gerade mit Pfeilen) (21)

IV.1.4. Probengewinnung

Sechs Kaninchen mit einem Körpergewicht von $1 \text{ kg} \pm 0,12$ erhielten 5x in der Woche für ein halbes Jahr täglich $7,25 \text{ mg SrCl}_2$, aufgelöst in Wasser, per os über eine Schlundsonde. Dieses entspricht 4 mg Strontium pro Tag und insgesamt 520 mg ($5,9 \text{ mmol}$). Davon gelangen wenigstens 4% in den Knochen (27), das sind $0,24 \text{ mmol}$ in 6 Monaten. Danach wurden die Tiere euthanasiert und die proximalen Tibiae entnommen^c.

IV.1.5. Probenaufarbeitung

Die gewonnenen Metaphysen wurden nach Entfettung bei $105 \text{ }^\circ\text{C}$ vom Absorptions- bzw. Kristallwasser befreit. Die so vorbehandelten Knochen wurden in einer Achat-Kugelmühle zu feinsten Staub zermahlen und dann röntgenographisch mit dem Guinier-Diffraktometer untersucht.

^c Diese Untersuchungen wurden 1976 durchgeführt. Die Verfütterung besorgte Herr Terloin, der damalige Tierpfleger der Chirurgischen Universitätsklinik Bonn. Zu dieser Zeit waren Genehmigungen durch die Ethikkommission noch nicht erforderlich. Die Untersuchungen wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft finanziell unterstützt („Biominalisation Bonn“).

IV.1.6. Diffraktometerverfahren

Beim Diffraktometerverfahren nach Guinier befindet sich das zu untersuchende Präparat auf dem Mantel eines Zylinders, auf den die entstehenden Frequenzen fokussiert werden. Fährt man mit dem Zählrohr in gekoppelter Bewegung in konstanter Geschwindigkeit um das Präparat, erhält man je nach Natur der Probe entsprechende Reflexionsmaxima. Diese in der Kamera aufgenommenen reflektierten Röntgenstrahlen werden auf einem mit der Kamera synchronisierten Schreiber graphisch dargestellt (1), (13).

IV.2. Ergebnisse

IV.2.1. Diffraktogramme

Schon auf den ersten Blick sind die Unterschiede hinsichtlich Zahl, Höhe und Breite der einzelnen Reflexe auffallend, wobei allerdings berücksichtigt werden muss, dass im einen Falle (Abb. 5 mit Strontium behandelter Apatit) die θ -Werte in doppelter Breite aufgezeichnet sind.

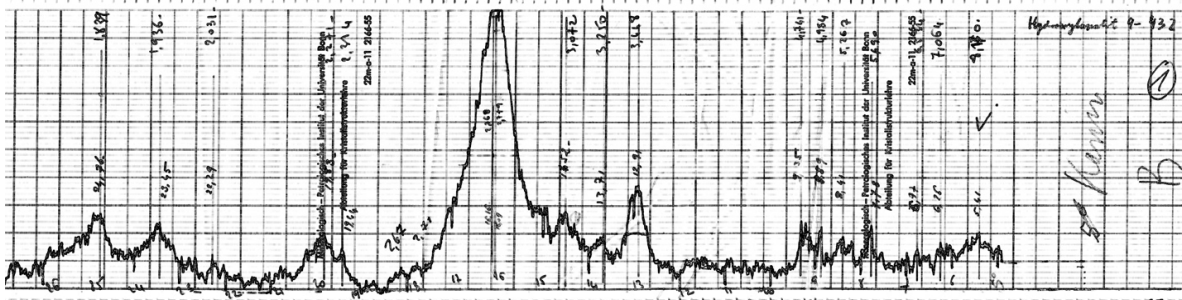


Abb.4 Röntgendiffraktogramm: Apatit ohne Strontiumbehandlung (1 θ -Darstellung)

