

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie



**SVGO/ASCO-SBMS
Annual Meeting 2013**



6. Juni 2013, Inselspital Bern

Liebe Kolleginnen und Kollegen!

Wir laden Sie herzlich zur gemeinsamen Jahrestagung 2013 der SVGO und der SBMS nach Bern ein und freuen uns auf Ihr Kommen.

Die Jahrestagung soll wieder eine Plattform für Austausch und Begegnung für alle sein, die sich für die Osteoporose und den Knochenstoffwechsel interessieren. Neben Präsentationen neuer wissenschaftlicher Daten sind drei interessante „State-of-the-Art“-Referate vorgesehen, die den Bogen von präklinischer Forschung zur Anwendung neuer Therapiestrategien im klinischen Alltag spannen sollen.

Im klinischen Teil des Nachmittages werden praxisnah Themen zu Diagnostik und Therapie der Osteoporose diskutiert.

Mit freundlichen Grüßen

PD Dr. med. Christian Meier
Präsident SVGO

Prof. Mauro Alini
Präsident SBMS

Chers Collègues,

Nous avons le plaisir de vous inviter à l'assemblée annuelle commune 2013 de l'ASCO et de la SBMS et nous nous réjouissons de vous accueillir de nouveau à Berne.

L'assemblée annuelle offre un forum de rencontre et d'échange pour tous les professionnels concernés par l'ostéoporose et le métabolisme osseux.

À côté des présentations de nouvelles études scientifiques trois exposés « State-of-the-Art » sont prévus et feront un trait d'union entre la recherche préclinique et l'emploi de nouvelles stratégies thérapeutiques dans le quotidien clinique.

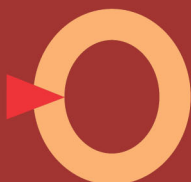
Dans l'attente de vous accueillir, nous vous adressons nos salutations les meilleures.

PD Dr. med. Christian Meier
Président ASCO

Prof. Mauro Alini
Président SBMS

aktuell

**SVGO
ASCO**



**Der erste RANK-Ligand-Inhibitor
bei postmenopausaler Osteoporose¹**

Prolia® – einfach wirksam²⁻⁴
Starke Reduktion des Frakturrisikos²
**Wirksam am kortikalen und
trabekulären Knochen^{1,5}**



**Prix Galien
2012**

 **prolia®**
denosumab

A FORCE AGAINST FRACTURE

Referenzen: 1. Prolia® Fachinformation, Stand Oktober 2012. 2. Cummings SR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 2009;361:756–765. 3. Brown JP et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res 2009;24:153–161. 4. Kendler DL et al. Effects of Denosumab on Bone Mineral Density and Bone Turnover in Postmenopausal Women Transitioning From Alendronate Therapy. J Bone Min Res 2010; 25: 72–81. 5. Baron D et al. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone 2011; 48 (4): 677–692.

Kurzfachinformation Prolia® (Denosumab): Mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellter humaner monoklonaler IgG₂-Antikörper. **Indikation:** Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nichtvertebraler Frakturen. Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt. **Dosierung/Anwendung:** 60 mg einmal alle 6 Monate, als einzelne subkutane Injektion. Patienten müssen eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D-Supplementation erhalten. **Kontraindikationen:** Hypokalzämie. Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem der Hilfsstoffe. **Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen:** Nach Marktzulassung wurde über seltene Fälle von schwerer symptomatischer Hypokalzämie berichtet. Deshalb sollte bei Patienten mit schwer eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min), Dialysepflicht oder anderen Risikofaktoren für die Entwicklung einer Hypokalzämie der Kalziumspiegel streng überwacht werden. Gelegentlich

wurde über Hautinfektionen (hauptsächlich bakterielle Entzündungen des Unterhautgewebes) berichtet. Sehr selten wurden atypische Femurfrakturen beobachtet. Selten wurde über Osteonekrose im Kieferbereich berichtet, mehrheitlich bei Patienten mit Krebs. Deshalb ist während der Behandlung mit Prolia® auf eine gute Mundhygiene zu achten. Nicht gleichzeitig mit XGEVA® (enthält ebenfalls Denosumab) anwenden. Patienten mit seltener hereditärer Fructoseintoleranz sollten Prolia® nicht anwenden. **Interaktionen:** keine bekannt. **Unerwünschte Wirkungen:** Häufig: Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischias, Katarakt (bei Patienten mit Prostatakrebs unter Hormonablation), Hautausschlag, Gliederschmerzen, Verstopfung. **Packungen:** Einzelpackungen à 1 Fertigspritze mit 60 mg Denosumab in 1 ml Lösung. Ausführliche Angaben entnehmen Sie bitte der Fachinformation unter www.swissmedinfo.ch. **Verkaufskategorie:** B. **Zulassungsinhaberin:** Amgen Switzerland AG, Zug. DMB-CHE-AMG-096-2013- March-P

AMGEN®

AMGEN Switzerland AG
Dammstrasse 21
CH-6301 Zug

 **GlaxoSmithKline**

GlaxoSmithKline AG
Talstrasse 3-5
3053 Münchenbuchsee

©2013 AMGEN. Zug, Switzerland.
Alle Rechte vorbehalten.

Programm

Annual Meeting SVGO/ASCO und SBMS

6. Juni 2013

Auditorium Ettore Rossi, Inselspital Bern

09.00	Registrierung	
09.20	Begrüssung	Präsidenten SVGO und SBMS
09.30	State of the Art-Lecture Preclinical (SBMS) The complex function of osteocytes on bone remodeling	Chair: M. Alini <i>Dr. Michaela Kneissl, Basel</i>
10.00	Short communications preclinical	Vorsitz: R. Egli/P. Ammann
10.45	Kaffeepause	
11.00	Short communications clinical	Vorsitz: O. Lamy/M.-A. Krieg
11.45	State of the Art-Lecture Translational (SBMS, SVGO) Mechanisms of bone aging	Chair: S. Ferrari <i>Prof. James Edwards, London</i>
12.15	Lunch	
13.00–14.30	A) SBMS: Programme indépendant, inkl. Assemblée Générale SBMS (Kursraum 1)	
13.00–14.30	B) SVGO/ASCO: Update Metabolic Bone Diseases (Auditorium Ettore Rossi)	Chair: K. Lippuner/D. Uebelhart
	13.00: Osteoporose-Diagnostik und Therapie: Leitlinien im Vergleich	<i>Prof. Marius Kraenzlin, Basel</i>
	13.25: Behandlung der Osteoporose im Alter: Herausforderungen und Therapie	<i>Prof. Heike Bischoff-Ferrari, Zürich</i>
	13.45: Diabetes and Bone	<i>PD Dr. med. Christian Meier, Basel</i>
	14.10: Orthopedic challenges in osteoporotic bone	<i>PD Dr. med. Lorin Benneker, Bern</i>
14.30	Kaffeepause	
14.45	State of the Art-Lecture Clinical (SVGO) Osteoporosis Treatment: Present and Future	Chair: C. Meier <i>Prof. René Rizzoli, Genève</i>
15.15	Prize Session	
15.30	SVGO: Assemblée Générale / SBMS: Departure to Interlaken	

Die Bedeutung der Knochenstoffwechsel-Biomarker in der Osteologie 2012*

B. Obermayer-Pietsch

Kurzfassung: In den vergangenen Jahren wurden zahlreiche Moleküle aus unterschiedlichen Knochenstoffwechselwegen – so genannte „Knochenbiomarker“ – identifiziert. Sowohl Serum und Plasma als auch Harnanalysen werden für klinische Messungen des Knochenstoffwechsels herangezogen, wobei die Genauigkeit und Nutzerfreundlichkeit Blutproben deutlich bevorzugt. Die systemische Messbarkeit dieser Labormarker außerhalb des Knochens dient dabei als Basis für einen aktuellen „Schnappschuss“ des Knochenstoffwechsels.

Die Bedeutung der Knochenbiomarker 2012 liegt in der zunehmend ganzheitlichen Betrachtung von Knochenkrankungen, wobei einzelne morphologische Messungen wie die Dual-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) nicht mehr als einzige Methode zur Knochenbeurteilung herangezogen werden. Eine internationale Standardisierung der wichtigsten Knochenmarker zur besseren Vergleichbarkeit ist bereits im Gange. Eine vereinfachte technische Umsetzung soll in den nächsten Jahren auch weniger spezialisierte Labors und Point-of-Care-Tests einschließen, wobei

neue Erkenntnisse aus der Präanalytik von Bedeutung sind. Ob sich Knochenbiomarker in Zukunft weiter durchsetzen werden, hängt allerdings nicht nur von wissenschaftlichen und medizintechnischen, sondern auch von ökonomischen und demographischen Umständen ab.

Schlüsselwörter: Knochenstoffwechsel, Formation, Resorption, Biomarker, Stabilität, Interpretation

Résumé: Importance des marqueurs biologiques du métabolisme osseux dans l'ostéologie 2012. De nombreuses molécules issues de différentes voies du métabolisme osseux – connues sous le nom de « biomarqueurs de l'os » – ont été identifiées au cours des dernières années. Pour les mesures cliniques du métabolisme osseux, non seulement des analyses sériques et plasmatiques sont mises à contribution, mais aussi des analyses urinaires. Cependant, la précision et la facilité d'utilisation des analyses sanguines sont nettement privilégiées. La dispersion systémique de ces marqueurs sert de base à leur mesures biochimiques four-

nissant ainsi une image réelle du métabolisme osseux.

L'importance des biomarqueurs de l'os 2012 est basée sur une nouvelle vision plus holistique des maladies osseuses où les mesures morphométriques telles que DXA (« dual energy X-ray absorptiometry ») ne sont plus les seules façons de déterminer les caractéristiques de l'os. Une standardisation internationale des mesures de biomarqueurs pour fournir des résultats fiables est déjà en cours. La faisabilité technique pour une meilleure utilisation des laboratoires sera une grande question dans les années à venir, afin d'impliquer moins de laboratoires spécialisés ou des analyses point-of-care, y compris une meilleure connaissance des états précliniques. Les conditions scientifiques et techniques, mais aussi économiques et démographiques futures détermineront si les marqueurs biologiques seront d'autant plus importants.

Mots clés: métabolisme osseux, formation, résorption, marqueurs biologiques, stabilité, interprétation

■ Einleitung

„Knochenbiomarker“, biochemisch messbare Analyten von Knochenstoffwechselkomponenten, sind in alle Prozesse der Knochenaktivität involviert (Abb. 1). Objekt der biochemischen Analyse sind dabei Enzyme sowie Proteine und deren Metaboliten, die während Knochenformation und -resorption gebildet werden oder andere Stoffwechselprozesse widerspiegeln. Voraussetzung für die systemische Analyse ist dabei eine ausreichende Konzentration in Körperflüssigkeiten wie Serum oder Harn. Ausschließlich lokal wirksame, nicht systemisch „ausgeschwemmte“ Faktoren bleiben weiterhin spezialisierten Techniken, u. a. der Molekularbiologie und Immunhistochemie, vorbehalten.

Der Wert von Knochenbiomarkern ist in den vergangenen Jahren durchaus anerkannt worden, allerdings hat die breite Nutzung erst mit der technischen Verbesserung der Nachweismethoden und dem Wissen um reproduzierbar nachweisbare Knochenstoffwechsel-Metaboliten eingesetzt. Einige dieser Marker haben ihren Weg in breitere Anwendung gefunden. Die

Gründe für ihre Einführung liegen in der verbesserten Diagnostik und Charakterisierung von Knochenstoffwechselerkrankungen, aber auch in einer verbesserten Therapieentscheidung und im Monitoring von Therapien durch Knochenbiomarker.

Wenn nun Knochenbiomarker so wichtig sind, warum erscheinen sie dann so selten in internationalen Diagnostik- und Therapieleitlinien?

Zunächst ist historisch mit der Knochendichtemessung eine technisch präzise Messung von Knocheneigenschaften eingeführt worden, deren Geräte weltweit verbreitet und gut aufeinander abgestimmt sind. Die langjährige Standardisierung,

* Nachdruck aus: J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 102–7.

Eingelangt am 16. Dezember 2011; angenommen am 27. Dezember 2011

Aus der Klinischen Abteilung und Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz

Korrespondenzadresse: Univ.-Prof.ⁱⁿ Dr.ⁱⁿ Barbara Obermayer-Pietsch, Klinische Abteilung und Labor für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, A-8036 Graz, Auenbruggerplatz 15; E-Mail: barbara.obermayer@medunigraz.at

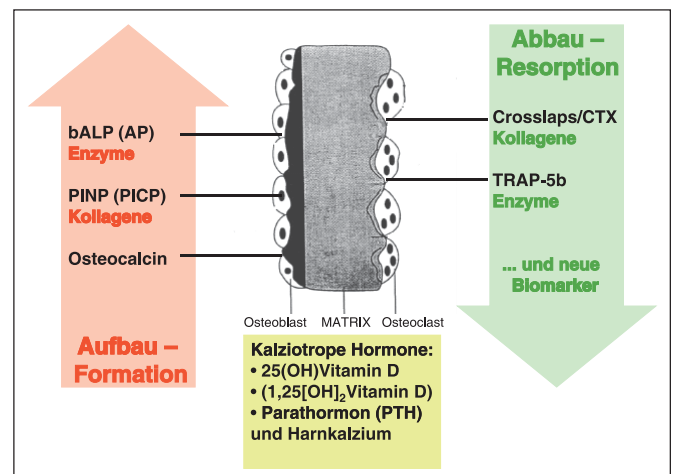


Abbildung 1: Schema Knochenbiomarker

internationale Guidelines und eine riesige Zahl an Publikationen haben dieser Technologie einen fixen Platz in der klinischen Routine verschafft. Die Definition der Osteoporose durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) war lange fast ausschließlich auf DXA-Kriterien aufgebaut, was die Bedeutung dieser Messung eher überbewertet, weil sie in einer neuen, ganzheitlicheren Betrachtung von Knochenerkrankungen nur einen Teil des Ganzen erklärt.

Zum Zweiten haben die fehlenden labortechnischen Standardisierungen der zahlreich angebotenen Knochenbiomarker bisher noch zu keinen fixen internationalen Richtlinien geführt. Biomarkerstudien sind untereinander oft kaum vergleichbar und haben daher auch noch wenig Eingang in generelle Empfehlungen gefunden.

Zum Dritten ist die technische Durchführung für weniger spezialisierte Labors oft problematisch, zumal häufig eine aufwendigere Ausstattung und Erfahrung in der Durchführung von Knochenbiomarker-Messungen erforderlich war. An Vereinfachungen der Methodik bis hin zur Point-of-Care-Testung wird bereits gearbeitet.

Viertens ist unser Wissen über präklinische technische Bedingungen, wie Transportzeiten, Kühlung und Materialzusätze, aber auch biologische Einflüsse, wie Tageszeitenrhythmik und Ernährungsbedingungen, für die korrekte Messung von Knochenbiomarkern deutlich gestiegen. Trotzdem ist die Routinemessung von Knochenbiomarkern im Vergleich zu ihrem Potenzial noch etwas im Hintertreffen – allerdings können gut zugängliche und vernetzte Zentrallabors bereits einen deutlichen Zuwachs an Probenzahlen von Knochenbiomarkern verzeichnen.

Zuletzt ist die Einführung von Knochenbiomarkern nicht nur eine wissenschaftlich-technische und logistische, sondern auch eine ökonomische Frage. Ökonomische Probleme jüngsten Datums haben das Gesundheitswesen in vielen Ländern gezwungen, eine deutliche Kostenreduktion durchzuführen. Selbst wenn die Analyse von Knochenbiomarkern insgesamt billiger und effizienter sein sollte als andere diagnostische Methoden, die jeweils unterschiedliche Aspekte abdecken, könnte ihre breite Einführung möglicherweise zugunsten traditioneller Methoden oder einer insgesamt verringerten Diagnostik verzögert werden.

■ Überblick aktueller Knochenbiomarker

Einen Überblick über die aktuellen Knochenbiomarker bieten Tabellen 1–4.

■ Analytische Aspekte

Der analytische Prozess beginnt mit der Selektion und Vorbereitung der Patienten und umfasst die Blutabnahme/Harngewinnung, die Durchführung und Validierung der biochemischen Messung und die Interpretation des gewonnenen Befundes.

Viele der jüngsten Tests haben für eine korrekte Umsetzung und Reproduzierbarkeit der Ergebnisse eine hohe Spezialisie-

rung erfordert – ein Hauptaspekt liegt aber zeitlich weit vor der Kontrolle adäquater Labortechniken.

Präanalytik

Eine Hauptquelle der Variabilität von Knochenbiomarkern liegt in der Präanalytik, weil Patienten und deren Stoffwechsel-

Tabelle 1: Überblick aktueller Biomarker

Biomarker	Substanz/Vorkommen/Funktion im Knochenstoffwechsel
Kalziotrope Hormone (Tab. 2)	
25(OH)Vitamin D	Speicherform des Vitamin D, Hinweis auf Vitamin-D-Pool
(1,25[OH] ₂ Vitamin D)	Aktives Vitamin D, wird nur in Spezialindikationen benötigt
Parathormon (PTH)	Nebenschilddrüsenhormon
Klinisch eingeführt und kommerziell erhältlich (alphabetisch, Abkürzungen)	
Alkalische Phosphatase (AP) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BALP)	Enzym, Dephosphorylierung zahlreicher Moleküle, Nebenprodukt der Osteoblastenaktivität, spezifische Isoenzyme für den Knochen können gesondert gemessen werden, Formationsmarker (Tab. 3)
Bone sialoprotein (BSP)	Komponente des nicht-kollagenen Proteins im Knochen, Ausgangsmatrix für Hydroxyapatitkristalle
Cathepsin K (CatK)	Osteoklasten-Nebenprodukt, Umsatzmarker
Fibroblast growth factor 23 (FGF23)	Phosphatonin, zentrale Rolle im Phosphatstoffwechsel
Osteocalcin (OC)	Nicht-kollagenes Protein aus Dentin und Knochen, Umsatzmarker (Tab. 3)
Osteonectin (ON)	Knochenmineralisation, Kollagenbindung
Osteopontin (OP)	Adhäsionsmolekül von Osteoklasten an die Knochenmatrix
Sclerostin	Antagonist im Wnt-Signalweg, produziert von Osteozyten, Inhibitor der Knochenformation
Tartratreisistente alkalische Phosphatase (TRAP5b)	Enzym, Osteoklasten-Nebenprodukt, Resorptionsmarker (Tab. 4)
Typ-I-Kollagen – Crosslaps (CTX) – (seltener NTX) – P1NP – P1CP	Häufigstes Kollagen im Körper; Abbauprodukte messbar als C- oder N-terminale Telopeptide des Typ-I-Kollagens (CTX bzw. NTX, Resorptionsmarker) (Tab. 4); C- oder N-terminale Propeptide des Typ-I-Kollagens (P1CP bzw. P1NP, Formationsmarker) (Tab. 3)
Auswahl potenzieller neuer Marker, derzeit nur für Forschungszwecke	
DMP1	Mineralisation von Knochen und Dentin
MEPE	Regulation der Phosphathomöostase und Mineralisation
β3 integrin	Adhäsionsmolekül der Knochenmatrix
Runx2	Marker der osteoblastären Differenzierung
Klotho PHEX	Kalzium-Phosphatmetabolismus Mineralisation, renale Phosphatreabsorption
Osterix	Transkriptionsfaktor osteoblastärer Differenzierung
CD44	Adhäsionsunterstützung, Organstrukturen

Tabelle 2: Aktuelle kalziotrope Hormone

Hormon	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
25(OH)Vitamin D	Speicherform des Vitamin D, Cholecalciferol	ELISA RIA HPLC	Abschätzung „Pool“ Vitamin D, Osteomalazie Therapiekontrolle (Substitution)	Saisonale Rhythmik, Sonne, Nahrungszufuhr
Selten indiziert: 1,25(OH) ₂ Vitamin D	Aktive Form des Vitamin D, Calcitriol (Hydroxylierung in der Niere)	RIA ELISA	Fehlende Aktivierung von Vitamin D, Niereninsuffizienz Therapiekontrolle	Nierenfunktion
Parathormon	PTHi, PTH intakt, Subformen, z. B. CIP/CAP	ELIA Subformen: RIA	1°, 2°, 3° HPTH, Hypoparathyreoidismus Therapiekontrolle (z. B. bei Vitamin-D-Mangel)	Abbau durch Leber und Niere

Tabelle 3: Aktuelle Knocheninformationsmarker

Knochen-Anbaumarker	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
Osteocalcin	OC Osteoblastenprodukt	ELISA	Diagnostik Osteoblastenaktivität ↑ Therapiekontrolle (anabol)	Nahrung ↑ Lutealphase, ↓ Kortikoide Achtung Niere!
Knochenspezifische alkalische Phosphatase	BAP oder bALP Osteoblastenprodukt	RIA ELISA EIA	Diagnostik ↑ Knochenumbau? Paget, Rachitis, HPTH, Meta Therapiekontrolle (anabol)	↑↑ bei Leberschaden, Kreuzreaktion mit Leber-AP
N-terminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens	PINP Kollagenprodukt	ELISA	Diagnostik ↑ Knochenumbau? Osteoporose, Paget Therapiekontrolle (antiresorptiv/anabol)	Abbau durch Leber und Niere

Tabelle 4: Aktuelle Knochenresorptionsmarker

Knochen-Resorptions-marker	Synonyma (Ursprung)	Assays	Indikation/Verdacht	Einflüsse
β-Crosslaps	CTX oder β-CTX (Matrixkomponente)	ELISA EIA	Diagnose Menopausale OPO, Hypogonadismus, Hyperthyreose Therapiekontrolle (antiresorptiv)	Stabilität gut Tagesrhythmik! Ernährung! Achtung Niere!
Tartratreisistente saure Phosphatase	Phosphatase-Isoenzym 5b TRAP-5b (Osteoklastenprodukt)	RIA ELISA	Diagnose (1° Osteoporose, renale Osteopathie) Therapiekontrolle (antiresorptiv)	Teils instabil, Lagerung bei –80 °C Achtung Leber!

bedingungen schwer zu standardisieren sind. Es ist daher empfehlenswert, Knochenbiomarker zu verwenden, die eine gewisse Robustheit bei unterschiedlichen Patienten, Analyseverfahren und Validierung aufweisen.

Einige klinische Umstände sind wichtig für die Wahl solcher Knochenbiomarker: So ist z. B. die renale Elimination des Typ-I-Kollagens (Crosslaps, CTX bzw. seltener NTX) bei Kollagenprodukten wie den C- oder N-terminalen Telopeptiden wesentlich. Daher kumulieren diese Marker bei Niereninsuffizienz und müssen durch nierenunabhängigere Analyten, wie etwa bALP oder TRAP5b, ersetzt werden.

Zirkadiane Rhythmen

Ein klarer zirkadianer Rhythmus ist sowohl für PTH als auch für Knochenformations- und -resorptionsmarker bekannt. Amplituden dieser Veränderungen sind für jeden Marker unterschiedlich. Maximalwerte der meisten Knochenbiomarker werden während des Schlafs erreicht. In einer initialen Studie wurden Serum-Crosslaps auf ihre zirkadiane Variation hin untersucht, wobei ein Maximum um ca. 05:00 Uhr und ein Minimum um ca. 14:00 Uhr gefunden wurde. Die Varianz betrug etwa 40 % innerhalb von 24 Stunden und war unabhängig von der Menopause, der Knochenmasse und der Bettlägerigkeit [1]. Eine Blutabnahme sollte daher immer zur gleichen

Zeit, am besten morgens nach einer nächtlichen Nahrungskarenz, durchgeführt werden.

Ernährung

Die Abhängigkeit der Knochenbiomarker von diätetischen Einflüssen ist seit einigen Jahren bekannt. In einer Cross-over-Studie wurde die Knochenresorption durch die Einnahme von Glukose, Fett und Proteinen reduziert, während sie durch Fasten gesteigert wurde, unabhängig von Alter und Geschlecht. Sowohl exogene als auch endogene Insulin-Stimulationstests reduzierten die Knochenresorption um etwa 50 %, wobei eine „echte“ Nahrungsaufnahme noch weitaus höhere Resorptionsverminderungen zeigte [2]. Daher sollte eine Blutabnahme jedenfalls immer unter denselben Bedingungen durchgeführt werden, i. e. vorzugsweise nach einer nächtlichen Nüchternperiode.

Eine zusätzliche Rolle eiweißhaltiger Ernährung wird für die Knochengesundheit kontrovers diskutiert. Eine rezente Publikation zeigt einen positiven Effekt nicht nur auf die densitometrische Knochendichte, sondern auch auf Knochenbiomarker [3].

Stabilität

Die Stabilität von Knochenbiomarkern kann beträchtlich sein und eine Generalisierung für alle Marker ist unzulänglich. Die

meisten Analyten – ausgenommen klar definierte kleine Moleküle – sind sehr heterogene Substanzen und können sogar interindividuell differieren. Eine klare Epitopspezifität ist deshalb selten und kann bereits durch unterschiedliche Blutabnahmen, Transportmodalitäten und Lagerung verändert werden. Kreuzreaktionen zwischen Epitopen und Antikörpern können zusätzlich die Stabilität der Messungen beeinflussen.

Für eine längere Lagerung werden Kollagen-Produkte wie P1NP oder Serum-Crosslaps als stabil bei Raumtemperatur für 48 Stunden bei 2–8 °C für 7 Tage und tiefgefroren bei –20 bis –80 °C für mindestens 6 Monate beschrieben, Enzyme wie TRAP5b oder knochenspezifische alkalische Phosphatase haben allerdings wesentlich kürzere Stabilitätszeiten [4]. Im Allgemeinen kann die Lagerung von Serum- und Harnproben für Knochenbiomarker bei 2–8 °C für eine Woche als ausreichend gelten, eine Langzeitlagerung macht allerdings ein (Tief-)Frieren notwendig.

Interpretation der Werte

Technische Probleme mit der Messung *per se* und Probleme mit der Interpretation aufgrund von exogenen Einflussfaktoren sind bekannte Phänomene, allerdings nicht nur bei Knochenbiomarkern.

Messtechniken

Viele der in Abbildung 1 und in den Tabellen angeführten Knochenbiomarker können durch kommerzielle Assays gemessen werden. Die meisten Tests verwenden verbreitete Technologien wie EIAs, ELISAs bzw. auch noch radioaktive Methoden, die gut reproduzierbar sein sollten. Allerdings können verschiedene Epitopstrukturen, etwa bei den Kollagen-Metaboliten, die Interferenz von anderen Molekülen, aber auch Hämolyse, eine Degradierung der Analyten vor der Messung – etwa bei TRAP5b –, deutliche Probleme machen und zu einer enormen Streuung oder zu fehlender Reproduzierbarkeit führen. Erfahrene Labors haben daher Validierungs- und Standardisierungsschritte während der Einführung und Routinemessung von Knochenbiomarkern eingebaut. Eigene Verfahrensanweisungen und eine klare Dokumentation aller Analyseschritte sollten deshalb für alle Knochenbiomarkermessungen mitgeführt werden.

Fehlende Standardisierung

Viele der derzeitigen Knochenbiomarker-Tests wurden durch ihre Hersteller validiert, sollten aber jedenfalls im anwenden Labor nochmals optimiert werden. Eine unkritische Übernahme der Testprofile von Publikationen kann nicht empfohlen werden. Divergierende, aus Publikationen übernommene Maßeinheiten tragen u. U. zu Fehlinterpretationen bei, da sie in unterschiedlichen Ländern anders gehandhabt werden können. 25(OH)Vitamin D ist ein Beispiel mit der Verwendung von ng/ml in Europa und dem Gebrauch von nmol/ml in den USA (Konversion: $\text{ng/ml} \times 2,496 = \text{nmol/l}$) mit jeweils anderen Referenzbereichen. Gemeinsame Richtlinien, Goldstandards, Ringversuche und einheitliche Verfahren werden bereits in internationalen Konsortien erarbeitet.

Therapeutische Einflüsse

Alle medikamentösen Osteoporosetherapeutika können die Werte von Knochenbiomarkern beeinflussen. Während Kno-

chenresorptionsmarker unter antiresorptiver Therapie absinken, sind Formationsmarker während einer osteoanabolen Therapie deutlich erhöht, selbst nach vorangegangener antiresorptiver Therapie [5]. Die Interpretation der Laborwerte sollte also sowohl auf diese Therapieeffekte als auch das Zeitintervall zwischen Medikation und Blutabnahme Bedacht nehmen.

