

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Das Knochenmaterial: Ein
Nano-Komposit aus Mineral und
Kollagen**

Fratzl-Zelman N, Misof BM

Roschger P

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2011; 18 (3), 110-117

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. b. b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Das Knochenmaterial: Ein Nano-Komposit aus Mineral und Kollagen

N. Fratzl-Zelman, B. M. Misof, P. Roschger

Kurzfassung: Eine wesentliche Aufgabe des Knochens ist seine Stützfunktion für den Körper. Die dafür notwendigen mechanischen Eigenschaften erhält der Knochen durch seinen komplexen hierarchischen Aufbau. Makroskopisch unterscheidet man Geometrie und die innere Architektur im spongiösen und im kompakten Knochen (Röhrenknochen). Das Knochenmaterial selbst ist aus komplexen Strukturen bis zur Größenordnung von wenigen Nanometern aufgebaut. Auf der untersten Ebene ist die Knochenmatrix ein Kompositmaterial aus 2 Komponenten mit ganz unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften. Es besteht aus langen elastischen Fasern aus Typ-I-Kollagenfibrillen, in die harte 2–4 Nanometer dicke Kalziumphosphatpartikel eingelagert sind. Für die mechanische Kompetenz dieses Materials spielen viele Faktoren eine Rolle. Abweichungen z. B. im Aufbau oder bei der Quervernetzung der Kollagenmoleküle sowie in der Form, Größe und Anordnung der Mineralpartikel bewirken Veränderungen der mechanischen Eigenschaften. Wesentlich bestimmt auch der Grad der Mineralisierung die Elastizität (Steifigkeit) des Knochenmaterials. Bei Knochenkrankungen können die beschriebenen Veränderungen im Knochenmaterial zu einem erhöhten Frakturrisiko führen. In vielen

Fällen ist es daher wichtig, zusätzlich zu den biochemischen Parametern und der klinischen DEXA-Knochendichtemessung eine Knochenbiopsie des betroffenen Patienten zu untersuchen. Neue methodische Ansätze erlauben es, gezielt bestimmte hierarchische Ebenen des Materials zu überprüfen und die Auswirkungen von Erkrankungen auf das Knochenmaterial zu erfassen. Diese Information ist nicht nur für das Verstehen verschiedenster Erkrankungen generell notwendig, sondern kann auch zur Bestimmung des Frakturrisikos und für die Therapieentscheidung für den einzelnen Patienten wichtig sein.

Schlüsselwörter: Hierarchischer Aufbau, Knochenmaterial, Knochenbiopsie, Mineraldichteverteilung, Mineralpartikel, Kollagen

Abstract: Bone Material: A Nanocomposite of Mineral and Collagen. One essential function of bone is its mechanical support for the body. The required mechanical performance is achieved by a complex hierarchical structure. At the macroscopic level, one can distinguish between geometry and inner architecture of trabecular and compact bone. At the lower hierarchical levels the bone matrix is a composite material consisting of 2 components with very different mechanical properties: long elastic

fibrils of type I collagen into which stiff 2–4 nanometer thick calcium phosphate particles are embedded. The mechanical competence of this material depends on many factors. For example abnormalities of the collagen molecule or cross-links as well as the shape, size and arrangement of the mineral particles affect the mechanical properties. An essential determinant of bone stiffness is the degree of mineralization of the bone matrix. Bone disorders can affect different hierarchical levels of the bone material and consequently cause bone fragility. For the diagnosis, it is therefore often useful to analyze a bone biopsy sample in addition to the measurement of biochemical parameters and DXA bone mineral density. Considerable progress in the technical capabilities allows specific insights into the material properties at different hierarchical levels. This provides a better understanding of pathophysiological mechanisms and the effects on bone structure of specific disorders and might further be helpful to predict fracture risk and support therapy decision. **J Miner Stoffwechs 2011; 18 (3): 110–7.**

Key words: hierarchical structure, bone material, bone biopsy sample, bone mineralization density distribution, mineral particle, collagen

■ Einleitung

Die herausragende Aufgabe des Knochens ist seine mechanische Stützfunktion für den Körper. Weiters kommt dem Knochen noch eine wichtige Rolle als Schutz der inneren Organe sowie als Ionenreservoir vor allem für Kalzium und Phosphat, als Ort der Blutbildung und in der Sekretion von Botenstoffen zu.

Der Knochen ist nach dem Prinzip der Leichtbauweise gebaut: Maximale Festigkeit bei minimalem Einsatz von Baumaterial. Dies wird im Besonderen durch einen komplexen hierarchischen Aufbau erreicht [1]. Das Baumaterial des Knochens ist ein Nano-Komposit, eine Kombination bzw. ein Verbund aus einem weichen und zähen Material (Typ-I-Kollagenfibrillen) und einem harten und spröden Material (Kalziumphosphatkristalle, dem Hydroxylapatit). Das Prinzip ist ähnlich wie beim Stahlbeton, eine Kombination aus Stahlstäben und Beton, aber

auf einer Größenskala von Nanometern. Im Unterschied zu technisch hergestellten Gegenständen aus Kompositmaterial ist der Knochen ein Organ, das die Fähigkeit besitzt, sich dynamisch durch ständigen Auf- und Abbau seines Materials zu verändern. Spezialisierte Zellen auf der Knochenoberfläche sowie innerhalb der Knochenmatrix bilden ein zusammenhängendes Netzwerk, das dem Knochen hilft, sich veränderten mechanischen Situationen ständig anzupassen und nach einem Bruch wieder zu heilen. Es ist heute allgemein anerkannt, dass ein alters- und/oder krankheitsbedingtes Frakturrisiko nicht nur von der Knochenmasse, sondern auch von den Eigenschaften des Knochenmaterials abhängt. Neue methodische Ansätze erlauben es, strukturelle Veränderungen auf den verschiedenen Ebenen des Knochenmaterials zu untersuchen und den Ursachen von Erkrankungen auf den Grund zu gehen. Neue Therapieansätze können daraus folgen.

In Abbildung 1 ist der hierarchische Aufbau des Knochens in 6 Organisationsebenen dargestellt. Die beiden oberen Ebenen umfassen den makroskopischen Aufbau (Geometrie) und die Architektur. Die 4 darunter liegenden Ebenen betreffen das Knochenmaterial selbst, das wiederum in komplexen Strukturen bis in den Nanometerbereich organisiert ist. Im Folgenden wollen wir eine kurze Übersicht über den makroskopischen Aufbau und die Architektur geben und uns dann auf den Aufbau des Knochenmaterials auf allen hierarchischen Ebenen konzentrieren.

Eingelangt am 2. Dezember 2010, angenommen am 3. März 2011

Aus dem Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie im Hanusch-Krankenhaus der WGKK und am Unfallkrankenhaus Meidling der AUVA, 1. Medizinische Abteilung Hanusch-Krankenhaus, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. phil. Nadja Fratzl-Zelman, Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie, Unfallkrankenhaus Meidling, A-1120 Wien, Kundratstraße 37, E-Mail: nadja.fratzl-zelman@osteologie.at

■ Makroskopischer Aufbau und Architektur

Die Organebene ist jene, die klinisch erfasst werden kann. Noninvasive Untersuchungsmethoden (Radiographie, DEXA, CT, pQCT, NMR) geben Aufschluss über äußere Form, Geometrie und Masse in einem Knochenvolumen. Es hat sich aber gezeigt, dass diese klinischen Knochenparameter nicht ausreichend (sondern nur bis zu 50 %) das Frakturrisiko eines Patienten erklären können [2, 3]. Um genauere Informationen vom inneren Zustand des Knochens zu erhalten, müssen Knochenbiopsien untersucht werden, die in der Regel aus dem Beckenkamm entnommen werden.

