

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hämatologie und Onkologie  
der Universität Würzburg**

**Direktor: Professor Dr. med. Hermann Einsele**

**Einfluss von Ganzkörpervibrationstraining auf die Knochenstruktur und den  
Knochenstoffwechsel bei Personen mit monoklonaler Gammopathie unklarer Signifikanz**

**Inauguraldissertation**

**zur Erlangung der Doktorwürde der**

**Medizinischen Fakultät**

**der**

**Julius-Maximilians-Universität Würzburg**

**vorgelegt von**

**Bernhard Engelmann**

**aus Rohrbach Oberösterreich**

**Würzburg, Oktober 2021**

## **Referenten**

**Referentin:** Prof. Dr. med. Franziska Jundt

**Korreferent:** Prof. Dr. med. Franz Jakob

**Dekan:** Prof. Dr. med. Matthias Frosch

**Tag der mündlichen Prüfung:** 6. April 2022

**Der Promovend ist Arzt**

## **Widmung**

Ich möchte diese Doktorarbeit meiner Familie Marianne, Anton, Magdalena und Katharina sowie Anke, Robert und Marianne widmen die mich während meines gesamten Werdeganges und bei der Erstellung dieser Dissertation unterstützt haben.

# Inhaltsverzeichnis

Referenten

Widmung

1	Einleitung .....	1
1.1	Multiples Myelom .....	2
1.1.1	Epidemiologie .....	2
1.1.2	Definition .....	2
1.1.3	Einteilung des Multiplen Myelom.....	8
1.1.4	Risikofaktoren und Pathogenese .....	11
1.1.5	Klinik und Beschwerden .....	13
1.1.6	Diagnostik .....	15
1.1.7	Therapie .....	18
1.1.8	Biomarker.....	19
1.1.8.1	DKK1.....	20
1.1.8.2	Sclerostin .....	23
1.1.8.3	P1NP.....	25
1.1.8.4	AP und BAP.....	26
1.1.8.5	TRAP5b .....	28
1.1.8.6	Osteocalcin.....	29
1.1.8.7	NTX.....	30
1.1.8.8	Myostatin .....	31
1.2	Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und Smouldering Myelom .	33
1.3	Vibrationsstimulation/Vibrationsplattentraining .....	35
1.4	Hypothesen und Fragestellungen.....	41
2	Material und Methoden.....	43
2.1	Patienten und Studiendesign.....	43
2.2	Erhebungen.....	45

2.3	Methoden .....	49
2.4	Statistik .....	50
3	Ergebnisse .....	51
3.1	Radiologische Diagnostik – Fragestellung 1 .....	52
3.2	Biomarker– Fragestellung 2.....	58
3.2.1	DKK1.....	58
3.2.2	Sclerostin .....	60
3.2.3	P1NP.....	61
3.2.4	AP .....	62
3.2.5	BAP .....	63
3.2.6	Osteocalcin .....	64
3.2.7	TRAP5b.....	65
3.2.8	NTX.....	66
3.2.9	Myostatin.....	67
3.3	Hämatologisches Labor – Fragestellung 2.....	71
4	Diskussion .....	74
4.1	Überblick und Rückblick .....	74
4.2	Veränderung der Knochenstruktur in der Bildgebung .....	75
4.3	Veränderungen des Mikromilieus des Knochens.....	80
4.3.1	Biomarker.....	80
4.3.2	Laborparameter .....	85
4.4	Nachteile und Limitationen .....	86
4.5	Schlussfolgerung .....	86
4.6	Ausblick .....	87
5	Zusammenfassung .....	88
6	Literaturverzeichnis .....	89

## Appendix

I Abkürzungsverzeichnis

II Abbildungsverzeichnis

III Tabellenverzeichnis

IV Danksagung

V Lebenslauf

VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

## 1 Einleitung

Die Multiple Gammopathie unklarer Signifikanz, kurz MGUS, wurde lange als eine gutartige und harmlose Vorerkrankung des Multiplen Myelom gesehen. Studien weisen jedoch darauf hin, dass es sich keineswegs um eine unklare Signifikanz beziehungsweise um eine leicht hinzunehmende Präkanzerose handelt.

Eine immer größer werdende Datenlage erhärtet den Verdacht, dass die MGUS eine ernstzunehmende Vorstufe des Multiplen Myelom darstellt [3] [4].

Dabei betrifft die MGUS, mit einer Prävalenz von 3.5 % in der Gesamtpopulation, die 45- bis 75-jährigen Personen in Deutschland [5].

Mittlerweile gibt es zahlreiche Hinweise, dass eine MGUS bei einigen Organsystemen das Risiko einer Erkrankung erhöht. Unter anderem bestehen Komorbiditäten mit Nierenfunktionseinschränkungen, peripheren Neuropathien, sekundären Immundefekten sowie Assoziationen zu kardiovaskulären Erkrankungen [6, 7]. Zusätzlich gibt es Evidenz, dass die Lebenserwartung unter einer MGUS verkürzt ist [7, 8].

Insbesondere aber sind unter der MGUS die Mikroarchitektur [3] sowie die Dichte des Knochens verändert [9] und es besteht ein erhöhtes Frakturrisiko [10, 11].

Patienten und Patientinnen, die unter einer MGUS leiden, weisen eine deutlich erniedrigte Knochendichte im Vergleich zu gesunden Personen im Alter von 30 Jahren [9] sowie ein erhöhtes Risiko an Osteoporose zu erkranken auf [12]. Des Weiteren weisen Personen mit Osteoporose ein 4.81-fach höheres Risiko auf zusätzlich an einer MGUS zu leiden, als Personen mit normaler Knochenmineraldichte [13]. Schätzungen zufolge wird davon ausgegangen, dass ab dem 60. Lebensjahr, auch in Abwesenheit von einer MGUS, das Risiko für Männer bei 26 % und Frauen bei 44 % liegt, in der verbleibenden Lebenszeit eine osteoporotische Knochenfraktur zu erleiden [14].

Durch Osteoporose und Knochenfrakturen entstehen in der Europäischen Union (EU) enorme Kosten. Laut Berechnungen der International Osteoporosis Foundation beliefen sich die medizinischen Kosten im Jahr 2010 auf eine Summe von 37 Milliarden Euro. Diese Kosten sollen den Prognosen nach bis zum Jahr 2025 um weitere 25 % steigen. Nicht nur die wirtschaftlichen Kosten sind enorm, sondern auch die Auswirkungen auf das Individuum sind verheerend. Schätzungsweise kam es zu einem Verlust von 1.180.000 Quality-Adjusted life Years (QALY oder „Qualitätskorrigiertes Lebensjahr“ bezeichnet als Kennzahl die Bewertung eines Lebensjahres in Relation zu vollständiger Gesundheit [15]) in 2010 aufgrund von Frakturen.

Der gesamte wirtschaftliche Schaden in der EU, verursacht durch Osteoporose und Frakturen, belief sich demnach auf 98 Milliarden Euro im Jahre 2010 und laut Schätzungen wird sich dieser Wert auf 120 Milliarden Euro bis 2025 erhöhen [16].

Aufgrund dieser hohen ökonomischen sowie sozialen Relevanz wurde mit dieser Dissertation insbesondere das Hauptaugenmerk auf die Pathologie der Knochenerkrankung unter einer MGUS gelegt und wie diese mit Vibrationsplattentraining beeinflusst werden könnte.

## **1.1 Multiples Myelom**

### **1.1.1 Epidemiologie**

Das Multiple Myelom ist eine B-Zell-Neoplasie, welche zu dem Formenkreis der B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome gehört. Die höchste Inzidenz betrifft Patienten und Patientinnen mit einem Alter von über 65 Jahre [17].

Nach den Lymphomen ist das Multiple Myelom die zweit häufigste hämatologische Neoplasie und ist verantwortlich für circa 1 % aller Neoplasien [18] [19].

Das Multiple Myelom verursachte im Jahr 2016 laut amerikanischer Krebsstatistik circa 30 330 Neuerkrankungen beziehungsweise 12 650 Todesfälle in den Vereinigten Staaten von Amerika [19].

Die weltweite 5-Jahres-Prävalenz beträgt 230.000 Patienten und Patientinnen [20]. Personen mit afroamerikanischer Abstammung sind laut Statistik zweimal häufiger von einer Erkrankung am Multiplen Myelom betroffen [21].

### **1.1.2 Definition**

Definitionsgemäß ist das Multiple Myelom eine Neoplasie der lymphatischen Zellen des Knochenmarks, genauer der Plasmazellen. Plasmazellen sind terminal differenzierte lymphatische Zellen der B-Zell-Reihe und werden für die Immunabwehr benötigt. Die Plasmazellen sind verantwortlich für die Produktion von Immunglobulinen und damit für die Abwehr von Viren und Bakterien. Die maligne entarteten Plasmazellen, auch Myelomzellen genannt, stammen von einer Zelle ab (monoklonal), produzieren funktionsuntüchtige Immunglobuline (Paraproteine), welche im Urin ausgeschieden und im Serum als M-Gradient nachgewiesen werden [22].

Gelegentlich wird der Begriff Multiples Myelom mit dem Plasmozytom gleichgesetzt. Dabei handelt es sich aber um zwei unterschiedliche Entitäten. Die Bezeichnung Multiples Myelom ergibt sich dadurch, dass bei der Erkrankung multiple Herde an Myelomzellen auftreten beziehungsweise multiple Bereiche im Knochen betroffen sind, in denen sich die Myelomzellen ausbreiten. Bei dem Plasmozytom liegt lediglich ein isolierter solitärer Herd vor [23, 24].

Als Vorstufen des Multiplen Myelom sind die MGUS sowie das Smouldering Myelom (SMM) bekannt. Die MGUS, mit einer Prävalenz von 3.5 % in der Gesamtpopulation der 45- bis 75-jährigen [5], gilt als asymptomatische Präkanzerose des Multiplen Myelom. Mit einer Progressionsrate von 1 % pro Jahr entwickelt sich aus der asymptomatischen Präkanzerose ein aktives Myelom [25]. Alle Patienten und Patientinnen, die ein Myelom entwickeln, hatten vorher eine MGUS, aber nur 20 % der Patienten und Patientinnen mit MGUS gehen in ein aktives Myelom über [26].

Patienten und Patientinnen mit einer MGUS haben definitionsgemäß einen Serumgehalt an Paraprotein (M-Protein) unter 3 g/dl und es liegen unter 10 % von abnormen Plasmazellen im Knochenmark vor. Nach dem derzeitigen Stand der Wissenschaft bedarf es bei einer MGUS ohne weitere Symptome keiner Therapie [25].

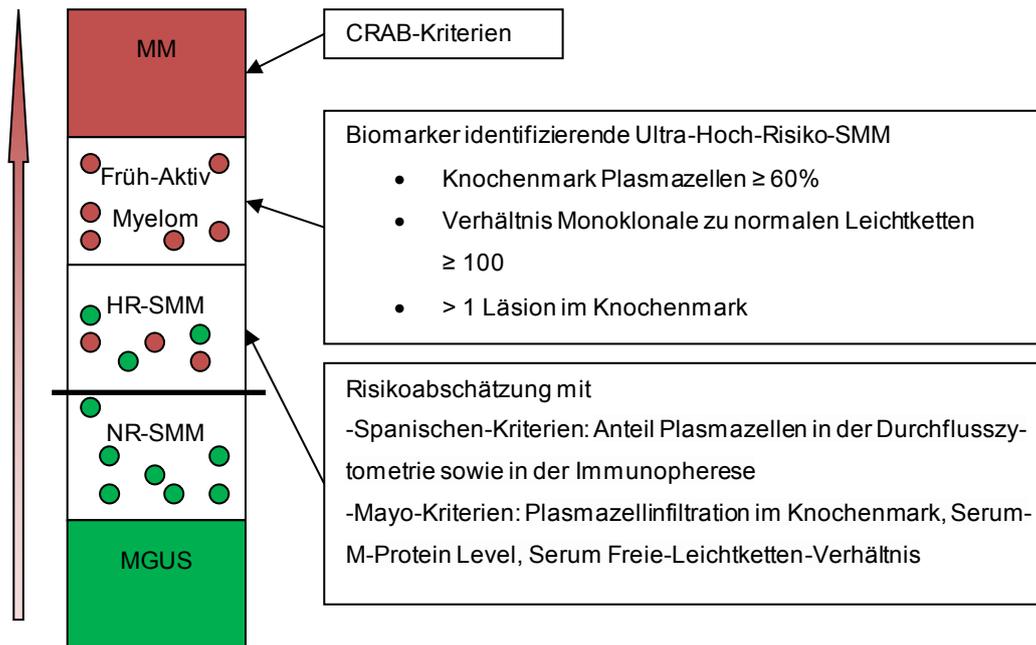
Das SMM ist ebenfalls per definitionem asymptomatisch und bezeichnet die Zwischenstufe von einer MGUS und dem Multiplen Myelom. Patientinnen und Patienten, die unter einem SMM leiden, weisen höhere Werte (Tabelle 1) an monoklonalem Protein sowie mehr abnorme Plasmazellen im Knochenmark im Vergleich zu einer MGUS auf, welche aber gleichzeitig niedriger ausfallen als beim Multiplen Myelom.

Hyperkalziämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenläsionen (B), kurz CRAB-Kriterien (Tabelle 2) sind beim SMM, wie auch bei der MGUS, ebenfalls nicht erfüllt [27]. Des Weiteren nicht erfüllt sind für eine MGUS sowie ein SMM die SLiM-Kriterien, bei welchen Sechzig (S) Prozent Knochenmarksinfiltration vorliegt, ein Leichtketten (Li) Verhältnis präsent ist, wo über 100 mg/l der betroffenen Leichtketten und ein Verhältnis der betroffener zur nicht betroffenen Leichtkette von über 100 im Serum nachweisbar ist sowie in der Magnetresonanztomografie (MRT) (M) mehr als eine Plasmazellenansammlung im Knochenmark vorliegt [27, 28].

Das Risiko der Progression des SMM beläuft sich auf 10 % pro Jahr in den ersten 5 Jahren, auf 3 % pro Jahr für die nächsten 5 Jahre und schlussendlich auf 1-2 % pro Jahr für die darauffolgenden 10 Jahre [25].

Patientinnen und Patienten mit einem SMM und einer MGUS werden mittels regelmäßiger klinischer Kontrollen überwacht. Lediglich Patienten und Patientinnen mit einem Hoch-Risiko-SMM haben die Option für eine Therapie [25]. Hoch-Risiko-SMM bedeutet ein Risiko einer Progression von 50 % innerhalb von zwei Jahren zu erleiden [1]. Ein Ultra-Hoch-Risiko-SMM geht mit einer Wahrscheinlichkeit von 80 % innerhalb von zwei Jahren in ein Multiples Myelom über [1]. Die genaue Einteilung für die MGUS, das SMM und das Multiple Myelom zeigt Tabelle 1.

Um ein Multiples Myelom zu diagnostizieren beziehungsweise therapieren zu können, müssen entweder CRAB-Kriterien, SLiM- Kriterien oder monoklonale Plasmazellen im Knochenmark mit einem Anteil von über 10 % vorliegen [27]. Diese SLiM-Kriterien wurden 2014 von der IMWG eingeführt und bezeichnen sogenannte Myeloma Defining Events (MDE), welche Biomarker darstellen (Abbildung 1). Diese werden benutzt, um das Risiko der Progression (18 Monate bis 2 Jahre) festzulegen, welches als Früh-Aktiv oder Ultra-Hoch-Risiko Myelom bezeichnet wird. MDE sind essenziell, weil Erkrankte früher behandelt werden können, die ansonsten als SMM Patienten und Patientinnen gegolten hätten, aber mit hoher Wahrscheinlichkeit in ein Multiples Myelom übergegangen wären [27, 29].



**Abbildung 1: Stadienprogression des Multiplen Myelom** Veranschaulicht wird hier der Aspekt einer möglichen früheren Intervention bei einem Früh-Aktiv Myelom, auch bezeichnet als Ultra-Hoch-Risiko-SMM, durch die Identifikation mittels MDE (=Myeloma Defining Events). Hier liegen bereits vermehrt Plasmazellen vor ( $> 60\%$  - rote Kreise), sowie das Verhältnis an monoklonalen zu normalen Leichtketten liegt über 100. Zusätzlich findet sich mehr als eine Läsion im Knochenmark in der Bildgebung. Die Zusammenschau dieser Aspekte bezeichnet die SLiM-Kriterien und erlaubt eine Therapie, obwohl per definitionem noch kein aktives Myelom vorliegt. Hierfür müssten die CRAB-Kriterien vorliegen. Eine Risikoabschätzung zur Progression eines Hoch-Risiko-SMM erlauben die spanischen sowie die Mayo-Kriterien [1]. Ein Niedrig-Risiko-SMM sowie eine MGUS benötigt keine Therapie. „Watch and wait“ ist die Maxime. Modifiziert nach „New Definitions of Myeloma and Early Myeloma“ [2]. IMWG=International Myeloma Working Group, MM=Multiples Myelom. HR=Hoch-Risiko, NR=Niedrig-Risiko, SMM=Smouldering Myelom, MGUS=Multiple Gammopathie unklarer Signifikanz.

**Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose einer MGUS, eines SMM oder eines symptomatischen Myelom**  
 Modifiziert nach „Definitions of MGUS, SMM, and Myeloma“ IMWG [27]

Name	Definition
MGUS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoklonales Protein &lt; 3 g/dl</li> <li>- Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark &lt; 10 %</li> <li>- keine CRAB-Kriterien oder andere Anzeichen eines aktiven Multiplen Myelom</li> </ul>
SMM	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoklonales Protein &gt; 3 g/dl</li> <li>- Monoklonale Plasmazellen im Knochenmark &gt; 10-60 %</li> <li>- Keine CRAB-Kriterien oder andere Anzeichen eines aktiven Multiplen Myelom</li> </ul>
Myelom basierend auf MDE (SLiM- Kriterien)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ≥ 60 % Plasmazellen im KM</li> <li>- Freie-Leichtketten-Verhältnis ≥ 100</li> <li>- &gt; 1 Läsion im Knochenmark in der Magnetresonanztomografie (MRT)</li> </ul>
Myelom basierend auf CRAB	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoklonales Protein präsent und</li> <li>- ≥ 1 CRAB-Kriterien und/oder Hinweise auf Organschädigung (gehäufte Infektionen, Neuropathie nicht auf Therapie zurückzuführen, etc.)</li> </ul>

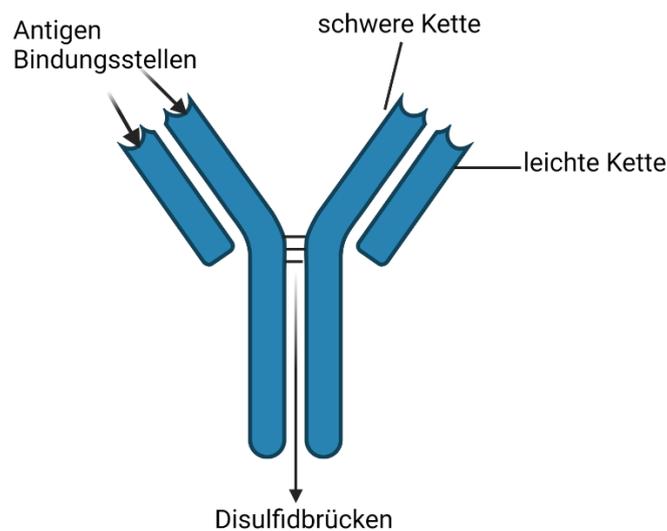
**Tabelle 2: CRAB-Kriterien** Modifiziert nach „CRAB Criteria: Medical Problems Related to Myeloma“ IMWG, PET= Positronen-Emissions-Tomographie, CT=Computertomographie [27, 30]

Akronym	Pathogenese	Werte
C - Calcium (Hyperkalziämie)	Freisetzung des Kalziums aus Knochenabbauprozessen verursacht durch das Multiple Myelom	> 10 mg/dl
R - Renal (Nierenschädigung)	- Ausscheidung monoklonaler Proteine über die Nieren und Schädigung dieser - Zusätzliche Schädigung der Niere durch erhöhtes Kalzium und Infekte	Kreatinin > 2 mg/dl oder Kreatinin-Clearance < 40 ml/min
A - Anämie	Hemmung der Erythropoese im Knochenmark durch Myelomzellen	Hb < 10 g/dl oder > 2 g/dl Abfall von Normalwerten
B - Bone (Osteolysen/ Osteoporose)	Aktivierung von Osteoklasten und Hemmung von Osteoblasten → gesteigerter Knochenabbau	Detektion ≥ 1 osteolytischer Läsionen im konventionellen Röntgen, CT oder PET/CT

### 1.1.3 Einteilung des Multiplen Myelom

Normale, funktionstüchtige Plasmazellen sekretieren Immunglobuline (Antikörper), um Infektionen und schädliche Prozesse im Körper abzuwehren. Immunglobuline sind Proteine, die spezifische molekulare Strukturen, sogenannte Epitope, erkennen und daran binden können. Funktionstüchtige Immunglobuline erkennen jeweils unterschiedliche Epitope und liegen als polyklonale Antikörper vor. Myelomzellen produzieren hingegen monoklonale Antikörper. Diese monoklonalen Antikörper sind funktionsuntüchtige Immunglobuline, welche der Körper nicht zur Infektabwehr nutzen kann und die sich im Körper ablagern und so Schäden verursachen [30, 31].

Aufgebaut sind Immunglobuline folgendermaßen: Jedes Immunglobulin besteht aus zwei schwere Ketten und zwei leichte Ketten [32] (Abbildung 2).



**Abbildung 2: Immunglobulinstruktur** Die Abbildung zeigt eine Struktur eines Immunglobulins. Es sind jeweils zwei schwere sowie zwei leichte Ketten erkennbar. Immunglobuline sind mittels Disulfidbrücken zwischen den schweren Ketten verbunden. An den schweren und leichten Ketten befinden sich zusätzlich die Antigen-Bindungsstellen. Modifiziert nach „Immunglobulin molecule structure“ IMWG [33]

Bei den schweren Ketten gibt es fünf Typen: G, A, D, E und M. Bei den leichten Ketten wird zwischen Kappa ( $\kappa$ ) und Lambda ( $\lambda$ ) unterschieden [30]. Somit ist das Myelom in verschiedene Typen und Subtypen klassifizierbar. Diese Typisierung ist abhängig von den Immunglobulinen, welche die entarteten Zellen produzieren.

Zusammenfassend sind gleichermaßen, wie bei dem Aufbau der Immunglobuline, fünf Typen an schwere Ketten Myelom, IgG, IgA, IgD, IgE sowie IgM und zwei leichte Ketten Myelome Kappa  $\kappa$  beziehungsweise Lambda  $\lambda$  klassifizierbar [30, 34]. Eine Übersicht der Subtypen bietet Tabelle 3.

**Tabelle 3: Übersicht über Subtypen des Multiplen Myelom**

IgG Kappa	IgG Lambda
IgA Kappa	IgA Lambda
IgD Kappa	IgD Lambda
IgE Kappa	IgE Lambda
(IgM Kappa, IgM Lambda – Morbus Waldenström)	

Der häufigste Myelom-Typ beläuft sich auf die simultane Produktion von IgG und Kappa. Hier produzieren Myelomzellen Immunglobuline, die aus zwei IgG schwere Ketten gebunden an zwei Leichtketten Kappa aufgebaut sind [30, 35].

Mit einem Anteil von 25 % herrscht das IgA-Myelom vor. Circa 15-20 % der Patienten und Patientinnen leiden unter einem sogenannten Leichtketten-Myelom. In diesem Fall sekretieren die Myelomzellen nur die Leichtketten und keine schweren Ketten, was auch unter dem Namen als Bence-Jones Myelom bekannt ist [30, 36].

Bei wenigen Patientinnen und Patienten, circa 1-2 %, kann ein „nicht-sekretierendes Myelom“ diagnostiziert werden. In diesen Fällen produzieren die Myelomzellen wenig bis kein monoklonales Protein [30, 37]. Eine Übersicht bietet Tabelle 4.

**Tabelle 4: Übersicht über die häufigsten Typen des Multiplen Myelom** Modifiziert nach „Types of Myeloma“ IMWG, [30, 36, 37]

Typ	Beschreibung
IgG-Kappa oder Lambda-Myelom	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Typischer Myelom-Typ</li> <li>- Großteil (50 %) der Patienten betroffen</li> <li>- Monitoring durch Quantitative Immunglobulinmessung mittels Gelelektrophorese und Immunfixation</li> </ul>
IgA-Lambda	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 25 % Anteil an Myelom Typen</li> <li>- Monitoring durch Quantitative Immunglobulinmessung mittels Gelelektrophorese und Immunfixation</li> </ul>
Leichtkettenmyelom (Bence-Jones-Myelom) Kappa oder Lambda	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 15-20 % betroffen</li> <li>- Monitoring über Ausscheidung von Leichtketten</li> <li>- Ablagerung der Leichtketten in Nieren und/oder Nerven möglich</li> </ul>
Nicht sekretorische Myelom (IgD), IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 1-2 % betroffen</li> <li>- keine Ausscheidung eines monoklonalen Proteins</li> </ul>
IgM Myelom – Kappa oder Lambda Subtyp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sehr selten</li> <li>- IgM-Produktion kommt im Morbus Waldenström vor und gilt als eigene Entität</li> </ul>

**1.1.4 Risikofaktoren und Pathogenese**

Lange Zeit war es unbekannt, welche Risikofaktoren zur Entwicklung eines Multiplen Myelom führen können. Als gesicherte Risikofaktoren gelten mittlerweile die Exposition von toxischen Chemikalien sowie Strahlung und Autoimmunerkrankungen. Auch Infektionen mit Tumor auslösenden Viren werden als Trigger für die Entwicklung eines Multiplen Myelom vermutet. Letztlich haben Patientinnen und Patienten, die unter seltenen Stoffwechselerkrankungen wie beispielsweise Morbus Gaucher leiden, ein 37-facherhöhtes Risiko an einem Multiplen Myelom zu erkranken [38-41]. Als Übersicht dient Tabelle 5.

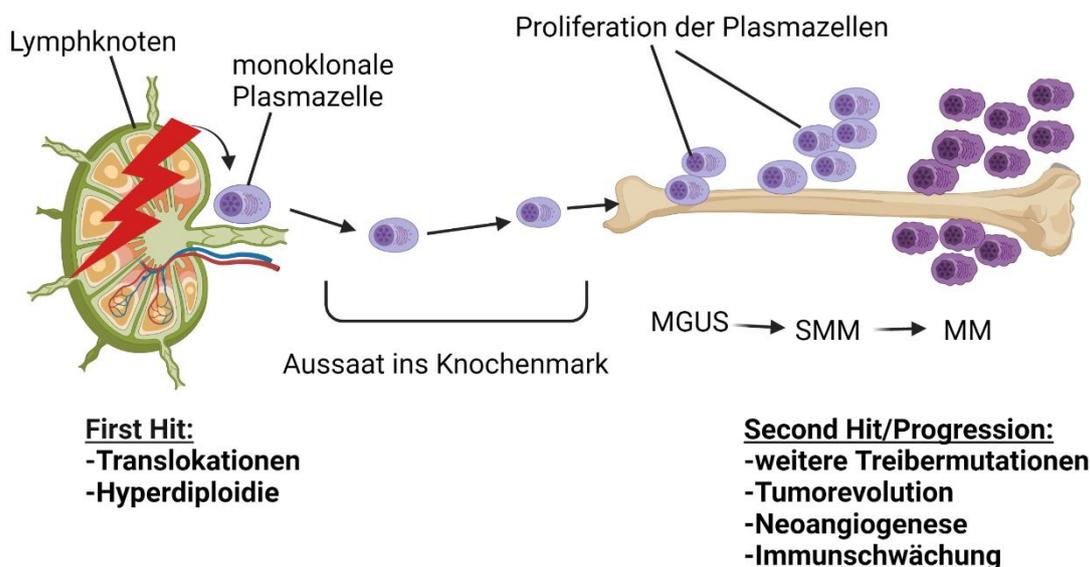
**Tabelle 5: Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Multiplen Myelom [38-41]**

Toxische Chemikalien	Viren
Benzene	HIV und AIDS
Dioxine (Agent Orange)	Hepatitis
Chemikalien in Landwirtschaft (Defolianten und Pestizide)	Verschiedene Herpesviren
Treibstoffe	Simian virus 40
Autoabgase	
Reinigungsmaterialien	

Als definitiv gesicherter Risikofaktor gilt die erbliche Komponente. Verwandte ersten Grades von Erkrankten mit Multiplen Myelom besitzen ein erhöhtes Risiko selbst an einem Multiplen Myelom zu erkranken beziehungsweise an der Präkanzerose der MGUS [39].

Nach wie vor ist die Pathogenese des Multiplen Myelom in vielen Bereichen noch unverstanden [35]. Als weitgehend gesichert gilt die Annahme, dass der Ursprung der Entwicklung des Multiplen Myelom im Lymphknoten oder im Knochenmark liegt [42]. Abstammend von hämatopoetischen Stammzellen entwickeln sich im Knochenmark beziehungsweise in sekundär lymphatischen Organen die B-Zellen, welche zu Plasmazellen ausdifferenzieren. Während des Antikörperwechsels kommt es von B-Zellen beziehungsweise Plasmazellen produzierten Immunglobulinen physiologisch zur

Doppel- Desoxyribonukleinsäure (DNA) Brechung, um den Klassenwechsel durchführen zu können. Bei diesen DNA-Brüchen kann es zur Fusion mit anderen Bruchfragmenten kommen, die ubiquitär im Genom auftreten. Sofern bei diesen Translokationen spezifische Onkogene (IGH, NSD2, FGFR3, CCND1) mitbetroffen sind, kann dies zu einem Anstoß eines Tumorwachstums führen [42]. Des Weiteren ist neben Translokationen eine bedeutende Ursache der Tumorentwicklung des Multiplen Myelom durch Aneuploidie begründet. Dabei ist die Hyperdiploidie mit circa 50 % (Triploide Chromosomen, Hyperhaploid) der häufigste Verursacher einer molekularen Störung bei der Entwicklung eines Multiplen Myelom [35, 42]. Ein Single-hit ist vermutlich nicht ausreichend, also eine einzige Translokation ist zu wenig für die maligne Entartung der Zellen. Mehrere Schäden führen demnach erst zur Ausprägung der Malignität (Abbildung 3) [35].



**Abbildung 3: Die Pathogenese des Multiplen Myelom** Durch ein initiales Ereignis (vorwiegen zurückzuführen auf Translokationen und Hyperdiploidie), kommt es im Lymphknoten oder Knochenmark zur Bildung von monoklonalen Plasmazellen. Diese werden in das Knochenmark ausgestreut. Durch weitere tumorfördernde Ereignisse wie eine Tumorevolution, ergo eine Selektion der Plasmazellen durch weitere Treibermutationen sowie neu Einsprossung von Gefäßen und Immunschwäche kommt es zur Progression bis hin zum Ausbruch eines Multiplen Myelom. Modifiziert nach Rasche L. et al. 2019 [35]. MGUS=Multiple Gammopathie unklarer Signifikanz, SMM=Smouldering Myelom, MM=Multiplles Myelom

### 1.1.5 Klinik und Beschwerden

Das Multiple Myelom bildet sich im Erwachsenenalter im blutbildenden Knochenmark, kann aber prinzipiell alle Knochen im Körper befallen. Die häufigsten Lokalisationen im Skelettsystem sind somit Wirbelkörper (49 %), Schädelkalotte (35 %), Becken (34 %) und Rippen (33 %) [43]. Durch Ablagerungen von Paraproteinen sowie Infiltration der malignen Myelomzellen sind am häufigsten Organsysteme und Organe wie Nieren, Knochen und Immunsystem betroffen [44] [43].

Rote und weiße Blutkörperchen sowie Blutplättchen werden im Knochenmark produziert. Das Multiple Myelom hemmt diese Produktion durch die Proliferation von malignen Zellen. Als Folge bildet sich eine Anämie durch Hemmung der Erythrozytenbildung [44]. Eine vermehrte Infektanfälligkeit entsteht zum einen durch die Reduktion der normal funktionierenden Antikörper (Immunglobulinen) beziehungsweise die vom Myelom produzierten Immunkörper sind funktionsuntüchtig, wodurch keine ausreichende Immunabwehr gewährleistet ist [44]. Zum anderen beeinflussen die Tumorzellen alle Zellen, die bei infektiösen Geschehen aktiv sind (B-Zellen, Dendritische Zellen, T- und NK-Zellen). Zusätzlich steigt auch durch die Therapie das Infektionsrisiko, weswegen Infektionen beim Myelom die Haupttodesursache darstellen [44, 45].

Die erhöhte Blutungsneigung ist durch die zu geringe Bildung von Thrombozyten begründet. Angemerkt sei, dass eine Thrombozytopenie im Zuge der Erkrankung bei sehr aggressiven Stadien auftritt und wahrscheinlich vorwiegend als Nebenwirkung der medikamentösen Therapie anzusehen ist [44]. Ähnliches gilt für die Neutropenie, welche wahrscheinlich durch die immunsuppressive Therapie verursacht wird [44].

Die Erkrankung der Nieren im Zuge der Progression des Multiplen Myelom ist eine schwerwiegende Komplikation. Patienten und Patientinnen mit Niereninsuffizienz haben ein medianes Überleben von weniger als 8.6 Monaten [46]. Eine Nierenbeteiligung kommt in 20-40 % bei neu diagnostizierten Patienten und Patientinnen und bis zu 50 % bei Erkrankten mit einem aktiven Myelom vor [47]. Der Nierenschaden unter der Erkrankung ist vorwiegend verursacht durch toxische Effekte, die von den Myelomzellen produzierten Leichtketten im Serum. Durch Ablagerung in den Tubuli der Niere kommt es zu einem tubulären Schaden und zu Tubulusnekrosen. Als Folge des Tubulusschadens entwickelt sich ein intrarenales Nierenversagen, welches im schlimmsten Falle bereits zum Tod führen kann. Letztlich entstehen durch die Therapie gegen das Multiple Myelom

selbst sowie durch den Gebrauch von nephrotoxischen Substanzen, wie beispielsweise durch Nicht steroidale Antirheumatika, Schädigungen des Nierengewebes [44, 46, 47].