Alter und Geschlecht

Knochenbiomarker sind sehr veränderlich, besonders während verschiedener Lebensalter. Während des Skelettwachstums und auch in Knochenheilungsphasen ist mit erhöhten Knochenbiomarkerwerten zu rechnen, im hohen Alter kann ein stabil niedriges Niveau vertreten sein. Unterschiede in Skelett- und Knochenstoffwechsel zwischen Frauen und Männern sind seit Jahrzehnten bekannt, ausgenommen für einige Regulationssysteme wie PTH und 25(OH)Vitamin D.

Das Problem, Normalkollektive mit „normalen“ Knochenbiomarkern zu bilden, besteht in der Verfügbarkeit größerer Zahlen von gesunden, untherapierten, nach Geschlecht und Alter gematchten Personen, die genauestens osteologisch phänotypisiert und für so viele knochenassoziierte Parameter wie möglich charakterisiert sein sollten. Darin liegt der Grund für die relativ kleinen Gruppen, die für Referenzkollektive bisher herangezogen worden sind. Neue Anstrengungen und ein komplexes Biobanking, aber auch internationale Konsortien sind auf dem Weg, solche Probleme zu lösen.

Normbereiche

Die am meisten auf Knochenbiomarker hin untersuchte Gruppe von Personen sind postmenopausale Frauen, die als erste Zielgruppe für die Diagnose und Therapie der Osteoporose identifiziert wurden. Männer, prämenopausale Frauen und Kinder wurden erst in jüngerer Vergangenheit als Zielgruppe identifiziert.

Normalbereiche für Erwachsenengruppen wurden für die meisten der geläufigen Knochenbiomarker evaluiert; Kinder und ihre Normalbereiche während des Wachstums sind zwar von großem Interesse für Wissenschaft und Kinderheilkunde, Studien dazu sind allerdings aus den vorgenannten Gründen nur schwer durchzuführen [6]. Jedenfalls sollten Normbereiche für die jeweilige Population und Umgebung neu erstellt werden, wann immer das möglich ist, um sie in der Routine einsetzen zu können.

Dynamik der Knochenbiomarker

Knochenbiomarker zeigen resorptive und rekonstruktive Effekte im Skelett an. Obwohl erhöhte Knochenbiomarker-Werte im Allgemeinen als ein Zeichen eines erhöhten Knochenstoffwechsels interpretiert werden, ist die Bilanz zwischen An- und Abbau häufig im Dunkeln. Zwei Methoden der Standardisierung wurden dazu publiziert: Einerseits der „uncoupling index“ (Differenz der altersadjustierten z-Scores zwischen Resorptions- und Formationsmarkern in Harn und/oder Serum) [7], andererseits wurde jüngst ein Knochenbiomarker-Plot [8, 9] auf Basis der kombinierten Analyse von Formations- und Resorptionsmarkern unter Annahme einer dynamischen Beziehung im Zeitverlauf entwickelt. Diese graphische Methode wurde geschaffen, um individuelle, aber auch Gruppenveränderungen mathematisch genau zu erfassen.

Ein wichtiges Werkzeug für die Beurteilung von Knochenbiomarkern ist auch der „least significant change“ (LSC), der kleinste signifikante Unterschied zwischen 2 individuellen Messwerten einer Person. Bei Kollagenmarkern kann dieser LSC bei 50 % liegen, Enzyme haben bei geringerer Tagesrhythmik oft etwa 20 % LSC, sodass schon geringere Veränderungen als signifikant zu betrachten sind.

■ Wozu Knochenbiomarker bestimmen?

Frakturprädiktion

Hohe Knochenumsatzraten wurden mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert. Große epidemiologische Studien haben gezeigt, dass sie tatsächlich einen unabhängigen Risikofaktor für Knochenbrüche darstellen. Die Kombination von Knochenbiomarkern und einer Densitometrie hat einen deutlich additiven Effekt gezeigt, etwa in der „Os des Femmes de Lyon“- (OFELY-) [10] und der „Epidemiologie de l’Ostéoporose“- (EPIDOS-) Studie. In der erstgenannten Studie z. B. zeigten Frauen in der höchsten Quartile der Knochenbiomarker ein 2-fach erhöhtes Risiko für Knochenfrakturen im Vergleich zu Frauen mit niedrigem Knochenumsatz.

Therapiemonitoring

Durch den Einblick in Knochenumsatzraten kann u. a. der therapeutische Effekt von Antiresorptiva abgeschätzt werden. Knochenbiomarker fallen während einer Bisphosphonattherapie rasch ab. Diese Änderungen sind signifikant mit einer Zunahme der Knochenmasse und einer verminderten Frakturrate assoziiert und für alle Bisphosphonate, ob oral oder intravenös, dokumentiert. Ähnliche Ergebnisse wurden für Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat gezeigt, bei letzterem wurde trotz der nur einmal jährlichen Applikation eine signifikante Reduktion von Serum-Crosslaps, knochenspezifischer AP und P1NP verzeichnet [11]. Die gegenteilige Reaktion findet sich bei Osteoanabolika mit einer Zunahme der Formationsmarker P1NP und knochenspezifischer AP z. B. unter Teriparatidtherapie [5]. Änderungen der Knochenbiomarker können dabei schon in den ersten Tagen nach Applikation auftreten und sind unabhängig von einer vorangegangenen Therapie [12].

Compliance und Therapieadhärenz

Patienten sind nicht immer konsequent in ihrer Therapiebefolgung, besonders über längere Zeitintervalle, wie sie für eine knochenspezifische Therapie notwendig sind. Compliance und Therapieadhärenz sind eine klare Vorgabe für Knochenbiomarker: Patienten unter oraler Medikation können besonders bei strikter Einnahmenvorgabe – etwa bei Bisphosphonaten – Probleme haben. Eine geringere Knochenbiomarker-Suppression als aufgrund des LSC erwartet kann hier ein Hinweis auf eine länger dauernde Therapiepause sein oder die Patienten nehmen nicht die richtigen Dosierungen ein. Solche Möglichkeiten können dann mit den Patienten besprochen und gelöst werden.

Andererseits kann eine inadäquate Suppression von Knochenbiomarkern, aber auch eine verminderte intestinale Absorption, etwa von oralen Bisphosphonaten, anzeigen [13], was häufiger als bisher angenommen der Fall sein dürfte, besonders bei älteren Patienten. Dieses Problem kann durchaus zu einem „Therapieversagen“ beitragen. In diesen Fällen kann eine Therapie-

umstellung, z. B. von oraler auf parenterale Therapie oder ein Wechsel der Substanzklasse, zur klinischen Besserung beitragen.

Therapieentscheidung

Aufgrund der differenzierten Eigenschaften der Knochenbiomarker können Therapieentscheidungen erleichtert werden: Patienten mit erhöhtem Knochenumsatz tendieren zu einem rascheren Knochensubstanzverlust als Personen mit normalem Knochenstoffwechsel. Daher sind sie möglicherweise ideale Kandidaten für eine antiresorptive Therapie. Tatsächlich wurde eine höhere Reduktion von non-vertebralen Frakturen bei Personen mit hohen P1NP-Werten nach Alendronat-Therapie verzeichnet als bei normalem Knochenumsatz [14]. Umgekehrt sollte ein adynamer Knochen von einer antiresorptiven Therapie ausgenommen werden und kann von einer osteoanabolen Therapie profitieren.

Zukunft

Knochenbiomarker eröffnen ein breites Feld für die Charakterisierung von Knochenerkrankungen. Neue Signalwege und eine beachtliche Anzahl neuer Marker wurden in den vergangenen Jahren entwickelt. Zusammen mit neuen Therapieoptionen kann dadurch eine bessere personalisierte Diagnostik und Therapie ermöglicht werden.

Zurzeit werden Knochenbiomarker noch nicht überall im klinischen Alltag verwendet – methodische Verbesserungen werden über den Einsatz in klinischen Studien aber Eingang in die moderne osteologische Therapie finden und sind gut mit der morphologischen Diagnostik kombinierbar.

Die Aufgaben einer alternden Gesellschaft werden unseren Bedarf nach Kenntnissen des Knochenstoffwechsels antreiben. Kostengünstige und verlässliche Techniken der Knochenstoffwechsel-Charakterisierung sind dabei ein wichtiger Beitrag zum Erhalt der Gesundheit unserer Bevölkerung.

■ Relevanz für die Praxis

In Summe sind Knochenbiomarker ein elegantes Werkzeug, um sowohl eine exakte Diagnose des Knochenstoffwechsels als auch eine rasche Therapieentscheidung und ein effizientes Therapiemonitoring in einer neuen, personalisierten Osteologie zu gewährleisten.

■ Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Qvist P, Christgau S, Pedersen BJ, et al. Circadian variation in the serum concentration of C-terminal telopeptide of type I collagen (serum CTx): effects of gender, age, menopausal status, posture, daylight, serum cortisol, and fasting. *Bone* 2001; 31: 57–61.
2. Bjarnason NH, Henriksen EE, Alexandersen P, et al. Mechanism of circadian variation in bone resorption. *Bone* 2002; 30: 307–13.
3. Jesudason D, Clifton P. The interaction between dietary protein and bone health. *J Bone Miner Metab* 2011; 29: 1–14.
4. Lomeo A, Bolner A. Stability of several biochemical markers of bone metabolism. *Clin Chem* 2000; 46: 1200–2.
5. Obermayer-Pietsch BM, Marin F, McCloskey EV, et al.; EUROFORIS Investigators. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women. *Endocrinology* 2005; 146: 1000–10.

- pausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 1591–600.
6. Rauchenzauner M, Schmid A, Heinz-Erian P, et al. Sex- and age-specific reference curves for serum markers of bone turnover in healthy children from 2 months to 18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 443–9.
7. Eastell R, Robins SP, Colwell T, et al. Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos Int* 1993; 3: 255–60.
8. Bieglmayer C, Clodi M, Kudlacek S. Biomarkers in osteology. *J Miner Stoffwechs* 2006; 13: 82–7.
9. Bieglmayer C, Kudlacek S. The bone marker plot: an innovative method to assess bone turnover in women. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 230–8.
10. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustat B, et al. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1526–36.
11. Black DM, Delmas PD, Eastell R. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–22.
12. Blumsohn A, Marin F, Nickelsen T, et al.; EUROFORS Study Group. Early changes in biochemical markers of bone turnover and their relationship with bone mineral density changes after 24 months of treatment with teriparatide. *Osteoporos Int* 2011; 22: 1935–46.
13. Clowes JA, Peel NF, Eastell R. The impact of monitoring on adherence and persistence with antiresorptive treatment for postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1117–23.
14. Bauer DC, Garnero P, Hochberg MC; for the Fracture Intervention Research Group. Pretreatment levels of bone turnover and the antifracture efficacy of alendronate: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 292–9.

Propriozeptive Orthesen bei Osteoporose*

K. Nagel-Albustin, E. Preisinger

Kurzfassung: Die Folgen osteoporosebedingter Wirbelfrakturen können chronische Rückenschmerzen und Behinderung im Alltag sein. Neben der medikamentösen Osteoporosetherapie ist in diesem Fall eine muskuloskelettale Rehabilitation mit dem Ziel der Verbesserung der alltagsrelevanten Funktionen und der Lebensqualität erforderlich. Diese umfasst eine adäquate Schmerztherapie sowie ein Übungsprogramm zur Muskelkräftigung und Haltungsschulung. Dieses Rehabilitationsprogramm kann durch eine Orthesenversorgung unterstützt werden. Da herkömmliche Orthesen von Patienten mit multiplen osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen meist schlecht toleriert werden und zu einer Rumpfmuskulaturatrophie führen, wurden für diese Patienten spezielle Orthesen mit propriozeptiver Wirkung entwickelt. Studien zeigen eine gute Compliance mit der Anwendung, eine Schmerzreduktion, eine Abnahme der Wirbelsäulenkyphose, eine Zunahme der Rumpfmuskulaturkraft sowie eine Verbesserung

der Standsicherheit und somit der Lebensqualität. Orthesen mit propriozeptivem Wirkmechanismus stellen eine wichtige Ergänzung der Rehabilitation von Patienten mit osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen dar.

Schlüsselwörter: Osteoporose, Wirbelfraktur, Rehabilitation, Rückenorthese, Rumpfmuskulaturkraft

Résumé: Orthèses proprioceptives dans l'ostéoporose. Des douleurs dorsales chroniques et une gêne quotidienne peuvent être des conséquences de fractures vertébrales dues à l'ostéoporose. Dans ce cas, en plus d'une thérapie médicamenteuse de l'ostéoporose, une rééducation musculo-squelettique est nécessaire avec pour objectif l'amélioration des fonctions quotidiennes et de la qualité de vie. Celle-ci comprend un traitement adéquat de la douleur ainsi que des exercices destinés à renforcer la musculature et éduquer sur le maintien. La mise

à disposition d'une orthèse peut supporter ce programme de rééducation. Étant donné que les orthèses traditionnelles sont mal tolérées par les patients atteints de multiples fractures vertébrales ostéoporotiques et qu'elles mènent à une atrophie de la musculature du tronc, des orthèses spéciales à effet proprioceptif ont été développées pour ces patients. Des études montrent une bonne adhérence à l'utilisation, une réduction des douleurs, une baisse de la cyphose de la colonne vertébrale, une augmentation la force musculaire ainsi qu'une amélioration de l'assurance au niveau de la stature et par conséquent de la qualité de vie. Les orthèses à effet proprioceptif représentent un complément important à la rééducation des patients atteints de fractures vertébrales ostéoporotiques.

Mots clés: ostéoporose, fracture vertébrale, rééducation, orthèse dorsale, force musculaire du tronc

■ Einleitung

Die Inzidenz von Wirbelfrakturen bei Osteoporose nimmt mit dem Alter zu [1]. Osteoporosebedingte Wirbelfrakturen erhöhen nicht nur die Mortalität im Altersvergleich [2], sondern auch die Inzidenz von chronischen Rückenschmerzen und Behinderung bei Alltagstätigkeiten [3].

Wie auch in der „International Classification of Functioning, Disability and Health“ (ICF) beschrieben [4], sind mögliche Ursachen der Behinderung nach osteoporosebedingten Wirbelfrakturen die Reduktion von Muskelkraft, Ausdauer und Standsicherheit. Es kommt zur Abnahme der Körpergröße, insbesondere der Rumpflänge. Iliokostales Reiben und Veränderungen der Wirbelsäulenstatik führen zum Auftreten von Schmerzen. Eingeschränkte Thoraxexkursionen vermindern die Lungenfunktion. Durch diese Veränderungen können oft zentrale Alltagstätigkeiten wie Ankleiden, Körperpflege, Gehen, Heben oder Tragen von Gegenständen nur unter Schwierigkeiten oder mit fremder Hilfe durchgeführt werden [5–9]. Folglich ist für Patienten mit osteoporosebedingten Wirbelfrakturen neben der medikamentösen Osteoporosetherapie auch eine umfangreiche muskuloskelettale Rehabilitation erforderlich.

* Nachdruck aus: J Miner Stoffwechs 2012; 19 (3): 120–3.

Eingelangt am 11. Jänner 2012; angenommen nach Revision am 13. Jänner 2012

Aus dem Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Krankenhaus Hietzing, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Karin Nagel-Albustin, Institut für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Krankenhaus Hietzing, A-1130 Wien, Wolkersbergenstraße 1; E-Mail: karin.nagel-albustin@wienkav.at

■ Rehabilitation von Patienten mit osteoporosebedingten Wirbelfrakturen

Ziel der muskuloskelettalen Rehabilitation nach osteoporosebedingten Wirbelfrakturen ist die Optimierung der persönlichen Unabhängigkeit von fremder Hilfe bei gleichzeitiger Maximierung der individuellen Lebensqualität. Dies bedeutet Schmerzreduktion durch medikamentöse und physikalische Maßnahmen und Verbesserung der Mobilität durch ein adaptiertes Trainings- bzw. Übungsprogramm. Eine Unterstützung ist durch geeignete Orthesen möglich [7].

Die muskuläre Leistungsfähigkeit nimmt mit zunehmendem Alter ab [7, 10]. Dadurch lässt sich die altersbedingte Kyphosierung der Wirbelsäule erklären. Querschnittsstudien belegen die Assoziation von Kyphosewinkel und Kraft der Rückenstreckmuskulatur [7, 11]. Rückenschmerzen, das iliokostale Reiben, eine eingeschränkte Beweglichkeit sowie die Dezentrierung des Körperschwerpunktes sind in diesem Zusammenhang zu sehen.

Zur Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit und Muskelkräftigung werden Übungsprogramme durchgeführt. Diese reichen von koordinativen Übungen gegen die Schwerkraft bis zum progressiven Widerstandstraining [7, 12]. Vorbereitend muss eine adäquate Schmerztherapie, medikamentös oder durch physikalische Mittel, erfolgen. Angepasste Orthesen können Schmerzlinderung, Verkleinerung des Kyphosewinkels, Muskelkräftigung und Zentrierung des Körperschwerpunktes unterstützen.

■ Orthesen mit propriozeptiver Wirkung

Die adäquate Orthesenversorgung stellt eine wichtige Therapieergänzung dar. Herkömmliche starre Orthesen werden von

Osteoporosepatienten mit multiplen Wirbelkörperfrakturen meist schlecht toleriert. Die Limitationen dieser Orthesen bestehen nicht nur in ihrer relativen Unkomfortabilität, sondern es zeigte sich auch, dass es innerhalb kurzer Zeit zu einer deutlichen Atrophie der Rückenmuskulatur kommt. Darüber hinaus bestehen durch diese Mieder oft Einschränkungen der Atemexkursionen mit resultierender Atemnot und einer Einengung des Abdomens. Ebenso führen Anlegeschwierigkeiten des Mieders durch Adipositas, strukturelle (wie z. B. skoliothische) Veränderungen und verminderte Körpergröße dazu, dass der Patient nicht oder kaum von der Miederversorgung profitiert [14, 15]. Es wurden daher für diese Patienten spezielle Orthesen entwickelt, die vorwiegend über eine propriozeptive bzw. sensomotorische Wirkung eine aktive Aufrichtung der Wirbelsäule bewirken sollen.

Der Begriff Sensomotorik bezeichnet das Zusammenspiel von sensorischen und motorischen Leistungen. Ständig werden Informationen über verschiedene Rezeptoren aufgenommen und verarbeitet, worauf der Körper mit Bewegung oder Veränderung der Haltung reagiert. Verschiedene Sensoren, so genannte Propriozeptoren, sind Bestandteile der Tiefensensibilität und befinden sich in Sehnen, Muskeln und Gelenken. Hierbei registriert der Golgi-Sehnenapparat Spannungsveränderungen, Muskelspindeln liefern Informationen über Längenänderungen. Die Lage der Körperteile im Raum wird durch Druckrezeptoren in Gelenken vermittelt. Die durch diese propriozeptiven Sensoren gewonnenen Informationen dienen der Koordination von über Rückenmarksneuronen vermittelten Reflexen zur Körper-

stabilisierung und Körperhaltung. Bei der klassischen Physiotherapie werden beispielsweise durch sensorische Reize Wahrnehmung und Körperhaltung geschult. Eine funktionierende propriozeptive Sinneswahrnehmung ermöglicht es, über die Aktivierung von Muskeln bzw. Muskelketten eine aufrechte Körperposition einzunehmen und zu erhalten.

Orthesen mit propriozeptiver bzw. sensomotorischer Wirkung sind aktive Orthesen und bewirken eine Wirbelsäulenaufrichtung durch den Patienten selbst. Ihr Effekt wird auf eine erhöhte muskuläre Aktivität der Rückenmuskulatur als Reaktion auf propriozeptive Reize im Rückenbereich zurückgeführt [15, 18, 22]. Die aufrechte Haltung wird nicht durch die Orthese fixiert, sondern gebahnt. Das Rucksack- und Gurtsystem stimuliert die physiologische Haltung.

Die ersten Studien wurden von Sinaki an der Mayo Clinic mit dem so genannten „Posture Training Support“ (PTS) durchgeführt. Es handelt sich hierbei um eine Gewichts-Kypho-Orthese mit einem Gewicht von 0,7–1 kg, welche wie ein Rucksack konzipiert ist. Das Gewicht wird knapp unterhalb des Angulus inferior scapulae positioniert.

Die erste 16-wöchige Pilotstudie lässt vermuten, dass die Patientencompliance bei PTS besser ist als bei einer rigiden Orthese. Das PTS wurde hier von > 40-jährigen Osteoporosepatientinnen 2× täglich je 4 Stunden getragen [15]. In einer weiteren Pilotstudie wurde mittels Posturographie eine Verbesserung der Standsicherheit gemessen [16]. Hier nahmen postmenopausa-



Abbildung 1: Orthese mit Gurtsystem. (a) Vorderansicht; (b) Rückenansicht.



Abbildung 2: Orthese mit Gurtsystem. (a) Vorderansicht; (b) Rückenansicht.

le Frauen mit Osteoporose und einem Kyphosewinkel von 50–65° teil. Es wurde über 4 Wochen ein Rückenextensorenkräftigungsprogramm durchgeführt und 2 Stunden täglich das PTS getragen.

In einer randomisierten 4-wöchigen Folgestudie wurde erneut eine Verbesserung der Standsicherheit gemessen. Zusätzlich wurden eine Steigerung der Gehgeschwindigkeit und eine Reduktion der Rückenschmerzen nachgewiesen [17]. Die Patienten, postmenopausale Frauen mit Osteoporose und einem Kyphosewinkel von 50–65°, trugen hierbei das PTS 2× täglich je eine halbe Stunde und führten mit dem PTS als Trainingsgerät ein tägliches Rückenextensorentraining durch. Zusätzlich erfolgte ein tägliches Balancetraining ohne Orthese.

Neuere Orthesen weisen einen abweichenden Aufbau auf. Sie basieren aber auf demselben propriozeptiven Wirkmechanismus. Diese Orthesen bestehen aus einer individuell geformten Rückenschiene, einer Bauchpelotte und einem Gurtsystem mit Klettverschlüssen. Es erfolgt eine Anpassung an die individuellen Körpermaße (Abb. 1, 2). Die Zuggurtung soll eine Stabilisierung im Bereich der Lendenwirbelsäule bewirken. Im Bereich des Schultergürtels werden die Schultern rückgeführt [18]. Eine andere Orthese ist als Body maßangefertigt, in den dorsale Seite die individuell angefertigte Schiene in den Stoff geschoben wird (Abb. 3). Im Gegensatz zu den Orthesen mit Gurtsystem, die mehrere Stunden am Tag getragen werden, ist die Body-Orthese aus praktischen Gründen für die ganztägige Anwendung konzipiert.

Pfeifer et al. führten 2004 eine prospektive, randomisierte Studie, geplant als Crossover-Studie, durch. Da jedoch die Patien-



Abbildung 3: Orthese in Body-Form, die Rückenschiene wird in die Tasche am Rücken hineingeschoben.

ten der Interventionsgruppe nach 6 Monaten nicht wie geplant ihre Orthesen zurückgeben wollten, wurde das Design geändert. Die Patienten trugen daraufhin die Orthese über insgesamt 1 Jahr. Die Kontrollgruppe wurde wie geplant nach 6 Monaten bis zum Studienende, also für 6 Monate, ebenfalls mit einer Orthese versorgt. In die Studie wurden 48 über 60-jährige Osteoporosepatientinnen mit mindestens einer Wirbelfraktur in der Anamnese eingeschlossen. Die Orthese wurde 2 Stunden täglich getragen. Es zeigte sich eine Zunahme der Körpergröße und der isometrischen Kraft der Rumpfmuskulatur. Die mit der Posturographie gemessene Standsicherheit verbesserte sich, ebenso die Vitalkapazität und das forcierte Ein-Sekunden-Volumen. Weiters kam es zu einer Abnahme des Kyphosewinkels und der Schmerzen. Laut Fragebogenauswertung nahm die Lebensqualität zu und die Limitationen im Alltag ab. Die Wirksamkeit dieser Orthese konnte bereits nach 6 Monaten festgestellt werden [19].

Sehr ähnliche Ergebnisse konnten auch in einer weiteren, recently veröffentlichten Studie erzielt werden. Es zeigten sich keine Unterschiede zwischen einer Orthese mit dorsaler Schiene mit Gurtsystem und einer Orthese mit einer in einem Body integrierten Schiene. Auch hier waren die Einschlusskriterien weibliches Geschlecht, Alter > 60 Jahre und mindestens eine Osteoporosebedingte Wirbelfraktur in der Anamnese [20].

Neben den Modellen mit dorsaler Stabilisierungsschiene wurde eine weitere Orthese entwickelt. Diese ist wie ein Body genäht und weist dorsalseitig beidseits paravertebral integrierte

Luftkammerpelotten auf, die zu maximal $\frac{3}{4}$ ihres Fassungsvermögens mit Luft gefüllt sind. Dieser Orthese liegt ein durch diese Pelotten induzierter propriozeptiver Wirkmechanismus zugrunde. Einige Studienergebnisse deuten darauf hin, dass die Orthese zu einer Aufrichtung der Wirbelsäule und einer Zunahme der isometrischen Kraft der Rückenextensoren führt und zur Schmerzreduktion beiträgt [21–23]. Ein relevanter Wirkungsnachweis steht derzeit noch aus.

■ Interessenkonflikt

Es besteht kein Interessenkonflikt.

Literatur:

1. The European prospective osteoporosis study (EPOS) group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European prospective osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 716–24.
2. Johnell O, Kanis JA, Odén A, et al. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004; 15: 38–42.
3. Nevitt MC, Ettinger B, Black DM, et al. The association of radiographically detected vertebral fractures with back pain and function: a prospective study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 793–800.
4. Preisinger E. Osteoporose: DVO-Leitlinie Physiotherapie und ICF. *J Miner Stoffwechs* 2010; 17: 72–5.
5. Sinaki M. Musculoskeletal challenges in osteoporosis. *Aging (Milano)* 1998; 10: 249–62.
6. Schlaich C, Minne HW, Bruckner T, et al. Reduced pulmonary function in patients with spinal osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 1998; 8: 261–7.
7. Sinaki M. Musculoskeletal rehabilitation in patients with osteoporosis – rehabilitation program – exercise (ROPE). *J Miner Stoffwechs* 2010; 17: 60–5.
8. Lyles KW, Gold DT, Shipp KM, et al. Association of osteoporotic vertebral compression fractures with impaired functional status. *Am J Med* 1993; 94: 595–601.
9. Truumees E. Medical consequences of osteoporotic vertebral compression fractures. *Inst Course Lect* 2003; 52: 551–8.
10. Sinaki M, Wollan PC, Scott RW, et al. Can strong back extensors prevent vertebral fractures in women with osteoporosis? *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 951–6.
11. Sinaki M, Itoi E, Wahner HW, et al. Stronger back muscles reduce the incidence of vertebral fractures: a prospective 10 year follow-up of postmenopausal women. *Bone* 2002; 30: 836–41.
12. Sinaki M, Mikkelsen BA. Postmenopausal spinal osteoporosis: flexion versus extension exercises. *Arch Phys Med Rehabil* 1984; 65: 593–6.
13. Sinaki M, Pfeifer M, Preisinger E, et al. The role of exercise in the treatment of osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2010; 8: 138–44.
14. Pfeifer M, Sinaki M, Geusens P, et al. Musculoskeletal rehabilitation in osteoporosis: a review. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1208–14.
15. Kaplan RS, Sinaki M, Hameister MD. Effect of back supports on back strength in patients with osteoporosis: a pilot study. *Mayo Clin Proc* 1996; 71: 235–41.
16. Sinaki M, Lynn SG. Reducing the risk of falls through proprioceptive dynamic posture training in osteoporotic women with kyphotic posturing: a randomized pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81: 241–6.
17. Sinaki M, Brey RH, Hughes CA, et al. Significant reduction in risk of falls and back pain in osteoporotic-kyphotic women through a Spinal Proprioceptive Extension Exercise Dynamic (SPEED) program. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 849–55.
18. Pfeifer M, Hinz C, Minne HW. Medizinische Trainingstherapie unter besonderer Berücksichtigung der osteoporotischen Wirbelsäule. *Orthopäde* 2010; 39: 380–6.
19. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 177–86.
20. Pfeifer M, Kohlwey L, Begerow B, et al. Effects of two newly developed spinal orthoses on trunk muscle strength, posture, and quality-of-life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2011; 90: 805–15.
21. Vogt L, Hildebrandt HD, Brettmann K, et al. Klinische mehrdimensionale Evaluation einer multifunktionalen Osteoporose-orthese. *Phys Med Rehab Kuror* 2005; 15: 309–16.
22. Fink M, Kalpakcioglu B, Karst M, et al. Efficacy of a flexible orthotic device in patients with osteoporosis on pain and activity of daily living. *J Rehabil Med* 2007; 39: 77–80.
23. Hübscher M, Schmidt K, Fink M, et al. Prospektive Evaluation funktions- und lebensqualitätsbezogener Effekte einer Wirbelsäulenorthese bei Frauen mit Osteoporose. *Z Orthop Unfall* 2010; 148: 443–7.

