

CharitéCentrum für Frauen-, Kinder- und Jugendmedizin
mit Perinatalzentrum und Humangenetik (CC 17)
Klinik für Pädiatrie mit Schwerpunkt Pneumologie und Immunologie
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Bodo Niggemann)

Habilitationsschrift

Untersuchungen und Interventionen des Muskelskelettsystems bei chronischen Erkrankungen des Kindesalters mit Schwerpunkt Juvenile Idiopathische Arthritis

zur Erlangung
der venia legendi
für das Fach Kinder- und Jugendmedizin

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Johannes Roth
aus Stuttgart/Baden-Württemberg

Eingereicht: Juli 2014

Dekanin: Frau Prof. Dr. med. A. Grüters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. G. Horneff

2. Gutachter: Herr Prof Dr. med. N. Wagner

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	4
Skelettwachstum und Knochenstoffwechsel	5
Längenwachstum.....	5
Modeling.....	5
Remodeling	6
Osteopenie, Osteomalazie, Knochendichte und -masse	6
Regulation der Skelettentwicklung/muskuloskelettales System.....	7
Osteoprotegerin, RANK/RANKL, Wnt-Proteine	8
Osteoporose.....	9
Apparative Möglichkeiten zur Diagnostik	11
DEXA	11
pQCT.....	13
QCT	15
Ultraschall.....	15
Muskelkraft.....	16
Juvenile Idiopathische Arthritis	18
Cystische Fibrose	19
Zielsetzung und Fragestellung	21
Eigene Arbeiten	23
Messmethoden und Befunde	23
Phalangeal bone ultrasound is of limited value in patients with JIA.....	25
Musculoskeletal abnormalities of the forearm in JIA relate to bone geometry.....	29
Musculoskeletal abnormalities in JIA – a 4 year longitudinal study	38
Wirbelkörperfrakturen	43
Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders	45
Befunde bei JIA-Patienten unter Wachstumshormongabe	55
Dynamics of body composition and bone in JIA treated with growth hormone.....	57
Cystische Fibrose und Ganzkörpervibration	65
Whole body vibration in Cystic Fibrosis	68
Reliabilität der Leonardo-Mechanographie	77
Intra- and inter-rater reliability of jumping mechanography.....	78
Diskussion	85
Knochenveränderungen bei JIA/Messmethoden	86
Muskelfdefizite	92
Glucocorticoide und Frakturen	92
Wachstumshormon, Skelettsystem und Body Composition	96
Cystische Fibrose und Ganzkörpervibration	97
Reliabilität der Mechanographie	98
Zusammenfassung	100
Literatur	102
Danksagung	112
Erklärung	113

Abkürzungen

JIA	Juvenile Idiopathische Arthritis
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry= Duale-Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren
QCT	Quantitative Computer Tomographie
pQCT	Periphere Quantitative Computertomographie
LWS	Lendenwirbelsäule
Ad-SOS	Amplitude dependent speed of sound = amplitudenabhängige Ultraschallgeschwindigkeit
ANA	Antinukleäre Antikörper
BMD	Bone Mineral Density = entspricht Knochendichte
BMI	Body-Mass-Index
n	Fallzahl
oligo	oligoartikulär
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat	Patienten
poly	polyartikulär
R	Korrelationskoeffizient
SDS	Standarddeviation Score = Standardabweichung
Z-Score	Abweichung eines Wertes vom altersentsprechenden Referenzwert in Standardabweichungen

Einleitung

Einer der Schlüsselprozesse während Kindheit und Adoleszenz ist das Wachstum und damit assoziiert die Entwicklung der Muskulatur und des Skelettsystems. Im Rahmen von chronischen Erkrankungen des Kindesalters kann es zu erheblichen Störungen dieser Entwicklung kommen.

So ist zum Beispiel seit vielen Jahren bekannt, dass es bei der Juvenilen Idiopathischen Arthritis (JIA) zu Frakturen sowohl am peripheren Skelett als auch an der Wirbelsäule kommt (1). Die zugrunde liegenden skelettalen Veränderungen wurden in der Literatur zumeist unter dem Oberbegriff Osteoporose zusammengefasst und in der Regel in Querschnittstudien untersucht. Die meisten dieser Studien analysierten die Knochenmasse mit der Dual Energy X-ray Absorptiometry oder DEXA. Dabei zeigten Patienten aller Untergruppen der JIA im Mittel eine erniedrigte Knochenmasse. Dieser Mangel an Knochenmasse findet sich sowohl an der Wirbelsäule als auch am peripheren Skelett (1-3). Unter der Gabe von Glucocorticoiden kommt es möglicherweise zu einer relativ stärkeren Abnahme der Knochenmasse im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) (3). Zu beachten ist, dass die Knochenmasse auch bei einer Wachstums- und Entwicklungsverzögerung erniedrigt ist.

Erst in den letzten Jahren ist durch die Anwendung modernerer Untersuchungsverfahren sowie eine differenziertere Interpretation der DEXA Ergebnisse eine genauere Beschreibung der skelettalen Veränderungen möglich geworden, die sich hinter dem Begriff „Osteoporose“ verbergen. Gleichzeitig wurde die starke Abhängigkeit der Skelettentwicklung von der Muskulatur bzw. der Muskelkraft „wiederentdeckt“, die bereits Ende des vorletzten Jahrhunderts von Julius Wolff und in den 60er-Jahren des letzten Jahrhunderts von Harold Frost beschrieben worden war (4, 5). Wurden z.B. die DEXA Ergebnisse nach Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Knochenfläche korrigiert, so blieb die Knochenmasse nur für die Gesamtkörperknochenmasse und an Stellen, wo kortikaler Knochen erfasst wird, signifikant erniedrigt (1). Es fand sich eine hohe Korrelation der Muskelmasse mit der Knochenmasse (1).

Im Folgenden wird eine kurze Zusammenfassung über die Grundlagen der Skelettentwicklung gegeben und es werden verschiedene diagnostische Verfahren vorgestellt.

Skelettwachstum und Knochenstoffwechsel

Der Knochen ist eine dreidimensionale Struktur, die aus Knochenbälkchen, dem sog. trabekulären Knochen, und aus kompaktem Knochen, dem sog. kortikalen Knochen, besteht. Knochen ist ein sehr stoffwechselintensives Gewebe, das in seiner Grundstruktur aus einer organischen Matrix, die zu 90% aus Kollagen und zu 10% aus anderen Proteoglykanen und Glykoproteinen besteht, aufgebaut ist. Diese Matrix wird mineralisiert (6). Schließlich ist das gesamte Knochengewebe von 3 Zelltypen bevölkert: den von hämatopoetischen Stammzellen abstammenden **Osteoklasten**, die vor allem für den Knochenabbau verantwortlich sind und den von mesenchymalen Stammzellen abstammenden **Osteoblasten**, die für den Knochenaufbau verantwortlich sind (6). Angesichts ihrer Herkunft ergibt sich also eine enge Verwandtschaft zwischen Knochenzellen und Zellen des Immunsystems. Aus den Osteoblasten können sich als dritte Population **Osteozyten** entwickeln, die sich zum einen auf den Knochenoberflächen finden und zum anderen mit langen Ausläufern versehen als Netzwerk den gesamten Knochen durchziehen. Ihnen kommen wahrscheinlich wesentliche Funktionen bei der Koordination der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität zu.

Längenwachstum

Das Längenwachstum des Knochens erfolgt über die enchondrale Ossifikation. Dabei wird in einem ersten Schritt im Bereich der Wachstumsfugen Knorpelgewebe gebildet, das dann in einem zweiten Schritt im Bereich der Metaphysen in Knochengewebe umgewandelt wird. Zunächst bildet sich die primäre Spongiosa, die durch Osteoblasten und Osteoklasten in die sekundäre Spongiosa umgebaut wird (7).

Modeling

Eine Zunahme des Knochenquerschnittes erfolgt durch den Mechanismus des „Modeling“. Dabei arbeiten Osteoblasten und Osteoklasten an entgegengesetzten Oberflächen des kortikalen Knochens, wobei sich Osteoklasten typischerweise an der Innenseite (endostal) und Osteoblasten an der Außenseite (periostal) befinden. Organische Matrix wird angelegt, die dann sekundär mineralisiert wird. Durch den endostalen Abbau und periostalen Anbau nimmt der Gesamtdurchmesser bei Wirbelkörpern und Röhrenknochen zu, und die

Markhöhle wird vergrößert. Allerdings überwiegt im Normalfall der Knochenaufbau, so dass es zum Beispiel zu einer Zunahme der Kortikalisdicke während Kindheit und Adoleszenz kommt.

Remodeling

Das bereits existierende Knochengewebe wird kontinuierlich durch den Prozess des „Remodeling“ erneuert. Dabei handelt es sich um zyklisch ablaufende Resorptionsvorgänge durch Osteoklasten in sog. Resorptionslakunen, auf die ein Knochenaufbau (organische Matrixsynthese mit sekundärer Mineralisierung) durch Osteoblasten folgt. Im Gegensatz zum Modeling arbeiten Osteoklasten und Osteoblasten beim Remodeling also an derselben Stelle des Knochens. Die Bilanz ist meist ausgeglichen, allerdings kann es zum Beispiel bei Inaktivität zu einem Überwiegen des Abbaus und damit zu einem Verlust an Knochenmasse kommen.

Osteopenie, Osteomalazie, Knochendichte und -masse

Eine unzureichende Matrixsynthese oder übersteigerte Matrixresorption wird Osteopenie genannt. Das strukturelle Äquivalent am Knochen ist eine erniedrigte Anzahl oder Dicke der Trabekel bzw. eine zu dünne Kortikaliswand (8).

Eine gestörte Mineralisierung der Knochenmatrix wird Osteomalazie genannt. Der Mineralgehalt der Knochenmatrix und damit die Mineraleichte im Bereich der einzelnen Trabekeln oder der Kortikaliswand ist erniedrigt (8).

Physikalisch ist die Dichte definiert als Masse pro Volumen in g/cm^3 . In der klinischen Praxis wird missverständlicherweise auch bei zweidimensionalen Projektionsmessmethoden wie der DEXA von „bone mineral density“ gesprochen. Hinter diesen Messergebnissen können sich allerdings sowohl Veränderungen der Dichte als auch der geometrischen Dimensionen des Knochens verbergen (9).

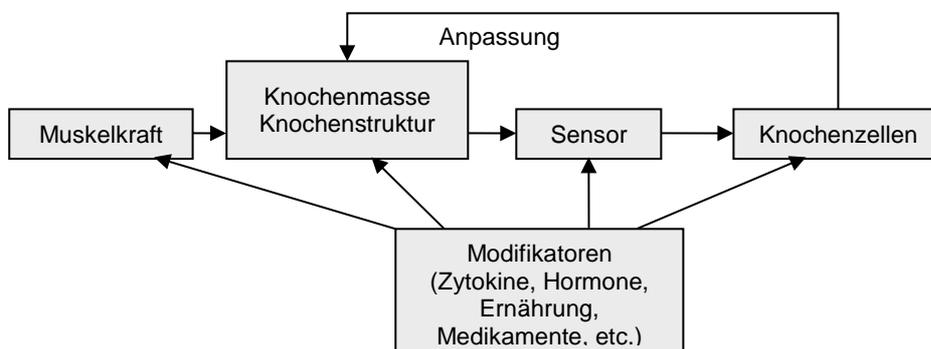
Von der Knochendichte zu unterscheiden ist die Knochenmasse in Gramm. Hinter einer erniedrigten Knochenmasse kann sich ein zu kleiner Knochen bei einer Wachstumsverzögerung, eine Osteopenie oder eine Osteomalazie verbergen (9).

Regulation der Skelettentwicklung/muskuloskelettales System

Wie bereits erwähnt, stammen Osteoklasten und Osteoblasten von hämatopoetischen bzw. mesenchymalen Stammzellen ab. Ihre Differenzierung wird durch verschiedene Interleukine, TNF-alpha TGF-beta, Prostaglandin E2 und Hormone wie Östrogen und Testosteron beeinflusst. Außerdem muss für den Aufbau von Knochen ein ausreichendes Angebot an Vitaminen, Proteinen und Mineralstoffen zu Verfügung stehen. Zusätzlich beeinflussen Polymorphismen in zahlreichen für den Knochenstoffwechsel wichtigen Genen, wie z.B. Vitamin-D-Rezeptor-Polymorphismen, den Knochenstoffwechsel (8). Es wäre aber falsch daraus zu schließen, dass das Skelettsystem nach einem festen, genetisch kodierten Bauplan aufgebaut wird. Funktionell betrachtet ist der wichtigste Parameter eines Knochens seine Festigkeit. Knochen muss so aufgebaut sein, dass er in optimaler Weise den mechanischen Belastungen standhält, die im Alltag auf ihn einwirken. Für die Festigkeit ist nicht nur die Knochendichte oder die Knochenmasse wichtig, sondern vor allem der geometrische Aufbau, also die räumliche Verteilung der Masse. Evolutionsbiologisch muss im optimalen Fall eine möglichst hohe Festigkeit mit möglichst wenig Masse erreicht werden. Mit Ausnahme von Traumata stellen die größten mechanischen Belastungen Kräfte dar, die durch Muskelzug am Knochen ausgeübt werden (8). Julius Wolff hat diesen Zusammenhang bereits Ende des vorletzten Jahrhunderts erkannt. In dem nach ihm benannten Gesetz formuliert er, dass die Form des Knochens der Funktion folgt. Von Frost stammt das Modell eines Regelkreises des Knochenaufbaus und -erhalts (10).

Abbildung 1

Modell eines Regelkreises der Knochenentwicklung (modifiziert nach (10))



Nach diesem Modell werden die Verformungen, die durch Muskelkräfte am Knochen ausgelöst werden, registriert, und je nach der Stärke der Verformung werden Signale an die Knochenzellen gegeben, mehr Knochen aufzubauen, Knochen abzubauen oder den bestehenden Knochen zu erhalten. Zytokine, Hormone und Medikamente beeinflussen in diesem Regelkreis die Empfindlichkeit des Systems. Nicht zu vergessen ist auch die Wirkung all dieser Agenzien auf die Muskulatur (Zytokineffekte an der Muskulatur, Hormonrezeptoren an der Muskulatur, Muskelverlust unter Glucocorticoiden) und damit sekundär auf den Knochen.

In pathologischen Zuständen finden sich zahlreiche Belege für dieses Modell. Im Falle der Immobilisierung einer Extremität durch eine Fraktur kann es innerhalb von Wochen zu einem Verlust von bis zu 40% der Muskel- und der Knochenmasse dieser Extremität kommen. Ähnliches gilt für Para- und Hemiplegien (11). Naturgemäß sind die genetischen und hormonellen Gegebenheiten in den betroffenen Extremitäten gleich wie im Gesamtorganismus, so dass dadurch der erhebliche lokale Verlust an Knochenmasse nicht erklärbar ist. Vielmehr kommt es durch den Verlust an Muskelmasse und die dadurch fehlenden Kräfte zu einem sekundären Verlust an Knochenmasse (10).

In großen Untersuchungen an gesunden Kindern und Adoleszenten konnte gezeigt werden, dass ein enger linearer Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Knochenmasse besteht. Gleichzeitig wird aber in der Pubertät mehr Knochenmasse relativ zur Muskelmasse aufgebaut. Dies unterstreicht einerseits die Abhängigkeit des Knochenaufbaus von der Muskulatur und andererseits das Postulat, dass Hormone wie Östrogen die Empfindlichkeit des Systems verändern können (12).

Um in der klinischen Situation eines pathologischen Knochenverlustes zu einer pathogeneseorientierten Diagnostik und Therapie zu gelangen, ist es wichtig, das Skelettsystem in Relation zur Muskulatur zu untersuchen. Dadurch kann entschieden werden, ob es sich um eine primäre Knochenstörung, wie z.B. bei Osteogenesis imperfecta handelt oder – wie im Falle von zahlreichen chronischen Erkrankungen – um eine sekundäre Knochenerkrankung, d.h. einen Knochenverlust infolge eines Muskelverlustes.

Osteoprotegerin, RANK/RANKL, Wnt-Proteine

Das Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten wird auf molekularer Ebene ganz wesentlich durch den Liganden “receptor activator of nuclear factor kappa B ligand” (RANKL) und seinen Rezeptor “receptor activator of nuclear factor kappa B“ (RANK)

vermittelt (13).

RANKL, ein Mitglied der TNF-Zytokin-Familie, wird von Osteoblasten, aber auch von aktivierten T-Zellen exprimiert. Durch Interaktion mit dem von Osteoklasten und ihren Vorläufern exprimierten **RANK** wird die Bildung und Differenzierung von Osteoklasten induziert sowie ihr Überleben durch Suppression der Apoptose verlängert. Die physiologische Regulation dieses Prozesses wird durch den ebenfalls von Osteoblasten gebildeten löslichen RANKL-Rezeptor **Osteoprotegerin** (OPG) gewährleistet, der als Antagonist für RANKL fungiert. Das Verhältnis von RANKL zu OPG bestimmt, ob es zu einer vermehrten Osteoklastenaktivierung mit nachfolgendem Knochenabbau kommt.

Östrogenmangel, Glucocorticoide, eine vermehrte T-Zell-Aktivierung mit entsprechender Zytokinproduktion, aber auch fehlende mechanische Reize (s. oben) verschieben das Verhältnis zugunsten von RANKL. Bei der JIA kann es sowohl durch direkte Interaktion des von aktivierten T-Zellen exprimierten RANKL als auch durch erhöhte IL-1-, IL-6-, IL-17- und TNF- α Spiegel zu vermehrter Osteoklastenaktivierung und vermehrtem Knochenabbau kommen. Umgekehrt konnte gezeigt werden, dass es unter medikamentöser TNF- α Blockade zu einer Normalisierung des RANKL/OPG-Verhältnisses kommt (13, 14).

Ein weiterer wichtiger Signalweg zur Regulation der Knochenmasse läuft über **Wnt-Proteine**. Proinflammatorische Zytokine, vor allem TNF- α stimulieren die Produktion von Inhibitoren dieses Signalweges, vor allem Sklerostin und Dickkopf 1. Als Konsequenz wird die Osteoblasten-Differenzierung behindert (15).

Osteoporose

Definition

Die WHO definiert die Osteoporose bei Erwachsenen als systemische Skeletterkrankung, die durch eine erniedrigte Knochenmasse, Veränderungen der Mikroarchitektur des Knochens und eine Erhöhung des Frakturrisikos gekennzeichnet ist. Sie quantifiziert den Mangel an Knochen, indem die mittels DEXA gemessene bone mineral density (BMD) eines Menschen mit dem Normwert eines jungen Erwachsenen verglichen wird. Die daraus resultierende Standardabweichung des Patienten wird T-Score genannt. Der Bereich oberhalb eines T-Scores von -1 gilt als normal, -1 bis $-2,5$ wird als Osteopenie und der Bereich unterhalb von $-2,5$ als Osteoporose definiert (16).

T-Scores sind für die Pädiatrie ungeeignet, weil bei einem noch im Wachstum befindlichen Organismus der Vergleich mit Erwachsenen automatisch falsch-niedrige Werte ergeben würde.

Im Kindesalter hat die International Society for Clinical Densitometry (ISCD) diagnostische Kriterien publiziert, die bei einem BMD von -2.0 Standardabweichungen (Z-score) oder weniger sowie klinisch signifikanten Frakturen die Diagnose einer Osteoporose erlaubt (17). Selbst oberhalb des Grenzwertes von -2.0 kann eine Osteoporose bei nicht-traumatischen Wirbelkörperfrakturen diagnostiziert werden. Außerdem wird betont, dass ein Z-score von > -2 die Möglichkeit eines erhöhten Frakturrisikos nicht ausschließt (17).