Entscheidend für Morbidität und Mortalität ist der Befall der Knochen. Ungefähr 80 % der neu diagnostizierten Patienten weisen osteolytische Läsionen auf [48]. 60 % der Patientinnen und Patienten haben bei Diagnosestellung Knochenschmerzen [49, 50], 80 % der Patienten und Patientinnen entwickeln pathologische Frakturen im Verlauf der Erkrankung und 90 % der Betroffenen entwickeln im Verlauf der Erkrankung eine Knochenläsion [51].

Das Vorherrschen von Myelomzellen im Knochenmark führt über die Aktivierung der Osteoklasten (Knochenfresszellen) zu einem gesteigerten Knochenabbau und supprimiert gleichzeitig Osteoblasten (Knochenauf- und -umbau Zellen) und somit die Produktion von neuen Knochen [52]. Dadurch entwickelt sich ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko, wovon insbesondere die langen Röhrenknochen, Humeri oder Femura betroffen sind [44]. Betroffene mit Knochenbefall benötigen häufig eine chirurgische Stabilisierung des Knochens und bei Befall der Wirbelkörper eine Vertebroplastie. Hier wird minimalinvasiv eine Stabilisierung des Wirbelkörpers mittels Einbringung von Zement vorgenommen, um einen Kollaps der Wirbelkörper vorzubeugen [53].

Ein Teufelskreis entsteht durch die Freisetzung von Kalzium aus dem gesteigerten Knochenabbau durch osteolytische Läsionen des Multiplen Myelom. Durch das vermehrt anfallende Kalzium nimmt die Niere Schaden, die wiederum weniger Kalzium ausscheidet, was die Hyperkalzämie verstärkt. Zusätzlich wird dieser Teufelskreis durch Immobilität der Patienten meist verstärkt [43] [44].

Ein weiteres gravierendes Problem stellen bei den meisten Erkrankten die Knochenschmerzen dar, welche das vorherrschende Symptom des aktiven Multiplen Myelom sind. Diese bessern sich zwar meist unter Therapie der Grundkrankheit, aber dennoch erfordert eine effiziente Schmerzkontrolle eine spezielle und intensive Therapie [44].

### 1.1.6 Diagnostik

Die Diagnostik des Multiplen Myelom stützt sich im Wesentlichen auf drei Säulen welche folgendes beinhaltet:

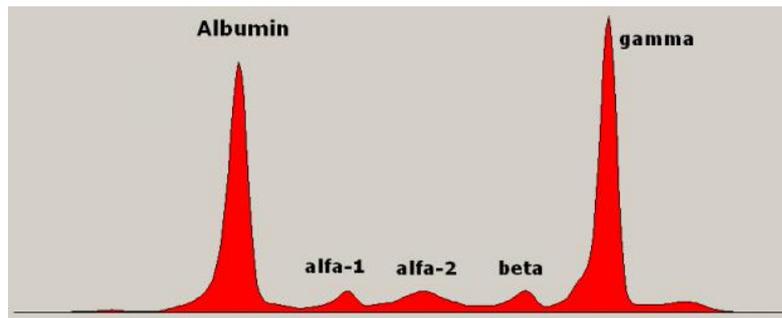
- Labor/Serumuntersuchung, Urin (24-Stundensammelurin)
- Knochenmarkbiopsie/punktion
- Bildgebung

#### Labor

Die Labordiagnostik des Multiplen Myelom umfasst regelmäßige Blutbild- sowie Urinkontrollen. Die Vorstufen des Myelom, die MGUS und das SMM, werden oftmals zufällig durch routinemäßige Untersuchungen des Blutes entdeckt [24]. Das große Blutbild beinhaltet insbesondere den Hämoglobin-Wert (Hb) samt Erythrozytenzahl und -indizes, um eine Anämie aufzudecken, Leukozyten und C-reaktives Protein (CRP), um Infekte nachzuweisen sowie Thrombozyten, um eine erhöhte Blutungsneigung festzustellen [27] [29]. Ebenso wichtig ist eine Messung des Kalziumwertes im Serum um eine Hyperkalzämie frühzeitig zu erkennen und zu therapieren [18].

Proteine wie Albumin und Beta-2-Mikroglobulin sind wichtige Indikatoren des Internationalen Staging Systems (ISS) für die Prognose der Krankheit sowie um die Krankheitsaktivität einschätzen zu können. Dabei kommt es aufgrund der verminderten Fähigkeit zur Eliminierung der Proteine der Niere zu einem Anstieg der Mikroglobuline und gleichzeitig, wegen fehlender Resorptionskapazität, zu einem Eiweißverlust respektive einer Abnahme der Albuminkonzentration. Eine Erhöhung der Laktatdehydrogenase sowie des CRP sind isoliert betrachtet unspezifische Entzündungsmarker, aber dennoch gelten diese als Prognosefaktor für ein schlechteres medianes Überleben [48].

Letztlich ist es essenziell, die Nierenfunktion mittels Urintests zu überprüfen. Serumkreatinin, die Kreatinin-Clearance und die glomeruläre Filtrationsrate gelten als Standards für die Kontrolle der Nierenfunktion [18]. Um die Menge der fehlerhaft produzierten Proteine einschätzen zu können, wird die Gelelektrophorese verwendet, welche bei Erhöhung der Gamma-Fraktion den typischen M-Gradienten bildet (Abbildung 4). Zusätzlich wird für die Typisierung des Multiplen Myelom die Immunfixations-elektrophorese von Blut oder Urin verwendet [37] [24].



**Abbildung 4: Gelelektrophorese des Multiplen Myelom mit M-Gradient** Hier zeigt sich eine typische Immunelektrophorese bei Vorliegen eines Antikörper bildenden Multiplen Myelom. Sichtbar ist ein deutlicher Anstieg in der Gammafraktion der Gelelektrophorese. Ebenfalls typisch wäre eine gleichzeitige Reduktion der Albuminfraktion bei Eiweißverlust über die Nieren. Dies ist hier dezent angedeutet durch eine niedrigere Albumin- als Gammafraktion. Unter freundlicher Genehmigung von Steven Fruitsmaak. Lizenz: CC BY-SA 3.0

### Knochenmarkbiopsie/punktion

Die Knochenmarksbiopsie sowie -aspiration wird zur histologischen Typisierung und Quantifizierung der Multiplen Myelomzellen verwendet [54]. Weitere Verfahren sind die Immunophänotypisierung, Karyotypisierung, Fluoreszenz- in-situ-Hybridisierung (FISH), Gen-Expressions-Profilierung, welche verwendet werden, um genetische Eigenschaften zu entschlüsseln und Risikomutationen zu erkennen. Diese Verfahren sind essenziell, um die Therapie des Multiplen Myelom planen zu können [29].

### Bildgebung

Die Basisdiagnostik im Bereich der Bildgebung stellt das konventionelle Röntgen dar. Es ist schnell durchführbar und eine kostengünstige Bildgebung. Eine Unterscheidung zwischen Osteoporose/Osteopenie, Osteolysen und Frakturen ist durch das Röntgen gut möglich. Auch wird die konventionelle Radiographie als Standardtechnik zur Erfassung der lytischen Läsionen sowie bei der Suche von Knochenproblemen im Zuge der CRAB-Kriterien beim Multiplen Myelom verwendet. Die größte Einschränkung besteht darin, dass erst ab 30 % Zerstörung des Knochens die Läsionen im Röntgen sichtbar werden [45, 55].

Die Computertomographie (CT) ist das Standardverfahren für die Diagnostik des Multiplen Myelom. Wie das Röntgen ist auch die CT schnell durchführbar (weniger als zwei Minuten Dauer), kostengünstig sowie meist gut vor Ort verfügbar. Vorteile bietet die CT durch eine detaillierte und genaue Darstellung von Knochenläsionen, speziell der Kortikalis des Knochens. Für die Planung von Radiotherapie und chirurgischen Eingriffen ist eine Ganzkörper-Low-Dose-CT ebenfalls besser als das konventionelle Röntgen. Nachteilig ist die erhöhte Strahlenbelastung [45] [56].

Die Magnetresonanztomographie (MRT) bietet als Vorteile die fehlende Strahlenbelastung und der Befall von Knochenmark ist im Vergleich zur CT besser darstellbar. Durch Verwendung von Magnetfeldern sind Patienten und Patientinnen mit Metallimplantaten meist ausgeschlossen für eine Diagnostik mittels MRT. Eine weitere Einschränkung besteht darin, dass eine Latenz von neun Monaten besteht, um nach einer Behandlung feststellen zu können, ob die von der Erkrankung betroffenen Bereiche nicht mehr aktiv sind. Meist wird im Zuge der MRT-Bildgebung Gadolinium als Kontrastmittel verwendet, was bei Erkrankten mit eingeschränkter Nierenfunktion nicht oder nur mit größter Vorsicht verwendet werden soll [45, 57].

Bei der Fluordesoxyglucose (FDG) Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird FDG als Marker injiziert, wodurch Myelomzellen den Marker aufnehmen und befallene Bereiche aufleuchten. Die FDG-PET-Diagnostik ist im Speziellen wichtig bei nicht sezernierendem Myelom sowie bei unklaren Urin- und Blutbefunden. Als Bildgebung ist die PET in der Lage, die aktuelle Aktivität von Myelomzellen aufzuzeigen und frühzeitige, noch vor Knochendestruktion, Änderungen festzustellen. Zusätzlich kann die PET extramedulläre Herde entdecken. Die IMWG empfiehlt den Einsatz von PET- Scans für jede Multiple Myelom Diagnostik. Die Kombination aus PET und CT kombiniert deren Vor- und Nachteile [45, 58] [59]. Eine aktuelle Studie von Sandecka V. et al. 2020 weist darauf hin, dass bereits eine Diagnostik mittels PET-Scan bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS Vorteile im Bereich der früheren Diagnose einer möglichen Progression der MGUS zum Multiplen Myelom darstellen könnte [60].

### 1.1.7 Therapie

Ziel der Therapie des Multiplen Myelom ist eine Remission und Verzögerung des Krankheitsverlaufs. Ein kurativer Ansatz ist derzeit nur selten möglich. Vor allem versterben 25 % der neu diagnostizierten Patienten und Patientinnen mit Multiplen Myelom in einem Zeitraum von drei Jahren [61].

Das Therapievorgehen stützt sich auf einige Säulen, die im Folgenden kurz erläutert werden:

(i) Nach individueller Risikoprüfung kommt als Erstlinientherapie eine Induktionstherapie und Hochdosischemotherapie mit Melphalan mit anschließender autologer Stammzelltransplantation in Frage. Voraussetzung hierfür ist ein Alter unter 70 Jahren, das Fehlen von Infekten, ein guter Allgemeinzustand sowie keine schwerwiegenden Komorbiditäten [62, 63].

(ii) Des Weiteren ist eine Erhaltungstherapie notwendig, weil es oft zu Tumorregression und Progression kommt. Hierfür wird Thalidomid, Lenalidomid und Bortezomib als Standarderhaltung und Konsolidierungstherapie verwendet. Speziell Thalidomid und Lenalidomid verbessern das progressionsfreie Überleben, aber nicht die Lebensdauer [64]. Nicht zu vernachlässigen sind dabei die ausgeprägten Nebenwirkungen, welche beispielsweise ein erhöhtes Komplikationsrisiko mit Infektionen, Polyneuropathien, Thrombembolien und Neutropenien nach sich ziehen [64].

(iii) Im Rezidiv ist als Therapie die Option einer erneuten Hochdosischemotherapie und autologen Stammzelltransplantation gegeben. Eine klassische Chemotherapie oder die Gabe von Proteasom-inhibitoren oder Immunmodulatoren ist ebenso möglich [62] [65] [66].

**1.1.8 Biomarker**

Biomarker sind Parameter biologischer Prozesse, die als Indikatoren für Krankheiten dienen [67]. Diese Biomarker werden als biologische Moleküle beim Knochenauf sowie -abbau im Urin und Blut gemessen. Eine Vielzahl dieser Moleküle werden von Osteoklasten, Osteoblasten, Osteozyten produziert oder werden bei dem Abbau von Produkten wie des Cross-Linked Type I Collagen Fiber frei [68]. Einige solcher Biomarker sind wesentlich von Interesse beim Multiplen Myelom und bei der Präkanzerose der MGUS sowie beim SMM. Von Interesse ist unter anderem die Pathogenese der Knochenveränderungen, das frühzeitige Erkennen von Knochenveränderungen sowie um Therapieerfolge und Verlaufskontrollen feststellen zu können. Für die vorliegende Dissertation wurde die Relevanz und der aktuelle Forschungsstand von Dickkopf 1 (DKK1), Sclerostin, Osteocalcin, Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP), Alkalische Phosphatase (AP/ALP), knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP/BALP), Tartrat-resistente alkalische Phosphatase 5b (TRAP5b), Myostatin und N-terminales Telopeptid von Kollagen Typ 1 (NTX) recherchiert. Grundsätzlich sind die erwähnten Biomarker in drei Kategorien einteilbar: (i) Resorptionsmarker des Knochens, welche bei der Resorption von Knochenmaterial messbar sind. (ii) Knochenformationsmarker, welche bei einem Aufbau von Knochenmaterial messbar sind beziehungsweise deren Abbauprodukte. (iii) Regulatoren des Knochenstoffwechsels, welche mittels komplexer Funktionen sowohl in den Auf- als auch Abbau eingreifen können. Eine tabellarische Übersicht bietet Tabelle 6 sowie Abbildung 23. Myostatin ist ein Marker des Skelettmuskels, weswegen dieser sich nicht in der Tabelle wiederfindet.

**Tabelle 6: Knochenbiomarker Übersicht**

Knochen Resorption- marker	Knochen Formationmarker	Regulatoren des Kno- chenstoffwechsels
<u>Kollagen Abbauprodukte:</u> NTX  <u>Osteoklastische Enzyme:</u> TRAP5b	<u>Kollagensynthese Beiprodukte:</u> P1NP  <u>Matrixproteine:</u> Osteocalcin <u>Osteoblasten Enzyme:</u> AP, BAP	<u>Sclerostin</u>  <u>DKK1</u>

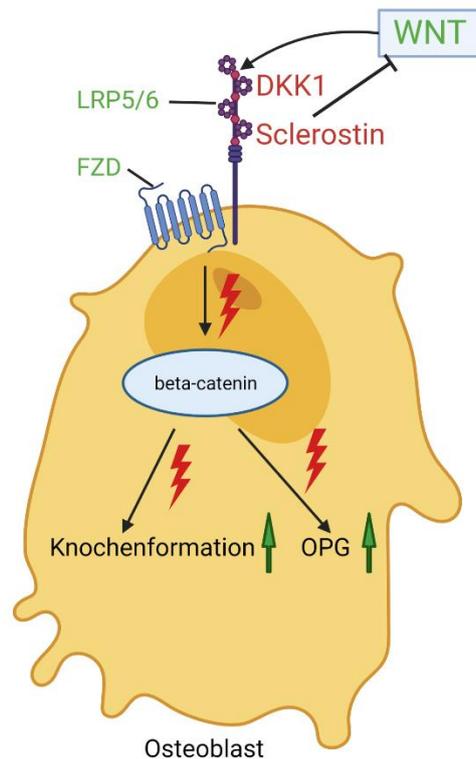
### **1.1.8.1 DKK1**

Dickkopf 1 (DKK1) ist ein Mitglied der DKK-Familie zu welcher DKK1, DKK2, DKK3 und DKK4 hinzugehören. Der am besten untersuchte Biomarker von den vier genannten ist DKK1. DKK1 reguliert beziehungsweise inhibiert den WNT-(Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site) Signalweg, welcher Teil von vielen Zellvorgängen ist. Unter anderem spielt der WNT-Signalweg eine Rolle bei der Pathogenese von Krebs, Knochenerkrankungen, Autoimmunkrankheiten, Diabetes mellitus und Alzheimer [69].

In den Osteoblasten (Knochenauf und -umbau Zellen) im Knochen stimuliert der WNT/ $\beta$ -Catenin-Signalweg die Reifung und das Überleben der Osteoblasten. Dabei geht das sekretierte Glykoprotein WNT gemeinsam mit dem LRP5/6-Rezeptor und dem Frizzled-Rezeptor (FZD) einen Komplex ein, der die Bildung von  $\beta$ -Catenin anregt.  $\beta$ -Catenin steigert die Ausbildung von Osteoprotegrin (OPG) und der Osteoblasten Reifung [70]. Gleichzeitig inhibiert WNT die Osteoklasten (Knochenfresszellen) durch die erhöhte Produktion von OPG [71].

OPG seinerseits schützt den Knochen vor Abbau durch Antagonisierung von Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (RANKL). RANKL ist ein Ligand der auf Osteoblasten zu finden ist und mit der Bindung an seinen Rezeptor Receptor Activator of NF- $\kappa$ B (RANK) die Ausreifung von Osteoklasten fördert und somit den Knochenabbau steigert [72].

DKK1 beeinflusst den Prozess der Knochenformation mit der Bindung an den LRP5/6-Rezeptor, wodurch WNT nicht mehr andocken kann und hemmt somit die Bildung von  $\beta$ -Catenin, was wiederum eine Hemmung der Knochenformation bedeutet (Abbildung 5) [70]. Daraus lässt sich schließen, dass es durch eine Erhöhung von DKK1 zu einer verstärkten Inhibition des WNT-Signalweges und somit zu einer Hemmung der Osteoblastenaktivität und zur Förderung der Osteoklastenreifung kommt. Dies wiederum legt den Grundstein für einen vermehrten Knochenabbau und somit einer schlechteren Knochenqualität.



**Abbildung 5: Pathophysiologie des WNT-Signalwegs** WNT formt mit dem LRP5/6-Rezeptor und dem Frizzled-Rezeptor (FZD) einen Komplex, welcher die Bildung von  $\beta$ -Catenin anstößt. Dies führt zur Ausbildung von OPG und der Osteoblasten Reifung und damit zur Knochenformation. Sclerostin und DKK1 binden an den LRP5/6 Rezeptor, wodurch WNT nicht mehr andocken kann und hemmen somit die Bildung von  $\beta$ -Catenin was wiederum eine Hemmung der Knochenformation bedeutet. FZD=Frizzled Rezeptor, OPG=Osteoprotegrin. Modifiziert nach Maeda K. et al. 2019 [70]

Mittels unterschiedlichster sportlicher beziehungsweise körperlicher Aktivität (High Intensity Interval Training, Plyometrische Übungen, Marathon Lauf) konnte bei mehreren Studien bereits DKK1-Veränderungen im Sinne einer Reduktion der DKK1-Werte verzeichnet werden [73] [74] [75]. Dies legt nahe, dass Auswirkungen, welche positive Effekte auf die Knochenformation aufweisen können, eine DKK1-Reduktion zur Folge haben und vice versa.

In der Studie von Feng et al. 2019 konnte gezeigt werden, dass die DKK1-Expression im Gewebe und Serum von Patienten und Patientinnen mit Myelom im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht war. Die Überlebensrate korrelierte bei hohen DKK1-Werten mit einem kürzeren medianen Überleben. Auch konnte durch neutralisierende Antikörper gegen DKK1 die Proliferationsaktivität der Myelomzellen gedrosselt und damit das Überleben verbessert werden [76]. Zusätzlich kam es bei

Patienten und Patientinnen, die bereits an einem Multiplen Myelom erkrankt waren, zu einer signifikanten Erhöhung von DKK1 Monate vor einem Rezidiv [77].

Wie es durch die oben beschriebene Funktion von DKK1 vermuten lässt, ist vor allem den Knochen betreffend der Biomarker von Bedeutung. Bei Personen mit lytischen Knochenläsionen unter einem Multiplen Myelom sind die DKK1-Serumspiegel signifikant höher als bei Patienten und Patientinnen ohne lytischen Knochenläsionen [78]. Dieser Aspekt wurde sich bereits zu Nutze gemacht, wodurch mittels inhibitorischer Antikörper (BHQ880) in vivo eine Reduktion der Multiplen Myelomzellen im Knochenmark erreicht werden konnte [79]. Auch im Mausmodell konnten durch eine auf Antikörper basierende Inhibition von DKK1 positive Effekte hinsichtlich einer Besserung osteolytischer Knochenläsionen geliefert werden und bei der Erhöhung der Knochendichte und Kontrolle des Wachstums des Multiplen Myelom helfen [80].

Nicht nur beim Multiplen Myelom sind veränderte DKK1-Serumspiegel relevant, sondern auch bei der MGUS gibt es bereits Hinweise, dass DKK1 eine wesentliche Rolle spielen könnte. Diese Hinweise lieferte eine Studie der Mayo Clinic Rochester in der gezeigt wurde, dass bei MGUS-Patienten und -Patientinnen DKK1-Werte um das Zweifache höher waren, als bei der Kontrollgruppe ohne einer MGUS. Zusätzlich zu den erhöhten DKK1-Parametern konnte mittels einer hochauflösenden peripheren quantitativen CT (pQCT) eine signifikante Änderung hinsichtlich einer reduzierten kortikalen Dicke, einer erhöhten endokortikalen Fläche, einer verminderten durchschnittlichen Knochendichte, einer verminderten kortikalen Knochendichte sowie einer verminderten trabekulären Dichte festgestellt werden. Es gab dabei die Überlegung, dass die im Zuge der Studie gemessenen veränderten Knochenparameter möglicherweise als Folge von erhöhten DKK1-Werten und die damit verursachte WNT-Signalweg Inhibition anzusehen sein könnte [81]. Eine deutliche Mikroarchitekturstörung der Kortikalis des Knochens konnte in der Studie von Farr J.N. et al. 2014 bildmorphologisch bei Vorliegen einer MGUS ebenfalls bereits gezeigt werden [3].

### 1.1.8.2 Sclerostin

Sclerostin, als ein Produkt des SOST-Gens, ist ein Glykoprotein und wird hauptsächlich, laut aktueller Lehrmeinung, von Osteozyten produziert [82]. SOST-Gene liegen in jeder Körperzelle vor, so auch in den Nieren, der Leber, dem Herz und Lunge. Die Expression der Gene variiert jedoch in den Geweben. Wobei Sclerostin derzeit noch vorwiegend als Osteozyten spezifisch gilt, findet es sich noch in Osteoblasten, Chondrozyten, Osteoklasten und Zementozyten [83]. Des Weiteren gibt es Daten, dass veränderte Sclerostin-Werte mit Diabetes mellitus, Adipositas und der Nierenfunktion, unabhängig vom Knochenstoffwechselstatus, in Verbindung stehen [84].

Bezüglich der Funktion beim Knochen besitzt, laut derzeitigem Wissenstand, Sclerostin eine ähnliche Wirkweise wie DKK1. Sclerostin inhibiert ebenfalls den WNT-Signalweg durch Bindung an den LRP5/6-Rezeptor und somit die Osteoblastogenese und fördert den Knochenabbau (Abbildung 5) [70]. Somit ist Sclerostin maßgeblich am Knochenstoffwechsel beteiligt [85]. Bei Krankheiten wie van Buchem, wo die Expression von Sclerostin wegen eines genetischen Defektes komplett fehlt, kommt es zu stark übersteigter Knochenbildung. Dies verdeutlicht eindrücklich den Einfluss und das Potenzial des Biomarkers auf den Knochen [86].

Derzeit bestehen noch eine Vielzahl an Unklarheiten bezüglich, wie oben erwähnt, zum einen des Vorherrschens von Sclerostin in verschiedenen Geweben [83], (i) die Existenz einer schlechten Korrelation von gemessenen Sclerostin-Spiegel im Blut und der Proteinexpression im Knochen [87], (ii) als auch zum anderen fragliche Effekte (siehe weiter unten Seite 24) der Sclerostin-Expression nach einer mechanischen Stimulation des Knochens [88].

(i) Interessanterweise ist demnach noch unklar, warum die SOST/Sclerostin-Expression in den Osteozyten nicht immer mit Sclerostin-Spiegel im Plasma korreliert [89]. Sclerostin im Serum ist bei Patienten und Patientinnen mit Osteoporose im Serum erhöht, während die SOST-Boten-Ribonukleinsäure (mRNA) oder Sclerostin-Expression im Knochen paradoxerweise zwischen gesunden und Osteoporose Patienten und Patientinnen gleich ist [89]. Auch steigen mit dem Alter die Sclerostin-Werte im Serum an, hingegen kann bei der Genexpression im Knochen zwischen jungen und alten Personen kein Unterschied festgestellt werden [89]. Verdeutlicht wird damit, dass es womöglich große Schwankungen geben könnte, mit welchen Tests und in welchen

Laboren Sclerostin untersucht sowie ob Serum oder Plasma für die Messung verwendet wird [87, 89].

(ii) Zusätzlich gibt es, wie oben erwähnt, unterschiedliche Beobachtungen über die Sclerostin/SOST-Expression nach mechanischer Beanspruchung. Therapeutisch wird zwar erfolgreich mittels Antikörper (Romosozumab) eine Sclerostin-Hemmung und infolgedessen ein gesteigerter Knochenzuwachs erreicht [90, 91], aber die Ergebnisse einer Sclerostin-Messung sind komplexer. Eine Studie von Macias B. et al. 2013 zeigte, dass je nach Lokalisationsort unterschiedliche Sclerostin-Expressionsmuster messbar sind. So wurde bei einem Experiment mit Ratten im Bereich der Metaphyse nach mechanischer Beanspruchung eine SOST-Herabregulation festgestellt. Gegensätzlich dazu konnte aber diaphysär eine Zunahme der SOST-Expression gemessen werden [88].

Diese uneinheitlichen Messungen decken sich mit jenen in der Literatur, bei welchen sowohl nach sportlicher Aktivität eine Erhöhung (siehe unten) der Sclerostin-Parameter als auch eine Reduktion [73] feststellbar gewesen ist. Demnach ist ein Sclerostin-Anstieg anhand einer Reihe von Publikationen bei verschiedensten Sportarten von Rudern, Radfahren bis Laufen beschrieben worden [92-96].

Laut einer aktuellen Studie von Jürimae J. et al. 2021 wird die Theorie erläutert, dass eine Sclerostin-Ausschüttung von der Intensität beziehungsweise von dem belastungsinduzierten Energieverbrauch abhängig sein könnte [96]. Dies ist durch Erläuterungen von Kurgan N. et al. 2018 erhärtet worden, laut welchen es zu einem Sclerostin-Anstieg während einer erhöhten Belastung als Reaktion beziehungsweise als Versuch des Körpers zum Erhalt der Fettreserven mittels Hemmung des WNT-Signalweges in den Adipozyten kommt [97]. Das Vorhandensein von WNT-Signalwegen in Adipozyten ist bereits von Kim S.P. et al. 2017 beschrieben worden [98].

Obwohl beim Multiplen Myelom hohe Sclerostin-Werte mit einem fortgeschrittenen Progress der Krankheit, einem erhöhten Frakturrisiko, einem kürzeren medianen Überleben und einem schlechteren klinischen Staging korrelieren, ist die Datenlage für MGUS sowie der Knochendichte oder der Knochenstoffwechselfparameter teils noch unklar [87]. Derzeit kann aber von erhöhten Sclerostin-Werten bei einem Multiplen Myelom als Zeichen der fortgeschrittenen Knochenerkrankung gegenüber von einer MGUS oder einem SMM ausgegangen werden [99].

### **1.1.8.3 P1NP**

Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid (P1NP) wird bei der Bildung von Typ I Kollagen von Osteoblasten sezerniert und in die Knochenmatrix eingebaut. Kollagen Typ I ist das am häufigsten vorkommende Kollagen im mineralisierten Knochen. Im Knochen wird Prokollagen von den Osteoblasten gebildet. Diese Vorstufen des Kollagen I enthalten kurze Signalsequenzen, das Amino-Terminales Propeptid und Carboxy-Terminales Propeptid (P1NP). Bei der Knochenbildung werden durch Enzyme (Proteinasen) diese Propeptid-Sequenzen abgelöst und zirkulieren im Blut. Die Konzentration der messbaren Propeptide gilt als Parameter für den Kollagen Typ I-Aufbau und ist somit in der Theorie äquivalent für den Knochenaufbau [100].

In anderen Geweben wie Haut, Blutgefäße, Knorpel und Sehnen kommt es auch zur Bildung von Kollagen Typ I Propeptide, welche aber einen wesentlich langsameren Umsatz als im Knochen aufweisen und aufgrund dessen einen wesentlich geringeren Beitrag zur Gesamtheit des P1NP-Spiegels leisten [101].

P1NP gilt als einer der sensitivsten Marker für die Knochenbildung und wird deswegen hauptsächlich bei der Überwachung unter knochenaufbauenden und antiresorptiven Therapien bei Osteoporose sowie zur Feststellung des Frakturrisikos verwendet [102, 103] [104]. Für die Detektion und Überwachung von P1NP stehen präzise und reproduzierbare automatisierte Assays zur Verfügung [105].

P1NP ist als Progressionsmarker bei dem Übergang einer MGUS ins Multiplen Myelom womöglich von wesentlicher Bedeutung. Eine Follow-up Studie mit 241 Patienten und Patientinnen von der Abteilung für Onkologie der Universität Krems zeigte eindruckliche Ergebnisse, dass die Konzentration von P1NP bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS signifikant stieg, bei welchen die MGUS zum Multiplen Myelom transformierte. Des Weiteren wurde festgestellt, dass bei Patienten und Patientinnen mit einer stabilen MGUS demnach keine Änderungen im P1NP-Spiegel verzeichnet wurden [106]. Somit schürt sich der Hinweis, dass eine Erhöhung der Konzentration von P1NP womöglich nicht nur mit einem positiven Knochen-Turnover zusammenhängt.

Äquivalent wurde bei Studien mit postmenopausalen Frauen aufgeführt, dass unter Raloxifen-Therapie die zirkulierenden P1NP-Werte sanken und korrelierend mit dem Abfall von P1NP als prognostischer Marker sich das vertebrale Frakturrisiko damit ebenfalls reduzierte [107]. Eine Raloxifen-Therapie führt zur Verbesserung der Knochendichte sowie zur Reduzierung des kumulativen Risikos neue vertebrale Frakturen zu erleiden [108, 109].

Auch korrelieren erhöhte P1NP-Werte im Serum bei Brust- und Prostatakrebs mit einem kürzeren Intervall bis zum Auftreten von für Knochenmetastasen und einer durchschnittlich geringeren Überlebensdauer [110, 111].

#### **1.1.8.4 AP und BAP**

Die alkalische Phosphatase, kurz ALP oder AP (für die Knochen spezifische Alkalische Phosphatase – BALP oder BAP), ist ein Enzym, welches Phosphatgruppen von Proteinen, Nukleotiden und Alkaloiden entfernt (Dephosphorylierung), anders ausgedrückt es hydrolysiert Phosphorsäureester. Wie es der Name bereits beinhaltet, arbeitet die AP am effektivsten unter alkalischen Bedingungen. Beinahe alle Lebewesen, mit Ausnahme von einigen Pflanzen, weisen eine AP auf [112].

Beim Menschen sind vier Isoenzyme der AP bekannt: „Tissue-nonspecific Isozyme“ (TNAP) vorkommend in Leber, Knochen und Niere; Alkalische Phosphatase vom Intestinalen Typ (IAP) vorwiegend im Dünndarm vorhanden; Alkalische Phosphatase vom Plazenta Typ (PAP) im Synzytiotrophoblasten vorherrschend; und die Alkalische Phosphatase Plazenta-Like auch unter „Germ Cell AP“ bekannt, vorwiegend in den Hoden zu finden [113].

Spezifisch für den Knochen gilt die BAP, welche als Marker für Osteoblasten bezogene Stoffwechselprozesse fungiert [114]. Für die BAP sind drei Isoformen (B/I, B1 und B2) bekannt, welche im Serum sowie Knochen von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen sowie bei Personen mit Knochenerkrankungen vorkommen [115].

Die wesentliche Hauptaufgabe der BAP ist es, während des Mineralisationsprozesses inhibitorische Polyphosphate zu inhibieren, vor allem das am meisten für die Inhibition der Kalzifikation verantwortliche anorganische Pyrophosphat [116, 117]. Anorganisches Pyrophosphat inhibiert die Bildung und das Wachstum von Hydroxyapatit-Kristallen, welche für die Stabilität des Knochens maßgeblich verantwortlich sind [118].

Erhöht ist die AP unter anderem bei Frakturen [112] sowie bei gastrointestinalen Geschehen [119]. Nachteilig bei der Bestimmung der AP ist im Vergleich zur BAP die große Interferenz bei Änderungen der Serumwerte bei Vorliegen von Frakturen und bei einem gleichzeitigem Vorliegen von Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes beziehungsweise bei hepatobiliären Pathologien [119]. Hingegen von Vorteil der BAP ist eine Unabhängigkeit von der zirkadianen Rhythmik sowie eine fehlende Ausscheidung über die Nieren, was Messungen bei Vorliegen einer Niereninsuffizienz ermöglicht [120][121].

Obwohl die BAP als Knochenformationsmarker gilt, gibt es zahlreiche Hinweise, dass erhöhte BAP-Werte mit erhöhtem Frakturrisiko [122], Knochenschmerzen [123], dem Vorliegen von lytischen Knochenläsionen [123] und Metastasen [120] sowie dem Auftreten von Osteoporose [122] in Verbindung stehen. So konnte gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Frauen mit erhöhten BAP-Werten ein erhöhter Knochen turnover vorliegt und ein erhöhtes Frakturrisiko besteht [122]. Unter Therapie gegen Osteoporose konnte eine Senkung der BAP und damit eine Senkung des Frakturrisikos verzeichnet werden [124].

Auch mittels Ganzkörpervibrationstraining kann die Knochenformation beeinflusst werden, was eine Studie aus den USA aus dem Jahr 2015 zeigte. Hier konnte nach dem Training mit Vibrationsplatten eine ansteigende BAP gemessen werden [125].

Uneindeutig ist die Lage bezüglich der MGUS. Zum einen gibt es Hinweise auf einen gestörten Knochen turnover, der mit BAP-Veränderungen korreliert [126], zum anderen zeigt sich kein einheitliches Ergebnis mit zudem unklarer prognostischer Bedeutung bei der Ermittlung der BAP-Konzentration bei einer MGUS [127].