■ Relevanz für die Praxis

Da Osteoporosebedingte Wirbelfrakturen häufig zu Schmerzen und funktionellen Einschränkungen führen, ist neben der medikamentösen Osteoporosetherapie eine umfangreiche muskuloskelettale Rehabilitation erforderlich. Diese beinhaltet eine adäquate Schmerztherapie und ein gezieltes Übungsprogramm zur Haltungsschulung und Muskelkräftigung. Unterstützend kann eine Orthesenversorgung erfolgen. Herkömmliche Orthesen werden von Osteoporosepatienten mit multiplen Wirbelkörperfrakturen meist schlecht toleriert und führen bekanntlich zu einer fortschreitenden Rumpfmuskulaturatrophie. Neuere, vorwiegend über Propriozeption wirkende Orthesen bewirken eine aktive Aufrichtung der Wirbelsäule. Orthesen mit einem Gurtsystem können problemlos an- und abgelegt werden und sind auch für eine stundenweise Anwendung geeignet. Body-Orthesen werden aus praktischen Gründen den ganzen Tag getragen. Durch Studien konnten eine Reduktion des Kyphosewinkels, eine Verbesserung der Standsicherheit, eine Kraftzunahme der Rumpfmuskulatur sowie eine Schmerzreduktion und eine Verbesserung der Lebensqualität nachgewiesen werden.

Isoflavone und Soja haben keine Wirkung auf die Knochendichte*

P. Burckhardt

Kurzfassung: Isoflavone sind eine Untergruppe von östrogenähnlichen Pflanzensteroiden, welche sich vor allem in Sojaprodukten finden. Es wird ihnen eine östrogenähnliche, knochenschützende Wirkung zugeschrieben. Aber die genaue Analyse der wissenschaftlichen Literatur ergibt, dass abgesehen von den Tierversuchen nur wenige klinische Versuche mit diesen Substanzen als kontrollierte, randomisierte Studien durchgeführt worden sind. Dabei wurden positive Teilresultate hochgespielt. Wissenschaftliche Metaanalysen dieser Versuche kamen eindeutig zum Schluss, dass Soja und Isoflavone keine Wirkung auf die Knochendichte aufzeigen. Es hat sich aber ergeben, dass Equol, das von bestimmten Bakterien im Darm aus dem Isoflavon Daidzein gebildet wird, die Substanz ist, welche am meisten mit den Östrogen-Rezeptoren beta bindet, und dass nur ca. 30 % der Frauen zur Equol-Bildung befähigt sind, in Asien aber 50 %. Deswegen wurden

auch mit Equol klinische Versuche durchgeführt, und zwar bei Frauen, die kein Equol bilden konnten. Aber wiederum blieben die Resultate negativ bezüglich einer Wirkung auf die Knochendichte. Es muss daher geschlossen werden, dass Isoflavone und Equol in der Prävention und Therapie der Osteoporose wirkungslos sind.

Schlüsselwörter: Isoflavone, Soja, Knochendichte

Résumé: Isoflavone et soja n'ont aucun effet sur la densité osseuse. Les isoflavones sont un sous-groupe des phytostéroïdes, qui se trouve surtout dans des produits alimentaire de soja. On leur attribue une action estrogène-like et inhibitrice sur la résorption osseuse. Mais l'analyse détaillée de la littérature scientifique montre qu'à part les expériences sur l'animal, ils

n'existent que peu d'études cliniques randomisées et contrôlées, dans les quelles les quelques résultats positifs partiels ont été surinterprétés. Les metaanalyses des ces études montrent sans équivoque que soja et isoflavone n'ont aucun effet sur la densité osseuse. Mais il s'est avéré que la substance qui agit le plus sur les récepteur œstrogénique bêta est l'equol, qui est formé par des bacilles dans l'intestin à partir de l'isoflavone daidzeine, et ceci seulement dans environs 30 % des femmes, en Asie 50 %. Pour cette raison, l'equol était également testé, notamment chez des femmes qui ne peuvent pas le produire. Mais de nouveau les résultats restaient négatifs concernant un effet sur la densité osseuse. Il faut donc conclure, que les isoflavones et l'equol n'ont aucun effet dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose.

Mots clés: isoflavone, soja, densité osseuse

■ Einleitung

Phytoöstrogene sind Pflanzensteroiden mit schwacher Östrogenwirkung. Deswegen wird auch angenommen, dass sie eine günstige Wirkung auf den Knochen haben könnten. Praktisch alle Pflanzen weisen kleine Mengen von Phytoöstrogenen auf. Sie sollen beim Menschen verschiedene Wirkungen haben, wie z. B. die Verminderung von menopausalen Hitzewellen, von Mammakarzinom, von Prostatakarzinom und auch von Osteoporose, indem sie Knochenresorption vermindern sollen, so wie Östrogen. Diese Wirkung wurde besonders von den Isoflavonen erwartet, einer häufig auftretenden Unterklasse von Phytoöstrogenen. Isoflavone sollen auch positiv auf OPG, Kalzium-Absorption und Vitamin D sowie negativ auf die resorptionsstimulierenden Faktoren RANKL, TNF- α , IL-1 und IL-6 wirken, wobei diese Wirkungen vor allem im Tierversuch nachgewiesen worden sind [1]. Auch wenn diese Östrogenwirkung beim Menschen relativ schwach ist, so könnte doch bei jahrelanger Einnahme mit der Nahrung ein Effekt erhofft werden. In der Tat gehen Isoflavone mit Östrogen-Rezeptoren wegen der Verwandtschaft ihrer molekularen Steroidstruktur eine Bindung ein.

Es gibt unzählige Arten von Flavonoiden (der Überbegriff dieser Substanzen): die Flavonoide, die Flavone, die Anthocyanidine, die Nicoflavonoide und schließlich die Isoflavonoide (Phytoöstrogene, Isoflavone und Isoflavane). Davon finden sich viele in Nährstoffen. Die Einnahme mit der Nahrung von mehreren solcher Substanzen konnte in signifikanter Korrelation

mit der Knochendichte der Wirbelsäule und – etwas weniger häufig – mit derjenigen des Schenkelhalses gebracht werden [2]. Allerdings stellt in dieser schottischen Studie das im Tee enthaltene Flavonol den Hauptteil der Flavonoide dar, was für eine mitteleuropäische Ernährung nicht kennzeichnend ist. Flavonoide findet man aber auch in vielen anderen Pflanzen, hauptsächlich in Sojabohnen. Sojabohnen sind zudem ein wertvolles Nahrungsmittel; 100 g enthalten 446 Kilokalorien, 36,5 g Protein, 19,9 g Fett und 277 mg Kalzium. Dieser relativ hohe Gehalt an Protein und Kalzium weist Soja einen hohen Stellenwert in der knochenfreundlichen Ernährung zu, unabhängig von der Frage, ob ihr Gehalt an Phytoöstrogen einen zusätzlichen Nutzen bringt. Der Gehalt von Isoflavonen in Sojaprodukten ist variabel: Pro 100 g Sojaprodukt finden sich 130–198 mg Isoflavon in Sojamehl, 128 mg in gerösteten Sojabohnen, 94 mg in gekochten Sojabohnen, 22–30 mg in Tofu und 20 mg in 2,5 dl Sojagetränken. Die große Verfügbarkeit von Isoflavonen hat in den vergangenen Jahren zu ansteigendem Interesse geführt; so ist auch die Anzahl von wissenschaftlichen Publikationen über diese Substanzen in den vergangenen Jahren auf ungefähr 2000 gestiegen (PubMed).

Was die Knochenwirkung von Isoflavonen angeht, wird hier vorerst von Tierexperimenten abgesehen, die den Bedingungen der menschlichen Ernährung und Einnahme von Supplementen ferne stehen. Danach muss unterschieden werden zwischen klinischen Studien, die sich darauf beschränken, eine Wirkung auf den Knochenstoffwechsel nachzuweisen, und dementsprechend von kurzer Dauer sein können, und denjenigen, welche eine Wirkung auf die Knochendichte nachweisen wollen und den Kliniker interessieren. Was eine Wirkung auf die Knochendichte betrifft, finden sich in der Literatur einige positive, viele fraglich positive und vor allem viele negative Studien. Die positiven und fraglich positiven Studien haben einen erheblichen Markt angekurbelt. Zum großen Angebot

* Nachdruck aus: J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (1): 16–8.

Eingelangt am 10. Juli 2012; angenommen am 12. Juli 2012

Aus der Klinik Hirslanden/Bois Cerf, Lausanne, Schweiz

Korrespondenzadresse: Prof. Dr. Peter Burckhardt, Klinik Hirslanden/Bois Cerf, CH-1009 Lausanne, Avenue d'Ouchy 31; E-Mail: p_burckhardt@bluewin.ch

von Sojaprodukten gesellen sich Präparate mit Isoflavonen als „Nahrungsergänzungsmittel“. Aber der wissenschaftliche Nachweis einer nutzbaren Knochenwirkung fehlt, zumal alle Metaanalysen publizierter Studien zu negativen Schlüssen kommen.

■ So genannte positive Studien

Eine Studie über 3 Jahre, in der 80 oder 120 g Isoflavon zusammen mit Kalzium und Vitamin D an 224 postmenopausale Frauen verabreicht wurden, hat keine Wirkung in Bezug auf die Verminderung der Knochendichte an der Wirbelsäule, am Schenkelhals oder am Gesamtkörper gezeigt. Nur beim proximalen Femur konnte nach Korrektur knapp eine schwache Wirkung errechnet werden [3]. Ein chinesischer doppelblinder Versuch über ein Jahr zeigte keine Wirkung auf die Knochendichte der Wirbelsäule, des Schenkelhalses oder der Hüfte. Nur als eine Untergruppe von Frauen mit tiefem Mineralgehalt (BMC) getrennt berechnet wurde, ergab sich eine Wirkung auf den BMC. Alleine deswegen gestatteten sich die Autoren, im Titel ihrer Publikation eine „günstige Wirkung auf den Knochenverlust“ anzuzeigen [4].

Eine ebenso selektive Wirkung zeigte die doppelblinde Studie über 3 Jahre von Shedd-Wise et al. [5], wo 80 oder 120 mg Isoflavon oder Placebo an 170 postmenopausale Frauen verabreicht wurden. Es konnte keine Wirkung auf die Knochendichte nachgewiesen werden, außer auf den „midshaft femur strength strain index“ im mittleren Bereich des Femur-Schaftes, aber nur mit 80 mg, und auf die „midshaft femoral cortical thickness BMD“, diesmal nur mit 120 mg und nur in Bezug auf die Länge der postmenopausalen Periode – beides hochselektive Befunde ohne bewiesene klinische Bedeutung.

Ebenso von fraglicher Bedeutung ist die Studie von Wong et al. [6], in der 80 oder 120 mg Isoflavon zusammen mit Kalzium und Vitamin D mit Placebo verglichen wurden (über 2 Jahre, bei postmenopausalen Frauen). Es zeigte sich keine Wirkung auf die Knochendichte (BMD), weder an der Wirbelsäule noch am Schenkelhals oder an der Hüfte. Einzig das Absinken der Knochendichte der Wirbelsäule war fast unmerklich geringer als mit Placebo (um ca. 0,07 T-Scores), mit 120 g erst nach 2 Jahren.

Fraglich ist auch die Studie von Wu et al. [7], welche Isoflavon eine just signifikante Wirkung auf die Knochendichte der Hüfte zusprach, nicht aber für den Schenkelhals oder für die Wirbelsäule. Es handelt sich um einen Zufallsbefund, da die Resultate an der Wirbelsäule gegenläufig waren (mehr Verlust mit Isoflavon).

■ Negative Studien

Der Versuch, gewisse Nahrungsmittel mit Isoflavon anzureichern und mit Placebo zu vergleichen, blieb über ein Jahr ohne Einfluss auf die Knochendichte [8]. Eine 2-Jahres-Studie, die sogar vom NIH gesponsert wurde, zeigte schlicht und einfach, dass 200 mg Soja-Isoflavon in Form von Tabletten keinen Einfluss auf den Knochenverlust bei Menopause hatten [9]. Nur in einer Untergruppe (die in der Zusammenfassung nicht einmal

erwähnt wurde) von Frauen mit niedrigem 25-OH-Vitamin-D-Spiegel ($< 20 \text{ ng/ml}$ bzw. $< 50 \text{ nmol/l}$) führte die Isoflavon-Substitution zu einem um $0,01 \text{ g/cm}^2$ verminderten Knochenverlust, ein nicht weiter diskutierter Minimalbefund.

Eine andere 2-Jahres-Studie bei menopausalen Frauen hatte ebenfalls keinen Erfolg mit 80/120 mg Isoflavon und schloss daraus, dass die Behandlung wenigstens nur ein „minimales Risiko“ in sich trug [10]. Ein positiver Knocheneffekt konnte nicht nachgewiesen werden.

Auch der Versuch, ein Derivat als Medikament mit dem Namen Ipriflavin auf den Markt zu bringen, schlug fehl, da eine 3-jährige Studie definitiv keine Wirkung auf die Knochendichte erbrachte [11].

■ Reviews und Metaanalysen

Ein Metaanalyse chinesischer Autoren von 2009 [12] konnte 10 kontrollierte Studien verwerten und analysieren, zeigte aber keine signifikante Wirkung auf die Knochendichte, weder an der Wirbelsäule, noch an der Hüfte, noch am Schenkelhals.

Taku et al. untersuchten 3740 Publikationen auf den Knocheneffekt von Soja-Isoflavonen. Nur wenige Studien waren wissenschaftlich glaubwürdig und statistisch verwertbar. Die meisten waren kurz – unter einem Jahr – und die mittlere Dosis gering mit 56 mg/Tag. Es konnte zwar eine um 18 % stärkere Supprimierung des Knochenresorptionsmarkers, verglichen mit Placebo, nachgewiesen werden, aber die Metaanalyse zeigte keine Wirkung auf die Knochendichte [13].

Eine Metaanalyse von 14 verwertbaren Studien zeigte ebenfalls keinen Knocheneffekt [14]. Die Autoren schlossen mit der Bemerkung, ihre Metaanalyse „suggeriere“, dass Isoflavone keine Wirkung auf den Knochenverlust bei peri- und postmenopausalen Frauen hätten – eine vorsichtigere Formulierung als diejenige von Castelo-Branco et al. aus demselben Jahr [15]. Diese Autoren analysierten auch Tierexperimente, fanden, dass von 737 Studien nur 36 verwertbar waren, und schlossen daraus, dass Isoflavone die Knochenbildung stimulieren und die Knochenresorption hemmen könnten. Aber sobald es um klinische Untersuchungen bei Frauen ging, beklagten die Autoren die „inconsistencies“ in den Studien, fanden jedoch einige Berichte mit positivem Knocheneffekt. Deswegen „suggerierten“ sie eine positive Beziehung zwischen der Einnahme von Isoflavonen und Knochengesundheit.

Die Durchsicht dieser Literatur vermittelt den Eindruck, dass ein Knocheneffekt von Sojabohnen bzw. von Isoflavon beim Menschen an den Haaren herbeigezogen ist.

■ Equol

Die zum Teil positiven Berichte aus Asien und auch die teilweise unerklärlichen individuellen Diskrepanzen führten zur Erkenntnis, dass Equol, ein metabolisches Produkt des hauptsächlichen Isoflavons Daidzein, im Darm von einem Laktobazillus gebildet, eine stärkere biologische Aktivität aufweist als Daidzein,

aber nur von 30 % der Frauen produziert werden kann [16], in Asien von 50 % [17]. In der Tat bindet Equol mehr als andere Isoflavone an Östrogen-Rezeptoren (β) und induziert damit mehr Transkription [18, 19]. Damit könnte erklärt werden, warum nicht alle Frauen gleich auf Isoflavon reagieren und warum aus Asien mehr positive Berichte vorliegen. Aus diesen Gründen wurde versucht, Frauen zu identifizieren, die kein Equol bilden können, um ihnen in einem kontrollierten Versuch Equol zu geben und sie auf die Knochenwirkung zu untersuchen. Das führte zwar zu einer Publikation mit der begeisterten Schlussfolgerung, dass Equol den Verlust an Knochendichte im ganzen Körper vermieden hat [20]. In Wahrheit sank aber nur der Resorptionsmarker ab und die Ganzkörper-Knochendichte verminderte sich nach einem Jahr um 0,78 g/m² weniger als in den Kontrollen. An der Knochendichte der Wirbelsäule, der Hüfte und des Schenkelhalses konnte jedoch kein Effekt nachgewiesen werden. Das entkräftete vorherige Berichte, wonach Equol-produzierende Frauen positiv auf Sojamilch reagierten, nicht aber Frauen, die kein Equol produzieren [21].

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Die sorgfältige und kritische Analyse der Literatur ergibt den Schluss, dass Isoflavone keinen nachweisbaren Effekt auf die Knochendichte ausüben. So haben schon Experten geschrieben: „Obschon westliche Frauen wahrscheinlich weiterhin Soja-Nährstoffe und -Supplemente in ihre Nahrung einschließen werden, zumal diese Produkte immer mehr angeboten werden, so bleiben die publizierten Resultate doch unklar und zeigen keine protektive Wirkung von Soja gegen Knochenverlust“ [22].

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, et al. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008; 15: 748–57.
2. Hardcastle AC, Aucott L, Reid DM, et al. Associations between dietary flavonoid intakes and bone health in a Scottish population. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 941–7.
3. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 218–30.
4. Chen YM, Ho SC, Lam SS, et al. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4740–7.
5. Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss study: 3-yr effects on pQCT bone mineral density and strength measures in postmenopausal women. *J Clin Densitom* 2011; 14: 47–57.
6. Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 90: 1433–9.
7. Wu J, Oka J, Ezaki J, et al. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007; 14: 866–74.
8. Brink E, Coxam V, Robins S, et al.; PHYTOS Investigators. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 761–70.
9. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, et al. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1363–9.
10. Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, et al. Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavone supplementation in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 356–67.
11. Alexandersen P, Toussaint A, Christiansen C, et al.; Ipriflavone Multicenter European Fracture Study. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1482–8.
12. Liu J, Ho SC, Su YX, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009; 44: 948–53.
13. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, et al. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010; 47: 413–23.
14. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, et al. Soy isoflavones and bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal Western women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2010; 19: 1609–17.
15. Castelo-Branco C, Cancelo Hidalgo MJ. Isoflavones: effects on bone health. *Climacteric* 2011; 14: 204–11.
16. Lampe JW. Is equol the key to the efficacy of soy foods? *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1664S–1667S.
17. Weaver CM, Legette LL. Equol, via dietary sources or intestinal production, may ameliorate estrogen deficiency-induced bone loss. *J Nutr* 2010; 140: 1377S–1379S.
18. Morito K, Hirose T, Kinjo J, et al. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 351–6.
19. Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005; 81: 1072–9.
20. Touden Y, Ezaki J, Fujii Y, et al. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2011; 18: 563–74.
21. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KD, et al. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss – a 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004; 43: 246–57.
22. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens and bone health. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2010; 17: 546–53.

Funktionelle Interaktion zwischen Muskeln und Knochen: Theorie und potenzielle klinische Relevanz*

M. Toigo

Kurzfassung: Muskeln und Knochen bilden eine funktionelle Einheit. Während des Wachstums passen sich Knochen und Gelenksflächen an die einwirkenden Muskelkräfte an, während im Erwachsenenalter dieselben Gelenksflächen die maximal einleitbaren Muskelkräfte limitieren könnten. Aufgrund der in der Mechanostat-Theorie und der Muskel-Knochen-Hypothese dargestellten Verbindung zwischen (maximaler) intrinsischer Muskelkraft und Knochenmasse/-geometrie könnte eine funktionelle Einschätzung der muskuloskelettalen Gesundheit (z. B. hinsichtlich Osteopenie/Osteoporose) anhand einer wiederholten Messung der maximalen willkürlichen Kraft in Relation zur tibialen Knochenmasse/-geometrie klinisch wertvoll sein. Wir haben kürzlich ein neues Vorgehen entwickelt, mit dem am Unterschenkel die Muskel-Knochen-Einheit quantifiziert werden kann. Das Vorgehen basiert auf der Messung der maximalen willkürlichen Bodenreaktionskraft (F_{m1LH}) während eines mehrfachen einbeinigen Sprungs auf dem Vorfuß („multiple one-legged hopping“ [$m1LH$]) in Kombination mit einer Messung der tibialen Knochenmasse an der 14-%-Stelle ($vBMC_{14\%}$) mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT). Durch dieses Vorgehen kann unter Berücksichtigung der relativen maximalen Kraft (d. h. F_{m1LH} ausgedrückt als Vielfaches der eigenen Gewichtskraft) bestimmt werden, ob (a) der Knochen angemessen an die maximale Muskelkraft angepasst ist und (b) auf welchem relativen Kraftniveau sich dieser Zustand manifestiert. Daraus

lassen sich folglich mittels eines 2-stufigen Algorithmus *a priori* 4 grundsätzliche diagnostische Situationen (Normalzustand, primärer Knochendefekt, sekundärer Knochendefekt, gemischter Knochendefekt) bestimmen. In zukünftigen Studien sollte der potenzielle klinische Nutzen einer routinemäßigen Integration des funktionellen Assessments der Muskel-Knochen-Einheit hinsichtlich der Prävention und Behandlung (Wahl der richtigen Therapie) von Osteopenie/Osteoporose evaluiert werden.

Schlüsselwörter: Muskelkraft, Knochenfestigkeit, primäre und sekundäre Knochenerkrankungen, Osteoporose, Osteopenie, periphere quantitative Computertomographie (pQCT), mehrfacher Einbeinsprung

Résumé: Interaction fonctionnelle entre muscles et os: théorie et signification clinique potentielle. Les muscles et les os forment une unité fonctionnelle. Durant la croissance, l'augmentation de la force musculaire mène à une augmentation de la masse osseuse. Tandis qu'à l'âge adulte, les mêmes surfaces articulaires détermineraient la force maximale. Basé sur la théorie du Mécanostat et l'hypothèse muscle-os qui prédit une association étroite entre la force musculaire (maximum) intrinsèque et la masse et la géométrie osseuse, un bilan fonctionnel du statut musculo-squelettique (à savoir, la mise en relation de la force musculaire maximale à la masse et la géométrie osseuse) serait d'une im-

portance clinique dans l'ostéopénie et l'ostéoporose. Nous avons récemment développé un procédé permettant de quantifier l'unité muscle-os au niveau de la jambe. Le procédé est basé sur la mesure de la force volontaire maximale de réaction au sol agissant sur l'avant-pied (F_{m1LH}) lors de multiples sauts sur une jambe (« multiple one-legged hopping » [$m1LH$]), combiné avec une mesure par tomographie quantitative périphérique assistée par ordinateur (pQCT) de la masse osseuse du tibia à la position 14-% ($vBMC_{14\%}$). En considérant la force maximale relative (c'est-à-dire F_{m1LH} exprimé en multiple de la propre force du poids), ce procédé permet de déterminer (a) si la géométrie et la masse de l'os sont convenablement adaptés à la force musculaire maximale et (b) à quel niveau de force relative cet état se manifeste. Par conséquent, on peut distinguer *a priori*, au moyen d'un algorithme à 2 niveaux, 4 situations fondamentales (état normal, déficience osseuse primaire, déficience osseuse secondaire, déficience osseuse mixte). Les avantages cliniques potentiels de l'intégration routinière d'un bilan fonctionnel de l'unité muscle-os dans le cadre de la prévention et le traitement de l'ostéopénie/ostéoporose devraient être évalués dans de futures études.

Mots clés: force musculaire, résistance osseuse, maladies osseuses primaires et secondaires, ostéoporose, ostéopénie, tomographie quantitative périphérique assistée par ordinateur (pQCT), multiples sauts sur une jambe

■ Muskeln als „Treiber“ der Knochenentwicklung

Frost [1] postulierte, dass der Knochenmetabolismus (a) primär darauf ausgerichtet sei, die Knochenmasse und -geometrie der alltäglichen mechanischen Beanspruchung anzupassen, und (b) durch eine unterschiedliche „Wahrnehmung“ der mechanischen Beanspruchung eine homöostatische Funktion wahrnehmen könne. Die dazugehörige mechanistische Erklärung fasste Frost in der so genannten „Mechanostat-Theorie“ zusammen [1]. Im Zentrum dieser Theorie steht die Vorstellung, dass mechanische Kräfte und Knochen einen Regelkreis mit negativer Rückkoppelung darstellen. In diesem Regelkreis erfasst der „Mechanostat“ (Regler, zelluläres Korrelat: Osteozyten-Netzwerk) die Knochenverformung und analysiert sie im Sin-

ne eines Vergleichs zwischen Ist- (Regelgröße) und Soll-Wert (Führungsgröße). Abweichungen des Ist- vom Soll-Wert beantwortet der Regler über Stellglieder (zelluläres Korrelat: Osteoblasten und Osteoklasten) mit einer Anpassung der Stellgröße (Knochenfestigkeit), die den Ist- zum Soll-Wert zurückführt. Die Knochenverformung stellt in diesem System demnach die Regelgröße dar, welche konstant gehalten wird, wobei Agenten, wie z. B. Hormone und Zytokine, die „Empfindlichkeit“ des Reglers modulieren können.

Der zugrunde liegende molekulare Mechanismus des Mechanostats, bei dem es sich hauptsächlich um die Übersetzung einer mechanischen Kraft in ein biochemisches Signal handelt, wird gemeinhin auch als Mechanotransduktion bezeichnet. Weinbaum et al. [2] sowie Burger und Klein-Nulend [3] entwickelten eine mögliche Theorie der Mechanotransduktion im Knochen und lieferten mit ihren Forschungsergebnissen erste Evidenz dazu. Sie zeigten, dass alle Knochenzellen außer den Osteoklasten netzartig über tentakelartige Ausläufer (Prozessi) der Osteozyten miteinander verbunden sind und ein filigranes zelluläres Netzwerk („connected cellular network“ [CCN]) bilden. Die Theorie der Mechanotransduktion im Knochen besagt im Wesentlichen, dass Knochenverformungen (z. B. aus-

* Nachdruck aus: J Gynäkol Endokrinol 2013 (Schweiz); 16 (2).

Eingelangt am 31. Juli 2012; angenommen am 27. November 2012

Aus der Sportphysiologie, Institut für Bewegungswissenschaften und Sport, ETH Zürich, und dem Physiologischen Institut und dem Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie, Universität Zürich

Korrespondenzadresse: Dr. sc. nat. ETH Marco Toigo, ETH Zürich, Exercise Physiology, CH-8057 Zürich, Winterthurerstrasse 190; E-Mail: marco.toigo@hest.ethz.ch

gelöst durch Muskelkontraktion) Schwingungen in diesem verursachen, welche sich im gesamten Knochen ausbreiten. Unter anderem wird dabei auch die Knochenflüssigkeit, welche zwischen den Processi und den um sie gelagerten mineralisierten Knochenmatrix-Kanälen (Canaliculi) liegt, in Schwingung versetzt. Die durch einen Wellenstoß in Bewegung gesetzte Flüssigkeit kann mechanosensitive Strukturen in der Zellmembran der Osteozyten-Processi (z. B. mechanosensitive Ionenkanäle und primäre Zilien) deformieren bzw. deren Konformation ändern und dabei intrazelluläre Signaltransduktionskaskaden auslösen. Diese intrazellulären Signale können sich wiederum via Zell-Zell-Verbindungen oder parakrinen Mechanismen zwischen den mechanosensitiven Osteozyten und den Osteoblasten ausbreiten. Je nach Reizintensität (Schwingungsamplitude) und Reizrate (Schwingungsfrequenz) werden die Osteoblasten bzw. die Osteoklasten zum Knochenauf- (Ablagerung) bzw. Knochenabbau (Resorption) mobilisiert. Die modulatorische Wirkung von nicht-mechanischen Faktoren wie Hormonen, Zytokinen etc. muss in diesem zellulären und molekularen Kontext so verstanden werden, dass diese Agenten direkt oder indirekt in die intra- oder interzellulären Signaltransduktionskaskaden eingreifen. Interindividuelle Unterschiede bezüglich Genetik und Epigenetik und in der Interaktion zwischen (Epi-) Genetik und Umwelteinflüssen (Training, Ernährung) können sich daher auf die Aktivität und Aktivierbarkeit dieser intra- und interzellulären Signalwege auswirken und die Knochenadaptation für einen gegebenen Reiz quantitativ und qualitativ beeinflussen.