Apparative Möglichkeiten zur Diagnostik

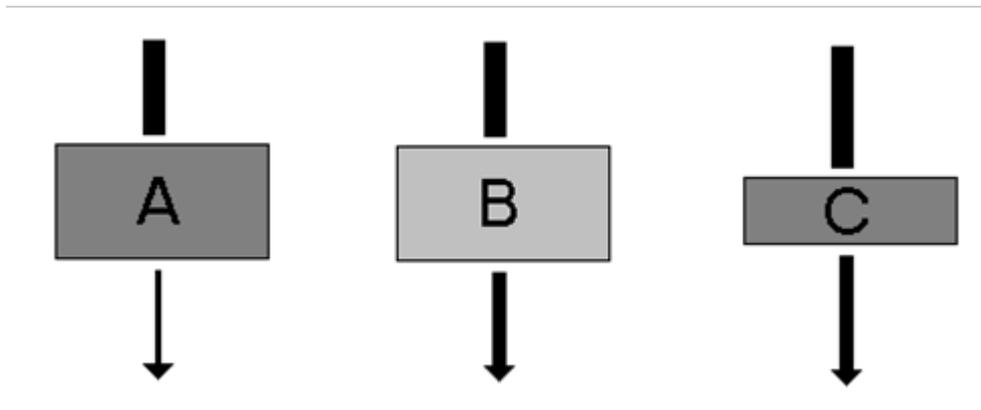
Von allen verfügbaren Techniken zur Bestimmung des Skelettstatus kommen vor allem die DEXA, die quantitative Computertomografie (QCT) – hier insbesondere die periphere QCT (pQCT) – und die Ultraschallmessung in Betracht (18).

DEXA

Die am weitesten verbreitete Technik ist das Duale-Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren (engl. dual-energy X-ray absorptiometry, DXA oder DEXA). Gemessen wird das Verhältnis der Absorption von Röntgenstrahlen zweier unterschiedlicher Wellenlängen im Knochen- und Weichgewebe. Quantifiziert wird die **Knochenmineralmasse** oder “bone mineral content” (BMC) des gesamten gemessenen Knochens (in g) und die BMC in Bezug auf die Knochenfläche (in g/cm²). Obwohl es sich also um eine Flächenprojektion handelt und nicht um eine Messung der physikalischen Dichte, wird das Ergebnis als “bone mineral density” (BMD) bezeichnet.

Die BMD nimmt also auch bei einer Zunahme der Dicke eines Knochens zu, obwohl sich die Dichte nicht verändert hat (Abbildung 2) (19). Tatsächlich zeigen volumetrische Messungen bei Kindern, dass die wahre Knochendichte eine relativ konstante Größe ist, die mit dem Wachstum kaum zunimmt (20), trotzdem erhöhen sich die DEXA Werte mit steigendem Wachstum (21) aufgrund der Zunahme der Kortikalisdicke und des Knochendurchmessers. Da sich Wachstum und Knochenentwicklung bei verschiedenen Kindern unterschiedlich schnell vollziehen, ist es schwierig Vergleichswerte heranzuziehen, selbst wenn diese Kinder das gleiche chronologische Alter haben. Dies ist besonders von Bedeutung, wenn die zu untersuchenden Kinder sowohl im Wachstum als auch in ihrer Knochenentwicklung gestört sein könnten, wie es bei Kindern mit Kleinwuchs oder rheumatischen Erkrankungen der Fall ist (19).

Abbildung 2: Modell der Absorption bei unterschiedlicher Dichte und Dicke



Ein Röntgenstrahl wird durch einen Körper A geschwächt. Körper B (verringerte Dichte, aber gleiche Dicke wie A) und Körper C (gleiche Dichte, aber verringerte Dicke) weisen eine identische Absorption auf.

Ein weiteres Problem ist, dass mit der DEXA nicht zwischen der Dichte von kortikalem und trabekulärem Knochen unterschieden werden kann, geometrische Eigenschaften, wie z.B. Kortikalisdicke oder Knochenquerschnittsfläche, können nicht erfasst werden. In einem gemessenen Bereich ist keine Differenzierung zwischen trabekulärem und kortikalem Knochen möglich.

Verschiedene Methoden sind entwickelt worden um die Größe in die Beurteilung einzubeziehen. Bei der „bone mineral apparent density“ (BMAD) wird der „bone mineral content“ (BMC) durch das geschätzte Volumen geteilt (**Katzman/Carger/Kroger-Methode** (22-26)). Die **Molgard-Methode** geht in drei Schritten vor: Im ersten Schritt wird bestimmt, ob die Körpergröße altersentsprechend ist, im zweiten Schritt, ob die Knochenfläche der Körpergröße entspricht und im dritten Schritt, ob der BMC adäquat für die Knochenfläche ist (27,28).

Interessant ist die Möglichkeit der Messung an verschiedenen Messorten zentral und peripher. Außerdem kann mit der Ganzkörpermessung auch eine Bestimmung der Muskelmasse erfolgen. Die Strahlenexposition ist mit etwa 1–10 μ SV (je nach Messort) recht gering. Bei dem Vergleich der Messwerte mit Referenzdaten muss unbedingt darauf geachtet werden, dass die Datenbanken nach Geschlecht unterscheiden, die Werte am selben Gerät mit derselben Softwareversion erhoben wurden und dass eine möglichst große Anzahl von Kindern/Jugendlichen derselben ethnischen Gruppe enthalten ist (18). Die Messung von Kindern unter 6 Jahren ist technisch möglich, allerdings ist die Präzision

durch die ungenauere Abgrenzung des Knochens niedriger und je nach benutztem Gerät muss überprüft werden, ob Normdaten existieren.

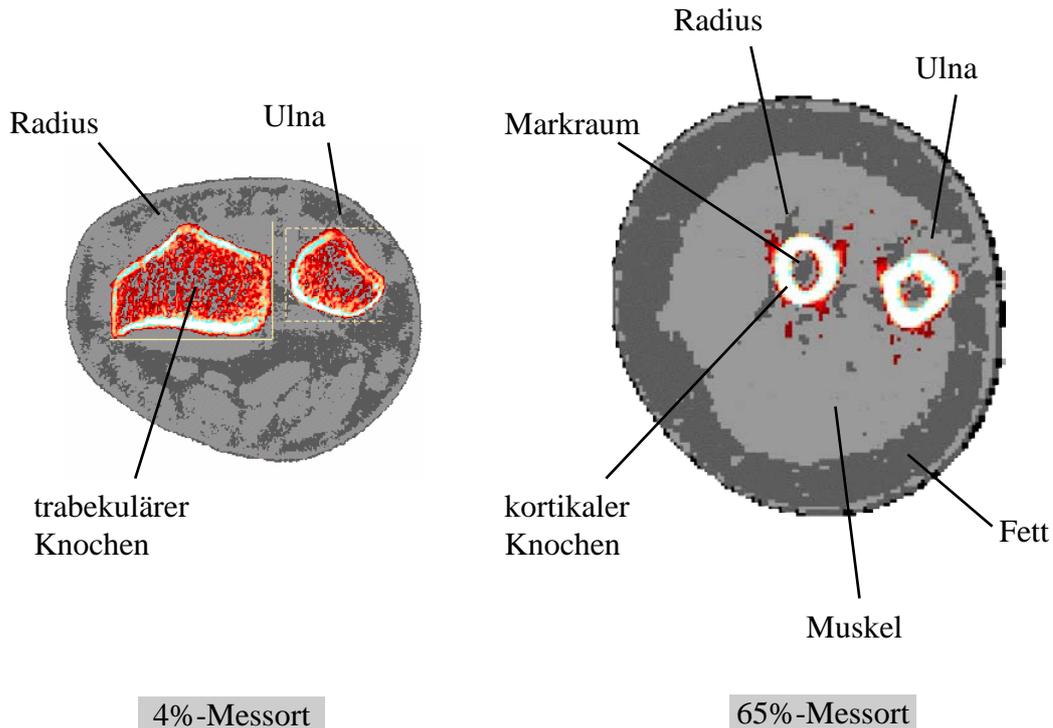
In der Zukunft wird auch zu klären sein, ob die traditionell benutzte Messmethode der Wirbelsäule mit einer ap Projektion adäquat ist oder ob eine laterale Messung, die es erlaubt den Wirbelkörper separat vom Processus spinosus zu analysieren, nicht präziser ist (29).

pQCT

Die pQCT nutzt als Messmethode Röntgenstrahlen. Gemessen wird entweder an der Tibia oder dem Radius. Gute Normdaten für den Radius an deutschen Kindern existieren ab dem Alter von 6 Jahren (18, 30). Bei jüngeren Kindern ist die Messung zum einen aus Gründen der Compliance schwierig, und andererseits ist bei einer physiologisch noch sehr dünnen Kortikalis im kleinkindlichen Skelett mit einer geringeren Präzision der Messung angesichts des partiellen Volumeneffekts zu rechnen (31). Die Gesamtmesszeit beträgt ca. 10 Minuten. Die Strahlenexposition ist mit $< 0,3 \mu\text{Sv}$ fast vernachlässigbar, sie ist geringer als bei der DEXA. Diese Technik erlaubt als einzige eine dreidimensionale Messung, d. h. eine Messung der Knochendichte und zugleich eine separate Analyse von trabekulärem und kortikalem Knochen sowie der Muskulatur. Damit kann die geforderte Differenzierung in ein primäres Knochenstoffwechselproblem gegenüber einem sekundären Knochenverlust infolge eines Muskelverlustes erfolgen. Außerdem können über die geometrischen Parameter des Knochens wie Kortikalisdicke, Markfläche und Knochenfläche Aussagen zur Knochenfestigkeit getroffen werden. Ein problemadaptierter therapeutischer Zugang ist somit möglich (30). In unseren Untersuchungen wurde ein XCT-2000 Scanner der Firma Stratec (Pforzheim, Germany) verwendet. Dieses Gerät misst die Absorption der Röntgenstrahlung durch das Messobjekt und erstellt daraus ein Querschnitts-Absorptionsprofil. Jedem Punkt innerhalb dieses Querschnittsbildes, das aus 180 Einzelwinkeln bestimmt wird, wird ein bestimmter Schwächungskoeffizient zugeordnet. Durch Vergleich mit einem Phantom, welches eine Dichte analog der von Hydroxyl-Apatit besitzt, können diese Schwächungskoeffizienten in Dichtewerte (in mg/cm^3) umgerechnet werden und somit Untersuchungen der tatsächlichen Dichte des Knochens, der Weichteilstrukturen, Muskel- und Fettgewebe sowie Aussagen zur Geometrie gemacht werden. Das Gerät arbeitet dabei mit einer Strahlenquelle von 58 kV und emittiert eine schmalbandige Röntgenlinie bei 37 keV. Die Dosisleistung einer Messung ist kleiner als $2\mu\text{Sv}$. Zur Qualitätssicherung wurde einmal in der Woche eine Kalibrierung mit dem

mitgelieferten Standardphantom durchgeführt. Die in der Literatur und von der Firma Stratec geforderten Grenzwerte dieser Messung wurden zu jeder Zeit eingehalten.

Abbildung 3: Querschnittsbild am 4%- und 65%- Messort des Unterarms



Am Messort 4 % proximal der Referenzlinie wurde die trabekuläre Dichte (trabecular density) und Fläche gemessen. Der Messpunkt 65 % proximal der Referenzlinie dient zur Beurteilung des kortikalen Knochens sowie der einzelnen Muskel- und Weichteilbereiche. Zunächst wurden die Gesamtfläche des Radius (bone CSA), die Summe aus Knochenanteil und Markraum, sowie die Muskel- (muscle CSA) und Fettfläche beurteilt. Innerhalb des Knochens wurde die kortikale Dichte (cortical density) und Fläche (cortical area) sowie die kortikale Dicke (cortical thickness) und die Markraumfläche (marrow area) beurteilt. Als weitere geometrische Parameter wurden Innen- und Außendurchmesser des Radius gemessen. Zudem wurde der BMC als Wert der Knochenmasse in Gramm pro Millimeter Querschnittsfläche, vergleichbar der DEXA-Messmethode, und der polare Steifigkeitsindex SSI beurteilt, der unabhängig von einer Verdrehung des Armes ist. Die Software kalkuliert die Stabilität des Knochens in Bezug auf Biegung oder Verdrehung durch Kalkulation des polaren Flächenträgheitsmoments.

QCT

Bei gravierenden Veränderungen des Knochens bzw. vor Beginn spezifischer Therapien kann außerdem eine QCT der Wirbelsäule sinnvoll sein. Die QCT der Wirbelsäule ist bei modernen CT-Geräten mit einer Strahlenexposition von ca. 70 μ Sv verbunden. Normdaten wurden in den USA erhoben, sie sind auf Geräte verschiedener Hersteller adaptierbar, doch ist die Verfügbarkeit von Normdaten insgesamt schlechter, sodass die Beurteilbarkeit eher intraindividuell bei Verlaufsmessungen gegeben ist. Problematisch bleibt dabei die relativ hohe Strahlenexposition.

Ultraschall

Verschiedene Ultraschallgeräte, mit denen an unterschiedlichen Orten des Skeletts gemessen wird, sind im Einsatz. Diese Technik ist theoretisch insbesondere für pädiatrische Anwendungen sehr interessant, weil keine Strahlenbelastung auftritt und die Messzeit meist nur sehr kurz ist. Es ist allerdings zu beachten, dass diese Technik nicht den Knochenmineralgehalt misst, sondern wahrscheinlich von geometrischen Parametern des Knochens einschließlich der Größe/Kortikalisdicke stark beeinflusst wird (32-34). In unseren Untersuchungen wurde ein DBM Sonic 1200/E der Firma Igea, Italien benutzt, das die Ultraschallgeschwindigkeit durch die proximale Phalanx der Finger misst. Das Gerät ist mit einer Schiebelehre (Kaliber) ausgestattet, auf der Ultraschallmessköpfe montiert sind. Das Kaliber wird quer um die distale Metaphyse der proximalen Phalanx des jeweiligen Fingers positioniert, so dass der Finger sich genau zwischen den Messköpfen befindet (Abbildung).

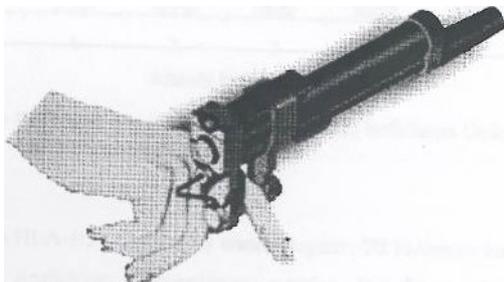


Abb. 4: Positionierung des Kalibers; Abbildung aus (28)

Mit der Schiebelehre wird die Distanz zwischen Ultraschallsender und –empfänger mit einer Genauigkeit von 0,01 mm gemessen, dieser Abstand entspricht der Fingerdicke.

Der Ultraschallsender sendet ein Signal mit der Frequenz von 1,25 MHz und einer Impulsbreite von 102,4 microsec (Igea DBM Sonic 1200/E Bedienungsanleitung Rev 1.3 1998). Im Ultraschallempfänger wird durch das Empfangen des Signals eine Spannung induziert.

Die Laufdauer des Signals durch den Finger ist die Zeit vom Senden des Impulses bis das Empfangssignal eine bestimmte Spannungs-Amplitude (2mV) zum ersten Mal überschreitet. Aus Abstand s und Laufdauer t wird die Schallgeschwindigkeit Ad-SOS berechnet ($\text{Ad-SOS} = s/t$), welche amplitudenabhängig ist, deshalb Amplitude dependent Speed Of Sound (Ad-SOS). Das Empfangssignal kann auf einer angeschlossenen Zentralmesseinheit betrachtet werden. Es hat einen charakteristischen Verlauf. Die Zentralmesseinheit überträgt die Messdaten an einen PC, der diese in einer Datenbank speichert.

Das Gerät hat einen internen Wert für die die Schallgeschwindigkeit durch Weichteilgewebe von 1570 m/s, dieser wird von der gemessenen Geschwindigkeit durch den gesamten Finger abgezogen. Damit soll die Ad-SOS der wahren Geschwindigkeit durch das Knochengewebe näherkommen. Die Weichteilgeschwindigkeit kann auch individuell bei jedem einzelnen Patienten gemessen werden. Um Abweichungen von der Norm erkennen zu können, wurden die Messwerte mit einem Referenzkollektiv verglichen (35). Rohrschneider et al. ermittelten altersspezifische Normwerte für das Igea Gerät an 606 Jungen und 591 Mädchen im Alter von 3 bis 17 Jahren (35).

Muskelkraft

Die im pQCT gemessene Muskelquerschnittsfläche korreliert gut mit der Muskelkraft. Insofern kann sie als Surrogat für die Muskelkraft dienen. Die Korrelation von Muskelquerschnittsfläche und Knochenfläche (bzw. BMC) erlaubt die Differenzierung in einen primären versus einen sekundären Knochenverlust. Dasselbe gilt für das Verhältnis von Muskelmasse und Knochenmasse in der DEXA-Ganzkörpermessung (30).

Die Bestimmung der Muskelkraft mit Handdynamometern ist ebenfalls möglich und evaluiert. Bei kleineren Kindern ist diese Methode allerdings mit einer größeren Fehlerbreite behaftet und insgesamt stark von der Mitarbeit des Kindes abhängig. Eine lokale Arthritis kann bei JIA die Bedienung schmerzbedingt zusätzlich erschweren (18).

Für eine wirkliche funktionelle Diagnostik ist eine isometrische Muskelkraftmessung, wie sie mit den Handdynamometern möglich ist, nur bedingt geeignet. Im Alltag treten Kräfte

im Allgemeinen in der Bewegung, also als Vektor, auf. Neben der reinen Muskelkraft ist auch die Leistung wichtig, also die Frage, in welcher Zeit der Patient seine Kraft zielgerichtet einsetzen kann ($\text{Kraft} \times \text{Weg} = \text{Arbeit}$ und $\text{Arbeit}/\text{Zeit} = \text{Leistung}$). Solche Messungen von Muskelkraft und Leistung waren bisher kaum mit vertretbarem technischen Aufwand möglich. In letzter Zeit sind allerdings Messgeräte entwickelt worden, die die Bestimmung der genannten Parameter im klinischen Alltag erlauben (36,37). Für unsere Untersuchungen wurde eine Bodenreaktionsmessplatte, der Leonardo MechanographTM der Firma Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Deutschland verwendet.

Das Grundprinzip hierbei ist, dass die Kraft, die ein Körper auf die Platte ausübt (statisch oder in Bewegung) gemessen und über die Zeit aufgezeichnet wird. Zusammen mit dem Gewicht des Körpers lassen sich dann verschiedene Parameter der Muskelfunktion wie Kraft, Geschwindigkeit (durch Umformung der Gleichung $\text{Kraft} \text{ in } \text{N} = \text{kg} \cdot \text{m}/\text{s}^2$) und Leistung ($\text{Kraft} \text{ mal } \text{Geschwindigkeit}$) bestimmen. Diese Technik wird auch als Mechanographie bezeichnet. Der Leonardo MechanographTM besteht aus zwei symmetrisch angeordneten Kraft-Mess-Platten, die das Gerät in eine linke und rechte Hälfte aufteilen. Jede dieser Messplatten enthält vier Sensoren, die Kräfte messen können. Die Resonanzfrequenz jeder Platte beträgt 150 Hz. Die Signale der Sensoren werden mit einer Frequenz von 800 Hz erfasst und an einen Computer übermittelt, der die Berechnungen vornimmt. (36)

Zweibeinsprung oder "Single two-legged jump (S2LJ)"

Der S2LJ ist ein vertikaler Sprung mit beiden Beinen aus stehender Position bei dem eine Ausholbewegung der Arme erlaubt ist. Aus mehreren Sprüngen wird der Sprung mit der höchsten Sprunghöhe selektiert (38,39). Dieser ist der in Studien am besten validierte Sprungtyp um die maximale Leistung der unteren Extremität zu bestimmen (40). Die maximale Leistung wird zum Zeitpunkt kurz vor dem Abheben zum Sprung erreicht und wird relativ zum Körpergewicht angegeben ($\text{maximale Leistung}/\text{Körpergewicht}$). Außerdem kann die Sprunghöhe, Geschwindigkeit und Effizienz bestimmt werden. Die Effizienz im Rahmen der mechanographischen Messungen ist ein Parameter, der die Leistung in Bezug zur Beschleunigung und damit der benötigten Kraft setzt. In der menschlichen Bewegung ist es wünschenswert, eine bestimmte Leistung mit der niedrigst möglichen Kraft zu erreichen, weil dies weniger Ermüdung garantiert (41,42).