Die Gewebeebene gibt Auskunft über Volumen und innere Architektur des spongiösen und des kompakten Knochens. Die Trabekelstrukturen bzw. Porosität und Dicke werden gemessen. Methoden wie Mikro-Computertomographie (μ CT), quantitative Rückstreu-Elektronenanalyse (qBEI) und Lichtmikroskopie werden dazu eingesetzt. Weiters können mit histologischen Färbungen die Anzahl der Knochenzellen, die für den Knochenumbau verantwortlich sind, sowie der Anteil der neu gebildeten Knochenmatrix bestimmt werden. Um die Dynamik dieses Knochenumbaus erfassen zu können, werden dem Patienten in der Regel jeweils 14 und 5 Tage vor der Biopsientnahme Tetracycline (Antibiotika) verabreicht, die als Marker während der Knochenneubildung in dem Knochen eingebaut werden. Im Fluoreszenzlichtmikroskop leuchten diese als Bänder im Gewebe auf und die Knochenumbaurate („bone turnover“) kann damit bestimmt werden. Die Knochenumbaurate ist neben dem Knochenvolumen auch für die Architekturqualität des Knochengewebes entscheidend. Ist nämlich die Bilanz zwischen Auf- und Abbau leicht negativ (wie z. B. bei der postmenopausalen Osteoporose), kommt es zu einem Netto-Knochenverlust, wichtige Trabekelnetzwerke im spongiösen Knochen können verschwinden, und die Kompakta können dünner und poröser werden. Eine weitere wichtige Rolle spielt die Knochenumbaurate auch beim Mineralisationsgrad der Knochenmatrix, der nächsten tieferen Organisationsebene des Knochens.

■ Knochenpakete

Wie schon erwähnt, wird der Knochen auch beim gesunden Erwachsenen ständig ab- und angebaut (Abb. 2). Dieser Um-

bau führt dazu, dass bei einem erwachsenen, gesunden Menschen in zirka 5 Jahren das gesamte Skelett erneuert wird [4, 5]. Daher haben auch Erwachsene ein relativ „junges“ Knochengewebe („bone tissue age“). Außerdem bewirkt dieser Umbau, dass die Knochenmatrix nicht gleichmäßig mineralisiert ist, sondern aus mosaikartig angeordneten, unterschiedlich hoch mineralisierten Knochenpaketen (den so genannten „Basic Structural Units“ – BSUs) besteht. Neu gebildete Knochenpakete sind niedriger mineralisiert als ältere. Der Grund dafür ist der zeitliche Verlauf der Mineralisation der Knochenmatrix: Die knochenbildenden Zellen, die Osteoblasten, erzeugen eine zunächst nicht mineralisierte Matrix, das Osteoid, das zu > 90 % aus Kollagenfibrillen besteht. Der Rest setzt sich aus nicht-kollagenen Proteinen wie Osteokalzin, Osteopontin oder Bone-Sialoprotein sowie Proteoglykanen und Glykoproteinen zusammen, die während oder nach der Kollagenbildung in die Kollagenmatrix eingebaut werden [6, 7]. Nach einem zirka 14-

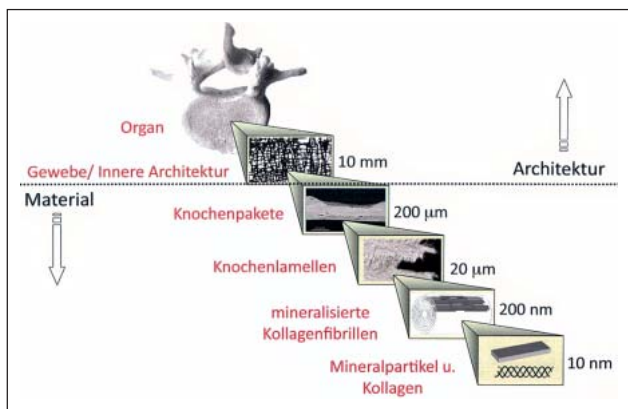


Abbildung 1: Schematische Darstellung der verschiedenen hierarchischen Ebenen im spongiösen Knochen (humaner Wirbelknochen).

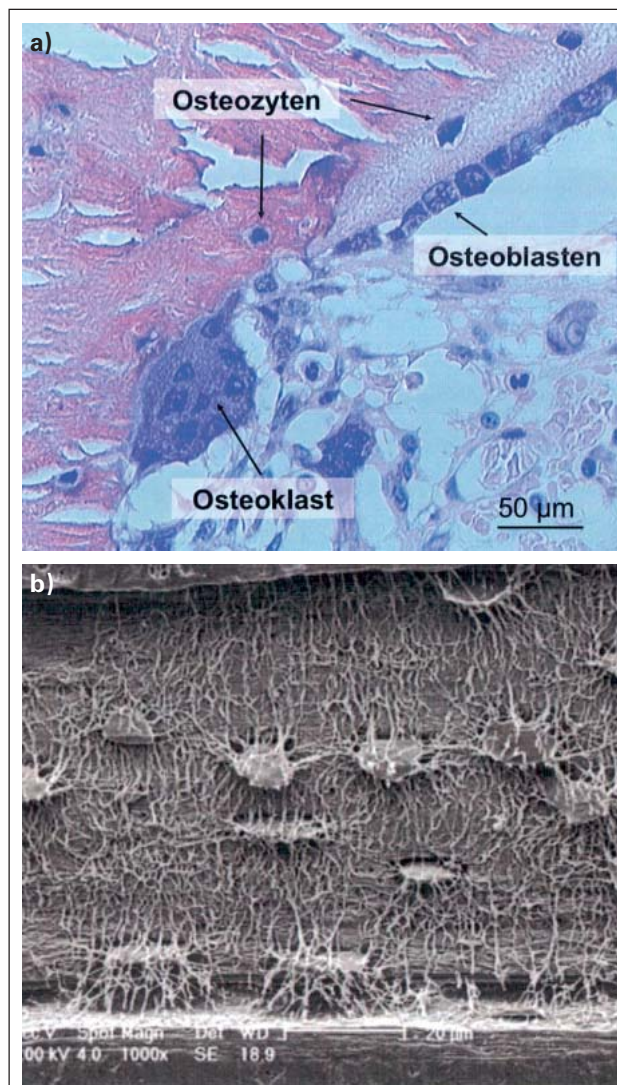


Abbildung 2: (a) Die Knochenzellen im histologischen Bild. Giemsa-Färbung: Der mineralisierte Knochen ist pink, der Markraum bläulich. Die kuboidalen Osteoblasten auf der Knochenoberfläche synthetisieren zunächst eine unmineralisierte Matrix – das Osteoid. Die aktiven Osteoklasten sind mehrkernige große Zellen. Osteozyten sind in der Matrix eingemauert und bilden über lange Zellfortsätze ein zusammenhängendes Netzwerk. (b) Osteozyten-Netzwerk: Ansicht im Rasterelektronenmikroskop. (Mod. nach [Manolagas SC, Parfitt AM. What old means to bone. Trends Endocrinol Metab 2010; 21: 369–74] mit freundlicher Genehmigung von Elsevier).

tägigen „Reifungsprozess“, der noch nicht in allen Einzelheiten geklärt ist, mineralisiert diese organische Matrix in wenigen Tagen auf 70 % des maximalen Mineralgehaltes. Diesem schnellen primären Anstieg folgt über etliche Jahre ein viel langsamer sekundärer Mineralisationsprozess [8–11].