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass ein Anstieg oder ein Abfall der BAP nicht zwangsläufig mit einem katabolen oder anabolen Knochenmilieu zusammenhängt. Eine Veränderung des BAP-Spiegels zeigt lediglich eine Veränderung der Knochenformation beziehungsweise eine Aktivität hin zur Osteoblastenaktivität.

#### **1.1.8.5 TRAP5b**

TRAP, ausformuliert Tartrate-Resistant-Acid-Phosphatase, besteht im Serum aus zwei Isoformen 5a sowie 5b. Beide unterscheiden sich im Wesentlichen durch verschiedene pH-Optima von 5,0 und 5,8. Das Isoenzym 5a wird vor allem von Makrophagen und dendritischen Zellen sezerniert [128] [129].

Bei TRAP5b handelt es sich um einen Aktivitätsanteil der sauren Phosphatase, welcher überwiegend aus den Osteoklasten und in geringerem Maße aus Thrombozyten und Erythrozyten stammt. TRAP5b ist als quantitative Messgröße für die Knochenresorption nutzbar [130] [131]. Dabei korreliert die TRAP-Sekretion von Osteoklasten mit resorptivem Verhalten und nicht beispielsweise mit dem Zelltod [132].

Vorteilhaft bei der Messung von TRAP5b ist unter anderem, dass die Serumkonzentration nicht durch Essenseinnahme, Leber- oder Nierenprobleme beeinflusst wird [133]. Ebenfalls vorteilhaft ist die hohe Sensitivität und gute Spezifität im Vergleich zu anderen Biomarkern [134].

Bei Kindern sowie bei verschiedenen Krankheiten wie Hyperparathyreoidismus, Osteoporose, Morbus Paget, Brustkrebs und Tumoren mit Knochenmetastasen konnten erhöhte TRAP-Werte festgestellt werden [135] [136]. Ebenso weisen Patienten und Patientinnen mit Multiplem Myelom mit aktiven Knochenbeschwerden erhöhte TRAP5b-Spiegel gegenüber jenen ohne aktive Knochenbeschwerden auf [137].

TRAP5b, ebenfalls erhöht bei postmenopausalen Frauen, ist ein guter Indikator, um eine postmenopausale Osteoporose bei Frauen zu identifizieren [133].

Auch zeigte sich interessanterweise eine Reaktion der TRAP5b-Serumwerte auf Training mit Vibrationsplatten bei jungen Frauen sowie bei jungen Männern. Zuerst kam es zu einer Erhöhung der TRAP5b-Werte und anschließend zu einer Abnahme [125, 138].

Letztlich haben Patienten und Patientinnen mit einer MGUS im Vergleich zum Multiplen Myelom erniedrigte TRAP5b-Spiegel. Dennoch gibt es in Hinblick auf andere Biomarker Hinweise, dass eine erhöhte Osteoklastogenese bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS bereits vorhanden ist, die zu einer erhöhten Knochenresorption führt, dies aber vom normalen Knochen noch kompensiert wird [139].

### **1.1.8.6 Osteocalcin**

“Bone  $\gamma$ -Carboxylglutamic acid containing protein”, kurz Osteocalcin, ist ein 1975 in Hühnern und Schweinen entdecktes Peptidhormon [140]. Osteocalcin wird im Knochen durch Osteoblasten gebildet und bindet Hydroxylapatit und Kalzium [141].

Damit gilt Osteocalcin als Marker für Knochenauf- sowie -umbau und inhibiert die Mineralisierung des Knochens [142]. Bei Mäusen, denen die für die Osteocalcin-Herstellung benötigten Gene (OG1 und OG2) gelöscht wurden, konnte ein übermineralisierter und überschießender, aber gleichzeitig brüchiger Knochen ähnelnd der Osteopetrose, festgestellt werden [143].

Neben der Knochenregulation gilt Osteocalcin derzeit noch als Stoffwechselprodukt, welches den Zucker- und Fetthausalt sowie die männliche Fertilität und die Gehirnentwicklung beeinflusst [144] [145] [146]. Diese Stellung als Hormon und dessen Einfluss auf den Zucker- und Fetthausalt sowie Testosteronsynthese und Muskelmasse ist laut aktueller Studienlage aber fragwürdig. Gemäß Moriishi T. et al. 2020 ist Osteocalcin notwendig für die Ausrichtung der Apatitkristalle im Knochen, womit eine bessere Knochenqualität und -stärke erzielt wird, aber dient laut dessen publizierten Daten nicht als Hormon. So zeigten Osteocalcin-defiziente Mäuse durch die Löschung der Osteocalcin-Gene *Bglap* und *Bglap2* keine Dysregulation des Zuckerhaushalts, der Testosteronsynthese oder der Muskelmasse [147].

Ähnliche Ergebnisse lieferte eine Studie von Komori T. et al. 2020 [148]. Grundsätzlich ist die Physiologie von Osteocalcin im Vergleich zwischen Maus zu Mensch kritisch zu betrachten, weil bei Menschen lediglich ein Osteocalcin-Gen *Bglap* identifiziert werden konnte, hingegen bei Mäusen ein Cluster an Osteocalcin-Genen vorherrscht, welcher aus *Bglap*, *Bglap2* und *Bglap3* besteht [148].

Osteocalcin zeigt uneinheitliche Ergebnisse bezüglich eines Anstiegs beziehungsweise eines Abfalls der Serumwerte bei Training mit Vibrationsplatten. Bei unterschiedlichen Patienten- und Patientinnenkollektiven (jugendliche Schwimmer, übergewichtige Jungen, Kinder mit Übergewicht, präpubertierende Jungen, ältere Personen) wurde bei einem Teil ein Rückgang der Osteocalcin-Werte gemessen. Bei einem anderen Teil hingegen konnte keine Änderung verzeichnet werden [149-153].

Das Multiple Myelom betreffend ist im Serum Osteocalcin erniedrigt bei Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenen Krankheitsstadien und ausgedehnten Knochenläsionen mit beeinträchtigter Knochenformation. Im Gegenteil dazu sind Osteocalcin-Spiegel im Serum normal oder sogar erhöht bei frühen Krankheitsstadien und bei Erkrankten mit weniger aggressiven oder keinen offensichtlichen Knochenleiden [154] [155] [156] [123, 157].

#### **1.1.8.7 NTX**

N-Terminal Crosslinked Telopeptide of Type I Collagen, kurz NTX, ist ein seit 1990 anerkannter im Serum sowie im Urin messbarer Knochenresorptionsmarker [158]. NTX sind Peptide, die bei dem Untergang von Kollagen I frei werden. Kollagen I ist ein wichtiger Bestandteil der Extrazellulärmatrix und kommt in Knochen, Knorpel, Sehnen und Bändern vor [159].

Mithilfe eines monoklonalen Antikörpers, welcher spezifisch für ein N-terminales Epitop ist, kann NTX im Körper gemessen werden [159, 160]. Verwendung findet die Messung von NTX bei der Feststellung der antiresorptiven Therapie bei postmenopausalen Frauen, bei Patienten und Patientinnen mit Osteoporose sowie bei Patienten und Patientinnen mit Morbus Paget [161].

Eine Untersuchung mit gesammeltem Urin ist vor dem Klinikbesuch möglich, was einen Routineeinsatz bequemer gestaltet [158].

Nachteilig bei der Bestimmung von NTX ist, dass es starken Schwankungen ohne physiologische Intervention unterliegen kann. So kann es vorkommen, dass NTX-Spiegel um 50 % im Verlauf eines Tages sinken, ohne vorheriger Intervention oder Behandlung [162].

Bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS konnte bereits durch diverse Studien, als Folge der erhöhten Knochenresorption, eine Erhöhung der Kollagen Typ I Abbauprodukte nachgewiesen werden [126, 163, 164]. Auch kommt es bei Vorliegen eines Multiplen Myelom zu erhöhten NTX-Werten. Es besteht dabei eine starke Korrelation zwischen den gemessenen NTX-Werten im Urin und einem erhöhten Risiko zur Progression des Knochenleidens. Nachteilig bei der Messung ist derweilen der Aspekt, dass NTX renal eliminiert wird und es bei Vorliegen eines Multiplen Myelom vielfach zu einer renalen Dysfunktion kommt. Dennoch gibt es laut IMWG auch bei bestehen dieses Nachteiles ein großes Potenzial NTX, als Biomarker, beim Multiplen Myelom in Betracht zu ziehen [165].

Einheitliche Ergebnisse bezüglich postmenopausalen Frauen unter Training mit Vibrationsplatten lieferten zwei Studien, von welchen Erstere eine Reduktion von NTX um knapp 35 % [166] und Zweitere um 47-50 % verzeichnen konnte [167]. Angemerkt sei jedoch, dass diese ähnlichen Ergebnisse trotz stark unterschiedlicher Methodik erzielt wurden. Bei der Untersuchung mit Veränderungen um 35 % des Parameters wurde dreimal wöchentlich für 20 Minuten trainiert, bei der anderen Studie dauerte das Training lediglich vier Minuten und fand nur einmal pro Woche statt [166, 167]. Generell kann bezüglich NTX-Veränderungen durch den Einfluss sportlicher Aktivität festgehalten werden, dass es sich tendenziell um einen Indikator für die Aktivität des Knochenumbaus handelt, anstatt dass rein die Knochenresorption wieder gespiegelt wird [168, 169].

#### **1.1.8.8 Myostatin**

Myostatin (auch bekannt als Growth Differentiation Factor 8 – GDF8) ist ein Protein, welches fast ausschließlich in Zellen des Skelettmuskels exprimiert wird und zur TGF- $\beta$  Superfamilie von Wachstums- und Differenzierungsfaktoren gehört. Physiologisch fungiert Myostatin als negativer Regulator für die Skelettmuskelmasse [170]. Bei Tieren wie Hunden, Belgian Blue und Piedmontese Rinder sowie Schafen mit natürlicher Mutation und somit fehlerhafter Funktion des Myostatin-Gens, kommt es zu sehr eindrücklichen Bildern (Abbildung 6) mit stark übersteigertem Muskelwachstum [171-173].



**Abbildung 6: Belgian Blue** Das Bild zeigt eindrücklich das übersteigerte Muskelwachstum eines Belgian Blue Rindes. Dieses Muskelwachstum ist auf ein Fehlen oder eine Funktionsstörung des Myostatin-Genes dieser Rinderrasse begründet. Unter Verwendung mit freundlicher Genehmigung von Simon Noppen [174]

Zusätzlich zum hemmenden Effekt auf die Muskulatur beeinflusst Myostatin auch den Knochen. Dabei wirkt es supprimierend auf die Osteoblasten Reifung [175], fördert die Osteoklasten Reifung und damit die Knochenresorption [176]. Diese Wirkung wird über verschiedene Knochenregulatoren gesteuert. Unter anderem induziert Myostatin die Expression von DKK1, Sclerostin und RANKL, was zu den katabolen Stoffwechsellagen des Knochens führt [177].

Im Mausmodell konnte durch Injektion von Myostatin der Knochenaufbau gehemmt und die Knochenresorption gesteigert werden. Mit neutralisierenden Antikörpern gegen Myostatin wurde schließlich neue Knochenbildung angeregt und der Knochenabbau gestoppt [178]. Vielversprechende Ergebnisse konnten bei der Osteoporose Therapie unter Multiplem Myelom leidenden Patienten mittels Sotatercept, einem Myostatin-Inhibitor, erzielt werden. Bei Gabe von Sotatercept, über einen Zeitraum von vier Monaten, kam es zu einer signifikanten Erhöhung der Knochendichte sowie einer Erhöhung der BAP [179].

## **1.2 Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz und Smouldering Myelom**

Die vorliegende Doktorarbeit stützt sich im Speziellen auf Patientinnen und Patienten mit einer MGUS und einem SMM deshalb werden diese beiden Unterformen noch kurz in einigen Bereichen detaillierter dargestellt beziehungsweise nochmals in einigen Punkten wiederholt. Ein spezieller Fokus liegt auf der Pathologie des Knochens, die im Zuge der beiden Erkrankungsentitäten auftritt.

Die MGUS ist eine Plasmazellerkrankung, die als Präkanzerose des Multiplen Myelom gilt [26]. Dabei bestehen bei Vorherrschen einer MGUS drei relevante diagnostische Parameter: (i) das Vorhandensein von monoklonalen Paraprotein im Serum unter 30 g/l, (ii) die Proliferation von klonalen Plasmazellen im Knochenmark unter 10 % der Gesamtzellen und (iii) keinen Präsenz von typischen Endorganschäden, die bei einem Multiplen Myelom vorkommen würden [27]. Bei einem Vorherrschen von M-Protein über 3 g/l, mehr als 10 % Plasmazellen im Knochenmark sowie bei einem Fehlen der CRAB-Kriterien wird von einem SMM gesprochen [26, 27].

Die Prävalenz der MGUS steigt mit zunehmendem Alter. Das mediane Alter bei Diagnosestellung beträgt circa 70 Jahre [180]. Die MGUS betrifft 3.2 % der über 50-jährigen Personen. Dieser Wert steigt an auf 8.9 % der über 85-jährigen Patienten und Patientinnen [25]. Oftmals wird eine MGUS zufällig bei Untersuchungen für andere Krankheiten oder Komorbiditäten beziehungsweise bei Routineuntersuchungen des Blutes und Altersvorsorgeuntersuchungen diagnostiziert [181]. Die Häufigkeit des Auftretens variiert bei unterschiedlicher Herkunft. Studien in den USA haben gezeigt, dass eine MGUS dreimal häufiger bei Afroamerikanern auftritt als bei Kaukasiern [21].

Verschiedene Mechanismen stehen im Verdacht bei der Entstehung einer MGUS verantwortlich zu sein. Dazu gehören Zytogenetische- sowie Knochenmarksveränderungen und chromosomale Translokationen. Translokationen sind häufig und betreffen oft Chromosomen-Regionen der Gene, die für die Transkription von schweren Ketten der Immunglobuline verantwortlich sind. Am häufigsten tritt die Translokation  $t(11;14)(q13;q32)$  auf, die bei 25 % der Patientinnen und Patienten mit einer MGUS vorkommt [182, 183].

Obwohl unter einer MGUS per definitionem keine Endorganschäden vorliegen, bestehen in einigen Bereichen erhöhte Komplikationsraten. Diese betreffen den Knochen, das Immunsystem, die Nieren, das Nerven- und Blutsystem [8].

Unter einer MGUS ist das Risiko von Osteoporose und Skelettfrakturen deutlich erhöht. So wurde bei der Studie von Kristinsson S. Y. et al. 2010 bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, ein 1.7-fach erhöhtes Risiko nach fünf und zehn Jahren Follow-up Untersuchung festgestellt, Frakturen zu erleiden [10]. Die Knochenmineraldichte betreffend, weisen 20 % der Patienten und Patientinnen mit einer MGUS eine normale Knochendichte auf, 53.8 % haben eine Osteopenie und 26.2 % leiden unter Osteoporose. Dabei weisen verständlicherweise Erkrankte mit geringerer Knochendichte zusätzlich mehr Wirbelkörperfrakturen auf [184].

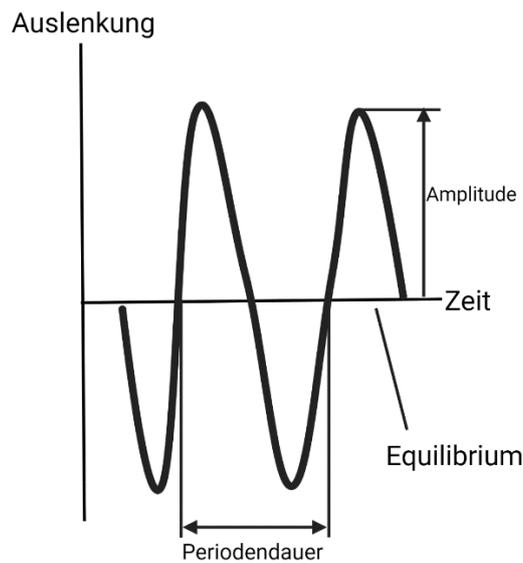
Vermutet wird, dass alle Patienten und Patientinnen unter einem erhöhten Frakturrisiko stehen, weil keine signifikanten Unterschiede betreffend verschiedener Immunglobulin-klassen sowie bei der Höhe des M-Proteins festgestellt werden konnten. Auch Personen, die als Patienten und Patientinnen mit niedrigem Risiko eingestuft werden, betrifft das erhöhte Frakturrisiko. Veränderungen im Knochenmetabolismus, eine Verringerung der Knochendichte und eine Osteoporose stehen in engstem Bezug als Risikoverursacher [10] [185].

Erkrankte, die unter einer MGUS leiden, haben zudem eine signifikant erhöhte kortikale Porosität [3] und eine geringere trabekuläre Dichte, was die Knochenbeschaffenheit beeinflusst und somit möglicherweise das oben beschriebene erhöhte Frakturrisiko erklärt. Auch konnte eine erhöhte Konzentration an DKK1 und Makrophagen Protein 1- alpha festgestellt werden, was die Osteoklasten-Funktion induziert und somit die Knochenqualität schwächt [81]. Zusätzlich besteht eine Vielzahl an Veränderungen die Biomarker betreffend (siehe Kapitel 1.1.8).

### 1.3 Vibrationsstimulation/Vibrationsplattentraining

#### Definition von Vibration und Typen der Vibrationsplatten

Vibration ist ein mechanischer Stimulus, der sich durch eine oszillierende Bewegung charakterisiert. Die Parameter, welche die Stärke der oszillierenden Bewegung festlegen, sind Amplitude (maximaler Ausschlag in mm gemessen vom „Equilibrium“) und Frequenz (Wiederholungen pro Minute - Einheit Hertz (Hz)) [186] (Abbildung 7).



Sinusförmige Vibrationswelle

**Abbildung 7: Sinusförmige Vibrationswelle** Der Abbildung ist der „Aufbau“ einer sinusförmigen Vibrationswelle zu entnehmen, mit dem maximalen Ausschlag (Amplitude), der Zeitachse (Equilibrium) sowie einer kompletten Schwingung (Periodendauer). Die Schwingungen pro Minute geben die Frequenz [Hz]. Modifiziert nach Rauch F. et al. 2010 [187].

Der menschliche Körper ist täglich und in vielen Sportarten wie Fußball, Handball, Basketball et cetera mechanischen Vibrationen ausgesetzt. Vibrationen kommen bei einfachen Aktivitäten wie Gehen und Laufen vor, oder grundsätzlich betrachtet, durch die Kraft, mit welcher der Körper mit den Füßen auf dem Boden aufsetzt [188]. So entstehen bei allen sportlichen Aktivitäten, während welcher der Körper mit externer Umgebung in Kontakt tritt, Vibrationen und Oszillationen im Gewebe des Körpers [186].

Vibration scheint die Knochenformation zu begünstigen sowie die Knochenresorption zu hemmen. Dies wurde bereits durch diverse Studien im Mausmodell bestätigt [189] [190]. Wie genau es zu dieser positiven Knochenantwort kommt, ist jedoch noch unklar.

Judex et Rubin 2003 kamen zu der Annahme, dass es grob gesehen drei verschiedene Hauptpunkte in Bezug auf die Verarbeitung von Vibrationsstimulation des Knochens und der Muskulatur gibt. Ausgehend von der Vibrationsstimulation über die Füße wird die Vibration in das Skelett übertragen. (i) Hier kommt es zu einem direkten Stimulus der Knochenzelle. Des Weiteren kann die Muskulatur aktiviert werden, wobei zum einen (ii) die Muskelkontraktion einen Stimulus des Knochens darstellt, zum anderen der Muskel mittels Kontraktion an Masse sowie an Stärke gewinnt und schlussendlich (iii) den Knochen höheren Kräften aussetzt [191].

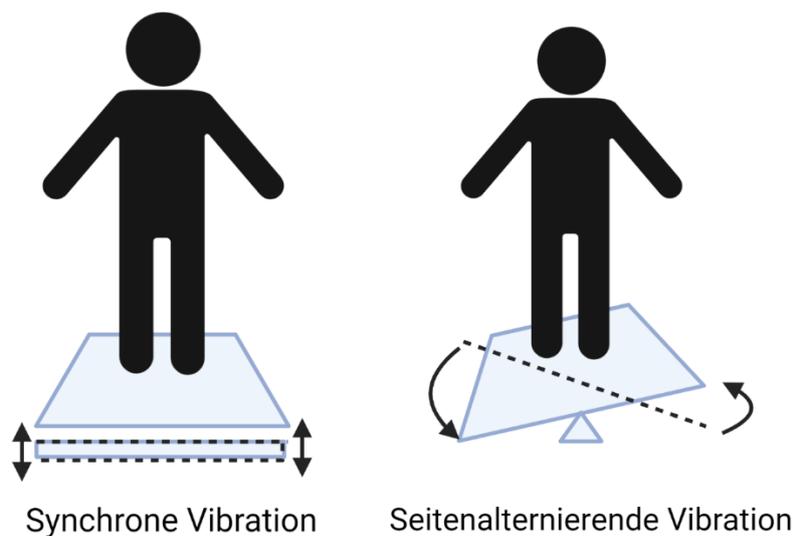
Stochastische Resonanz konnte in biologischen Systemen wie dem Menschen beobachtet werden. In diesem Fall von stochastischer Resonanz wird durch das Hinzufügen von Geräuschen (Vibration) bei einer Belastung (Rauschen) die Antwort (osteogene Reaktion) auf ein schwaches Signal (Wachstumsreiz) verstärkt, welche als Reaktion bei nicht linearen Systemen (Menschen) auftritt. Daraus abgeleitet, schlugen Tanka et al. 2003 vor, dass mittels Vibration während einer Belastung die Knochenformation angeregt werden kann [192].

Dabei wurden im Mausmodell mit drei unterschiedlichen Belastungsschemata die Effekte auf den Knochen gemessen [192].

„Das simulierte Trainingsprogramm induzierte eine neue Knochenbildung auf der periostalen Oberfläche der Ulna, jedoch verstärkte die Hinzufügung von Vibrationsgeräuschen beim Training die osteogene Reaktion um fast das Vierfache. Vibrationen alleine hatten keinen Einfluss auf die Knochenbildung. Es wurde gefolgert, dass das Hinzufügen von Vibrationen geringer Stärke die Knochenbildung als Reaktion auf die Belastung stark verbesserte, was auf einen Beitrag der stochastischen Resonanz bei der osteogenen Reaktion schließen lässt.“ [192].

Beim Training mit Vibrationsplatten stehen hauptsächlich zwei verschiedene Arten an Vibrationsplatten zur Verfügung. Bei seitenalternierenden Vibrationsplatten wird die Bewegung abwechselnd auf den rechten und linken Fuß übertragen. Bei synchron funktionierenden Platten werden dauerhaft Vibrationen mittels vertikaler Höhenänderung auf beide Füße gleichzeitig übertragen (Abbildung 8).

In der Studie für diese Doktorarbeit kamen Vibrationsplatten mit einer seitenalternierenden Funktion zum Einsatz. Eine dritte Art der Vibrationsplatte ist in Erprobung, welche zufällig Bewegungen horizontal und vertikal ausführt. Zum Zeitpunkt der Recherche gab es wenige Studien dazu [193].



**Abbildung 8: Unterschiedliche Typen von Vibrationsplatten** Es zeigen sich die zwei häufigsten Typen an Vibrationsplatten. Links zu sehen ist eine synchron arbeitende Vibrationsplatte mit lediglich vertikaler gleichmäßiger Höhenänderung. Rechts ist eine seitenalternierende Vibrationsplatte dargestellt, welche, wie der Name impliziert, abwechseln eine Kippung links sowie rechts vornimmt. Modifiziert nach Rauch F. et al. 2010 [187].

Unterschieden kann zudem noch zwischen Niedrig- und Hoch-Intensität-Vibrationsplatten werden. Dabei kommt es laut Theorie im Mausmodell bei Niedrig-Intensität-Vibrationsplatten, bei einer Frequenz von circa 20-30Hz, zur besten osteogenen Reaktion [194, 195]. Hoch-Intensität-Vibrationsplatten hingegen entstammen der Idee der Knochenverbesserung über muskuläres Training. Dabei wird der Knochen weniger über die Vibration, als über das muskuläre Trainingsfeedback zum Wachsen angeregt [196]. Die Vibrationsplatten, welche in der Studie für diese Doktorarbeit verwendet wurden, entsprechen jenen der Hoch-Intensität-Vibrationsplatten.

### Stellenwert von Vibration bei Osteoporose und Frakturen

Durch die immer älter werdende Population und die damit verbundenen gesundheitlichen Probleme, speziell bei einer verminderten Knochendichte, steigen die Kosten für die gesamte Gesellschaft. Etwa 200 Millionen Menschen weltweit leiden unter Osteoporose [197].

Als Hauptkomplikation der Osteoporose ist die Fraktur beschrieben, die zu einer signifikant erhöhten Mortalität und Morbidität sowie zu einer Verringerung der Lebensqualität führt. Die direkten Kosten von osteoporotischen Frakturen für das Gesundheitssystem in der EU wurden im Jahre 2000 auf 32 Millionen Euro geschätzt. Dieser Wert soll sich bis 2050 verdoppeln [197].

Ziel des Trainings mit Vibrationsplatten wäre neben vielen anderen positiven Effekten auf die Gesundheit vor allem die Verbesserung der Knochendichte und die damit verbundene Reduktion des Frakturrisikos und Verringerung der Kosten auf die Gesellschaft.

### Anwendungsbereich von Vibrationsplattentraining und erste Erfolge

Interessante Ergebnisse konnten mit Vibrationsplattentraining bereits im Bereich von immobilen Patienten und Patientinnen sowie im Bereich der Luft- und Raumfahrt erhoben werden. Vibrationstraining wurde demnach bereits bei Astronauten beziehungsweise generell bei Raumfahrtmissionen angewandt, um Muskel und Knochenschwund vorzubeugen [188] [198]. Bei Bettlägerigkeit kann mittels Vibrationsstraining einem Knochenverlust durch Hemmung der Knochenresorption sowie Förderung von Knochenformation entgegengewirkt werden [199].

Zusätzlich ist ein Effekt auf die Muskulatur beschrieben, wie mittels Vibrationstraining einer Muskelatrophie bei langer Bettlägerigkeit, beispielsweise der Wadenmuskulatur, entgegengewirkt werden kann [198].

Auch die Oberschenkelmuskulatur, genauer die Knie-Extensoren, kann von Vibrationsplattentraining profitieren und bei längerer Immobilität damit einem Muskelschwund entgegenwirken [200].

Bei Kindern konnten ebenso erstaunliche Ergebnisse mittels Ganzkörpervibration erhoben werden. In der Studie von Rona J. Mogli P. et al. 2016 wurde ein signifikanter Knochenzuwachs bei Kindern, die unter Krebs gelitten hatten und somit eine erniedrigte Knochendichte aufwiesen, gemessen werden [201].

Auch sind bei postmenopausalen Frauen positive Effekte auf den Knochen durch Ganzkörpervibrationstraining beschrieben. So ist eine Erhöhung der Knochendichte bei postmenopausalen Frauen im Alter von 65 Jahren durch Training mit Vibrationsplatten möglich [202, 203] [204] [205] [206].

#### Effekte des Trainings auf den Körper

Bei Vibrationsplattentraining kommt es zu einer stärkeren Muskulatur der Beine und Zunahme der Kraft, welche womöglich auf eine erhöhte neuromuskuläre Aktivierung während des Trainings zurückzuführen sind [207].

Mittels Meta-Analysen von Studien zu Vibrationsplattentraining konnte die Erkenntnis erbracht werden, dass durch Übungen unter Vibration eine deutlich signifikante Steigerung der Muskelkraft induziert werden kann [208].

Durch Ganzkörpervibrationstraining ist eine deutliche Verbesserung der Sprungkraft, der Knie-Extensor-Muskeln und der postduralen Stabilität nach einem Schlaganfall beschrieben [209]. Unter dem Training mit Vibrationsplatten kommt es zur Ausschüttung von anabolen Hormonen, wie Wachstumshormonen und Testosteron. Gleichzeitig kann eine Senkung des Stresshormons Cortison gefördert werden, welches den Knochenabbau begünstigen würde [209]. Ebenso werden Verbesserungen im Bereich der Balance bei älteren Personen mit gleichzeitiger Verringerung der Sturzgefahr erzielt [210]. Zusätzlich kommt es zu einer Linderung von Schmerzen bei chronischen Schmerzen des unteren Rückens [193]. Bei einem Training mit Vibrationsplatten ist ebenfalls eine Verbesserung des Blutflusses, der kognitiven Funktionen sowie der Lebensqualität beschrieben [188, 211].

#### Nachteile beim Training mit Vibrationsplatten

Vibrationen per se sind nicht ungefährlich und müssen mit Vorsicht betrachtet werden. Bereits vor 100 Jahre gab es Studien zu Pressluftmaschinen (Steinschneider), in welchen von spastischen Anämien der Hände berichtet wurde [212]. Vibration ist als Gefahr in der Industrie bekannt und dahingehend gibt es gesetzliche Vorschriften für die Dauer, wie lange Personen Vibrationen ausgesetzt sein dürfen [213].

Beim Training mit Vibrationsplatten ist der menschliche Körper aber nicht derartigen Vibrationen ausgesetzt, wie sie in der Industrie zu erwarten sind.

In einem Review der Universität Bern mit 33 analysierten Studien zum Training mit Vibrationsplatten wurden als vorübergehende negative Nebeneffekte Ausschlag und Ödeme der Beine, eine erhöhte Ermüdbarkeit der Beine, Schwindel, Sehprobleme sowie prickelnde Missempfindungen beschrieben. Bei zwei der im Review inkludierten Studien wurde, als eine seltene Nebenwirkung anzusehen, eine gastrointestinale Blutung beschrieben und bei einem anderen Probanden, einer Probandin ein Nierenstein gelöst und als Folge eine Bakteriämie und Fieber ausgelöst [214].

Grundsätzlich gilt es festzuhalten, dass Ganzkörpervibrationstraining als sehr sicheres und risikoarmes Training gilt [214].

## 1.4 Hypothesen und Fragestellungen

Sport hat positive Effekte auf die körperliche sowie geistige Gesundheit beispielsweise in den Bereichen krebsbedingter Fatigue [215], Depressionen [216] sowie Schmerzen [217]. Des Weiteren dient Sport zum Aufbau von Muskulatur und Steigerung der Kondition.

Die vorliegende Arbeit untersucht bei Patienten und Patientinnen, die unter einer MGUS sowie einem SMM leiden, die Auswirkung von zweimal wöchentlich ausgeübtem Ganzkörpervibrationstraining auf die körperliche Leistungsfähigkeit (das Thema der körperlichen Leistungsfähigkeit wird von der Studienkollegin Johanna Strömsdörfer in der Dissertationsarbeit *„Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivität und Lebensqualität bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie“* behandelt) den Knochen und die Krankheitsentitäten.

Es wurden Patienten und Patientinnen in einem Zeitraum von drei beziehungsweise sechs Monaten nach einem speziell ausgearbeiteten Trainingsprogramm trainiert (Appendix: Trainingsplan). Nach festgesetzten Zeitpunkten respektive nach null, drei und sechs Monaten wurden die Probanden und Probandinnen körperlich getestet (siehe Ergebnisse bei *„Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivität und Lebensqualität bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie“* von Johanna Strömsdörfer) sowie die Knochenstruktur, die Knochendichte als wichtigster Parameter mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) und Knochenstoffwechselfparameter sowie hämatologische Werte laborchemisch überprüft.

Folgende zwei Hypothesen und Fragestellungen wurden formuliert:

### Hypothese 1

Ganzkörpervibrationstraining verändert in einem Zeitraum von drei beziehungsweise sechs Monaten die Knochenstruktur.

### Fragestellung 1

Ist eine Änderung der Knochenstruktur durch radiologische Diagnostik zu den festgelegten Testzeitpunkten detektierbar?

Hypothese 2

Ganzkörpervibrationstraining zeigt in einem Zeitraum von drei beziehungsweise sechs Monaten feststellbare Effekte der Knochenstoffwechselfparameter, die für Knochenauf und -abbau verantwortlich sind.

Fragestellung 2

Ist diese Veränderung des Mikromilieus des Knochens durch spezielle Biomarker sowie hämatologisch relevante Laborparameter im Blut, Urin oder Serum der Patienten und Patientinnen nach den festgelegten Testzeitpunkten nachweisbar?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Patienten und Studiendesign

Bei der für diese Doktorarbeit durchgeführten Studie handelt es sich um eine prospektive, nicht randomisierte Interventionsstudie. Die Trainings- beziehungsweise Untersuchungsdauer belief sich auf mindestens drei Monate mit einer optionalen Verlängerung um weitere drei Monate. Die Einschlusskriterien umfassten erwachsene Personen (> 18 Jahre) mit der Diagnose einer MGUS beziehungsweise einem SMM. Kontraindikationen gegen ein Ganzkörpervibrationstraining lagen bei keinen Patienten oder Patientin vor. Für detaillierte Einschlusskriterien siehe Tabelle 7.