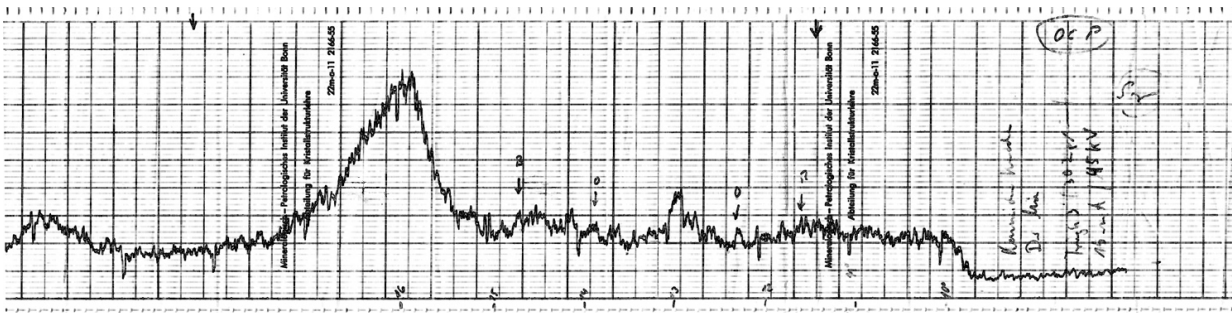


Abb.5 Röntgendiffraktogramm: Apatit nach Strontiumbehandlung (2θ -Darstellung)

Die im Vergleich zu den unbehandelten Tieren aufgenommenen Diffraktogramme ergaben ausnahmslos linienarme Bilder mit breiten, verwaschenen Interferenzen, die am ehesten einer Apatitphase zuzuordnen waren. Die beobachteten Gitterkonstanten wiesen auf einen Kristall hin, bei dem ein Teil des Kalziums durch Strontium substituiert war.

In Tab .1 sind die von uns gefundenen Reflexe denen des reinen Hydroxylapatits gegenübergestellt.

IV.2.2. Kristallinität

Der Hydroxylapatit des unbehandelten Knochens ist nicht nur reflexreicher, sondern seine Reflexe sind höher und schmaler, ein Zeichen der größeren Kristallinität.

IV.2.3. Kristallitgröße

Die Halbwertsbreite β des Reflexes bei $2\theta = 32^\circ$ ist deutlich größer bei den behandelten Tieren als bei den unbehandelten (Tab.2).

Unter Anwendung der Scherrer-Formel (s. S.21) ergibt sich für das mit Strontium behandelte Tier eine Durchschnittsgröße von 48 \AA und für das unbehandelte 51 \AA .

Der Unterschied beträgt also etwa 6%.

Tab.1 Vergleich von Röntgenpulverdiagrammen mehrerer Hydroxylapatite (mit 10% Sr aus Pulverdatei PDF 89-5631; 2 θ – Werte für CuK α – Strahlung)

Unbehandelter Knochen im Idealfall		Strontium-Knochen	Hydroxylapatit (PDF 9-432)				Hydroxyl-Apatit (10% Sr)
d	I	d	d	hkl	I	2 θ	2 θ
18,6	5						
9,2	5						
8,1	5		8,17	100	12	10,8	10,8
7,5	5						
6,5	5						
5,5	5						
5,3	5		5,26	101	6	16,9	16,8
4,7	5		4,72	110	4	18,8	18,8
4,24	5		4,07	200	10	21,8	21,75
3,8	5	3,88	3,88	111	10	22,9	22,8
3,7	5	3,55					
3,42	10	3,48	3,44	002	40	25,9	25,8
			3,17	102	12	28,15	28,05
3,10	5	3,04	3,08	210	18	29,0	28,9
2,96	5						
2,90	5						
2,82	100	2,83	2,814	211	100	31,8	31,75
2,77	100		2,778	112	60	32,2	32,1
2,71	100		2,720	300	60	32,9	32,9
2,67	5						
2,60	5		2,63	202	25	34,1	34,0
2,56	5						
2,49	5						
2,25	10	2,35	2,262	310	20	39,85	39,75

Tab. 2 Auf den Halbwertsbreiten basierender Vergleich der Kristallitgrößen von unbehandeltem zu mit Strontium substituiertem Knochenmineral

Kristallitgröße (KG)	
Unbehandeltes Tier	Mit Strontium behandeltes Tier
$\beta = 1,8^\circ = 0,0314 \text{ rad}$	$\beta = 1,91^\circ = 0,0333 \text{ rad}$
KG= 51 Å	KG= 48 Å
$\Delta = 3 \text{ Å} = 6\%$	

IV.3. Diskussion

Das Wachstum und die Größe der apatitischen Einzelkristallite im Knochen werden begrenzt durch die Ausmaße der Kollagenstruktur, in welche die Kriställchen eingebettet oder angelagert werden, durch die Dimensionen der atomaren Bausteine des Minerals selbst, gemessen in Ionenradien, und durch die Bedingungen in der Ausgangslösung, wozu Sättigungsgrad und Hemmfaktoren gehören, beispielsweise Schutzkolloide. Dass auch Strontium-Ionen zu den Hemmfaktoren der Apatitbildung in vitro gehören, ist seit 1969 bekannt (2).