Der Mineralgehalt und seine Verteilung im Knochenmaterial ist ein entscheidender Faktor für die Steifigkeit und Bruchfestigkeit des Knochens. Zu hoher Mineralgehalt macht den Knochen hart und spröde, zu niedriger Mineralgehalt weich und biegsam. Beides kann zu Wirbelfrakturen führen [12]. Die Heterogenität der Mineralisation ist auch entscheidend für die Ausbreitung von Mikrorissen. Während kleine Risse, die im Knochen bei moderater Überbelastung entstehen, durch Umbauprozesse wieder eliminiert werden [13], können größere Risse durch den Sprung im Mineralgehalt am Übergang zwischen unterschiedlich mineralisierten Bereichen in ihrer Ausbreitung behindert werden [14–16].

Eine Methode, um den Grad und die Heterogenität der Mineralisierung einer Probe zu bestimmen, ist die quantitative Rück-

streuelektronenanalyse („quantitative Backscattered Electron Imaging“ – qBEI) im Rasterelektronenmikroskop [11, 17–19]. Dabei wird das Signal der von der Probenoberfläche rückgestreuten Elektronen gemessen. Dieses Signal wird vom lokalen Kalziumgehalt in der Probe dominiert. Das im Rasterelektronenmikroskop erzeugte Bild zeigt die Knochenoberfläche in unterschiedlichen Graustufen, die den unterschiedlichen Kalziumgehalt in den verschiedenen Knochenbereichen widerspiegeln (Abb. 3). Aus diesem Bild wird ein Histogramm ermittelt, welches das Vorkommen der jeweiligen Kalziumkonzentrationen in Prozent darstellt, und als Mineraldichteverteilung („Bone Mineralization Density Distribution“ – BMDD) bezeichnet wird (Abb. 3). In umfangreichen Untersuchungen zeigte sich, dass die trabekuläre BMDD von gesunden erwachsenen Menschen erstaunlich wenig variiert [20]. Auch gesunde Kinder haben eine relativ konstante BMDD, obgleich die Schwankungsbreite der Normkurve bedingt durch das Wachstum etwas erhöht ist [21]. Es ist anzunehmen, dass diese normale BMDD sowohl ein biologisches, als auch ein mechanisches Optimum für den Knochen darstellt.

Messungen an Beckenkammbiopsien von Patienten mit Skeletterkrankungen zeigen charakteristische Abweichungen von der Normkurve. Generell können Abweichungen von der normalen BMDD durch Änderungen in der Knochenumbaurate und/oder in der Mineralisationskinetik entstehen. Eine Verschiebung der BMDD zu niedrigeren Kalziumkonzentrationen kann daher entweder aufgrund einer zu hohen Knochenumbaurate (und damit einem geringeren Gewebeatler) und/oder aufgrund eines langsameren Anstiegs des Mineralgehalts während der Mineralisierungsphasen entstehen. Erkrankungen, bei denen eine Untermineralisierung der Knochenmatrix beobachtet wurde, sind Paget-Syndrom, Osteomalazie, primärer Hyperparathyreoidismus, renale Osteodystrophie, Lebererkrankungen sowie verschiedenen Formen der Osteoporose [11]. So kommt es bei der postmenopausalen Osteoporose einerseits zu verminderter Knochenmasse aufgrund der erhöhten Resorptionsrate mit negativer Bilanz („negative bone balance“), andererseits führt die höhere Umbaurate auch zu einem niedrigeren Gewebeatler. Auch der Einfluss verschiedener Osteoporosetherapien auf das Knochenmaterial von Patienten zeigt sich in typischen Veränderungen der BMDD. Knochenaufbauende Therapien, z. B. mit Parathormon, führen vorübergehend zu verstärkter Knochenneubildung, die wiederum zu einer Verbreiterung und Verschiebung der BMDD zu geringeren Mineralgehalten führt [9]. Umgekehrt wird durch eine antiresorptive Therapie die BMDD schmaler (der Mineralgehalt homogener) und verschiebt sich zu höheren Kalziumkonzentrationen, bis nach Langzeittherapie die normale BMDD erreicht ist [22]. Einige Beispiele solcher Veränderungen der BMDD durch Erkrankung und/oder Therapie sind in Abbildung 3 zu sehen.

Patienten mit der erblichen Glasknochenkrankheit (Osteogenesis imperfecta – OI) haben eine verminderte Knochenmasse, die zur erhöhten Knochenbrüchigkeit wesentlich beiträgt. Die erhöhte Frakturneigung hängt aber nicht nur mit der verminderten Knochenmasse zusammen, sondern auch mit Veränderungen des Mineralgehaltes und der Qualität der organischen Matrix. Die OI-Patienten weisen unabhängig vom klinischen Schweregrad der Erkrankung eine erhöhte Mineraldichte in der Knochenmatrix auf. Deshalb ist das Knochenmaterial bei OI

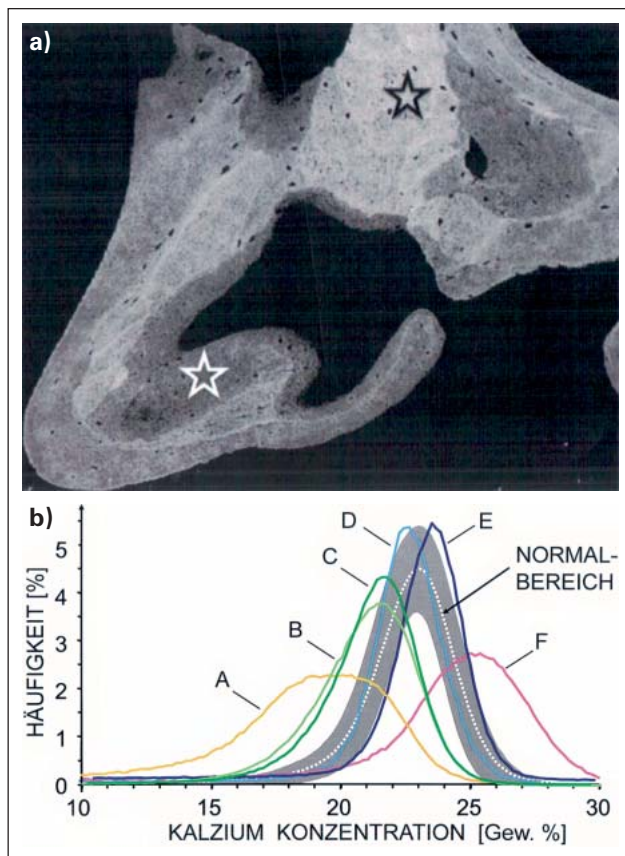


Abbildung 3: (a) Rückstreuungsmikroskopisches Bild eines Trabekel in einer Beckenkammbiopsie: Die unterschiedlichen Graustufen entsprechen im Wesentlichen den unterschiedlichen in der Probe vorkommenden Kalziumkonzentrationen; Stern schwarz: hohe Mineralisation/altes Knochenmaterial, Stern weiß: niedrige Mineralisation/junges Knochenmaterial. (b) Charakteristische Mineraldichte-Verteilung (Bone Mineralization Density Distribution, BMDD): Die gepunktete Kurve mit der grauen Fläche zeigen den Normbereich bei gesunden erwachsenen Menschen [11]. Verschiedene Skeletterkrankungen und Therapien führen zur Verschiebung der BMDD Kurve (nach links in den niedriger mineralisierten Bereich oder nach rechts in den höher mineralisierten Bereich): A = Osteomalazie, B = idiopathische Osteoporose, C = postmenopausale Osteoporose, D = postmenopausale Osteoporose, mit Bisphosphonat behandelt, E = Osteogenesis imperfecta, F = postmenopausale Osteoporose, mit Natriumfluorid behandelt.

härter und spröder als normal und bricht daher auch leichter [23–25]. In diesem Zusammenhang sei noch erwähnt, dass die Bisphosphonattherapie bei Kindern mit OI die Knochenmasse, aber nicht die Mineraldichte erhöht. Vor allem kommt es zu einer deutlichen Verdickung der Kortikalis, wodurch die Stabilität des Knochens verbessert wird [26, 27].