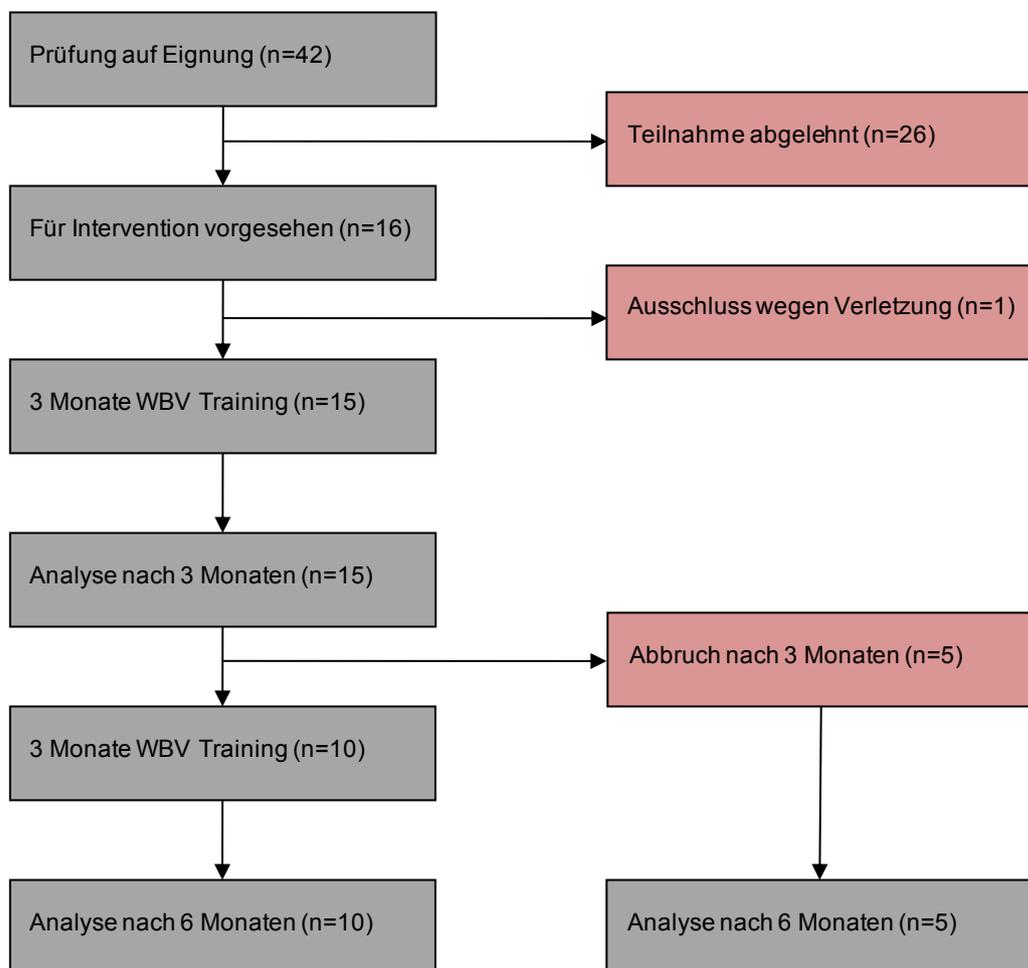
**Tabelle 7: Einschluss- und Ausschlusskriterien**

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS)</li> <li>- Serumkonzentration M-Protein &lt; 30 g/l</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Knochenbrüche innerhalb der letzten 12 Monate</li> <li>- Plasmazellerkrankung mit Amyloidose</li> <li>- Neurologische, neuromuskuläre oder degenerative Erkrankungen</li> <li>- Hochgradige Polyneuropathien</li> <li>- Störung des Vestibularsystems</li> <li>- Jegliche Metallimplantationen</li> <li>- Akute Thrombose innerhalb der letzten 24 Monate</li> <li>- Koronare Herzkrankheit, Herzschrittmacher</li> <li>- Akute Arthritis</li> <li>- Nikotinabusus(&gt; 20 Zigaretten/Tag)</li> <li>- Überdurchschnittlicher Alkoholkonsum (&gt; 14 g/Tag)</li> <li>- Schwangerschaft</li> <li>- Akute Infektionen des Muskuloskelettalen Systems</li> <li>- Akute Hernien</li> <li>- Nieren und Gallenblasensteine</li> <li>- Epilepsie</li> </ul>

Die Rekrutierung erfolgte aus einem Kollektiv an Patienten und Patientinnen, die zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen das Uniklinikum Würzburg besuchten. Vor dem Beginn der Studienintervention haben alle Probanden und Probandinnen eine schriftliche Einverständniserklärung abgegeben.

Das Studienprotokoll wurde im deutschen Register für klinische Studien registriert (DRKS 00014792) und von der Ethikkommission der Universität Würzburg unter der Nummer 178/78 genehmigt. Die Durchführung der Studie stand im Einklang mit der Deklaration von Helsinki.

Für Details des Rekrutierungsprozesses der untersuchten Personen sowie der Untersuchungen im Follow-up siehe Flowchart Abbildung 9.

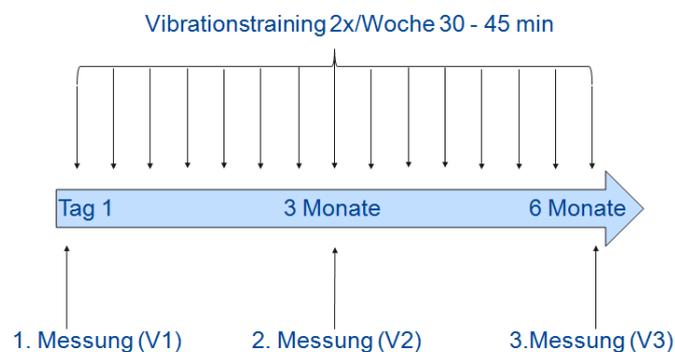


**Abbildung 9: Flowchart für den Rekrutierungsprozess und Follow-up** Für die Teilnahme an der Studie wurden 42 geeignete Patienten und Patientinnen bestimmt, wovon 16 rekrutiert werden konnten. 26 Patienten und Patientinnen haben im Rekrutierungsprozess die Teilnahme abgelehnt und eine Person schied vor Studienbeginn verletzungsbedingt aus. 15 Patienten und Patientinnen haben demnach das Training gestartet, wovon zehn Probanden und Probandinnen einer Verlängerung um drei Monate zustimmten. Fünf Patienten und Patientinnen haben der Verlängerung nicht zugestimmt und schieden nach drei Monaten aus. Analysiert wurden alle Patienten und Patientinnen nach drei sowie sechs Monaten Ganzkörpervibrationstraining. WBV=Whole-Body-Vibration

## 2.2 Erhebungen

Angemerkt sei hiermit, dass die Analyse sowie Darlegung der erhobenen Parameter für funktionelle, konstitutionelle sowie Fitness bezogene Ergebnisse nicht Teil dieser Dissertation darstellen. Diese Parameter der Funktionstests sind lediglich aufgrund der Vollständigkeit hier im Abschnitt Material und Methoden angeführt, weil diese Teil der Studie und der Erhebungen waren. Demnach finden sich diese Parameter auch nicht im Ergebnissteil wieder. Die Analyse dieser Parameter erfolgt in der Dissertationsarbeit „*Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivität und Lebensqualität bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie*“ von Johanna Strömsdörfer.

Untersuchungen bezüglich des körperlichen Trainings (siehe Dissertation von Johanna Strömsdörfer „*Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivität und Lebensqualität bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie*“), der Knochendichte (gemessen mittels tibialer pQCT) und der Laboranalysen wurden zum Zeitpunkt Baseline, drei Monate sowie sechs Monate durchgeführt (Abbildung 10).



**Abbildung 10: Visitenzeitpunkte** Die Messungen wurden in drei Teile gegliedert. Mit Baseline (Messung Visite 1/V1) wurde am Tag eins begonnen und im Abstand von jeweils drei Monaten wurde die Messung zwei (Visite 2/V2) sowie Messung drei (Visite 3/V3) durchgeführt.

Dabei gestaltete sich der Ablauf der Testungen mit Probenabnahmen teilweise in kleinen Details (Zeitpunkt der Probenentnahmen, Zeitpunkt der Trainingseinheiten) individuell variabel, aber grundsätzlich erfolgte der Ablauf folgendermaßen:

Zur Dokumentation der Funktionsdaten lag ein Arbeitsblatt der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg vor. Zu Beginn des Messtages (V1, V2, V3) wurden Funktionstests (siehe Seite 48) durchgeführt.

Anschließend erfolgte die erste Blutabnahme, welche stets vor dem Training abgenommen wurde. Ebenso wurden die Körpermaße, Konstitution und anthropometrischen Daten vor dem Training mit folgenden Parametern erhoben: Umfang Wade, Umfang Oberschenkel, Umfang Hüfte, Umfang Taille, Finger-Boden-Abstand, Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Body-Mass-Index (BMI).

Anschließend wurde entsprechend das Trainingsprogramm absolviert (Appendix: Trainingsplan). Nach der körperlichen Aktivität erfolgte 30 Minuten nach Trainingsende die zweite Blutabnahme, welche direkt ins hauseigene Labor der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg zur Bestimmung von Blutwerten beziehungsweise zum Einfrieren von Proben transportiert wurde. Die Proben, die nach dem Training abgenommen wurden, sind durch eine Mitarbeiterin der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg zentrifugiert und abpipettiert worden.

Die Ausgabe von Fitnessstrackern erfolgte im Zeitraum von ein bis maximal drei Wochen um die Visitenzeitpunkte. Diese wurden nach einwöchigem Tragen eingesammelt und im der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg durch eine Mitarbeiterin ausgewertet.

Die Messung der Knochenstrukturparameter erfolgte an der Universitätsklinik Würzburg im Zentrum der Nuklearmedizin, spätestens eine Woche nach Abschluss des Trainings zum jeweiligen Visitenzeitpunkt. Die Knochenstrukturparameter wurden mit dem XCT 2000/3000 Knochenscanner (Stratec Ltd, Pforzheim, Deutschland) erhoben. Ein Techniker/eine Technikerin führte eine 30mm Planare-Scout-Ansicht des Talokruralgelenks (bei einer Geschwindigkeit von 30mm/s) durch und platzierte eine Referenzlinie an der tibialen Endplatte. Die daraus erhaltenen Bilder befanden sich an 4, 14 und 38 % der distalen Tibiallänge. Die Voxelgröße betrug 0.5 mm, die Schichtdicke lag bei 2.5 mm. Die Parameter umfassten das Gesamtvolumen der Knochenmineraldichte ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ , bei 4 % der distalen Tibiallänge), die trabekuläre Knochenmineraldichte ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ , bei 4 % der distalen Tibiallänge), die kortikale Knochenmineraldichte ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ , bei 14 % der distalen Tibiallänge), den kortikalen Querschnittsbereich ( $\text{mm}^2$ , bei 14 % der distalen Tibiallänge) und die proportionale kortikale Fläche (gemessen in %, bei 38 % der distalen Tibiallänge) [218].

Zusätzlich zu den in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg abgenommenen Blutproben wurde eine Woche vor beziehungsweise spätestens eine Woche nach den geplanten Datenerfassungszeitpunkten V1, V2 und V3 Blutabnahmen am Universitätsklinikum Würzburg Medizinische Klinik II für Hämatologie und Onkologie durchgeführt.

Folgende Parameter wurden unter Verwendung eines zertifizierten, automatisierten, klinischen Routinelaboranalysators durchgeführt: Blutbild, Kreatinin-, Kalzium-, Immunglobulinspiegel, Leichtketten (Kappa und Lambda), M-Gradient spezifischer Paraproteine, alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), N-terminales Telopeptid von Kollagen Typ 1 (NTX), Osteocalcin, Prokollagen 1 N-terminales Propeptid (P1NP) und Tartrat-resistente alkalische Phosphatase 5b (TRAP5b). Die Bestimmung und Auswertung von DKK1, Sclerostin und Myostatin wurden von einem externen Anbieter (Immundiagnostik AG, Bensheim, Deutschland) durchgeführt [218].

Die Dissertation von Johanna Strömsdörfer „*Einfluss von Vibrationstraining auf körperliche Leistungsfähigkeit, Alltagsaktivität und Lebensqualität bei Patienten mit monoklonaler Gammopathie*“ beschäftigt sich mit der erhobenen Beurteilung der körperlichen Leistungsfähigkeit und Konstitution, welche die Analyse mittels Funktionstests umfasste. Diese Funktionstests beinhalteten den 6-Minuten-Gehtests, die Handgriffstärke unter Verwendung eines Dynamometers (DynEx™ Digital Hand Grip Dynamometer, Akern srl, Florenz, Italien) sowie die Short Physical Performance Battery (SPPB). Die SPPB inkludierte den Chair-rising-Test, die Gehgeschwindigkeit, das statische Gleichgewicht, den Timed „Up and Go“-Test und die Sprungmechanographie (Leonardo Mechanography™, Novotec Medical, Pforzheim, Deutschland). Die konstitutionelle Bewertung bestand aus der Bestimmung der Körpergröße, des Körpergewichts und des Skelettmuskelindex (SMI; Skelettmuskelmasse nach Größe im Quadrat [ $\text{kg}/\text{m}^2$ ]), welcher aus Daten der bioelektrischen Impedanzanalyse (Akern™ BIA 101 Anniversary, Florenz, Italien) berechnet wurde.

Die bioelektrische Impedanzanalyse wurde bei liegenden Patienten und Patientinnen durchgeführt. Dabei wurden die Elektroden jeweils im Abstand von 4 cm am rechten Hand- sowie am Fußrücken platziert.

Die Handkraftmessung erfolgte in sitzender Position mit Beugung im Ellbogen um 90 Grad in Druckkraft [kg] und wurde mittels Dynamometer jeweils dreimal links und dreimal rechts seitenalternierend ermittelt. Das stärkste sowie das schwächste Ergebnis pro Körperhälfte wurde für die Auswertung verwendet.

Der 4-Meter-Gehtest erfolgte durch Absolvierung einer 4 m langen Gehstrecke in Alltagsgeschwindigkeit unter genormten Bedingungen in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg. Die benötigte Gehzeit [s] wurde unter einmaliger Wiederholung ermittelt. Danach wurde der Mittelwert aus beiden Messungen gebildet und damit die Gehgeschwindigkeit [m/s] errechnet.

Der 6-Minuten-Gehtest wurde mittels der maximal erreichbaren Gehstrecke in einem Zeitraum von sechs Minuten in einem dafür vorgesehenen und genormten Bereich in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg erhoben. Die erreichte Laufstrecke wurde in Meter [m] angegeben.

Der Timed "Up and Go"-Test wurde ebenfalls in einem dafür vorgesehenen, genormten Bereich in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg durchgeführt. Der Test wurde zweimalig durchgeführt und anschließend der Mittelwert gebildet, welcher für die Auswertung genutzt wurde.

Bei dem Chair-Rising-Test erfolgte ein so schnell wie mögliches fünfmaliges Aufstehen und Setzen. Ebenso erfolgte hier eine zweimalige Durchführung der Messung sowie eine anschließende Bildung des Mittelwertes, welcher für die Auswertung verwendet wurde.

Mittels Leonardo Mechanography™ wurde das Gleichgewicht überprüft sowie eine Sprunganalyse durchgeführt. Folgende Parameter wurden für die Messung der Körperbalance sowie Sprungkraft gemessen: Single-Two-Leg Jump, Multiple-One-Leg Jump links, Multiple-One-Leg Jump rechts, Heel-Rise-Test, Tandem, Semi-Tandem und Romberg-Test.

## 2.3 Methoden

### Training

Das Training mittels Vibrationsplatten wurde mittels einer seitlich alternierenden Vibrationsplattform GALILEO™ Leonardo Mechanography™ (Novotec Medical GmbH, Pforzheim Deutschland) durchgeführt.

Die Trainingseinheiten wurden mit steigender Intensität gemäß eines vordefinierten Trainingsplans zweimal pro Woche für 30 bis 40 Minuten abgehalten (Appendix: Trainingsplan). Es wurde darauf geachtet, nicht mehr als drei, maximal vier Trainingseinheiten pro Woche durchzuführen beziehungsweise mehrere Trainingseinheiten zeitlich kurz aufeinanderfolgend abzuhalten.

Das Training wurde meistens mit zwei Probanden und Probandinnen gleichzeitig abgehalten. Vereinzelt wurden Trainingseinheiten auch einzeln durchgeführt. Aus terminlichen Konflikten, gesundheitlicher Verhinderung oder anderen Gründen für einen Ausfall der Trainingseinheit, wurde in einem Zeitraum von ein bis drei Wochen das Training nachgeholt oder vorgezogen.

Die Dauer des gesamten Trainings belief sich auf zwölf Wochen mit einer optionalen Verlängerung von nochmals zwölf Wochen. Die Steigerung des Trainings umfasste eine Erhöhung der Frequenz (7-30 Hz) und Amplitude (1.5-3.0 mm) der Vibrationsplatte sowie einen ansteigenden Schwierigkeitsgrad der auszuführenden Übungen (30-180 s) (Appendix: Trainingsplan). Durchgeführt wurden die Trainingseinheiten mit Antirutschsocken oder Barfuß. Schuhe oder Sandalen waren als Schuhwerk nicht erlaubt.

Angemerkt sei an dieser Stelle, dass bei einigen Patienten und Patientinnen modifizierte Trainingseinheiten durchgeführt werden mussten, wenn Einschränkungen der körperlichen Belastbarkeit vorlagen. Dies wurde entsprechend protokolliert.

## 2.4 Statistik

Die Inhalte der deskriptiven statistischen Analyse umfassen absolute Häufigkeiten, arithmetische Mittelwerte und Mediananalysen mit Interquartilsabstand. Aufgrund der geringen Stichprobengröße bei nicht normaler Datenverteilung wurde mittels des Friedmann-Tests zum Vergleich zweier abhängiger Stichproben anhand der Ränge der abhängigen Variable auf signifikante Unterschiede getestet und anschließend paarweise Vergleiche mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test durchgeführt.

Einzug zur Analyse und Auswertung der Daten für diese Dissertation findet lediglich der Wilcoxon-Vorzeichen-Rangsummen-Test, weil dieser eine gute Vergleichbarkeit der einzelnen Untersuchungszeitpunkte ermöglicht. Der Friedmann-Test wurde ausschließlich zur Sortierung und Sichtung der Daten verwendet.

Als statistisch signifikant wurden P-Werte von weniger als 0.05 angesehen. Das Hauptaugenmerk liegt auf einer Auswertung beziehungsweise Ergebnisinterpretation nach Intention-to-treat-Analyse, mit der Analyse von Subgruppen. Für die Übereinstimmung der Daten gegenüber der dazugehörigen Veröffentlichung [218] finden sich aber auch Ergebnisse, welche Per-Protocol-Analyse dargelegt werden. Beides wurde entsprechend gekennzeichnet.

Die Daten wurden gemeinsam mit Johanna Strömsdörfer erhoben und mithilfe Microsoft Excel® erfasst. Dabei wurde der insgesamt sechs Monate dauernde Trainingszeitraum in zwei Erhebungszeiträume von jeweils drei Monaten Dauer geteilt, von welchen die Datenerfassung und das Training für die ersten drei Monate Johanna Strömsdörfer übernommen hat. Die Datenerhebung und Katalogisierung sowie das Training wurde für die darauffolgenden drei Monate vom Verfasser dieser Dissertation übernommen. Alle statistischen Analysen wurden mit dem Softwarepaket IBM SPSS® Version 25 (SPSS Inc. Chicago IL) durchgeführt. Die Abbildungen wurden mit Microsoft Excel®, GraphPad PRISM Version 9 sowie BioRender® erstellt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Caroline Malsch durch das Institut für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg.

### 3 Ergebnisse

Das Kollektiv der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie setzte sich aus 15 Probanden und Probandinnen zusammen, wovon zwölf an einer MGUS sowie drei an einem SMM erkrankt waren. Von den 15 Probanden und Probandinnen waren neun weibliche Probandinnen und sechs männliche Probanden Teil der Studie.

Das mediane Alter der Probanden und Probandinnen lag bei 62.0 Jahren, die mediane Körpergröße bei 165.0 cm, das mediane Körpergewicht bei 75.4 kg und der mediane BMI bei 29.2 kg/m<sup>2</sup>. Für weitere Details zu den Probanden- und Probandinnen-Charakteristika siehe Tabelle 8.

**Tabelle 8: Probanden- und Probandinnen-Charakteristika**

Variable	Median (Interquartilsabstand)	Minimum	Maximum
Alter [y]	62.0 (13.9)	47.0	73.0
Körpergröße [cm]	165.0 (11.0)	158.0	180.0
Körpergewicht [kg]	75.4 (17.1)	59.4	119.0
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	29.2 (8.5)	22.1	36.7

Im ersten Trainingsintervall belief sich die Teilnahme am Training im Mittel auf 96 %, bei einer Spanne von 83-100 %. Im zweiten Trainingszeitraum wurden hingegen lediglich insgesamt vier Termine nicht wahrgenommen. Demnach betrug die Adhärenz der Trainingsgruppe im zweiten Zeitraum im Mittel 98 % bei einer Spanne von 96-100 %.

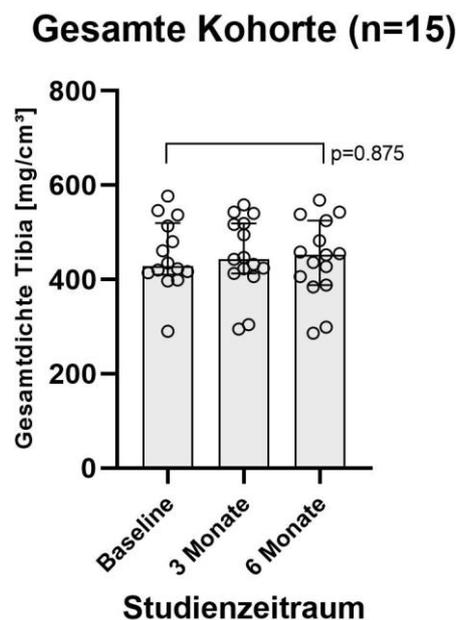
Grundfragestellung (Fragestellung 1) der Arbeit ist, ob eine Veränderung von Parametern der Knochenstruktur durch Vibrationsplattentraining möglich ist. Überprüft wurde diese Änderung der Knochenstruktur mittels radiologischer Bildgebung.

Veränderungen der Knochenstruktur werden von Änderungen der Knochenstoffwechselfparameter begleitet. Aus diesem Grund ist es wichtig, auch auf molekularer Ebene auf Knochenveränderungen zu achten (Fragestellung 2). Hierzu dienen Messungen der Knochenstoffwechselfparameter und hämatologischer Parameter beziehungsweise Biomarker, die früher und teils detaillierter als die Bildgebung eine Aussage zulassen, ob sich bei dem Knochenmilieu Veränderungen durch das Training ergeben haben.

### 3.1 Radiologische Diagnostik – Fragestellung 1

#### Intention-to-treat-Analyse

Nach dem dreimonatigen Training mit Vibrationsplatten stieg in der Gesamtkohorte die mediane Gesamtdichte der Tibia von 428.9 mg/cm<sup>3</sup> auf 443 mg/cm<sup>3</sup> um 3.3 % und nach sechs Monaten auf 452.3 mg/cm<sup>3</sup>, was im Vergleich zum Ausgangswert einem Zuwachs von 5.5 % entspricht. Eine statistische Signifikanz konnte jedoch bei der individuellen Variabilität der Knochendichtemessungen in dieser Kohorte, bei einem p-Wert von 0.221 nach drei Monaten sowie 0.875 nach sechs Monaten jeweils im Vergleich zum Zeitpunkt Baseline, nicht festgestellt werden (Abbildung 11, Tabelle 9).

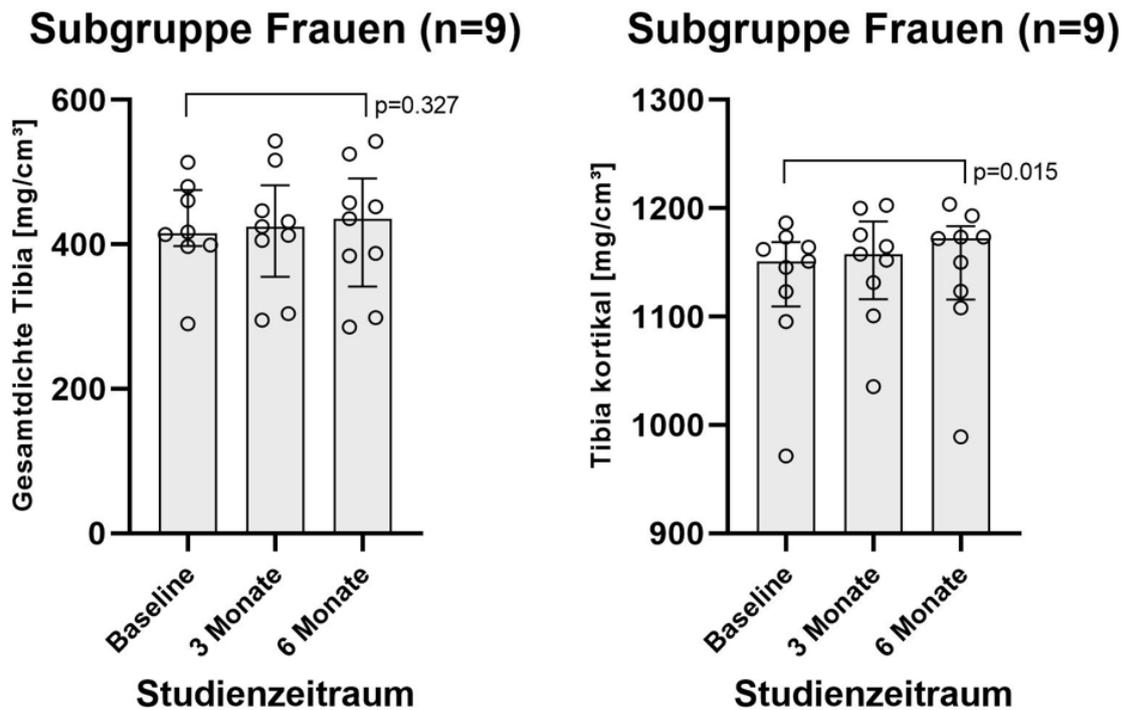


**Abbildung 11: Gesamtknochendichte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Dargestellt wird hier die Gesamtdichte der Tibia [mg/cm<sup>3</sup>] aller Probanden und Probandinnen (n=15). Angegeben als Kreise sind die einzelnen Werte der Probanden und Probandinnen. Die Balken spiegeln den Median wider mit Interquartilsabstand.

Die Veränderungen der trabekulären und der kortikalen Knochendichte waren ebenso nicht signifikant. Die trabekuläre Knochendichte der Tibia zeigte in der Gesamtkohorte nach drei Monaten eine minimale Abnahme von 107.20 mg/cm<sup>3</sup> auf 105.70 mg/cm<sup>3</sup>, mit anschließender Rückbildung annähernd zum Ausgangswert zu 108.70 mg/cm<sup>3</sup> (Tabelle 9).

Der Wert für die kortikale Dichte in der Gesamtkohorte nahm in den ersten drei Monaten des Trainings von 1151.10 mg/cm<sup>3</sup> auf 1157.80 mg/cm<sup>3</sup> zu, wobei sich der Wert nach sechs Monaten wieder bei 1150.09 mg/cm<sup>3</sup> befand (Tabelle 9).

In der Untergruppe der Frauen (n=9) stieg die Gesamtknochendichte während der ersten drei Monate kontinuierlich an (Abbildung 12 linkes Diagramm, Tabelle 10). Zusätzlich kam es im Bereich der kortikalen Tibia bei der Subgruppe der Probandinnen zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte ausgehend von einem Basiswert von 1151,10 mg/cm<sup>3</sup> auf 1157,80 mg/cm<sup>3</sup> nach drei Monaten (p=0,038), zu schlussendlich 1172.30 mg/cm<sup>3</sup> nach sechs Monaten (p=0,015), was einem Zuwachs von knapp 2 % über den gesamten Trainingszeitraum entspricht (Abbildung 12 rechtes Diagramm, Tabelle 10).



**Abbildung 12: Gesamtknochendichte der Tibia und Knochendichte der Tibia kortikal der Subgruppe Frauen zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Links ist die Gesamtdichte der Tibia [mg/cm<sup>3</sup>] der Subgruppe Frauen zu sehen, rechts die kortikale Tibia [mg/cm<sup>3</sup>] ebenfalls von der Subgruppe der Frauen. Angegeben als Kreise sind die einzelnen Werte der Probanden und Probandinnen. Die Balken zeigen den Median mit Interquartilsabstand an.

### Per-Protocol-Analyse

Bei der Betrachtung der trainierenden Frauen über den gesamten Zeitraum (n=9 nach drei Monaten beziehungsweise n=5 nach sechs Monaten), kann der gleiche Trend wie bei der Intention-to-treat-Analyse erkannt werden, wenngleich sich keine Signifikanz ergibt. Die Gesamtdichte stieg von Baseline 415.3 mg/cm<sup>3</sup> auf 435.9 mg/cm<sup>3</sup> nach sechs Monaten. Prozentual entspricht das einem Zuwachs von 5.0 %. Bei der kortikalen Tibia kam es von einem Baseline-Wert von 1151.1 mg/cm<sup>3</sup> zu einem Zuwachs auf 1172.3 mg/cm<sup>3</sup> nach sechs Monaten. Prozentual ergibt das ein Wachstum von 1.8 % (Tabelle 11).

Bei einer Analyse der über sechs Monate trainierenden Patienten und Patientinnen (n=15 nach drei Monaten beziehungsweise n=10 nach sechs Monaten) konnte eine nicht signifikante Zunahme der Gesamtknochendichte von Baseline 428.9 mg/cm<sup>3</sup> auf 443.0 mg/cm<sup>3</sup> nach drei Monaten verzeichnet werden, was einem Zuwachs von 3.3 % entspricht. Nach sechs Monaten wurde ein Zuwachs von Baseline 423,1 mg/cm<sup>3</sup> auf 444.1 mg/cm<sup>3</sup> erreicht, was einer Erhöhung um 5 % entspricht (Tabelle 12).

Bei der Betrachtung der Gruppe, die sechs Monate das Training absolvierte, zeigte sich eine signifikante Abnahme der kortikalen Querschnittsfläche im Vergleich Baseline gegen sechs Monate um 1.5 %. In absoluten Zahlen entspricht das einer Reduktion von 273.4 mm<sup>2</sup> auf 269.3 mm<sup>2</sup> mit einem p-Wert von 0.022 (Tabelle 12).

Bei allen restlichen Parametern konnte weder in der Gesamtkohorte noch in Untergruppen ein signifikanter Unterschied oder ein relevanter Zuwachs an Knochen-dichte festgestellt werden.

**Tabelle 9: Parameter Knochendichte der Gesamtkohorte, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	15	15			15		
Gesamtdichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	428.9 (109.5)	443.0 (106.8)	3.3	0.221	452.3 (137.5)	5.5	0.875
Trabekuläre Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	107.2 (40.0)	105.7 (49.6)	-1.4	0.279	108.7 (62.3)	1.4	0.972
Kortikale Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	1151.1 (50.2)	1157.8 (48.6)	0.6	0.118	1150.1 (50.2)	0.0	0.100
Kortikale Quer- schnittsfläche [mm <sup>2</sup> ]	267.8 (108.5)	265.8 (96.3)	-0.7	0.950	263.3 (93.3)	1.7	0.233
Kortikale Fläche proportional [%]	35.2 (13.2)	35.5 (12.6)	0.9	0.112	32.8 (12.9)	-6.9	0.733

**Intention-to-treat-Analyse****Tabelle 10: Parameter Knochendichte der Subgruppe Frauen, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	9	9			9		
Gesamtdichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	415.3 <sup>#</sup> (77.8)	424.5 (126.4)	2.2	0.093 <sup>#</sup>	435.9 (149.8)	5.0	0.327 <sup>#</sup>
Trabekuläre Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	102.2 <sup>###</sup> (27.6)	90.0 <sup>#</sup> (32.9)	-12.0	0.063 <sup>###</sup>	92.0 <sup>#</sup> (64.0)	-10.0	0.237 <sup>###</sup>
Kortikale Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	1151.1 (59.5)	1157.8 (71.8)	0.6	0.038 <sup>*</sup>	1172.3 (67.7)	1.8	0.015 <sup>*</sup>
Kortikale Quer- schnittsfläche [mm <sup>2</sup> ]	218.8 (64.0)	218.8 (50.7)	0	0.326	213.5 (62.0)	-2.4	0.594
Kortikale Fläche proportional [%]	34.7 (12.4)	32.9 (12.9)	-5.3	0.110	32.2 (7.4)	-7.2	0.767

Intention-to-treat-Analyse, <sup>#</sup>n=8, <sup>##</sup>n=4, <sup>###</sup>n=7

**Tabelle 11: Parameter Knochendichte der Subgruppe Frauen mit sechs Monaten Training, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	Baseline	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	9	9			5	5		
Gesamtdichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	415.3 <sup>#</sup> (77.8)	424.5 (126.4)	2.2	0.093 <sup>#</sup>	415.3 <sup>##</sup> (48.6)	435.9 (113.5)	5.0	0.465 <sup>##</sup>
Trabekuläre Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	102.2 <sup>###</sup> (27.6)	90.0 <sup>#</sup> (32.9)	-12.0	0.063 <sup>###</sup>	112.0 <sup>####</sup> (49.4)	99.2 <sup>##</sup> (92.6)	-11.4	0.109 <sup>##</sup> ##
Kortikale Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	1151.1 (59.5)	1157.8 (71.8)	0.6	0.038 <sup>*</sup>	1151.1 (33.5)	1172.3 (36.8)	1.8	0.138
Kortikale Quer- schnittsfläche [mm <sup>2</sup> ]	218.8 (64.0)	218.8 (50.7)	0	0.326	218.8 (56.6)	213.5 (49)	-2.4	0.225
Kortikale Fläche proportional [%]	34.7 (12.4)	32.9 (12.9)	-5.3	0.110	34.7 (11.5)	32.8 (6.7)	-5.5	0.500

**Per-Protokoll-Analyse,** <sup>#</sup>n=8; <sup>##</sup>n=4; <sup>###</sup>n=7; <sup>####</sup>n=3

**Tabelle 12: Parameter Knochendichte der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	Baseline	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	15	15			10	10		
Gesamtdichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	428.9 (109.5)	443.0 (106.8)	3.3	0.221	423.1 (126.1)	444.1 (77.0)	5.0	0.441
Trabekuläre Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	107.2 (40.0)	105.7 (49.6)	-1.4	0.279	119.0 (44.4)	110.6 (68.8)	-7.1	1.000
Kortikale Dichte Tibia [mg/cm <sup>3</sup> ]	1151.1 (50.2)	1157.8 (48.6)	0.6	0.118	1154.9 (34.4)	1154.0 (36.2)	0	0.721
Kortikale Quer- schnittsfläche [mm <sup>2</sup> ]	267.8 (108.5)	265.8 (96.3)	-0.7	0.950	273.4 (104.3)	269.3 (90.9)	-1.5	0.022*
Kortikale Fläche pro- portional [%]	35.2 (13.2)	35.5 (12.6)	0.9	0.112	35.0 (14.1)	33.6 (11.0)	-4.0	0.169

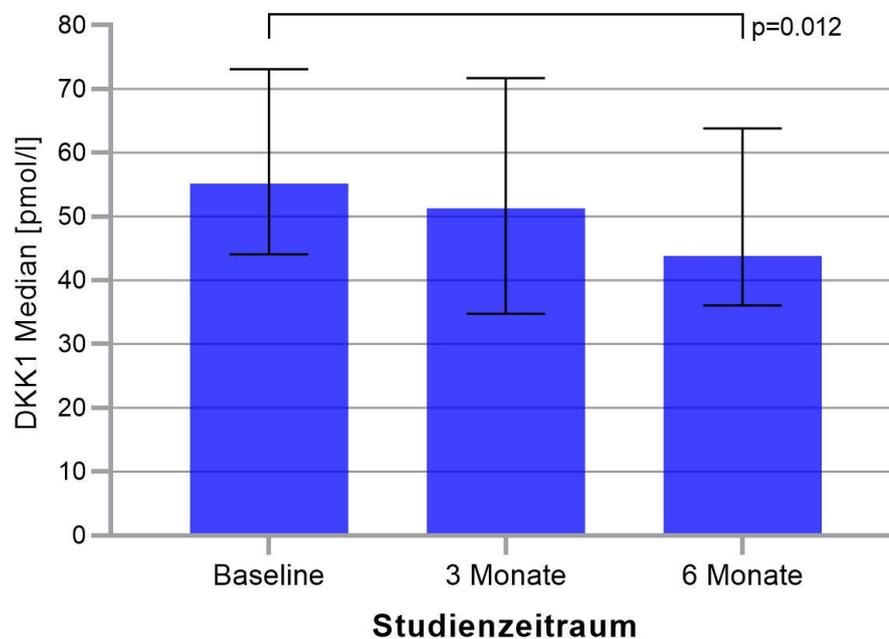
**Per-Protocol-Analyse**

## 3.2 Biomarker- Fragestellung 2

### 3.2.1 DKK1

#### Intention-to-treat-Analyse

Bei der Betrachtung der DKK1-Werte in der Gesamtkohorte verzeichnete sich eine signifikante Abnahme von DKK1 über sechs Monate um 20.5 %. Dabei kam es zu einem Abfall von Baseline 55.19 pmol/l auf 51.28 pmol/l nach drei Monaten ( $p=0.156$ ) und schlussendlich auf 43.86 pmol/l nach sechs Monaten ( $p=0.012$ ) (Tabelle 13, Abbildung 13).