Gemäß der Mechanostat-Theorie führt eine verminderte mechanische Beanspruchung zu geringeren Verformungen des Knochens, was eine Reduktion von Knochenmasse/-geometrie bewirkt und in einer verminderten Knochenfestigkeit resultiert. Die Knochenarchitektur wird also so an die einwirkenden mechanischen Kräfte angepasst, dass die regelhafte Einleitung derselben mechanischen Kräfte zur jeweils gleichen Knochenverformung führt. Während die Mechanostat-Theorie ein ideelles Gerüst für die Erklärung der Knochenadaptation an Deformation durch mechanische Beanspruchung liefert, macht sie keine Annahmen über den Ursprung der mechanischen Kräfte. In Übereinstimmung mit Thompsons [4] Vorstellung, dass die Knochenmasse von der Entwicklung der Muskelmasse abhängig ist, und basierend auf den Daten von Zanchetta et al. [5] postulierten Schiessl et al. [6], dass aufgrund der anatomischen Hebelverhältnisse die größten, wiederholt auf den Knochen einwirkenden Kräfte unter physiologischen Bedingungen nicht von der Gravitation, sondern von den Muskeln generiert werden („Muskel-Knochen-Hypothese“). In diesem Kontext bilden Muskeln (bzw. die maximale Muskelkraft) und Knochen (bzw. die Knochenfestigkeit) eine funktionelle Einheit, die so genannte Muskel-Knochen-Einheit [7].

■ Quantifizierung der Muskel-Knochen-Einheit am Unterschenkel

Der Unterschenkel bietet sich aus mehreren Gründen als Untersuchungsort an. Einerseits sind die unteren Extremitäten determinierend und prädiktiv für Selbstständigkeit und Stürze im Alter. Andererseits kann die Beanspruchung derselben in Abhängigkeit von Training, Inaktivität oder Immobilisation

wesentlich variieren. Schließlich ist die Anatomie überschaubar, die Testbewegungen sind gut standardisierbar und als Bodenreaktionskräfte erfassbar. Zudem lässt sich der Unterschenkelknochen ideal mittels pQCT punkto Knochenfestigkeit untersuchen und mit der funktionellen Kraft in Verbindung setzen.

Quantifizierung der Determinanten der Knochenfestigkeit

Die Gesamtfestigkeit bzw. -stärke eines Knochens, allgemein verstanden als die Widerstandsfähigkeit gegenüber Verformung (Kompression, Dehnung, Biegung, Torsion, Scherung), lässt sich *in vivo* nicht direkt messen. Die Gesamtfestigkeit ist gemäß Frost [8] durch 4 hauptsächliche Faktoren determiniert:

- Materialeigenschaftsfaktor (u. a. Steifigkeit und ultimative Stärke)
- Massefaktor (Menge an Knochenmaterial, *notabene* verstanden als röntgenabsorptiometrisch bestimmte „Masse“)
- Architektonischer bzw. geometrischer Faktor (Länge, Querschnitt und Form des Knochens, trabekuläre und kortikale Anteile)
- Mikrotrauma-Faktor (Menge an Schäden und Reparaturen im Knochen)

Die Evaluation solcher Faktoren (bis auf den Mikrotrauma-Faktor möglich) und die daraus berechneten Werte für die Knochenfestigkeit basieren hauptsächlich auf röntgenabsorptiometrischen Techniken. In der klinischen Praxis wird die Zwei-Energie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) noch immer als die Methode der Wahl angesehen, obwohl sie bedeutende Mängel aufweist. DXA liefert aufgrund ihrer inhärenten planaren Analyse-methode physikalisch unkorrekte „Knochenflächendichten“ („areal bone mineral density“ [aBMD]), welche nur bedingt brauchbar sind und das reale Objekt schlecht widerspiegeln [9]. Aus diesem Grund ist eine Ermittlung der effektiven Knochengeometrie unmöglich und die Abschätzung der Knochenfestigkeit unzulänglich. Weiter kann DXA nicht zwischen kortikalen und trabekulären Anteilen des Knochens unterscheiden, für welche man weiß, dass sie unterschiedlich auf Knochenalterung, Krankheiten oder Behandlungen (z. B. Training) reagieren [10]. Als Konsequenz der oben beschriebenen methodologischen Limitationen werden gewisse Trainingseffekte oder medizinische Behandlungseffekte durch DXA gar nicht wahrgenommen oder unter Umständen falsch interpretiert [9].

Im Unterschied zur DXA liefert die quantitative Computertomographie (QCT) bei vergleichbarer Präzision, Reproduzierbarkeit und *notabene* tieferen Kosten physikalische Dichtewerte ($\text{g}\cdot\text{cm}^{-3}$). QCT kann somit Masse und Verteilung der Masse im Raum erfassen und daraus die Knochenstärke realistischer abschätzen. Für die breite Anwendung am Menschen hat sich die periphere QCT (pQCT) bewährt. Damit lassen sich am Radiusknochen und an der Tibia Indizes der Knochenfestigkeit erfassen, allerdings nur an einzelnen, standardisierten Stellen (ausgedrückt in Prozent der Knochenlänge) und somit nicht auf Stufe des Gesamtorgans. Obwohl es mittels pQCT nicht möglich ist, einzelne Trabekel zu identifizieren, können mittels pQCT trabekuläre und kortikale Knochenanteile unterschieden werden. Daraus ergeben sich wichtige Einsichten in die Knochenadaptation, welche z. B. durch eine veränderte Kräfteinleitung (Training, Inaktivität, Immobilisation) hervorgerufen werden.

Quantifizierung der maximalen, willkürlichen (Muskel-) Kraft

Die Produktion von Kraft (SI-Einheit: [N]) ist eine fundamentale Muskelfunktion. Allerdings herrscht bezüglich des Kraftbegriffs ganz allgemein Erklärungsbedarf:

1. Die Muskelkraft kann beim lebenden Menschen nicht direkt gemessen werden. Hierzu wäre es nämlich im einfachsten Fall eines ungefederten Muskels erforderlich, mindestens ein Sehnenende zu durchtrennen, linear mit einem Kraftsensor zu verbinden und zu aktivieren.
2. Anstelle der direkten Muskelkraft werden beim Menschen meistens 2 Arten von stellvertretenden Indikatoren verwendet: (a) die Muskelgröße (Muskelvolumen [11], Muskel(faser)querschnitt [12], Magermasse [13] oder die daraus berechnete Muskelmasse [14]) und/oder (b) externe Drehmomente [15] oder Kräfte (z. B. Bodenreaktionskraft [16], Pedalkraft [17] etc.). Aus den externen Messgrößen lassen sich mittels inverser Dynamik die internen Kräfte abschätzen.
3. Die Korrelation zwischen Muskelgröße und Drehmoment oder Kraft ist nicht so gut, wie man erwarten würde. Studien am Menschen haben gezeigt, dass die Größe der Beinmuskulatur nur ca. 25–50 % der Variabilität in Drehmoment oder Kraft erklärt [18]. Mehr Größe bzw. Masse führt daher nicht zwingend zu einer Verbesserung der physiologisch relevanten Kraftfunktion [19].
4. Muskelfasern produzieren nicht verschiedene, distinkte Kraftentitäten, wie dies Begriffe wie „Schnellkraft“, „Explosivkraft“ oder „Kraftausdauer“ fälschlicherweise suggerieren. Je nach Geschwindigkeit und Richtung der Längenänderung variiert jedoch die Kraft und somit auch die Leistung (Produkt aus Kraft und Geschwindigkeit, [W]). In Tat und Wahrheit stellen solche fehlleitenden Begriffe vielmehr einen Versuch dar, aus einer äußeren Perspektive Bewegungen zu beschreiben, z. B. eine „schnelle“ oder „explosive“ Bewegung. Messtechnisch lässt sich eine bewegungsspezifische Schnelligkeit der Kraftentwicklung über die so genannte „rate of force development“ (Kraftanstieg pro Zeiteinheit) oder besser über den Impuls (Integral der Kraft über die Zeit für ein bestimmtes Zeitintervall) quantifizieren.
5. Es existiert ein wichtiger Unterschied zwischen der Spitzenkraft, die bei einem Funktions- bzw. Bewegungsmanöver willkürlich produziert werden kann, und der maximalen willkürlichen Kraft. Beim zweibeinigen Sprung mit Ausholbewegung („countermovement jump“ [CMJ]) beispielsweise entspricht die typische Spitzenkraft, die pro Vorfuß wirkt, ca. dem 1,2-Fachen des Körpergewichts. Beim mehrfachen Hüpfen auf einem Bein mit gestrecktem Knie und ohne Fersenkontakt beträgt die typische Spitzenkraft ca. das 3–3,5-Fache des Körpergewichts [20, 21], liegt also ca. 2,5–3× höher als beim CMJ. Um die maximale, willkürliche Kraft extern zu bestimmen, muss demnach dasjenige Funktions- bzw. Bewegungsmanöver mit der höchsten typischen Spitzenkraft ausgewählt werden.
6. Ein oft vernachlässigter Aspekt bei der Bestimmung der maximalen Kraft ist der Fakt, dass für jeden gegebenen Aktivierungsgrad des Muskels die maximale Kraft bei negativer Kontraktionsgeschwindigkeit (d. h. bei exzentrischer

Kontraktion) auftritt [22, 23]. Aus diesen Betrachtungen folgt, dass, um von einer maximalen willkürlichen Kraft zu sprechen, die Kraft mit einem Bewegungsmanöver erfasst werden muss, welches die höchste typische Spitzenkraft produziert, und dass sie zudem bei möglichst maximaler Muskelaktivierung während exzentrischer Kontraktion gemessen werden muss. Das Sprungmanöver, welches diese Bedingungen erfüllt, ist der mehrfache Sprung auf einem Bein („multiple one-legged hopping“ [m1LH], d. h. wiederholtes Hüpfen auf dem Vorfuß mit gestrecktem Knie und ohne Fersenkontakt, genau beschrieben in [19, 21]). Um die Bodenreaktionskraft zu messen, wird das Sprungmanöver auf einer Kraftmessplatte durchgeführt, die mobil oder stationär sein kann. Die Spitzenkraft während des m1LH tritt in der Landephase (d. h. während der exzentrischen Kontraktion) auf und die typische Spitzenkraft ist höher als bei den anderen bekannten Sprungmanövern [19–21]. Mittels m1LH in Kombination mit pQCT kann man somit die maximale willkürliche Kraft (F_{m1LH}) erfassen, ins Verhältnis zur Knochenfestigkeit setzen und damit die Muskel-Knochen-Einheit quantifizieren [19].

■ Plastizität der Muskel-Knochen-Einheit: Einfluss von Wachstum und Training

Kopplungsgrad zwischen Muskelkraft und Knochenfestigkeit im Querschnittsvergleich

Basierend auf der Mechanostat-Theorie und der Muskel-Knochen-Hypothese sollte zwischen F_{m1LH} und Indikatoren tibialer Knochenfestigkeit ein sehr starker Zusammenhang bestehen. F_{m1LH} sollte zudem ein besserer Prädiktor für die Knochenfestigkeit sein als Surrogatparameter wie die Querschnittsfläche der Wadenmuskulatur. Um diese Annahmen zu prüfen, haben wir kürzlich eine Studie bei 323 gesunden, 8–82-jährigen weiblichen und männlichen Personen durchgeführt [20]. Dabei haben wir F_{m1LH} gemessen und in Relation zum pQCT-Knochenmineralgehalt („bone mineral content“ [vBMC]) an 4 Stellen entlang der Tibiallänge, nämlich 4, 14, 38 und 66 % von distal, gesetzt. Wir konnten zeigen, dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ am stärksten ist ($R^2 = 0,840$, $p < 0,001$) und dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und vBMC an jeglicher Stelle stärker ist als diejenige zwischen F_{m1LH} und der Querschnittsfläche der Wadenmuskulatur (via pQCT gemessen an der 66-%-Stelle). Eine weitere wichtige Erkenntnis war, dass F_{m1LH} in dieser – bezüglich Alter, Geschlecht und Trainingsgrad – heterogenen Gruppe durchgehend beim 3–3,5-Fachen des Körpergewichts (F_g) lag (d. h. $F_{m1LH}/F_g = F_{rel,m1LH} \approx 3–3,5$). F_{m1LH} (notabene am Vorfuß wirkend) liegt wesentlich höher als die Spitzenkraft, die mit anderen Sprungmanövern oder mit isokinetischer Dynamometrie erzeugt werden kann. Da m1LH die höchste typische Spitzenkraft erzeugt, handelt es sich bei F_{m1LH} um die maximale absolute willkürliche Kraft und bei $F_{rel,m1LH}$ um F_{m1LH} ausgedrückt als Vielfaches der eigenen Körpergewichtskraft.

Der Knochen als limitierender Faktor für die maximale willkürliche Kraft im Erwachsenenalter

Falls es sich bei F_{m1LH} tatsächlich um die maximale Kraft handelt, so wird sie unter physiologischen Bedingungen beim nicht-dekonditionierten, gesunden Erwachsenen nicht steigbar sein.

Vorexperimente aus unserem Labor stützen diese Hypothese, zumindest was die akute Steigerungsmöglichkeit angeht. Wir untersuchten bei 14 gut trainierten, 20–26-jährigen Männern den Effekt einer Beladung (bis zu +25 % der Körpermasse) mit Gewichtsweste auf die Bodenreaktionskraft bei einem CMJ (ein punkto Kraft submaximaler Sprung) und m1LH. In der Tat nahm die Bodenreaktionskraft mit zunehmender Beladung nur beim CMJ zu, während F_{m1LH} unter Beladungsbedingungen unverändert blieb. Es bleibt allerdings zu untersuchen, ob sich bei nicht-dekonditionierten, gesunden Erwachsenen m1LH mit einer gezielten Trainingsintervention auch im Längsvergleich nicht steigern lässt.

Wie ließe sich eine solche Limitierung von F_{m1LH} beim Erwachsenen erklären? Aus unserer Querschnittsstudie bei 323 Personen wissen wir, dass sowohl F_{m1LH} als auch $vBMC_{14\%}$ während des Körperwachstums zunehmen und rund um das Alter von 20 Jahren die jeweiligen Spitzenwerte erreichen [20]. In der untersuchten Population blieben diese Werte dann über die restliche Lebensspanne konstant oder nahmen leicht ab [20]. Unsere Resultate stimmen mit früheren Beobachtungen überein, wonach die Zunahme von Muskel- und Knochenmasse während der Kindheit proportional erfolgt [7, 24, 25] und ein Großteil der Knochenmasse während der Pubertät akkumuliert wird [26, 27]. Dies bedeutet, dass die Knochenmasse im Wesentlichen an die während und am Ende der Pubertät typischerweise wirkenden mechanischen Kräfte angepasst ist. Hans Schiessl (persönliche Mitteilung) war einer der ersten [28, 29], welcher zudem postulierte, dass nicht nur die Knochenmasse, sondern auch die Gelenksflächen an diese Spitzenbelastungen angepasst sein müssen und dass nach Ende des Längenwachstums (Schließung der Wachstumsfugen) keine nennenswerte physiologische Vergrößerung derselben Gelenksflächen und der maximalen willkürlichen Kraft zu erzielen sei.

Übereinstimmenderweise deuten die wenigen vorhandenen Studien darauf hin, dass sich während der Pubertät die Gelenksfläche und nicht die Knorpeldicke vergrößert [30] und dass sich nach einer 6-wöchigen unilateralen Immobilisationsphase des Knies keine Seitendifferenzen ergeben, weder in der tibialen Knorpeldicke noch in der Gelenksfläche [31]. Da die physikalischen Materialeigenschaften (Stress und Strain) von Gelenkknorpel gegeben sind bzw. keine Evidenz dafür besteht, dass sich diese Materialeigenschaften beim Gesunden (im Unterschied zu pathologischen Zuständen wie die Osteomalazie) verändern, hängt die maximale, „schadensfrei“ einleitbare Kraft von der Gelenksfläche ab. Während der Kindheit und Pubertät adaptiert sich die Gelenksfläche demnach direkt proportional an die einwirkenden Muskelkräfte. Umgekehrt müsste die einleitbare Muskelkraft nach Abschluss des Längenwachstums in Abhängigkeit der erreichten Gelenksfläche limitiert werden, um Knorpel- und Knochenschäden zu vermeiden. Für oder gegen einen solchen Mechanismus existiert aktuell aber keine direkte Evidenz.

Im nicht-dekonditionierten, gesunden erwachsenen Individuum ist daher nicht zu erwarten, dass sich die maximale, willkürlich einleitbare Muskelkraft und folglich die Knochenfestigkeit physiologisch (d. h. durch Training) signifikant steigern lassen. Umgekehrt führt eine relative (d. h. relativ zum jungen Erwachsenenalter) Dekonditionierung, z. B. als Folge von Seditarität oder Bettlägerigkeit, zu einer Abnahme der willkür-

lichen maximalen Muskelkraft und im schlechtesten Fall zu einer Abnahme der eingeleiteten Kraft, was wiederum zu einer Abnahme der Knochenfestigkeit führt. Im Sinne der Mechanostat-Theorie führen die relativ tieferen eingeleiteten Kräfte zu einer Knochendeformation, die kleiner als der Soll-Wert ist. Dies beantwortet der Knochen mit einer Abnahme der Festigkeit über Veränderungen in Masse und Geometrie, und zwar bis zu dem Grad, wo die eingeleiteten (tieferen) Kräfte wieder zur Soll-Knochendeformation führen. Da die Gelenksflächen dabei relativ unverändert bleiben, kann theoretisch dieselbe Kraft wie am Ende der Pubertät eingeleitet werden. Wird dies durch Wiederaufnahme von körperlichem Training getan, so führen die relativ höheren Kräfte nun zu einer größeren Deformation, als es dem Soll-Wert entspricht. Folglich steigert der Knochen seine Festigkeit, bis der Ist-Wert der Knochendeformation wieder seinem Soll-Wert entspricht.

Das Ziel der Knochenentwicklung ist demnach, den Knochen so stark wie nötig und nicht so schwer wie möglich (im Sinne einer „peak bone mass“) zu machen. Hinsichtlich der Knochenfestigkeit ist die Aufrechterhaltung einer angemessenen mechanischen Beanspruchung bzw. Training beim nicht-dekonditionierten, gesunden Individuum demnach notwendig, wenn die Knochenfestigkeit in jungen Jahren erhalten bzw. wiederhergestellt werden soll. Es ist aber unwahrscheinlich, dass dasselbe Training zu einer höheren absoluten Maximalkraft und Knochenfestigkeit führen wird, als nach Abschluss der Pubertät vorhanden war. Es ist klar, dass der Begriff „Krafttraining“ vor dem Hintergrund dieser Betrachtungen in einem neuen Licht erscheint und richtig interpretiert werden muss. Das Training der maximalen willkürlichen Kraft ist zwar möglich, jedoch nur für klar definierte Zustände der Muskel-Knochen-Einheit und in Abhängigkeit des Lebensalters bzw. Entwicklungsstands.

Kopplungsgrad der Entwicklung von Muskelkraft und Knochenfestigkeit während des Wachstums/Trainings

Nachdem wir in der vorher erwähnten Querschnittsstudie [20] zeigen konnten, dass die Korrelation zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ generell sehr hoch ist, interessierte es uns zu untersuchen, ob sich F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ während des Wachstums und Trainings im Längsvergleich proportional zueinander entwickeln. Dies ist, was die Mechanostat-Theorie voraussagt, nämlich dass die zunehmende Kraft während der Körperentwicklung die Zunahme an Knochenmasse und -geometrie antreibt. Um diesen Aspekt zu untersuchen, führten wir eine 9-monatige, randomisierte, kontrollierte Trainingsstudie (Sprungtraining) bei 8–12-jährigen Mädchen und Knaben durch [32]. Im Speziellen wollten wir das Verhältnis zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ vor und nach der Wachstums- und Trainingsphase sowie die Veränderungen in F_{m1LH} (ΔF_{m1LH}) und $vBMC_{14\%}$ ($\Delta vBMC_{14\%}$) im gleichen Zeitraum beleuchten. Unsere Hypothese war, dass sich F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ bei der Trainingsgruppe (Wachstum plus Sprungtraining) stärker entwickeln als in der Kontrollgruppe (Wachstum allein), dass aber die Korrelation zwischen ΔF_{m1LH} und $\Delta vBMC_{14\%}$ in beiden Gruppen ähnlich stark sein würde.

Während die Korrelation zwischen F_{m1LH} und $vBMC_{14\%}$ in beiden Gruppen vor und nach der Interventionsphase höchst si-

gnifikant ($p < 0,001$) und stark ($0,507 < R^2 < 0,875$) war, bestand zwischen ΔF_{mILH} und $\Delta v\text{BMC}_{14\%}$ keine signifikante Korrelation ($p > 0,05$) [32]. Obwohl die Trainingsgruppe relativ zur Kontrollgruppe zu einer größeren Zunahme sowohl in F_{mILH} wie auch Knochenmasse und -geometrie tendierte, waren die Gruppenunterschiede statistisch nicht signifikant [32]. Diese Resultate zeigen einerseits, dass beide Determinanten der Muskel-Knochen-Einheit (d. h. die maximale willkürliche Kraft und die Knochenfestigkeit) zu jedem gemessenen Zeitpunkt eng miteinander gekoppelt sind, dass sie sich aber während einer 9-monatigen Wachstums- und Trainingsphase nicht proportional zueinander entwickeln. Im Gegensatz zur ersteren entspricht die letztere Beobachtung nicht der Voraussage der Mechanostat-Theorie.

Eine ähnliche Situation lässt sich für den Zusammenhang zwischen der maximalen Sauerstoffaufnahme (als Maß für die aerobe Kapazität) und der Performance beim Rad-Zeitfahren (als Maß für die Ausdauerkapazität) beobachten. Beide Variablen sind vor und nach einer Trainingsphase eng miteinander gekoppelt ($R^2 = 0,80$ bzw. $R^2 = 0,74$) [33]. Die Veränderungen mit Training erfolgen aber nicht proportional, d. h. es besteht keine Korrelation zwischen der Zunahme in der maximalen Sauerstoffaufnahme und der Performancesteigerung im Zeitfahren ($R^2 = 0,05$) [33]. Vollaard et al. [33] spekulierten, dass ein gemeinsamer, unbekannter Faktor beide Größen beeinflusst, dass aber derselbe Faktor nicht gleichzeitig auch die adaptiven Prozesse, die während des Trainings stattfinden, koppelt. Wie in Anliker und Toigo [19] diskutiert, könnten prinzipiell aber auch andere Aspekte, die mit dem Studiendesign und/oder methodologischen Eigenheiten zusammenhängen, die fehlende Proportionalität in den Anpassungen von F_{mILH} und $v\text{BMC}_{14\%}$ erklären. Zu diesen Aspekten gehören u. a. die methodenspezifische Reproduzierbarkeit der Messgrößen (im vorliegenden Fall unwahrscheinlich) und/oder inkongruente Geschwindigkeiten für die Prozesse der Muskel-, Kraft- und Knochenentwicklung [34, 35].

Die Rolle von nicht-mechanischen Einflüssen

Wie vorher erwähnt können nicht-mechanische Einflüsse von biochemischen Agenzien, wie Hormonen (z. B. Östrogen, Parathormon), Prohormonen (Vitamin D₃), Zytokinen (TNF- α , IL-6) und Mineralstoffen (Kalzium, Phosphat), auf den Muskel-Knochen-Regelkreis einwirken und daher ebenfalls den Zusammenhang zwischen Muskelkraft und Knochenfestigkeit beeinflussen. Beispielsweise kann Östrogen die Mechanosensitivität der Osteozyten beeinflussen. Zanchetta et al. [5] zeigten via DXA, dass bei Kindern sowohl die Knochen- wie auch die Magermasse bis zum Beginn der Pubertät linear ansteigt. Bei Mädchen nimmt nach Einsetzen der Menarche (im Alter von 11–12 Jahren) die Gesamtkörper-Knochenmasse proportional schneller zu als die Gesamtkörper-Magermasse. Dieser Effekt setzt bei Knaben verzögert und nicht ganz so ausgeprägt ab dem 16. Lebensjahr ein. Diese Ergebnisse legen nahe, dass insbesondere bei Mädchen unter dem Einfluss des Östrogens mehr Knochenmasse aufgebaut wird, als dies für rein mechanische Zwecke notwendig wäre. Schiessl et al. [6] postulierten entsprechend, dass Östrogen die Remodellierungsschwelle senkt und damit einen günstigen Einfluss auf die Knochenadaptation hat. Weiter vermuteten sie, dass die zusätzlich aufgebaute Knochenmasse in der Zeit der Pubertät als Kalzium-

quelle während der Stillzeit dienen könnte. Wir konnten die postulierte Diskontinuität in der Steigung für den linearen Zusammenhang zwischen F_{mILH} und $v\text{BMC}_{14\%}$ allerdings nicht reproduzieren, möglicherweise aufgrund der (zu) wenigen Datenpunkte in den entsprechenden Altersgruppen [20].

Weiter stellte Cumming [36] bei weiblichen Langstreckenläuferinnen, die aufgrund exzessiven Trainings ein Ausbleiben der Regelblutung (Amenorrhö) induzierten, trotz hohen Trainingsreizen eine Abnahme der DXA-Knochenflächendichte fest. Bei exogen appliziertem Östrogen erholte sich jedoch die DXA-Knochenflächendichte wieder. Im Gegensatz zu Östrogen erhöht Parathormon die Remodellierungsschwelle [37]. Für IL-6 wurde gezeigt, dass es von Osteoblasten unter Stimulation durch Parathormon vermehrt gebildet wird und damit die resorptive Aktivität des Parathormons vermittelt [38]. TNF- α antagonisiert an Osteoblasten die Effekte von Östrogen [39] und Vitamin D₃ [40].

Umgekehrt ist nach der Menopause der „set point“ des Mechanostaten dahingehend verändert, als dass der Knochen weniger empfindlich gegenüber Deformation ist. Dies geht mit einer höheren Remodellierungsschwelle einher und resultiert bei gleicher maximaler willkürlicher Krafteinleitung zu einem Verlust von Knochenmasse. Wie vorher besprochen ist eine relativ zum *status quo ante* gleiche maximale Krafteinleitung möglich, wenn die Gelenksfläche unverändert bleibt. Die eingeleitete Kraft ist dann noch immer im Verhältnis zur unveränderten Gelenksfläche, jedoch nicht im Verhältnis zur Knochenfestigkeit distal zum Ort der Krafteinleitung. Dies führt zu höheren Deformationswerten und aufgrund der fehlenden Anpassung in der Festigkeit zu einer höheren Anzahl von Defekten (Mikrofrakturen), was den Sicherheitsfaktor reduziert und das Frakturrisiko bei Alltagsbewegungen erhöht.

Um die Muskel-Knochen-Einheit beim Menschen unabhängig vom Einfluss von Modulatoren untersuchen zu können, eignet sich ein experimentelles System, bei dem bei gleichen (epi-) genetischen und umweltbedingten Einflüssen bilaterale Knochen mechanisch seitenungleich beansprucht werden. Sportler aus Sportarten wie z. B. Tennis, Badminton, Handball, Fußball etc. setzen ihren Körper besonders stark einseitigen Belastungen aus. Sie sind deshalb ein interessantes Modell, um die Seitenunterschiede in der Muskel-Knochen-Einheit zu untersuchen. Bei Tennisspielern fand man im dominanten Arm erhöhte Knochenumfänge, Knochenflächen und Knochenmassen, jedoch keine Veränderung in der $v\text{BMC}$ [41–43].