■ Knochenlamellen

In einem reifen Knochen sind die Kollagenfibrillen in regelmäßigen Schichten, den Knochenlamellen, so angeordnet, dass innerhalb einer Lamelle alle Fibrillen gleich ausgerichtet sind. Die Anordnung der Lamellen ist entscheidend für die Rissausbreitung im Knochen. Die Energie, die nötig ist, einen Knochen quer zur Faserrichtung zu brechen, ist mindestens 100× höher als entlang der Faserrichtung [28]. So sind z. B. im Oberschenkelknochen die Kollagenfasern so angeordnet, dass er besonders widerstandsfähig gegen Biegebelastung ist.

Die Anordnung der Lamellen bestimmt auch Nanoelastizität und -härte. Diese beiden Parameter charakterisieren die lokalen mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials und werden mit Hilfe von Nanoindentierung bestimmt [29, 30]. Generell wurde bei Untersuchungen am Knochen die Korrelation von Nanoelastizität oder -härte mit dem Mineralgehalt beobachtet [31]. Für einen bestimmten Mineralgehalt streuen aber die Werte für die beiden lokalen mechanischen Parameter sehr stark [32], was die Anisotropie des Knochenmaterials in Abhängigkeit von der Orientierung der Lamellenstruktur widerspiegelt [33]. Letzteres zeigt auch generell die starke Abhängigkeit der elastischen Eigenschaften des Materials von der organischen Komponente des Knochens (Orientierung und auch Zusammensetzung).

Zu einer dramatischen Störung der geordneten Lamellarstruktur kommt es bei der Pyknodysostose, einer seltenen genetischen Erkrankung, unter der vermutlich auch der französische Maler Henri de Toulouse-Lautrec litt. Diese Erkrankung wird durch Mutationen verursacht, die zur Inaktivierung des Enzyms Kathepsin (K) führen, das eine wesentliche Rolle beim Knochen-

abbau spielt [34]. In der Folge können die knochenabbauenden Zellen, die Osteoklasten, nur das Knochenmineral abbauen, nicht jedoch die organische Matrix. Pyknodysostosepatienten haben daher eine gestörte Knochenresorption, einen chaotischen Knochenumbauprozess, und sie zeichnen sich klinisch durch Minderwuchs, erhöhte Knochenmasse (Osteosklerosis) und erhöhte Knochenbrüchigkeit aus [35]. Untersuchungen von Biopsien von 2 betroffenen Patienten zeigten einen völlig ungeordneten Verlauf der Kollagenfaserausrichtung entlang der Knochentrabekel (Abb. 4), der wahrscheinlich mit eine Ursache für das erhöhte Frakturrisiko dieser Patienten ist.

■ Die mineralisierten Kollagenfibrillen

Die mineralisierte Kollagenfibrille kann man als grundlegenden Baustein des Knochens betrachten. Sie hat einen Durchmesser von ungefähr $\frac{1}{10}$ Mikrometer [36] und besteht aus einem Kollagengerüst, in das die wenige Nanometer großen Mineralpartikel eingelagert sind. Die genaue Anordnung dieser Mineralpartikel konnte noch nicht direkt gemessen werden. Es gibt aber verschiedene Modelle, die von einer parallelen [37] oder geschachtelten Anordnung ausgehen [38]. Wie schon in der Einleitung erwähnt, kann die mineralisierte Kollagenfibrille als Komposit aus einer elastischen Komponente (Kollagen), das durch die Einlagerung von einer harten Komponente (Mineralpartikel) versteift wird, betrachtet werden. Die Mineralpartikel sind dabei in einem wiederkehrenden Muster in die Kollagenfibrillen eingebettet. Der Grund dafür ist die spezielle parallele Anordnung der Kollagenmoleküle, jeweils um 67 Nanometer versetzt zueinander. Dadurch entstehen Zonen, in denen Kollagenmoleküle überlappen, und Zonen mit Lücken [39], in denen die Mineralkristalle keimen und wachsen können [40–43] (Abb. 5). Die Nukleation und das Wachsen der Mineralpartikel zu ihrer endgültigen Größe werden essentiell durch das Kollagen [44] und durch nicht-kollagene Proteine [45] beeinflusst. Die Anordnung der Mineralpartikel in den Kollagenfibrillen kann mit Hilfe von Röntgenstreuung gemessen werden. So konnte nachgewiesen werden, dass die Orientierung der Mineralpartikel jener der Lamellen folgt [46, 47].

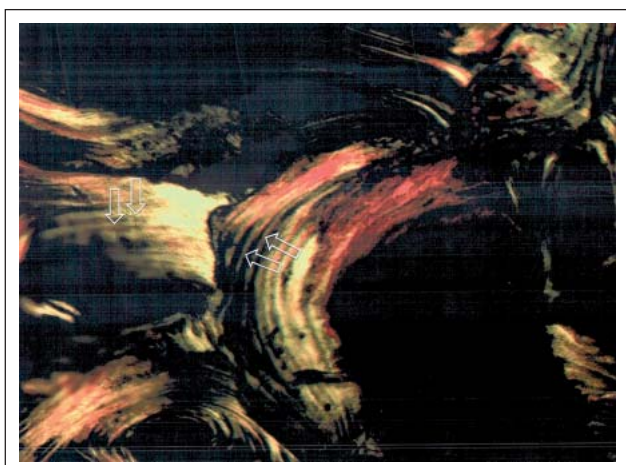


Abbildung 4: Gestörte Lamellarstruktur in den Trabekeln von einem Patienten mit Pyknodysostose. Die völlig chaotische Kollagenfaserausrichtung (Pfeile) ist im Lichtmikroskop im polarisierten Licht gut erkennbar.

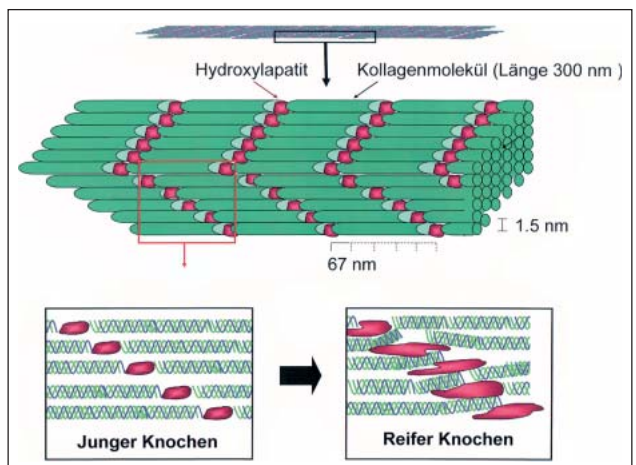


Abbildung 5: Die kleinsten Bausteine des Knochens sind die nur wenige Nanometer dicken Plättchen aus Hydroxylapatit. Sie sind in den Kollagenfibrillen parallel, versetzt zueinander angeordnet und wachsen mit der Gewebereifung. Mit freundlicher Genehmigung von P. Fratzl.