Der einzelne Kristall im Knochen hat einen nadelförmigen Habitus, der im Durchschnitt ca. 320 – 362 Å in der Längsrichtung und ca. 50 Å in der Breite misst (12). Für unsere Belange genügt es, von einer Art Vergleichsgröße auszugehen, die sich mittels der Scherrer-Formel röntgendiffraktometrisch bestimmen lässt. Diese Größe bemisst sich im nativen und unbehandelten Knochen unter Berücksichtigung des Faktors 0,89 der Scherrer-Formel auf etwa 90 Å (21) und ist am ehesten als die dritte Wurzel aus dem Kristallvolumen zu verstehen. Sie entspricht also nicht einer einzelnen Dimension oder der absoluten Teilchengröße. Sie dient speziell für unsere Belange lediglich als ein relatives Vergleichmaß für die Unterschiede zwischen den Ausmaßen der einzelnen Kristalle verschiedenartiger Knochen.

Dabei ist noch zu beachten, dass die so bestimmte Größe das Ausmaß eines Kristalliten ist, und nicht das eines Partikels, denn ein Partikel kann aus mehreren Kristalliten bestehen (11).

Die Kristallitgröße der mit Strontium gefütterten Kaninchen fand sich eindeutig unterhalb derer der unbehandelten Tiere. Der Unterschied betrug wenigstens 6%. Dieser Wert stimmt in der

Tendenz überein mit den Größenverhältnissen, die Christoffersen et al. (6) im Transmissions-Elektronenmikroskop beobachteten: nach einem Strontiumeinbau von 10% fanden sich in vitro Kriställchen, die nur noch etwa halb so groß waren wie die des reinen Hydroxylapatits. Diese Größenverminderung ist keine Überraschung und theoretisch geradezu voraussagbar. Denn der Ionenradius des Strontiums ist um 18% größer als der des Kalziums; und der Ionenradius bestimmt unter anderem, in wieweit Gitterbausteine (Ionen) einander im Kristall ersetzen können. Sie dürfen im allgemeinen nicht mehr als 10% bis maximal 15% voneinander abweichen, wenn sie einander diadoch und isomorph ohne größere nachfolgende Verzerrung im Gitter vertreten sollen. Der Diadochie, der gegenseitigen Austauschbarkeit der Ionen, Kalzium und Strontium also, sind im Apatitgitter Grenzen gesetzt. Insbesondere müssen die entstehenden Mischkristalle fragiler sein und die Einbauten von Strontium das Gitter verzerren. Genau dieses konnten Christoffersen et al. (6) nachweisen, indem sie fanden, dass die Ausmaße der Gitterkonstanten, der Elementarzellen also, nach dem Einbau von Strontium um ein wenig größer waren, als im reinen Hydroxylapatit, ein Befund, der schon spätestens seit 1973 bekannt ist (20) und den unsere Ausmaße der d-Werte tendenziell auch bestätigen.

Die kleineren Ausmaße und vielleicht auch eine größere Fragilität der Strontiumapatitkristalle bringen es mit sich, dass sie auch leichter löslich sein müssen; denn: je kleiner ein Kristall, desto größer seine relative Oberfläche und somit seine relative Angriffsfläche für die Flüssigkeit der Umgebung. Die geringere biologische Halbwertszeit von Strontium (1100 bis 2000 Tage) im Vergleich zu Kalzium (ca. 2800 Tage) mag zum Teil hierin ihre Erklärung finden. Die größere Löslichkeit des Strontiumminerals hat bereits Oehme 1910 am wachsenden Hund beschrieben (25).