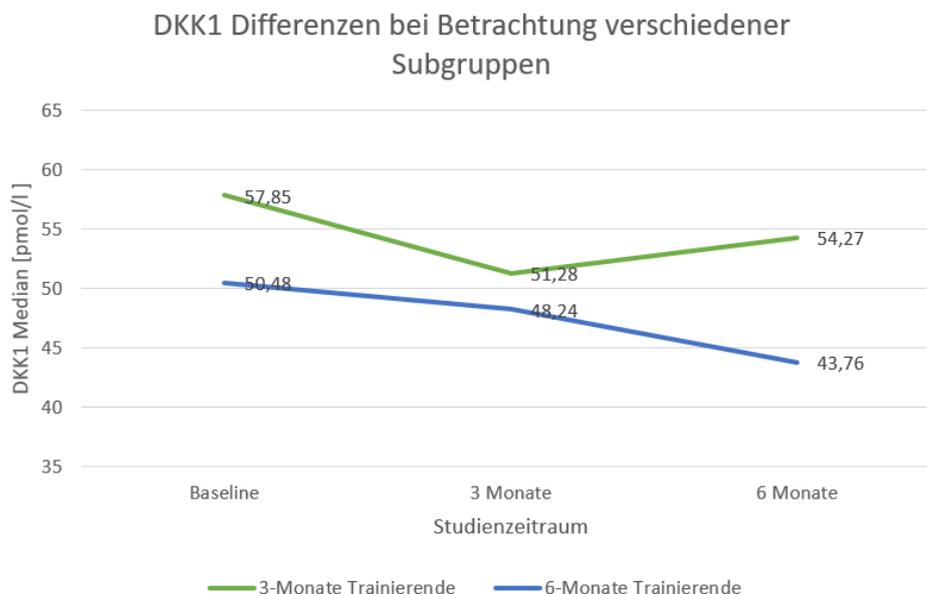
**Abbildung 13: DKK1-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Dargestellt wird hier DKK1 [pmol/l] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

### Per-Protocol-Analyse

Bei einer Per-Protocol-Analyse der Gruppe, die drei Monate lang das Training absolvierte, im Vergleich zu denen, welche die vollen sechs Monate trainierten, konnten wie bei der Gesamtkohorte relevante Unterschiede verzeichnet werden. Eine Senkung von DKK1 um 13.3 % erreichte die Population die sechs Monate trainierte (Abbildung 14: blaue Linie). Im Vergleich dazu erreichten die Patienten und Patientinnen, die nach drei Monaten das Training beendet haben, eine geringere Senkung um 6.2 % (Abbildung 14: grüne Linie) (Tabelle 14, Tabelle 15).

Die Trainingsgruppe die drei Monate das Training absolvierte (n=5), startete mit einem Baseline-Wert von 57.85 pmol/l, dieser reduzierte sich nach drei Monaten auf 51.28 pmol/l und erhöhte sich schließlich bei der Abschlussmessung im 6-Monats-Zeitraum bei Ausbleiben des Vibrationstrainings für drei Monate auf 54.27 pmol/l (Abbildung 14: grüne Linie; Tabelle 15).

Im Vergleich dazu startete die Gruppe, die sechs Monate trainierte (n=10) mit einem Baseline-Wert von 50.48 pmol/l, nach drei Monaten Training senkte sich der DKK1-Wert auf 48.24 pmol/l und schlussendlich nach sechs Monaten konnte eine weitere Reduktion auf 43.76 pmol/l festgestellt werden (Abbildung 14: blaue Linie; Tabelle 14)

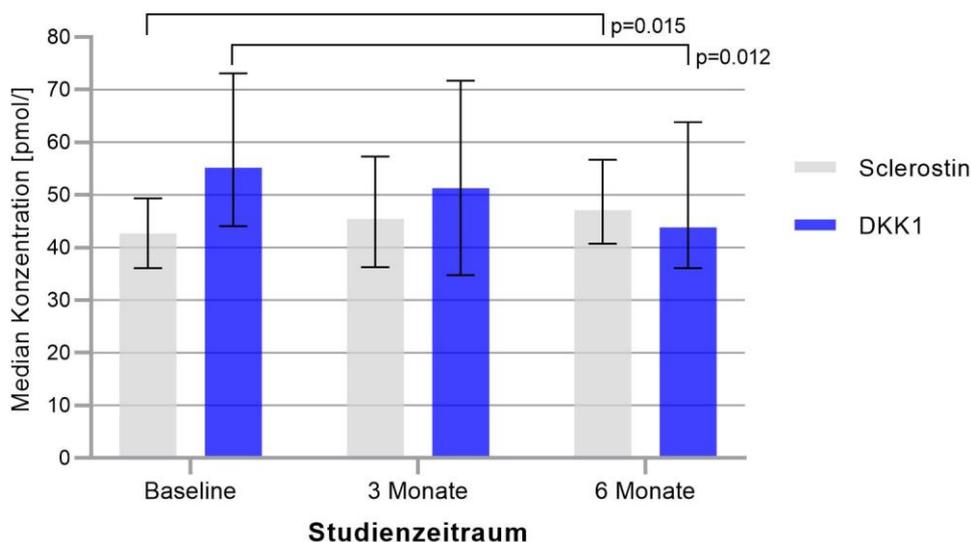


**Abbildung 14: DKK1 Subgruppen Vergleich der 3- und 6-Monate Trainierenden** Die obenstehende Grafik liefert einen Vergleich der Subgruppen zwischen Probandinnen und Probanden, die drei Monate (grüne Linie) und sechs Monate (blaue Linie) trainiert haben.

### 3.2.2 Sclerostin

#### Intention-to-treat-Analyse

Parallel zur Senkung von DKK1 in der Gesamtkohorte kam es bei Sclerostin zu einer konstanten signifikanten Steigung von 10.4 % über sechs Monate. Dabei entwickelte sich ausgehend von Baseline 42.70 pmol/l eine Erhöhung auf 45.46 pmol/l nach drei Monaten ( $p=0.132$ ) und schlussendlich eine weitere Erhöhung nach sechs Monaten auf 47.12 pmol/l ( $p=0.015$ ) (Tabelle 13, Abbildung 15).



**Abbildung 15: DKK1- und Sclerostin-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Dargestellt wird hier Sclerostin sowie DKK1 [pmol/l] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

#### Per-Protocol-Analyse

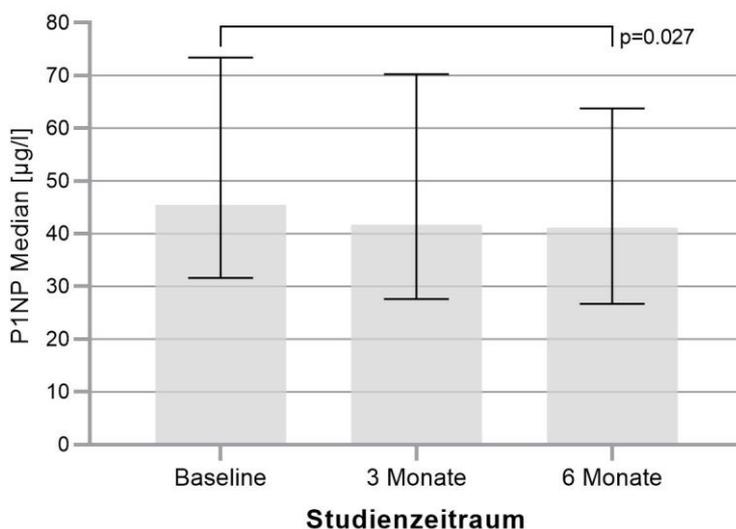
Eine Per-Protocol-Analyse der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training erbrachte ähnliche Ergebnisse, wenngleich einen prozentual etwas reduzierten, aber nicht signifikanten Anstieg auf 2.6 % beim Vergleich Baseline gegen sechs Monate (Tabelle 14).

Bei der Analyse der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training, kann hier ein deutlicher Unterschied zu den Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training festgestellt werden. Bei den Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training kam es bei der Messung im Zeitraum von sechs Monaten im Vergleich zu Baseline zu einem 13.5%igen Anstieg der Sclerostin-Parameter (Tabelle 15).

### 3.2.3 P1NP

#### Intention-to-treat-Analyse

Bei P1NP konnte in der Gesamtkohorte eine signifikante Abnahme über sechs Monate von 9.5 % verzeichnet werden. Die Senkung der P1NP-Werte in der Gesamtkohorte entwickelten sich von Baseline 45.50  $\mu\text{g/l}$  auf 41.70  $\mu\text{g/l}$  nach drei Monaten ( $p=0.100$ ) und schlussendlich auf 41.20  $\mu\text{g/l}$  nach sechs Monaten ( $p=0.027$ ) (Tabelle 13, Abbildung 16).



**Abbildung 16: P1NP-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate**  
Dargestellt wird hier P1NP [ $\mu\text{g/l}$ ] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

#### Per-Protocol-Analyse

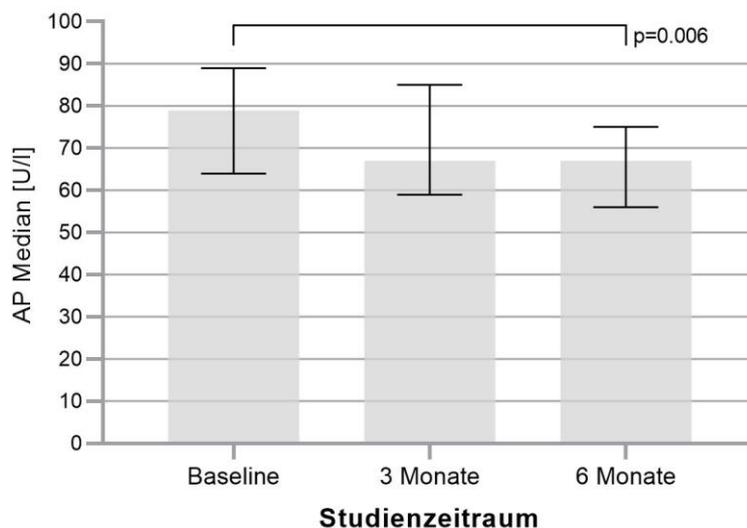
Die Betrachtung der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training ergab eine deutliche P1NP-Senkung von 13.2 % gegen Trainingsende im Vergleich zu Baseline (Tabelle 14).

Bei den Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training konnte eine P1NP-Abnahme auf -6.3 % bei der Messung im 6-Monats-Zeitraum im Vergleich zu Baseline gemessen werden (Tabelle 15).

### 3.2.4 AP

#### Intention-to-treat-Analyse

Ähnlich wie P1NP entwickelte sich die AP in der Gesamtkohorte, welche über den gesamten Verlauf der Studie eine signifikante Abnahme um 15,2 % aufwies. Die Verringerung der AP-Werte in der Gesamtkohorte verliefen signifikant von Baseline 79 U/l auf 67 U/l nach drei Monaten ( $p=0.048$ ) und stagnierte auf diesem Wert bis zur Enduntersuchung nach sechs Monaten mit einem deutlich signifikanten  $p$ -Wert von 0.006 (Tabelle 13, Abbildung 17).



**Abbildung 17: AP-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate**  
Dargestellt wird hier die AP [U/l] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

#### Per-Protocol-Analyse

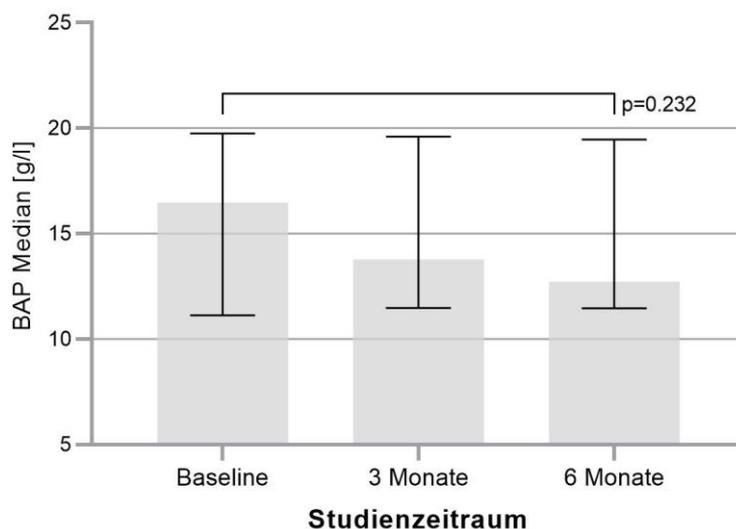
Vergleichbare signifikante Werte zeigten sich bei der Analyse der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training, welche mit einem  $p$ -Wert von 0.016 und einem Minus von 13,8 % die letzte Messung abschlossen (Tabelle 14).

Bei der Betrachtung der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training zeigte sich durchwegs keine Signifikanz, aber der größte Abfall, im Vergleich zu der Intention-to-treat-Analyse sowie im Vergleich zu den Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training, gegenüber Baseline nach sechs Monaten auf -19 % beziehungsweise absolut gesehen auf 64 U/l (Tabelle 15).

### 3.2.5 BAP

#### Intention-to-treat-Analyse

Konkordant zur AP kam es zu einer vergleichbaren, aber nicht signifikanten ( $p=0.232$ ) Reduktion der BAP-Werte um 22.8 % bei der Betrachtung der Gesamtkohorte. Die Abnahme der BAP-Werte in der Gesamtkohorte verliefen von Baseline 16.48 U/l auf 13.78 U/l nach drei Monaten ( $p=0.083$ ) und schlussendlich auf 12.72 U/l ( $p=0.232$ ) nach sechs Monaten (Tabelle 13, Abbildung 18).



**Abbildung 18: BAP-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate**  
Dargestellt wird hier die BAP [g/l] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

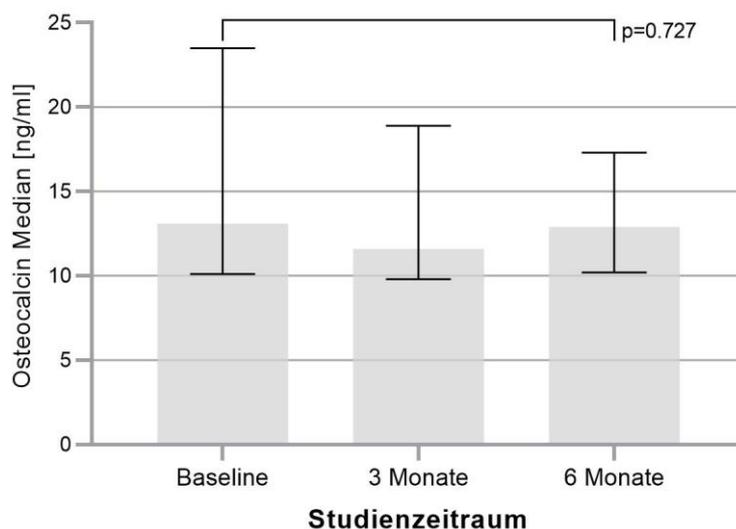
#### Per-Protocol-Analyse

Erwähnenswert ist hier bei einer Per-Protocol-Analyse der direkte Vergleich der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training mit den Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training. Dabei kam es bis zum Trainingsende bei den Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training zu einem leichten Anstieg der BAP im Vergleich zum 3-Monats-Zeitraum (Anstieg von -16.4 auf -13.9 %). Bei den Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training wurde hingegen ein signifikanter Abfall ( $p=0.043$ ) ausgehend von -20.8 % nach drei Monaten auf -28.3 % nach sechs Monaten verzeichnet (Tabelle 14, Tabelle 15).

### 3.2.6 Osteocalcin

#### Intention-to-treat-Analyse

Bei Osteocalcin kam es bei der Betrachtung der Gesamtkohorte nach drei Monaten Training zu einem leichten, nicht signifikanten Abfall von Baseline 13.10 ng/ml auf 11.60 ng/ml und anschließend nach sechs Monaten Training wiederum zu einem leichten Anstieg auf 12.90 ng/ml. Das entspricht einer prozentualen Änderung um -1.5 % von Baseline gegenüber den 6-Monats-Zeitraum (Tabelle 13, Abbildung 19).



**Abbildung 19: Osteocalcin-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Dargestellt wird hier Osteocalcin [ng/ml] aller Probanden und Probandinnen (n=15). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

#### Per-Protocol-Analyse

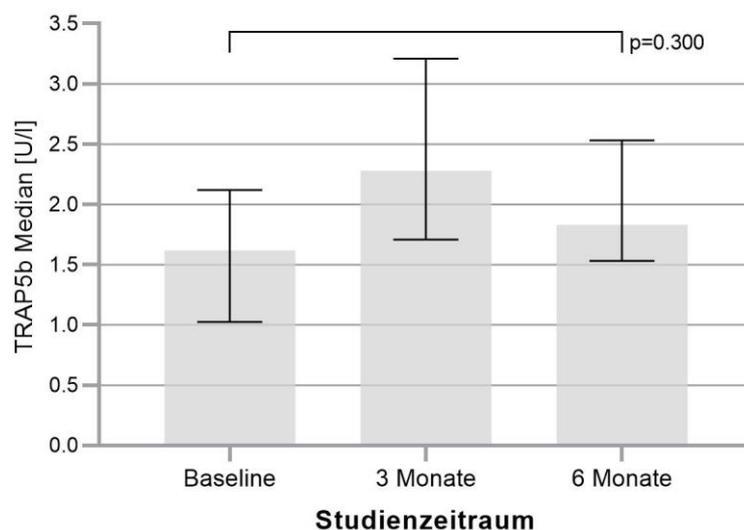
Erwähnenswert sei bei der Betrachtung der Per-Protocol-Analyse, dass es bei den Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training keine Erholung der Osteocalcin-Parameter gab. Diese stagnierten bis zum Zeitpunkt nach sechs Monaten bei 10.35 ng/ml, was einer Änderung um -11.9 % über den gesamten Trainingszeitraum entspricht (Tabelle 14).

Bei der Population der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training kam es hingegen zu einem deutlichen Zuwachs auf 17.0 ng/ml bei der Messung im 6-Monats-Zeitraum, was einem prozentualen Anstieg um 27.8 % im Vergleich zu Baseline entspricht (Tabelle 15).

### 3.2.7 TRAP5b

#### Intention-to-treat-Analyse

TRAP5b stieg in der Gesamtkohorte initial knapp nicht signifikant ( $p=0.096$ ) nach drei Monaten von 1.62 U/l auf 2.28 U/l, was einer prozentualen Änderung um 40.7 % entspricht. Schließlich kehrte TRAP5b nach sechs Monaten in den Bereich des Ausgangswertes von 1.83 U/l zurück, was über den gesamten Trainingszeitraum einen nicht signifikanten ( $p=0.300$ ) Zuwachs von 13 % im Vergleich zu Baseline bedeutete (Tabelle 13, Abbildung 20).



**Abbildung 20: TRAP5b-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate**  
Dargestellt wird hier TRAP5b [U/l] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

#### Per-Protocol-Analyse

Die Analyse der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training im Vergleich zur Gesamtkohorte zeigten ähnliche Ergebnisse am Ende des 6-Monats-Zeitraumes. Es bestand bei den Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training ein Zuwachs von insgesamt 15.1 % am Trainingsende im Vergleich zu Baseline (Tabelle 14).

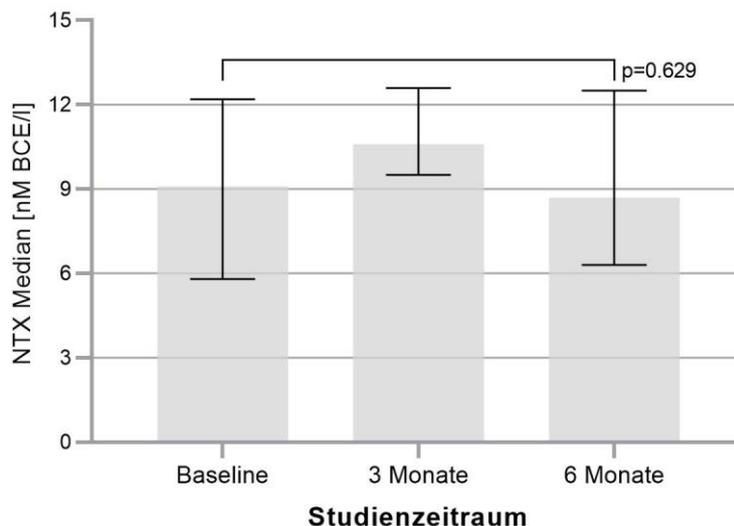
Ähnliche Ergebnisse erbrachte die Betrachtung der Subgruppe der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training, welche mit einem Zuwachs von 22.2 % im Vergleich zu Baseline das Training beendeten. Lediglich ergab sich ein signifikantes Ergebnis bei der Auswertung der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training bei der Messung im Bereich von drei Monaten gegen Baseline mit einem p-Wert

von 0.043. In absoluten Zahlen ergab sich ein Anstieg von 1.44 U/l auf 2.41 U/l, was einem prozentualen Anteil eines Anstiegs von 67.4 % entspricht (Tabelle 15).

### 3.2.8 NTX

#### Intention-to-treat-Analyse

Ähnlich wie TRAP5b entwickelte sich NTX in der Gesamtkohorte. NTX stieg initial nicht signifikant nach drei Monaten um 16.5 % von 9.10 nM BCE/l auf 10.60 nM BCE/l und kehrte nach sechs Monaten in den Bereich des Ausgangswertes von 8.70 nM BCE/l zurück, was ein Minus von 4.4 % gegenüber von Baseline bedeutete (Tabelle 13, Abbildung 21).



**Abbildung 21: NTX-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Dargestellt wird hier NTX [nM BCE/l] aller Probanden und Probandinnen (n=15). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

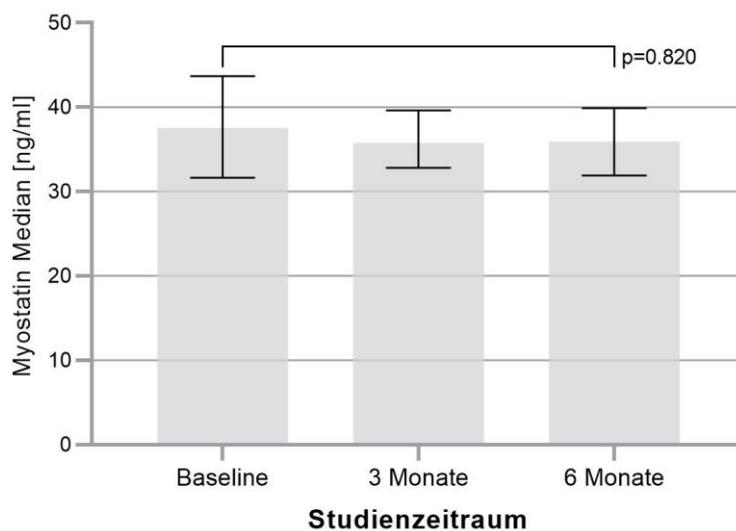
#### Per-Protocol-Analyse

Unwesentliche Unterschiede erbrachte die Per-Protocol-Analyse bei welcher die Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training mit -8.3 % gegenüber Baseline abschlossen und die Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training ein Minus von 14.3 % im Vergleich zu Baseline am Ende der des 6-Monats-Messzeitpunktes verzeichneten (Tabelle 14, Tabelle 15).

### 3.2.9 Myostatin

#### Intention-to-treat-Analyse

Myostatin hat sich über den gesamten Verlauf der Studie im Bereich der Gesamtkohorte nicht signifikant verändert. Die Werte sanken im Vergleich zum Ausgangswert von 37,55 ng/ml auf 35,79 ng/ml ( $p=0.868$ ) nach drei Monaten und haben sich bis zum Ende mit 35,93 ng/ml ( $p=0.820$ ) nicht wesentlich entwickelt (Tabelle 13, Abbildung 22).



**Abbildung 22: Myostatin-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate** Dargestellt wird hier Myostatin [ng/ml] aller Probanden und Probandinnen ( $n=15$ ). Die Balken spiegeln den Median mit Interquartilsabstand wider.

#### Per-Protocol-Analyse

Ebenfalls ohne Signifikanzen veränderten sich die Parameter bei der Analyse der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training sowie der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training (Tabelle 14, Tabelle 15).

Im Unterschied zur Gesamtkohorte sowie der Betrachtung der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training, bei welchen jeweils ein Abfall im 3- sowie 6-Monats-Zeitraum beobachtet werden konnte, konnte jedoch bei den über sechs Monate trainierenden Probanden und Probandinnen ein nicht signifikanter Zuwachs der Myostatin-Parameter um 4.6 % im Vergleich zu Baseline verzeichnet werden. Das entspricht einem Zuwachs von 36.40 ng/ml auf 38.07 ng/ml (Tabelle 14).

**Tabelle 13: Serumwerte Biomarker der Gesamtkohorte, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	15	15			15		
AP (U/l)	79.00 (25.0)	67.00 (26.0)	-15.2	0.048*	67.00 (19.0)	-15.2	0.006*
BAP (U/l)	16.48 (8.7)	13.78 (8.1)	-16.4	0.083	12.72 (8.0)	-22.8	0.232
Osteocalcin (ng/ml)	13.10 (13.4)	11.60 (9.1)	-11.5	0.345	12.90 (7.1)	-1.5	0.727
P1NP (µg/l)	45.50 (41.8)	41.70 (42.7)	-8.4	0.100	41.20 (37.1)	-9.5	0.027*
TRAP5b (U/l)	1.62 (1.1)	2.28 (1.5)	40.7	0.096	1.83 (1.0)	13.0	0.300
DKK1 (pmol/l)	55.19 (29.0)	51.28 (37.0)	-7.1	0.156	43.86 (27.7)	-20.5	0.012*
Sclerostin (pmol/l)	42.70 (13.3)	45.46 (21.0)	6.5	0.132	47.12 (16.0)	10.4	0.015*
Myostatin (ng/ml)	37.55 (12.1)	35.79 (6.8)	-4.7	0.865	35.93 (8.0)	-4.3	0.820
NTX (nM BCE/l)	9.10 (6.4)	10.60 (3.1)	16.4	0.201	8.70 (6.2)	-4.4	0.629

**Intention-to-treat-Analyse**

**Tabelle 14: Serumwerte Biomarker der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	Baseline	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	15	15			10	10		
AP (U/l)	79.00 (25.0)	67.00 (26.0)	-15.2	0.048*	79.50 (39.0)	68.50 (24.8)	-13.8	0.016*
BAP (U/l)	16.48 (8.7)	13.78 (8.1)	-16.4	0.083	16.18 (8.9)	13.93 (8.01)	-13.9	0.798
Osteocalcin (ng/ml)	13.10 (13.4)	11.60 (9.1)	-11.5	0.345	11.75 (16.7)	10.35 (6.1)	-11.9	0.407
P1NP (µg/l)	45.50 (41.8)	41.70 (42.7)	-8.4	0.100	44.50 (41.1)	38.60 (21.3)	-13.2	0.074
TRAP5b (U/l)	1.62 (1.1)	2.28 (1.5)	40.7	0.096	1.72 (1.2)	1.98 (1.1)	15.1	0.953
DKK1 (pmol/l)	55.19 (29.0)	51.28 (37.0)	-7.1	0.156	50.48 (33.9)	43.76 (31.4)	-13.3	0.093
Sclerostin (pmol/l)	42.70 (13.3)	45.46 (21.0)	6.5	0.132	45.28(27.10)	46.46 (18.0)	2.6	0.093
Myostatin (ng/ml)	37.55 (12.1)	35.79 (6.8)	-4.7	0.865	36.40 (12.8)	38.07 (9.3)	4.6	0.474
NTX (nM BCE/l)	9.10 (6.4)	10.60 (3.1)	16.4	0.201	8.45 (6.95)	7.75 (6.4)	-8.3	0.919

**Per-Protocol-Analyse**

**Tabelle 15: Serumwerte Biomarker der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	5	5			5		
AP (U/l)	79.00 (12.5)	62.00 (21.0)	-21.5	0.136	64.00 (25.0)	-19.0	0.078
BAP (U/l)	16.48 (7.1)	13.05 (9.0)	-20.8	0.043*	11.82 (8.9)	-28.3	0.043*
Osteocalcin (ng/ml)	13.30 (9.8)	11.60 (13.2)	-12.8	0.500	17.00 (8.0)	27.8	0.465
P1NP (µg/l)	68.10 (71.3)	69.70 (58.8)	2.3	0.500	63.80 (49.0)	-6.3	0.223
TRAP5b (U/l)	1.44 (1.3)	2.41 (1.3)	67.4	0.043*	1.76 (0.9)	22.2	0.138
DKK1 (pmol/l)	57.85 (29.6)	51.28 (24.5)	-11.4	0.080	54.27 (45.7)	-6.2	0.043*
Sclerostin (pmol/l)	41.68 (11.4)	45.46 (24.6)	9.1	0.345	47.12 (22.2)	13.5	0.080
Myostatin (ng/ml)	37.55 (10.7)	35.79 (6.5)	-4.7	0.893	35.28 (6.4)	-6.0	0.225
NTX (nM BCE/l)	10.50 (6.4)	10.60 (5.7)	1	0.500	9.00 (5.5)	-14.3	0.686

**Per-Protocol-Analyse**

### **3.3 Hämatologisches Labor – Fragestellung 2**

#### Intention-to-treat- und Per-Protocol-Analyse

Die Überwachung der Blutparameter über den gesamten Trainingszeitraum ergab lediglich geringfügige Abweichungen der Werte für die freien Leichtketten (FLC) Kappa und Lambda, den KL-Quotient, das KL-Verhältnis, Kreatinin-, Hämoglobin- und M-Protein-Spiegel. Alle Werte lagen innerhalb des zu erwartenden Bereichs. Bei den Abweichungen handelt es sich um physiologische Fluktuationen ohne konsistenten Trend [218].

Signifikante Veränderungen ergaben sich bei der Auswertung der Intention-to-treat-Analyse bei dem M-Gradient Baseline gegen sechs Monate, bei Hb-Baseline gegen sechs Monate sowie Kreatinin Baseline gegen sechs Monate (Tabelle 16).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse der Per-Protocol-Analyse ergibt sich ein vergleichbares Bild im Vergleich zur Auswertung der Intention-to-treat-Analyse. Signifikanzen ergaben sich lediglich bei FLC-Lambda Baseline gegen sechs Monate (Tabelle 17).