Sportler aus einseitigen Sportarten zeigen auch Seitendifferenzen in Bezug auf Knochenstärke in den Beinen. Im Unterschied zu den Armen hat aber das nicht-dominante Bein die wichtige Aufgabe, das Körpergewicht zu tragen und den Körper zu stabilisieren, und ist hierbei großen Kräften ausgesetzt. Sone et al. [44] fanden bei 37 Athleten, die aus den Sportarten Basketball, Volleyball, Baseball, Rugby und Tennis rekrutiert wurden, eine signifikante, um 5 % höhere kortikale Knochendichte am nicht-dominanten Unterschenkel relativ zur kontralateralen Seite. Während bei einer Sportart wie Tennis der Schlagarm so gut wie nie gewechselt wird, werden im Fußball viel eher beide Beine als Spielbein verwendet. Es ist deshalb unklar, wie einseitig die Belastung im Fußball tatsächlich ist. Rahnama et al.

[45] konnten zwar aufzeigen, dass 68 % der Studienteilnehmer muskuläre Seitendifferenzen von mindestens 10 % in einer oder mehreren Muskelgruppen am Oberschenkel aufwiesen. Bisher existieren aber noch keine Studien, welche die Seitenunterschiede in der Muskel-Knochen-Einheit von Fußballern, quantifiziert durch F_{mILH} und pQCT-Indikatoren der Knochenfestigkeit, untersucht haben. Vorläufige Resultate aus unserem Labor bei 66 12–18-jährigen, männlichen Elitefußballern zeigen, dass punkto Knochenfestigkeit, nicht aber F_{mILH} , signifikante Unterschiede zwischen Stand- und Spielbein bestehen und dass Seitenunterschiede bezüglich F_{mILH} und $vBMC_{14\%}$ wiederum nicht proportional sind.

Diagnostischer Algorithmus zur Bestimmung der „Fitness“ der Muskel-Knochen-Einheit am Unterschenkel

In ihrer Gesamtheit deuten unsere Daten darauf hin, dass bei gesunden Individuen im Querschnittsvergleich F_{mILH} und $vBMC_{14\%}$ unabhängig von Messzeitpunkt bzw. Alter eng miteinander gekoppelt sind und dass folglich ein gemeinsamer Faktor diese Messgrößen beeinflusst. Bei Kindern im Wachstum (mit oder ohne Sprungtraining) scheinen sich diese Größen aber nicht proportional zueinander zu entwickeln, was bedeutet, dass die jeweiligen adaptiven Prozesse ganz oder teilweise unabhängig oder zeitlich versetzt sind. Aufgrund des Resultats, dass die Korrelation zwischen F_{mILH} und $vBMC_{14\%}$ sehr stark und im Zeitverlauf robust ist, eignet sich die systematische Erfassung dieser Messgrößen mittels Kraftmessplatte und pQCT ideal für ein klinisches oder funktionelles Assessment der Muskel-Knochen-Einheit des Unterschenkels. Im Speziellen kann mit diesem Messsystem abgeschätzt werden, ob (a) die maximale willkürliche Kraft relativ zum Körpergewicht im Normalbereich liegt und (b) die Knochenmasse angemessen an die absolute maximale willkürliche Kraft angepasst ist.

Mit diesen beiden Informationen lassen sich in Anlehnung an Schoenau et al. [46] mittels eines 2-stufigen Algorithmus grundsätzlich 4 diagnostische Situationen diskriminieren. In der ersten Stufe (S1) des Algorithmus wird bestimmt, ob $F_{rel_{mILH}}$ normal ist, was gemäß unseren gepoolten Daten bei Gesunden bedeutet, dass $F_{rel_{mILH}} > 2,92$ ist [19]. In der zweiten Stufe (S2) wird evaluiert, ob $vBMC_{14\%}$ an F_{mILH} angepasst ist, d. h. ob für eine gegebene (gemessene) F_{mILH} die mittels pQCT erfasste $vBMC_{14\%}$ oberhalb der unteren Grenze des 95-%-Prädiktionsintervalls für die mittels linearer Regression quantifizierte Beziehung zwischen F_{mILH} und $vBMC_{14\%}$ liegt [19]. Für den Fall, dass in S1 $F_{rel_{mILH}}$ normal, d. h. $\geq 2,92$, ist, können sich aufgrund von S2 zwei diagnostische Situationen ergeben: (i) $vBMC_{14\%}$ ist an die gemessene F_{mILH} angepasst (und liegt somit oberhalb der unteren Grenze des 95-%-Prädiktionsintervalls) oder (ii) $vBMC_{14\%}$ fällt für die gemessene F_{mILH} kleiner aus, als es die untere Grenze des Prädiktionsintervalls vorsieht. Im ersten diagnostischen Fall (i) handelt es sich um den Normalzustand, während der zweite diagnostische Fall (ii) als „primärer Knochendefekt“ klassifiziert wird. Die restlichen beiden diagnostischen Situationen ergeben sich ausgehend vom Fall, dass in S1 $F_{rel_{mILH}} < 2,92$, d. h. abnormal tief ist. Wenn zur selben Zeit in S2 $vBMC_{14\%}$ an F_{mILH} angepasst ist, so handelt es sich um einen „sekundären Knochendefekt“ (dritter diagnostischer Fall [iii]). Wenn aber, wie im vierten diagnostischen Fall (iv),

$vBMC_{14\%}$ in S2 nicht wie vorausgesagt an F_{mILH} angepasst ist, besteht ein „gemischter (primär und sekundär) Knochendefekt“. Je nach Alter (Kinder vs. Erwachsene) und dem Vorhandensein von longitudinalen Messdaten (prospektiv oder retrospektiv) können die in Anliker und Toigo [19] vorgestellten Algorithmen verwendet werden. Die Unterscheidung der unterschiedlichen diagnostischen Situationen ist für die Wahl der richtigen Therapiemaßnahmen unabdingbar. So ist z. B. beim Erwachsenen im Zustand (iii) ein Training mit dem Ziel, über den Wiederaufbau von hohen Muskelkräften die Knochenfestigkeit zu erhöhen, wahrscheinlich eine erfolgversprechende therapeutische Maßnahme. Im Fall von (ii) eher nicht, da ja die (maximale) Muskelkraft bereits im Normalbereich liegt, das Problem daher nicht mechanischer, sondern „metabolischer“ oder „chemischer“ Natur im Sinne der Mechanosensitivität sein dürfte. Hier könnte Ausdauertraining oder allgemein eine Vervielfachung des Volumens an körperlicher Aktivität auf der Basis seines antiinflammatorischen Effekts vorerst eine angelegtere Maßnahme sein.

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

Muskelkraft und Knochenfestigkeit bilden eine funktionelle Einheit (die so genannte Muskel-Knochen-Einheit), die als Regelkreis mit negativer Rückkoppelung verstanden werden kann. Die zugrunde liegenden zell- und molekularbiologischen Strukturkorrelate sowie die Signalübertragungs- und Anpassungsmechanismen lassen sich über die Prozesse der inter- und intrazellulären Mechanotransduktion abbilden. Aufgrund der teleologischen Verbindung zwischen (maximaler) intrinsischer Muskelkraft und Knochenmasse und -geometrie könnte eine klinische bzw. funktionelle Einschätzung der muskuloskelettalen Gesundheit (z. B. hinsichtlich von Osteoporose/Osteopenie) anhand einer wiederholten Messung der maximalen willkürlichen Kraft (F_{mILH}) in Relation zur tibialen Knochenmasse/-geometrie ($vBMC_{14\%}$) sehr wertvoll sein. Durch dieses Vorgehen kann beim Vergleich mit unseren publizierten Referenzwerten nämlich bestimmt werden, ob (a) der Knochen angemessen an die maximale Muskelkraft angepasst ist und (b) auf welchem relativen Kraftniveau ($F_{rel_{mILH}}$) sich dieser Zustand manifestiert. Daraus lassen sich folglich mittels eines 2-stufigen Algorithmus *a priori* 4 grundsätzliche diagnostische Situationen (Normalzustand, primärer Knochendefekt, sekundärer Knochendefekt, gemischter Knochendefekt) bestimmen. Wir haben gezeigt, dass $mILH$ zur Bestimmung von F_{mILH} bei gesunden Personen unterschiedlichsten Alters und Geschlechts praktikabel und sicher ist. Hinsichtlich der nicht unbedeutenden motorischen Anforderung und der hohen mechanischen Beanspruchung des Unterschenkels müssen in zukünftigen Studien jedoch bei Patienten u. a. sowohl Machbarkeit wie auch Sicherheit untersucht werden. Weiter sollte der potenzielle klinische Nutzen einer routinemäßigen Integration des funktionellen Assessments der Muskel-Knochen-Einheit hinsichtlich der Prävention und Behandlung (Wahl einer angemessenen Therapieoption) evaluiert werden. Schließlich braucht es mehr mechanistische Studien am Menschen, um die komplexe Interaktion zwischen Muskeln und Knochen zu verstehen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Frost HM. The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. *Bone Miner* 1987; 2: 73–85.
2. Weinbaum S, Cowin SC, Zeng Y. A model for the excitation of osteocytes by mechanical loading-induced bone fluid shear stresses. *J Biomech* 1994; 27: 339–60.
3. Burger EH, Klein-Nulend J. Mechano-transduction in bone – role of the lacuno-cunicular network. *FASEB J* 1999; 13 (Suppl): S101–S112.
4. Thompson D. On growth and form (abridged edition). Cambridge University Press, Cambridge, 1961.
5. Zanchetta JR, Plottein H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2–20-year-old population. *Bone* 1995; 16: 393S–399S.
6. Schiessl H, Frost HM, Jee WS. Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; 22: 1–6.
7. Schonau E, Werhahn E, Schiedermaier U, et al. Influence of muscle strength on bone strength during childhood and adolescence. *Horm Res* 1996; 45 (Suppl 1): 63–6.
8. Frost HM. Perspectives: a proposed general model for the „mechanostat“ (suggestions from a new skeletal biologic paradigm). *Anat Rec* 1996; 244: 139–47.
9. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 707–30.
10. Rüegsegger P, Durand EP, Dambacher MA. Differential effects of aging and disease on trabecular and compact bone density of the radius. *Bone* 1991; 12: 99–105.
11. Ducher G, Courteix D, Meme S, et al. Bone geometry in response to long-term tennis playing and its relationship with muscle volume: a quantitative magnetic resonance imaging study in tennis players. *Bone* 2005; 37: 457–66.
12. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, et al. High-impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1010–7.
13. Calbet JA, Diaz Herrera P, Rodriguez LP. High bone mineral density in male elite professional volleyball players. *Osteoporos Int* 1999; 10: 468–74.
14. Kim J, Wang Z, Heymsfield SB, et al. Total-body skeletal muscle mass: estimation by a new dual-energy X-ray absorptiometry method. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 378–83.
15. Pettersson U, Nordstrom P, Lorentzon R. A comparison of bone mineral density and muscle strength in young male adults with different exercise level. *Calcif Tissue Int* 1999; 64: 490–8.
16. Binkley TL, Specker BL. Muscle-bone relationships in the lower leg of healthy pre-pubertal females and males. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 239–43.
17. Item F, Heinzer-Schweizer S, Wyss M, et al. Mitochondrial capacity is affected by glycemic status in young untrained women with type 1 diabetes but is not impaired relative to healthy untrained women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 301: R60–R66.
18. Hoffmann EP, Escobar D. Translating mighty mice into neuromuscular therapeutics: Is bigger muscle better? *Am J Pathol* 2006; 168: 1975–8.
19. Anliker E, Toigo M. Functional assessment of the muscle-bone unit in the lower leg. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12: 46–55.
20. Anliker E, Rawer R, Boutellier U, et al. Maximum ground reaction force in relation to tibial bone mass in children and adults. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43: 2102–9.
21. Veilleux LN, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10: 256–66.
22. Hill AV. The maximum work and mechanical efficiency of human muscles, and their most economical speed. *J Physiol* 1922; 56: 19–41.
23. Katz B. The relation between force and speed in muscular contraction. *J Physiol* 1939; 96: 45–64.
24. Fricke O, Schoenau E. The “Functional Muscle-Bone Unit”: probing the relevance of mechanical signals for bone development in children and adolescents. *Growth Horm IGF Res* 2007; 17: 1–9.
25. Rittweger J. Ten years muscle-bone hypothesis: What have we learned so far? Almost a Festschrift. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8: 174–8.
26. Martin RB, Burr DB, Sharkey NA. Skeletal tissue mechanics. Springer, New York, 1998.
27. Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, et al. Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication of the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 799–808.
28. Frost HM. The Utah paradigm of skeletal physiology. Vol. 2. ISMNI, Athens, 2004; 140.
29. Jee WS, Frost HM. Skeletal adaptations during growth. *Triangle* 1992; 31: 77–88.
30. Eckstein F, Faber S, Mühlbauer R, et al. Functional adaptation of human joints to mechanical stimuli. *Osteoarthritis Cartilage* 2002; 10: 44–50.
31. Hudelmaier M, Glaser C, Hausschild A, et al. Effects of joint unloading and re-loading on human cartilage morphology and function, muscle cross-sectional areas, and bone density – a quantitative case report. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 284–90.
32. Anliker E, Dick C, Rawer R, et al. Effects of jumping exercise on maximum ground reaction force and bone in 8- to 12-year-old boys and girls: a 9-month randomized controlled trial. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2012; 12: 56–67.
33. Volvaard NB, Constantin-Teodosiu D, Fredriksson K, et al. Systematic analysis of adaptations in aerobic capacity and submaximal energy metabolism provides a unique insight into determinants of human aerobic performance. *J Appl Physiol* 2009; 106: 1479–86.
34. Rauch F, Bailey DA, Baxter-Jones A, et al. The “muscle-bone unit” during the pubertal growth spurt. *Bone* 2004; 34: 771–5.
35. Seynnes OR, de Boer M, Narici MV. Early skeletal muscle hypertrophy and architectural changes in response to high-intensity resistance training. *J Appl Physiol* 2006; 102: 368–73.
36. Cumming DC. Exercise-associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2193–5.
37. Gunness M, Hock JM. Anabolic effect of parathyroid hormone on cancellous and cortical bone histology. *Bone* 1993; 14: 277–81.
38. Onyia JE, Liberman TA, Bidwell J, et al. Parathyroid hormone (1-34)-mediated interleukin-6 induction. *J Cell Biochem* 1997; 67: 265–74.
39. Bodine PV, Harris HA, Komm BS. Suppression of ligand-dependent estrogen receptor activity by bone-resorbing cytokines in human osteoblasts. *Endocrinol* 1999; 140: 2439–51.
40. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, et al. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 44–9.
41. Haapasalo H, Kontulainen S, Sievänen H, et al. Exercise-induced bone gain is due to enlargement in bone size without a change in volumetric bone density: A peripheral quantitative computed tomography study of the upper arms of male tennis players. *Bone* 2000; 27: 351–7.
42. Kontulainen S, Sievänen H, Kannus P, et al. Effect of long-term impact-loading on mass, size, and estimated strength of humerus and radius of female racket-sports players: A peripheral quantitative computed tomography study between young and old starters and controls. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 352–9.
43. Sanchis-Moysi J, Dorado C, Olmedillas H, et al. Bone and lean mass inter-arm asymmetries in young male tennis players depend on training frequency. *Eur J Appl Physiol* 2010; 110: 83–90.
44. Sone T, Imai Y, Joo Y, et al. Side-to-side differences in cortical bone mineral density of tibiae in young male athletes. *Bone* 2006; 38: 708–13.
45. Rahnama N, Lees A, Bambaecchi E. A comparison of muscle strength and flexibility between the preferred and non-preferred leg in English soccer players. *Ergonomics* 2005; 48: 1568–75.
46. Schoenau E, Neu CM, Beck B, et al. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1095–101.

■ Preclinical Abstracts

Circulation Periostin: A Novel Serum Marker of Cortical Bone Structure in Human

N. Bonnet, C. Durosier, P. Garnero, S. Ferrari, R. Rizzoli

Division of Bone Diseases, Department of Internal Medicine Specialties, Geneva University Hospital and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Introduction Periostin is a matricellular protein, which is mainly expressed by periosteal cells and osteocytes in bone. Periostin down-regulates Sost gene expression and is necessary for the cortical bone response to loading and to PTH treatment. We previously reported that circulating periostin levels (cPostn) correlate with periosteal bone formation and cortical thickness (CtTh) independently of bone turnover in mice treated with PTH. In the present study, we investigated the relationship between cPostn and cortical structure in human healthy subjects.

Methods We measured cPostn, bone turnover markers, aBMD by DXA, bone trabecular (Tb), and cortical (Ct) parameters at the distal radius and tibia by HR-pQCT (XtremeCT) in 242 healthy women and 59 men, aged 64.9 ± 1.4 (SD) years. To test the association between cPostn and bone parameters, we divided the subjects into 3 tertiles of cPostn (low: 1277 ± 148 , medium: 1636 ± 94 , high: 2140 ± 311 ng/ml) and applied an ANOVA and ANCOVA with adjustment for gender. Multiple regressions were used to assess the relation between cPostn, bone mineral mass, microstructure, and turnover markers.

Results Mean cPostn was 1633 ± 410 ng/ml (min 814, max 3490 ng/ml). cPostn was higher in men than in women ($+8.6\%$, $p < 0.01$), whereas P1NP and CTX were lower in men than in women (-20% and -21% , $p < 0.01$). Distal radius total bone area, cortical area (Ct.area), and perimeter were higher in the highest vs lowest cPostn tertile ($+6.4\%$, $+7.7\%$, and $+3.8\%$, $p < 0.05$; $p = 0.12$ – 0.34 after adjustment for gender). BV/TV was higher in the highest tertile ($+12.4\%$ vs low tertile, $p < 0.01$) and disappeared after sex-adjustment. cPostn positively correlated with Ct.area and Ct.perimeter of distal radius ($r = 0.12$, $p < 0.05$, both) and tibia ($r = 0.15$, $p < 0.05$, both). These correlations remained significant after adjusting for P1NP, CTX, or whole body bone mineral mass, but not for gender. There was no difference in whole-body bone mineral mass, spine and proximal femur aBMD, PTH, P1NP, and CTX between cPostn tertiles. Separate analyses per tertile in men and women indicated similar, but non-significant trends. cPostn was associated with PTH levels, but only in the subgroup of subjects with higher PTH levels (> 6.3 pM, $r^2 = 0.09$, $p < 0.01$).

Conclusions These results recorded in a homogeneous population of healthy 65-year-old subjects indicate a positive correlation of cPostn with cortical bone structure, independently of bone turnover markers as previously observed in mice, but likely through a sex-dependent effect.

In-Vivo Monitoring of Osteosarcoma Primary Tumour Growth with Fluorescence and Luciferase Imaging

S. Botter, K. Husmann, M. Arlt, C. Campanile, A. Gvozdenovic, W. Born, B. Fuchs

Laboratory for Orthopedic Research, Department of Orthopedics, Balgrist University Hospital, Zurich, Switzerland

Introduction In osteosarcoma (OS), monitoring of metastases is very important, as this is the most important prognostic indicator for

patient survival. In our laboratory, we study OS in several mouse models. Using lacZ-transduced tumour cells [1] we can monitor metastatic dissemination down to the single cell level by X-gal tissue staining, but only ex vivo. Moreover, we are faced with the problem that routine methods tend to overestimate tumour volume and the true amount of living tumour cells, due to necrosis inside the primary tumour. We therefore looked into additional techniques to monitor primary tumour growth and metastasis in vivo. Here we present results obtained with an intratibial, metastasizing OS model in SCID mice making use of OS cells that stably express the light-producing enzyme Luciferase (Luc), or the fluorescent proteins mCherry (mCh) or dsRed (dsR), in addition to the lacZ gene.

Methods Female SCID mice were intratibially injected with either Luc/lacZ-, dsR/lacZ-, or mCh/lacZ-tagged osteolytic, highly metastatic 143B OS cells. Mice were scanned every week in the IVIS Lumina XR to monitor Luc, dsR, and mCh expression, and primary tumour sizes were measured using caliper and micro-CT. To monitor Luc activity, mice were injected with the Luc substrate Luciferin immediately before Luc monitoring. For dsR and mCh monitoring, excitation wavelengths were 557 nm for dsR and 587 nm for mCh, with the dsRed (575–650 nm) and Cy5.5 emission filters (695–770 nm), respectively. Scans took between 10 and 15 min, with 2 mice scanned simultaneously. Twenty-eight days after tumour cell injection the animals were sacrificed, the lungs excised and stained with X-gal. Both macro- (> 0.1 mm) and micro-metastases (< 0.1 mm) were counted.

Results Already 24 hrs after injection of Luc-expressing tumour cells, a clear Luc signal was detected in the injected hind limb, which increased further over time and peaked on day 28 after tumour cell injection. The dsR signal could only be detected on day 28 due to a high nonspecific tissue autofluorescence. mCh-expressing tumours were detected with intermediate sensitivity. In all groups of tumour-bearing mice, lung metastases were readily detectable with in-vivo micro-CT, but when using optical imaging we were only able to confirm this finding in mice with Luc-expressing tumours. Unexpectedly, post-mortem X-gal staining showed that dsR-expressing tumours produced more macrometastases than mCh- and Luc-expressing tumours. Finally, we found a strong correlation between caliper-measured and micro-CT-measured tumour volumes in all groups of mice.

Conclusions Luciferase tagging of tumour cells is a sensitive approach to monitor osteosarcoma tumour growth in vivo. Tumour cell-derived mCherry fluorescence yielded the most consistent signal during primary tumour growth, whereas dsRed fluorescence was found to be unsuitable. Micro-CT is the method of choice for monitoring lung metastasis. These techniques allow us to perform live imaging of primary tumour growth and metastasis in OS mouse models, and enable us to monitor treatment effects over time.

References:

1. Arlt MJ, Born W, Fuchs B. Improved visualization of lung metastases at single cell resolution in mice by combined in-situ perfusion of lung tissue and X-Gal staining of lacZ-tagged tumor cells. *J Vis Exp* 2012; 66: e4162.

Decreased Cement Stiffness Does Not Improve the Anchorage of Augmented Implants in Osteoporotic Bone

U. Eberli^{1,2}, L. Fliri¹, S. Lorenzetti², M. Windolf¹, V. Stadelmann¹, B. Gueorguiev¹

¹AO Research Institute Davos; ²Institute for Biomechanics, ETH Zurich, Switzerland

Introduction Implant migration, or cut-out, is becoming an increasing problem in surgical fracture treatment in osteoporotic bone.

Polymethylmethacrylate- (PMMA-) based cements are promising in the field of implant augmentation to counteract this problem. However, their routine clinical use is still controversial due to associated risks, such as leakage, chemical necrosis, or fat embolism. These risks are strongly correlated with the amount of cement used. It is hypothesized here that the usage of less stiff cement would allow the application of smaller cement volumes in order to reduce those risks without sacrificing the mechanical benefits of augmentation.

Methods The influence of cement stiffness on the loading of osteoporotic bone was investigated by mechanical testing and finite element (FE) analysis with an emphasis on the bone-cement interface. Furthermore, we investigated what pattern of cement distribution would lead to the most favourable load-bearing situation at the bone-cement interface via FE methods.

Results/Conclusions Cements with a decreased Young's modulus led to significantly inferior biomechanical performance. FE analysis revealed that these cements only slightly reduce the maximal Von Mises stresses in bone tissue compared to commercially available cements. Hence the stiffness modifications of commercial PMMA-based cements with a decreased Young's modulus seem not to improve the load distribution at the bone-cement interface, do not reduce peak stresses, and thus do not allow the usage of smaller amounts of cement without impairing the implant anchorage. For this reason, the main benefits of cement application could be an increased load-bearing area between bone and implant and an increased number of simultaneously highly loaded bone elements which can only be achieved when providing a certain stiffness. The most beneficial cement distribution is still under investigation.

Spirulina Alga Prevents Impairment of Peak Bone Mass Acquisition Induced by an Isocaloric Low-Protein Diet

C. Fournier, R. Rizzoli, P. Ammann

Bone Diseases Service, Department of Internal Medicine Specialties, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Introduction New food strategies should be developed to fight against child malnutrition and growth retardation in developing countries. Spirulina alga, one of the richest sources of vegetable protein, contains all essential amino acids. It easily grows in tropical regions. We hypothesized that impaired peak bone mass acquisition (PBMA) caused by dietary protein deficiency could be prevented by Spirulina supplementation in growing rats.

Methods One-month-old female rats were fed an isocaloric diet containing 10 % casein (Con10), 5 % casein (Con5), or 5 % casein + 5 % Spirulina (Con5+Spi5) during 8 weeks. Cortical and trabecular bone microstructure were analyzed by micro-CT and areal BMD by DXA. Bone strength was evaluated by tibia midshaft 3-point bending test and proximal tibia compression test. Serum IGF-I was measured.

Results As compared with the Con10 group, isocaloric low-protein diet decreased proximal tibia areal BMD (-10% , $p < 0.0001$), bone trabecular volume (BV/TV; -41% , $p < 0.01$), and trabecular thickness (Tb.Th; -10% , $p < 0.05$), resulting in a lower ultimate strength (US; -18% , $p < 0.01$). All these parameters were significantly higher in the Con5+Spi5 group which showed similar values as the Con10 group. In tibia cortical middiaphysis, there was a trend towards lower values (areal BMD: -4% , $p < 0.056$, cortical bone volume [Ct.BV]: -7% , $p = 0.063$, and US: -7% , NS), while Con5+Spi5 group showed significantly higher cortical bone parameters than Con5 group (areal BMD: $+6\%$, $p < 0.05$; Ct.BV: $+12\%$, $p < 0.01$; US: $+10\%$, NS). Serum IGF-I was also lower in the Con5 group compared to the Con5+Spi5 and Con10 groups (380.5 ± 10.1 , 437.0 ± 12.4 , and 437.9 ± 18.5 ng/ml, respectively; $p < 0.05$).

Conclusion We demonstrate that Spirulina supplementation effectively prevents cortical and trabecular bone alterations, as well as bone strength decrease induced by isocaloric dietary protein deficiency during growth, in association with the maintenance of optimal IGF-I levels. Spirulina is an effective nutrient to prevent impaired PBMA in protein-deficient growing rats.

Clinical Abstracts

Strontium Ranelate Treatment Improves Bone Mineral Level Properties in Human Transiliac Bone Biopsy Specimens

P. Ammann, R. Rizzoli

Division of Bone Diseases, Department of Internal Medicine Specialties, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Introduction Bone strength, hence fracture risk, is dependent on bone geometry, microstructure, and bone material level properties. We have reported that microstructure and material level properties contribute independently to the increase in bone strength in rats treated with strontium ranelate for 2 years, as evaluated by μ CT-based finite element analysis.

Methods We investigated the effects of strontium ranelate (SrRan) treatment on bone material level properties of transiliac bone biopsy from postmenopausal osteoporotic patients in 3 studies. In a cross-sectional study, 12 specimens (6 in 2 g/day SrRan-treated patients for 3 years and 6 in the placebo group) were analyzed (in the treated group 3 samples were paired). In a longitudinal study, 80 paired biopsies were obtained at baseline and after 6 or 12 months of treatment with 2 g/day SrRan. Elastic modulus, hardness, and working energy were blindly analyzed by nanoindentation in the middle of the cortex and of trabecular nodes under humid conditions. Significance of differences was evaluated by student t-test.

Results In the cross-sectional study, SrRan treatment was associated with higher cortical elastic modulus, hardness, and working energy by $+11.0\%$ ($p = 0.05$), $+28.1\%$ ($p = 0.0001$), and $+11.2\%$ ($p = 0.01$), respectively. In 3 paired biopsies, SrRan for 3 years increased these variables by $+21.8 \pm 20.8\%$, $+48.7 \pm 22.8\%$, and $+13.8 \pm 16.7\%$, respectively, as compared to baseline (cortex). In the longitudinal study, cortical elastic modulus, hardness, and working energy increased by $+20.3 \pm 7.4\%$ ($p = 0.001$), $+18.3 \pm 6.6\%$ ($p = 0.001$), and $+13.0 \pm 5.7\%$ ($p = 0.001$) after 12 months, respectively. Similar differences were observed in trabecular bone, however, no significant effects were observed after 6 months of treatment.

Conclusion Overall, these results detected in 92 human biopsies suggest that changes of bone material level properties in bone specimens collected in patients treated with strontium ranelate could contribute to increased bone strength and to fracture risk reduction.

