

Aus der Abteilung Fertilitätskontrolle und Hormontherapie  
der Schering AG, Berlin

und dem

Institut für Veterinärpathologie  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin

**Der Einfluß kontinuierlicher Gestagenapplikation auf die  
Knochendichte intakter adulter Ratten**

**Inaugural-Dissertation**  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Veterinärmedizin an der Freien  
Universität Berlin

vorgelegt von  
**Karen Wyrembek**  
Tierärztin aus Berlin

**Berlin 2002**  
**Journal-Nr. 2646**

**Gedruckt mit Genehmigung  
des Fachbereichs Veterinärmedizin  
der Freien Universität Berlin**

**Dekan: Univ.- Prof. Dr. M. F. G. Schmidt**

**Erster Gutachter: Univ.- Prof. Dr. R. Rudolph**

**Zweiter Gutachter: Prof. Dr. Ch. Hegele-Hartung**

**Dritter Gutachter: Univ.- Prof. Dr. W. Heuwieser**

**Tag der Promotion: 17.10.2002**

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>3</b>
<b>2. LITERATURÜBERSICHT .....</b>	<b>4</b>
2.1. DER KNOCHEN.....	4
2.1.1. <i>Aufbau und Funktion des Knochens</i> .....	4
2.1.2. <i>Knochenzellen</i> .....	5
2.1.3. <i>Wachstum, Modeling und Remodeling</i> .....	5
2.2. DIE ROLLE VON 17- $\beta$ -ÖSTRADIOL IM KNOCHENSTOFFWECHSEL .....	6
2.3. PEAK BONE MASS .....	7
2.4. OSTEOPENIE UND OSTEOPOROSE .....	8
2.5. HORMONALE KONTRAZEPTIVA.....	9
2.6. DIE RATTE ALS TIERMODELL DER POSTMENOPAUSALEN OSTEOPOROSE .....	11
<b>3. ZIELSETZUNG.....</b>	<b>13</b>
<b>4. EIGENE UNTERSUCHUNGEN .....</b>	<b>14</b>
4.1. MATERIAL UND METHODEN .....	14
4.1.1. <i>Versuchstiere</i> .....	14
4.1.2. <i>Operationstechniken</i> .....	15
4.1.2.1. <i>Ovarektomie</i> .....	15
4.1.2.2. <i>Implantation der osmotischen Pumpen</i> .....	15
4.1.3. <i>Blutentnahme</i> .....	16
4.1.4. <i>Kontrolle der Ovulationshemmung</i> .....	16
4.1.4.1. <i>Zykluskontrolle/ Vaginalabstrich</i> .....	17
4.1.4.2. <i>Östradiol-Serumspiegel</i> .....	17
4.1.4.3. <i>Makroskopische Beurteilung des Ovars</i> .....	18
4.1.4.4. <i>Eizellensuche in der Tube</i> .....	18
4.1.5. <i>Sektion</i> .....	19
4.1.6. <i>Verwendete Substanzen</i> .....	20
4.1.7. <i>Biochemische Untersuchungen aus dem Serum</i> .....	21
4.1.7.1. <i>Bestimmung von 17-<math>\beta</math>-Östradiol</i> .....	21
4.1.7.2. <i>Bestimmung von Osteocalcin</i> .....	22
4.1.8. <i>Knochenhistomorphometrie</i> .....	23
4.1.8.1. <i>Fixierung, Entwässerung und Einbettung</i> .....	23
4.1.8.2. <i>Schneidetechnik</i> .....	24
4.1.8.3. <i>Knochenfärbung</i> .....	24
4.1.8.4. <i>Histomorphometrische Auswertung</i> .....	24
4.1.9. <i>Bestimmung der Knochenmineraldichte von Ratten mit dem Quantitativen Computertomographen QCT Stratec 960A</i> .....	26
4.1.10. <i>Versuchsbeschreibungen</i> .....	28
4.1.11. <i>Statistik</i> .....	32
4.2. ERGEBNISSE.....	34
4.2.1. <i>Versuch I</i> .....	34
4.2.2. <i>Versuch II</i> .....	44
4.2.2.1. <i>Teilversuch II/1</i> .....	44
4.2.2.2. <i>Teilversuch II/2</i> .....	48
4.2.2.3. <i>Teilversuch II/3</i> .....	52
4.2.3. <i>Versuch III</i> .....	56
<b>5. DISKUSSION.....</b>	<b>62</b>
5.1. EINFLUß VON OVAREKTOMIE UND ÖSTRADIOL-SUBSTITUTION AUF DEN KNOCHEN DER RATTE .....	62