Einbeinsprung oder "Multiple one-legged hop (MILH)"

Beim Einbeinsprung auf der Leonardo-Platte treten höhere Kräfte als beim Zweibeinsprung auf, insofern wird dieser Sprungtyp zur Bestimmung der maximalen Kraft verwandt. Außerdem wird beim MILH auch die Steifigkeit der Muskulatur des Beines berechnet (43). Die Maximalkraft beim Sprung wird ebenfalls relativ zum Körpergewicht angegeben (44).

Juvenile Idiopathische Arthritis

Die juvenile idiopathische Arthritis wird definiert als Arthritis eines oder mehrerer Gelenke mit Beginn vor dem 16. Geburtstag, einer Mindestdauer von 6 Wochen, unklarer Ätiologie, sowie dem Ausschluss anderer, sich mit ähnlicher Symptomatik präsentierender Erkrankungen. Sie ist die häufigste chronisch-entzündliche rheumatische Erkrankung im Kindes- und Jugendalter. Angaben zu deren Inzidenz und Prävalenz weisen eine erhebliche Variation auf. Nach bevölkerungsbezogenen Untersuchungen liegt die Erkrankungshäufigkeit der chronischen Arthritis zwischen 100 und 400 pro 100.000 Kindern (45-48). Für europäische Bevölkerungen kann eine Neuerkrankungsrate der JIA von etwa 10 pro 100.000 Kinder <16 Jahre und Jahr sowie eine Erkrankungshäufigkeit von 100 pro 100.000 angenommen werden.

Subtypen der JIA

Nach der ILAR-Klassifikation (49) werden die Patienten einer von sieben verschiedenen Kategorien zugeordnet:

- 1) Die systemische Arthritis definiert als Arthritis mit Fieber (intermittierend, Dauer mindestens 2 Wochen) und der Anwesenheit von mindestens einem weiteren Kriterium: flüchtiger erythematöser Hautausschlag, generalisierte Lymphknotenvergrößerung, Hepato- und/oder Splenomegalie, Serositis
- 2) Die Oligoarthritis definiert als Arthritis von 1 – 4 Gelenken innerhalb der ersten 6 Erkrankungsmonate mit zwei Subkategorien:
 - a) der persistierenden Oligoarthritis, die im gesamten Krankheitsverlauf 1 – 4 betroffene Gelenke aufweist und
 - b) der erweiterten (extended) Oligoarthritis die nach den ersten 6 Erkrankungsmonaten > 4 betroffene Gelenke hat.
- 3) Die Rheumafaktor (RF) -negative Polyarthritis definiert als Arthritis in > 4

- Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und dem fehlenden Nachweis des RF,
- 4) Die RF-positive Polyarthritits definiert als Arthritis in >4 Gelenken während der ersten 6 Erkrankungsmonate und einem positiven Test auf RF (mindestens 2-mal im Abstand von 3 Monaten),
 - 5) Die Psoriasisarthritis definiert als Arthritis und Psoriasis oder Arthritis und mindestens zwei der folgenden Kriterien: Daktylitis; Nagelveränderungen (Tüpfelung oder Onycholyse) oder Psoriasis bei einem Verwandten ersten Grades,
 - 6) Die Enthesitis-assoziierte Arthritis definiert als Arthritis und Enthesitis (d. h. Entzündung am Knochenansatz von Sehnen, Bändern, Gelenkkapseln oder Faszien) oder Arthritis mit mindestens zwei der folgenden Kriterien: Druckschmerz über den Iliosakralgelenken und/oder entzündlicher Rückenschmerz lumbosakral; HLA-B27-Nachweis; Junge mit Erkrankungsbeginn >6 Jahre; akute (symptomatische) anteriore Uveitis; ankylosierende Spondylitis, Enthesitis-assoziierte Arthritis, Sakroiliitis bei entzündlicher Darmerkrankung, Reiter-Syndrom oder akute anteriore Uveitis bei einem Angehörigen ersten Grades,
 - 7) Die undifferenzierte Arthritis definiert als Arthritis, die keiner oder mehr als einer Kategorie zugeordnet werden kann.

Prognose

Insbesondere bei Patienten mit längerer Dauer der aktiven Erkrankung können Folgeschäden der JIA auftreten. Am häufigsten handelt es sich dabei um Gelenkschäden (50. 51) aber auch extra artikulare Folgeschäden wie Folgen einer begleitenden Uveitis, Knochen- und Muskelmasseminderungen sowie Wachstumsstörungen. Trotz einer Abnahme dieser Komplikationen durch die Einführung neuerer Medikamente sind Folgeschäden nach wie vor ein wichtiger Aspekt in der Betreuung dieser Patienten.

Cystische Fibrose

Die Cystische Fibrose (CF) ist eine angeborene systemische Störung der sekretproduzierenden exokrinen Drüsen und ist durch eine progrediente Verschlechterung der Lungenfunktion gekennzeichnet. Es ist die häufigste autosomal rezessiv vererbte Erkrankung und betrifft ca. 1:2.500 Neugeborene (52). Da es sich um eine generalisierte Erkrankung handelt, sind neben der Lunge weitere Organe, wie das Pankreas, die Leber und

der Bewegungsapparat betroffen. Die Progredienz der Erkrankung führt neben der respiratorischen Insuffizienz zu den häufig schon im Kindes- und Jugendlichenalter auftretenden Komplikationen im gastrointestinalen und orthopädischen Bereich.

Bei Patienten mit CF wird bereits bei Jugendlichen gehäuft ein pathologischer Knochenverlust bis hin zu Frakturen vor allem der Wirbelkörper und der Rippen beobachtet (53). Frakturen in diesem Bereich verursachen eine kritische Einschränkung der ohnehin schon beeinträchtigten Lungenfunktion.

Mögliche Gründe sind die Erkrankung selbst (Entzündungsaktivität), die mangelnde körperliche Leistungsfähigkeit (fehlende muskuläre Kraft und Leistung), die mangelnde Aufnahme von Nahrungssubstraten zum Knochenaufbau und -erhalt, medikamentöse Therapien, insbesondere die Gabe von Glucocorticoiden und hormonelle Störungen (verzögerte Pubertät, sekundärer Hyperparathyreoidismus).

Interessanterweise findet sich der Knochenverlust bei CF insbesondere im Bereich der Wirbelsäule und der Rippen und korreliert mit einer erniedrigten Muskelmasse, während das periphere Skelett weit weniger häufig betroffen ist (54,55). Damit scheint eine generelle Knochenstoffwechselstörung infolge Resorptionsstörungen, Zytokinwirkungen oder medikamentöser Therapien als Erklärung für den Knochenverlust nicht auszureichen. Die klinischen Befunde bei CF-Patienten mit einer Überblähung des Thorax und einer hohen Steifigkeit im Bereich der Wirbelsäule weisen vielmehr auf die fehlende muskuläre Kraft als eine wesentliche Ursache des Knochenverlustes hin. Es besteht also ein Circulus vitiosus, bei dem es im Rahmen der Überblähung und fehlenden Beweglichkeit im Thoraxbereich mit eingeschränkter Lungenfunktion zu einem Knochenverlust bis hin zu Frakturen kommt, der dann zu einer weiteren Einschränkung der Beweglichkeit und noch schlechteren Lungenfunktion führt. Genau hier besteht ein Ansatzpunkt für ein gezieltes muskuläres Training zur Verbesserung der Beweglichkeit und zur Prävention des Knochenverlustes bzw. dem Wiederaufbau von Knochen. Sekundär kann dadurch auch eine bessere Lungenfunktion erreicht werden.

Die genannten klinischen Befunde stimmen mit den oben erwähnten Modellen überein, die das Skelettsystem zunehmend als integralen Teil der muskuloskelettalen Einheit beschreiben. Insofern bietet sich die Cystische Fibrose als Erkrankung an, bei der durch ein gezieltes Muskeltraining eine Verbesserung sowohl der Muskelfunktion als auch der Knochenmasse erreicht werden könnte.

Fragestellung und Zielsetzung

Das Ziel der in dieser Habilitationsschrift zusammengefassten Arbeiten war es, die bei der JIA bestehenden Veränderungen des Skelettsystems genauer zu charakterisieren als dies zuvor erfolgt war. Die zugrundeliegende Überlegung war, dass nur über eine detaillierte Messung von Parametern des Knochenmaterials (Dichte) und der Knochengometrie eine sinnvolle Beurteilung der tatsächlich vorliegenden Veränderungen möglich ist. Eine solche detaillierte Analyse würde auch eine pathogenetische Einordnung in die zugrunde liegenden Faktoren einschließlich des Einflusses der Muskulatur auf die beobachteten Veränderungen erlauben. Dies würde außerdem eine Überprüfung von Modellen zum Zusammenhang von Knochen und Muskel, wie von Harold Frost postuliert, ermöglichen. Wegen ihrer besonderen Krankheitslast wurden außerdem noch Wirbelkörperfrakturen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen, die Kortison erhalten, in einer Längsschnittstudie untersucht. Schließlich sollten das Verhalten des Systems unter der externen Zufuhr von Wachstumshormon sowie seine gezielte Beeinflussbarkeit über ein Muskeltraining beurteilt werden. Aufgrund theoretischer Überlegungen zu möglichen Problemen der Gelenkbelastung bei JIA wurde hierfür eine andere chronische Erkrankung, die cystische Fibrose ausgewählt.

Die konkreten Fragestellungen waren wie folgt:

- 1) Inwieweit sind die bis dato bei der JIA nicht untersuchten Messmethoden Ultraschall und pQCT in der Lage, Knochenveränderungen bei der JIA zu charakterisieren?
- 2) Welche Veränderungen der Knochendichte im trabekulären und kortikalen Knochen sowie der Knochengometrie bestehen bei der JIA?
- 3) In welchem Prozentsatz treten Wirbelkörperfrakturen bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen, die eine Cortisontherapie beginnen auf und was sind die Prädiktoren dieser Frakturen?
- 4) Bestehen Unterschiede der Knochendichte oder –gometrie bei Kindern mit JIA, die eine Wachstumshormontherapie bekommen zu Kindern ohne diese Therapie?

- 5) Ist die Mechanographie mit der Leonardo Messplatte eine zuverlässige Methode zur Messung der Muskelfunktion?

- 6) Wird ein gezieltes Muskeltraining mit einer Ganzkörper-Vibrationsplatte toleriert, hat ein solches Training einen messbaren Einfluss auf die Muskelfunktion und Parameter des Knochens am peripheren Skelett und/oder der Wirbelsäule?

Eigene Arbeiten

Messmethoden und Befunde JIA

In einem ersten Schritt wurde untersucht, welche Veränderungen am Skelettsystem bei der JIA vorliegen. Die bis dahin existierenden Arbeiten hatten ausschließlich die DEXA Methode verwendet, die einen Mangel an Knochenmasse nahelegte, allerdings eine differenzierte Analyse der verschiedenen Knochenkompartimente nur eingeschränkt zuließ.

Die erste vorgestellte Arbeit untersucht die Möglichkeit, bei der JIA vorhandene Skelettveränderungen mittels einer Ultraschallmessung an den Phalangen zu untersuchen. Die Ultraschall-gestützte Bestimmung der Skelettveränderungen, die bei einem Mangel an Knochenmasse auftreten schien interessant, weil die Methode ohne jede Strahlenbelastung auskommt und auch insgesamt relativ einfach anzuwenden war. Im Gegensatz zu der auf Röntgenstrahlung basierenden Messverfahren wie DEXA und QCT kann die Ultraschallmessung nicht den Knochenmineralgehalt erfassen und ist somit keine klassische Methode zur Osteoporose-Messung. Dennoch bestand die Frage, ob sich Surrogatparameter zuverlässig mit dieser Methode messen ließen, und ob diese Surrogatparameter, wie z.B. die Zeitdauer, die das Ultraschallsignal braucht um den Knochen zu durchqueren, sinnvolle Aussagen zum Zustand des Skelettsystems bei Patienten mit einer chronischen Erkrankung wie der JIA erlauben. Trotz der relativ einfachen Anwendung wurde außerdem große Sorgfalt bei der Messung und der Analyse der Daten verwendet; so wurde das für die Studie eingesetzte Gerät zum Beispiel in einem Ringversuch mit einem Standardphantom geeicht, um mögliche Abweichungen der Messergebnisse, die mit dem für die Studie verwendeten Gerät auftreten könnten zu erfassen und zu korrigieren. Da alle Messergebnisse mit Normdaten verglichen wurden schien eine solche Korrektur essentiell für eine korrekte Berechnung des individuellen Messwertes.

Eine wesentlich komplexere Messmethode wurde in der zweiten und dritten Arbeit mit der pQCT verwendet. Die zweite Arbeit ist die erste Publikation, die Knochenveränderungen bei JIA mit dieser Methode untersucht und damit erstmalig eine differenzierte Beurteilung der Veränderungen hinsichtlich Knochendichte (getrennt nach kortikalem und trabekulärem Knochen) und Geometrie erlaubt. Außerdem schien es sinnvoll, neben einer Querschnittsuntersuchung die Veränderungen auch im Verlauf zu beurteilen, weil Faktoren wie die akute Entzündung im Gelenk, systemische Entzündung sowie Medikamente ja

durchaus einen Einfluss auf die Knochenveränderungen haben konnten, sich diese Einflüsse im Krankheitsverlauf aber möglicherweise veränderten.

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1057>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei057>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/ke1057>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kei057>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1002/art.20128>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem100>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem100>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem100>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem100>

<http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kem100>

Wirbelkörperfrakturen

Eine zunehmende Anzahl an Studien zeigt, dass Glukokortikoide eine entscheidende Rolle in der Pathogenese des sekundären Knochenverlustes bei chronischen Erkrankungen des Kindesalters (56-58) spielen. Obwohl die Glukokortikoide deutliche, negative Auswirkungen auf den Skelett-Stoffwechsel (59) haben, sind diese bei der Behandlung von Kindern mit rheumatischen Erkrankungen nicht vollkommen verzichtbar. Es gibt Schätzungen bei Erwachsenen, dass bis zu 50% der Patienten, die langfristig (länger als 1 Jahr) Glukokortikoide einnehmen, eine Osteoporose entwickeln und ein hoher Prozentsatz dieser Patienten auch pathologische Frakturen erleidet (60). Während eine Reihe von Studien die problematische Wirkung von Glucocorticoiden auf die Knochengesundheit bei Kindern und Jugendlichen zeigen (56, 58, 61-63), gibt es kaum prospektive Daten zur pädiatrischen Steroid-induzierten Osteoporose (SO). Ein evidenzbasiertes Verständnis der SO bei Kindern ist aber für die Entwicklung von Präventions- und Therapiestudien sowie der Etablierung einer evidenzbasierten klinischen Praxis entscheidend.

Bisher wird ein kritischer Verlust an Knochenmasse bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen meist nach pathologischen Frakturen oder im Zusammenhang mit Rückenschmerzen diagnostiziert. Ggf. wird dann auch mit knochenerhaltenden Medikamenten, wie Bisphosphonaten therapiert. Eine Früherkennung ist unter diesen Bedingungen oft nicht möglich. Idealerweise würden Risikopatienten aber frühzeitig identifiziert und dann eine pathogeneseorientierte Therapie eingeleitet.

In der im Folgenden vorgestellten Längsschnittstudie wurde versucht, diese Lücke zu schließen. Es handelt sich um eine kanadische prospektive, multizentrische Studie an die der Autor beteiligt ist. Das Ziel dieser Studie ist es bei Kindern mit rheumatischen Erkrankungen, die eine Osteoporosetherapie beginnen, den natürlichen Verlauf des Auftretens von Wirbelkörperfrakturen zu beschreiben und die prädisponierenden Faktoren zu identifizieren. Außerdem soll untersucht werden, inwieweit das Potenzial für eine Erholung besteht.

Die Hypothese war, dass bei Glucocorticoid-behandelten Kindern mit rheumatischen Erkrankungen die Knochenmasse nicht im normalen Tempo aufgebaut wird und Defizite der Knochenmasse in einer Dosis und Therapiedauer abhängigen Weise auftreten. Außerdem haben wir erwartet, dass die Frakturhäufigkeit entsprechend dem Verlust an Knochenmasse ansteigt.

Die primäre Fragestellung war, wie groß der Knochenverlust gemessen mit DEXA für den ganzen Körper, die Hüfte und die Lendenwirbelsäule ist. Die Messungen erfolgen alle 6 Monate. Das Auftreten von Frakturen wurde mittels seitlichen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule bestimmt.

Die sekundären Fragestellungen waren,

1. ob es eine Glucocorticoid Schwellendosis gibt, oberhalb derer mit erheblichen Defiziten der Knochenmasse zu rechnen ist,
2. ob es möglich ist, die Frakturwahrscheinlichkeit entsprechend des Verlustes an Knochenmasse zu bestimmen,
3. das Ausmaß der Restitution der Knochenmasse nach Absetzen der Glucocorticoid Therapie einschließlich der Frage, ob die Erholung alters- und/oder pubertätsphasenabhängig ist.

<http://dx.doi.org/10.1002/acr.20589>

Befunde bei JIA-Patienten unter Wachstumshormongabe

Im Rahmen der JIA wird gehäuft eine Wachstumsverzögerung beobachtet. Patienten mit den polyartikulären und systemischen Formen der JIA sind besonders betroffen. Sowohl inflammatorische Zytokine als auch Glucocorticoide (GCs) sind ursächlich beteiligt, unter anderem durch eine Interaktion mit der Wachstumshormon(GH)-insulin-like growth factor-Achse (64).

Bereits in der Erstbeschreibung der systemischen JIA durch Sir G.F. Still im Jahr 1897 wurde die Wachstumsverzögerung beschrieben (65). Im Jahr 1956 berichteten Ansell und Bywaters im Zusammenhang der Wachstumsverzögerung bei Kindern mit JIA, dass die Aktivität der Erkrankung und die Verwendung von GCs die wichtigsten Ursachen von Wachstumsstörungen waren (66). Selbst bei Patienten, die keine signifikanten Dosen von Glucocorticoiden erhielten, ist eine Wachstumsretardierung beobachtet worden. Daten aus einer Langzeitstudie, die fast bis zur Endgröße durchgeführt wurden, zeigten eine Korrelation zwischen dem Krankheits-Subtyp, der Dauer der Erkrankung und der Schwere der Wachstumsverzögerung. Patienten mit systemischer JIA zeigten im Mittel einen Größenverlust in Höhe von 0,55 Standardabweichungen und Patienten mit polyartikulärer JIA sogar 0,7 Standardabweichungen (67). In einer jüngeren Studie an Patienten mit systemischer JIA, die über mehr als 9 Jahre verfolgt wurden, berichteten Liem und Rosenberg über einen Abfall der Größe von einem Ausgangswert von im Mittel +0,4 SD auf -1,8 SD, dabei wurde die Wachstumsverzögerung etwa 2 Jahre nach Krankheitsbeginn sichtbar (68, 69).

Kleinwuchs im Erwachsenenalter

Die extremste Ausprägung der Wachstumsverzögerung ist ein Kleinwuchs im Erwachsenenalter. Retrospektive Daten zeigen, dass fast 11% der Patienten mit JIA eine endgültige Höhe unterhalb der 3. Perzentile hatten. Alle diese Patienten litten an einer polyartikulären JIA. Prädispositionsfaktoren waren die Verwendung von systemischen Glucocorticoiden und die Dauer der aktiven Erkrankung (64).