**Tabelle 16: Serum Laborparameter der Gesamtkohorte, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	15	15			15		
Kappa	227 (199)	237 (177)	4.4	0.054*	225 (198)	-0.9	0.670
Lambda	172 (180)	195 (142)	13.4	0.109	189 (220)	9.9	0.776
KL-Quotient	1.29 (2.3)	1.2 (2)	-7.0	0.079	1.24 (2.5)	-3.9	0.629
FLC-Kappa (mg/dl)	11.84 (11.4)	11.3 (11.2)	-4.6	0.069	12.31(8.9)	4.0	0.589
FLC-Lambda (mg/dl)	13.21 (7.5)	12.24 (13.6)	-7.3	0.300	13.06 (12.7)	-1.1	0.191
KL-Ratio	0.89 (0.98)	0.85 (1.15)	-4.5	0.432	0.95 (1.04)	6.7	0.955
M-Gradient (g/l)	5.3 (5.7)	4.25 (6.0)	-19.8	0.507	4.75 (7.4)	-10.4	0.037
Hb (g/l)	13.8 (1.5)	13.7 (1.6)	0.7	0.527	13.4 (1.7)	-2.9	0.046*
Kreatinin (mg/dl)	0.90 (0.3)	0.90 (0.4)	0	0.432	0.96 (0.3)	6.7	0.038*
Calcium (mmol/l)	2.31 (0.3)	2.32 (0.1)	0.4	0.330	2.29 (0.1)	-0.9	0.307

**Intention-to-treat-Analyse**

**Tabelle 17: Serum Laborparameter der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training, zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate (Median (Interquartilsabstand))**

Variable	Baseline	3 Monate	Änderung in %	p-Wert	Baseline	6 Monate	Änderung in %	p-Wert
Teilnehmerzahl	15	15			10	10		
Kappa	227 (199)	237 (177)	4.4	0.054*	236 (179)	231 (199)	-2.1	0.507
Lambda	172 (180)	195 (142)	13.4	0.109	170 (200)	203.5 (232)	19.7	0.878
KL-Quotient	1.29 (2.3)	1.2 (2)	-7.0	0.079	1.16 (2.3)	1.08 (2.5)	-6.9	0.575
FLC-Kappa (mg/dl)	11.84 (11.4)	11.3 (11.2)	-4.6	0.069	9.77(10.8 )	11.67 (9.3)	19.4	0.721
FLC-Lambda (mg/dl)	13.21 (7.5)	12.24 (13.6)	-7.3	0.300	13.15 (296.1)	12.78 (257.3)	-2.8	0.047*
KL-Ratio	0.89 (0.98)	0.85 (1.15)	-4.5	0.432	0.76 (1.5)	0.85 (1.6)	11.8	0.220
M-Gradient (g/l)	5.3 (5.7)	4.25 (6.0)	-19.8	0.507	4.1 (4.6)	4.75 (5.8)	15.9	0.176
Hb (g/l)	13.8 (1.5)	13.7 (1.6)	0.7	0.527	13.7 (1.9)	13.25 (2.4)	-3.3	0.109
Kreatinin (mg/dl)	0.90 (0.3)	0.90 (0.4)	0	0.432	0.94 (0.4)	0.98 (0.4)	4.3	0.092
Calcium (mmol/l)	2.31 (0.3)	2.32 (0.1)	0.4	0.330	2.29 (0.2)	2.22 (0,2)	-3	0.241

**Per-Protocol-Analyse**

## 4 Diskussion

### 4.1 Überblick und Rückblick

Patienten und Patientinnen mit einer MGUS haben ein erhöhtes Frakturrisiko, das auf einer Störung der Mikroarchitektur des Knochens beruht [8] [3]. Das Frakturrisiko beziehungsweise Knochenbrüche sind wichtige Faktoren, die die Lebensqualität und Morbidität der Patienten und Patientinnen beeinflussen. Patienten und Patientinnen mit schlechter Knochenqualität und damit verbundenen Frakturen leiden unter langen Krankenhausaufenthalten, Schmerzen, verlieren Unabhängigkeit, versterben früher und benötigen oftmals Operationen [219].

Mit der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie wurde mittels Vibrationsplatten-training über einen Zeitraum von drei beziehungsweise sechs Monaten bei einem Kollektiv von 15 beziehungsweise 10 Probanden und Probandinnen versucht, eine Änderung der Knochenstruktur (Hypothese 1) zu erzielen und damit einhergehenden Veränderungen des Mikromilieus des Knochens und der Knochenstoffwechselparameter nachzuweisen (Hypothese 2). Ziel der Untersuchungen war, mittels radiologischer Bildgebung (Fragestellung 1) und durch Überprüfung ausgewählter Biomarker sowie hämatologisch relevanten Laborparameter nach den festgelegten Testzeitpunkten im Blut, Urin und Serum (Fragestellung 2) diese Änderungen festzustellen.

Das Kollektiv der Patienten und Patientinnen setzte sich bei der Studie aus neun weiblichen und sechs männlichen Probanden und Probandinnen zusammen. Die dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie war zum Zeitpunkt der Durchführung die erste, welche in dieser Weise mit Vibrationsplatten-training bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS sowie einem SMM sowohl die Überprüfung einer Änderung der Knochendichte mittels radiologischer Bildgebung als auch mittels Biomarkern und hämatologischen Laborparametern durchführte.

## **4.2 Veränderung der Knochenstruktur in der Bildgebung**

### Hypothese 1

Ganzkörpervibrationstraining verändert in einem Zeitraum von drei beziehungsweise sechs Monaten die Knochenstruktur.

### Fragestellung 1

Ist eine Änderung der Knochenstruktur durch radiologische Diagnostik zu den festgelegten Testzeitpunkten detektierbar?

### Positive Effekte des Vibrationstrainings - Vergleich mit einem ähnlichen Kollektiv

Bei der für diese Doktorarbeit durchgeführten Studie lag eine gemischte Kohorte an Männern und Frauen vor, mit einem medianen Alter von 62 Jahren. Bei dieser Gesamtkohorte wurde über den gesamten Trainingszeitraum eine Zunahme der tibialen Gesamtknochendichte um 5.5 % nachgewiesen. In Anbetracht der kleinen Fallzahl in der Studie war dieser Wert allerdings nicht signifikant. Dass eine Änderung der Knochenstruktur, im Sinne einer Erhöhung der Gesamtknochendichte, bei einem vergleichbaren gemischten Patientenkollektiv, bestehend aus Männern und Frauen mit einem medianen Alter von 69 beziehungsweise 73.5 Jahren möglich ist, zeigte eine Studie von Camacho-Cardenosa M. et al. 2019. Bei der Studie von Camacho-Cardenosa M. et al. 2019 kam es durch Ganzkörpervibrationstraining bei älteren Personen, kombiniert mit hypoxischem Radfahren, zu einem signifikanten Anstieg der Gesamtknochendichte und der Knochendichte des proximalen Femurs. Messungen im Bereich der Tibia lagen bei dieser Studie nicht vor [220].

### Positive Effekte des Vibrationstrainings - Postmenopause

In den ersten Jahren der Menopause kommt es bei Frauen hormonbedingt [221] zu einem durchschnittlichen Knochenverlust von 2-3 % pro Jahr [222], was den Grundstein für eine postmenopausale Osteoporose legt. Dabei weist bereits durchschnittlich eine von drei Frauen in der Postmenopause eine Osteoporose auf [222]. Um diesem Rückgang der Knochendichte beziehungsweise dem Abbau entgegenzuwirken, ist neben einer medikamentösen Therapie [223], ein Training mit Vibrationsplatten womöglich von Vorteil. Dahingehend war eine Analyse der Subgruppe Frauen bei der für diese Dissertation durchgeführten Studie von Interesse.

Die Analyse der Ergebnisse der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie zeigte einen nicht signifikanten Zuwachs der Gesamtknochendichte der Tibia um 5 % bei den weiblichen Probandinnen in einem Zeitraum über sechs Monate im Vergleich zu Baseline. Zusätzlich kam es auch zu einer signifikanten Erhöhung der kortikalen Knochen- dichte der Tibia um 1.8 % mit einem p-Wert von 0.015 bei der homogeneren Subgruppe der Frauen in einem Zeitraum über sechs Monate im Vergleich zu Baseline. Diese Erhebungen decken sich teilweise mit der Literatur, bei bereits zahlreich durchgeführten Studien mit Patientinnen in der Postmenopause. Hier konnten bei einigen ein Zuwachs an Knochendichte mittels Vibrationstraining erzielt werden [202-205] [206].

Erwähnenswert ist an dieser Stelle, dass es durchwegs unterschiedliche Punkte des Interesses bezüglich der Analyse sowie der beobachteten Änderungen der Knochen- struktur bei diesen Studien gab, im Vergleich zu der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie. Die Lokalisation der Änderungen der Knochenstruktur betreffend beziehungsweise den Zuwachs an Knochendichte kam es bei Lai CL. et al. 2013 [203], bei Karakiriou K. et al. 2012 [202] sowie bei Von Stengel S. et al. 2011a [206] zu einer Erhöhung der lumbalen Knochendichte. Bei Verschueren S. et al. 2004 wurden positive Effekte auf die Hüftknochendichte beschrieben [204].

Zaki M.E. et al. 2014 beschrieb einen Knochendichtezuwachs in beiden Bereichen, also im Bereich des Femurs sowie der lumbalen Wirbelsäule [205]. In der für diese Doktorar- beit durchgeführten Studie hingegen kam es bei der Analyse der Ergebnisse der Frauen zu einem signifikanten Zuwachs an Knochenmineraldichte im Bereich der Tibia.

#### Keine Effekte des Vibrationstrainings – Intensität

Gegensätzlich zu den positiven Effekten gibt es auch einige Studien, welche keinen oder lediglich einen marginalen Effekt eines Trainings mit Vibrationsplatten beschreiben. So beschrieb Liphardt et al. 2015 keinen Zuwachs an Knochendichte bei postmenopausalen osteopenen Frauen in einem Trainingszeitraum von zwölf Monaten. Womöglich ist dies auf die Methodik der Studie zurückzuführen, da lediglich kurze Trainingseinheiten von zehn Minuten, mit maximal 20Hz und einer Amplitude von 3-4mm, für dreimal pro Woche durchgeführt wurden. Zusätzlich wurden lediglich zehn Sätze bestehend aus einminütigen Belastungseinheiten mit jeweils einer einminütigen Pause durch- geführt [224].

Beck and Norling et al. 2010 beschreibt eine mögliche, aber in der Studie nicht nachweisbare Verbesserung der Knochendichte. Es kam lediglich zu keiner Abnahme der Knochendichte bei der trainierenden Gruppe, wohingegen bei den Probanden und Probandinnen ohne Training eine Reduktion der Knochendichte beschrieben wurde. Als mögliche Ursache einer fehlenden eindeutigen Aussage ist womöglich ebenfalls das zu wenig intensiv durchgeführte Training anzusehen. Dieses wurde zum einen für eine Dauer von 15 Minuten durchgeführt, mittels Niedrig-Intensität-Vibrationsplatten mit 30Hz, welche vorwiegend eine direkte Anregung des Knochenwachstums hervorrufen sollen [195]. Zum anderen wurden für eine Dauer von zwei mal drei Minuten Hoch-Intensität-Vibrationsplatten mit 12.5Hz verwendet, welche über die muskuläre Beanspruchung einen Knochenaufbau hervorrufen sollen [196]. In beiden Fällen wurde zweimal pro Woche das Training durchgeführt [225]. Des Weiteren wurden im Gegensatz zu den Trainingseinheiten in der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie keine zusätzlichen Übungen ausgeführt. Die Untersuchungsteilnehmerinnen standen lediglich während des gesamten Trainings auf den Vibrationsplatten [225]. Demnach ist hier wie oben bereits erwähnt womöglich die Intensität des Trainings zu gering ausgefallen.

Interessant ist eine Studie von Bemben et al. 2010, bei welcher es trotz ausreichender Intensität sowie zusätzlichem High Resistance Training bei postmenopausalen Patientinnen zu keiner signifikanten Änderung der Knochendichte kam. Angeführt wird hier, dass es womöglich zu einer Überstimulation beziehungsweise zu einem Übertraining gekommen ist, was sich eventuell ebenfalls negativ wie eine Unterstimulation, also ein zu schwacher Trainingsreiz ausgewirkt hatte. Eine Überstimulation bedeutet in diesem Kontext, dass das Training zu intensiv gewesen sein könnte und einen Rückgang der Muskulatur und Knochensubstanz oder keine Änderung verursacht hat. Bei einer Unterstimulation ist der Trainingsreiz zu gering. Infolgedessen kommt es zu keiner Änderung der Knochendichte oder Muskulatur [226]. Der ideale Belastungsbereich bei Vibrationsplattentraining, im speziellen für Vibrationstraining zur Verbesserung der Knochendichte, ist derzeit noch unbekannt [206].

### Paradoxe Effekte des Vibrationstrainings – Lokalisation

Interessant ist die Tatsache, dass es bei der Studie von Jepsen D.B et al. 2019 zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im Bereich des Femurs gekommen ist, wobei aber kein signifikanter Zuwachs im Bereich der Tibia verzeichnet werden konnte [227]. Ausgehend von einer abnehmenden Intensität der Vibrationsstimulation nach proximal wäre demnach ein Zuwachs an Knochenmineraldichte im Bereich der Tibia erwartbar, wenn es auch zu einem Anstieg der Knochenmineraldichte am Femur gekommen ist. Ein möglicher Erklärungsansatz findet sich hierfür in einer Studie am Mausmodell von Hsieh Y.F. et al. 2001, welche zeigte, dass es lokalisationsabhängige Effekte bei mechanischer Belastung des Knochens gäbe [228].

### Vibration im Mausmodell

Des Weiteren kann die Tatsache in Betracht gezogen werden, dass der Knochen je nach Alter und Hormonstatus des Knochens unterschiedlich auf (Vibrations-)Stimulation anspricht. Zumindest gab es in den Studien von Lynch M. et al. 2010 sowie Brouwers J. et al. 2010 die Hinweise im Mausmodell, dass es bei adulten osteoporotischen Mäusen [229] sowie ovariectomierten Ratten, demnach waren diese hormon- genauer gesagt östrogendepletiert [230], zu keinem Zugewinn der Knochendichte kam [229] [230]. Ein definitiver Effekt von Vibrationsplattentraining auf den Knochen ist zumindest im Mausmodell von Christiansen B.A. et al 2006 sowie Judex, S., et al. 2003 beschrieben [189, 190]. Auch verhindert mechanische Stimulation laut Rummler M. et al. 2021 sowie Ziouti F. et al. 2021 eine osteolytische Knochendestruktion beim Multiplen Myelom im Mausmodell [231, 232].

### Zusammenfassung der Inhalte

Bezüglich einer Änderung der Knochenstruktur beziehungsweise eines Zuwachses an Knochenmineraldichte durch Vibrationsplattentraining, welcher in der radiologischen Diagnostik detektierbar ist, lässt sich für der dieser Dissertation zugrundeliegenden Untersuchungsstudie zusammenfassend die Aussage treffen, dass ein Effekt auf den Knochen vorhanden ist. Hypothese 1 beziehungsweise Fragestellung 1 kann hiermit beantwortet werden. Dies wird durch die oben erwähnten Literaturangaben sowie die erhobenen Parameter belegt.

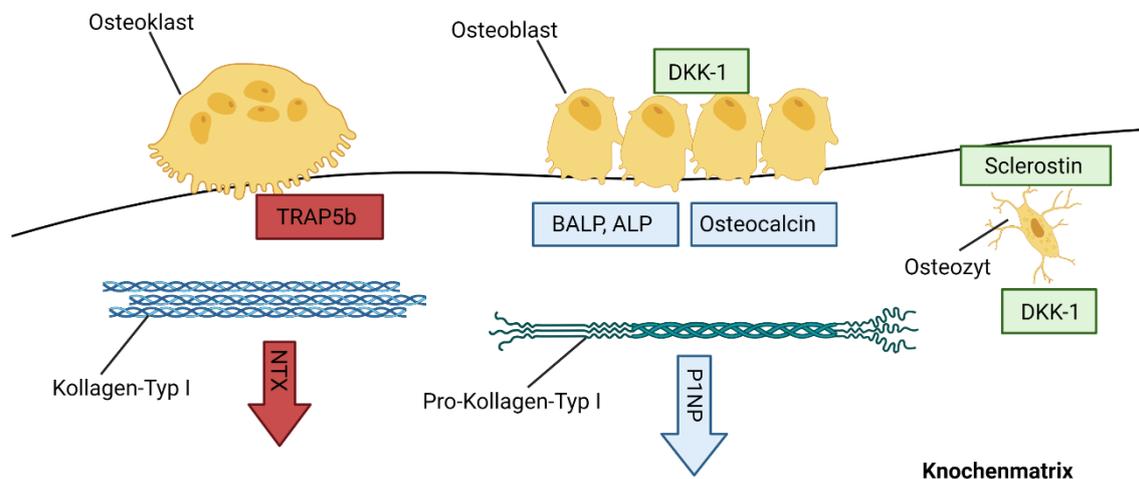
Wie genau aber die Vibrationsstimulation auf den Knochen wirkt, ist zum jetzigen Zeitpunkt noch in vielen Teilen unklar. Wenn gleich aber einige Theorien existieren (siehe Abschnitt 4.3.1 Biomarker), wie sich Vibration auf den Knochen auswirkt beziehungsweise wie ein Wachstum beim Menschen angeregt und ein Abbau gehemmt werden könnte [191, 192]. Im unteren Teil bei Abschnitt 4.3.1 Biomarker findet sich ein genauer beschriebener Erklärungsansatz.

Dennoch muss auch bei Betrachtung der differenten Literaturstellen ein ausbleibender, beziehungsweise in der Bildgebung nicht detektierbarer Effekt, des Vibrationstrainings auf den Knochen in Betracht gezogen werden [224-227]. Ein möglicher Erklärungsansatz für diese unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur stellen zum einen die sehr inhomogenen Trainingsregime und zum anderen die Komplexität des Organsystems des Knochens dar. Die Faktoren Intensität, Dauer sowie unterschiedliche Übungen spielen im Bezug auf das Training womöglich eine große Rolle. Den Knochen betreffend erscheint das Alter und der Knochendichtestatus [229] sowie der hormonelle Status [230] der untersuchten Patienten und Patientinnen von Relevanz zu sein. Schlussendlich scheint der Fokus des Interesses, welcher untersucht wird, ebenso von Bedeutung zu sein [228].

Zusätzlich ist der Knochen ein sehr bradytrophes Gewebe, womit es mittels Bildgebung durchwegs schwerfällt, einen eindeutigen Nachweis eines Zuwachses mittels Vibrationsplattentraining zu belegen. Deswegen ist eine Betrachtung und Beleuchtung des Mikromilieus des Knochens von Bedeutung.

## 4.3 Veränderungen des Mikromilieus des Knochens

### 4.3.1 Biomarker



**Abbildung 23: Übersicht Knochenbiomarker** Diese Abbildung gibt eine Übersicht über Knochenresorptions- (rot), Knochenformationsmarker (blau) sowie Regulatoren des Knochenstoffwechsels (grün) wieder. Osteoklasten sind für den Abbau von Knochen substanz verantwortlich, worauf infolgedessen Kollagen-Typ I freigesetzt wird. Für den Aufbau der Knochen substanz fungieren Osteoblasten. Bei dem Aufbau wird Pro-Kollagen-Typ I freigesetzt. Osteozyten sind ausdifferenzierte Knochenzellen, welche in der Knochenmatrix eingebettet sind. Da Myostatin primär ein Biomarker des Skelettmuskels ist, findet sich dieser nicht in der Abbildung. Modifiziert nach Kuo T.R. et al. 2017 [134].

### Hypothese 2

Ganzkörpervibrationstraining zeigt in einem Zeitraum von drei beziehungsweise sechs Monaten feststellbare Effekte der Knochenstoffwechselfparameter, die für Knochenauf- und -abbau verantwortlich sind.

### Fragestellung 2

Ist diese Veränderung des Mikromilieus des Knochens durch spezielle Biomarker sowie hämatologisch relevante Laborparameter im Blut, Urin oder Serum der Patienten und Patientinnen nach den festgelegten Testzeitpunkten nachweisbar?

Durch Ganzkörpervibrationstraining kommt es durch Aktivierung und funktionelle Stimulation der Osteozyten mittels Vibration beziehungsweise möglicherweise durch Mikroschäden im Knochen [233], verursacht durch das Training, zur Aktivierung der Knochenresorption [234] [235].

Für eine adäquate Knochenneubildung ist eine vorherige Knochenresorption notwendig beziehungsweise die vorherige Resorption ist sogar Grundvoraussetzung und Trigger für eine Knochenformation [236] [237] [234]. Dabei kommt es nur in Bereichen, in welchen vorher Osteoklasten (Knochenfresszellen) Knochenmaterial resorbiert haben zur Anlockung von weiteren Osteoklasten, welche weiter Knochen abbauen. Schließlich werden die von den Osteoklasten nicht verdauten Überreste von Knochenauskleidungszellen abgebaut, welche den Knochenformationsprozess mittels Osteoblasten (Knochenauf und -umbau Zellen) triggern [236].

Diese Knochenresorption wurde bei der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie im Zuge der ersten drei Monate des Trainings mit Vibrationsplatten ebenfalls festgestellt. Dies konnte durch die Erhöhung im Zeitraum von drei Monaten von NTX und TRAP5b in der Gesamtkohorte festgestellt werden. Dabei ist NTX um 16.5 % und TRAP5b um 40.7 % im Vergleich zum Baseline-Wert gestiegen. Anschließend kam es bis zum Trainingsabschluss wieder zu einem nicht signifikanten Abfall auf -4.4 % von NTX und auf 13.0 % von TRAP5b verglichen mit dem Baseline-Parameter. Zusätzlich kam es zu einem durchgehenden Absinken der Knochenformationsmarker P1NP, BAP und AP. Osteocalcin und Myostatin blieben durchwegs auf einem relativ unveränderten Niveau. P1NP senkte sich signifikant ( $p=0.027$ ) um 9.5 % in der Gesamtkohorte im Vergleich zum Baseline-Wert. Ebenso fiel AP signifikant ( $p=0.006$ ) um 15.2 % in der Gesamtpopulation über sechs Monate. Nicht signifikant veränderte sich die BAP welche um 22.8 % in der Gesamtkohorte abnahm.

Wie in der Literatur beschrieben würde eine vorübergehende Erhöhung der Knochenresorptionsmarker sowie eine Erniedrigung der Knochenformationsmarker eine WNT-Inhibition bedeuten [86] [218]. Diese Betrachtung beziehungsweise eine WNT-Signalweg Inhibition bedeutet beim Blick auf die Pathophysiologie des WNT-Signalwegs (Abschnitt 1.1.8.1 DKK1; Abbildung 5) eine Reduktion der Knochenmineraldichte, was mit der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie und den darin beobachteten vorübergehenden Rückgang der trabekulären Knochendichte sowie der kortikalen

Querschnittsfläche im Einklang steht. Laut Baron R. et al. 2013 steht eine WNT-Inhibition ebenso im Einklang mit einer Verringerung der Knochendichte [86].

Bei einer MGUS liegt eine Präkanzerose vor, bei der eine WNT-Hemmung im Sinne einer Adaptation des Knochenmetabolismus womöglich von Vorteil sein könnte, um eine Tumorprogression und ungehinderte Knochenzellenproliferation zu hemmen. Laut Baron R. et al. 2013 gibt es deutliche Hinweise, dass zum einen es durch eine Aktivierung des WNT-Signalweges zu einem starken Zuwachs der Knochendichte kommt, zum anderen ist eine Aktivierung des WNT-Signalweges aber womöglich demnach auch mit einem unkontrollierten Wachstum von Knochen- und Tumorzellen verbunden [86].

Zusätzlich benötigt der Knochen, wie oben bereits erwähnt, für eine funktionsfähige Zunahme der Knochendichte, ergo eine Knochenformation, vorerst eine Knochenresorption. Diese vorübergehende Knochenresorption legt demnach den Grundstein für eine darauffolgende Knochenformation [236] [237] [234].

Andererseits kam es über den gesamten Zeitraum von sechs Monaten in der Gesamtkohorte zu einer 20.5%igen signifikanten ( $p=0.012$ ) Reduktion von DKK1 bei einem gleichzeitigen stetigen Anstieg von Sclerostin um 10.4 %, welcher ebenfalls signifikant ( $p=0.015$ ) war. DKK1 als Inhibitor des WNT-Signalweges, ist bei Patienten und Patientinnen mit Ankylosierender Spondyloarthritis mit einer geringeren Knochenmineraldichte sowie mit einem erhöhten Frakturrisiko assoziiert [238]. Ein Vorliegen von einem elevierten DKK1-Serumspiegel korreliert mit einem erhöhten Risiko an osteolytischen Knochenläsionen beim Multiplen Myelom zu erkranken [78]. Des Weiteren steht eine Erhöhung der DKK1-Serumwerte womöglich in Verbindung mit einem erhöhten Risiko, an einem Rezidiv eines Multiplen Myelom zu erkranken, bei vorher durchgemachter Vollremission. Dabei kam es laut Erhebungen von Mabile C. et al. 2017 vier Monate vor einem Rezidiv zu einem signifikanten DKK1-Anstieg [77]. DKK1 scheint dabei offensichtlich ein Surrogat-Marker für den Schweregrad einer Knochenerkrankung beim Myelom zu sein. Das heißt, je mehr Osteolysen vorhanden sind, desto höher sind die DKK1-Spiegel im Serum. Eine therapeutische Behandlung durch eine Inhibition von DKK1 mittels Antikörper zur Verbesserung der Knochenmineraldichte sowie Frakturheilung [239] und Kontrolle des Tumorwachstums beim Multiplen Myelom ist bereits in Erprobung [80].

MicroRNAs, bei welchen es sich um nicht-codierende Ribonukleinsäuren (RNA) handelt, welche die Genexpression mittels Bindung an die mRNA regulieren [240], stellen auch einen bedeutenden Teil in der Interaktion mit dem WNT-Signalweg dar. Verschiedene MicroRNAs (miR-27, miR-335-5p) können die Knochendifferenzierung inhibieren oder fördern [241]. Eine Besserung der Osteoblastenfunktion durch eine MicroRNA-Promotion (MiR-488) und die damit verbundene DKK1-Hemmung wurde von Wang F. et al. 2018 beschrieben, worauf eine verbesserte Frakturheilung die Folge war [242].

Eine Abnahme von DKK1, welche bei der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie in der Gesamtkohorte gemessen werden konnte, würde dementsprechend für eine Aktivierung des WNT-Signalweges sprechen, welche die Knochendichte erhöhen würde. Dies konnte auch bei der weiblichen Population mit einem signifikanten Anstieg ( $p=0.015$ ) der kortikalen Tibia beobachtet werden sowie in der Gesamtkohorte, bei der es zu keinem signifikanten aber immerhin einem Anstieg um 5.5 % der Gesamtknochendichte im Bereich der Tibia kam. Wahrscheinlicher aber als die Überlegung, dass ein DKK1-Abfall für die signifikante Zunahme der kortikalen Knochendichte verantwortlich ist, ist die Annahme, dass DKK1 nicht ausschließlich als knochenspezifischer Marker gesehen werden kann [243].

DKK1 und der WNT-Signalweg sind Teil vieler Zellvorgänge und Krankheiten unter anderem bei Osteoarthritis, Krebs, Atherosklerose, Alzheimer und vielen mehr [69]. Zudem besitzt laut Goes P. et al. 2019 DKK1 ein deutliches proinflammatorisches Potential. Dies konnte im Zuge einer Untersuchung bei Mäusen nachgewiesen werden, bei denen durch das proinflammatorische Potential von DKK1 ein alveolar Knochenverlust begünstigt wurde [244]. Es könnte demnach spekuliert werden, dass DKK1 im Mikromilieu bei MGUS mehr als Krankheitsmarker als ein reiner Knochenmarker gelten könnte.

Des Weiteren ist Sport dafür bekannt antiinflammatorische Effekte zu besitzen [245] und dies hat womöglich zusätzlich die DKK1-Expression mittels Ganzkörpervibrations-training beeinflusst. Demnach erscheint ein solcher antiinflammatorischer Effekt als Erklärung für den beobachteten DKK1-Abfall wahrscheinlicher.

Dass diese Effekte antiinflammatorischen Ursprungs sein könnten, könnte dadurch weiter erhärtet werden, dass es bei der Auswertung der Daten beider Subgruppen zu einem zügigen Anstieg von DKK1 bei einem Ausbleiben der körperlichen Aktivität gekommen ist (Abbildung 14).

Je nach Art der Inflammation gibt es unterschiedliche Zeithorizonte, die in Betracht zu ziehen wären, wobei hier eine akute Inflammation mit schnellem Abflauen nach Beendigung des Trainingsreizes vermutet werden könnte [246] [247].

Sclerostin als ein Produkt des SOST-Genes, wird hauptsächlich laut Literatur von Osteozyten produziert [82]. SOST-Gene finden sich im gesamten Körper verteilt beispielsweise in den Nieren, der Leber, dem Herz und Lunge. Neben den Osteozyten findet sich aber Sclerostin auch noch in Osteoblasten, Chondrozyten, Osteoklasten und Zementozyten [83]. Kuipers A.L. et al. 2014 gibt an, dass veränderte Spiegel an Sclerostin im Blut mit Diabetes mellitus, Adipositas und der Nierenfunktion, unabhängig vom Knochenstoffwechselstatus, in Verbindung stehen könnten [84].

Obwohl Sclerostin maßgeblich über die WNT-Inhibition am Knochenstoffwechsel beteiligt ist [85], dies zeigte unter anderem eine Antikörperbehandlung gegen Sclerostin in einer randomisierten Placebo- kontrollierten klinischen Phase-I- [90] sowie einer randomisierten Phase-III-Studie [91] am Menschen, wodurch die Knochenmineraldichte signifikant gesteigert werden konnte [90, 91], gibt Sclerostin und deren Messung als Biomarker ein durchwegs differenzierteres Bild ab, als dass lediglich bei einem Absinken von Sclerostin die Formation der Knochenmineraldichte begünstigt wird.

Wie oben erwähnt, verhält es sich für Sclerostin, dass dieser ebenfalls als WNT-Inhibitor gilt, für welchen äquivalent zu DKK1 eigentlich einen Abfall nach Ganzkörpervibrations-training erwartbar wäre [152]. Nachdem es bei der für diese Doktorarbeit durchgeführten Studie dazu nicht gekommen ist, gibt es für die beobachtete Entwicklung von Sclerostin zwei denkbare Theorien. (i) Zum einen könnte es sich um eine kompensatorische Hochregulation bei gleichzeitigem DKK1-Abfall handeln [239] und (ii) zum anderen könnte es sich um einen regulatorischen Mechanismus des Körpers auf die sportliche Belastung handeln [96].

(i) Bei ersterer Theorie beschreibt Florio M. et al. 2015 im Mausmodell einen kompensatorischen Anstieg von Sclerostin um eine WNT-Signalweg Homogenität aufrechtzuerhalten. Des Weiteren wird in der Studie der Verdacht diskutiert, dass es mehrere Feedback-Mechanismen beim WNT-Signalweg gibt, welche mittels Kompensationsmechanismen reagieren [239].

(ii) Die zweite Theorie wurde durch die Studie von Jürimae et al. 2021 beschrieben, in welchen gezeigt wurde, dass eine Sclerostin-Ausschüttung von der Belastungsintensität und dem damit einhergehenden Energieverbrauch abhängig sei [96]. Begründet wurde

der Verdacht mit einer Studie von Kurgen et al. 2018, welche die Theorie äußerte, dass ein Sclerostin-Anstieg während einer erhöhten Belastung als Reaktion des Körpers auftritt, um die Fettreserven mit Hemmung des WNT-Signalweges in den Adipozyten zu erreichen [97]. Durch Kim et al. 2017 wurde diese Anwesenheit des WNT-Signalweges in Adipozyten bereits beschrieben [98]. Diese Angaben des belastungsabhängigen Sclerostin-Anstieges decken sich auch mit diversen Studien, bei welchen es nach sportlicher Aktivität zu teils deutlichen Sclerostin-Anstiegen gekommen ist [92-96].

Im Gesamtbild aller Biomarker des Knochens lässt sich eine adaptive sowie regulatorische Wirkung des Trainings mit Vibrationsplatten auf den Knochen beschreiben. Dabei wäre denkbar, dass Vibrationstraining eine Erhöhung von Sclerostin triggert, welches von apoptotischen Osteozyten beziehungsweise regulatorisch über die Adipozyten freigesetzt wird. Demnach führt das Vibrationstraining zu einer initialen Knochenresorption im Bereich der trabekulären Tibia und reduziert die Knochenformation durch Hemmung des osteoblastischen WNT-Signaleweges. Gleichzeitig geht dies einher mit einer kortikalen Adaptation und Kondensation, welche eine gesteigerte kortikale Knochenmineraldichte zur Folge hat. Parallel dazu führt womöglich der Sclerostin-Anstieg sowie der antiinflammatorische Effekt des Trainings eine Inhibition auf Myelomzellen durch, was durch das Absinken von DKK1 erwartbar wäre. Ein Absinken von DKK1 wurde bereits bei einer erfolgreichen anti-Myelom-Therapie beobachtet und wäre demnach damit in Einklang [248] [218]. Hypothese 2 beziehungsweise Fragestellung 2 kann demnach durch die Daten und Analyse, der für diese Dissertation zugrunde liegenden Studie, durch eine nachweisbare Veränderung im Bereich des Mikromilieus des Knochens beantwortet werden. Der genaue Mechanismus bleibt aber trotz zahlreicher Erklärungsmöglichkeiten zum jetzigen Zeitpunkt noch in weiten Teilen unklar und bedarf noch weiterer Untersuchungen.

#### **4.3.2 Laborparameter**

Obwohl Signifikanzen beim M-Gradient Baseline im Vergleich zu sechs Monate, beim Hb-Baseline im Vergleich zu sechs Monate sowie Kreatinin Baseline im Vergleich zu sechs Monate in der Gesamtkohorte vorlagen, konnte kein konsistenter Trend der hämatologischen Erhebungen beobachtet werden. Bezüglich einer Änderung der hämatologischen Parameter kann demnach keine Aussage getroffen werden, dass es durch Vibrationsplattentraining zu einer relevanten Änderung der Parameter gekommen wäre.

#### **4.4 Nachteile und Limitationen**

Nachteile bestehen hauptsächlich bei der durchgeführten Studie in der kleinen Anzahl von 15 Probanden und Probandinnen. Zusätzlich beendeten fünf Personen bereits nach drei Monaten das Training. Gründe für das Ablehnen der dreimonatigen freiwilligen Verlängerung waren zeitliche Limitationen und lange Anreisezeiten der Probanden und Probandinnen. Das Design dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie basiert auf einer Fallzahlkalkulation des Institutes für Klinische Epidemiologie und Biometrie der Universität Würzburg. Die berechnete Fallzahl ermöglichte eine genaue Kontrolle und Überwachung des Trainings.

Des Weiteren bestanden Limitationen bei der Motivation der Probanden und Probandinnen, welche initial eine hohe Ablehnungsquote im Rekrutierungsprozess aufwiesen. Vor Beginn der Studie haben 26 von 42 der ausgewählten Probanden und Probandinnen die Teilnahme abgelehnt, was einer initialen Ablehnungsquote von 61.9 % entspricht. Ebenso als nachteilig in der vorliegenden Studie ist das Fehlen einer Kontrollgruppe, die beispielsweise ein Entspannungstraining durchgeführt hätte.