Das Verstehen der mechanischen Eigenschaften der mineralisierten Kollagenfibrille ist eine wesentliche Voraussetzung für das Verstehen der mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials. Mechanische Modelle haben gezeigt, dass die organische Matrix zwischen den Mineralpartikeln durch Scherung die Kräfte überträgt und weiters, dass der große Formfaktor (das Verhältnis von Länge und Breite zur Dicke) der Mineralpartikel entscheidend für die Versteifung der Kollagenfibrille ist [38]. Generell wird angenommen, dass die Menge der Mineralpartikel in der Kollagenfibrille wesentlich die Steifigkeit und die Härte des Knochenmaterials bestimmt. Mit steigendem Mineralgehalt steigt jedoch auch die Sprödigkeit des Materials [41, 48]. Aufwendige Methoden werden auch zur Untersuchung der Grenzflächen zwischen dem Kollagen und den Mineralpartikeln verwendet, da diese Grenzflächen wesentlich für die Deformation der mineralisierten Kollagenfibrillen verantwortlich zu sein scheinen [49, 50].

■ Die Bestandteile des Komposit-Materials: Kollagen und Mineral

Kollagenstruktur und -vernetzung

Die organische Kollagenmatrix bildet einerseits das Gerüst, in das die Mineralkristalle eingelagert werden, und trägt andererseits auch selbst zur biomechanischen Kompetenz des Knochens bei. Während bei der Dehnung des Knochens die Menge des Minerals ganz entscheidend den elastischen Bereich (die Steifigkeit) bestimmt, sind es die Eigenschaften des Kollagens, die den plastischen Bereich der Dehnung („post-yield behaviour“) beeinflussen. Daher beeinflussen auch strukturelle Veränderungen im Kollagen und/oder im Kollagenetzwerk das Frakturrisiko. Die Eigenschaften des Kollagens können mit chemischen Methoden nachgewiesen werden, oder orts aufgelöst im Knochenmaterial mit spektroskopischen Methoden. Zu letzteren zählen Fourier-Transform-Infrarot- (FTIR-) und Raman-Mikrospektroskopie, deren Stärke die Charakterisierung der Kollagenquervernetzungen und auch die Zusammensetzung der organischen Matrix (Anteil an Kollagen und nicht-kollagenen Bestandteilen wie z. B. Proteoglykanen) ist.

Generell verschlechtern sich die mechanischen Eigenschaften der organischen Matrix mit steigendem Alter [51–53] und diese Veränderungen tragen auch zur Knochenbrüchigkeit bei Osteoporose bei [54]. Änderungen in der Kollagenfestigkeit dürften auch ein Risikofaktor für die Schenkelhalsfraktur darstellen [51, 55–57].

Wie bereits erwähnt besteht die organische Matrix im Wesentlichen aus dem Kollagen Typ I, das mit Quervernetzungen stabilisiert wird (Abb. 6). Die Biosynthese von Kollagen Typ I im Knochen ist ein komplexer mehrstufiger biochemischer Prozess. Zuerst werden intrazellulär, in den Osteoblasten, die einzelnen Kollagen-Polypeptidketten als größere Vorläufermoleküle gebildet. Dann werden 3 Kettenmoleküle zu einem spiralförmigen Prokollagenmolekül verbunden und eine Reihe von Modifikationen, insbesondere die Hydroxylierung von bestimmten Aminosäuren (Prolin und Lysin), durchgeführt. Anschließend werden diese Vorläufermoleküle aus der Zelle ausgeschleust und im extrazellulären Raum zu den eigentlichen Kollagenmolekülen umgeformt. Dabei werden einerseits durch

Abspaltung der Endabschnitte (der C- und N-terminalen Propeptide) die Ketten verkürzt und andererseits durch Bildung von Querverbindungen (Quervernetzungen) die Kollagenmoleküle miteinander vernetzt [58–60].

Die Menge des vorhandenen Kollagens, die Struktur der Fibrillen sowie die Art, Anzahl und Verteilung der Quervernetzungen in den Fibrillen spielen für die mechanischen Eigenschaften eine entscheidende Rolle. Nachdem jede dieser Komponenten auch genetisch bestimmt ist, führen nicht nur Mutationen in den eigentlichen für Kollagen kodierenden Genen zu Störungen der Materialqualität, sondern auch Mutationen von Proteinen, die an der Biosynthese beteiligt sind [61, 62]. So zeigte z. B. eine Untersuchung von fast 8000 Patienten mit einem Polymorphismus des Kollagen-Gens ein stark erhöhtes Auftreten von Wirbelkörperfrakturen, obwohl die Knochenmasse dieser Patienten nur geringfügig vermindert war [63, 64].

Bei der Glasknochenkrankung (Osteogenesis imperfecta – OI) führen genetische Störungen im Kollagenaufbau zu einem variablen klinischen Krankheitsbild [26, 65]. Die genetischen Mutationen können zu einer verminderten Kollagensynthese führen (OI Typ I, quantitative Mutation) oder auch strukturelle Veränderungen der Kollagenketten bewirken (OI Typ I, qualitative Mutation, OI Typ II, III, IV) [24]. Darüber hinaus wurden vor Kurzem auch Formen von OI beschrieben, wo die für Kollagen kodierenden Gene intakt sind, aber Störungen von gewissen an der Synthese beteiligten Enzymen auftreten (OI Typ VI, VII und IX) [25, 66–68].

Für die Quervernetzungen spielt das Enzym Lysyloxidase (LOX) eine bedeutende Rolle [59, 69]. Charakteristisch für die

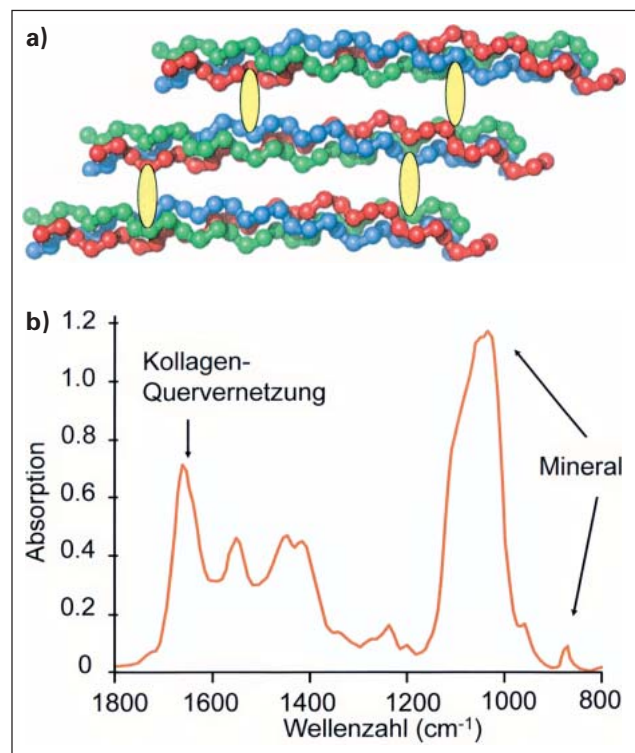


Abbildung 6: (a) Die Kollagenmoleküle bestehen aus dreisträngigen spiralförmig umeinander gewundenen Eiweißketten. Durch Querverbindungen werden die Kollagenmoleküle vernetzt. (b) Art, Anzahl und die Verteilung der Quervernetzung in können spektroskopisch bestimmt werden [75].