Eine retrospektive Analyse der Wachstumsentwicklung bei 24 Patienten mit systemischer JIA zeigte einen mittleren Größenverlust von 2,7 SD während der GC-Behandlung, die positiv mit der Dauer der Therapie korrelierte. Nach Absetzen der GC zeigte sich bei 70% der Patienten ein Aufholwachstum, dennoch hatten 87% der Patienten eine endgültige Größe unterhalb ihrer Zielgröße (64).

Die teilweise signifikante Wachstumsverzögerung stellt bei einem Teil der Patienten mit JIA eine Indikation zur Wachstumshormongabe dar. Neben der Frage der Wachstumsentwicklung unter Wachstumshormongabe ist dabei auch der Aspekt der Entwicklung der Body-Composition einschließlich der Muskelmasse sowie der Knochenmasse und -geometrie interessant.

In der folgenden Arbeit wird deshalb der Frage nachgegangen, wie sich die Knochenmasse und die Muskelmasse bei JIA unter einer Wachstumshormongabe entwickeln. Die genannten Parameter wurden mittels pQCT am Unterarm in einer prospektiven Studie mehrfach gemessen. Die vorgestellte Arbeit beschreibt die Ergebnisse bei Erreichen der Endgröße.

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

<http://dx.doi.org/10.1210/jc.2009-0979>

Cystische Fibrose und Ganzkörpervibration

Die Cystische Fibrose als Erkrankung sowie die assoziierten Probleme des Muskelskelettsystems wurden bereits in der Einleitung beschrieben. In der hier vorgestellten Arbeit wurde die Tolerabilität der Ganzkörpervibration bei jungen Erwachsenen mit Cystischer Fibrose überprüft. Außerdem wurde untersucht, inwieweit ein sechsmonatiges Ganzkörpervibrationstraining messbare Einflüsse auf das zentrale und periphere Skelett sowie die Muskelfunktion zeigt. Die Studie wurde an jungen Erwachsenen durchgeführt, weil es sich um eine der ersten Studien in diesem Bereich handelte und aus ethischen Gründen eine primäre Anwendung an Kindern nicht angezeigt erschien.

Ganzkörpervibrationstraining

Mit dem GalileoTM steht ein Trainingsgerät zur Verfügung, das die Prinzipien eines effektiven muskulären Trainings auf sehr konzentrierte Weise umsetzt (70-72). Basierend auf den Ergebnissen von Tiermodell-Studien, die das anabole Potenzial mechanischer Stimuli, wie der hochfrequenten vertikalen Vibration, auf die Dichte und Festigkeit des Knochens zeigten, wurden mit dem Ziel der Osteoporoseprävention einige randomisierte Studien durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass bei postmenopausalen Frauen nach einem 6-monatigen vertikalen hochfrequenten Training nicht nur die Muskelkraft in der Behandlungsgruppe signifikant verbessert war, sondern auch die Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses signifikant zugenommen hatte (70). Eine weitere Studie an 70 Frauen zeigte eine effektive Verhinderung postmenopausalen Knochenverlustes an Wirbelsäule und Femur nach einem 12-monatigen Training (73).

Die erstmalige Anwendung des Trainingsprinzips bei Kindern mit Cerebralparese zeigte auch hier den knochenbauenden Effekt der mechanischen Stimulation mit Zunahme der volumetrischen trabekulären Knochendichte (vTBMD) an Tibia und Wirbelsäule (74). Bei geriatrischen Patienten wurde nach einem Vibrationstraining mit dem Galileo Home Plus sowohl eine positive Beeinflussung der Körperbalance, als auch eine hochsignifikante Verbesserung im chair-rising-Test, als Indikator für eine Zunahme der Muskelleistung, gezeigt (75). Ein erheblicher Zugewinn an Lebensqualität sowie verbesserte Gangsicherheit und Körperbalance nach 10-minütigem täglichem Vibrationstraining über 3 Wochen im Vergleich zur Nichtbehandlungs-Gruppe, wurde bei Bewohnern eines Seniorenheims gemessen (76).

Eine Studie zur Wirkung oszillierender Intervention auf Muskelkraft und Knochendichte bei gesunden Erwachsenen zeigte ebenfalls, dass das Vibrationstraining einen wirksamen Trainingsreiz darstellt und zur schnellen Erhöhung von Knochenmasse und Muskelkraft führt. Aufgrund der Ergebnisse wird gefolgert, dass diese Methode möglicherweise zur Prävention und Therapie von Osteoporose geeignet ist (77). Signifikante trainingsassoziierte Seiteneffekte wurden in keiner der Studien beobachtet.

Das in unsere Studie verwendete GalileoTM Trainingsgerät ist eine Wippe, die sich mit einer Frequenz zwischen 12 und 30 Hz und einer einstellbaren Amplitude sinusförmig seitenalternierend auf und ab bewegt. Der Proband kann sich durch verschiedene Körperpositionen auf der Wippe positionieren und entsprechend die vibratorischen Stimuli in unterschiedliche Regionen/Muskelgruppen des eigenen Körpers einleiten.

Es ist das einzige verfügbare Gerät, das die Wipp-Bewegung nahezu unabhängig vom Körpergewicht absolut gleichförmig durchführt. Der Muskel reagiert mit Kontraktionen. Die ausgelöste Bewegungskette entspricht den physiologischen, seitenalternierenden Muskelreaktionen beim Gehen und Laufen. Die Wirbelsäule wird intensiv in das Galileo-Training mit einbezogen, da sie in physiologischen Muskelketten mit den Beinen verbunden ist. Grundsätzlich lockern niedrige Frequenzen zwischen 5 - 15 Hz die Muskulatur und ermöglichen so Dehnung bzw. erhöhen die Beweglichkeit und vermindern Schmerzen. Hohe Frequenzen zwischen 18 und 30 Hz steigern primär durch intensive reflektorische Stimulation die Muskelleistung und bewirken sekundär einen Knochenaufbau.

Kontraindikationen der Anwendung bestehen bei frischen Thrombosen, frischen Frakturen (< 6 Wochen), akuter Arthritis, Schwangerschaft, Nieren/Gallensteinen, Epilepsien und Implantaten. Umgekehrt wird das Training auch von alten Menschen und Patienten mit chronischen Erkrankungen, selbst nach Herztransplantationen, gut toleriert (79). Das Galileo-Trainingsgerät ist ein zugelassenes Medizinprodukt, eine CE Kennzeichnung und TÜV-Zertifikat liegen vor. Als Nebenwirkungen des niedrigfrequenten Vibrationstrainings (bis 28 Hz) wurden Hautrötungen, Schwellung, Ödembildung und Juckreiz im Bereich der Knöchel beobachtet. In seltenen Fällen konnte eine prätibiale Periostreizung festgestellt werden. Als Ursache eines kurzzeitigen diastolischen Blutdruckabfalls wird eine vermehrte, reversible muskuläre und kutane Durchblutung bei extremem Training angesehen. Eine wesentliche kardiovaskuläre Belastung war auch bei Training bis zur Erschöpfung (junge, gesunde Probanden) nicht messbar (78, 79). Einige Patienten beschrieben nach Übungen

muskelkaterähnliche Beschwerden. Alle Nebenwirkungen waren innerhalb kurzer Zeit rückläufig, sofern die Übungen korrekt ausgeführt wurden.

Messung Knochenmasse und Muskelfunktion

Für die Messung von Parametern der Knochendichte und –geometrie wurde am peripheren Skelett die pQCT und an der Wirbelsäule die QCT verwendet. Die Muskelfunktion wurde mit der Leonardo-Mechanographie bestimmt.



Whole body vibration in cystic fibrosis – a pilot study

J. Roth^{1,2}, M. Wust², R. Rawer³, D. Schnabel², G. Armbrecht^{2,4}, G. Beller^{2,4},
I. Rembitzki⁵, U. Wahn², D. Felsenberg^{2,4}, D. Staab²

¹Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, Canada; ²Charite University Medicine, Berlin, Germany;
³Novotec Medical, Pforzheim, Germany; ⁴Center for Muscle and Bone Research, Berlin, Germany;
⁵Physiotherapy Practice, Braunschweig, Germany

Abstract

Introduction: In cystic fibrosis (CF), bone mass deficits as well as a lack of muscle mass and force have been described. The bone mass deficits are thought to be at least in part secondary to the reduced muscle mass. Whole body vibration has recently been suggested as an effective technique to increase muscle force and power. The aim of this pilot study was to evaluate the compliance and safety of a side-alternating, whole body vibration platform in patients with CF and to assess its effects on muscle force, muscle power, bone mass and lung function. **Patients and methods:** Eleven adult CF patients participated in a six-months home-based training programme on a whole body vibration platform. Muscle force and power were assessed with three standard manoeuvres on a ground reaction force plate at regular intervals. Bone densitometry was performed at the spine, the radius and the tibia using quantitative computerized tomography. **Results:** Regular cardiovascular monitoring did not show any critical drop in oxygen saturation or blood pressure. Lung function remained relatively constant with a median FEV1 change [% of norm] of -3.1% (range -7–20). Trabecular density at the spine and parameters of bone density and geometry at the radius and tibia did not show consistent changes. A median decrease of -0.3% (-31.0–17.9) for muscle force and a median increase of 4.7% (-16.4–74.5) for muscle power and 6.6% (-0.9–48.3) for velocity was noted in the two-leg jump. In the one-leg jump, a median increase of 6.7% (-8.5–24.3) for muscle force was measured. **Conclusions:** Whole body vibration was well tolerated in the majority of the study participants. Most patients were able to increase peak force in the one-leg jump. In the two-leg jump, velocity and muscle power increased with equal or decreased muscle force. This may indicate an improvement in neuromuscular and intramuscular co-ordination (and therefore efficiency) with less muscle force necessary to generate the same power.

Keywords: Cystic Fibrosis, Whole Body Vibration, Bone, Muscle, Osteoporosis

Introduction

In patients suffering from cystic fibrosis (CF), a significant increase in life expectancy has been observed over the last decade¹. With this increase in life expectancy, co-morbidities affecting organ systems other than the lungs or the gastrointestinal tract have become more significant. In this context, deficits in muscle force, muscle power and bone mass are important¹⁻³. A low bone mass may lead to rib and vertebral

fractures¹, subsequent kyphoscoliosis and a further reduction in lung function. Recent studies have shown that bone deficits in CF can be explained to a large extent by a lack of muscle mass and force^{4,5}. Peak muscle forces acting on bone have been described as the single most important factor for bone acquisition and maintenance⁶. In addition to the absolute deficit in muscle mass, a hyperinflated thorax with a reduced compliance and an increased stiffness of paravertebral and intercostal muscles can be observed in CF^{1,5}. The increased muscle stiffness precludes optimal neuro- and intramuscular co-ordination, which is a pre-requisite to generate peak forces and power. The aim of this study was to improve compliance of the thorax, increase muscle force and power and reverse the secondary bone mass deficits. For this purpose, a novel whole body vibration training using the Galileo™ platform (Novotec Medical, Pforzheim, Germany) was applied. Depending on the study subjects and the training modalities, whole body vibration can preserve or increase muscle mass and has been

R. Rawer has a corporate appointment with NOVOTEC Medical GmbH. All other authors have no conflict of interest.

Corresponding author: Johannes Roth, M.D., Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Road, Ottawa, Ontario, K1H 8L1, Canada
E-mail: jroth@cheo.on.ca

Accepted 20 November 2007

shown to be effective in improving neuro- and intramuscular co-ordination, resulting in an increase in muscle power but also muscle force⁸⁻¹². An increase in bone mass has also been observed¹². Previous studies had shown that the training was tolerated even in patients with a high level of co-morbidity, e.g., after heart transplantation¹³.

Patients and methods

Patient characteristics

Eleven adult patients with a confirmed diagnosis of CF were included in the study. No specific requirements with regard to lung function or exercise capacity were set. Exclusion criteria were pregnancy, epilepsy, acute arthritis/tendinopathy at the start of the study, hernias, acute thrombosis and esophageal varices. All patients were seen at regular intervals in the Department of Pediatric Pneumology of the Charite University Medicine, Berlin. Written informed consent was obtained from the patients according to the Declaration of Helsinki. The study protocol had been approved by the Ethics Committee of the Charite University Medicine, Berlin, as well as the German Federal Agency for Radiation Protection.

Study design

The intervention program consisted of a six-months, home-based training with the Galileo home™ platform (Novotec Medical, Pforzheim, Germany). Regular study visits were scheduled at baseline, after two and four weeks, and every month thereafter. A peripheral quantitative computed tomography (pQCT) of the forearm and lower leg and a quantitative computed tomography (QCT) of the lumbar spine were taken at baseline and after six months of training to document the change in various parameters of bone density and geometry. In addition, vertebral fracture assessment (VFA) using X-ray absorptiometry (DXA) was done to document any existing or new vertebral fractures. Where the results for VFA were equivocal, an additional radiograph of the spine was taken to document fractures. Lung function was assessed using a bodyplethysmograph (Jaeger GmbH, Hoechberg, Germany) initially and after three and six months. At each visit muscle force, power, velocity and jump height were measured using a Leonardo™ (Novotec Medical, Pforzheim, Germany) ground force reaction plate. Body height and weight as well as a joint examination and compliance of the thorax were also evaluated at each visit. To assess the flexibility of the spine as an indirect measure of muscle stiffness, the finger-floor-test was applied.

A standardized protocol was used to document changes in disease parameters, medication or side effects of the training. At each visit, the training was performed by the participants to ensure a proper training technique as well as to increase training intensity according to individual progress. Cardiovascular monitoring including blood pressure and

oxygen saturation was carried out before, during and after the training at each of these visits.

Galileo device

The Galileo home™ consists of a plate on which the patient stands with a fulcrum along the mid-section of the plate. It delivers a vertical, side-alternating and sinusoidal displacement of the plate on the left and right side of the fulcrum. The frequency of this movement is adjustable. The amplitude increases with the distance from the fulcrum and can thus be varied depending on the positioning of the patient's feet¹². The maximum amplitude of the Galileo home™ is ± 3.9 mm (7.8 mm peak to peak). The person standing on the plate experiences muscle contractions at a high frequency^{8,14}. Depending on the posture the patient takes, most muscle groups in the body can be reached. With regard to the physiologic mechanisms it has been shown previously, that the direct application of vibration to muscles or tendons elicits the so called "tonic vibration reflex", an activation of muscle spindles, mediation of the signal via Ia afferent neurons to the spinal cord and subsequent activation of muscle fibres via alpha-motoneurons independent of cortically originating efferent pathways^{7,15,16}. Whole body vibration is thought to work via monosynaptic and polysynaptic spinal reflexes as well. Electromyography (EMG) measurements during whole body vibration with the Galileo show a strong increase in reflex muscle activity^{9,12,17}. A linear increase in oxygen consumption with a stepwise increase in frequency has been shown¹⁴, suggesting that every vibration cycle elicits a certain amount of metabolic power relative to the muscle contraction¹⁴. Finally, the neural conduction time necessary for a cortical response to vibration would not be compatible with the frequencies and subsequent muscular responses in WBV¹⁸. Following training, an increase in stretch reflex amplitude and an increase in muscle spindle sensitivity has also been reported, suggesting that this type of vibration leads to increased neuromuscular recruitment of motor units⁸. In addition to improvement in neuromuscular function, a preservation and increase in muscle mass has been observed¹². The muscle contractions in response to WBV can be induced along a wide range of frequencies. Frequencies up to 20 Hz decrease muscle stiffness and improve flexibility^{19,20}. With frequencies above 20 Hz the physiologic contraction and relaxation time is longer than the time between two impulses from the plate; therefore, the muscle cannot completely relax between two cycles¹⁸. The result is a tonic contraction and a more exhaustive, anaerobic training. Exhaustive training at high frequencies will lead to the preservation of muscle mass or reactive muscle hypertrophy²¹.

Training program

The training consisted of a standardized exercise program. On five days per week, one unit of six minutes duration at a frequency of 12 Hz was carried out to improve the range of

motion of the thorax, spine and extremities. On three days per week, one unit of six minutes duration at frequencies up to 26 Hz (according to the individual patient's capabilities) was performed including additional weights of up to nine kilograms to increase muscle power and force. During each unit (12 Hz and 26 Hz), the patient performed standardized manoeuvres including leg bends, trunk bends and extension and rotation of the trunk while standing on the device. At the beginning of the study, participants performed the exercises under supervision and then continued training at home. At each study visit, the training was performed by the participants to ensure a proper training technique as well as to increase training intensity according to individual progress.

Leonardo mechanography

Muscle force, power and velocity were assessed with the so-called jumping mechanography using three standard manoeuvres on the Leonardo™ ground reaction force plate (Novotec GmbH, Pforzheim, Germany) at regular intervals. This device measures forces applied to the plate over time. Therefore, stationary forces as well as the variation in forces over time (ground reaction forces) can be investigated. Using these forces together with the patient's body weight, power, velocity and jump height can also be calculated²². The individuals did three manoeuvres on the platform:

- 1) A two-leg jump was performed as a countermovement jump with freely moving arms and the subjects were instructed to jump as high as possible. This test documents muscle power, jump height and velocity although muscle force and power measured in this test do not represent the maximum values an individual might generate²². This method was nevertheless chosen, as changes can be reasonably assessed in longitudinal studies due to the high reproducibility of this test²².
- 2) A trunk bend was performed to document muscle force and power of the trunk.
- 3) A one-leg jump was performed to measure maximum forces.

Peripheral quantitative computed tomography

pQCT measurements were performed at the non-dominant arm and leg using an XCT-2000 scanner (Stratec, Pforzheim, Germany) equipped with a 58 keV X-ray tube. The effective whole body radiation dose is less than 0.9 μ Sv for each measurement of this study. A scout-view was performed to define the tibio talar and radio carpal joints. Four percent and 66% (60% at the radius) proximal of these articular faces (calculated from the total leg and forearm length), two CT measurements were performed. Each tomographic slice had a thickness of 2.3 mm and was sampled at a voxel size of 0.5 mm³. The speed of the translational scan movement was set at 15 mm/sec. Image processing and the calculation of numerical values were performed using the manufacturer's software version 5.40. The threshold for cortical bone analysis was set at

710 mg/cm³. For trabecular bone analysis, the threshold was set at 180 mg/cm³ and voxels with an absorptometric density between 45 and 280 mg/cm³ were interpreted as muscle (CSA muscle with threshold 45 and filter F03F05, c3p1 minus CSA bone threshold 280 and filter F03, c1p1). The following parameters were analyzed: At the 4% site trabecular density expressed as mg/cm³ was measured. At the 65 % site cortical density in mg/cm³ and the geometrical parameters bone cross-sectional area (CSA, threshold 280) (cortical CSA including the marrow area), cortical area (bone CSA minus marrow area), marrow area (bone CSA minus cortical area), cortical thickness in millimeters and muscle CSA (CSA muscle minus CSA bone and marrow).

Quantitative computed tomography (QCT)

QCT of the lumbar spine was performed on a Siemens Volume Zoom scanner (Erlangen, Germany) using the Siemens calibration phantom, which contains a water equivalent and a 200 mg calcium hydroxyapatite equivalent. A lateral topogram was performed for slice selection. A single 10 mm slice was obtained at the mid-vertebral level of each of the L1, L2 and L3 vertebral bodies parallel to the end plates. Single energy beam of 80 kVp and 125 mAs was employed. Regions of interest (ROI) for the measurement of BMD were automatically defined in cortical and trabecular bone using the Siemens Osteo-CT system software. The calculated calcium content was expressed in mg hydroxyapatite/cm³.