Can We Improve the Reproducibility of Vertebral Fracture Assessment (VFA) Readings? An Exploratory Study Based on the OsteoLaus Cohort

B. Aubry-Rozier¹, K. Iglesias², M.-A. Krieg¹, O. Lamy¹, B. Burnand², D. Hans¹

¹Center for Bone Diseases and ²Département de médecine sociale et préventive, Lausanne University Hospital, Lausanne, Switzerland

Introduction Osteoporotic vertebral fractures are highly prevalent and a major cause of morbidity and mortality in industrialized countries. The vertebral fracture assessment (VFA), obtained with bone mineral density testing via dual-energy X-ray absorptiometry (DXA), has been validated for vertebral fracture diagnosis in clinical settings. The International Osteoporosis Foundation (IOF) and the International Society of Clinical Densitometry (ISCD) both proposed specific guidelines for VFA interpretation. But the reproducibility of VFA reading is not known in population-based cohort screening. The aim of this study was to estimate the benefits of using IOF/ISCD guidelines for VFA reading and to estimate the level of reproducibility within and between raters for VFA in a population-based cohort. To assess these estimations, 2 statistical tools were used: Cohen's and uniform kappa coefficients.

Methods 360 women were randomly selected from the larger cohort OsteoLaus. We calculated inter- and intra-reading reproducibility of the 2 kappa statistics both before and after applying an IOF/ISCD-adapted guideline (IIR). All readings were performed independently

by 2 osteoporosis experts with extensive experience reading VFA but no prior training in the IOF/ISCD courses.

Results Overall, 12 % of vertebrae were unreadable, with this percentage as high as 48 % for levels T4 and T5. Depending on the reader, the prevalence of VF varied from 3 % to 4 %, with 3–4 % grade 1, 0.6–1.3 % grade 2, and 0.03–0.2 % grade 3 VF. Before IIR application, inter-reader reproducibility with Cohen's kappa was 0.35–0.71 and 0.74–0.98 with the uniform kappa coefficient for all criteria. After applying the IRR recommendations, inter-reader reproducibility was 0.28–0.68 and 0.70–0.99, respectively. All the results were better for lumbar spine than for dorsal spine.

Conclusions We concluded that kappa uniform is better adapted for the screening in a population-based cohort (events rare and repartition not uniform) than kappa of Cohen. The uniform kappa statistic is more accurate as a measure of reproducibility than Cohen's kappa for VFA reading. Moreover the IOF/ISCD guidelines did not increase reproducibility in VFA reading when readers are already experts in osteoporosis.

Long-Term Exercise Intervention in Older Adults: 4-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Music-Based Multitask Training (Jaques-Dalcroze Eurhythmics)

M. Hars, F. Herrmann, R. Rizzoli, A. Trombetti

Division of Bone Diseases, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland

Introduction Long-term prospective controlled data supporting the efficacy of exercise to prevent physical decline in old age are scarce. In a 1-year randomized controlled trial [1], we showed that a 6-month music-based multitask exercise programme (ie, Jaques-Dalcroze eurhythmics) improved gait and balance and reduced falls in older adults. We conducted a 4-year extension of this trial aimed at assessing the effects of long-term practice of the multitask exercise regimen.

Methods We planned a long-term follow-up extension of a 1-year randomized controlled trial in which 134 community-dwellers aged ≥ 65 years at increased risk of falls received an immediate or delayed 6-month music-based multitask exercise programme, with outcomes assessed at baseline, 6 months, and 1 year. Four years following original trial enrolment, 52 subjects (baseline mean $\pm$ SD age: 75 ± 8 years) who (i) have maintained exercise programme participation through the 4-year follow-up visit (long-term "intervention group", $n = 23$) or (ii) have discontinued participation following original trial completion ("control group", $n = 29$) were studied. They were reassessed in a blind fashion, using the same procedures.

Results At 4 years, linear mixed-effects models showed significant gait (gait speed, $p = 0.006$) and balance (unipodal stance time, $p = 0.015$) improvements in the intervention group, compared with the control group. Also, intervention subjects did better on Timed Up & Go, Five-Times-Sit-to-Stand, and hand grip strength tests than controls ($p < 0.05$, for all comparisons). Furthermore, the exercise programme had a protective effect on falls (relative risk, 0.69; 95% confidence interval: 0.5–0.9; $p = 0.008$).

Conclusions This 4-year extension of a randomized controlled trial suggests that long-term maintenance of a music-based multitask exercise programme later in life is a promising strategy to prevent age-related physical decline. It highlights that sustained adherence to exercise programmes is required to reduce fall risk.

References:

1. Trombetti A, Hars M, Herrmann FR, et al. Effect of music-based multitask training on gait, balance, and fall risk in elderly people: a randomized controlled trial. Arch Intern Med 2011; 171: 525–33.

Le dénosumab améliore significativement le « Trabecular Bone Score » (TBS), un indice de la microarchitecture trabéculaire, dans l'ostéoporose postménopausique

M.A. Krieg¹, M. R. McClung², K. Lippuner³, M. L. Brandi⁴, J.-M. Kaufman⁵, J. R. Zanchetta⁶, H. G. Bone⁷, R. Chapurlat⁸, D. Hans¹, A. Wang⁹, J. Yun⁹, C. Zapalowski⁹, C. Libanati⁹

¹Lausanne University Hospital, Center of Bone Diseases, Lausanne, Switzerland; ²Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA; ³University of Bern, Bern, Switzerland; ⁴University of Florence, Florence, Italy; ⁵University Hospital of Ghent, Ghent, Belgium; ⁶Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina; ⁷Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, MI, USA; ⁸Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; ⁹Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

Objectif Le « Trabecular Bone Score » (TBS) est un nouvel indice structurel dérivé des mesures par DXA au niveau de la colonne lombaire. Il est corrélé aux paramètres tridimensionnels microarchitecturaux de l'os trabéculaire, considérés comme prédicteurs de fractures. Le TBS pourrait améliorer l'identification de patients à haut risque de fractures vertébrales indépendamment de la densité minérale osseuse (DMO) [Hans JBMR 2011; Boutroy JBMR 2010]. Le dénosumab (Dmab) réduit le remodelage osseux, augmente la DMO et diminue les fractures vertébrales chez la femme souffrant d'ostéoporose postménopausique. Nous avons analysé l'effet du Dmab sur le TBS sur une période de 3 ans, ainsi que la relation entre le TBS et la DMO lombaire chez les femmes dont les mesures par DXA de l'étude FREEDOM étaient transposables en TBS.

Méthodologie L'étude FREEDOM était une étude randomisée, menée en double aveugle pendant 3 ans auprès de femmes ménopausées dont le T-score, mesuré par DXA, au niveau de la colonne lombaire ou de la hanche totale était compris entre $-2,5$ et $-4,0$. Les femmes ont reçu 60 mg de Dmab tous les 6 mois. Une partie de ces femmes ont été enrôlées dans la sous-étude DXA, où les mesures de DXA lombaires ont été effectuées après le 1^{er}, 6^e, 12^e, 24^e et 36^e mois d'étude. Les radiographies disponibles ont été évaluées rétrospectivement en aveugle à l'aide d'un nouveau logiciel (TBS iNsight® v1.9, Med-Imaps, Pessac, France) et le TBS a été déterminé pour le début de l'étude ainsi que pour les mois 12, 24 et 36. En vertu d'études précédentes, les valeurs de TBS suivantes ont été convenues : TBS > 1.35 , microarchitecture normale ; TBS entre 1.35 et > 1.20 , microarchitecture détériorée ; et TBS ≤ 1.20 , microarchitecture détruite de manière étendue.

Résultats Il y avait une valeur TBS d'entrée et ≥ 1 valeur de TBS lors d'une visite suivante pour 285 femmes (128 placebo, 157 Dmab). Chez ces femmes, la moyenne d'âge s'élevait à 73 ans, la DMO lombaire moyenne correspondait à un T-score de -2.79 , et le TBS lombaire moyen était de 1.20. En plus d'une augmentation stable de la DMO lombaire sous Dmab (9.8 % après 36 mois), les valeurs TBS ont augmenté de façon consistante, continue et significative par rapport au placebo et aux valeurs d'entrée. Seule une petite partie de la variation du TBS au début de l'étude était due à la DMO ($r^2 < 0,07$). Par ailleurs, les variations dans le changement de TBS au cours de l'étude n'étaient en grande partie pas liées au changement de DMO, indépendamment du fait que les valeurs étaient exprimées en valeurs absolues ou en pourcentage du changement (tous les $r^2 < 0,06$). Ceci indique que des informations indépendantes de la DMO ont été récoltées en utilisant le TBS.

Conclusion Chez la femme souffrant d'ostéoporose postménopausique, le dénosumab améliore le TBS, un indice de la microarchitecture trabéculaire au niveau de la colonne lombaire, de manière significative indépendamment de la DMO.

What Is the Performance in Vertebral Fracture Discrimination by Bone Mineral Density (BMD), Microarchitecture Estimation (TBS), and FRAX in Stand-Alone, Combined, or Adjusted Approaches: The OsteoLaus Study

O. Lamy, M. A. Krieg, D. Stoll, B. Aubry-Rozier, M. Metzger, D. Hans Bone Unit, CHUV, Lausanne, Switzerland

Introduction TBS, a novel grey-level measurement derived from lumbar spine DXA image texture, is related to microarchitecture and fracture risk independently of BMD. FRAX estimates the 10-year probability of major osteoporotic fracture (MOF) using risk factors that contribute to fracture risk independently of femoral neck BMD. The aim of the study is to compare the performance of FRAX versus TBS-adjusted FRAX using the Leslie B et al [1] method to better identify women at high fracture risk.

Methods The OsteoLaus cohort (1400 women 50–80 years living in Lausanne, Switzerland) started in 2010. CRF for OP, FRAX, lumbar spine and hip BMD, VFA by DXA, and TBS are recorded in OsteoLaus. Sensitivity and specificity in regard to vertebral fracture grade 2 and 3 have been calculated for all bone modalities as stand-alone or combined approaches. The adjustment of FRAX by TBS has also been calculated. Integrated discrimination index and net reclassification improvement have also been investigated.

Results We included 911 women: mean age 65.2 ± 7.9 y, BMI 25.7 ± 4.4 , mean lumbar spine BMD 0.931 ± 0.163 (T-score -1.04 SD), TBS 1.289 ± 0.100 . As expected, correlation between BMD and site-matched TBS is low ($r^2 = 0.16$). Prevalence of VFX grade 2/3 and MOF are 7.5 % and 15.0 %, respectively.

When used to reclassify fracture risk, this gave a significant increase in integrated discrimination index for VFX ($+2.5$ %, $P < 0.001$), with net reclassification improvement $+7.6$ % for VFX ($p < 0.001$).

Conclusion An incremental improvement in fracture identification was seen by using lumbar spine TBS in combination with FRAX. If validated in prospective cohorts, lumbar spine TBS may become clinically useful for enhancing fracture prediction from FRAX.

References:

1. Leslie WD, et al. Lumbar spine TBS is a FRAX independent risk factor for fracture: the Manitoba BMD Cohort. ISCD Annual Meeting, Tampa, Florida, 2013.

Die Langzeitbehandlung mit Denosumab führt zu einer anhaltend niedrigen Frakturinzidenz bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose ≥ 75 Jahre

K. Lippuner¹, S. Papapoulos², M. R. McClung³, J. D. Adachi⁴, H. G. Bone⁵, C. L. Benhamou⁶, J. Farrerons⁷, J. C. Gallagher⁸, J. Halse⁹, Z. Man¹⁰, S. Minisola¹¹, O. Törring¹², N. Daizadeh¹³, A. Wang¹³, R. B. Wagman¹³, S. Boonen¹⁴

¹University Hospital, Bern, Switzerland; ²Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ³Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA; ⁴Charlton Medical Centre, Hamilton, Canada; ⁵Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, MI, USA; ⁶INSERM U658, Orleans, France; ⁷Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁸Creighton University Medical Center, Omaha, Nebraska, USA; ⁹Osteoporosekliniken, Oslo, Norway; ¹⁰Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina; ¹¹Sapienza, Università di Roma, Rome, Italy; ¹²Karolinska Institutet Södersjukhuset, Stockholm, Sweden; ¹³Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ¹⁴Leuven University, Leuven, Belgium

Ziel In der 3-jährigen Zulassungsstudie FREEDOM führte Denosumab (Dmab) bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose zu einer Erhöhung der Knochenmineraldichte (BMD) und einer Verminderung der Inzidenz neuer vertebraler, nichtvertebraler und Hüftfrakturen [Cummings 2009]. Bei Frauen, die aufgrund ihres Alters von ≥ 75 Jahren ein erhöhtes Frakturrisiko hatten, bewirkte Dmab eine Verringerung des Risikos für Hüftfrakturen um 62 % [Boonen 2011]. Die Wirkung einer Dmab-Langzeittherapie über bis zu 10 Jahre wird momentan in der offenen Verlängerung der FREEDOM-

Table 1: Lamy O, et al.

	Sensitivity	Specificity
Spine BMD (-2.5 T-score threshold)	29.4 %	82.7 %
Lowest BMD (-2.5 T-score threshold)	35.3 %	80.9 %
Spine TBS (-1.200 threshold)	51.5 %	77.1 %
FRAX MOF (20-% threshold)	38.2 %	94.8 %
Lowest BMD or TBS thresholds	64.7 %	65.4 %
Spine TBS or FRAX MOF (20-% threshold)	63.2 %	74.4 %
TBS adjusted FRAX All fracture (20-% threshold)	50.0 %	89.9 %

Studie untersucht. Mit zunehmendem Alter steigt die Frakturinzidenz, insbesondere die von Hüftfrakturen bei Frauen ≥ 75 Jahre. Daher haben wir die Frakturhäufigkeit und die BMD-Zunahme bei Frauen ≥ 75 Jahre, die über insgesamt 6 Jahre mit Dmab behandelt wurden, genauer charakterisiert.

Methodik In der Verlängerungsstudie erhielt jede Frau 60 mg Dmab alle 6 Monate sowie eine tägliche Supplementierung mit Kalzium und Vitamin D. Wir untersuchten die Frakturinzidenz und BMD-Zunahme bei allen Frauen, die über 6 Jahre mit Dmab behandelt worden waren (Langzeitgruppe [LZ]) sowie bei den Frauen der Subgruppe, die zu Beginn der FREEDOM-Studie ≥ 75 Jahre alt waren (Hochrisikogruppe [HR]).

Ergebnisse Die FREEDOM-Ausgangswerte der LZ-Gruppe ($n = 2343$) und der HR-Gruppe ($n = 662$) waren vergleichbar, mit der Ausnahme, dass die Patientinnen der HR-Gruppe im Mittel älter waren (LZ-Gruppe: 72 Jahre; HR-Gruppe: 78 Jahre) und einen niedrigeren mittleren BMD-T-Wert an der Gesamthüfte hatten (LZ-Gruppe: -1.9 ; HR-Gruppe: -2.1). Trotz des zunehmenden Alters der Patientinnen war die Behandlung mit Dmab in den Jahren 4–6 mit einer anhaltend niedrigen Inzidenz neuer vertebraler, nichtvertebraler und Hüftfrakturen assoziiert. Zudem war die Frakturinzidenz in der HR-Gruppe in den Jahren 4–6 vergleichbar mit den beobachteten Häufigkeiten in den Jahren 1–3 bei Frauen ≥ 75 Jahre. Die BMD an der LWS und der Gesamthüfte nahm über 6 Jahre kontinuierlich zu und war bei Frauen ≥ 75 Jahre vergleichbar mit denen der gesamten LZ-Gruppe. Trotz fortgeschrittenem Alter waren unerwünschte Ereignisse (UE) und schwerwiegende UE in der HR-Gruppe der Verlängerung vergleichbar mit denen der HR-Gruppe in der FREEDOM-Studie.

Fazit Diese Ergebnisse unterstreichen die starke und konsistente fraktursenkende Wirkung und das Sicherheitsprofil einer fortgesetzten Behandlung mit Dmab über 6 Jahre. Denosumab stellt eine Therapieoption für Frauen mit hohem Frakturrisiko dar. Das gilt vor allem für Patientinnen ≥ 75 Jahre, bei denen Frakturen, wie z. B. der Hüfte, durch den Abbau des kortikalen Knochens exponenziell zunehmen.

Behandlung mit Denosumab in postmenopausalen Frauen über 7 Jahre: Klinische Frakturen in den ersten 4 Jahren der FREEDOM-Verlängerungsstudie

K. Lippuner¹, C. Roux², H. G. Bone³, C. Zapalowski⁴, S. Minisola⁵, E. Franek⁶, P. Lakatos⁷, D. Kendler⁸, E. M. Lewiecki⁹, C. Mautalen¹⁰, S. Jensen¹¹, A. Wang⁴, N. Daizadeh⁴, R. B. Wagman⁴, S. Boonen¹²

¹Universitätsspital (Inselspital), Bern, Schweiz; ²Paris-Descartes-Universität, Paris, Frankreich; ³Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, MI, USA; ⁴Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ⁵Sapienza-Universität, Rom, Italien; ⁶Central Clinical Hospital MSWiA, Warschau, Polen; ⁷Semmelweis-Universität, Budapest, Ungarn; ⁸University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ⁹New Mexico Clinical Research and Osteoporosis Center, Albuquerque, NM, USA; ¹⁰Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentinien; ¹¹CCBR, Ballerup, Denmark; ¹²Leuven-Universität, Leuven, Belgium

Ziel Denosumab (DMAb) demonstrierte in der 3-jährigen FREEDOM-Studie eine Verminderung des Risikos für vertebrale, nicht-vertebrale und Hüftfrakturen. Die unverblindete Verlängerungsstu-

die untersucht die Langzeiteffekte von DMAB für bis zu 10 Jahre. Wir zeigen hier die Inzidenz von klinischen Frakturen (nichtvertebral und klinisch vertebral) von den ersten 4 Jahren der Verlängerung, was einer DMAB-Exposition von bis zu 7 Jahren entspricht.

Methodik In der FREEDOM-Erweiterungsstudie erhielten alle Teilnehmerinnen 60 mg DMAB alle 6 Monate und täglich eine Kalzium/Vitamin-D-Ergänzung. Für die vorliegende Analyse erhielten die Frauen aus der FREEDOM-DMAB-Gruppe für weitere 4 Jahre DMAB, was einer Behandlungsdauer von 7 Jahren entspricht (Langzeitgruppe); Frauen aus der FREEDOM-Placebogruppe erhielten DMAB für insgesamt 4 Jahre (Überkreuzgruppe). Für das 7. Studienjahr wurden nichtvertebrale Frakturen, klinische vertebrale Frakturen, Knochenummarker und unerwünschte Ereignisse gesammelt.

Ergebnisse Von 5928 für die Verlängerung qualifizierten Frauen wurden 4550 (77 %) eingeschlossen (n = 2343 Langzeit; n = 2207 Überkreuz). Die jährliche Inzidenz für nichtvertebrale Frakturen blieb niedrig; in der Langzeitgruppe: 1,4 %, 1,2 %, 1,6 % und 1,5 % entsprechend für die Jahre 4–7 unter DMAB-Behandlung, was auf einen anhaltenden Effekt von DMAB hinweist; in der Überkreuzgruppe: 2,5 %, 1,9 %, 2,2 % und 1,0 % entsprechend für die Jahre 1–4 unter DMAB-Behandlung, was mit der DMAB-Gruppe aus der FREEDOM-Studie konsistent ist. Auch die Rate von klinischen vertebrale Frakturen war in beiden Gruppen niedrig. Auf die Expositionszeit normierte unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisraten waren zwischen der Langzeit- und Überkreuzgruppe ähnlich. Ereignisse, die einer ONJ entsprachen, wurden in 5 bzw. 3 Individuen entsprechend der Langzeit- und Überkreuzgruppe beobachtet. Zwei Femurfrakturen, welche als atypisch entsprechend eingestuft wurden, wurden beobachtet (1 Langzeit, 1 Überkreuz).

Fazit Die Behandlung mit Denosumab für bis zu 7 Jahre zeigt nach wie vor ein günstiges Risiko-Nutzen-Profil und war verbunden mit einer niedrigen Inzidenz von klinischen (nichtvertebralen und klinisch vertebrale) Frakturen.

Kompatibilität kortikaler Festigkeitsparameter der distalen Tibia mittels DXA und HR-pQCT bei prämenopausalen Frauen

A. W. Popp¹, H. Buffat¹, K. Lippuner¹, U. Eberli², R. G. Richards², V. Stadelmann², M. Windolf²

¹Universitätsklinik für Osteoporose, Inselspital Bern; ²AO Research Institute Davos, Schweiz

Einführung In Ergänzung zur Knochenmineraldichte (BMD) können strukturelle Parameter die Beschreibung der Knochenfestigkeit verbessern. Mittels eines neuen Index, welcher sich aus der BMD und dem polaren Trägheitsmoment (pMOI) direkt aus einer Doppel-Energie-Röntgenabsorptionsmetrie-Messung (DXA) berechnet, konnte *ex vivo* im Bereich der distalen Tibia-Diaphyse (T-DIA) die Festigkeit des Knochens ebenso gut vorausgesagt werden wie durch die hochauflösende, periphere quantitative Computertomographie (HR-pQCT). Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Methoden betrug $R^2 = 0,88$ [1]. Bislang ist nicht bekannt, ob sich dies auch *in vivo* bestätigen lässt.

Methoden Eine Kohorte gesunder gefähiger, nichtschwangerer Frauen zwischen 20 und 40 Jahren, welche im Grossraum Davos leben, wurde aus einem kommerziellen Adressregister nach dem Zufallsprinzip rekrutiert. 485 Frauen wurden per Post angeschrieben. Diejenigen, die sich schriftlich bereit erklärten teilzunehmen und die Einschlusskriterien erfüllten, wurden eingeschlossen. Die Frauen wurden mittels HR-pQCT (XtremeCT™, Scanco Medical AG, Brüttisellen, Schweiz) an der Tibia sowie mittels DXA (Hologic Discovery C™, Hologic, Bedford, MA, USA) am Schenkelhals und an der Tibia untersucht. Zwecks Berechnung des pMOI wurde die Dicke der tibialen Kortikalis (CTh) mit beiden Methoden ermittelt. Bei den DXA-Scans geschah dies aufgrund von DICOM-Abbildungen. Dabei kam ein eigens entwickeltes Analysetool zum Einsatz, welches aus MATLAB™ (MathWorks™, Natick, MA, USA) generiert worden war. Entsprechend der vormalig beschriebenen Methodologie ist damit auch die Kalkulation des pMOI für den DXA-Scan möglich [1]. Die beiden Festigkeitsindizes, bestehend aus dem Produkt von volu-

metrischer (vBMD, HR-pQCT) bzw. flächenbezogener (aBMD, DXA) Knochendichte multipliziert mit dem pMOI der jeweiligen Methode, wurden miteinander korreliert.

Resultate 72 gesunde prämenopausale Frauen konnten eingeschlossen werden. Das Durchschnittsalter lag bei 33,8 ($\pm 5,2$) Jahren, bei einer durchschnittlichen Körpergröße von 167,6 ($\pm 6,2$) cm und einem BMI von 23,2 ($\pm 4,1$) kg/m². Die durchschnittliche BMD des Schenkelhalses lag bei 0,853 ($\pm 0,119$) g/cm², was einem durchschnittlichen Z-Score von 0,0 SD ($\pm 1,1$ SD) entspricht. An der distalen Tibia-Diaphyse zeigte die Kombination von Knochendichte und pMOI, welche mittels beider Messmethoden separat ermittelt wurde, eine hohe Korrelation von $R^2 = 0,74$.

Schlussfolgerung In einer Kohorte zufällig ausgewählter prämenopausaler Frauen besteht eine hohe Korrelation der kortikalen Kombinations-Indizes aus Struktur und Knochendichte, welche durch DXA bzw. HR-pQCT generiert wurden.

Literatur:

Popp AW, Windolf M, Senn C, et al. Prediction of bone strength at the distal tibia by HR-pQCT and DXA. Bone 2012; 50: 296–300.

Basic Research Abstracts

Ppar Beta Deficiency Induces Muscle and Bone Loss with Aging but Does Not Impair the Bone Biomechanical Response to Loading: A Sarco-Osteopenic Mouse Model

N. Bonnet¹, B. Desvergne², S. Ferrari¹

¹Division of Bone Diseases, Department of Internal Medicine Specialties, Geneva University Hospital and Faculty of Medicine, Geneva; ²Center for integrative Genomics, Faculty of Biology and Medicine, University of Lausanne, Switzerland

Introduction Ppar β is a crucial transcription factor for muscle fatty acid oxidation. Ppar $\beta^{-/-}$ mice have reduced muscle strength, exercise performance, and also a decreased skeletal response to exercise. Here we investigate the influence of Ppar β on muscle and bone loss with aging, and its role on the bone biomechanical response to loading.

Methods Ppar $\beta^{-/-}$ and Ppar $\beta^{+/+}$ mice were monitored at 1, 3, and 18 months of age. Muscle function was evaluated by handgrip and locomotor activity. Six-month-old Ppar $\beta^{-/-}$ and Ppar $\beta^{+/+}$ males were subjected to in-vivo axial compression of the tibia, using a peak load of 12 N, at 0.1 Hz, during 7 min, 3 days/week for a period of 2 weeks, while the right unloaded tibia served as paired control. Bone and TB (total body) lean mass was analyzed by DXA, trabecular and cortical microarchitecture by ex-vivo micro-computed tomography, biomechanical properties by 3-point bending, and bone formation indices by histomorphometry of the tibia. Relative expression of Ppar and myostatin mRNA (normalized for GAPDH) was evaluated in gastrocnemius and femurs by qRT-PCR.

Results At 1 month of age, lean mass, skeletal muscle function, and bone parameters did not differ between Ppar $\beta^{-/-}$ and Ppar $\beta^{+/+}$. From 1 to 3 months of age, Ppar $\beta^{-/-}$ had lesser gain in lean mass (+64 % vs +88 % in Ppar $\beta^{+/+}$, $p < 0.01$) and TB BMD (+66 % vs +73 % in Ppar $\beta^{+/+}$, $p < 0.05$). Mean force and running distance were significantly lower in Ppar $\beta^{-/-}$. CtTV, CtBV, and strength were also reduced in Ppar $\beta^{-/-}$ (0.56 ± 0.02 mm³, 0.34 ± 0.01 mm³, 19.7 ± 1.3 N vs 0.62 ± 0.02 mm³, 0.38 ± 0.02 mm³, 25.1 ± 1.4 N, respectively in Ppar $\beta^{+/+}$, $p < 0.05$). From 3 to 18 months, differences between genotypes in TB lean and bone mass, mean force, and running distance further increased. At 18 months of age, Ppar $\beta^{-/-}$ had lower BV/TV, CtTV, CtBV, Ec-PsBFR and Ec-PsMP/BPm, and strength compared to Ppar $\beta^{+/+}$. Circulating myostatin increased more with age in Ppar $\beta^{-/-}$ than Ppar $\beta^{+/+}$ (4.4- vs 2.9-fold, $p < 0.05$). Myostatin gene expression is also higher in Ppar $\beta^{-/-}$ vs Ppar $\beta^{+/+}$ both in muscle (+25 %, $p < 0.05$) and bone (+33 %, $p < 0.05$). However, following axial compression,

the increase in BMD, CtTV, PsBFR, and PsMP/BP was similar in both genotypes.

Conclusions These results indicate that Ppar β plays an important role in the acquisition and maintenance of muscle and bone mass. Hence, in absence of Ppar β , sarcopenia and osteoporosis develop with aging, paralleling an increase in myostatin. However, the skeletal response to direct loading is maintained, suggesting that bone alterations are due to the loss of muscle functions and partly reversible.

RANKL Immobilized on β -TCP Induces and Maintains Osteoclast Formation

J. Choy^{1,2}, W. Hofstetter¹, F. M. Klenkel²

¹Department of Clinical Research, University of Bern; ²Department of Orthopedic Surgery, Inselspital, Bern University Hospital, Bern, Switzerland

Introduction β -tricalcium phosphate (β -TCP) biomaterials have been approved for the repair of osseous defects. However, in large defects the substitution of the biomaterial by authentic bone is inadequate to provide sufficient long-term mechanical stability. We aimed to develop composites of β -TCP ceramics and receptor activator of nuclear factor κ -B ligand (RANKL) to enhance the formation of osteoclasts and thereby stimulating material resorption.

Methods RANKL was immobilized on β -TCP ceramics by (i) superficial adsorption, leading to passive short-term release, and (ii) co-precipitation together with calcium phosphate, resulting in an incorporation of the protein into a crystalline layer of calcium phosphate and a cell-mediated long-term release. Murine osteoclast precursors were seeded onto the ceramics. After 15 days, the formation of osteoclasts was evaluated with tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) staining and quantified with TRAP activity. Additionally, the expression of the osteoclast markers calcitonin receptor and cathepsin K was quantified by real-time PCR.