Die Untersuchung von LeGeros et al. (15) bestätigt experimentell die genannten theoretischen Überlegungen: Die diadoche Substitution von Kalzium durch Strontium verursacht eine Expansion des Kristallgitters und eine Erhöhung der Löslichkeit. Also: um 10% durch Strontium substituierter Hydroxylapatit ist unter physiologischen Bedingungen instabiler als reiner Hydroxylapatit, obwohl die Adsorption von Strontium allein auf Kristalloberflächen, also ohne Einbau in das Innere des Gitters, die Dissolution der Knochenkristalle soll hemmen können (15). Neufeld und Boskey (23) berichteten, dass in Gegenwart von Strontium die Kalzium-Aufnahme in mineralisierende Zellkulturen und das Aschegewicht abnahmen. Auch diese Phänomene mögen in der verminderten Einzellkristallgröße der Strontium-substituierten Apatitminerale ihre Erklärung finden. Bei der Einlagerung von Kalzium in die Kollagenmolekel schrumpfen diese

um 6% (22). Diese Schrumpfung bewirkt allein das Kalzium durch Spaltung der Polypeptidketten des Kollagens (31).

Spekulativ könnte man also annehmen, dass ein verminderter Kalzium/Strontium-Quotient das Kollagen weniger schrumpfen lässt und damit das Verhältnis der organischen zu der anorganischen Phase quantitativ verändert. Aber auch: wenn die anorganischen Kriställchen um fast die Hälfte unter dem Einfluss von Strontium kleiner geblieben sind, könnte dieser Schrumpfungsprozess unvollständig sein und das Verhältnis von Kollagen zum Kalziumphosphat erhöht bleiben. Vor allem aber würden die kleineren Kristallite im Kollagen nicht den Raum ausfüllen, der der normalen Apatitgröße entspricht.

Hier auch könnte die Erklärung dafür liegen, dass die Röntgenbilder der Tibiae der mit Strontium behandelten Ratten lokalisierte Areale verminderter Dichte aufwiesen (23) und dieses, obwohl Strontium eine deutlich höhere Röntgenabsorptionsfähigkeit bewirkt als Kalzium. Inwieweit auch eine Beeinflussung der Knochenzelltätigkeit hier mit im Spiele ist, ist allerdings durch uns nicht zu entscheiden.

Schon die ersten uns bekannten tierexperimentellen Untersuchungen mit Strontium zeigten ganz ähnliche Befunde. Die Verfütterung von Strontiumphosphat an Hunde ergab ein der Rachitis morphologisch sehr ähnliches Krankheitsbild mit reichlichem osteoiden Gewebe im gesamten Skelett (25). Andererseits entwickelten sich an den mechanisch besonders beanspruchten Knochenabschnitten mächtige periostale Auflagerungen. Nicht unähnliche Bilder sah Lehnerdt 1910 und 1913 (16),(17) unter kalkarmer Nahrung und Zugabe von Strontiumsalzen. Es entwickelte sich zwar sogar mehr „Knochengewebe“ als normal; dieses aber blieb unverkalkt. Es kam zum Auftreten charakteristischer Strontiumschichten, ähnlich denen bei der Phosphor-Sklerose. Im Unterschied zu dieser aber blieben diese Schichten unverkalkt, solange das Strontium gegeben wurde, verkalkten aber nach genügender Kalziumzufuhr.

So ganz leicht sind diese Befunde im ganzen nicht zu deuten; auf jeden Fall ist ihnen aber gemeinsam, dass Strontium zu rachitisähnlichen Veränderungen führen kann und dieses wahrscheinlich auf Grund einer kompetitiven (diadochen) Substitution des Kalziums mit konsekutiver Verminderung der anorganischen kristallinen Substanzen im Knochen.

Selbstverständlich ist es durchaus möglich, dass die genannten Effekte auch auf einen durch Strontium herabgesetzten Kalziumstoffwechsel zurückzuführen sind, wie Bronner et al. (5) vermuten. Das schließt nicht aus, dass ,wenn Strontium Calcium ersetzt, diese Wirkung eintritt

und bei höheren Einnahmedosen eine Art Rachitis entsteht, mit geschwächter Knochenbildung und verminderter Mineralisation.