Vertebral fracture assessment (VFA)

VFA is a radiographic method using dual X-ray absorptiometry (DXA) to assess vertebral deformities. VFA of the spine was performed on a Lunar Prodigy Advance (GE Healthcare, Madison, WI) in the left lateral position according to the manufacturer's standard guidelines. Images were analysed by an experienced radiologist for vertebral deformations.

Statistical analysis

As only a small number of patients participated in this pilot study, data were analyzed in a descriptive manner.

Results

Characteristics of the study patients

The characteristics of the patients who finished the study are listed in Table 1. Two patients were post-lung transplantation (patient 6 five months post and patient 4 seventeen months post) and one patient was post-liver transplantation (patient 8). The number of courses of intravenous and oral antibiotic therapies that had to be given due to intercurrent infections and in addition to routine antibiotic regimens are also shown in Table 1. As might have been expected from the

Patient no.	Age (y)	Inf. (no.) Abx i.v./p.o.	Event	Height[m]	Weight [kg]		BMI [kg/m ²]	
					Start	End	Start	End
1	29	1/1		1.65	54.5	54.4	20.02	19.98
2	30	1/3		1.97	79.1	81.6	20.38	21.03
3	21	2/1	D.m.	1.65	50.9	47.5	18.70	17.45
4	41	0/0	Arthr.	1.73	51.9	55.5	17.34	18.54
5	30	0/1		1.68	74.7	76.2	26.47	27.00
6	38	0/1		1.80	79.6	86.4	24.57	26.67
7	37	3/1	HU	1.66	49.5	47.2	17.96	17.13
8	38	0/2		1.56	49.5	48.6	20.34	19.97
Median	33.5			1.67	53.2	54.95	20.18	19.98

General data of the patients who finished the study are shown. Abx= courses of antibiotics (intravenous/oral) which had to be applied in addition to routine antibiotic therapies. D.m.= manifestation of insulin dependent diabetes during study period. Arthr.= development of arthritis. HU= high urgency listing for lung transplantation.

Table 1. General data.

Patient no.	FEV1 [% norm]			change [%]
	0 months	3 months	6 months	
1	56.2	50.3	52.6	-6.41
2	64.4	74.6	74.9	16.30
3	28.1	29.8	30.5	8.54
4	61.7	69.7	74.3	20.42
5	108.0	101.1	101.0	-6.48
6	66.2	56.8	64.2	-3.02
7	27.3	23.3	25.4	-6.96
8	62.5	63.4	60.5	-3.2
Median	62.1	60.1	62.35	-3.11

FEV1 in % of the norm is shown for each patient at 0, 3 and 6 months of the study.

Table 2. Lung function.

characteristics of the disease, the health and the physical fitness of patients was very variable during the study period mainly due to intercurrent infections. Three patients had suffered from vertebral fractures before the study (data not shown); they were all among the patients that completed the study. Three patients had to withdraw from the study. Their FEV1(%) was 27, 26 and 25 and their trabecular density at the spine as measured by QCT was 99.6 mg/cm³, 159.4 mg/cm³ and 85.1 mg/cm³, respectively.

Safety

The training was generally well tolerated. No significant drop in blood pressure or oxygen saturation was observed in

any of the patients with regular cardiopulmonary monitoring during or after the training. Three of the patients had to withdraw from the study. One patient finished training after four weeks as he experienced discomfort in his head with the vibrations. One patient was recommended by the study investigator to finish after six weeks as he did not perform the training regularly due to time limitations. One patient had to stop training due to a new thrombosis of the superior vena cava. This patient was carrying an intravenous port device and had a previous history of venous thrombosis of the subclavian vein. At study entry no recent thrombosis or significant vessel stenosis were detected by ultrasound in this patient. After three months of the study, the patient experienced a sudden onset swelling of the anterior neck and ultrasound showed a thrombus in the superior vena cava, which

Patient No.	2-leg jump change				1-leg jump change	Tibia muscle CSA change
	Force [%]	Power [%]	Veloc. [%]	Height [%]	Force [%]	CSA[%]
1	5.2	1.9	-0.1	2.3	20.6	0.0
2	-26.2	-7.9	7.1	-25.1	3.9	12.8
3	-20.5	-16.4	-0.9	-4.5	-8.5	-5.0
4	12.1	49.1	24.5	46.4	9.4	11.7
5	-13.8	7.5	12.9	23.1	-7.9	8.8
6	17.9	74.5	48.3	63.9	19.9	11.5
7	12.0	16.5	5.6	5.8	1.2	2.2
8	-31.0	-10.9	6.2	6.4	24.3	-5.3
Median (range)	-4.3 (-31.0-17.9)	4.7 (-16.4-74.5)	6.6 (-0.9-48.3)	6.1 (-25.1-63.9)	6.7 (-8.5-24.3)	5.5 (-5.3-12.8)

Force, power, velocity and jump height were assessed on the Leonardo plate using a standardized two-leg jump. In addition, maximum force was also assessed using the one leg jump. Results are expressed as percentage change of the individual patient's performance at the end of the study period in relation to the first assessment as well as the median of all patient results. In the last column, percentage change of muscle cross-sectional area as assessed by pQCT measurements is shown.

Table 3. Mechanography 2-leg jump, 1-leg jump and tibia muscle cross-sectional area.

had not been demonstrated in previous examinations. The patient was therefore withdrawn from the study. One patient, who had previously suffered from CF arthropathy, developed joint effusions of the knees but continued his training with subsequent resolution of the effusions (Table 1). Patient 3 had a manifestation of diabetes mellitus during the study period. Patient 8's lung function deteriorated significantly during the study period resulting in high urgency listing for lung transplantation. No other serious adverse events were found. None of the patients developed persistent arthralgias or arthropathy (the arthritis in the patient mentioned above resolved completely while still participating in the study) and no new vertebral fractures were detected on VFA.

Range of motion

As a surrogate for muscle stiffness, the mobility of the vertebral column was assessed using the finger-floor distance. The median improvement in finger floor distance in those patients with a finger-floor distance >0 cm at the beginning of the study was 13 cm (data not shown).

Lung function

Results for parameters of lung function are shown in Table 2. There was a broad range of FEV1 in our study population. The median FEV1 [% of norm] was 62 (range 27-108). No consistent changes were observed for parameters of lung function during the study period.

Bone densitometry and mechanography

As shown in Table 3 for the two-leg jump and in Table 4 for the trunk bend, the main change in most patients was an increase in muscle power with an increase in velocity and jump height. This indicates an increase in efficiency with less force necessary to generate the same or more power. Peak forces as assessed in the one-leg jump also increased in the majority of patients. These changes did not always correspond directly to changes in muscle cross-sectional area as assessed in the pQCT measurements (Table 3). In Figure 1, the changes in power per kg for each patient are depicted for each visit. Patients starting with low power increased most whereas patients with high power at study entry maintained or decreased their abilities to generate muscle power. Most increases were seen early in the study period. Trabecular bone density as measured at the spine, the distal radius and the distal tibia are shown in Table 5. There were no consistent changes that would correspond to changes in muscle force or power over the study period. No changes were observed in geometric parameters of bone at the radius or tibia (data not shown).

Discussion

Whole body vibration with the Galileo™ was well-tolerated in three-quarters of the study population. Among those who completed the study, two patients were post-lung transplantation. The significant disease-associated co-morbidity might nevertheless lead to a higher rate of adverse events

Patient no.	Change trunk bend [change]			Change QCT spine
	Force change [%]	Power change [%]	Velocity change [%]	Trab. density change [%]
1	0.63	12.28	9.95	0.90
2	-10.59	-18.69	-18.60	1.51
3	-11.19	-27.02	-21.34	1.90
4	5.92	26.79	23.39	-8.57
5	7.22	8.21	3.89	1.71
6	41.80	127.98	99.32	20.19
7	3.51	2.56	1.85	-7.11
8	11.38	13.01	8.90	-0.08
Median	4.72	10.25	6.40	1.20

Force, power and velocity were assessed on the Leonardo plate using a trunk bend. Results are expressed as percentage change of the individual patient's performance at the end of the study period in relation to the first assessment as well as the median of all patients' results. In the last column, percent change of trabecular density of the spine as assessed by QCT measurements is shown.

Table 4. Mechanography trunk bend and QCT spine.

Patient no.	QCT spine [mg/cm ³]		QCT spine change	pQCT radius change	pQCT tibia change
	Start	Stop	[%]	[%]	[%]
1	166.1	167.6	0.90	1.51	0.54
2	166.0	168.5	1.51	0.58	0.19
3	136.5	139.1	1.90	1.28	-0.96
4	64.2	58.7	-8.57	-12.35	-9.19
5	175.8	178.8	1.71	-4.09	-0.14
6	61.9	74.4	20.19	-3.73	4.72
7	153.3	142.4	-7.11	3.16	-0.24
8	129.2	129.1	-0.08	7.47	0.12

Results for trabecular density at the spine, distal radius and distal tibia are shown.

Table 5. Bone densitometry.

and training intolerance than in other patients or volunteers. Several of these adverse events (thrombosis in one patient, arthritis in another patient) were not interpreted as related to the intervention. The occurrence and disappearance of the arthritis in one patient with continued training might support this view for the arthropathy.

Power, velocity and jumping height increased in the majority of patients. As shown in Table 4, similar improvements were also observed in the trunk bend, which is especially important for this patient group. A strong variation in response to the training was seen. This might be due to the fact that a broad spectrum of disease severity and level of neuromuscular function was represented among the patients included in the study and all of them were submitted to a similar training regimen. As illustrated in Figure 1 there was no increase in muscle power in those patients who started

training with high values for muscle power. In the patients starting with low muscle power, increases were substantial. Most patients in this study did also show an increase of peak force in the one-leg jump. Patients 4 and 6, who improved most, were the two patients post-lung transplantation. Even though both patients had attended regular physiotherapy up to three times a week before, neuromuscular function was impaired and they both showed improvements which also translated into better daily functional abilities as reported by the patients.

It is tempting to speculate that a major effect of the training in our study was an improvement in neuro- and intramuscular co-ordination, as less force was necessary to generate the same or an increased power. This is further supported by the finding that changes in force and power did not necessarily correspond to changes in muscle cross-sectional

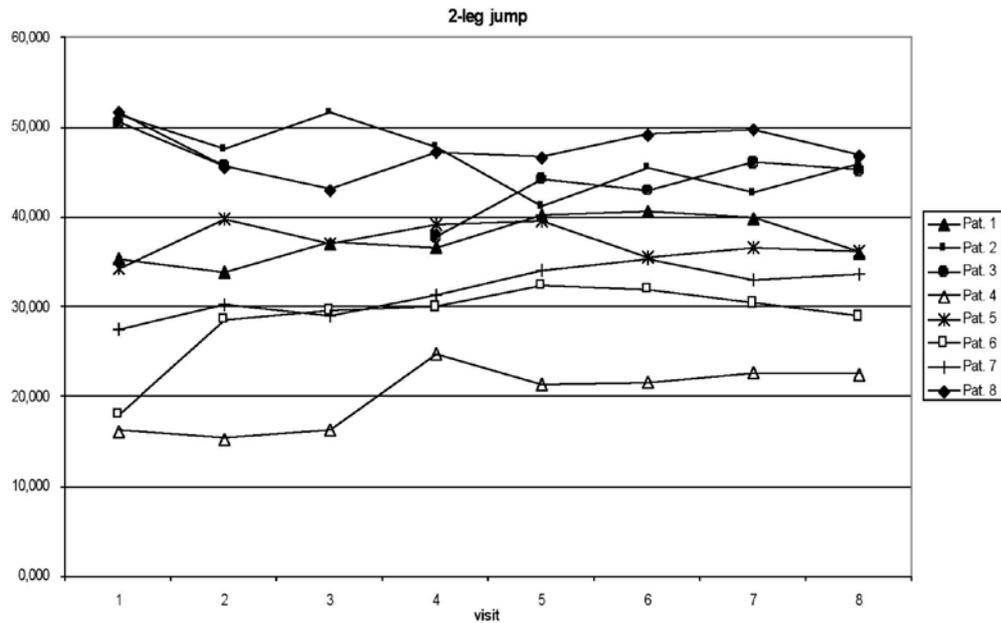


Figure 1. Muscle power per kg body weight assessed in the two-leg jump is shown for each patient at each study visit.

area, although several patients clearly increased their muscle cross-sectional area (Table 3). Some patients may have increased their force and power without an increase of muscle mass by better neuromuscular and intramuscular co-ordination.

Even though there was a progressive increase in amplitude and frequency of the training together with subsequent introduction of additional weights, most increases were observed during the first weeks of training and then remained on a rather steady level. This might lead to two conclusions: first, a training period of three months might be sufficient to substantially improve many patients; and second, for a steadier and continuous increase in muscle power and velocity, a training programme with further increases in frequency and/or additional weights have to be used. These questions were not subject to the present pilot study but will have to be addressed in further intervention studies. Another problem of this study was the lack of a control group to clearly demonstrate the effects of the Galileo™ training in contrast to changes in muscle force and power due to other reasons. This again will have to be addressed in larger, controlled studies. It can nevertheless be concluded from previous studies²² that, at least with regard to the two-leg jump, no significant improvements due to learning effects on the test procedure can be expected.

In our study, no consistent changes were observed in parameters of lung function, a problem that has been

encountered in many studies in CF as, due to the large intraindividual variations, consistent changes will only be observed during much longer study periods.

Neither trabecular density in the spine nor parameters of bone density and geometry at the radius and tibia showed consistent changes, which may be due to the study period of six months. Within a short period of time, both the co-efficient of variation of measurements as well as the delay in measurable effects on bone, which follow increases in muscle mass and force by several months, might have been responsible. The increase in peak force observed in our study might nevertheless be important for maintaining or increasing bone mass in cystic fibrosis patients⁵. A relatively high percentage of patients had a normal trabecular density at the spine (Table 5) and also normal values for cortical and trabecular parameters on pQCT measurements (data not shown). In these patients, no further increases can be expected. Other intervention studies in healthy volunteers^{23,24} did not reveal any increase in bone mass despite an increase in muscle power and force either. In contrast, interventions in post-menopausal women did show an increase of bone mass at the hip²⁵ and a study using a different vibration device on children with various neuromuscular disorders showed significant increases in trabecular density at the spine²⁶. It has to be noted though that patients in the latter study started at low levels of trabecular density and therefore an increase of 10% does not represent a strong increase in absolute bone mass.

Altogether we conclude that whole body vibration with the Galileo™ is a promising new technique to improve muscle power and to a certain extent force in patients with cystic fibrosis. The advantage is that the amount of time that has to be spent for the training is fairly minimal. For future studies, a focus on specific end-points in a controlled study design will be necessary and these will include the question of persistence of positive training effects, the documentation of preservation or improvements in bone mass, prevention of kyphoscoliosis and the role of the training as an adjunct to the management of pre-, peri- and post-lung transplantation patients.

Acknowledgement

This work has been supported by Muco e.V.

References

1. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL, Guise TA, Hardin DS, Haworth CS, Holick MF, Joseph PM, O'Brien K, Tullis E, Watts NB, White TB. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1888-96.
2. Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999;81:235-40.
3. Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ: Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001;84:516-20.
4. Sood M, Adams JE, Mughal MZ. Lean body mass in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003; 88:836-7.
5. Mughal Z, Sood M, Ward KA, Adams JE. Pathogenesis of bone disease in cystic fibrosis: the role of bone size and sarcopenia. *J R Soc Med* 2006;99(Suppl.46):2-5.
6. Frost HM, Schoenau E. The "Muscle Bone Unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Ped Endocr Metab* 2000;13:571-90.
7. Rittweger J, Beller G, Felsenberg D. Acute physiological effects of exhaustive whole-body vibration exercise in man. *Clin Physiol* 2000;20:134-42.
8. Rittweger J, Mutschelknauss M, Felsenberg D. Acute changes in neuromuscular excitability after exhaustive whole body vibration exercise as compared to exhaustion by squatting exercise. *Clin Physiol Funct Imaging* 2003;23:81-6.
9. Torvinen S, Kannu P, Sievanen H, Jarvinen TA, Pasanen M, Kontulainen S, Jarvinen TL, Jarvinen M, Oja P, Vuori I. Effect of a vibration exposure on muscular performance and body balance. Randomized cross-over study. *Clin Physiol Funct Imaging* 2002; 22:145-52.
10. Bosco C, Colli R, Introini E, Cardinale M, Tarpela O, Madella A, Tihanyi J, Viru A. Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure. *Clin Physiol* 1999;19:183-7.
11. Cardinale M, Bosco C. The use of vibration as an exercise intervention. *Exerc Sport Sci Rev* 2003; 31:3-7.
12. Cardinale M, Rittweger J. Vibration exercise makes your muscles and bones stronger: fact or fiction? *J Br Menopause Soc* 2006;12:12-8.
13. Crevenna R, Fialka-Moser V, Rödler S, Keilani M, Zöch C, Nuhr M, Quittan M, Wolzt M. Safety of whole-body vibration exercise for heart transplant recipients. *Phys Med Rehab Kuror* 2003;13:1-5.
14. Rittweger J, Ehrig J, Just K, Mutschelknauss M, Kirsch KA, Felsenberg D. Oxygen uptake in whole-body vibration exercise: influence of vibration frequency, amplitude and external load. *Int J Sports Med* 2002;23:428-32.
15. Shinohara M, Moritz CT, Pascoe MA, Enoka RM. Prolonged muscle vibration increases stretch reflex amplitude, motor unit discharge rate, and force fluctuations in a hand muscle. *J Appl Physiol* 2005;99:1835-42.
16. Burke D, Hagbarth KE, Lofstedt L, Wallin BG. The response of human muscle spindle endings to vibration during isometric contractions. *J Physiol* 1976;261:695-711.
17. Cardinale M, Lim J. Electromyography activity of vastus lateralis muscle during whole-body vibrations of different frequencies. *J Strength Cond Res* 2003;17:621-4.
18. Buchthal F, Schmalbruch H. Contraction times and fibre types in intact human muscle. *Acta Physiol Scand* 1970;79:435-52.
19. Rittweger J, Just K, Kautzsch K, Reeg P, Felsenberg D. Treatment of chronic lower back pain with lumbar extension and whole-body vibration exercise. *Spine* 2002;17:1829-34.
20. Cardinale M, Lim J. The acute effects of two different whole body vibration frequencies on vertical jump performance. *Med Sport* 2003;56:287-92.
21. Mulder ER, Stegeman DF, Gerrits KH, Paalman MI, Rittweger J, Felsenberg D, de Haan A. 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;97:706-15.
22. Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D, Runge M. Reproducibility of the jumping mechanography as a test of mechanical power output in physically competent adult and elderly subjects. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52:128-31.
23. Roelants M, Delecluse C, Goris M, Verschueren S. Effects of 24 weeks of whole body vibration training on body composition and muscle strength in untrained females. *Int J Sports Med* 2004;25:1-5.
24. Torvinen S, Kannus P, Sievanen H, Jarvinen TA, Pasanen M, Kontulainen S, Nenonen A, Jarvinen TL, Paakkala T, Jarvinen M, Vuori I. Effect of 8-month vertical whole body vibration on bone, muscle performance, and body balance: a randomized controlled study *J Bone Miner Res* 2003;18:876-84.

25. Verschueren SM, Roelants M, Delecluse C, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effects of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength and postural control in postmenopausal women: a randomized controlled study. *J Bone Miner Res* 2004;19:352-9.
26. Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Mughal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res* 2004;19:360-9.

Reliabilität der Leonardo-Mechanographie

Die Leonardo-Mechanographie zeigt Potential in ihren Möglichkeiten zur differenzierten Analyse der Muskelfunktion. Um ihren Einsatz als Messinstrument in wissenschaftlichen Studien - insbesondere multi-zentrischen Verlaufsstudien - zu rechtfertigen, ist allerdings die Frage der Reliabilität der Methode von entscheidender Bedeutung. Während die Genauigkeit der Messungen bei wiederholten Messungen eines einzelnen Anwenders bereits publiziert war (41), gab es bisher keine Daten zur Vergleichbarkeit der Messungen unterschiedlicher Anwender. Die hier vorgestellte Arbeit hatte das Ziel, die Vergleichbarkeit der Messungen durch unterschiedliche Anwender bei derselben Testperson zu untersuchen.