Results Superficially adsorbed RANKL did not induce the formation of osteoclasts on β -TCP ceramics. When co-precipitated onto β -TCP ceramics, RANKL induced the formation of osteoclasts as demonstrated by the development of TRAP-positive cells and a 2-fold increase in TRAP activity, which was similar to that observed in positive controls. Development of osteoclast lineage cells was further confirmed by an increase in the levels of transcripts encoding cathepsin K and calcitonin receptors.

Conclusions Our study shows for the first time that RANKL immobilized on β -TCP ceramics induces the formation of osteoclasts. However, to support osteoclast formation, a long-term release system for the growth factor is required. RANKL co-precipitation may induce osteoclast differentiation in 2 steps. Firstly, a residual passive release of the protein may induce osteoclastogenesis. Subsequently, matured osteoclasts mediate the release of RANKL by resorbing the protein-containing calcium phosphate layer, thereby perpetuating their differentiation and activation. It remains to be demonstrated whether the formation of osteoclasts leads to a stimulation of biomaterial resorption. Experiments focusing on the resorptive activity of osteoclasts formed on β -TCP ceramics are ongoing.

Development of a S100 Cell-Based ELISA for Screening of Stimuli Inducing Redifferentiation of Human Articular Chondrocytes

J. Diaz-Romero, E. Schoenholzer, D. Nestic

Osteoarticular Research Group, Department of Clinical Research, University of Bern, Switzerland

Introduction Redifferentiation of human articular chondrocytes (HAC) prior implantation has been intensively investigated due to their dedifferentiation during monolayer expansion. Deposition of proteoglycans and collagen type II in 3D cultures is a common readout for the efficacy of different chondrogenic stimuli. These models limit the possibility of large, comprehensive, and well-controlled

comparative studies of HAC redifferentiation induction. We have previously identified S100 protein as a marker of HAC redifferentiation potential [1]. Here we investigated re-expression of S100 in HAC as a redifferentiation readout in a 2D microplate cell-based assay (CELISA) amenable to high throughput screening of redifferentiation-inducing factors.

Methods An S100 cell-based ELISA (S100 CELISA) was developed in 96-well microplates using S100-positive melanoma cell line A2058, and validated using monolayer expanded HAC at different stages of dedifferentiation: HAC cultured for 48 h (P0; differentiated/S100+), 3 passages (P3; partially dedifferentiated/mixture of S100+ and S100-), and 3 passages in the presence of TGF β 1 and FGF2 (P3+TF; dedifferentiated/S100-). S100 induction was determined with the CELISA assay in P3 and P3+TF HAC incubated with 100 ng/ml of TGF β 1 and BMP4, and in P3 HAC from 3 different donors using different concentrations of BMP4, during one week. S100 expression was normalized to the amount of DNA using SYBR green.

Results CELISA results showed high S100 expression in P0 HAC, lower yet detectable expression in P3 HAC, and no S100 detection in P3+TF HAC. S100 expression was induced in P3 but not in P3+TF HAC incubated with BMP4, in accordance with published data assessing HAC redifferentiation in monolayer [2]. In contrast, incubation with TGF β 1 did not induce S100 in P3 or P3+TF HAC. An increase in S100 expression was confirmed with P3 HAC from 3 different donors stimulated with increasing concentrations of BMP4.

Conclusion The S100 CELISA could offer an advantageous alternative, in terms of time and cell amount requirements, to 3D models for testing factors/conditions to induce HAC redifferentiation. We are currently validating the assay by comparing BMP4 induction of S100 during monolayer expansion of HAC with their redifferentiation potential in 3D pellets.

References:

1. Giovannini S, Diaz-Romero J, Aigner T, et al. Population doublings and percentage of S100-positive cells as predictors of in vitro chondrogenicity of expanded human articular chondrocytes. *J Cell Physiol* 2010; 222: 411–20.
2. Benz K, Breit S, Lukoschek M, et al. Molecular analysis of expansion, differentiation, and growth factor treatment of human chondrocytes identifies differentiation markers and growth-related genes. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 293: 284–92.

Effects of Circulating Sclerostin on Bone and Lean Mass in Male Mice

M. Gerbaix¹, N. Bonnet¹, V. Boschert², T. Mueller², S. Ferrari¹

¹Service des maladies osseuses, Hôpitaux universitaires de Genève, Switzerland; ²Lehrstuhl für Pflanzenphysiologie und Biophysik, Julius-von-Sachs-Institut, Würzburg, Germany

Introduction Sclerostin, a product of osteocytes, is known to inhibit Wnt signalling by binding the LRP5/6 receptor [1]. Its production is reduced by mechanical stimulation [2]. Although serum sclerostin levels correlated positively with age and BMD, data from cohorts on the association between serum sclerostin levels and bone fragility are discordant. Recent data showed that high serum sclerostin levels were associated with a lower fracture risk [3].

Methods We investigate the effects of injections of a mouse sclerostin protein (MuScl) on bone and lean tissue in male mice. In vitro, MuScl fully binds LRP6 resulting in a quick inhibition of Wnt activity. Eight-week-old male mice (n = 6 per group) were injected with MuScl (1 mg/kg, iv, 3 days/week) or vehicle for 3 weeks. The 2 last weeks, the left tibia was simultaneously subjected to axial compression (12 N, at 0.1 Hz, during 7 min, 3 days/week), whereas the right tibia served as non-loaded control. BMD, BMC, and body composition were measured longitudinally by DXA. Trabecular and cortical microarchitecture of the 2 tibias, the left femur, and L5 vertebrae were performed ex vivo by μ CT. Sclerostin and OCN levels were measured. Muscle mass was estimated by weighting gastrocnemius and tibialis muscles.

Results As expected, serum Sclerostin levels increased more in the MuScl group than in the vehicle group (+162 % vs +44 %; p = 0.063),

whereas OCN level was not affected by MuScl ($p = \text{ns}$). Compared to vehicle, MuScl tended to increase total body BMD and tibia BMD (+8 % vs +6 %, $p = 0.060$; +13 % vs +10 %, $p = 0.174$, respectively). Trabecular BV/TV was increased in MuScl group (13.93 ± 0.93 % vs 11.03 ± 0.96 %; $p = 0.056$) and the connectivity density was significantly higher in the MuScl vs vehicle group (122.34 ± 11.53 1/mm³ vs 82.48 ± 11.06 1/mm³; $p < 0.05$). Other bone parameters measured were not affected by MuScl. MuScl tended to inhibit lean mass gain (+2.7 % vs +4.35 %; $p = 0.113$) and tibialis weight was significantly lower in MuScl vs vehicle group (0.053 ± 0.004 g vs 0.037 ± 0.003 g; $p < 0.05$). The mechanical stimulation had improved tibia BMD, trabecular and cortical microarchitecture, but no synergistic effect was measured between mechanical stimulation and sclerostin.

Conclusions High-dose sclerostin administration improved whole body bone mass and tibia trabecular microarchitecture without affecting osteocalcin levels and other bone parameters measured. Interestingly, MuScl impaired lean mass and muscle mass of tibialis, which suggests a new role of sclerostin in bone-muscle interactions.

References:

1. ten Dijke P, Krause C, de Gorter DJ, et al. Osteocyte-derived sclerostin inhibits bone formation: its role in bone morphogenetic protein and Wnt signaling. *J Bone Joint Surg Am* 2008; 90 (Suppl 1): 31–5.
2. Robling AG, Niziolek PJ, Baldrige LA, et al. Mechanical stimulation of bone in vivo reduces osteocyte expression of Sost/sclerostin. *J Biol Chem* 2008; 283: 5866–75.
3. Szulc P, Bertholon C, Borel O, et al. Lower fracture risk in older men with higher sclerostin concentration: A prospective analysis from the MINOS study. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 855–64.

Promotion of Neovascularization in Tissue-Engineered Bone Implants

M. Herrmann¹, F. Duttenhöfer^{1,2}, M. Loibl^{1,3}, A. Binder^{1,3}, S. Zeiter¹, M. Alini¹, S. Verrier¹

¹AO Research Institute Davos, Davos, Switzerland; ²Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Albert-Ludwigs-University, Freiburg; ³Department of Trauma Surgery, Regensburg University Medical Center, Regensburg, Germany

Introduction The sufficient supply with nutrients and growth factors is of critical value for tissue-engineered implants. In large-size implants the ingrowth of vessels often fails. Thus, neovascularization has to be promoted by the implant. The use of co-cultures of mesenchymal stem cells (MSC) and endothelial progenitor cells (EPC) is a promising therapeutic approach for tissue-engineered implants with the ability to integrate in the surrounding tissue. The aim of the current study was to promote neovascularization (in vitro, in vivo) of hydroxyapatite-containing polyurethane (PU) scaffolds.

Methods MSC and EPC were isolated from human bone marrow using Ficoll and MACS[®], respectively. PU scaffolds were seeded with MSC and EPC in different proportions in the presence of autologous platelet lysate. Constructs for in-vitro observation were incubated in a medium suitable for both osteogenic and endothelial differentiation. For in-vivo analysis constructs were implanted subcutaneously in nude mice and excised after 8 weeks. Neovascularization was examined on cryosections stained with toluidine blue or in immunofluorescence staining of endothelial marker.

Results We observed neovascularization in the scaffolds in vitro and in vivo. Most importantly, in vivo a perfusion of scaffolds was observed, which was never detected in cell-free scaffolds, confirming anastomosis of newly formed vessels in the scaffold with the host vascular system.

Conclusion In conclusion, we could demonstrate that the presence of EPC is highly effective in inducing neovascularization in tissue-engineered constructs.

Osteoanabolic Effect of Alendronate and Zoledronate on Bone Marrow Stromal Cells (BMSCs) Isolated from Osteoporotic Patients and Its Implications for Their Mode of Action in the Treatment of Age-Related Bone Loss

R. A. Lindtner¹, A. N. Tiader², K. Genelin¹, H. L. Ebner¹, B. von Rechenberg³, M. Blauth¹, P. J. Richards²

¹Department of Trauma Surgery and Sports Medicine, Innsbruck Medical University, Innsbruck, Austria; ²Bone and Stem Cell Research Group and ³Musculoskeletal Research Unit, CABMM, University of Zurich, Switzerland

Introduction Bisphosphonates are a well-characterized class of synthetic compounds structurally related to pyrophosphate and are thought to mediate their antiresorptive actions primarily through inhibition of osteoclast activity. However, there is now an increasing number of reports alluding to the idea that the preventative effects of bisphosphonates on bone loss may be additionally mediated through their anabolic effects on cells of the osteoblastic lineage. In the present study, we evaluated the potential for aminobisphosphonates to enhance the development of bone-forming osteoblasts from BMSCs isolated from aged osteoporotic patients.

Methods BMSCs were isolated from a total of 10 aged female osteoporotic donors undergoing routine surgical procedures for proximal femur fracture. Osteoporosis was confirmed in these patients using dual-energy X-ray absorptiometry, where a bone mineral density T-score of -2.5 standard deviations or less at the contralateral hip and/or lumbar spine was considered osteoporotic. In 3 of the cases, patients had been receiving alendronate treatment for more than 3 years. The influence of aminobisphosphonate treatment on BMSC osteogenesis was assessed by the quantitative measurement of alkaline phosphatase (ALP) activity and qRT-PCR analysis of known osteogenic markers. Mineralized matrix formation by BMSC-derived osteoblasts was visualized and quantified using Alizarin red staining.

Results BMSC cultures treated with osteogenic medium supplemented with zoledronate demonstrated a significant increase in Alizarin red staining after 3 weeks as compared to cells cultured in osteogenic medium alone. Similarly, cultures of differentiating BMSCs isolated from patients receiving alendronate treatment also demonstrated an increased propensity for osteoblastogenesis, even in the absence of further in-vitro stimulation by zoledronate. The stimulatory effect of aminobisphosphonate treatment on mineralized matrix formation by BMSC-derived osteoblasts was independent of any alterations in ALP activity, although significant decreases in osteopontin mRNA expression levels were observed.

Conclusions The results presented here demonstrate for the first time that aminobisphosphonate treatment of osteoporotic BMSCs enhances their capacity for osteoblast formation and subsequent mineral deposition, thus supporting the concept of aminobisphosphonates as having an osteoanabolic effect in osteoporotic patients. Furthermore, our findings suggest that inhibition of osteopontin may represent a novel approach for enhancing osteoblastogenesis in osteoporotic BMSCs.

Effect of IL-1 Beta During Osteogenic Differentiation of Human MSCs

C. Loebel, E. Czekanska, J. Staudacher, M. Alini, M. Stoddart
AO Research Institute, Davos, Switzerland

Introduction Bone fracture repair involves skeletal tissue regeneration, with fracture healing being analogous to embryonic bone development. Inflammation plays an important role in fracture healing through the release of local and systemic regulatory factors that aid in efficient tissue repair. One of these factors, interleukin 1 β (IL-1 β), has a bimodal expression pattern with peaks during the initial inflammation stage and remodelling phase of endochondral fracture repair.

RunX2 is a key transcription factor associated with osteogenic differentiation and is required for bone formation. In contrast, the Sry-

related transcription factor Sox9 is a key regulator of cartilage differentiation and especially expressed during chondrogenesis. The first aim of the study was to determine the effects of IL-1 β on differentiation and mineralization in human mesenchymal stem cells (MSCs). Furthermore, we hypothesized that osteogenic differentiation of human MSCs is controlled through a balance in the expression of the 2 transcription factors RunX2 and Sox9 which drives the direction of MSC differentiation towards bone development.

Methods Bone marrow of different donors (n = 5) was obtained with ethical approval and written consent of the patients. MSCs were isolated through Ficoll density gradient centrifugation and cultured in monolayers over a period of 28 days. During this period, MSCs were cultured in osteogenic medium (100 nM dexamethasone, 5 mM β -glycerol phosphate, and 50 μ g/ml ascorbic acid) with or without IL-1 β (10 ng/ml) supplementation. DNA content, alkaline phosphatase (ALP) activity, alizarin-red S quantification, ^{45} Calcium (^{45} Ca) incorporation, and expression of osteogenic specific genes were assessed (n = 3). To elucidate the roles of molecular determinants in bone forming cells, we analysed Sox9 and RunX2 expression patterns in comparison to the ^{45} Ca incorporation.

Results Stimulation with IL-1 β had a significant increase in cellular proliferation compared to control medium following 14, 21, and 28 days of culture. Furthermore, IL-1 β supplementation significantly enhanced incorporation of ^{45} Ca on days 21 and 28 compared to osteogenic induced cultures without IL-1 β . The typical peak of ALP-activity on day 14 in osteogenic induced MSCs was shifted from day 14 to day 7 if cells were stimulated with IL-1 β . Furthermore, the ratio between RunX2 and Sox9 on day 7 showed a positive correlation to the incorporated ^{45} Ca on days 21 and 28.

Discussion The present study has shown that IL-1 β enhances proliferation and direct mineralization of hMSCs in vitro. IL-1 β -stimulated cells enter maturation prior to non-stimulated osteogenic induced hMSCs as monitored by ALP activity. Our data further imply that the ratio between RunX2 and Sox9 mRNA expression is a decisive factor towards differentiation of hMSCs. IL-1 β increased the RunX2-Sox9 ratio already on day 7, which confirms an enhanced mineralization potential in the IL-1 β -stimulated group.

Conclusion We have shown that IL-1 β stimulates the cells to inflammation, increasing proliferation, and differentiation. Furthermore, we propose that the RunX2-Sox9 ratio is a promising early screening method for osteogenicity of human MSCs.

Biodegradable Fiber-Reinforced Nanocomposites for Bone Void Filler Applications

E. Mulky^{1,2}, G. Yazgan², G. Fortunato², A.-M. Buehlmann-Popa², N. Ruef³, W. Hofstetter³, K. Maniura-Weber², R. Luginbuehl¹

¹RMS Foundation, Bettlach; ²EMPA, St. Gallen; ³University of Bern, Switzerland

Introduction Conventional calcium phosphate (CaP) scaffolds used as bone void fillers do not withstand high static and dynamic loads as they exhibit low fracture toughness. Of particular importance are load-bearing properties for scaffolds used in subchondral applications, where shocks induced by articulation and movements are translated to. Fracture toughness and compressive strength of CaP scaffolds can be increased by engineering fiber-reinforced composite material with fiber volume fractions higher than 1%, provided the components are homogeneously dispersed. Due to the reduced size, nanoscale materials allow a higher degree of component dispersion compared to the use of microscale components. The aim of the present study was to engineer a biodegradable fiber-reinforced cement using homogeneously dispersed nanoscale poly-L-lactic acid (PLLA) fibers and CaP nanoparticles.

Methods We manufactured non-wovens based on PLLA by electrospinning to obtain mean fiber diameters in the range of 250 nm. In order to ensure a homogenous distribution of individual fibers within the CaP matrix, 1 part electrospun nanofiber meshes were sonicated at -80 °C together with 7 parts (w/w) β -tricalcium phosphate (TCP) nanoparticles. One part of the resulting dispersion was

mixed with 2 parts (w/w) 2.6 M aqueous solution of monocalcium-phosphate monohydrate and allowed to react in a cement reaction.

Results Sonication resulted in separation of the fibers and a homogeneous dispersion within the TCP particle matrix. The resulting set bone void filler composed of Brushite and 5 % (v/v) PLLA fibers was characterized with regard to morphology and mechanical properties. It was found that the reinforced material exhibited an approximately 90-% increase in compressive strength when compared to non-reinforced control cement. SEM analysis revealed a homogeneous distribution of the fibers within the Brushite matrix.

Conclusions Combined particle-fiber mesh sonication is a suitable method to homogeneously disperse electrospun fibers and particles and presents a method to engineer composites with fiber volume fractions > 5 % suitable for bone void filler applications.

Δ Np63 α and GLI2 Association in Osteosarcoma Progression

R. M. Ram Kumar, W. Born, B. Fuchs

University Hospital Balgrist, Orthopedic Research, Zürich, Switzerland

Introduction Osteosarcoma (OS) is the most common type of primary bone cancer. It arises in bone during periods of rapid growth and primarily affects adolescents and young adults. Δ Np63 α and GLI2, a hedgehog signalling component, are transcription factors capable of inducing motility, invasion, and metastasis in many types of cancer but their role in OS is poorly understood. We are investigating the influence of Δ Np63 α and GLI2 in OS progression. We could show that expression of Δ Np63 α and GLI2 is upregulated in invasive OS cell lines. In Δ Np63 α overexpressed SaOS-2 cell lines (SaOS-2- Δ Np63 α), GLI2 expression was evident when compared with the empty vector (SaOS-2-EV) where little or no expression could be detected. Treatment with GLI2 inhibitor (GANT61) in SaOS-2- Δ Np63 α and 143B cells drastically reduced the expression of GLI2 when compared with SaOS-2-EV. Cell cycle analysis revealed that GANT61 treatment induced G0/G1 arrest in SaOS-2- Δ Np63 α and 143B cells.

Methods Δ Np63 α stable SaOS-2 cell lines were generated by retroviral infection. Expression levels of Δ Np63 α and GLI2 were analysed by western blot (WB) and real-time PCR (qRT-PCR) in OS cell lines. Co-localization analysis of Δ Np63 α and GLI2 were performed by immunocytochemistry. FACS was utilised for determination of cell cycle stage after treatment with GANT61.

Results Δ Np63 α and GLI2 were upregulated in invasive OS cell lines as revealed by WB and qRT-PCR. Immunocytochemistry revealed that Δ Np63 α and GLI2 show colocalisation in the nucleus in SaOS-2- Δ Np63 α and 143B cells. Treatment with GANT61 for 24 hours induced G0/G1 arrest in SaOS-2- Δ Np63 α and 143B cells.

Conclusions Our results indicate that there might be a mutual interaction between Δ Np63 α and GLI2 in OS progression. To further elucidate the functional role, SaOS-2- Δ Np63 α cells will be injected in an established intratibial mouse model and treatment with GANT61 will be carried out.

Biomechanical Concepts Translated into a Bone Tissue Engineering Application

A. Roshan-Ghias¹, A. Terrier¹, B. M. Jolles², D. P. Pioletti¹

¹Laboratory of Biomechanical Orthopedics, EPFL, Lausanne; ²Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Switzerland

Introduction Tissue engineering scaffolds can be used as bone substitutes in revision knee arthroplasty (RKA). In RKA, bone defects are often located in load-bearing regions. We have previously shown that mechanical stimulation can be used as an osteogenic signal [1]. The goal of this study was to determine if a physiologic load transmitted by the tibial tray of the RKA could be used as an in-situ osteogenic signal to the scaffolds filling the bone defects.

Methods In order to answer this question, we proposed a novel translation procedure having 4 steps: (1) determining the mechanical stimulus in RKA scaffold using finite element modelling, (2) designing an animal study to measure bone formation spatially and temporally using micro-CT imaging with and without applying the estimated mechanical stimulus, (3) identifying bone formation parameters for the loaded and non-loaded cases appearing in a recently developed mathematical model for bone formation in scaffold [2], and (4) using the identified bone formation parameters and the mathematical model to estimate over time the stiffness and the bone formation in the bone-scaffold construct in RKA.

Results The geometry of scaffolds used in the FEM of RKA was imported in COMSOL (Comsol AB, Stockholm, Sweden) and meshed with tetrahedral elements. Two different sets of identified parameters for the bone formation model were used, one for non-loaded and one for loaded scaffolds. Diffusion equation was solved inside the scaffold, assuming that the boundaries adjacent to the scaffold are osteogenic. The models were solved for a time period of 36 months, with time steps of 1 month. Results demonstrated a clear benefit of the mechanical loading in inducing more bone formation in the scaffold as well as an important increase of its mechanical properties.

Conclusions One of the key phases of any treatment is its translational aspect. We devised a new scheme for translating the in-vivo results into clinical applications, in this case RKA. We designed our in-vivo experiment such that we have the same mechanical stimulation in scaffold in vivo as of the proposed clinical application. We measured bone formation in vivo using micro-CT imaging and we found out that loading enhances bone formation in scaffold. Using a mathematical tool that we previously developed [2], we identified the effect of loading. In the final step, we used the same model to predict bone formation in the scaffold used in RKA. The same procedure can be followed for other treatments, such as growth factor and cell therapy.

References:

1. Roshan-Ghias A, Terrier A, Bourban PE, et al. In vivo cyclic loading as a potent stimulatory signal for bone formation inside tissue engineering scaffold. *Eur Cell Mater* 2010; 19: 41–9.
2. Roshan-Ghias A, Vogel A, Rakotomanana L, et al. Prediction of spatio-temporal bone formation in scaffold by diffusion equation. *Biomaterials* 2011; 32: 7006–12.

Design of an Image Analysis Workflow to Access Bone Mineral Densities Using Different X-Ray-Based Imaging Modalities

S. Sharma, V. Stadelmann, L. Kamer, H. R. Noser
AO Research Institute Davos, Davos, Switzerland

Introduction Obviously, HR-pQCT and DEXA systems are considered as “gold standards” for assessing bone mineral densities (BMD), but often their long acquisition time and small scan volume limit their applicability in clinical applications. On the other hand, ClinicalCT allows large volumes to be scanned in a shorter acquisition time, thus favourable for various clinical and R&D-based applications. We carried out a literature research on understanding the clinical computed tomography (CT) scanner for evaluating bone mineral density (BMD) and correlating it to its gold standards.

The aim of this work is to design an imaging and image analysis workflow to assess bone qualities (BMD) using different X-ray-based imaging modalities.

Methods The designed image analysis workflow will be addressed in individual steps. First the source volume was CT-scanned using the DEXA, ClinicalCT, HR-pQCT (XtremeCT), and VivaCT imaging modalities along with a calibration phantom. Following this 4 small bones of clinical interest, distal radius, scaphoid, capitate, and the 3rd metacarpal, were dissected and scanned. Then the desired volumes of interest (VOI) were contoured and their HU linear attenuation values were converted in mgHA/cm³ (BMD). Lastly the bone mineral densities were analyzed on the full volume.

Results The designed image analysis workflow has been tested on 9 adult human donor hands (forearm to fingertip) with 4 bones each

of clinical interest scanned and evaluated intact (gull hand) and dissected (individual bones). Evaluation is focused on 3 main aspects: correlating HU units to bone mineral density (BMD) [1], comparing quantitatively the outputs of different imaging modalities for their apparent densities (BMD), and understanding the effects of surrounding tissues while comparing the bone mineral density (BMD) of the intact bones (full hand) and dissected bones (individual bones).

Conclusion It is for the first time that the designed image analysis workflow has been implemented on the aforementioned 4 small bones of clinical interest. Linear attenuation coefficients (HU) correlate well with the “gold standard” BMD measurement from the DEXA scanner. Linear attenuation values (HU) and their corresponding BMD from the computed tomography (CT) scanner also show significant correlation with the HR-pQCT scanners and hence can be used without additional cost and time. The effects of surrounding tissues on the density evaluations are also minimal. Some challenges faced while implementing the pipeline for its BMD computations were using the Siemens Osteo tool and Amira registration techniques as these are limited in contouring and the desired VOIs have to be as close as possible to the volume being aligned. Nevertheless the available protocol has shown promising results and shows possibilities for future research.

References:

1. Schreiber JJ, Anderson PA, Rosas HG, et al. Hounsfield units for assessing bone mineral density and strength: a tool for osteoporosis management. *J Bone Joint Surg Am* 2011; 93: 1057–63.

Expression of TGFβ Receptors and Collagen Type II in Bovine Chondrocytes During Prolonged Monolayer Culture

A. Tekari¹, R. Luginbuehl², S. Dolder¹, W. Hofstetter¹, R. J. Egli^{1,2}

¹Group for Bone Biology & Orthopaedic Research, Department Clinical Research, University of Bern, Bern; ²RMS Foundation, Bettlach, Switzerland

Introduction Cartilage is an avascular tissue with limited self-healing potential, hence tissue injuries require surgical attention. A possible repair strategy is the filling of the defect with autologous chondrocytes expanded in vitro. Inherent to these cells, and limiting the possibilities of their application, is their tendency to develop a fibroblast-like phenotype characterized by loss of collagen type II (COL2) and gain of COL1 expression in monolayer cultures. Moreover, the cells lose the capacity to form a cartilage-like tissue in the absence of growth factors inducing chondrogenesis, such as transforming growth factor (TGF) β₁.

Methods We characterized the expression of COL2 and components of the TGFβ-signalling pathway in primary chondrocytes during long-term monolayer culture. The expression was correlated with the cells' potential to form cartilage-like tissue in high-density micro-mass cultures.

Results Bovine chondrocytes were expanded for 23 population doublings (PD). After 7 PD, levels of transcripts encoding COL2 and TGFβ receptors 1 and 2 were reduced to < 1 %, 30 %, and 20 %, respectively. Levels of transcripts encoding TGFβ₁ remained unchanged. The protein levels of intracellular and secreted COL2 were highest in freshly isolated chondrocytes and decreased to undetectable levels after 7 PD. The formation of a cartilage-like tissue in the absence of TGFβ₁ was only observed from cells with less than 7–10 PD. The addition of TGFβ₁ allowed for cartilage-like tissue formation from cells with up to 23 PD, but deposition of glycosaminoglycans and COL2 in the cell-associated matrix decreased.

Conclusions The reduced expression of COL2 and TGFβ receptors by chondrocyte-lineage cells was paralleled by the decrease in their potential to form a cartilage-like tissue. It remains an open question whether a balanced and stable expression of TGFβ₁ and TGFβ receptors and the presence of COL2 are prerequisites for cartilage formation or represent a consequence of the chondrogenic phenotype.

Osteoblastic P38alpha MAPK Signalling Mediates Ovariectomy-Induced Bone Loss by Stimulating Interleukin-6 Expression

C. Thouveney, J. Caverzasio

Service of Bone Diseases, Department of Internal Medicine Specialties, University Hospital of Geneva, Geneva, Switzerland

Introduction Selective p38alpha inhibitors have been found to prevent bone loss induced by estrogen deficiency but implicated mechanisms remained to be identified. The p38 MAPK pathway has been suggested to influence bone resorption at different regulatory levels. In osteoblasts, p38alpha has been reported to stimulate the production of osteoclastogenic interleukin-6 and RANKL in response to various bone-resorptive agents in vitro. Therefore, we investigated whether p38alpha in osteoblasts may contribute to ovariectomy-induced bone loss in mice.