Unter all diesen Aspekten und unter Berücksichtigung der beschriebenen Daten muss es verwundern, das Marie et al. (18) meinen, dass strontiumhaltige Kristalle stabiler sein sollen und eine regelmäßige Struktur als reine Kalziumapatite zeigen. Die Größe der Kristallite soll durch Strontium nicht beeinflusst werden. In-vitro-Untersuchungen von Koutsoukos et al. (14) und Christoffersen et al. (6) und unsere tierexperimentellen Befunde können dieses nicht nur nicht bestätigen, sondern weisen geradezu in die entgegengesetzte Richtung. Es ist auch nicht erklärlich, wie die Aufnahme von Strontium in den Karbonatapatit zu einer Verbesserung der Kristallinität führen soll (18). Höhere Kristallinität ist gekennzeichnet durch eine geringere Abweichung vom ungestörten dreidimensional-periodischen Gitterbau, geringere Kristallinität durch Verzerrung des Gitters und Veränderungen der Orientierung und der Abstände der reflektierenden Netzebenen, was zu einer Verbreiterung der Röntgenreflexe führt. Auch die Intensität der abgebeugten Strahlung wird beeinflusst (Extinktions-Effekte). Genau diese Erscheinungen haben unsere Beugediagramme und die Ergebnisse der Untersuchungen von Christoffersen et al. (6) gezeigt. Erklären können wir uns diese Diskrepanzen zu Marie et al. (18) nicht, auch nicht den Widerspruch der sich aus der Erklärung der Autoren für die von Christoffersen et al. (6) gewonnen Befundergebnisse ergibt. Marie et al. (18) interpretieren nämlich die durch Strontium herbeigeführten Änderungen der Apatitgitterstruktur, die Bremsung des Kristallwachstums und die vermehrte Löslichkeit des Kristalls, welche Christoffersen et al. (6) beschrieben, damit, dass deren Untersuchungen eine sehr hohe Substitutionsrate von Kalzium durch Strontium, nämlich etwa 100%, zugrunde gelegen habe. Tatsächlich aber betrug die Substitutionsrate, welche die genannten Veränderungen bewirkte, gerade mal 10 mol% (siehe Christoffersen et al. (6); Text zu Figure1 dort). Auch in unseren In-vivo-Untersuchungen lag die Substitutionsquote bei deutlich weniger als 10%, nach grob überschlägigen Berechnungen bei 0,2 mol%. Beim Menschen sind es nach drei Jahren Behandlung mit täglich 2g Strontium-Ranelat 1 mol%. Daraus ist zu folgern, dass auch beim Menschen mit den hier beschriebenen Effekten zu rechnen ist.

Selbstverständlich können unsere Untersuchungsergebnisse weder zu möglichen Veränderungen der Knochenfestigkeit durch den Strontiumeinbau Stellung nehmen, noch zu einer möglichen anabolen, die Knochenbildung anregenden Fähigkeit des Strontiums. Vermuten aber darf man sehr wohl, dass die Knochenstabilität durch den Einbau von Strontium nicht erhöht wird.

V. Zusammenfassung

Trotz bekannter biologischer Folgeerscheinungen auf den Organismus wurde in der Vergangenheit wiederholt der Einsatz von Strontium in der Osteoporosetherapie versucht. In den letzten Jahren hat nun Strontium erneut eine Bedeutung für die Osteoporosebehandlung bekommen. In jüngeren Untersuchungen wurde nach einer dreijährigen Behandlung mit Strontium eine überraschend starke Zunahme der Knochendichte in der BMD-Messung beschrieben. Unter Zugrundelegung bereits bekannter pharmakokinetischer Daten, röntgenphysikalischer Tatsachen und kristallographischer Gegebenheiten wurde mittels mathematischer Funktionen der Einbau von Strontiumionen in das Knochenmineral bei bekannter therapeutischer Dosierung berechnet. Diese Werte dienen zur Grundlage der Bemessung der zu erwartenden höheren Röntgenabsorption, die allein dem eingelagerten Strontium zuzuordnen wäre, und sich in der veränderten Knochendichtemessung widerspiegelt. – Nach 3 Jahren Behandlung mit 3×10^{-4} mol Strontium täglich (2g Strontium-Ranelat) haben etwa 0,238 mol des Strontiums die Positionen des Kalziums bei konstant gehaltener Knochenmasse besetzt. Das bedeutet, dass bei einer Knochengesamtmenge von 3,2 kg einer osteoporotischen Frau der Prozentsatz des BMD-Wertes, der allein auf der Röntgenabsorption durch Strontium beruht, mit 7-8% zu veranschlagen ist. Biologische Folgeerscheinungen der Strontiumtherapie sind seit Jahrzehnten bekannt. Schon frühere In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass unter dem Einfluss von Strontium die Kristallinität präzipitierender Apatitkristalle und deren Einzelgrößen kleiner bleiben: Es kommt zur Verzerrung des dreidimensionalen Kristallgitters, zur Abnahme der Kristallgröße und zu einer stärkeren Unterschiedlichkeit der Elementarzellen. Unsere In-vivo-Untersuchungen sollten klären, ob im Tierversuch die Verfütterung von Strontium zu ähnlichen Veränderungen des Kristallcharakters des Knochenminerals führt, wie sie in-vitro beschrieben wurden. Unsere Kaninchen weisen nach 6 Monate langer täglicher Verfütterung von 5,9 mmol Sr diese Veränderungen ebenfalls auf: die Größe der Kriställchen war wenigstens um 6% kleiner als die der unbehandelten Tiere, und die Peaks in den Röntgendiffraktogrammen waren weniger zahlreich und in ihrer Höhe kleiner. Es ist nicht auszuschließen, dass diese Untersuchungsergebnisse mit zu der Erklärung beitragen, warum nach Strontiumverabreichung bei Hunden lokalisierte Areale verminderter Dichte im Röntgenbild und histologisch vermehrt osteoidartiges Gewebe gefunden wurden.