#### **4.5 Schlussfolgerung**

Die beobachteten und analysierten Parameter legen nahe, dass es sich bei einem zweimal wöchentlich durchgeführten Ganzkörpervibrationstraining, bei einer Dauer von 30-45 Minuten, mit zusätzlich durchgeführten Trainingsübungen, um ein effektives und wirksames Trainingsmittel handelt, um den Knochenaufbau sowie den Knochenstoffwechsel zu fördern und die Knochenstruktur positiv zu beeinflussen, bei Patienten und Patientinnen mit einer MGUS und einem SMM [218]. Weitere Untersuchungen mit Vibrationstraining bei Patienten und Patientinnen mit Multiplen Myelom in randomisierten Studien sind sinnvoll.

## 4.6 Ausblick

Ganzkörpervibrationstraining ist ein sicheres [249] und erprobtes Mittel zur Verbesserung der Muskelkraft, der Muskelstärke [207] [208], des Gleichgewichts [210] und generell der allgemeinen Fitness, Gesundheit und Lebensqualität [218] [188, 211]. In Bereichen, in denen Patienten und Patientinnen wegen Bettlägerigkeit [198] [200] oder anderen körperlichen Beschwerden keine oder nur unter schweren Umständen eine andere Form von Sport oder körperlicher Aktivität ausüben können, eignet sich Vibrationsplattentraining als wirksame therapeutische Intervention [186].

Vor allem aber ist Vibrationsplattentraining ein geeignetes Mittel, um Stürzen und damit Frakturen [210] sowie Osteoporose bei der immer älter werdenden Population vorzubeugen [197]. Frakturen kosten das Gesundheitssystem finanzielle und personelle Ressourcen [197], weswegen eine Etablierung von Vibrationsplattentraining durch Kostenübernahme von Krankenkasse für ein geeignetes Kollektiv an Patientinnen und Patienten von vorteilhafter Überlegung wäre.

Ein Training mit Vibrationsplatten wäre bei Patientinnen und Patienten mit malignen Tumorerkrankungen beziehungsweise bei Präkanzerosen womöglich sogar als Sekundärprävention eine sinnvolle Überlegung [250].

Aber nicht nur im Bereich Frakturen und Stürze wäre Vibrationsplattentraining ein vernünftiges Trainingsmittel. Sondern wie diese Dissertation und die zugrunde liegende Studie zeigen, auch bei hämatologischen Erkrankungen wie bei der Präkanzerose MGUS, dem SMM und womöglich auch bei der Malignität des Multiplen Myelom, wäre ein etabliertes Trainingsmodell von Vorteil für Patienten und Patientinnen. Positive Effekte auf Lebensqualität sowie körperliche Gesundheit und womöglich sogar auf die Tumorprogression wären denkbar. Groß angelegte Studien zur Überprüfung eines Effektes von Vibrationstraining bei Patienten und Patientinnen mit Multiplen Myelom sind deshalb sinnvoll. Zumal eine tierexperimentelle Studie der Arbeitsgruppe der dieser Dissertation zugrunde liegenden Studie auf den Zusammenhang zwischen der mechanischen Stimulation von Myelom-infiltrierten Knochen und einer Reduktion des Wachstums und der Dissemination von Myelomzellen hinweist [231].

## 5 Zusammenfassung

Der Nachweis einer monoklonalen Gammopathie unklarer Signifikanz (MGUS) im Serum ist ein Risikofaktor für eine Mikroarchitekturstörung des Knochens [3, 81], für Frakturen [10, 11] sowie für die Entstehung einer Osteoporose [12], die auf einen gestörten Knochenstoffwechsel zurückgeführt werden können.

Derzeit wird Training mit Vibrationsgeräten bereits erfolgreich gegen Muskelatrophie und Knochenschwund bei bettlägerigen Patienten angewandt [199] [198].

Das Ziel der durchgeführten Studie sowie dieser Dissertationsarbeit war herauszufinden, ob bei Patienten und Patientinnen mit MGUS beziehungsweise SMM ein Training unter Ganzkörpervibration diese gestörten Prozesse beeinflussen kann. Um diese Theorie zu überprüfen, wurde ein dreimonatiges Training mit Vibrationsplatten unter Supervision durchgeführt, mit einer optionalen Verlängerung um weitere drei Monate. Die Dauer des Trainings belief sich auf circa 30-45 Minuten, bei durchschnittlich zwei Einheiten pro Woche. Dabei wurden Trainingsübungen auf den Vibrationsplatten durchgeführt, um die Trainingseinheiten noch effektiver zu gestalten.

Die Veränderungen wurden anschließend an zwei Zeiträumen nach drei sowie sechs Monaten zusätzlich zur Baseline Erhebung dokumentiert und ausgewertet.

Ermittelt wurde mittels pQCT Strukturparameter des tibialen Knochens in der Bildgebung, der Knochenstoffwechsel mittels Biomarker sowie hämatologische Veränderungen mittels Laborwerten.

Als Ergebnisse wurden bei 15 Probanden und Probandinnen mit einer MGUS (Durchschnittsalter 62 Jahre, neun Frauen, sechs Männer) eine Erhöhung der kortikalen Tibia bei den der Frauen ( $p=0.015$ ) gemessen. Des Weiteren kam es zu einer Änderung des Knochenumbaus, welcher sich an einer Änderung der Marker für die Knochenregulation betreffend DKK1 sowie Sclerostin und den Markern für die Knochenresorption NTX sowie TRAP5b im Blut zeigte. Die hämatologischen Laboruntersuchungen zeigten keinen konsistenten Trend. Das Training wies bei einer Adhärenz im Mittel von 97 % über sechs Monate eine hohe Teilnahme auf.

Vibrationsplattentraining ist gut durchführbar und sicher. Als Rückschluss kann auf eine regulatorische Wirkung des Ganzkörpervibrationstrainings geschlossen werden. Dies zeigen die Veränderungen der Knochenumsatzmarker sowie des Knochendichtezuwachses in der Bildgebung. Groß angelegte multizentrische Studien könnten durchgeführt werden, um positive Effekte auf eine Tumorprogression bei einem Multiplen Myelom beziehungsweise bei deren Knochenkrankung festzustellen.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Mateos, M.V., et al., *Lenalidomide plus dexamethasone versus observation in patients with high-risk smouldering multiple myeloma (QuiRedex): long-term follow-up of a randomised, controlled, phase 3 trial*. *Lancet Oncol*, 2016. **17**(8): p. 1127-1136.
2. IMWG. *What are MGUS SMM and MM*. 2021 [cited 2021 08.10.2021]; Available from: <https://www.myeloma.org/what-are-mgus-smm-mm>.
3. Farr, J.N., et al., *Altered cortical microarchitecture in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Blood*, 2014. **123**(5): p. 647-9.
4. Drake, M.T., *unveiling skeletal fragility in patients diagnosed with MGUS: no longer a condition of undetermined significance?* *J Bone Miner Res*, 2014. **29**(12): p. 2529-33.
5. Eisele, L., et al., *Prevalence and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance and light-chain MGUS in Germany*. *Ann Hematol*, 2012. **91**(2): p. 243-8.
6. Catherine Atkin, A., Alex Richter B, and Elizabeth Sapey C, *What is the significance of monoclonal gammopathy of undetermined significance?* *Clinical Medicine*, 2018 Oct. **18**(No 5: 391–6).
7. Schoot, T.S., et al., *Monoclonal gammopathy with significance: case series and literature review*. *Neth J Med*, 2020. **78**(4): p. 191-195.
8. Lomas, O.C., et al., *Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance (MGUS)- Not So Asymptomatic after All*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(6).
9. Diamond, T., et al., *Non-invasive markers of bone turnover and plasma cytokines differ in osteoporotic patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathies of undetermined significance*. *Intern Med J*, 2001. **31**(5): p. 272-8.
10. Kristinsson, S.Y., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of skeletal fractures: a population-based study*. *Blood*, 2010. **116**(15): p. 2651-5.
11. Gregersen, H., et al., *Fracture risk in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. *Br J Haematol*, 2006. **135**(1): p. 62-7.
12. Gaudio, A., et al., *Hematological Diseases and Osteoporosis*. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(10).
13. Malgo, F., et al., *High prevalence of secondary factors for bone fragility in patients with a recent fracture independently of BMD*. *Arch Osteoporos*, 2016. **11**: p. 12.
14. Nguyen, N.D., et al., *Residual lifetime risk of fractures in women and men*. *J Bone Miner Res*, 2007. **22**(6): p. 781-8.
15. *Qualitätskorrigiertes Lebensjahr*. 1. April 2021 [cited 2021 14.09.2021]; Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Qualitätskorrigiertes\\_Lebensjahr](https://de.wikipedia.org/wiki/Qualitätskorrigiertes_Lebensjahr).
16. Hermalund, E., et al., *Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden. A report prepared in collaboration with the International Osteoporosis Foundation (IOF) and the European Federation of Pharmaceutical Industry Associations (EFPIA)*. *Arch Osteoporos*, 2013. **8**: p. 136.
17. Fairfield, H., et al., *Multiple myeloma in the marrow: pathogenesis and treatments*. *Ann N Y Acad Sci*, 2016. **1364**: p. 32-51.
18. Michels, T.C. and K.E. Petersen, *Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment*. *Am Fam Physician*, 2017. **95**(6): p. 373-383.
19. Siegel, R.L., K.D. Miller, and A. Jemal, *Cancer statistics, 2016*. *CA Cancer J Clin*, 2016. **66**(1): p. 7-30.

20. Cid Ruzafa, J., et al., *Patient population with multiple myeloma and transitions across different lines of therapy in the USA: an epidemiologic model*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*, 2016. **25**(8): p. 871-9.
21. Landgren, O., et al., *Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States*. *Blood*, 2006. **107**(3): p. 904-6.
22. Kyle, R.A., et al., *Review of 1027 patients with newly diagnosed multiple myeloma*. *Mayo Clin Proc*, 2003. **78**(1): p. 21-33.
23. Kilciksiz, S., et al., *A review for solitary plasmacytoma of bone and extramedullary plasmacytoma*. *ScientificWorldJournal*, 2012. **2012**: p. 895765.
24. Keikawus Arastéh, H.-W.B., Christiane Bieber, Roland Brandt, Tushar Thomas Chatterjee, *Duale Reihe*. Vol. 4. Auflage. 2018: Thieme.
25. Kyle, R.A., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) and smoldering (asymptomatic) multiple myeloma: IMWG consensus perspectives risk factors for progression and guidelines for monitoring and management*. *Leukemia*, 2010. **24**(6): p. 1121-7.
26. Landgren, O., et al., *Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) consistently precedes multiple myeloma: a prospective study*. *Blood*, 2009. **113**(22): p. 5412-7.
27. Rajkumar, S.V., et al., *International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma*. *Lancet Oncol*, 2014. **15**(12): p. e538-48.
28. Wennmann, M., et al., *Spatial Distribution of Focal Lesions in Whole-Body MRI and Influence of MRI Protocol on Staging in Patients with Smoldering Multiple Myeloma According to the New SLiM-CRAB-Criteria*. *Cancers (Basel)*, 2020. **12**(9).
29. Rajkumar, S.V., *Multiple myeloma: 2016 update on diagnosis, risk-stratification, and management*. *Am J Hematol*, 2016. **91**(7): p. 719-34.
30. International Myeloma Working, G., *Criteria for the classification of monoclonal gammopathies, multiple myeloma and related disorders: a report of the International Myeloma Working Group*. *Br J Haematol*, 2003. **121**(5): p. 749-57.
31. Hideshima, T., et al., *Understanding multiple myeloma pathogenesis in the bone marrow to identify new therapeutic targets*. *Nat Rev Cancer*, 2007. **7**(8): p. 585-98.
32. Schroeder, H.W., Jr. and L. Cavacini, *Structure and function of immunoglobulins*. *J Allergy Clin Immunol*, 2010. **125**(2 Suppl 2): p. S41-52.
33. IMWG, *Immunoglobulin molecule structure*. 2021.
34. Hussain, A., et al., *Laboratory Features of Newly Diagnosed Multiple Myeloma Patients*. *Cureus*, 2019. **11**(5): p. e4716.
35. Rasche, L. and N. Weinhold, *[Pathogenesis of multiple myeloma]*. *Internist (Berl)*, 2019. **60**(1): p. 3-9.
36. Ramakrishnan, N. and I. Jialal, *Bence-Jones Protein*, in *StatPearls*. 2019: Treasure Island (FL).
37. Bhole, M.V., R. Sadler, and K. Ramasamy, *Serum-free light-chain assay: clinical utility and limitations*. *Ann Clin Biochem*, 2014. **51**(Pt 5): p. 528-42.
38. Morris, P.D., et al., *Toxic substance exposure and multiple myeloma: a case-control study*. *J Natl Cancer Inst*, 1986. **76**(6): p. 987-94.
39. Becker, N., *Epidemiology of multiple myeloma*. *Recent Results Cancer Res*, 2011. **183**: p. 25-35.

40. Nair, S., et al., *Clonal Immunoglobulin against Lysolipids in the Origin of Myeloma*. N Engl J Med, 2016. **374**(6): p. 555-61.
41. McShane, C.M., et al., *Prior autoimmune disease and risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma: a systematic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2014. **23**(2): p. 332-42.
42. Kumar, S.K., et al., *Multiple myeloma*. Nat Rev Dis Primers, 2017. **3**: p. 17046.
43. Silbermann, R. and G.D. Roodman, *Myeloma bone disease: Pathophysiology and management*. J Bone Oncol, 2013. **2**(2): p. 59-69.
44. Gay, F. and A. Palumbo, *Management of disease- and treatment-related complications in patients with multiple myeloma*. Med Oncol, 2010. **27 Suppl 1**: p. S43-52.
45. Terpos, E., et al., *European Myeloma Network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications*. Haematologica, 2015. **100**(10): p. 1254-66.
46. Blade, J., et al., *Renal failure in multiple myeloma: presenting features and predictors of outcome in 94 patients from a single institution*. Arch Intern Med, 1998. **158**(17): p. 1889-93.
47. Kastritis, E., et al., *Reversibility of renal failure in newly diagnosed multiple myeloma patients treated with high dose dexamethasone-containing regimens and the impact of novel agents*. Haematologica, 2007. **92**(4): p. 546-9.
48. Durie, B.G., et al., *Myeloma management guidelines: a consensus report from the Scientific Advisors of the International Myeloma Foundation*. Hematol J, 2003. **4**(6): p. 379-98.
49. Melton, L.J., 3rd, et al., *Fracture risk with multiple myeloma: a population-based study*. J Bone Miner Res, 2005. **20**(3): p. 487-93.
50. Roodman, G.D., *Pathogenesis of myeloma bone disease*. Leukemia, 2009. **23**(3): p. 435-41.
51. Kristinsson, S.Y., et al., *Bone disease in multiple myeloma and precursor disease: novel diagnostic approaches and implications on clinical management*. Expert Rev Mol Diagn, 2011. **11**(6): p. 593-603.
52. Christoulas, D., E. Terpos, and M.A. Dimopoulos, *Pathogenesis and management of myeloma bone disease*. Expert Rev Hematol, 2009. **2**(4): p. 385-98.
53. Hussein, M.A., et al., *The role of vertebral augmentation in multiple myeloma: International Myeloma Working Group Consensus Statement*. Leukemia, 2008. **22**(8): p. 1479-84.
54. International Myeloma Working Group (IMWG). *Multiple Myeloma*. April 8, 2019]; Available from: <https://www.myeloma.org/what-is-multiple-myeloma>.
55. Dimopoulos, M., et al., *International myeloma working group consensus statement and guidelines regarding the current role of imaging techniques in the diagnosis and monitoring of multiple Myeloma*. Leukemia, 2009. **23**(9): p. 1545-56.
56. Pianko, M.J., et al., *Whole-body low-dose computed tomography and advanced imaging techniques for multiple myeloma bone disease*. Clin Cancer Res, 2014. **20**(23): p. 5888-97.
57. Walker, R., et al., *Magnetic resonance imaging in multiple myeloma: diagnostic and clinical implications*. J Clin Oncol, 2007. **25**(9): p. 1121-8.
58. Dammacco, F., et al., *(1)(8)F-FDG PET/CT: a review of diagnostic and prognostic features in multiple myeloma and related disorders*. Clin Exp Med, 2015. **15**(1): p. 1-18.
59. Delorme, S. and A. Baur-Melnyk, *Imaging in multiple myeloma*. Recent Results Cancer Res, 2011. **183**: p. 133-47.

60. Sandecka, V., et al., *Diagnostic relevance of 18F-FDG PET/CT in newly diagnosed patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS): Single-center experience*. Neoplasma, 2020.
61. Landgren, O. and S.V. Rajkumar, *New Developments in Diagnosis, Prognosis, and Assessment of Response in Multiple Myeloma*. Clin Cancer Res, 2016. **22**(22): p. 5428-5433.
62. Attal, M., et al., *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome*. N Engl J Med, 1996. **335**(2): p. 91-7.
63. Palumbo, A., et al., *Geriatric assessment predicts survival and toxicities in elderly myeloma patients: an International Myeloma Working Group report*. Blood, 2015. **125**(13): p. 2068-74.
64. Wang, Y., et al., *Maintenance Therapy With Immunomodulatory Drugs in Multiple Myeloma: A Meta-Analysis and Systematic Review*. J Natl Cancer Inst, 2016. **108**(3).
65. Cook, G., et al., *High-dose chemotherapy plus autologous stem-cell transplantation as consolidation therapy in patients with relapsed multiple myeloma after previous autologous stem-cell transplantation (NCRI Myeloma X Relapse [Intensive trial]): a randomised, open-label, phase 3 trial*. Lancet Oncol, 2014. **15**(8): p. 874-85.
66. Singh Abbi, K.K., et al., *Second autologous stem cell transplant: an effective therapy for relapsed multiple myeloma*. Biol Blood Marrow Transplant, 2015. **21**(3): p. 468-72.
67. *Biomarker*. Available from: <https://de.wikipedia.org/wiki/Biomarker>.
68. Song, L., *Calcium and Bone Metabolism Indices*. Adv Clin Chem, 2017. **82**: p. 1-46.
69. Huang, Y., L. Liu, and A. Liu, *Dickkopf-1: Current knowledge and related diseases*. Life Sci, 2018. **209**: p. 249-254.
70. Maeda, K., et al., *The Regulation of Bone Metabolism and Disorders by Wnt Signaling*. Int J Mol Sci, 2019. **20**(22).
71. del Real A, R.J., Delgado-Calle J., *Epigenetic regulation of Sost/sclerostin expression*. Curr Mol Biol Rep, 2017. **3**:85.
72. Heinrich, P.C., Mueller, Matthias, Graeve, Lutz, *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. 2014. **9**.
73. Ghardashi-Afousi, A., et al., *Improved carotid intima-media thickness-induced high-intensity interval training associated with decreased serum levels of Dkk-1 and sclerostin in type 2 diabetes*. J Diabetes Complications, 2020. **34**(1): p. 107469.
74. Dekker, J., et al., *Wnt Signaling-Related Osteokines and Transforming Growth Factors Before and After a Single Bout of Plyometric Exercise in Child and Adolescent Females*. Pediatr Exerc Sci, 2017. **29**(4): p. 504-512.
75. Kersch-Schindl, K., et al., *Changes in Serum Levels of Myokines and Wnt-Antagonists after an Ultramarathon Race*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0132478.
76. Feng, Y., et al., *Correlations of DKK1 with pathogenesis and prognosis of human multiple myeloma*. Cancer Biomark, 2019. **24**(2): p. 195-201.
77. Mabile, C., et al., *DKK1 and sclerostin are early markers of relapse in multiple myeloma*. Bone, 2018. **113**: p. 114-117.
78. Kaiser, M., et al., *Serum concentrations of DKK-1 correlate with the extent of bone disease in patients with multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2008. **80**(6): p. 490-4.
79. Fulciniti, M., et al., *Anti-DKK1 mAb (BHQ880) as a potential therapeutic agent for multiple myeloma*. Blood, 2009. **114**(2): p. 371-9.

80. Yaccoby, S., et al., *Antibody-based inhibition of DKK1 suppresses tumor-induced bone resorption and multiple myeloma growth in vivo*. *Blood*, 2007. **109**(5): p. 2106-11.
81. Ng, A.C., et al., *Bone microstructural changes revealed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography imaging and elevated DKK1 and MIP-1alpha levels in patients with MGUS*. *Blood*, 2011. **118**(25): p. 6529-34.
82. Weivoda, M.M., S.J. Youssef, and M.J. Oursler, *Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte*. *Bone*, 2017. **96**: p. 45-50.
83. Hernandez, P., et al., *New insights into the location and form of sclerostin*. *Biochem Biophys Res Commun*, 2014. **446**(4): p. 1108-13.
84. Kuipers, A.L., et al., *Relative influence of heritability, environment and genetics on serum sclerostin*. *Osteoporos Int*, 2014. **25**(3): p. 905-12.
85. McDonald, M.M. and J. Delgado-Calle, *Sclerostin: an Emerging Target for the Treatment of Cancer-Induced Bone Disease*. *Curr Osteoporos Rep*, 2017. **15**(6): p. 532-541.
86. Baron, R. and M. Kneissel, *WNT signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments*. *Nat Med*, 2013. **19**(2): p. 179-92.
87. Clarke, B.L. and M.T. Drake, *Clinical utility of serum sclerostin measurements*. *Bonekey Rep*, 2013. **2**: p. 361.
88. Macias, B.R., P. Aspenberg, and F. Agholme, *Paradoxical Sost gene expression response to mechanical unloading in metaphyseal bone*. *Bone*, 2013. **53**(2): p. 515-9.
89. Delgado-Calle, J., A.Y. Sato, and T. Bellido, *Role and mechanism of action of sclerostin in bone*. *Bone*, 2017. **96**: p. 29-37.
90. Padhi, D., et al., *Single-dose, placebo-controlled, randomized study of AMG 785, a sclerostin monoclonal antibody*. *J Bone Miner Res*, 2011. **26**(1): p. 19-26.
91. Langdahl, B.L., et al., *Romosozumab (sclerostin monoclonal antibody) versus teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis transitioning from oral bisphosphonate therapy: a randomised, open-label, phase 3 trial*. *Lancet*, 2017. **390**(10102): p. 1585-1594.
92. Falk, B., et al., *Differential sclerostin and parathyroid hormone response to exercise in boys and men*. *Osteoporos Int*, 2016. **27**(3): p. 1245-1249.
93. Kouvelioti, R., et al., *Response of Sclerostin and Bone Turnover Markers to High Intensity Interval Exercise in Young Women: Does Impact Matter?* *Biomed Res Int*, 2018. **2018**: p. 4864952.
94. Kouvelioti, R., et al., *Effects of High-Intensity Interval Running Versus Cycling on Sclerostin, and Markers of Bone Turnover and Oxidative Stress in Young Men*. *Calcif Tissue Int*, 2019. **104**(6): p. 582-590.
95. Pickering, M.E., et al., *Serum Sclerostin Increases After Acute Physical Activity*. *Calcif Tissue Int*, 2017. **101**(2): p. 170-173.
96. Jurimae, J., P. Purge, and V. Tillmann, *Serum sclerostin and cytokine responses to prolonged sculling exercise in highly-trained male rowers*. *J Sports Sci*, 2021. **39**(5): p. 591-597.
97. Kurgan, N., et al., *Bone and Inflammatory Responses to Training in Female Rowers over an Olympic Year*. *Med Sci Sports Exerc*, 2018. **50**(9): p. 1810-1817.
98. Kim, S.P., et al., *Sclerostin influences body composition by regulating catabolic and anabolic metabolism in adipocytes*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017. **114**(52): p. E11238-E11247.

99. Eda, H., et al., *Regulation of Sclerostin Expression in Multiple Myeloma by Dkk-1: A Potential Therapeutic Strategy for Myeloma Bone Disease*. J Bone Miner Res, 2016. **31**(6): p. 1225-34.
100. Samoszuk, M., M. Leuther, and N. Hoyle, *Role of serum P1NP measurement for monitoring treatment response in osteoporosis*. Biomark Med, 2008. **2**(5): p. 495-508.
101. Laboratories, M. *Procollagen I Intact N-Terminal, Serum*. 2020 [cited 2020 06.11.2020]; Available from: <https://www.mayocliniclabs.com/test-catalog/Clinical+and+Interpretive/61695>.
102. Eastell, R., et al., *Development of an algorithm for using PINP to monitor treatment of patients with teriparatide*. Curr Med Res Opin, 2006. **22**(1): p. 61-6.
103. McClung, M.R., et al., *Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass*. Arch Intern Med, 2005. **165**(15): p. 1762-8.
104. Vasikaran, S., et al., *Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards*. Osteoporos Int, 2011. **22**(2): p. 391-420.
105. Gamero, P., P. Vergnaud, and N. Hoyle, *Evaluation of a fully automated serum assay for total N-terminal propeptide of type I collagen in postmenopausal osteoporosis*. Clin Chem, 2008. **54**(1): p. 188-96.
106. Vallet, S., et al., *A role for bone turnover markers beta-CrossLaps (CTX) and amino-terminal propeptide of type I collagen (PINP) as potential indicators for disease progression from MGUS to multiple myeloma*. Leuk Lymphoma, 2018. **59**(10): p. 2431-2438.
107. Reginster, J.Y., et al., *Reduction in PINP, a marker of bone metabolism, with raloxifene treatment and its relationship with vertebral fracture risk*. Bone, 2004. **34**(2): p. 344-51.
108. Delmas, P.D., et al., *Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial*. J Clin Endocrinol Metab, 2002. **87**(8): p. 3609-17.
109. Ettinger, B., et al., *Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators*. JAMA, 1999. **282**(7): p. 637-45.
110. Dean-Colomb, W., et al., *Elevated serum P1NP predicts development of bone metastasis and survival in early-stage breast cancer*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **137**(2): p. 631-6.
111. D'Oronzo, S., J. Brown, and R. Coleman, *The role of biomarkers in the management of bone-homing malignancies*. J Bone Oncol, 2017. **9**: p. 1-9.
112. *Alkalische Phosphatase*. Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Alkalische\\_Phosphatase](https://de.wikipedia.org/wiki/Alkalische_Phosphatase).
113. Sebastian-Serrano, A., et al., *Tissue-nonspecific Alkaline Phosphatase Regulates Purinergic Transmission in the Central Nervous System During Development and Disease*. Comput Struct Biotechnol J, 2015. **13**: p. 95-100.
114. Calvo, M.S., D.R. Eyre, and C.M. Gundberg, *Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover*. Endocr Rev, 1996. **17**(4): p. 333-68.
115. Haarhaus, M., et al., *Alkaline phosphatase: a novel treatment target for cardiovascular disease in CKD*. Nat Rev Nephrol, 2017. **13**(7): p. 429-442.
116. Fleisch, H. and S. Bisaz, *Mechanism of calcification: inhibitory role of pyrophosphate*. Nature, 1962. **195**: p. 911.

117. Fleish, H. and W.F. Neuman, *Mechanisms of calcification: role of collagen, polyphosphates, and phosphatase*. Am J Physiol, 1961. **200**: p. 1296-300.
118. Hesse, L., et al., *Tissue-nonspecific alkaline phosphatase and plasma cell membrane glycoprotein-1 are central antagonistic regulators of bone mineralization*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(14): p. 9445-9.
119. Sharma, U., D. Pal, and R. Prasad, *Alkaline phosphatase: an overview*. Indian J Clin Biochem, 2014. **29**(3): p. 269-78.
120. Vlot, M.C., et al., *Clinical utility of bone markers in various diseases*. Bone, 2018. **114**: p. 215-225.
121. Núria Guan̄abens, P.P., Ana Monegal, *Bone Turnover Markers: A Clinical Review*. Springer Science+Business Media New York, 2015.
122. Chopin, F., et al., *Prognostic interest of bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis*. Joint Bone Spine, 2012. **79**(1): p. 26-31.
123. Fonseca, R., et al., *Prognostic value of serum markers of bone metabolism in untreated multiple myeloma patients*. Br J Haematol, 2000. **109**(1): p. 24-9.
124. Schousboe, J.T. and D.C. Bauer, *Clinical use of bone turnover markers to monitor pharmacologic fracture prevention therapy*. Curr Osteoporos Rep, 2012. **10**(1): p. 56-63.
125. Bembien, D.A., et al., *Effects of whole-body vibration on acute bone turnover marker responses to resistance exercise in young men*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2015. **15**(1): p. 23-31.
126. Vejlgard, T., et al., *Abnormal bone turnover in monoclonal gammopathy of undetermined significance: analyses of type I collagen telopeptide, osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase and propeptides of type I and type III procollagens*. Eur J Haematol, 1997. **58**(2): p. 104-8.
127. Terpos, E., *Biochemical markers of bone metabolism in multiple myeloma*. Cancer Treat Rev, 2006. **32 Suppl 1**: p. 15-9.
128. Halleen, J.M., et al., *Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b, but not 5a, correlates with other markers of bone turnover and bone mineral density*. Calcif Tissue Int, 2002. **71**(1): p. 20-5.
129. Hayman, A.R., *Tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) and the osteoclast/immune cell dichotomy*. Autoimmunity, 2008. **41**(3): p. 218-23.
130. *Phosphatase, saure, Tartrat-resistente (TRAP 5b)*. 2011 Available from: <https://www.labor-karlsruhe.de/lv/?module=Analyte&action=einzel&id=1806>.
131. Shidara, K., et al., *Serum levels of TRAP5b, a new bone resorption marker unaffected by renal dysfunction, as a useful marker of cortical bone loss in hemodialysis patients*. Calcif Tissue Int, 2008. **82**(4): p. 278-87.
132. Kirstein, B., T.J. Chambers, and K. Fuller, *Secretion of tartrate-resistant acid phosphatase by osteoclasts correlates with resorptive behavior*. J Cell Biochem, 2006. **98**(5): p. 1085-94.
133. Mederle, O.A., et al., *Correlations between bone turnover markers, serum magnesium and bone mass density in postmenopausal osteoporosis*. Clin Interv Aging, 2018. **13**: p. 1383-1389.
134. Kuo, T.R. and C.H. Chen, *Bone biomarker for the clinical assessment of osteoporosis: recent developments and future perspectives*. Biomark Res, 2017. **5**: p. 18.
135. Chen, J., et al., *Significance of "high" acid phosphatase activity in the serum of normal children*. Clin Chem, 1979. **25**(5): p. 719-22.

136. Lam, K.W., et al., *Tartrate-resistant acid phosphatase in serum of cancer patients*. Clin Chem, 1984. **30**(3): p. 457-9.
137. Brunetti, G., et al., *LIGHT/TNFSF14 as a New Biomarker of Bone Disease in Multiple Myeloma Patients Experiencing Therapeutic Regimens*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 2459.
138. Sherk, V.D., et al., *Acute bone marker responses to whole-body vibration and resistance exercise in young women*. J Clin Densitom, 2013. **16**(1): p. 104-9.
139. Politou, M., et al., *Role of receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL), osteoprotegerin and macrophage protein 1-alpha (MIP-1a) in monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)*. Br J Haematol, 2004. **126**(5): p. 686-9.
140. Hauschka, P.V., J.B. Lian, and P.M. Gallop, *Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate, in mineralized tissue*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(10): p. 3925-9.
141. Hauschka, P.V. and S.A. Carr, *Calcium-dependent alpha-helical structure in osteocalcin*. Biochemistry, 1982. **21**(10): p. 2538-47.
142. Kruse, K. and U. Kracht, *Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism*. Eur J Pediatr, 1986. **145**(1-2): p. 27-33.
143. Ducy, P., et al., *Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice*. Nature, 1996. **382**(6590): p. 448-52.
144. Dirckx, N., et al., *The role of osteoblasts in energy homeostasis*. Nat Rev Endocrinol, 2019. **15**(11): p. 651-665.
145. Oury, F., et al., *Endocrine regulation of male fertility by the skeleton*. Cell, 2011. **144**(5): p. 796-809.
146. Obri, A., et al., *Osteocalcin in the brain: from embryonic development to age-related decline in cognition*. Nat Rev Endocrinol, 2018. **14**(3): p. 174-182.
147. Moriishi, T., et al., *Osteocalcin is necessary for the alignment of apatite crystallites, but not glucose metabolism, testosterone synthesis, or muscle mass*. PLoS Genet, 2020. **16**(5): p. e1008586.
148. Komori, T., *What is the function of osteocalcin?* J Oral Biosci, 2020.
149. Erceg, D.N., et al., *Changes in Bone Biomarkers, BMC, and Insulin Resistance Following a 10-Week Whole Body Vibration Exercise Program in Overweight Latino Boys*. Int J Med Sci, 2015. **12**(6): p. 494-501.
150. Harrison, R., et al., *Acute bone response to whole body vibration in healthy pre-pubertal boys*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2015. **15**(2): p. 112-22.
151. Marin-Puyalto, J., et al., *Effects of whole-body vibration training on bone density and turnover markers in adolescent swimmers*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020. **33**(5): p. 623-630.
152. Tubic, B., et al., *Randomised study of children with obesity showed that whole body vibration reduced sclerostin*. Acta Paediatr, 2019. **108**(3): p. 502-513.
153. Zha, D.S., et al., *Does whole-body vibration with alternative tilting increase bone mineral density and change bone metabolism in senior people?* Aging Clin Exp Res, 2012. **24**(1): p. 28-36.
154. Gosta Gahrton, B.D., Diana Samson, *Multiple Myeloma and Related Disorders*. Vol. 2 Rev Ed. 2004: Hodder Arnold Publication.
155. Abildgaard, N., et al., *Biochemical markers of bone metabolism reflect osteoclastic and osteoblastic activity in multiple myeloma*. Eur J Haematol, 2000. **64**(2): p. 121-9.