5.2. FINDUNG DER OVULATIONSHEMMENDEN DOSIS DER GESTAGENE MEDROXYPROGESTERONACETAT, LEVONORGESTREL UND PROMEGESTON .....	69
5.3. WIRKUNG SIEBENWÖCHIGER APPLIKATION DER GESTAGENE MEDROXYPROGESTERONACETAT, PROMEGESTON UND LEVONORGESTREL IN OVULATIONSHEMMENDER DOSIERUNG AUF DIE KNOCHENDICHTE ADULTER INTAKTER WEIBLICHER RATTEN.....	70
<b>6. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY .....</b>	<b>77</b>
<b>7. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>81</b>
<b>8. ANHANG.....</b>	<b>95</b>

## **Danksagung**

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Rudolph für die Betreuung, für die wertvollen Anregungen und sein stetiges Interesse am Fortgang dieser Arbeit.

Frau Prof. Dr. Hegele-Hartung danke ich für die Übernahme des Zweitgutachtens.

Bei Frau Dr. Habenicht möchte ich mich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für die materielle Unterstützung bedanken, die für die Entstehung dieser Arbeit hervorragende Rahmenbedingungen waren und ein wissenschaftliches Arbeiten erst ermöglichten.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Knauth für die Vergabe des Themas.

Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Dr. Nubbemeyer bedanken, der mich nach Ausscheiden Dr. Knauthes bei allen mit dieser Arbeit zusammenhängenden Fragen und Problemen unterstützte.

Die technische Unterstützung von X. Klein, D. Sonnenberg, M. Klewer und V. Marks waren mir bei der experimentellen Durchführung eine große Hilfe. Mein Dank gilt auch Frau Borowicz und Frau Kuhlmann für die Einarbeitung in die biochemischen Bestimmungsmethoden und Frau Kamann für die Einarbeitung in die Knochenhistologie.

Für die engagierte Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Herrn Dr. Benda von der Abt. Biometrie der Schering AG.

Nicht zuletzt möchte ich auch Birgit Jahnke, Claudia Dobrindt, Michaela Peters-Kottig, Marianne Ziegler, Ecky Friedreich und auch den vielen anderen der Fa. Schering danken, die mit ihrer Freundschaft, ihren Anregungen und ihrer Hilfsbereitschaft eine Atmosphäre schafften, die zum Gelingen dieser Arbeit sehr beigetragen hat.

Weiterhin möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Freund Kurt Oppermann für seine Unterstützung in computertechnischen Fragen und für die „Schubse“, die schließlich zur Fertigstellung dieser Arbeit führten, bedanken.

## Lebenslauf

Name:	Karen Wyrembek	
geboren am:	22. 12. 1967	
in:	Berlin-Mitte	
Schulbildung:	1974-1984 1986-1988	allgemeinbildende Oberschule Abitur an der Volkshochschule Berlin-Mitte
Berufsausbildung:	1984-1986	Ausbildung zum Elektromechaniker im VEB NARVA
	1986-1989	Ausbildung zur Biologielaborantin am Staatl. Veterinärmedizinischen Prüfungsinstitut Berlin
Studium:	09/1991-06/1997	Studentin der Veterinärmedizin an der Freien Universität Berlin
	11. 07. 1997	Approbation als Tierärztin
Berufspraxis:	04/1990-08/1991	Biologielaborantin in der Schering AG
	07/1997-12/1997	Praktikantin in der Schering AG
	seit 11/2000	Clinical Research Associate in der PAREXEL GmbH
Dissertation:	01/98 - 10/2000	praktische Arbeiten zur Dissertation in der Abteilung Fertilitätskontrolle und Hormontherapie der Schering AG bei Priv.-Doz. Dr. rer.-nat. U.-F. Habenicht