VI. Literaturverzeichnis

1. Allmann R. Röntgen-Pulverdiffraktometrie. Köln: Sven von Loga; 1994: 8-12
2. Bachra BN, Fischer HRA. The effect of some inhibitors on the nucleation and crystal growth of apatite. *Calcif Tissue Res.* 1969 ; 3 : 348-357
3. Blumsohn A, Morris B, Eastell R. Stable strontium absorption as a measure of intestinal calcium absorption : comparison with the double-radiotracer calcium absorption test. *Clin Sci.* 1994 ; 87 : 364-368
4. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Tsouderos G, Meunier PJ. Strontium distribution and interactions with the bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res.* 1996 ; 11 : 1302-1311
5. Bronner F, Aubert JP, Richelle LJ, Saville PD, Nicholas JA, Cobb JR. Strontium and its relation to calcium metabolism. *J Clin Invest.* 1963; 42: 1095-1104
6. Christoffersen J, Christoffersen MR, Kalthoff N, Bärenholdt O. Effects of strontium ions on growth and dissolution of hydroxyapatite and bone mineral detection. *Bone.* 1997 ; 20 : 47-54
7. Courant R. Vorlesungen über Differential- und Integralrechnung. Bd 1. Heidelberg, New York: Springer; 1954: 98
8. Felsenberg D. Diskussionsbeitrag zu Strontiumranelat zur Behandlung von Patienten mit manifester Osteoporose: die Ergebnisse der SOTI und TROPOS- Studie. München, 21.2.2004. Unveröffentlicht.
9. Fullmer CS, Wasserman RH. Bovine intestinal calcium-binding protein : cation-binding properties, chemistry and trypsin resistance. In : Wasserman RH et al. Eds. Calcium-binding proteins and calcium function. New York : North Holland ; 1977 : 303-312
10. Glaser R. Biophysik. Stuttgart: Gustav Fischer; 1986: 344-350
11. Henry NFM, Lipson H, Wooster WA. The interpretation of x-ray diffraction photographs. London: Mac Millian & Co Ltd; 1961: 31
12. Jackson SA., Cartwright AG, Lewis D. The morphology of bone mineral crystals. *Calcif Tissue Res.* 1978; 25: 217-222
13. Kleber W. Einführung in die Kristallographie. Berlin: VEB Verlag Technik; 1983: 306-324