156. Bataille, R., et al., *Abnormal serum bone Gla protein levels in multiple myeloma. Crucial role of bone formation and prognostic implications.* Cancer, 1990. **66**(1): p. 167-72.
157. Woitge, H.W., et al., *Biochemical markers of bone formation in patients with plasma cell dyscrasias and benign osteoporosis.* Clin Chem, 2001. **47**(4): p. 686-93.
158. Naylor, K. and R. Eastell, *Bone turnover markers: use in osteoporosis.* Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(7): p. 379-89.
159. Fledelius, C., et al., *Characterization of urinary degradation products derived from type I collagen. Identification of a beta-isomerized Asp-Gly sequence within the C-terminal telopeptide (alpha1) region.* J Biol Chem, 1997. **272**(15): p. 9755-63.
160. Hanson, D.A., et al., *A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine.* J Bone Miner Res, 1992. **7**(11): p. 1251-8.
161. Lab, W.-I. *COLLAGEN CROSS-LINKED N-TELOPEPTIDE (NTX), URINE.* 2019 [cited 2019; Available from: <https://www.walkinlab.com/products/view/collagen-cross-linked-n-telopeptide-ntx-urine-test>.
162. Rosen, H.N., et al., *Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy.* Calcif Tissue Int, 2000. **66**(2): p. 100-3.
163. Jakob, C., et al., *Bone resorption parameters [carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen (ICTP), amino-terminal collagen type-I telopeptide (NTx), and deoxypyridinoline (Dpd)] in MGUS and multiple myeloma.* Eur J Haematol, 2002. **69**(1): p. 37-42.
164. Pecherstorfer, M., et al., *Bone resorption in multiple myeloma and in monoclonal gammopathy of undetermined significance: quantification by urinary pyridinium cross-links of collagen.* Blood, 1997. **90**(9): p. 3743-50.
165. Terpos, E., et al., *The use of biochemical markers of bone remodeling in multiple myeloma: a report of the International Myeloma Working Group.* Leukemia, 2010. **24**(10): p. 1700-12.
166. Turner, S., et al., *A randomized controlled trial of whole body vibration exposure on markers of bone turnover in postmenopausal women.* J Osteoporos, 2011. **2011**: p. 710387.
167. Iwamoto, J., et al., *Effect of whole-body vibration exercise on lumbar bone mineral density, bone turnover, and chronic back pain in post-menopausal osteoporotic women treated with alendronate.* Aging Clin Exp Res, 2005. **17**(2): p. 157-63.
168. Creighton, D.L., et al., *Weight-bearing exercise and markers of bone turnover in female athletes.* J Appl Physiol (1985), 2001. **90**(2): p. 565-70.
169. O'Kane, J.W., et al., *Sport-related differences in biomarkers of bone resorption and cartilage degradation in endurance athletes.* Osteoarthritis Cartilage, 2006. **14**(1): p. 71-6.
170. McPherron, A.C., A.M. Lawler, and S.J. Lee, *Regulation of skeletal muscle mass in mice by a new TGF-beta superfamily member.* Nature, 1997. **387**(6628): p. 83-90.
171. Clop, A., et al., *A mutation creating a potential illegitimate microRNA target site in the myostatin gene affects muscularity in sheep.* Nat Genet, 2006. **38**(7): p. 813-8.
172. McPherron, A.C. and S.J. Lee, *Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1997. **94**(23): p. 12457-61.
173. Moshier, D.S., et al., *A mutation in the myostatin gene increases muscle mass and enhances racing performance in heterozygote dogs.* PLoS Genet, 2007. **3**(5): p. e79.

174. *Belgian Blue Picture*. Available from: <https://gulfagriculture.com/the-belgian-blue-the-crossbreeding-specialist-breed/>.
175. Suh, J., et al., *GDF11 promotes osteogenesis as opposed to MSTN, and follistatin, a MSTN/GDF11 inhibitor, increases muscle mass but weakens bone*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020. **117**(9): p. 4910-4920.
176. Dankbar, B., et al., *Myostatin is a direct regulator of osteoclast differentiation and its inhibition reduces inflammatory joint destruction in mice*. Nat Med, 2015. **21**(9): p. 1085-90.
177. Qin, Y., et al., *Myostatin inhibits osteoblastic differentiation by suppressing osteocyte-derived exosomal microRNA-218: A novel mechanism in muscle-bone communication*. J Biol Chem, 2017. **292**(26): p. 11021-11033.
178. Chen, Y.S., et al., *GDF8 inhibits bone formation and promotes bone resorption in mice*. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2017. **44**(4): p. 500-508.
179. Abdulkadyrov, K.M., et al., *Sotatercept in patients with osteolytic lesions of multiple myeloma*. Br J Haematol, 2014. **165**(6): p. 814-23.
180. Kristinsson, S.Y., et al., *Patterns of survival and causes of death following a diagnosis of monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study*. Haematologica, 2009. **94**(12): p. 1714-20.
181. van de Donk, N.W., et al., *The clinical relevance and management of monoclonal gammopathy of undetermined significance and related disorders: recommendations from the European Myeloma Network*. Haematologica, 2014. **99**(6): p. 984-96.
182. Kaufmann H , A.J., Baldia C , et al *Both IGH translocations and chromosome 13q deletions are early events in monoclonal gammopathy of undetermined significance and do not evolve during transition to multiple myeloma*. Leukemia, 2004: p. 18 : 1879.
183. Hoyer JD , H.C., Fonseca R et al *The (11;14)(q13;q32) translocation in multiple myeloma. A morphologic and immunohistochemical study* . Am J Clin Pathol, 2000;: p. 113: 831– 7.
184. Pepe, J., et al., *Lumbar bone mineral density as the major factor determining increased prevalence of vertebral fractures in monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Br J Haematol, 2006. **134**(5): p. 485-90.
185. Dizdar, O., et al., *Lower bone mineral density in geriatric patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. Ann Hematol, 2008. **87**(1): p. 57-60.
186. Cardinale, M. and J. Wakeling, *Whole body vibration exercise: are vibrations good for you?* Br J Sports Med, 2005. **39**(9): p. 585-9; discussion 589.
187. Rauch, F., et al., *Reporting whole-body vibration intervention studies: recommendations of the International Society of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. J Musculoskelet Neuronal Interact, 2010. **10**(3): p. 193-8.
188. Bemben, D., et al., *Relevance of Whole-Body Vibration Exercises on Muscle Strength/Power and Bone of Elderly Individuals*. Dose Response, 2018. **16**(4): p. 1559325818813066.
189. Christiansen, B.A. and M.J. Silva, *The effect of varying magnitudes of whole-body vibration on several skeletal sites in mice*. Ann Biomed Eng, 2006. **34**(7): p. 1149-56.
190. Judex, S., et al., *Adaptations of trabecular bone to low magnitude vibrations result in more uniform stress and strain under load*. Ann Biomed Eng, 2003. **31**(1): p. 12-20.
191. Judex, S. and C.T. Rubin, *Is bone formation induced by high-frequency mechanical signals modulated by muscle activity?* J Musculoskelet Neuronal Interact, 2010. **10**(1): p. 3-11.

192. Tanaka, S.M., I.M. Alam, and C.H. Turner, *Stochastic resonance in osteogenic response to mechanical loading*. FASEB J, 2003. **17**(2): p. 313-4.
193. Rittweger, J., *Vibration as an exercise modality: how it may work, and what its potential might be*. Eur J Appl Physiol, 2010. **108**(5): p. 877-904.
194. Rubin, C.T. and K.J. McLeod, *Promotion of bony ingrowth by frequency-specific, low-amplitude mechanical strain*. Clin Orthop Relat Res, 1994(298): p. 165-74.
195. Hsieh, Y.F. and C.H. Turner, *Effects of loading frequency on mechanically induced bone formation*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(5): p. 918-24.
196. Roelants, M., et al., *Whole-body-vibration-induced increase in leg muscle activity during different squat exercises*. J Strength Cond Res, 2006. **20**(1): p. 124-9.
197. Reginster, J.Y. and N. Burlet, *Osteoporosis: a still increasing prevalence*. Bone, 2006. **38**(2 Suppl 1): p. S4-9.
198. Blottner, D., et al., *Human skeletal muscle structure and function preserved by vibration muscle exercise following 55 days of bed rest*. Eur J Appl Physiol, 2006. **97**(3): p. 261-71.
199. Ambrecht, G., et al., *Resistive vibration exercise attenuates bone and muscle atrophy in 56 days of bed rest: biochemical markers of bone metabolism*. Osteoporos Int, 2010. **21**(4): p. 597-607.
200. Mulder, E.R., et al., *Strength, size and activation of knee extensors followed during 8 weeks of horizontal bed rest and the influence of a countermeasure*. Eur J Appl Physiol, 2006. **97**(6): p. 706-15.
201. Rona J. Mogil, P., Sue C. Kaste, DO3,7, Robert J. Ferry Jr., MD6,8, Melissa M. Hudson, MD4, Daniel A. Mulrooney, MD4, Carrie R. Howell, PhD1, Robyn E. Partin, MS1, Deo K. Srivastava, PhD5, Leslie L. Robison, PhD1, and Kirsten K. Ness, PhD1., *Impact of low-magnitude, high frequency mechanical stimulation on bone mineral density among young childhood cancer survivors: a double-blind randomized controlled trial*. JAMA Oncol., 2016 July 1(2(7): 908–914).
202. Karakiriou SK, D.H., Smilios IG, et al., *Effects of vibration and exercise training on bone mineral density and muscle strength in postmenopausal women*. Eur J Sport Sci, 2012. **12**:81–8.
203. Lai CL, T.S., Chen CN, et al., *Effect of 6 months of whole body vibration on lumbar spine bone density in postmenopausal women: a randomized controlled trial*. Clin Interv Aging, 2013(1603–9).
204. Verschueren, S.M., et al., *Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength, and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled pilot study*. J Bone Miner Res, 2004. **19**(3): p. 352-9.
205. Zaki, M.E., *Effects of whole body vibration and resistance training on bone mineral density and anthropometry in obese postmenopausal women*. J Osteoporos, 2014. **2014**: p. 702589.
206. Von Stengel, S., et al., *Effects of whole-body vibration training on different devices on bone mineral density*. Med Sci Sports Exerc, 2011. **43**(6): p. 1071-9.
207. Abercromby, A.F., et al., *Variation in neuromuscular responses during acute whole-body vibration exercise*. Med Sci Sports Exerc, 2007. **39**(9): p. 1642-50.
208. Marin, P.J. and M.R. Rhea, *Effects of vibration training on muscle strength: a meta-analysis*. J Strength Cond Res, 2010. **24**(2): p. 548-56.
209. Bosco, C., et al., *Hormonal responses to whole-body vibration in men*. Eur J Appl Physiol, 2000. **81**(6): p. 449-54.

210. Jepsen, D.B., et al., *Effect of whole-body vibration exercise in preventing falls and fractures: a systematic review and meta-analysis*. BMJ Open, 2017. **7**(12): p. e018342.
211. Regterschot, G.R., et al., *Whole body vibration improves cognition in healthy young adults*. PLoS One, 2014. **9**(6): p. e100506.
212. A., H., *A study of spastic anemia in the hands of stone cutters, an affect of the air hammer on the hands of stonecutters*. Bulletin 236: US Bureau of Labor Statistics, (19:53–61).
213. Brooke-Wavell, K. and N.J. Mansfield, *Risks and benefits of whole body vibration training in older people*. Age Ageing, 2009. **38**(3): p. 254-5.
214. Herren K., R.L., *RISKS AND SIDE.EFFECTS OF WHOLE BODY VIBRATION TRAINING*. Physiotherapy Volume 97 Supplement S1, 2011.
215. Hilfiker, R., et al., *Exercise and other non-pharmaceutical interventions for cancer-related fatigue in patients during or after cancer treatment: a systematic review incorporating an indirect-comparisons meta-analysis*. Br J Sports Med, 2018. **52**(10): p. 651-658.
216. Stanton, R. and P. Reaburn, *Exercise and the treatment of depression: a review of the exercise program variables*. J Sci Med Sport, 2014. **17**(2): p. 177-82.
217. Searle, A., et al., *Exercise interventions for the treatment of chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials*. Clin Rehabil, 2015. **29**(12): p. 1155-67.
218. Seefried, L., et al., *Impact of whole-body vibration exercise on physical performance and bone turnover in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. J Bone Oncol, 2020. **25**: p. 100323.
219. Harding, A.T. and B.R. Beck, *Exercise, Osteoporosis, and Bone Geometry*. Sports (Basel), 2017. **5**(2).
220. Camacho-Cardenosa, M., et al., *Effects of Whole-Body Vibration Training Combined With Cyclic Hypoxia on Bone Mineral Density in Elderly People*. Front Physiol, 2019. **10**: p. 1122.
221. Gallagher, J.C., B.L. Riggs, and H.F. DeLuca, *Effect of estrogen on calcium absorption and serum vitamin D metabolites in postmenopausal osteoporosis*. J Clin Endocrinol Metab, 1980. **51**(6): p. 1359-64.
222. Rizzoli, R., et al., *Nutrition and bone health in women after the menopause*. Womens Health (Lond), 2014. **10**(6): p. 599-608.
223. Kanis, J.A., et al., *European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women*. Osteoporos Int, 2019. **30**(1): p. 3-44.
224. Liphardt, A.M., et al., *Bone quality in osteopenic postmenopausal women is not improved after 12 months of whole-body vibration training*. Osteoporos Int, 2015. **26**(3): p. 911-20.
225. Beck, B.R. and T.L. Norling, *The effect of 8 mos of twice-weekly low- or higher intensity whole body vibration on risk factors for postmenopausal hip fracture*. Am J Phys Med Rehabil, 2010. **89**(12): p. 997-1009.
226. Bembien, D.A., et al., *Effects of combined whole-body vibration and resistance training on muscular strength and bone metabolism in postmenopausal women*. Bone, 2010. **47**(3): p. 650-6.
227. Jepsen, D.B., et al., *The combined effect of Parathyroid hormone (1-34) and whole-body Vibration exercise in the treatment of postmenopausal Osteoporosis (PaVOS study): a randomized controlled trial*. Osteoporos Int, 2019. **30**(9): p. 1827-1836.

228. Hsieh, Y.F., et al., *Mechanical loading of diaphyseal bone in vivo: the strain threshold for an osteogenic response varies with location*. J Bone Miner Res, 2001. **16**(12): p. 2291-7.
229. Lynch, M.A., M.D. Brodt, and M.J. Silva, *Skeletal effects of whole-body vibration in adult and aged mice*. J Orthop Res, 2010. **28**(2): p. 241-7.
230. Brouwers, J.E., et al., *Effects of vibration treatment on tibial bone of ovariectomized rats analyzed by in vivo micro-CT*. J Orthop Res, 2010. **28**(1): p. 62-9.
231. Rummeler, M., et al., *Mechanical loading prevents bone destruction and exerts anti-tumor effects in the MOPC315.BM.Luc model of myeloma bone disease*. Acta Biomater, 2021. **119**: p. 247-258.
232. Ziouti, F., et al., *Prevention of Bone Destruction by Mechanical Loading Is Not Enhanced by the Bruton's Tyrosine Kinase Inhibitor CC-292 in Myeloma Bone Disease*. Int J Mol Sci, 2021. **22**(8).
233. Verborgt, O., G.J. Gibson, and M.B. Schaffler, *Loss of osteocyte integrity in association with microdamage and bone remodeling after fatigue in vivo*. J Bone Miner Res, 2000. **15**(1): p. 60-7.
234. Robling, A.G. and C.H. Turner, *Mechanical signaling for bone modeling and remodeling*. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2009. **19**(4): p. 319-38.
235. Cheung, W.H., et al., *Enhancement of osteoporotic fracture healing by vibration treatment: The role of osteocytes*. Injury, 2021. **52 Suppl 2**: p. S97-S100.
236. Everts, V., et al., *The bone lining cell: its role in cleaning Howship's lacunae and initiating bone formation*. J Bone Miner Res, 2002. **17**(1): p. 77-90.
237. Frommer, K.W., E. Neumann, and U. Lange, *[Inflammation and bone : Osteoimmunological aspects]*. Z Rheumatol, 2016. **75**(5): p. 444-50.
238. Rossini, M., et al., *Higher Level of Dickkopf-1 is Associated with Low Bone Mineral Density and Higher Prevalence of Vertebral Fractures in Patients with Ankylosing Spondylitis*. Calcif Tissue Int, 2016. **98**(5): p. 438-45.
239. Florio, M., et al., *A bispecific antibody targeting sclerostin and DKK-1 promotes bone mass accrual and fracture repair*. Nat Commun, 2016. **7**: p. 11505.
240. Tian, T., J. Wang, and X. Zhou, *A review: microRNA detection methods*. Org Biomol Chem, 2015. **13**(8): p. 2226-38.
241. Kim, J.H., et al., *Wnt signaling in bone formation and its therapeutic potential for bone diseases*. Ther Adv Musculoskelet Dis, 2013. **5**(1): p. 13-31.
242. Wang, F., et al., *MiR-488 promotes fracture healing by targeting DKK1*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018. **22**(24): p. 8965-8972.
243. Roberta Baetta, C.B., *Emerging New Players in Atherosclerosis*. AHA Journals, 16 May 2019. **Volume 39**(Issue 7): p. Pages 1330-1342.
244. Goes, P., et al., *Loss of Dkk-1 in Osteocytes Mitigates Alveolar Bone Loss in Mice With Periodontitis*. Front Immunol, 2019. **10**: p. 2924.
245. Benatti, F.B. and B.K. Pedersen, *Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases-myokine regulation*. Nat Rev Rheumatol, 2015. **11**(2): p. 86-97.
246. Oishi, Y. and I. Manabe, *Macrophages in inflammation, repair and regeneration*. Int Immunol, 2018. **30**(11): p. 511-528.
247. Rohleder, N., *Stress and inflammation - The need to address the gap in the transition between acute and chronic stress effects*. Psychoneuroendocrinology, 2019. **105**: p. 164-171.

248. Heider, U., et al., *Serum concentrations of DKK-1 decrease in patients with multiple myeloma responding to anti-myeloma treatment*. Eur J Haematol, 2009. **82**(1): p. 31-8.
249. Li, G., et al., *The effect of whole body vibration on health-related quality of life in patients with chronic conditions: a systematic review*. Qual Life Res, 2019. **28**(11): p. 2859-2870.
250. Cordas Dos Santos, D., et al., *[Primary and Secondary Prevention of Multiple Myeloma - Lifestyle Factors and Supportive Measures]*. Dtsch Med Wochenschr, 2020. **145**(12): p. 836-842.

# Appendix

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
1-2	Einbeinstand	0	7 – 12	30 – 60Sek	1x/Seite	Einbeinstand Ohne festhalten	-	
	Kniebeuge stat.	2	16 – 22	30 – 60Sek	1x – 2x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief	Über dem OSG (gelb)	
	Ballenstand dyn.	2	23 – 25	30 – 60Sek	1x – 2x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Langsam auf/tief	Über dem OSG (gelb)	
	Kniebeuge dyn.	2	23 - 25	30 – 60Sek	1x – 2x	langsam in die Hocke, bis 90° langsam wieder hoch	Über dem OSG (gelb)	
Pausendauer 1 Minute								
3-7	Dehnen	1,5 – 3	16 - 22	60 Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Kniebeuge einbeinig dyn.	1,5 – 3	20 - 30	60 - 90Sek	1x/Seite	Ausgangsposition, ein Bein leicht anheben, Gewicht auf Standbein, Beugen auf 100°, 4Sek abwärts – 4 Sek aufwärts	Über den Knien (gelb)	
	Ausfallschritt dyn.	1,5 – 3	20 - 30	60 - 90Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, vorderes Bein gebeugt, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, Po absenken, 4 Sek senken, 4 Sek aufrichten	-	
	Ballenstand stat.	2 - 3	20 – 30	60 – 90Sek	1x	Stand mittig, leicht in die Knie, kein Festhalten, in den Ballenstand	Über dem OSG (gelb)	
	Kniebeuge im Ballenstand dyn.	2 – 3	20 – 30	60 – 90Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand und immer 4Sek auf/ab	Über dem OSG (gelb)	
	Wadendehnung	2 – 3	16 - 22	60 – 90Sek	1x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
8-12	Dehnen	2 – 3,5	16 - 22	90-120Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Kniebeuge im Ballenstand stat.	2,5 – 4	20 – 30	90-120Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand	Über den Knien (grün)	
	Ausfallschritt dyn.	1,5 – 3	20 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, hinteres Bein auf der Plattform, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, tief halten	-	
	Kniebeuge einbeinig im Ballenstand dyn.	1,5 – 3	20 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausgangsposition, ein Bein leicht anheben, in den Ballenstand gehen auf dem Standbein, Beugen auf 100°, 4 Sek abwärts – 4 Sek aufwärts	Über den Knien (grün)	
	Hip Bridge stat.	2 – 3	20 – 30	90-120Sek	1x	Rückenlage, Füße auf die Plattform, Becken anheben, Rücken gerade , Nabel nach innen, kein Hohlkreuz und halten	Über den Knien (grün) + Matten	
	Wadendehnung	2 – 3,5	16 - 22	90-120Sek	1x	Vorfuß am Rand , Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
13-18	Dehnen	2 – 4	16 - 22	90 Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Ausfallschritt im Ballenstand vorne dyn.	3 – 4	25 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, vorderes Bein gebeugt im Ballenstand, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, Po absenken, 4 Sek senken, 4 Sek aufrichten	-	
	Kniebeuge im Ballenstand dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand und immer 4 Sek auf/ab	Über den Knien (grün) + Über dem OSG (gelb)	
	Ballenstand einbeinig dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x/Seite	Leicht in die Knie, kein Festhalten, in den Ballenstand auf einem Bein und dyn. Im Ballen auf und ab (4 Sek jeweils).		
	Hip Bridge dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x	Rückenlage, Füße auf die Plattform, Becken anheben, Rücken gerade, Nabel nach innen, kein Hohlkreuz, langsam Po auf und absenken (4 Sek)	Über den Knien (grün) + Matten	
	Wadendehnung	2 – 4	16 - 22	90-120Sek	1x	Vorfuß am Rand, Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

Trainingsplan Ganzkörper-Vibrationstraining bei MGUS

PID:

Start:

Ende:

Woche	Übung	Amplitude	Frequenz	Dauer	Anzahl	Durchführung	Theraband	Durchgeführt
19-24	Dehnen	1,5 – 3	16 - 22	60 Sek	1x/Seite	Schrittstellung, vorderes Bein gebeugt, Oberkörper gerade und tief, vorderes Bein strecken und halten	-	
	Ausfallschritt im Ballenstand hinten stat.	3 – 4	25 - 30	90-120Sek	1x/Seite	Ausfallschritt, hinteres Bein auf der Plattform im Ballenstand, Knie nicht über Zehen, Gewicht auf dem vorderen Bein, tief halten	-	
	Kniebeuge im Ballenstand stat.	3 – 4	25 – 30	120-180Sek	1x	Knie nicht über Zehen, Bauchnabel nach innen, Rücken gerade, Schultern tief, Ballenstand	Über den Knien (grün)	
	Ballenstand einbeinig dyn.	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	2x/Seite	Leicht in die Knie, kein Festhalten, in den Ballenstand auf einem Bein und dyn. Im Ballen auf und ab (4 Sek jeweils).		
	Hip Bridge dyn. einbeinig	3 – 4	25 – 30	90-120Sek	1x/Seite	Rückenlage, Füße auf die Plattform, Becken anheben, ein Knie zur Brust ziehen Rücken gerade, Nabel nach innen, kein Hohlkreuz, langsam Po auf und absenken (4 Sek)	Über den Knien (grün) + Matten	
	Wadendehnung	2 – 3	16 - 22	60 – 90Sek	1x	Vorfuß am Rand, Ferse freischwebend, Ferse tief, Bein strecken		
Pausendauer 30 – 60 Sek								

## I Abkürzungsverzeichnis

AP/ALP	Alkalische Phosphatase
BAP/BALP	knochenspezifische Alkalische Phosphatase
BIA	Bioelektrische Impedanzanalyse
BMI	Body Mass Index
CRAB	Hyperkalziämie (C), Niereninsuffizienz (R), Anämie (A), Knochenläsionen (B)
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DKK	Dickkopf
DNA	Desoxyribonukleinsäure
EU	Europäische Union
FDG	Fluordesoxyglucose
FISH	Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung
FLC	Freie Leichtketten
FZD	Frizzled-Rezeptor
Hb	Hämoglobin
HR	Hoch-Risiko
Hz	Hertz
IMWG	International Myeloma Working Group
ISS	International Staging System
K/L	Kappa/Lambda
KM	Knochenmark
MDS	Myeloma Defining Events
MGUS	Multiple Gammopathie Unklarer Signifikanz
MM	Multiple Myelom
mRNA	messenger- Ribonukleinsäure/Boten-Ribonukleinsäure
MRT	Magnetresonanztomographie

NTX	N-terminales Telopeptid von Kollagen Typ 1
NR	Niedrig-Risiko
OPG	Osteoprotegrin
P1NP	Prokollagen Typ 1 N-terminales Propeptid
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
pQCT	periphere Quantitative Computertomographie
QALY	Quality Adjusted Life Years
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RNA	Ribonukleinsäure
SMI	Skelettmuskelindex
SMM	Smouldering Multiples Myelom
SPPB	Short Physical Performance Battery
TRAP5b	Tartratresistente alkalische Phosphatase 5b
WBV	Ganzkörpervibration
WNT	Wingless-type mouse mammary tumor virus integration site

## II Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Stadienprogression des Multiplen Myelom.....	5
Abbildung 2: Immunglobulinstruktur.....	8
Abbildung 3: Die Pathogenese des Multiplen Myelom .....	12
Abbildung 4: Gelelektrophorese des Multiplen Myelom mit M-Gradient.....	16
Abbildung 5: Pathophysiologie des WNT-Signalwegs .....	21
Abbildung 6: Belgian Blue .....	31
Abbildung 7: Sinusförmige Vibrationswelle.....	35
Abbildung 8: Unterschiedliche Typen von Vibrationsplatten .....	37
Abbildung 9: Flowchart für den Rekrutierungsprozess und Follow-up.....	44
Abbildung 10: Visitenzeitpunkte .....	45
Abbildung 11: Gesamtknochendichte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate .....	52
Abbildung 12: Gesamtknochendichte der Tibia und Knochendichte der Tibia kortikal der Subgruppe Frauen zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate .....	53
Abbildung 13: DKK1-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	58
Abbildung 14: DKK1 Subgruppen Vergleich der 3- und 6-Monate Trainierenden .....	59
Abbildung 15: DKK1- und Sclerostin-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate .....	60
Abbildung 16: P1NP-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	61
Abbildung 17: AP-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	62
Abbildung 18: BAP-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	63
Abbildung 19: Osteocalcin-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate .....	64
Abbildung 20: TRAP5b-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	65

Abbildung 21: NTX-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	66
Abbildung 22: Myostatin-Werte der Gesamtkohorte zum Zeitpunkt Baseline, 3 Monate sowie 6 Monate.....	67
Abbildung 23: Übersicht Knochenbiomarker .....	80

### III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Kriterien für die Diagnose einer MGUS, eines SMM oder eines symptomatischen Myelom .....	6
Tabelle 2: CRAB-Kriterien .....	7
Tabelle 3: Übersicht über Subtypen des Multiplen Myelom .....	9
Tabelle 4: Übersicht über die häufigsten Typen des Multiplen Myelom.....	10
Tabelle 5: Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung eines Multiplen Myelom .....	11
Tabelle 6: Knochenbiomarker Übersicht.....	19
Tabelle 7: Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	43
Tabelle 8: Probanden- und Probandinnen-Charakteristika .....	51
Tabelle 9: Parameter Knochendichte der Gesamtkohorte .....	55
Tabelle 10: Parameter Knochendichte der Subgruppe Frauen.....	55
Tabelle 11: Parameter Knochendichte der Subgruppe Frauen mit sechs Monaten Training .	56
Tabelle 12: Parameter Knochendichte der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training.....	57
Tabelle 13: Serumwerte Biomarker der Gesamtkohorte.....	68
Tabelle 14: Serumwerte Biomarker der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training.....	69
Tabelle 15: Serumwerte Biomarker der Probanden und Probandinnen mit drei Monaten Training.....	70
Tabelle 16: Serum Laborparameter der Gesamtkohorte.....	72
Tabelle 17: Serum Laborparameter der Probanden und Probandinnen mit sechs Monaten Training.....	73

## IV Danksagung

Die letzten ausstehenden Seiten meiner Dissertation möchte ich nutzen, um allen wichtigen Personen, die mich tatkräftig bei meiner Arbeit unterstützt haben, zu danken.

Besonders gilt mein Dank meiner Doktormutter Prof. Dr. Franziska Jundt für die Vergabe dieses interessanten und zukunftssträchtigen Themas und ihre engagierte Betreuung während der Absolvierung der Studie sowie der Erstellung meiner Doktorarbeit. Der stetig gute Kontakt sowie das mehr als ausgezeichnete persönliche Verhältnis haben wesentlich zur schnellen Progression der Arbeit beigetragen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei den Mitarbeitern/innen der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg, wo der Großteil der Untersuchungen sowie das Training durchgeführt wurde.

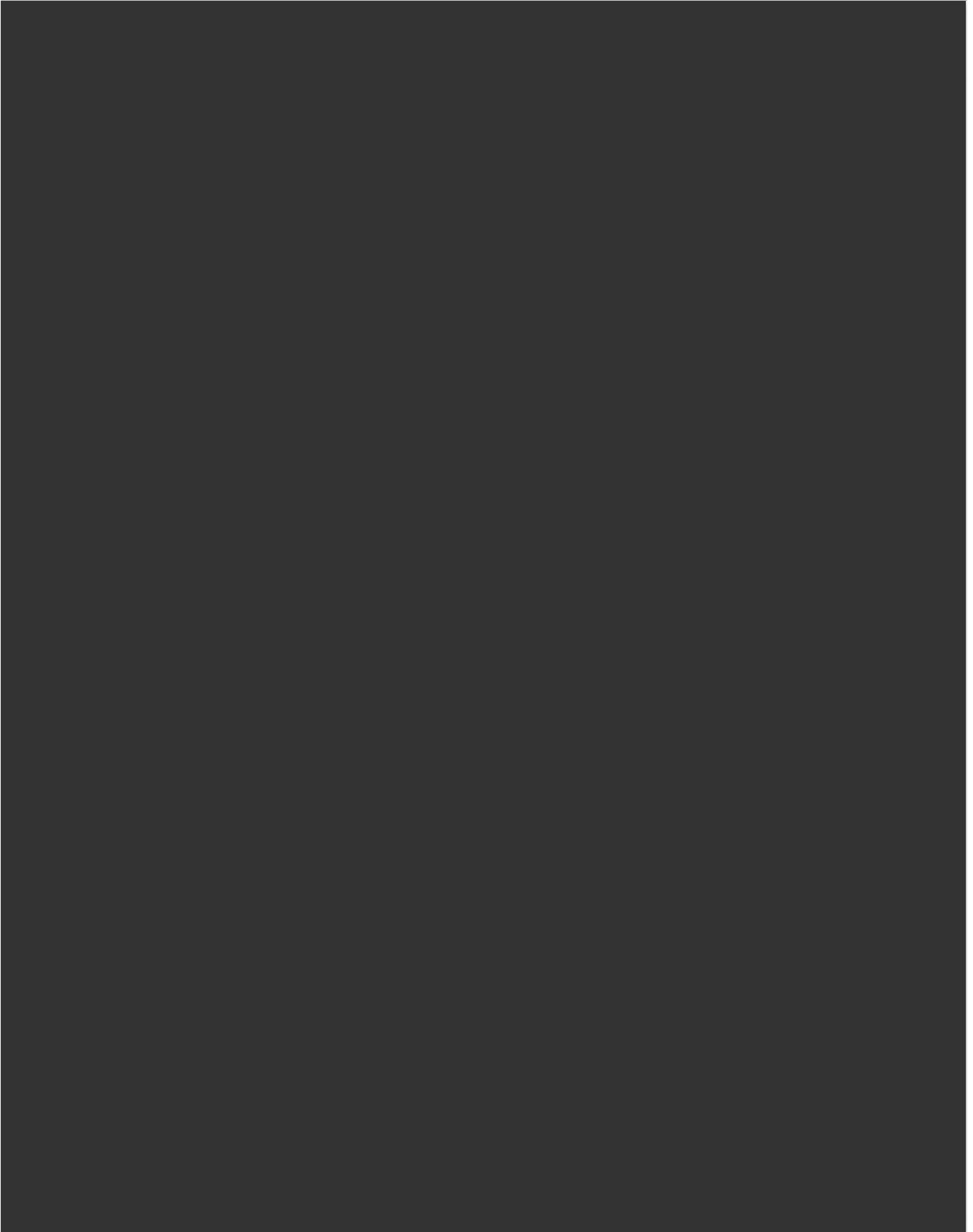
Besonderen Dank möchte ich auch Christina Wander widmen, welche mich in eine der brisantesten Situationen selbstlos und ohne Kompromisse unterstützt hat.

Ebenso bedanke ich mich bei der ehemaligen Mitarbeiterin des Instituts für Epidemiologie und Biometrie Frau Caroline Malsch für ihre wertvollen Anmerkungen zur statistischen Auswertung.

Auch danke ich allen Probanden und Probandinnen, die sich für die Durchführung der Studie bereit erklärt haben und für eine stets kurzweilige und unterhaltsame, bei der Durchführung des Trainings gesorgt haben.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie und Freunden bedanken, die durch zahlreiche Verbesserungsvorschläge sowie Anmerkungen wertvolle Hilfestellung zur Verbesserung der Qualität der Arbeit beigetragen haben. Besonders gilt dabei mein Dank Anke und Nagi, welche sich außerordentlich hingebungsvoll und mit großem Zeitaufwand dem Korrekturlesen gewidmet haben.

## V Lebenslauf





## VI Eigene Veröffentlichungen und Kongressteilnahme

### Publikationen

Seefried, L., et al., *Impact of whole-body vibration exercise on physical performance and bone turnover in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance*. J Bone Oncol, 2020. **25**: p. 100323. [218]

Autor, Ko-Autoren und Ko-Autorinnen: Lothar Seefried, Franca Genest, Johanna Strömsdörfer, **Bernhard Engelmann**, Constantin Lapa, Franz Jakob, Freerk T. Baumann, Billy Sperlich, Franziska Jundt

### Kongressbeiträge

Postervorstellung auf der DGHO 34. Deutscher Krebskongress vom 19. Februar bis 22. Februar 2020 im City Cube Berlin als Ko-Autor.