„jüngere“, neugebildete Knochenmatrix sind „unreife“ divalente Querverbindungen, aus denen dann „reifere“ trivalente entstehen. Experimentelle Untersuchungen belegen, dass Störungen der LOX-Aktivität die knochenbildenden Zellen beeinträchtigen [70–72]. Darüber hinaus kommt es auch zur Entstehung von nicht-enzymatischen Querverbindungen, den „Advanced Glycation Endproducts“ (AGEs). Es gibt zunehmend Hinweise, dass vermehrte AGEs zu verminderten mechanischen Eigenschaften der Knochenmatrix führen. So wurden erhöhte Mengen von AGEs im Knochen von Patienten mit postmenopausaler Osteoporose oder mit Diabetes nachgewiesen [69, 73, 74]. Das Verhältnis von trivalenten zu divalenten Quervernetzungen (Crosslink-Ratio) kann direkt im Knochenmaterial orts aufgelöst mit FTIR untersucht werden (Abb. 6). Mithilfe dieser Methode wurden Abweichungen in diesem Verhältnis bei verschiedenen Knochenerkrankungen gemessen [75, 76]. Die Bedeutung der Kollagen-Quervernetzungen für die Knochenstabilität wird neuerdings auch im Zusammenhang mit dem Homozystein Spiegel diskutiert. Homozystein entsteht beim Abbau von Eiweißen und ist im Blutplasma normalerweise nur in geringen Mengen vorhanden. Sehr hohe Konzentrationen dieser Aminosäure finden sich in Blut und Urin nur bei seltenen Erbkrankheiten, bei denen es durch Stoffwechselstörungen an Vitamin B₁₂, B₆ oder Folsäure mangelt. Epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass Männer und Frauen mit sehr hohen Homozysteinwerten ein verdoppeltes Frakturrisiko haben. Jedoch konnte kein Zusammenhang zwischen dem Homozystein Spiegel und der Knochendichte festgestellt werden [77, 78]. FTIR-Messungen an Beckenkambbiopsien zeigten, dass Patienten mit hohem Homozystein Spiegel einen höheren Anteil an reifen Quervernetzungen aufwiesen, welche die Knochenmatrix steifer und brüchiger machen [79].

Das Knochenmineral

Die Mineralpartikel des Knochens sind ca. 100 Nanometer lange [42, 80] und nur wenige Nanometer dünne Plättchen [81, 82]. Ein Vorteil der kleinen Abmessungen besteht auch darin, dass Kristallbaufehler wenig Einfluss auf die mechanischen Eigenschaften der Mineralpartikel haben [83]. Vereinfacht gesagt, bestehen diese Plättchen aus Hydroxylapatit (Ca₅(PO₄)₃OH) [84], wobei erwähnt werden sollte, dass die chemische Zusammensetzung des Knochenminerals nicht konstant ist, sondern sich während der Mineralisierung (Reifung) und durch den chemischen Austausch mit der Umgebung ändert. Vor allem die Substitution von Kalzium- und Phosphat-Ionen erfolgt häufig [85]. Messen lässt sich die Reifung des Minerals z. B. mit der schon genannten FTIR- oder Raman-Mikrospektroskopie.

Die Größe der Partikel, die z. B. mithilfe der Transmissionselektronenmikroskopie (TEM) erfasst werden kann, ist für die Knochenfestigkeit von Bedeutung. Allerdings ist TEM eine sehr aufwendige Technik und wird in der klinischen Diagnostik selten angewendet. Größe und Form der Mineralpartikel können auch in konventionellen histologischen Schnitten mittels Röntgenstreuung untersucht werden. Kleinere Partikel sind charakteristisch für jüngeres Knochengewebe oder neu gebildete Knochenpakete [46, 50, 86]. Ältere Knochenpakete haben eine höhere Anzahl an größeren Mineralpartikeln (Abb. 5). Während für die Behandlung mit dem Bisphosphonat Alendronat [87] oder auch mit Parathormon [9] keine Veränderung in der Größenverteilung der Mineralpartikel nachgewiesen werden

konnte, bewirkt die Therapie mit Natriumfluorid (NaF) Abweichungen von den normalen Eigenschaften der Mineralpartikel. So wurden eine abnorme Größenverteilung und Dicke der Mineralpartikel in Beckenkambbiopsien von Patienten nach Behandlung mit NaF gemessen [88]. Das heißt, die Behandlung mit NaF bewirkt zwar einen Zuwachs an Knochenmaterial in den Patienten, jedoch weist der neu gebildete Knochen Mineralisationsdefekte auf. Das erklärt, warum die NaF-Behandlung die mechanischen Eigenschaften des Knochens nicht verbessert [87].

Im Gegensatz zu der vorher genannten Therapie mit Bisphosphonat [87] oder auch jener mit Parathormon [9] bewirkt die Behandlung mit NaF eine Veränderung des Mineralkristalls durch den Einbau von Fluor in den Hydroxylapatit. Auch bei der Therapie mit Strontiumranelat (SrR), die erst vor Kurzem zugelassen wurde, wird die Zusammensetzung des Mineralkristalls verändert. Strontium (Sr) wird in das neue (während der Therapie gebildete) Knochenmaterial eingebaut [89]. Dabei wird im Kristall bis zu 5 % des Kalziums durch Sr ersetzt, was zur Verzerrung des Kristallgitters führt [90]. Jedoch konnte in diesem Zusammenhang keine Auswirkung auf die lokalen mechanischen Eigenschaften des neu gebildeten Knochens festgestellt werden [89].

Zusammenfassung

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die außerordentlichen mechanischen Eigenschaften des Knochenmaterials auf den hierarchischen Aufbau seiner Komponenten (Kollagen und Mineral) beruhen. Jede Störung in einer der Strukturebenen kann zu einer Erhöhung des Frakturrisikos führen. Daher ist ein besseres Verständnis der Veränderungen im Knochenmaterial bei systemischen oder genetischen Erkrankungen sowie bei therapeutischen Behandlungen von großer klinischer Bedeutung. Die Aufklärung der Beziehung zwischen Struktur und Funktion des Knochenmaterials stellt eine große Herausforderung für die Wissenschaft dar. Ein multidisziplinärer Ansatz erscheint notwendig, um die Materialqualität des Knochens bis in den Nanometerbereich zu erfassen.

Danksagung

Die Autoren möchten sich bei allen Mitarbeitern des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Osteologie, die in den genannten Projekten involviert sind, bedanken. Ebenso sind wir dem Leiter des Ludwig-Boltzmann-Instituts für Osteologie, Prof. Dr. Klaus Klaushofer, der Wiener Gebietskrankenkasse, der AUVA sowie der Ludwig-Boltzmann-Gesellschaft für die erhaltene Unterstützung zu großem Dank verpflichtet. www.osteologie.at

Relevanz für die Praxis

Die Untersuchung des Knochenmaterials ermöglicht die Bestimmung wichtiger Parameter für die mechanische Kompetenz des Knochens bzw. für die Differenzialdiagnose von Knochenerkrankungen. Besonders zur Abklärung erhöhter Frakturinzidenz mit unbenannter Ursache sollte eine Becken-

kammbiopsie nicht nur histopathologisch, sondern darüber hinaus auch in Hinblick auf Veränderungen im Knochenmaterial untersucht werden.