14. Koutsoukos PG, Naucollas GH. Influence of strontium ion on the crystallization of hydroxyapatite from aqueous solution. *J Phys Chem.* 1981; 85 : 2403-2408
15. LeGeros RZ. Calcium phosphates in oral biology and medicine. Basel: S Karger; 1991: 99 und 147-149
16. Lehnerdt F. Zur Frage der Substitution des Calciums im Knochensystem durch Strontium. *Beitr Path Anat.* 1910; 47: 215-245
17. Lehnerdt F. Der Einfluß des Strontiums auf die Entwicklung des Strontiums auf die Entwicklung des Knochengewebes wachsender Tiere bei verschiedenem Kalkgehalt der Nahrung. *Z gesamte exp med.* 1913; 1: 175-266
18. Marie PJ, Ammann P, Boivin G, Rey C. Mechanism of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69: 121-129
19. McCaslin FE, Janes JM. The effect of strontium lactate in the treatment of osteoporosis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1959; 34: 329-334
20. McConnel D. Apatite. Wien, New York: Springer; 1973: 22-47 und 88
21. Münzenberg KJ. Untersuchungen zur Kristallographie der Knochenminerale. Biomineralisation. *Forschungsberichte der Akademie der Wissenschaften und der Literatur.* Mainz 1970; 1: 67-100
22. Münzenberg J, Rössler H. Physikalische Veränderungen des Callusgewebes durch Knochenmineraleinlagerung. In: Matzen PF. *Callus.* Halle (S): Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina; 1976: 257-262
23. Neufeld EB, Boskey AL. Strontium alters the complexed acidic phospholipid content of mineralizing tissues. *Bone.* 1994; 15: 425-430
24. Neuman WF, Neuman MW. *The chemical dynamics of bone mineral.* Chicago: The University of Chicago Press; 1958: 90-91
25. Oehme C. Über den Einfluß von Strontiumphosphat auf das Knochenwachstum bei kalkarmer Kost. *Beitr Path Anat.* 1910; 49: 248-283
26. Omdahl JL, DeLuca HF. Rachitogenic activity of dietary strontium. I. Inhibition of intestinal calcium absorption and 1,25-dihydroxy-cholecalciferol synthesis. *J Biol Chem.* 1972; 247: 5520-5526
27. Papworth D, Vennart J. Retention of ⁹⁰Sr in human bone at different ages and the resulting radiation doses. *Physics Med Biol.* 1973; 18: 169-186

28. Schenker E, Courtin B, Perault-Staub AM, Milhoud G, Staub JF. Kinetic aspects of bone strontium in man. *Calcif Tissue Int.* 1999; 64; Suppl 1: 70-84
29. Slat B, Kostial K, Harrison GE. Reduction in absorption and retention of strontium in rats. *Health Phys.* 1971; 21 : 811-814
30. Sobel AE, Hanok A. Calcification. VII. Reversible inactivation of calcification in vitro and related studies. *J Biol Chem.* 1952; 197: 669-685
31. Urist MR, Abernthy JL. Effects of calcium ion upon structure and calcifiability of tendon. *Clin Orthop.* 1967; 51: 255-274
32. Vaughan JM. *The physiology of bone.* Oxford: Clarendon Press; 1975: 143

VII. Anhang

VII.1. Danksagung

Bei Herrn Prof. Dr. med. K. J. Münzenberg möchte ich mich herzlichst für die freundliche Überlassung des Promotionsthemas und die in jeder Hinsicht hervorragende, engagierte und motivierende Betreuung bedanken.

Herrn Prof. Dr. W. Alt, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät der Universität Bonn, danke ich für wertvolle mathematische Hinweise.

VII.2. Lebenslauf

Julian Günter Johannes Meßler

geboren am : 24. November 1978
in: Köln
Konfession: röm. Katholisch
Eltern: Dr. med. Ulrike Meßler, geb. 04.02.1953, Ärztin
 Prof. Dr. med. Heinrich Meßler, geb. 24.02.1950, Arzt

Schulischer und beruflicher Werdegang:

1985 bis 1989	Grundschule Caesarstrasse Köln
1989 bis 1992	Erzbischöfliches Irmgardisgymnasium Köln
1992 bis 1998	Gymnasium Bischöfliche Marienschule Mönchengladbach
08. August. 1998	Abitur Marienschule Mönchengladbach
1998 bis 1999	Wehrdienst als Sanitätssoldat
April 1999	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität zu Köln
April 2001	Ärztliche Vorprüfung Köln
April 2002	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2004	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
30. Mai. 2005	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in Köln
02. Juni.2005	Approbation als Arzt
seit dem 01. Juli. 2005	Assistenzarzt in der chirurgischen Abteilung des St. Irmgardis Krankenhauses Viersen / Süchteln
Köln, den 23.11.2005	Julian Meßler