Methods Mice lacking p38alpha in osteoblasts (Ocn-Cre;p38alpha^{fl/fl}) and their control littermates (p38alpha^{fl/fl}) were either sham-operated or ovariectomized at 12 weeks of age. Their bone phenotypes were assessed 6 weeks after operations by DEXA, micro-CT, histomorphometry, and gene expression analyses (n = 7 per group). Data were analyzed by 2-way ANOVA and post-hoc analyses were performed using the Holm-Sidak method.

Results Ovariectomy caused a decrease in bone mineral density in the spine (−13.1 %; p < 0.001 versus sham) and to a lesser extent in the femur (−1.8 %; p < 0.001 versus sham) of control mice but not in Ocn-Cre;p38alpha^{fl/fl} mice (+12.7 % in the spine; +8.1 % in the femur; p < 0.01 versus p38alpha^{fl/fl}). Ovariectomy decreased vertebral cancellous bone volume (−45.8 %; p < 0.01 versus sham), trabecular thickness (−16 %; p < 0.01), and trabecular number (−20.6 %; p < 0.01) in control mice but not in Ocn-Cre;p38alpha^{fl/fl} mice, indicating that mice lacking p38alpha in osteoblasts were protected from ovariectomy-induced bone loss. Consistent with this, ovariectomy caused significant increases in osteoclast surface (4-fold), osteoclast number (3-fold), and serum level of CTX (1.4-fold) in p38alpha^{fl/fl} mice but not in Ocn-Cre;p38alpha^{fl/fl} mice. Moreover, ovariectomy induced a 2-fold increase in interleukin-6 expression in the long bones of p38alpha^{fl/fl} mice (p < 0.05), whereas expression of this osteoclastogenic cytokine remained unchanged in Ocn-Cre;p38alpha^{fl/fl} mice. Finally, tumour necrosis factor alpha, interleukin-1, and CD40 ligand, which are overproduced in the bone marrow under estrogen deficiency, stimulated interleukin-6 expression in control osteoblasts but not in those lacking p38alpha in vitro.

Conclusion Our findings indicate that p38alpha MAPK signalling in osteoblasts mediates ovariectomy-induced bone loss by upregulating interleukin-6 expression.

Human Serine Protease HTRA1 Is a Novel Mediator of Human Bone Marrow-Derived Stromal Cell Osteogenesis

A. N. Tüden¹, M. Breiden², A. Mirsaidi^{1,3}, F. A. Weber⁴, G. Bahrenberg^{1,3}, S. Glanz^{1,3}, P. Cinelli⁴, M. Ehrmann², P. J. Richards^{1,3}

¹Bone and Stem Cell Research Group, CABMM, University of Zurich, Switzerland; ²Centre for Medical Biotechnology, Faculty of Biology and Geography, University Duisburg-Essen, Germany; ³Zurich Center for Integrative Human Physiology (ZIHP) and Institute of Laboratory Animal Science, University of Zurich, Switzerland

Introduction Human high-temperature requirement serine protease A (HTRA1) is a secreted member of the broadly conserved HTRA family of trypsin-like serine proteases. A prominent feature of this protein is its ability to degrade and modify a variety of extracellular matrix (ECM) proteins. As such, HTRA1 is now regarded as being an important mediator of musculoskeletal development and disease. In the current study, we aimed to establish a role for HTRA1 in bone formation by examining the effects of HTRA1 loss- or gain-of-function on human bone marrow-derived stromal cell (hBMSC) osteogenesis and subsequent mineral formation.

Methods Investigation of HTRA1 function in bone marrow-derived stromal cells was accomplished using 2D cell culture and 3D microtissue culture systems undergoing osteogenesis and adipogenesis. Experimental approaches included siRNA-based knock-down experiments, qPCR analysis of osteogenic and adipogenic marker genes, staining of mineralized matrix by Alizarin Red S or lipid droplet formation by Oil Red O, addition of recombinant HTRA1 protein, visualization of HTRA1 and IBSP by immunofluorescence, as well as evaluation of secretion, enzyme activity, and target specificity of HTRA1 by ELISA and Western blotting.

Results Extracellular addition of recombinant HTRA1 enhanced osteogenesis of hBMSCs as evidenced by significant alterations in several osteogenic markers including integrin-binding sialoprotein (IBSP), bone morphogenetic protein 5, and sclerostin. HTRA1 also enhanced mineral formation in differentiating osteoblasts as shown by increased Alizarin red staining and was dependent on its proteolytic activity. Conversely, matrix mineralization was completely abolished in these cultures following treatment with small interfering RNA (siRNA) specific for HTRA1. Immunofluorescence studies identified high levels of HTRA1 protein in association with IBSP at sites of newly formed bone mineral both in vitro and in vivo. Indeed, proteolytic enzyme assays confirmed IBSP as being a novel HTRA1 substrate. In contrast to its positive role in osteogenesis, HTRA1 imparted a negative effect on adipogenesis as demonstrated by its ability to significantly reduce lipid droplet formation in BMSCs undergoing adipogenic differentiation. This was confirmed by loss-of-function studies, where HTRA1 silencing resulted in a significant increase in the adipogenic potential of hBMSCs as demonstrated by increases in the expression levels of specific adipogenic markers including peroxisome proliferator-activated receptor gamma and fatty acid-binding protein 4. This differential effect of HTRA1 on BMSC differentiation was further emphasized by its secretion profile, where increases in the levels of endogenous HTRA1 protein were observed during osteogenic differentiation only.

Conclusion In summary, our data reveals HTRA1 as being an essential requirement for osteogenesis. Its dual role as both an osteogenic promoter and an adipogenic inhibitor may have significant implications in terms of its functional involvement in diseases such as osteoporosis, where deficiencies in BMSC lineage commitment are evident.

Devitalized Engineered Hypertrophic Cartilage Forms Bone Through Addition of Osteoclastic Cells

A. Todorov, C. Scotti, A. Barbero, I. Martin, A. Papadimitropoulos
Department of Biomedicine, University Hospital Basel, Switzerland

Introduction In this study we investigated whether osteoclastic cells derived from human peripheral blood co-cultured with devitalized hypertrophic cartilage (HC) produced in vitro by adult human mesenchymal stromal cells can prime remodelling into bone tissue.

Methods HC was devitalized by successive freeze/thaw cycles and cultured alone as control or together with freshly isolated CD14⁺ monocytes in the presence of M-CSF and RANKL-ligand for up to 23 days. Moreover, after 1 day of in-vitro culture, samples from both groups were implanted ectopically in nude mice for up to 8 weeks. Analysis consisted of biochemistry, protein assays, histology, and microtomography.

Results In-vitro matrix degradation through significant loss of glycosaminoglycans was detected only if HC was cultured with osteoclastic cells. Supernatants of co-cultures contained significantly higher amounts of chemoattractant (MCP-1 192-fold; SDF-1 4-fold), angiogenic (IL-8 556-fold; VEGF-A 5.4-fold), and matrix degrading (MMP9 13534-fold; MMP13 8.5-fold) factors as compared to controls. In vivo only co-cultured HC generated frank bone through endochondral ossification with a 3.5-fold higher mineralized volume as compared to controls.

Conclusion The addition of osteoclastic cells on devitalized HC primed remodelling, leading to bone formation. Ongoing experiments will investigate a bioreactor-based up-scaling of this approach and

its use in an orthotopic environment. As a future streamlined and standardized process it could be suitable for clinical translation.

Regulation of Iron Transport During the Development of Osteoclasts

*W. Xie, S. Dolder, M. Siegrist, A. Wetterwald, W. Hofstetter
Bone Biology & Orthopaedic Research, Department Clinical Research,
and Swiss National Centre of Competence in Research, NCCR TransCure,
University of Bern, Bern, Switzerland*

Introduction Intracellular iron homeostasis is relevant in osteoclast development and activity, and aberrant regulation of iron may be involved in pathophysiological conditions of the skeleton. The mechanisms by which bone cells ensure iron homeostasis need to be further elucidated, since the involved transport molecules may serve as potential targets for the treatment of bone diseases.

Methods The expression of molecular transporters was investigated by using custom-made low-density arrays (LDA) allowing the identification of a total of 154 membrane transporters. Gene expression was assessed in developing and in actively resorbing osteoclast lineage cells. The osteoclasts derived from C57/BL6J bone marrow cells (cultured with CSF1 [30 ng/ml] and RANKL [20 ng/ml] for 3 and 5 days, respectively).

Results Transferrin receptor 1 mRNA levels were increased by a factor > 4 and levels of transcripts encoding ferroportin (SLC40A1) were decreased by > 90 %. Transcripts encoding mitochondrial iron transport molecules such as Slc25a27 and Slc25a28 were constitutively expressed during osteoclast development.

Conclusions Our data demonstrates transcriptional regulation of the components of cellular iron transport during osteoclast development, suggesting that these components and their regulators such as hepatic hormone Heparin might represent putative therapeutic targets in conditions of impaired bone resorption.

Impressum

Offizielles Organ der Österreichischen
Gesellschaft zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels

Herausgeber:

Prim. Univ.-Prof. Dr. Heinrich Resch,
Krankenhaus der Barmherzigen
Schwestern, II. Med. Abteilung,
A-1060 Wien, Stumpergasse 13,
Tel. 01/59988-2104, Fax 01/59988-4041
E-Mail: Heinrich.Resch@bhs.at

Medieninhaber, Verleger, Produktion, Anzeigen, Vertrieb:

Krause & Pachernegg GmbH
Verlag für Medizin und Wirtschaft
A-3003 Gablitz, Mozartgasse 10
Tel. 02231/61258-0, Fax DW 10
Internet: www.kup.at/mineralstoffwechsel

Lektorat: Krause & Pachernegg GmbH,
Mag. Stefanie Bachl

Layout: Kreativstudio Fohler
2380 Perchtoldsdorf.

Druck: digitaldruck.at Druck- und Handels-
gesellschaft mbH, 2544 Leobersdorf,
Aredstr. 7/EG/Top H 01.

Verlagspostamt: A-3002 Purkersdorf
P. b. b. 02Z031108M

Erscheinungsort: 3003 Gablitz.

Erscheinungsweise: 4 × im Jahr.

Abonnement: bei 4 Ausgaben im Jahr
Euro 36,- inkl. Porto + MwSt.

Urheberrecht: Mit der Annahme eines Beitrages zur Veröffentlichung erwirbt der Verlag vom Autor alle Rechte, insbesondere das Recht der weiteren Vervielfältigung zu gewerblichen Zwecken mit Hilfe photomechanischer oder anderer Verfahren. Die Zeitschrift sowie alle in ihr enthaltenen einzelnen Beiträge und Abbildungen sind urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen schriftlichen Zustimmung des Verlages. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen. Auch die Rechte der Wiedergabe durch Vortrag, Funk- und Fernsehsendungen, in Magnettonverfahren oder auf ähnlichem Wege bleiben vorbehalten.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen.

Für Angaben über Dosierungshinweise und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Derartige Angaben müssen vom jeweiligen Anwender im Einzelfall anhand anderer Literaturstellen auf ihre Richtigkeit überprüft werden.

Alle namentlich gekennzeichneten Beiträge spiegeln nicht unbedingt die Meinung der Redaktion wider. Diese Beiträge fallen somit in den persönlichen Verantwortungsbereich des Verfassers. Die Redaktion übernimmt keine Haftung für unaufgefordert eingesandte Manuskripte.

Geschlechterbezeichnung: Zur leichteren Lesbarkeit der Beiträge wird bei Personenbezeichnungen in der Regel die männliche Form verwendet. Es sind jedoch jeweils weibliche und männliche Personen gemeint.

Denosumab verbessert bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose den „Trabecular Bone Score“ (TBS), einen Index der trabekulären Mikroarchitektur, signifikant

M. A. Krieg¹, M. R. McClung², K. Lippuner³, M. L. Brandi⁴, J.-M. Kaufman⁵, J. R. Zanchetta⁶, H. G. Bone⁷, R. Chapurlat⁸, D. Hans¹, A. Wang⁹, J. Yun⁹, C. Zapalowski⁹, C. Libanati⁹

¹Lausanne University Hospital, Center of Bone Diseases, Lausanne, Switzerland; ²Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA; ³University of Bern, Bern, Switzerland; ⁴University of Florence, Florence, Italy; ⁵University Hospital of Ghent, Ghent, Belgium; ⁶Instituto de Investigaciones Metabólicas, Buenos Aires, Argentina; ⁷Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, MI, USA; ⁸Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France; ⁹Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA

Ziel Der „Trabecular Bone Score“ (TBS) ist ein neuer Strukturindex, der sich aus DXA-Messungen der Lendenwirbelsäule (LWS) ableiten lässt. Er korreliert mit den mikroarchitektonischen 3D-Parametern des trabekulären Knochens, die als Frakturprädiktoren gelten. Der TBS könnte die Identifikation von Patienten mit einem erhöhten vertebralem Frakturrisiko unabhängig von der Knochenmineraldichte (BMD) verbessern [Hans JBMR 2011; Boutroy JBMR 2010]. Denosumab (Dmab) vermindert den Knochenumbau, erhöht die BMD und vermindert vertebrale Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose. Wir haben den Effekt von Dmab auf den TBS über 36 Monate und den Zusammenhang zwischen TBS und LWS-BMD bei den Frauen untersucht, für die auswertbare DXA-Messungen für den TBS aus der FREEDOM-Studie vorlagen.

Methodik Die FREEDOM-Studie war eine 3-jährige, randomisierte, doppelblinde Studie bei postmenopausalen Frauen mit einem DXA-

T-Score an der LWS oder der Gesamthüfte von $< -2,5$, jedoch an beiden Lokalisationen nicht $< -4,0$. Die Frauen erhielten alle 6 Monate Placebo oder 60 mg Dmab. Ein Teil der Frauen der FREEDOM-Studie wurde in eine DXA-Substudie aufgenommen, in der DXA-Messungen der LWS zu Studienbeginn und den Monaten 1, 6, 12, 24 und 36 durchgeführt wurden. Wir haben die vorliegenden DXA-Scans retrospektiv mithilfe einer neuen Software (TBS iNsight® v1.9, Med-Imaps, Pessac, Frankreich) verblindet ausgewertet und den TBS zu Beginn sowie nach 12, 24 und 36 Monaten bestimmt. Aufgrund früherer Studien ist ein TBS $> 1,35$ mit einer normalen, ein TBS zwischen 1,35 und $> 1,20$ mit einer verschlechterten und ein TBS $\leq 1,20$ mit einer weitgehend zerstörten Mikroarchitektur vereinbar.

Ergebnisse Von 285 Frauen (128 Placebo, 157 Dmab) lagen jeweils ein Ausgangs-TBS sowie ≥ 1 TBS einer Folgeuntersuchung vor. Bei diesen Frauen betrug das Durchschnittsalter 73, der mittlere BMD-T-Score an der LWS lag bei $-2,79$ und der mittlere TBS der LWS war 1,20. Zusätzlich zu einer stabilen BMD-Zunahme an der LWS unter Dmab (9,8 % nach 36 Monaten) zeigte sich ein konsistenter, stetiger und signifikanter Anstieg der TBS-Werte, verglichen mit Placebo und den Ausgangswerten (**Tab. I**). Die BMD erklärte nur einen sehr kleinen Teil der TBS-Varianz zu Studienbeginn ($r^2 < 0,07$). Außerdem standen die Varianzen der TBS-Änderung während der gesamten Studie größtenteils nicht in Zusammenhang mit der BMD-Änderung, unabhängig davon, ob die Werte in absoluten Zahlen oder als prozentuale Änderung angegeben wurden (alle $r^2 < 0,06$). Das deutet darauf hin, dass durch TBS BMD-unabhängige Informationen gewonnen werden.

Fazit Bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose verbessert Denosumab signifikant und BMD-unabhängig den TBS, einen Index der trabekulären Mikroarchitektur der LWS.

Tabelle I: Krieg MA, et al. Prozentuale Änderung für LWS-TBS und BMD über die Zeit im Vergleich zum Ausgangswert sowie Pearson-Korrelation zwischen TBS und BMD.

Monat	Placebo (n = 128)			Denosumab (n = 157)		
	TBS-Änderung (%)	BMD-Änderung (%)	Pearson-Korrelation	TBS-Änderung (%)	BMD-Änderung (%)	Pearson-Korrelation
12	0,0	-0,1	0,0036	1,4 ^{a,b}	5,7 ^{a,b}	0,0256
24	0,2	0,1	0,0004	1,9 ^{a,b}	7,8 ^{a,b}	0,0225
36	-0,7	0,0	0,0324	2,4 ^{a,b}	9,8 ^{a,b}	0,0529

n = Zahl randomisierter Patienten der DXA-Substudie, deren TBS zu Studienbeginn und bei ≥ 1 der Folgebesuche erfasst wurde; ^a: $p \leq 0,0144$ verglichen mit Placebo; ^b: $p \leq 0,0003$ verglichen mit dem Ausgangswert.

Zurück

Le traitement de longue durée avec dénosumab maintient une faible incidence fracturaire chez les femmes souffrant d'ostéoporose postménopausique âgées de ≥ 75 ans

K. Lippuner¹, S. Papapoulos², M. R. McClung³, J. D. Adachi⁴, H. G. Bone⁵, C. L. Benhamou⁶, J. Farrerons⁷, J. C. Gallagher⁸, J. Halse⁹, Z. Man¹⁰, S. Minisola¹¹, O. Törring¹², N. Daizadeh¹³, A. Wang¹³, R. B. Wagman¹³, S. Boonen¹⁴

¹University Hospital, Bern, Switzerland; ²Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ³Oregon Osteoporosis Center, Portland, OR, USA; ⁴Charlton Medical Centre, Hamilton, Canada; ⁵Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, MI, USA; ⁶INSERM U658, Orleans, France; ⁷Hospital de la Santa Creu I Sant Pau, Barcelona, Spain; ⁸Creighton University Medical Center, Omaha, Nebraska, USA; ⁹Osteoporosekliniken, Oslo, Norway; ¹⁰Centro TIEMPO, Buenos Aires, Argentina; ¹¹Sapienza, Università di Roma, Rome, Italy; ¹²Karolinska Institutet Sodersjukhuset, Stockholm, Sweden; ¹³Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ¹⁴Leuven University, Leuven, Belgium

Objectif Lors des 3 ans de l'étude FREEDOM sur le risque fracturaire chez les femmes souffrant d'ostéoporose postménopausique, le dénosumab (Dmab) a augmenté la densité minérale osseuse (DMO) et a diminué l'incidence de nouvelles fractures vertébrales, non-vertébrales et de la hanche [Cummings 2009]. Chez les femmes présentant un haut risque fracturaire dû à l'âge, ≥ 75 ans, le Dmab a diminué le risque de fracture de la hanche de 62 % [Boonen 2011]. L'effet d'un traitement de longue durée du Dmab jusqu'à 10 ans est en cours d'étude dans l'extension de FREEDOM. L'incidence des fractures augmente avec l'âge et particulièrement l'incidence des fractures de la hanche chez les femmes âgées de ≥ 75 ans. C'est pourquoi nous avons analysé de plus près la fréquence des fractures et l'augmentation de la DMO chez les femmes de 75 ans et plus traitées avec Dmab sur une période de 6 ans.

Méthodologie Dans l'étude d'extension de FREEDOM, toutes les femmes ont reçu 60 mg de Dmab tous les 6 mois ainsi qu'un supplément quotidien de calcium et vitamine D. Nous avons analysé l'incidence fracturaire et l'augmentation de la DMO chez toutes les femmes qui ont suivi le traitement avec Dmab pendant 6 ans (groupe traité à long terme [LT]) et dans le sous-groupe de femmes qui, au début de l'étude FREEDOM, étaient âgées de ≥ 75 ans (groupe à haut risque [HR]).

Résultats Les valeurs d'entrée du groupe LT (n = 2343) et du groupe HR (n = 662) dans l'étude FREEDOM étaient comparables à l'exception du fait que les patientes du groupe HR avaient un âge moyen plus élevé (groupe LT: 72 ans; groupe HR: 78 ans), et une DMO moyenne plus faible au niveau de la hanche totale (T-score groupe LT: -1.9; T-score groupe HR: -2.1). Malgré l'âge avançant des patientes, le traitement avec Dmab au cours des années 4 à 6 était associé à un maintien de la faible incidence de nouvelles fractures vertébrales, non-vertébrales et de la hanche. De plus, l'incidence fracturaire du groupe HR entre les 4^e et 6^e années de thérapie était comparable à l'incidence observée chez les femmes de ≥ 75 ans lors des 3 premières années. La DMO lombaire et la DMO de la hanche totale chez les femmes de ≥ 75 ans ont augmenté de manière continue sur 6 ans, et elles étaient comparables à celles du groupe LT. Les effets indésirables (EI) et les EI graves dans le groupe HR étaient comparables au groupe HR lors de l'étude FREEDOM, malgré l'âge avancé des patientes.

Conclusion Ces résultats soulignent l'effet puissant est consistant du Dmab sur la diminution des fractures et le profil de sécurité lors d'une thérapie continue pendant 6 ans. Le dénosumab représente une option thérapeutique pour les femmes à haut risque fracturaire. Ceci est surtout valable pour les patientes de 75 ans et plus, chez qui les fractures augmentent exponentiellement (par ex. les fractures de la hanche) dues à une destruction de l'os cortical.

Zurück

7 ans de thérapie avec le denosumab chez la femme souffrant d'ostéoporose postménopausique : fractures cliniques lors des 4 premières années d'extension de l'étude FREEDOM

K. Lippuner¹, C. Roux², H. G. Bone³, C. Zapalowski⁴, S. Minisola⁵, E. Franek⁶, P. Lakatos⁷, D. Kendler⁸, E. M. Lewiecki⁹, C. Mautalen¹⁰, S. Jensen¹¹, A. Wang⁴, N. Daizadeh⁴, R. B. Wagman⁴, S. Boonen¹²

¹Hôpital universitaire de l'Île, Berne, Suisse; ²Université Paris Descartes, Paris, France; ³Michigan Bone and Mineral Clinic, Detroit, MI, USA; ⁴Amgen Inc., Thousand Oaks, CA, USA; ⁵Università La Sapienza, Rome, Italie; ⁶Central Clinical Hospital MSWiA, Varsovie, Pologne; ⁷Università Semmelweis, Budapest, Hongrie; ⁸University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; ⁹New Mexico Clinical Research and Osteoporosis Center, Albuquerque, NM, USA; ¹⁰Centro de Osteopatías Médicas, Buenos Aires, Argentine; ¹¹CCBR, Ballerup, Denmark; ¹²Université de Louvain, Louvain, Belgique

Objectif La diminution du risque de fractures vertébrales et non-vertébrales ainsi que de fractures de la hanche a été démontrée par le dénosumab (DMAb) durant les 3 années de l'étude FREEDOM. L'étude d'extension menée en mode ouvert examine les effets à long terme du DMAb jusqu'à 10 ans. Nous présentons ici l'incidence des fractures cliniques (non-vertébrales et vertébrales) au cours des 4 premières années d'extension qui correspondent à une exposition de 7 ans au DMAb.

Méthodologie Toutes les participantes à l'étude d'extension FREEDOM ont reçu 60 mg de DMAb tout les 6 mois ainsi que du

calcium et de la vitamine D en complément. Pour la présente analyse, les femmes du groupe DMAb lors de l'étude FREEDOM ont reçu le DMAb durant 4 ans supplémentaires qui correspondent à une durée totale de traitement de 7 ans (groupe traité à long terme) ; et les femmes du groupe placebo lors de l'étude FREEDOM ont reçu le DMAb pendant une période totale de 4 ans (groupe traité de novo). La 7^e année d'étude a analysé l'incidence des fractures non-vertébrales, des fractures vertébrales cliniques, le taux des marqueurs du remodelage osseux ainsi que les effets secondaires.

Résultats 77 % des femmes éligibles, soit 4550 sur 5928, ont été incluses dans l'extension de l'étude FREEDOM (n = 2343 long terme; n = 2207 de novo). L'incidence annuelle des fractures non-vertébrales est restée faible chez les patientes traitées à long terme : 1.4 %, 1.2 %, 1.6 % et 1.5 % respectivement durant les années 4 à 7 sous traitement avec DMAb, indiquant un effet maintenu du DMAb. Dans le groupe de patientes traitées de novo, cette incidence était consistante aux résultats du groupe DMAb lors de l'étude FREEDOM : 2.5 %, 1.9 %, 2.2 % et 1.0 % respectivement durant les années 1 à 4 sous traitement avec DMAb. Le taux de fractures vertébrales cliniques était également faible dans les 2 groupes. La survenue d'effets indésirables et d'effets secondaires graves normalisée à la durée d'exposition était similaire dans les 2 groupes. On a observé une ostéonécrose de la mâchoire chez 5 individus, dont 3 traités à long terme et 2 traités de novo. Deux fractures fémorales, une dans chaque groupe, correspondant à des fractures atypiques ont également été observées.

Conclusion Une thérapie avec le dénosumab durant 7 ans reste favorable quant au rapport bénéfices/risques. De plus, cette thérapie est associée à une faible incidence de fractures cliniques (non-vertébrales et vertébrales).

Zurück

Calcimagon®-D₃ Forte leistet mehr für den Therapieerfolg!¹

800 IE Vitamin D

Bisphosphonate, PTH,
SERMs, HRT, Calcitonin,
Denosumab

1000 mg Calcium

Calcimagon®-D₃ Forte unterstützt die Compliance:

- **Kleinere Tablette** für eine einfachere Einnahme
- **1 × tägliche** Dosierung für eine bis zu 40% bessere Compliance²

**Einzige Kautablette mit 800 IE Vitamin D
und 1000 mg Calcium³**



¹ Tang BMP et al. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. Lancet 2007; 370:657-666.

² Saini D et al. Effect of Medication Dosing Frequency on Adherence in Chronic Diseases, Am J Manag Care. 2009; 15(6):e22-e33.

³ Liste der zugelassenen Arzneimittel, www.swissmedic.ch, Stand 01.06.2012.

Calcimagon®-D₃/Calcimagon®-D₃ Forte: **Z:** Calcimagon®-D₃: Calcii carbonas 1250 mg (entspr. 500 mg elementares Calcium), Cholecalciferoli concentras 10 µg (entspr. Cholecalciferol 400 I.E.); Calcimagon®-D₃ Forte: Calcii carbonas 2500 mg (entspr. 1000 mg elementares Calcium), Cholecalciferoli concentras 20 µg (entspr. Cholecalciferol 800 I.E.) Hilfsstoffe: Aspartamum, Aromatica (Calcimagon®-D₃: Zitronen-, Spearmint- und Orangenaroma; Calcimagon®-D₃ Forte: Zitronenaroma), Antiox.: E320 (bei Orangenaroma), Excip. pro compresso. Darreichungsform: Kautablette. **I:** Therapie und Prophylaxe eines Calcium-/Vitamin-D-Mangels bei älteren Patienten. Unterstützung der Vorbeugung und der Therapie der Osteoporose. **D:** 1-2 Calcimagon®-D₃ bzw. 1 Calcimagon®-D₃ Forte Kautabletten pro Tag. **K:** Überempfindlichkeit gegen einen oder mehrere Inhaltsstoffe, Hyperkalzämie, Hyperkalziurie, Nephro- oder Urolithiasis, Hypervitaminose D; länger dauernde Immobilität, Niereninsuffizienz, Phenylketonurie. **V:** Leberinsuffizienz. **IA:** Phenytoin, Barbiturate, Digitalis-Präparate, Tetrazykline, Chinolinantibiotika, Levothyroxin, Natriumfluorid, Bisphosphonate, Eisenpräparate, Kortikosteroide, Thiaziddiuretika. **UAW:** Hyperkalzämie und Hyperkalziurie, gastrointestinale Beschwerden. Bei entsprechender Veranlagung und längerer Therapie mit hohen Dosen: Bildung von Konkrementen in den Harnwegen. **P:** Calcimagon®-D₃: 20*, 60* und 120*; Calcimagon®-D₃ Forte: 14, 30*, 60* und 90* Kautabletten. **Abgabekategorie:** D. **Vertrieb:** Takeda Pharma AG, Freienbach. Ausführlichere Informationen: vgl. Arzneimittelkompendium der Schweiz. *Kassenzulässig. 2012-CAL-010

Calcimagon®-D₃ Forte
Starke Kombination für starke Knochen