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

- Fratzl P, Weinkamer R. Nature's hierarchical materials. *Prog Mat Sci* 2007; 52: 1263–334.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, et al. Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study. *Bone* 2004; 34: 195–202.
- Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, et al. Corrigendum to "fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: The Rotterdam Study". *Bone* 2004; 34: 195–202. *Bone* 2006; 38: 603.
- Parfitt AM. Misconceptions (2): turnover is always higher in cancellous than in cortical bone. *Bone* 2002; 30: 807–9.
- Eriksen EF, Melsen F, Sod E, et al. Effects of long-term risedronate on bone quality and bone turnover in women with postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2002; 31: 620–5.
- Aubin JE. Regulation of osteoblast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord* 2001; 2: 81–94.
- Soltanoff CS, Yang S, Chen W, et al. Signaling networks that control the lineage commitment and differentiation of bone cells. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 1–46.
- Akkus O, Polyakova-Akkus A, Adar F, et al. Aging of microstructural compartments in human compact bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1012–9.
- Misof BM, Roschger P, Cosman F, et al. Effects of intermittent parathyroid hormone administration on bone mineralization density in iliac crest biopsies from patients with osteoporosis: a paired study before and after treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1150–6.
- Boivin G, Meunier PJ. Methodological considerations in measurement of bone mineral content. *Osteoporos Int* 2003; 14 (Suppl 5): 22–7; discussion 27–8.
- Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, et al. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 2008; 42: 456–66.
- Ciarelli TE, Fyhrie DP, Parfitt AM. Effects of vertebral bone fragility and bone formation rate on the mineralization levels of cancellous bone from white females. *Bone* 2003; 32: 311–5.
- Hazenberg JG, Hentunen TA, Heino TJ, et al. Microdamage detection and repair in bone: fracture mechanics, histology, cell biology. *Technol Health Care* 2009; 17: 67–75.
- Fratzl P. Bone fracture: when the cracks begin to show. *Nat Mater* 2008; 7: 610–2.
- Ziopoulos P, Gresle M, Winwood K. Fatigue strength of human cortical bone: age, physical, and material heterogeneity effects. *J Biomed Mater Res A* 2008; 86: 627–36.
- Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. *J Bone Miner Metab* 2008; 26: 1–8.
- Boyde A, Jones SJ. Back-scattered electron imaging of skeletal tissues. *Metab Bone Dis Relat Res* 1983; 5: 145–50.
- Bloebaum RD, Skedros JG, Vajda EG, et al. Determining mineral content variations in bone using backscattered electron imaging. *Bone* 1997; 20: 485–90.
- Roschger P, Fratzl P, Eschberger J, et al. Validation of quantitative backscattered electron imaging for the measurement of mineral density distribution in human bone biopsies. *Bone* 1998; 23: 319–26.
- Roschger P, Gupta HS, Berlanovich A, et al. Constant mineralization density distribution in cancellous human bone. *Bone* 2003; 32: 316–23.
- Fratzl-Zelman N, Roschger P, Misof BM, et al. Normative data on mineralization density distribution in iliac bone biopsies of children, adolescents and young adults. *Bone* 2009; 44: 1043–8.
- Roschger P, Lombardi A, Misof BM, et al. Mineralization density distribution of postmenopausal osteoporotic bone is restored to normal after long-term alendronate treatment: qBEI and sSAXS data from the fracture intervention trial long-term extension (FLEX). *J Bone Miner Res* 2010; 25: 48–55.
- Boyde A, Travers R, Glorieux FH, et al. The mineralization density of iliac crest bone from children with osteogenesis imperfecta. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 185–90.
- Roschger P, Fratzl-Zelman N, Misof BM, et al. Evidence that abnormal high bone mineralization in growing children with osteogenesis imperfecta is not associated with specific collagen mutations. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 263–70.
- Fratzl-Zelman N, Morello R, Lee B, et al. CRTAP deficiency leads to abnormally high bone matrix mineralization in a murine model and in children with osteogenesis imperfecta type VII. *Bone* 2010; 46: 820–6.
- Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377–85.
- Weber M, Roschger P, Fratzl-Zelman N, et al. Pamidronate does not adversely affect bone intrinsic material properties in children with osteogenesis imperfecta. *Bone* 2006; 39: 616–22.
- Peterlik H, Roschger P, Klaushofer K, et al. From brittle to ductile fracture of bone. *Nat Mater* 2006; 5: 52–5.
- Oliver W, Pharr G. An improved technique for determining hardness and elastic modulus using load and displacement sensing indentation experiments. *J Mater Res* 1992; 4: 1564–83.
- Zysset PK, Guo XE, Hoffer CE, et al. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech* 1999; 32: 1005–12.
- Gupta HS, Schratzer S, Tesch W, et al. Two different correlations between nano-indentation modulus and mineral content in the bone-cartilage interface. *J Struct Biol* 2005; 149: 138–48.
- Oyen ML, Ferguson VL, Bembey AK, et al. Composite bounds on the elastic modulus of bone. *J Biomech* 2008; 41: 2585–8.
- Rho JY, Tsui TY, Pharr GM. Elastic properties of human cortical and trabecular lamellar bone measured by nanoindentation. *Biomaterials* 1997; 18: 1325–30.
- Gelb BD, Shi GP, Chapman HA, et al. Pycnodysostosis, a lysosomal disease caused by cathepsin K deficiency. *Science* 1996; 273: 1236–8.
- Fratzl-Zelman N, Valenta A, Roschger P, et al. Decreased bone turnover and deterioration of bone structure in two cases of pycnodysostosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1538–47.
- Weiner S, Traub W. Organization of hydroxyapatite crystals within collagen fibrils. *FEBS Lett* 1986; 206: 262–6.
- Wagner HD, Weiner S. On the relationship between the microstructure of bone and its mechanical stiffness. *J Biomech* 1992; 25: 1311–20.
- Jager I, Fratzl P. Mineralized collagen fibrils: a mechanical model with a staggered arrangement of mineral particles. *Biophys J* 2000; 79: 1737–46.
- Hodge AJ, Petruska JA. Recent studies with the electron microscope on ordered aggregates of the tropocollagen molecule. In: Ramachandran GN (ed). *Aspects of protein structure*. Academic Press, New York 1963; 289–300.
- Glimcher MJ. The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. *Instr Course Lect* 1987; 36: 49–69.
- Landis WJ. The strength of a calcified tissue depends in part on the molecular structure and organization of its constituent mineral crystals in their organic matrix. *Bone* 1995; 16: 533–44.
- Landis WJ, Hodgins KJ, Arena J, et al. Structural relations between collagen and mineral in bone as determined by high voltage electron microscopic tomography. *Microsc Res Tech* 1996; 33: 192–202.
- Nudelman F, Pieterse K, George A, et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nat Mater* 2010; 9: 1004–9.
- Landis WJ, Silver FH. Mineral deposition in the extracellular matrices of vertebrate tissues: identification of possible apatite nucleation sites on type I collagen. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 20–4.
- Boskey AL. Matrix proteins and mineralization: an overview. *Connect Tissue Res* 1996; 35: 357–63.
- Roschger P, Grabner BM, Rinnerthaler S, et al. Structural development of the mineralized tissue in the human L4 vertebral body. *J Struct Biol* 2001; 136: 126–36.
- Zizak I, Roschger P, Paris O, et al. Characteristics of mineral particles in the human bone/cartilage interface. *J Struct Biol* 2003; 141: 208–17.
- Currey JD. The mechanical consequences of variation in the mineral content of bone. *J Biomech* 1969; 2: 1–11.
- Fratzl P, Gupta H, Paschalis E, et al. Structure and mechanical quality of the collagen-mineral nano-composite in bone. *J Mat Chem* 2004; 14: 2115–23.
- Gupta HS, Seto J, Wagermaier W, et al. Cooperative deformation of mineral and collagen in bone at the nanoscale. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 17741–6.
- Bailey AJ, Wotton SF, Sims TJ, et al. Post-translational modifications in the collagen of human osteoporotic femoral head. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 185: 801–5.
- Wang X, Shen X, Li X, et al. Age-related changes in the collagen network and toughness of bone. *Bone* 2002; 31: 1–7.
- Wang X, Li X, Shen X, et al. Age-related changes of noncalcified collagen in human cortical bone. *Ann Biomed Eng* 2003; 31: 1365–71.
- Ziopoulos P, Currey JD, Hamer AJ. The role of collagen in the declining mechanical properties of aging human cortical bone. *J Biomed Mater Res* 1999; 45: 108–16.
- Bailey AJ, Sims TJ, Ebbesen EN, et al. Age-related changes in the biochemical properties of human cancellous bone collagen: relationship to bone strength. *Calcif Tissue Int* 1999; 65: 203–10.
- Loveridge N, Power J, Reeve J, et al. Bone mineralization density and femoral neck fragility. *Bone* 2004; 35: 929–41.
- Fratzl-Zelman N, Roschger P, Gourrier A, et al. Combination of nanoindentation and quantitative backscattered electron imaging revealed altered bone material properties associated with femoral neck fragility. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 335–43.
- Hulmes DJ. Building collagen molecules, fibrils, and suprafibrillar structures. *J Struct Biol* 2002; 137: 2–10.
- Myllyharju J, Kivirikko KI. Collagens, modifying enzymes and their mutations in humans, flies and worms. *Trends Genet* 2004; 20: 33–43.
- Marini JC, Cabral WA, Barnes AM, et al. Components of the collagen prolyl 3-hydroxylase complex are crucial for normal bone development. *Cell Cycle* 2007; 6: 1675–81.
- Stewart TL, Roschger P, Misof BM, et al. Association of COL1A1 Sp1 alleles with defective bone nodule formation in vitro and abnormal bone mineralization in vivo. *Calcif Tissue Int* 2005; 77: 113–8.
- Ralston SH, Uitterlinden AG. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2010; 31: 629–62.
- Mann V, Ralston SH. Meta-analysis of COL1A1 Sp1 polymorphism in relation to bone mineral density and osteoporotic fracture. *Bone* 2003; 32: 711–7.
- Ralston SH. Genetic determinants of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17: 475–9.
- Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 153–60.
- Morello R, Bertin TK, Chen Y, et al. CRTAP is required for prolyl 3-hydroxylation and mutations cause recessive osteogenesis imperfecta. *Cell* 2006; 127: 291–304.
- Marini JC, Cabral WA, Barnes AM. Null mutations in LEPRE1 and CRTAP cause severe recessive osteogenesis imperfecta. *Cell Tissue Res* 2010; 339: 59–70.
- Barnes AM, Carter EM, Cabral WA, et al. Lack of cyclophilin B in osteogenesis imperfecta with normal collagen folding. *N Engl J Med* 2010; 362: 521–8.
- Saito M, Marumo K. Collagen cross-links as a determinant of bone quality: a possible explanation for bone fragility in aging, osteoporosis, and diabetes mellitus. *Osteoporos Int* 2010; 21: 195–214.