Intra- and inter-rater reliability of jumping mechanography muscle function assessments

L.A. Matheson¹, S. Duffy¹, A. Maroof¹, R. Gibbons¹, C. Duffy^{1,2}, J. Roth^{1,2}

¹Division of Pediatric Rheumatology, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, ON; ²Department of Pediatrics, University of Ottawa, Ottawa, ON

Abstract

Muscle function can be assessed through jumping mechanography, where portable ground reaction force plates collect dynamic information as a subject jumps. The aim of this study was to assess both intra- and inter-rater reliability of jumping mechanography. Ten healthy adults underwent 3 sets of testing (collected by 3 different raters) at two separate sessions, one week apart. They performed a number of tests in each session: multiple one-legged hopping (M1LH; on right and left legs) and single two-legged jumps (S2LJ; with or without arm swing). The S2LJ assessed variables of power per body mass, jump height, velocity and efficiency; whereas, M1LH assessed maximum force per body mass and stiffness. Inter-rater coefficients of variation (CV) were less than 0.6% and 2.6% for the S2LJ and M1LH, respectively, for the primary outcome variables of power/body mass and force/body mass. Analyzing intra-rater results also produced CVs less than 5.3% for all variables. The present study reports that the Leonardo ground reaction force plate system yields reproducible results between sessions, without significant contribution of variability from the test operator. Jumping mechanography is an easy, safe and reliable method for the assessment of lower limb musculoskeletal function.

Keywords: Reproducibility, Muscle Function, Mechanography, Force, Power

Introduction

The principal function of muscle is to produce forces which cause motion or maintain posture. This function is achieved by adjusting the length and tension of the muscle. Muscle function is affected by several factors, including lack of physical activity, old age, various musculoskeletal conditions, as well as many chronic diseases. When evaluating physical performance to assess muscle function, it is important to have accurate measuring tools providing data with high reproducibility.

Force platforms are instruments that measure the ground reaction forces generated by a body standing or moving that may be used to indirectly assess various parameters of muscle function of the lower limbs. Force platforms should be distin-

guished from pressure measuring systems that, although they too quantify centre of pressure, do not directly measure the applied force vector. Therefore, the data from a standing jump on a ground reaction force plate alone are sufficient to calculate acceleration, work, power, and jump distance using basic physics. This technique known as jumping mechanography has become a preferred method to investigate the kinetic parameters (i.e. mechanical power) of lower limb muscle function in both children and adults¹. Jumping mechanography with the commercially available Leonardo Mechanograph[®] Ground Reaction Force Plate (GRFP), has been used previously in a number of cross-sectional clinical settings to observe the effects of various factors on muscle function¹⁻⁵.

To establish a test for clinical research use, particularly in longitudinal studies, it is important to determine the reliability of the assessment method. Veilleux and Rauch⁶ previously reported inter session reproducibility by a single rater of 5 different mechanographic tests, but there has yet to be a report of inter-rater reliability with this system. As the tests are administered by a human rater there is potential variation in the test explanation despite a standardized protocol. In addition, the participant may perceive encouragement differently with different raters. The aim of the present study was to assess the reproducibility of common jumping mechanography tests as

The authors have no conflict of interest.

Corresponding author: Johannes Roth, MD, RhMSUS, Children's Hospital of Eastern Ontario, 401 Smyth Road Ottawa, ON K1H 8L1
E-mail: jroth@cheo.on.ca

Edited by: F. Rauch
Accepted 27 October 2013

observed by three different raters at two different sessions using the Leonardo Mechanograph[®] GRFP.

Methods

Measurement equipment

All tests were performed on the Leonardo Mechanograph[®] GFRP (Novotec Medical GmbH, Pforzheim, Germany). The force platform is composed of two symmetrical force plates that separate the platform into a left and a right half. Each force plate contains four strain gauge force sensors that measure the vertical ground reaction forces exerted on the platform. The resonance frequency of each plate is 150Hz. The signal from the sensors is sampled at a frequency of 800Hz via USB 2.0 connection to a laptop computer running the Leonardo Mechanograph[®] GRFP Research Edition Software (version 4.1). The sum of the forces on all the sensors provides measurements of the body mass and force and the plate calculates acceleration (force/mass), as well as velocity through acceleration and subsequently power through velocity⁷. The device was calibrated prior to use each day by a consistent user independent of the three raters evaluated in this study.

Accuracy and precision of static force measurements

In order to ensure the accuracy and precision of the static properties of the force plate, a specific weight test was conducted, as described in detail by Veilleux and Rauch⁶. Briefly, combinations of 10 kg and 20 kg weights were applied to the force plate in different locations. Accuracy (mean difference) and precision (coefficient of variation) were computed at each weight. Additionally, four adult subjects were measured standing on the plate simultaneously. These tests demonstrated that the force plate maintained accurate and precise static force measurements.

Study population

Ten healthy adults (6 male; 4 female; age range 19-35, mean weight [SD] 70.96 [14.7] kg) took part in this study. Adult participants were employees or friends of the Children's Hospital of Eastern Ontario in Ottawa, Canada. Participants were excluded if they reported any musculoskeletal disorder or lower limb bone fracture in the previous six months. Participants provided informed consent. This study was approved by the Research Ethics Board of the Children's Hospital of Eastern Ontario.

Test procedures

Three operators were trained to use the device to collect the data. They utilized the same script with each participant, following the same cues and keywords as described in the individual tests described below. Prior to each assessment, the operator provided each subject with a description of the procedure and a physical demonstration of the test. The subject was allowed to practice the jump once. Before each subject was assessed, as well as in between each trial, the Leonardo Mechanograph[®] platform was adjusted to read a mass of zero kilograms. After stepping on the device (without shoes), the

Weight (N)	Deviation (%)	Max deviation (%)	CV (%)
98.1	0.37 (0.006)	1.4	0.61
196.1	0.30 (0.004)	1.0	0.43
294.2	0.27 (0.004)	1.0	0.49
392.3	0.25 (0.004)	0.9	0.43
490.4	0.23 (0.004)	0.7	0.43
588.4	0.30 (0.004)	0.8	0.40
686.5	0.24 (0.004)	0.7	0.39

Table 1. Results of static force measurements using calibrated weights. Weight: calculated as mass x 9.807 N/kg; Deviation: (measurement result – actual weight) / (actual weight); Max deviation: largest deviation of a single force measurement from the actual weight; CV: coefficient of variation of 12 force measurements at each weight.

subject would begin in a neutral position with one foot on each side of the platform. The subject's body mass was recorded and following a single tone, the participant performed one of the test procedures described below. The participants were asked to perform four different jump types, and each was performed three times. They first completed a single two-legged jump (S2LJ) countermovement with static arms (hands on hips) and a S2LJ with freely moving arms. This was followed by right and left multiple one-legged hopping (M1LH).

Single two-legged jump (S2LJ)

The S2LJ is a vertical jump starting from an erect standing position with allowance for counter-movement with the purpose of achieving maximum height^{8,9}. This type of jump has been shown to be the most reliable and valid test for power output of the lower limbs¹⁰. This was performed two ways, the first with hands fixed on the hips and second with arms moving freely. Arm swing has been shown to positively increase the jump height and both methods are reported throughout the literature^{9,11,12}. The operator instructed each participant to jump as high as possible after hearing the tone and to stay still on the plate after the jump until hearing the second beep to conclude the trial. The participant performed one jump per trial and each trial was repeated three times; however, only the jump with the highest height within each trial was used for further analysis. The most important outcome parameter of this test is the maximum power output during the lift off of the jump phase normalized to the body mass of the participant (maximum power/body mass). Also reported are jump height, velocity and efficiency of the motion. Efficiency is a parameter calculated by the device using Power and Acceleration measured during the jump. In human locomotion it is desirable to achieve a certain power with the smallest force necessary to create the most efficient movement/muscle function (i.e. efficiency is greater when less force is used to achieve the same power output). Maximum relative force (max acceleration/g) in healthy subjects during the two-legged jump has been found to be constant at 2.4 g. The formula used by the device to calculate efficiency therefore is $\text{Power/kg} / (\text{Relative force} / 2.4 \text{ g})^{6,13}$.

	Rater 1		Rater 2		Rater 3	
	Session 1 (mean±stdev)	Session 2 (mean±stdev)	Session 1 (mean±stdev)	Session 2 (mean±stdev)	Session 1 (mean±stdev)	Session 2 (mean±stdev)
Body weight (kg)	71.21±14.84	70.96±14.73	71.19±14.71	71.12±14.81	71.12±14.66	71.16±14.84
<i>Single two legged jump static arms</i>						
Jump Height (m)	0.36±0.08	0.37±0.11	0.38±0.10	0.37±0.10	0.36±0.09	0.38±0.11
Maximum power/ body mass (W/kg)	41.91±9.62	41.94±10.99	41.96±9.79	41.90±11.18	42.22±9.44	42.15±10.02
Maximum velocity (m/s)	2.32±0.36	2.39±0.38	2.39±0.37	2.40±0.41	2.38±0.36	2.42±0.36
Efficiency (%)	79.63±10.23	86.72±9.03	81.92±11.1	84.39±10.26	85.21±8.66	89.79±10.88
<i>Single two legged jump with arm swing</i>						
Jump Height (m)	0.42±0.10	0.43±0.12	0.43±0.12	0.43±0.11	0.43±0.11	0.44±0.11
Maximum power/ body mass (W/kg)	47.21±10.72	46.62±11.89	46.92±11.66	47.14±11.74	46.94±10.88	47.00±11.35
Maximum velocity (m/s)	2.52±0.36	2.53±0.43	2.54±0.41	2.55±0.41	2.55±0.40	2.54±0.38
Efficiency (%)	88.92±12.57	94.26±9.4	91.91±14.18	96.14±10.29	94.14±10.06	94.87±11.33
<i>Multiple one legged hop</i>						
Maximum force/ body mass (Right) (N/kg)	3.16±0.52	3.03±0.57	3.01±0.45	3.00±0.53	3.02±0.51	3.01 ± 0.51
Maximum force/ body mass (Left) (N/kg)	2.94±0.53	3.00±0.50	2.97±0.58	2.98±0.51	2.83±0.65	2.92±0.52
Stiffness Right (kN/cm)	0.16±0.05	0.16±0.03	0.16±0.03	0.16±0.03	0.18±0.09	0.17±0.03
Stiffness Left (kN/cm)	0.15±0.04	0.16±0.04	0.16±0.03	0.16±0.04	0.17±0.06	0.17±0.04

Table 2. Mean and standard deviation (stdev) results of body weight and mechanographic tests from 10 participants in two sessions collected by three different raters.

Multiple one-legged hop (M1LH)

The maximal ground reaction forces observed during the M1LH can be used to determine the maximum force. The M1LH is also widely used to assess the leg stiffness, a useful parameter in the design of training regimes or rehabilitation programs¹⁴.

The participants completed three right leg M1LH trials, and then repeated the procedure on their left leg. They were asked, upon hearing an audible tone, to raise one leg and jump on the forefoot of the other, keeping the knee of their jumping leg straight, to prevent movement of the knee joint. Participants started with smaller hops to establish rhythm, and were then encouraged to jump “stronger” until five to eight hops were observed, without their heel touching the ground. The computer software automatically selected the hop with the greatest force and eliminated any invalid ones (as in when the heel was recorded touching the ground). The operator manually verified that all selections and omissions were valid. The most important outcome parameter of this test is the maximum force generated normalized to the body mass of the participant (maximum force/body mass). We also report on stiffness, which represents the average overall stiffness in the integrated musculoskeletal system during the ground-contact phase. Generally, when one hops in place, the stiffness of the leg is altered to increase hopping frequency or hopping height. The calculation of stiffness is described in detail in Ferris and Farley¹⁵.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using SPSS (v. 20, SPSS Inc. Chicago IL, USA). ANOVA was used to investigate the

measurement outcomes across the three raters and between the two sessions. Two measures of reproducibility were calculated, coefficient of variation (CV) and intraclass correlation coefficient (ICC). CVs, defined as the standard deviation divided by the mean of the observations, were computed to allow comparison with other reports on the repeatability and reproducibility of muscle function assessments. CVs are also useful to look at pure measurement variability, as in the static force measurements using calibrated weights. Intraclass correlation describes how strongly measurements in the same group resemble each other. Intraclass correlation operates on data structured as groups, rather than data structured as paired observations. A model 3 (two-way mixed, consistency) single measure ICC was used in this study. In the mixed model, the participant is treated as a random effect, whereas measurement error is considered as a fixed effect¹⁶. Thus, ICC(2,1) and their 95% confidence intervals are reported.

Results

To assess accuracy, static weight measurements were performed in the range from 98.1N to 686.5N. The maximal deviation from the reference weights in any of the 84 static measurements performed in this study was 1.4% (accuracy) (Table 1). The CV for the 12 repeated measurements was 0.61% for the smallest weights used in this study (98.1 N), and 0.24% for the larger weights (686.5 N). Twelve separate weight measurements of four adult subjects who stood on the platform simultaneously were also measured to determine pre-

	Session 1		Session 2	
	CV (%)	ICC (95% CI)	CV (%)	ICC (95% CI)
<i>Single two legged jump with static arms</i>				
Jump Height	3.1%	0.831 (0.602 to 0.950)	0.6%	0.984 (0.956 to 0.996)
Maximum power/ body mass	0.4%	0.970 (0.914 to 0.992)	0.3%	0.984 (0.954 to 0.996)
Maximum velocity	1.6%	0.906 (0.761 to 0.973)	0.6%	0.981 (0.948 to 0.995)
Efficiency	3.4%	0.711 (0.389 to 0.908)	3.1%	0.792 (0.499 to 0.938)
<i>Single two legged jump with arm swing</i>				
Jump Height	1.1%	0.828 (0.586 to 0.950)	1.8%	0.951 (0.870 to 0.986)
Maximum power/ body mass	0.3%	0.911 (0.766 to 0.975)	0.6%	0.990 (0.971 to 0.997)
Maximum velocity	0.5%	0.947 (0.857 to 0.985)	0.4%	0.987 (0.962 to 0.996)
Efficiency	2.8%	0.658 (0.319 to 0.888)	1.0%	0.912 (0.774 to 0.975)
<i>Multiple one legged jump</i>				
Maximum force/ body mass (Right)	2.5%	0.950 (0.804 to 0.988)	0.6%	0.979 (0.941 to 0.994)
Maximum force/ body mass (Left)	2.6%	0.578 (0.196 to 0.857)	1.4%	0.971 (0.918 to 0.992)
Stiffness Right	6.8%	0.375 (-0.021 to 0.759)	3.2%	0.659 (0.316 to 0.889)
Stiffness Left	3.7%	0.809 (0.560 to 0.943)	2.0%	0.741 (0.429 to 0.920)

Table 3. Coefficient of variation (CV) and intraclass correlation coefficient (ICC) results comparing data from the inter rater investigations (within a session), shown separately for the inter-rater assessment during session 1 and session 2.

cision at higher force levels. This produced an average weight measurement of 2572.83 N +/- 1.73N, resulting in a CV of 0.07%. The inter-day variability of weight measurements within our study population was 0.1% (see Table 2 for absolute measurements). Table 2 provides an overview of a subset of parameters for each jump on session 1 and session 2. These values represent means of all subjects collected by each rater. There was no significant difference between sessions or raters for any outcome measure ($p < 0.001$).

Reliability and reproducibility measures for the jumps assessed by 3 different raters (inter-rater reliability) at two time points are presented in Table 3. The S2LJ, which has been shown to assess velocity and power¹⁷, had parameters of power/body mass and maximum velocity with the lowest CVs (0.3-4.3%, depending on the session) and the highest ICCs (0.906-0.991). Efficiency and jump height had higher CVs, with the highest CV (3.4%) in the S2LJ without arm swing (session 1). The M1LH results followed similar trends, with low CVs and generally high ICCs in the force parameters.

Stiffness had slightly higher CVs and lower ICCs between raters in each session; however, still within the acceptable reproducible range.

Table 4 describes the variability between the sessions for each rater (intra-rater reliability). Power/body mass and maximum velocities produced with the S2LJ had very low CVs between sessions (0.1% to 0.9% depending on rater and hand position); whereas, efficiency had slightly more variability with CVs ranging between 2.1% and 6.0%. The M1LH had CVs ranging from 0.3% to 2.8% for maximum force per body mass, as well as generally high ICCs for the force parameters. Maximum force per body mass produced the highest ICCs on the right side (0.958 to 0.989). Stiffness saw slightly higher CVs and lower ICCs, particularly right-sided stiffness between sessions.

Discussion

In the present study we describe variations of two mechanographic tests that are currently in use to assess the muscle function of the lower limbs. As an assessment of their validity in repeated observations, we evaluated inter-rater reliability and inter-session reproducibility (intra-rater reliability) of jumping mechanography with the Leonardo GRFP. These data are important, as it is essential to have access to accurate measurement methods to properly determine the longitudinal effects of disease (i.e. rheumatological conditions) or intervention (i.e. biological anti-inflammatory medications) on physical performance. Our reported primary outcome parameters for the S2LJ of jump height, velocity, and power (Table 2) are similar to those adult values previously reported in the literature^{6,18}.

The reliability results presented here do not show any systematic test-retest differences in the main outcome variables for the mechanographic tests investigated (Tables 3 and 4). The CVs of the outcome parameters measured for both the S2LJ (with and without arm swing) and M1LJ were all under 6%. In contrast to CVs, the ICCs had slightly more variability. This is due to the fact that ICCs are influenced by the spread of values found within a study population. Although we were not studying the rank of the subjects within the study population in this report, we documented ICCs as they are often presented in test re-test reliability studies in sports and applied biomechanics. For example, we measured stiffness from the M1LH and determined that although the means were generally consistent (Table 2), and that CVs fell within an acceptable range, the ICCs for two of the comparisons were below 0.5. This suggests care should be taken when interpreting small changes in an individual's stiffness measurement.

