

Mina Petrova Stoyanova

Dr.med.

## **Der lokale und systemische Einfluss von Strontiumranelat auf die Knochendefektheilung am Rattenmodell**

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. Dr. med. Christian Kasperk

Strontiumranelat stellt ein neues Pharmakon zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose dar. Unter allen Osteoporose-Therapeutika weist es als Einziges einen dualen Wirkungsmechanismus auf, indem es die Osteoblasten stimuliert und gleichzeitig die Osteoklasten hemmt, was sich positiv auf die Knochenmasse und die biomechanischen Eigenschaften des Knochens bei Osteopenie bzw. Osteoporose auswirkt. Klinische Studien belegen eine signifikante Risikoreduktion für das Auftreten neuer vertebraler und peripherer Frakturen bei postmenopausalen Patientinnen mit etablierter Osteoporose unter einer Strontiumranelattherapie.

Das in diese Arbeit verwendete Modell der osteopenen Ratte zeigte während der Umbauphase des Knochenheilungsprozesses eine reduzierte Kallusbildung im Defektbereich in den mit Strontiumranelat behandelten Tieren. Die geringere Kallusneubildung spiegelt möglicherweise eine Verzögerung der Knochenheilung durch die osteoklastenhemmenden Eigenschaften von Strontiumranelat wieder. Ähnliche Phänomene sind für antiresorptiv wirkende Osteoporose-Therapeutika belegt und führen schließlich über eine verlängerte und größere Kallusbildung zu verbesserten mechanischen Eigenschaften des Kallusgewebes, was ebenfalls für Strontiumranelat in anderen Studien gezeigt wurde. Da die endgültige Bildung von Lamellenknochen im Defektbereich nach 3 Monaten nicht beeinträchtigt war, kann nicht von einer Hemmung der Knochenneubildung durch Strontium ausgegangen werden. Hier sind weitere Studien, insbesondere mit kürzer gewählten Evaluationszeitpunkten notwendig, um die Wirkung von Strontium auf die frühen Phasen der Knochendefektheilung analysieren zu können.

Die Knochendefektheilung führte zu einer regionalen und systemischen Stimulation der Osteogenese in weiteren Skelettregionen. Eine gesteigerte osteogene Aktivität in Form einer Zunahme der Knochenmasse war mittels Histomorphometrie und Osteodensitometrie in der defektbenachbarten rechten Femurepiphyse sowie in der linken Femurmetaphyse und in den Wirbelkörpern nach 3 Monaten nachweisbar. Additive Effekte auf die Entwicklung der Knochenmasse durch eine orale Strontiumsubstitution wurden nicht beobachtet. Ebenfalls waren die in vorangegangenen Studien beschriebenen positiven systemischen Effekte einer Strontiumranelattherapie auf den osteopenen Knochen ohne Defekt in diesem Tiermodell nicht reproduzierbar. Die positive Wirkung von Strontiumranelat auf die Knochenmasse tritt nur bei einer ausreichend hohen Serumkonzentration, die in unserem Versuch nicht erreicht worden ist, wie die Messungen der Serumstrontiumkonzentrationen im Vergleich zu anderen Arbeiten belegten. Eine wesentliche Ursache hierfür stellte die deutlich höhere orale Kalziumaufnahme der in unserem Versuch verwendeten Tiernahrung dar, die zu einer Beeinträchtigung der enteralen Strontiumresorption führte.