70. Turecek C, Fratzl-Zelman N, Rumpler M, et al. Collagen cross-linking influences osteoblastic differentiation. *Calcif Tissue Int* 2008; 82: 392–400.
71. Pischon N, Maki JM, Weisshaupt P, et al. Lysyl oxidase (Lox) gene deficiency affects osteoblastic phenotype. *Calcif Tissue Int* 2009; 85: 119–26.
72. Thaler R, Spitzer S, Rumpler M, et al. Differential effects of homocysteine and beta aminopropionitrile on preosteoblastic MC3T3-E1 cells. *Bone* 2010; 46: 703–9.
73. Paschalis EP, Shane E, Lyrithis G, et al. Bone fragility and collagen cross-links. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 2000–4.
74. Vashishth D. Collagen glycation and its role in fracture properties of bone. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2005; 5: 316.
75. Paschalis EP. Fourier transform infrared analysis and bone. *Osteoporos Int* 2009; 20: 1043–7.
76. Gamsjaeger S, Buchinger B, Zwettler E, et al. Bone material properties in actively bone-forming trabeculae in postmenopausal women with osteoporosis after three years of treatment with once-yearly zoledronic acid. *J Bone Miner Res* 2010; 26: 12–8.
77. McLean RR, Jacques PF, Selhub J, et al. Homocysteine as a predictive factor for hip fracture in older persons. *N Engl J Med* 2004; 350: 2042–9.
78. van Meurs JB, Dhonukshe-Rutten RA, Pluijm SM, et al. Homocysteine levels and the risk of osteoporotic fracture. *N Engl J Med* 2004; 350: 2033–41.
79. Blouin S, Thaler HW, Korninger C, et al. Bone matrix quality and plasma homocysteine levels. *Bone* 2009; 44: 959–64.
80. Arsenault AL, Grynblas MD. Crystals in calcified epiphyseal cartilage and cortical bone of the rat. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 219–25.
81. Fratzl P, Groschner M, Vogl G, et al. Mineral crystals in calcified tissues: a comparative study by SAXS. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 329–34.
82. Weiner S, Wagner HD. The material bone: structure – function relations. *Annu Rev Mater Sci* 1998; 28: 271–98.
83. Gao H, Ji B, Jager IL, et al. Materials become insensitive to flaws at nanoscale: lessons from nature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 5597–600.
84. Kay MI, Young RA, Posner AS. Crystal structure of Hydroxyapatite. *Nature* 1964; 204: 1050–2.
85. Posner AS. The structure of bone apatite surfaces. *J Biomed Mater Res* 1985; 19: 241–50.
86. Rinnerthaler S, Roschger P, Jakob HF, et al. Scanning small angle X-ray scattering analysis of human bone sections. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 422–9.
87. Fratzl P, Schreiber S, Roschger P, et al. Effects of sodium fluoride and alendronate on the bone mineral in minipigs: a small-angle X-ray scattering and backscattered electron imaging study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 248–53.
88. Fratzl P, Roschger P, Eschberger J, et al. Abnormal bone mineralization after fluoride treatment in osteoporosis: a small-angle x-ray-scattering study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1541–9.
89. Roschger P, Manjubala I, Zoeger N, et al. Bone material quality in transiliac bone biopsies of postmenopausal osteoporotic women after 3 years of strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 891–900.
90. Li C, Paris O, Siegel S, et al. Strontium is incorporated into mineral crystals only in newly formed bone during strontium ranelate treatment. *J Bone Miner Res* 2010; 25: 968–75.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)