For the primary outcome variables of force and power per body mass, the measures of reproducibility reported in this study are similar or lower than those reported in other studies. A previous reliability report with the Leonardo system presented CVs between 1.8 and 5.5%⁶ for parameters comparable to those presented here; however, they did not look at efficiency (S2LJ) or stiffness (M1LH), two parameters that showed the most variability in our study. Interestingly, both efficiency and stiffness are measured indirectly (unlike muscle

	Rater 1		Rater 2		Rater 3	
	CV	ICC (95% CI)	CV	ICC (95% CI)	CV	ICC (95% CI)
<i>Single two legged jump – hands on hips</i>						
Jump Height	2.3%	0.696 (0.151 to 0.915)	1.1%	0.919 (0.712 to 0.979)	3.5%	0.871 (0.586 to 0.966)
Maximum power/ body mass	0.1%	0.949 (0.819 to 0.987)	0.1%	0.931 (0.761 to 0.982)	0.1%	0.945 (0.807 to 0.986)
Maximum velocity	2.0%	0.782 (0.362 to 0.940)	0.3%	0.913 (0.690 to 0.978)	1.1%	0.953 (0.835 to 0.988)
Efficiency	6.0%	0.525 (-0.063 to 0.854)	2.1%	0.562 (-0.055 to 0.870)	3.7%	0.786 (0.188 to 0.947)
<i>Single two legged jump – arm swing</i>						
Jump Height	0.4%	0.905 (0.662 to 0.976)	0.5%	0.831 (0.447 to 0.955)	1.5%	0.863 (0.546 to 0.964)
Maximum power/body mass	0.9%	0.981 (0.931 to 0.995)	0.3%	0.888 (0.609 to 0.971)	0.1%	0.966 (0.871 to 0.992)
Maximum velocity	0.1%	0.936 (0.763 to 0.984)	0.1%	0.908 (0.671 to 0.976)	0.4%	0.930 (0.745 to 0.982)
Efficiency	4.1%	0.443 (-0.135 to 0.818)	3.2%	0.515 (-0.087 to 0.850)	0.5%	0.774 (0.310 to 0.939)
<i>Multiple one legged jump</i>						
Maximum force/body mass (Right)	2.8%	0.958 (0.565 to 0.992)	0.4%	0.962 (0.855 to 0.990)	0.3%	0.989 (0.957 to 0.97)
Maximum force/body mass (Left)	1.4%	0.805 (0.395 to 0.948)	1.5%	0.721 (0.184 to 0.924)	2.2%	0.645 (0.059 to 0.899)
Stiffness Right	2.4%	0.514 (-0.164 to 0.855)	0.8%	0.774 (0.307 to 0.939)	4.7%	0.293 (-0.436 to 0.767)
Stiffness Left	5.3%	0.780 (0.363 to 0.939)	1.8%	0.726 (0.210 to 0.925)	2.0%	0.910 (0.690 to 0.977)

Table 4. Coefficient of variation (CV) and intraclass correlation coefficient (ICC) results comparing data from the intra rater (between sessions) for three different raters.

force), and calculated from the parameters directly measured during the jump. These measurements are of potential interest in the characterization and analysis of an individual's muscle function. Efficiency is a parameter that informs a global assessment of muscle function and human locomotion. From a conceptual point of view, the use of as little force as possible to achieve a certain power is not only desirable to save energy, but also to avoid excess forces that could cause damage and wear on multiple structures. The calculation of efficiency therefore might provide interesting additional information beyond the measurement of peak power. Efficiency was recently introduced to the set of calculated measurements available on the Leonardo device and to our knowledge, has yet to be applied in published trials. It is also a parameter that was directly developed by the manufacturer based on theoretical considerations, not existing literature. We nevertheless feel that it might provide useful additional information and the assessment of interrater reliability is an important first step before reporting efficiency in clinical trials.

Stiffness is based on the spring-like feature of the human muscle during hopping. The concentric and eccentric phase of

muscle contractions, as well as energy storage are influenced by the stiffness of the muscle. For example, in a clinical situation of pain in one extremity, the stiffness of the muscle is often increased affecting the muscle function. This parameter is based on the work of Farley et al who described the term whole body stiffness, or leg stiffness in animals, as well as in humans¹⁹⁻²¹. Pediatric normative data for stiffness have recently been published²². While the variability observed for both efficiency and stiffness necessitates caution in interpreting the results, they remain potentially important parameters in research and clinical applications.

Other systems have been tested in the same fashion. For example, the Myotest-T accelerometry system for the measurement of vertical jump height in male basketball players has shown high session to session reproducibility (ICCs 0.92-0.96)²³. Similarly, Optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height had high ICCs (0.98) and low coefficients of variation (2.7%)²⁴. Other reproducibility studies for countermovement jumps, corresponding to the single two legged jump in our study, yielded consistently high ICCs^{9,25} with CVs between 4 and 6%^{25,26} for jump height between sessions on dif-

ferent days. Our corresponding CVs for jump height ranged from 0.4-1.5% depending on the rater. As noted above, there have been numerous reliability studies associated with the single two-legged jump and generally the systems and key variables have been deemed reproducible, similar to the report here. The present study not only investigates the two-legged jump, but also reports on the variability associated with the multiple one-legged hop of which there are fewer comparable reports in the literature.

Test variability can be influenced by many factors, including biological variability, instrumentation, error by the subject, and error by the operator. Each trial is composed of the true measurement and error. Error is typically considered as being two types: systematic error, including bias and constant error, as well as random error, otherwise known as imprecision. Constant error affects all scores equally, whereas bias is systematic error that affects certain scores differently than others. In testing of physical performance, subjects may improve their scores simply due to learning effects, e.g. the performance of the first test serves as practice for the subsequent tests, or fatigue may result in poorer performance across trials. We could speculate that there was a small learning effect in our study with the MILH, where CVs from session 1 were halved in session 2 (Table 3). In contrast, random error refers to sources of error that are due to chance factors, such as luck, alertness, and normal biological variability. Such errors should, in a random manner, both increase and decrease measurement scores on repeated testing. It is likely that the majority of the acceptable test-retest variability observed in this study is due to the intra-individual variability. However, given that there is high correlation between two sessions for a given rater, then the measurement system has good test-retest reliability for our primary outcome variables.

Instrument related variability was evaluated with repeated static measurements. CVs were below 0.6% when calibrated weights were used to produce forces between 98 N and 687 N, the. Repeated testing of the weight of four subjects standing on the platform simultaneously resulted in a CV less than 0.1% at forces above 2500 N. The maximum forces achieved in this study from specific participants ranged between 1300 N and 3100 N (MILH). Thus from our accuracy and precision results, it can be inferred that device-related variability makes a relatively small contribution to the overall reliability of the results.

This, to our knowledge, is the first report of inter-rater reliability with the Leonardo GRFP system. Inter-rater reliability estimates within and between each measurement occasion were found to be very good, and similar findings were seen when the data were stratified by rater. This suggests that very little variability in the measurements came from the rater, and that a single rater measurement is sufficient. Although the raters were trained to collect these data with a script, the Leonardo GRFP system is simple and can easily be learned and applied. This is particularly important when using this technique to assess the influence of disease process or intervention on muscle function with repeated observations at given time intervals.

The present study reports outcome parameters from jumps performed using the Leonardo GRFP mechanographic system. All of the tests investigated had primary outcome variables with low variability on both inter-day test-retest assessment and inter-rater reliability. However, this study was performed with healthy participants from a sample of convenience, it is possible that functionally impaired populations may yield more variable results. Like others²⁶, we suggest that reliability in muscle function assessments is a critical factor in the ability of tests to determine changes in physical capabilities over time and that scores may be dependent on the method of assessment. With appropriate population specific tests, we propose that this system could be of value in the muscle function assessment of patient groups in longitudinal studies.

Acknowledgements

The authors would like to thank the Children's Hospital of Eastern Ontario Research Institute for the summer studentship to RG, the University of Ottawa Cooperative Education Program for partial funding to AM and the support of a Canadian Institutes of Health Research team grant, "Linking exercise, activity and pathophysiology in juvenile idiopathic arthritis".

References

1. Fricke O, Weidler J, Tutlewski B, Schoenau E. Mechanography - a new device for the assessment of muscle function in pediatrics. *Pediatr Res* 2006;59(1):46-9.
2. Ward KA, Das G, Roberts SA, et al. A randomized, controlled trial of vitamin D supplementation upon musculoskeletal health in postmenarchal females. *J Clin Endocrinol Metabol* 2010;95(10):4643-51.
3. Buehring B, Krueger D, Binkley N. Jumping mechanography: a potential tool for sarcopenia evaluation in older individuals. *J Clin Densitom* 2010;13(3):283-91.
4. Edouard T, Deal C, Van Vliet G, et al. Muscle-bone characteristics in children with Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012;97(2):E275-81.
5. Veilleux L-N, Cheung M, Ben Amor M, Rauch F. Abnormalities in muscle density and muscle function in hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metabol* 2012; 97(8):E1492-8.
6. Veilleux L-N, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010;10(4):256-66.
7. Rittweger J, Schiessl H, Felsenberg D, Runge M. Reproducibility of the jumping mechanography as a test of mechanical power output in physically competent adult and elderly subjects. *J Amer Geriatr Soc* 2004;52(1):128-31.
8. Komi P V, Bosco C. Utilization of stored elastic energy in leg extensor muscles by men and women. *Med Sci Sports* 1978;10(4):261-5.
9. Slinde F, Suber C, Suber L, Edwén CE, Svantesson U. Test-retest reliability of three different countermovement jumping tests. *J Strength Condit Res* 2008;22(2):640-4.

10. Markovic G, Dizdar D, Jukic I, Cardinale M. Reliability and factorial validity of squat and countermovement jump tests. *J Strength Condit Res* 2004;18(3):551-5.
11. Harman EA, Rosenstein MT, Frykman PN, Rosenstein RM. The effects of arms and countermovement on vertical jumping. *Med Sci Sports Exercise* 1990;22(6):825-33.
12. Lees A, Vanrenterghem J, De Clercq D. Understanding how an arm swing enhances performance in the vertical jump. *J Biomechanics* 2004;37(12):1929-40.
13. Cavagna GA. Force platforms as ergometers. *J App Physiol* 1975;39(1):174-9.
14. Hobara H, Inoue K, Kanosue K. Effect of Hopping Frequency on Bilateral Differences in Leg Stiffness. *J Biomechanics* 2012;45(16):2750-4.
15. Ferris DP, Farley CT. Interaction of leg stiffness and surface stiffness during human hopping. *J Appl Physiol* 1997; 82(1):15-22.
16. Weir JP. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Condit Res* 2005;19(1):231-40.
17. Markovic G. Does plyometric training improve vertical jump height? A meta-analytical review. *Brit Journal Sports Med* 2007;41(6):349-55.
18. Dionyssiotis Y, Galanos A, Michas G, Trovas G, Lyritis GP. Assessment of musculoskeletal system in women with jumping mechanography. *Int J Wom Health* 2010; 1:113-8.
19. Farley CT, Blickhan R, Saito J, Taylor CR. Hopping frequency in humans: a test of how springs set stride frequency in bouncing gaits. *J Appl Physiol* 1991;71(6):2127-32.
20. Farley CT, González O. Leg stiffness and stride frequency in human running. *J Biomech* 1996;29(2):181-6.
21. Farley CT, Morgenroth DC. Leg stiffness primarily depends on ankle stiffness during human hopping. *J Biomech* 1999;32(3):267-73.
22. Lang I, Busche P, Rakhimi N, Rawer R, Martin DD. Mechanography in childhood: references for grip force, multiple one-leg hopping force and whole body stiffness *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2013;13(2):227-235.
23. Casartelli N, Müller R, Maffioletti NA. Validity and reliability of the Myotest accelerometric system for the assessment of vertical jump height. *J Strength Condit Res* 2010; 24(11):3186-93.
24. Glatthorn JF, Gouge S, Nussbaumer S, Stauffacher S, Impellizzeri FM, Maffioletti NA. Validity and reliability of Optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height. *J Strength Condit Res* 2011;25(2):556-60.
25. Moir G, Shastri P, Connaboy C. Intersession reliability of vertical jump height in women and men. *J Strength Condit Res* 2008;22(6):1779-84.
26. Cormack SJ, Newton RU, McGuigan MR, Doyle TLA. Reliability of measures obtained during single and repeated countermovement jumps. *Int J Sports Physiol Perform* 2008;3(2):131-144.

Diskussion

Knochenveränderungen bei JIA / Messmethoden

Eingeleitet durch die Einführung von Methotrexat in die Therapie der JIA in den 80-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts und nochmals entscheidend beschleunigt durch die Erweiterung der Therapiemöglichkeiten mittels der Klasse der sogenannten Biologika haben sich die Therapieergebnisse der JIA entscheidend gewandelt (51). Damit hat sich auch der Blick auf die Therapieziele erweitert. Während früher ein signifikanter Anteil der Therapieanstrengungen in die Anfertigung von orthopädischen Hilfsmitteln floss, ist mittlerweile eine relativ gute Kontrolle der Krankheits-Aktivität für einen signifikanten Prozentsatz der Erkrankten möglich. Damit kommt dem Vermeiden anderer Komplikationen eine gesteigerte Bedeutung zu. Bereits seit vielen Jahren ist bekannt, dass Kinder mit kinderrheumatologischen Erkrankungen einschließlich der JIA in einem hohen Prozentsatz an sekundärem Knochenverlust bis hin zu Frakturen leiden. Dabei deutete sich auch an (80-82), dass diese Probleme keineswegs ein ausschließliches Problem früherer Dekaden mit möglicherweise unzureichender Medikation und einem relativ intensiven Einsatz von Glucocorticoiden waren. Unklar war allerdings, wie diese Veränderungen genau aussahen. Diese Frage wurde zusätzlich durch die relativ unkritische Anwendung der DEXA Methode erschwert. Obwohl diese Methode die Knochen**masse** misst, wird sie oft als Knochen**dichte**messung oder Bone Mineral Densitometry bezeichnet. Damit wird automatisch gefolgert, dass ein erniedrigter Messwert eine erniedrigte Knochendichte repräsentiert, die Frage, ob sich diese Veränderungen eher im kortikalen oder trabekulären Knochen finden und inwieweit Veränderungen der Knochengeometrie bestehen, ist damit nicht beantwortbar. Dies ist insbesondere angesichts der Tatsache bemerkenswert, dass Julius Wolff bereits zu Beginn des 20. Jahrhunderts den Zusammenhang von Knochenform und –funktion erkannte und Harold Frost in den 60-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts auf den Zusammenhang von Muskelfunktion, Knochenaufbau und –erhalt hingewiesen hat. Zu Beginn meiner Arbeiten stand deshalb die Frage, inwieweit es neuere Messmethoden gibt, die eine differenzierte Untersuchung des Skelettsystems (und der Muskulatur) bei der JIA erlauben würden. Insbesondere die ultraschallbasierten Messmethoden schienen potentiell interessant, weil sie ohne Strahlenbelastung und mit einer relativ kurzen Messdauer auskommen, was vor allem bei jüngeren Kindern für eine gute Kooperation wichtig ist.

In dieser Arbeit wird eine Messmethode an den Phalangen vorgestellt (83). Diese Methode war unter anderem gewählt worden, weil ein großes Referenzkollektiv zur Verfügung stand. Es zeigte sich allerdings, dass diese Methode nicht in der Lage war, Patienten, die mit hoher Wahrscheinlichkeit Auffälligkeiten insbesondere der Knochengeometrie aufweisen, zu identifizieren. Vielmehr waren die Ergebnisse für alle Erkrankungsgruppen normal und auch Patienten, die einen Befall der Fingergelenke aufwiesen, hatten normale Messergebnisse. Dass die gemessenen Patienten sehr wohl Veränderungen ihres Skelettsystems hatten, zeigten die Vergleichsmessungen mittels pQCT. In den pQCT Untersuchungen bestanden bei den Patienten vor allem Veränderungen der Knochengeometrie. Die pQCT Messungen wurden zwar am Radius durchgeführt, während die Ultraschallmessungen an den Phalangen erfolgten, dennoch liegen beide Messorte im Bereich der oberen distalen Extremität und es besteht kein Anhalt dafür, dass eine Osteopenie isoliert am distalen Radius auftritt (allerdings stärker ausgeprägt sein kann im Bereich des trabekulären Knochen bei Befall des Handgelenkes). Dies legt den Schluss nahe, dass die Phalangen entweder kein geeigneter Messort zur Erfassung der Knochenveränderungen sind oder die Ultraschallmethodik nicht geeignet ist, die Veränderungen zu identifizieren. Eine direkte Vergleichsmessung am selben Messort wurde in dieser Studie nicht durchgeführt. Für die Phalangen sind andere Messmethoden wie die digitale Radiogammometrie mittlerweile publiziert, aber diese Methodik kam in dieser Studie nicht zur Anwendung. Vergleichsmessungen mit der DEXA wären aus methodischen Gründen ebenfalls problematisch gewesen, weil die fehlende Differenzierbarkeit des kortikalen und trabekulären Knochens und insbesondere der kortikalen Knochendicke in der DEXA einen direkten Vergleich mit den pQCT Ergebnissen nicht erlaubt hätten.

Die einzige signifikante Korrelation der Ultraschallergebnisse bestand mit dem Alter der Probanden und damit der zunehmenden Fingerdicke. Die Gründe für den Mangel an Sensitivität bezüglich der Knochenveränderungen liegen möglicherweise in den physikalischen Charakteristika der eingesetzten Ultraschallwellen. Trifft Ultraschall in den hier eingesetzten Frequenzen auf den Knochen, wird aufgrund des hohen Impedanzunterschiedes des Knochens zum Weichgewebe ein signifikanter Anteil der Ultraschallenergie reflektiert oder absorbiert. Ein Teil der Ultraschallwelle wird auch am kortikalen Knochen entlang geleitet. Eine wirkliche Transmission der Ultraschallwelle durch den Knochen findet wahrscheinlich nur zu einem kleinen Teil statt (84). Das hier eingesetzte Gerät der Firma Igea misst vor allem die Geschwindigkeit, die die Schallwelle

braucht, um auf der anderen Seite des Knochens empfangen zu werden. Andere Geräte messen zusätzlich die Absorption der Ultraschallwelle in Form der „Broad band ultrasound attenuation“ oder BUA. Dem liegt die Vorstellung zugrunde, dass insbesondere ein Knochen mit erniedrigter Mineraldichte eine geringere Absorption zeigen würde (85, 86). Allerdings ist mit dieser Methode keine Differenzierung der Dichte in verschiedenen Kompartimenten (kortikaler und trabekulärer Knochen) möglich, vielmehr mischen sich die beiden Kompartimente am Messort an den Phalangen, aber auch zum Beispiel am Calcaneus. Außerdem ist keine Differenzierung der Knochengometrie möglich. Stattdessen werden die Messergebnisse entscheidend von der Größe des Knochens beeinflusst. Beim Erwachsenen kann so eine relativ kleine Person mit vollkommen normalem Knochen einen niedrigeren (und möglicherweise scheinbar pathologischen) Messwert haben, als eine groß gewachsene Person. Auch bei Kindern, die im Rahmen des Wachstums und zusätzlich beeinflusst durch den Reifegrad (und chronische Erkrankungen) erhebliche Variationen der Körpergröße aufweisen, scheinen ultraschallgestützte Messverfahren nur bedingt geeignet. Dies gilt in gleicher Weise auch für Messparameter wie die BUA. Ultraschallmessungen des Knochens haben sich in der klinischen Diagnostik und in den Empfehlungen der Fachgesellschaften dementsprechend bisher nicht durchgesetzt (87,88). Unsere Arbeit mit dem IGEA 1200 war die erste Arbeit bei Patienten mit JIA, die sich mit dieser Methode kritisch auseinandergesetzt hat und den fraglichen Nutzen der Messergebnisse beleuchtet hat. Nachfolgende Arbeiten haben versucht, über andere in der Ultraschallmessung erhobene Parameter wie die „Energie“ der empfangenen Ultraschallwelle, gemessen als Fläche unter der aufgezeichneten Kurve, Informationen zum Zustand des beschallten Knochens zu erhalten (89). In dieser letztgenannten Studie, die Untersuchungen an Patienten mit Cerebralparesen und JIA durchgeführt hat, wurden Hinweise gefunden, dass diese neueren Parameter Patienten mit skelettalen Veränderungen möglicherweise identifizieren können. Allerdings zeigte auch diese Untersuchung die starke Abhängigkeit von der Körpergröße und die Ergebnisse stehen im Widerspruch zu anderen publizierten Daten sowohl für die JIA als auch die Cerebralparesen (83, 90).

Im Gegensatz zu den Ultraschallmessverfahren zeigte das pQCT, eine auf Röntgenstrahlung basierende Messmethode, entscheidende Vorteile bei der Analyse des Skelettsystems im Rahmen der JIA. Zum ersten Mal war eine differenzierte Analyse von Knochendichte und Knochengometrie möglich, noch dazu mit einer Methode, die ohne signifikante Strahlenbelastung auskommt und auch bei jüngeren Kindern mit ihrer relativ kurzen Messdauer durchgeführt werden konnte. Für unsere Untersuchungen haben wir den

Unterarm gewählt, weil es sich hierbei um einen bereits zur damaligen Zeit etablierten Messort handelte für den gute Messwerte an einer großen, vergleichbaren Gruppe gesunder Kinder etabliert waren (91). Die vorhandenen Messwerte erlaubten nicht nur einen Vergleich nach Lebensalter, sondern ebenso nach Körpergröße. Die Analysen wurden mit beiden Vergleichsparametern durchgeführt, weil es insbesondere bei den geometrischen Parametern wie der Kortikalisdicke durchaus zu Unterschieden bei unterschiedlicher Körpergröße aber gleichem Lebensalter kommen kann. Um einen möglichen Einfluss der Knochenreifung auszuschließen, wurden nur Patienten ohne Reifungsverzögerung eingeschlossen. Schließlich wurden nur Patienten mit aktiver Arthritis eingeschlossen, um eine möglichst homogene Gruppe zu bekommen. Bei einer Gruppe, die ausschließlich aus Patienten in Remission oder einer gemischten Population bestehen würde, müsste mit einer starken Heterogenität gerechnet werden. Es wäre zu erwarten, dass Patienten mit einem eher milden Krankheitsverlauf überrepräsentiert wären, weil die Wahrscheinlichkeit einer Remission in dieser Gruppe höher ist (50, 51). Außerdem ist in der Gruppe der in Remission befindlichen Patienten mit einer hohen Heterogenität zu rechnen, für diese Gruppe würden sich Patienten, die bereits seit vielen Jahren in Remission sind ebenso qualifizieren wie Patienten, die sich erst seit wenigen Monaten im Remission befinden und möglicherweise noch eine subklinisch aktive Erkrankung mit einem möglichen baldigen Wiederaufflackern der Erkrankung zeigen. Selbstverständlich ist eine gewisse Heterogenität auch in einer Gruppe von Patienten mit aktiver Erkrankung möglich, sowohl in der Anzahl der aktiven Gelenke als auch in den verabreichten Medikamenten, allerdings wurde diese Heterogenität zumindest zum Teil durch die Analyse nach Subgruppen kompensiert.

Im Ergebnis konnten wir in unserer Studie (92) zum ersten Mal zeigen, dass die wesentlichen Veränderungen bei der JIA in der Knochengometrie und nicht der –dichte bestanden. Insbesondere die kortikale Dicke war deutlich vermindert, was das gehäufte Auftreten von Frakturen in peripheren Röhrenknochen (80) gut erklärt. Die kortikale Dichte dagegen war normal. Wie Schönau et al (30) betonen, handelt es sich bei Erkrankungen wie der JIA primär nicht um eine Knochenstoffwechselerkrankung bzw. Osteomalazie. Insofern ist bei genauerer Überlegung auch gar keine Veränderung der Dichte zu erwarten. Selbst die Gabe von Glucocorticoiden verändert nicht die Materialdichte selbst, sondern hat ihren Effekt auf die Menge an Knochen bzw. induziert einen gesteigerten Abbau und damit - wie hier gezeigt - zum Beispiel eine dünnere Kortikaliswand. Ein interessanter Befund war, dass es insbesondere durch einen endostalen Abbau, wie er auch bei Immobilität gesehen wird, zu der dünneren Kortikaliswand gekommen war. Teilweise bestand aber ein insgesamt

vergrößerter Querschnitt des Knochens, so dass trotz geringerer Kortikalisdicke eine erhöhte Stabilität bzw. ein erhöhtes Flächenträgheitsmodul resultierten. Dieser Befund wurde in der Verlaufsstudie (93) sogar noch deutlicher, bei der insbesondere in der Gruppe der polyartikulären JIA eine weitere Zunahme dieses Knochenquerschnittes gezeigt werden konnte. Nachfolgende Arbeiten sowohl am Unterarm (94) als auch am Unterschenkel (95, 96) haben unsere Ergebnisse bestätigt. Die Arbeit von Bechtold et al (94) zeigte ähnliche Veränderungen der Knochendichte und -geometrie. Allerdings hatten die Patienten in dieser Arbeit eine dünnere Kortikalis, aber keine Zunahme des Gesamtquerschnittes. Dies ist möglicherweise durch die Tatsache zu erklären, dass ein hoher Anteil der Patienten bei Bechtold et al (94) eine signifikante Wachstumsverzögerung zeigten und damit einen insgesamt kürzeren und dünneren Knochen hatten. Die Arbeiten von Felin und Burnham (95, 96) an der Tibia zeigen ebenfalls keine periostale Expansion. Allerdings hatten z.B. in der Arbeit von Burnham et al (96) zum Untersuchungszeitpunkt nur 29 % der Probanden eine aktive Arthritis. In unserer Arbeit zeigten sich sowohl in der Querschnitts- als auch in der Verlaufsarbeit diese Befunde insbesondere bei schwerer betroffenen (polyartikulären) Patienten, und es ist deswegen durchaus vorstellbar, dass sich diese Veränderungen in einer insgesamt weniger akut kranken Probandengruppe weniger deutlich zeigen.

Neben der detaillierten Beschreibung der Knochenveränderungen an sich stellt sich, wie in der Einleitung erwähnt, auch die Frage nach der Ätiologie dieser Veränderungen. Es handelt sich bei der JIA primär nicht um eine Knochenstoffwechselerkrankung bzw. Osteomalazie, sondern um einen sekundären Knochenverlust (30). Dieser Verlust könnte durch die systemische Entzündungsaktivität (13,14), spezifische Behandlungsmethoden wie insbesondere die Glucocorticoide oder die generalisierte oder lokale Immobilität induziert werden (8,10). In Querschnittsuntersuchungen sind diese Fragen der Ätiologie nie mit letzter Sicherheit zu klären. Dennoch ist es bemerkenswert, dass in unserer Untersuchung neben den Veränderungen der Knochengeometrie auch ein deutlicher Verlust an Muskelquerschnittsfläche zu finden war, der eng mit der Muskelkraft korrelierte. Dieser Verlust an Muskelfläche war noch ausgeprägter, als die Veränderungen der Knochengeometrie. Bedingt durch die erniedrigte Muskelquerschnittsfläche und –kraft wirken geringere Kräfte auf den Knochen, was gemäß dem Mechanostat Modell (10) zu einem Knochenverlust führt. Unsere Daten belegten zum ersten Mal die pathophysiologische Relevanz dieses Modelles bei der JIA. Die Muskelquerschnittsfläche an Extremitäten mit aktiv entzündeten Gelenken war signifikant stärker erniedrigt als an Extremitäten ohne aktive Arthritis. Dies zeigt einerseits wie Immobilität bzw. Schonhaltung

zu einem ausgeprägten lokalen Muskelverlust und damit einhergehenden Knochenverlust führen. Andererseits fand sich auch bei Patienten ohne lokale Arthritis am Messarm ein signifikanter Muskelverlust, vermutlich durch eine im Rahmen der JIA generell erniedrigte körperliche Aktivität. Weitere Aspekte der Muskel-Knocheninteraktion werden im Abschnitt Muskeldefizite diskutiert. Die Frage der systemischen Entzündungsaktivität wurde in unserer Studie nicht untersucht. Ein möglicher Einfluss der lokalen Entzündungsaktivität zeigte sich allerdings in der deutlich erniedrigten trabekulären Knochendichte, die sich ausschließlich an Extremitäten mit Arthritis fand. Diese Arthritis bestand fast ausschließlich am Handgelenk und der Messort für die trabekuläre Knochendichte liegt in direkter Nachbarschaft zum entzündeten Handgelenk. Bezüglich des möglichen Einflusses von Glucocorticoiden wurden im direkten Vergleich von Patienten mit und ohne Glucocorticoiden keine signifikanten Unterschiede und damit kein Beleg für einen direkten Effekt zumindest in unserer Patientengruppe gefunden. Wie in der Arbeit diskutiert, könnte dies allerdings auch an der insgesamt sehr kleinen Zahl an Patienten, die Glucocorticoide erhielten, liegen. Die Glucocorticoiddosen waren auch nicht sehr hoch. Dass Glucocorticoide, insbesondere in höheren Dosierungen, sehr wohl einen Effekt auf den Knochen haben können, zeigt sich in unserer Arbeit zu den Wirbelkörperfrakturen und wird weiter unten diskutiert.

Unter methodologischen Gesichtspunkten ist abschließend noch der Hinweis von Burnham et al (96) zu diskutieren, dass der in unserer Arbeit beschriebene Befund einer relativ zur Muskelquerschnittsfläche erhöhte Knochenanteil, nicht unbedingt zutrifft. In dieser Analyse wird die Knochenquerschnittsfläche zur Muskelfläche in Beziehung gesetzt. Im Prinzip wird ein Proband mit gesunden Kindern des Referenzkollektivs verglichen, die dieselbe Muskelquerschnittsfläche haben. In einem zweiten Schritt wird dann die Knochenquerschnittsfläche im Verhältnis zu dieser Muskelfläche betrachtet. Für die JIA Patienten gilt nun aber, dass sie durch den krankheitsbedingten Muskelverlust eine teilweise deutlich verringerte Muskelquerschnittsfläche haben und damit mit einer jüngeren Gruppe des Referenzkollektivs verglichen werden, deren Knochenquerschnittsfläche im Schnitt geringer ist als bei den älteren JIA Patienten. Damit wird deren Knochenquerschnittsfläche relativ hoch eingeschätzt. Wie oben ausgeführt hat dies wahrscheinlich zu einer Überschätzung des Verhältnisses geführt. Die mit dem Muskelverlust einhergehende Abnahme der Knochenquerschnittsfläche sollte dies allerdings teilweise kompensieren und das grundsätzliche Ergebnis eines sekundären Knochenverlustes wird auch bei

Burnham et al bestätigt.

Ein weiterer interessanter Diskussionspunkt, der aus dem Vergleich der Arbeiten entspringt, ist die Frage, inwieweit die Knochendichte des kortikalen Knochens, die in unserer und der Arbeit von Bechtold als normal, in Felins und Burnhams Arbeit aber als leicht erhöht gefunden wurde, vom partiellen Volumeneffekt beeinflusst ist. Der partielle Volumeneffekt beschreibt die Tatsache, dass ein Bildpunkt oder Voxel nur dann als positiv gewertet wird, wenn es zu einem bestimmten Prozentsatz mit der gemessenen Substanz, hier also dem Knochen, ausgefüllt ist. Bei einer relativ dünnwandigen Kortikalis befindet sich ein höherer Prozentsatz dieser Voxel in einem Bereich, in dem sie nur teilweise ausgefüllt sind und damit nicht gemessen werden. In einem dickerwandigen Knochen wie der Tibia mag dieser Effekt weniger stark ausgeprägt sein als im Radius. Burnham argumentiert, dass dies möglicherweise zu einer niedrigeren Messung der kortikalen Dichte in unserer und Bechtold's Arbeit geführt habe und dass die in Wirklichkeit erhöhte kortikale Dichte also als normal gemessen wurde. Ein stärkerer Einfluss des partiellen Volumeneffektes am Radius ist möglich, allerdings nicht gesichert, zumal die Kortikalisdicke ja auch mit dem Alter stark schwankt und ein signifikanter Anteil der Probanden in den beiden Arbeiten der oberen Extremität im Jugendalter war. Burnham et al argumentieren, dass die bei ihnen gemessene höhere Kortikalisdichte durch den geringeren Knochenumsatz eines inaktiven Knochens zustande komme. Im aktiven Knochen kann die Knochendichte durch den höheren Knochenumsatz und den damit höheren Anteil eines jüngeren und noch unvollständig mineralisierten Knochens paradoxerweise niedriger sei. Der beobachtete Unterschied zwischen den Radius-basierten und Tibia-basierten Arbeiten wäre aber auch durch eine insgesamt niedrigere körperliche Aktivität erklärbar, bei der zum Beispiel die untere Extremität weniger benutzt wird, die obere Extremität allerdings durch notwendige Verrichtungen des täglichen Lebens immer noch stärker gebraucht wird.

Insgesamt dokumentiert unsere pQCT Arbeit vollkommen neue Befunde bei der JIA, die eine differenziertere Betrachtung der skelettalen Veränderungen erlauben. Zusammen mit dem Nachweis des entscheidenden Einflusses der Muskulatur und den nachfolgenden Arbeiten von Bechtold, Felin und Burnham unterstützte diese Arbeit den sich vollziehenden Paradigmenwechsel im Verständnis des Muskel Skelettsystems bei der JIA und chronischen Erkrankungen insgesamt. Die in der Einleitung vorgestellten Modelle von Julius Wolff und Harold Frost zum Verhältnis von Muskulatur und Knochen wurden durch die praktischen Messungen bei der JIA bestätigt.

Ein Element, das allen bisherigen Arbeiten zum Muskelskelettsystem bei der JIA fehlt, egal

mit welcher Methode sie durchgeführt wurden, ist die direkte histologische Analyse mittels „bone morphometry“. Eine solche Analyse würde detailliertere Informationen zu den zellulären und molekularen Mechanismen liefern und außerdem eine sehr genaue Analyse der morphologischen Veränderungen erlauben. Die notwendigen Knochenbiopsien sind allerdings eine relativ invasive Methode (97) und zum gegenwärtigen Zeitpunkt sind diese Daten nicht verfügbar.

Die in unseren Untersuchungen gewonnenen Erkenntnisse sind mittlerweile in den klinischen Alltag eingeflossen, sie haben direkte Aufnahme in die Empfehlungen der kinderrheumatologischen Fachgesellschaft in Deutschland gefunden (87, 88).

Muskelfizite

Eine weitere Erkenntnis aus der Verlaufsuntersuchung (93) ist, dass sowohl Knochenveränderungen als auch Defizite des Muskelquerschnittes bei Patienten in klinischer Remission bestehen bleiben. Es ist theoretisch möglich, dass eine subklinische Inflammation dafür verantwortlich ist, allerdings könnte es auch sein, dass die körperliche Aktivität selbst in Phasen der Remission erniedrigt bleibt. Die Beantwortung der Frage ist wichtig, weil die klinische Betreuung der Patienten mit JIA möglicherweise eine gezielte Beeinflussung der Muskelfunktion einschließen sollte. Um die Frage der Muskelfunktion und persistierender Muskelfizite wissenschaftlich fundiert zu beantworten bedarf es einer prospektiven Studie, die Krankheitsaktivität einschließlich molekularer Parameter, körperliche Aktivität, Muskelfunktion und Knochen/Muskelmessungen im Verlauf bei neu diagnostizierten Patienten bestimmt. Eine solche Studie ist unter Beteiligung des Autors mittlerweile begonnen (98). Genauere Ergebnisse werden allerdings erst in einigen Jahren verfügbar sein.

Glukokortikoide und Frakturen

Wie oben ausgeführt ist die Ätiologie der sekundären Osteoporose bei chronischen Krankheiten multifaktoriell, dabei spielen die Krankheitsaktivität, die Muskelschwäche, Ernährung, Glukokortikoide und andere osteotoxische Medikamente eine Rolle. Selbst ein einzelner Faktor, wie die Verabreichung von Glucocorticoiden hat einen komplexen Einfluss auf den Knochen und den Knochenstoffwechsel. Glucocorticoide fördern die Apoptose von Osteoblasten und Osteozyten und das Überleben von Osteoklasten (59, 60).

Zusätzlich führt eine Glucocorticoidgabe zu verminderter Kalziumabsorption im Darm und reduziert die renale tubuläre Kalziumreabsorption, was zu einer negativen Kalziumbilanz führt (60). Die Muskulatur sowie die Wachstumsfugen sind weitere Ziele eines Glucocorticoid-Überschusses und die langfristige Verabreichung kann zu einer Myopathie (99) sowie einer Hemmung des Wachstums (100) führen, wodurch zwei wichtige mechanische Faktoren (Muskel- und Knochenwachstum und die damit assoziierten Kräfte), die normalerweise die Knochenbildung fördern, beeinträchtigt sind. Der Knochenschwund bei Erwachsenen mit steroidinduzierter Osteoporose (SO) scheint biphasisch zu verlaufen mit einem steilen Abfall in den ersten 6 bis 12 Monaten der Therapie, gefolgt von einem langsameren, aber nachhaltigen Verlust in den Folgejahren (101,102). Bei Erwachsenen mit SO wird andererseits auch eine Restitution der Knochenmasse nach Absetzen der Glucocorticoid-Therapie, mit einer gleichzeitigen Reduzierung der Frakturgefahr beobachtet (103,104). In der pädiatrischen Literatur gibt es Arbeiten, die (56) zeigen, dass die größte Reduktion der Knochenmasse bei Kindern mit Leukämie ebenfalls während der ersten 6 Monate der Chemotherapie auftritt, ähnlich dem Glucocorticoid-Effekt, der bei Erwachsenen gesehen wird. Auch im Tierversuch wurde die Frage der Dauer und Intensität der Glucocorticoidexposition untersucht (105). Dabei zeigten 5 Wochen alte Kaninchen nach einer Hochdosis Dexamethasontherapie eine deutliche Abnahme der Knochenmasse an der Tibia. Nach Absetzen des Dexamethasons erfolgte eine komplette Erholung in einem Alter von 16 Wochen (105). Diese Daten zeigen, dass ein starker, aber vorübergehender Insult in Form von Glucocorticoiden in der Kindheit die Knochenfestigkeit nicht dauerhaft beeinträchtigen muss, weil ein Großteil des Skeletts im Rahmen des Wachstums ersetzt bzw. neu gebildet wird. Auf der anderen Seite kann eine langfristige Exposition, insbesondere im etwas höheren Alter, zu dauerhaften Schäden führen (106).

Die klinisch auffälligste Manifestation eines Knochenverlustes, insbesondere vor dem Hintergrund einer Glucocorticoidgabe, ist die Fraktur. Periphere Frakturen treten wahrscheinlich bei rheumatologischen Erkrankungen mit oder ohne Glucocorticoidgabe gehäuft auf (80,81). Die zitierten Untersuchungen sind aber allesamt Querschnittsstudien oder auf der Basis von Patientendatenbanken durchgeführt. Die klinisch besonders relevanten Frakturen an der Wirbelsäule waren bis dato auch nur in Querschnittsstudien untersucht worden (107, 108), die eine hohe Rate solcher Frakturen erwarten lassen, wobei nicht alle Frakturen symptomatisch sind. Das Problem der Querschnittsstudien ist, dass sowohl der Zeitpunkt der Frakturen als auch ursächliche Faktoren nur ungenügend erfasst werden können. Außerdem ist es möglich, dass manche Frakturen gar nicht diagnostiziert

werden. Demgegenüber erlaubt eine Verlaufsstudie, insbesondere mit einer regelmäßigen und gezielten Suche nach Frakturen, eine präzisere Bestimmung der tatsächlichen Frakturinzidenz einschließlich der Risikofaktoren. Auch das Auftreten im zeitlichen Verlauf ist wichtig zur Ableitung einer Risikoabschätzung und der Entwicklung von Richtlinien zum klinischen Monitoring.

Die hier vorgestellte Studie (109) ist die erste prospektive Untersuchung zur Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen nach dem Beginn einer Glucocorticoid Therapie. Im Rahmen der Gesamtstudie wurden Patienten in drei Kategorien untersucht: Rheumatologische Erkrankungen, Nephrotisches Syndrom und Leukämien. Die oben genannte (109) Arbeit beschreibt die Ergebnisse bei Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen ein Jahr nach Beginn der Glucocorticoid-Therapie. Diese Patienten hatten unterschiedliche rheumatologische Erkrankungen, allerdings befanden sich alle in einer Phase mit aktiver Erkrankung und die Frage der Studie war der Einfluss einer Therapie mit Glucocorticoiden auf die Knochenmasse an der Wirbelsäule und das Auftreten von Wirbelkörperfrakturen. Die Einschlusskriterien bezüglich des Beginns einer Therapie mit Glucocorticoiden waren streng gefasst und Probanden konnten ausschließlich innerhalb von 30 Tagen nach Beginn der Glucocorticoid-Therapie in die Studie eingeschlossen werden. Somit ist trotz unterschiedlicher Grunderkrankungen die Untersuchung des Einflusses einer Glucocorticoidgabe möglich. Die Bestimmung der Wirbelkörperfrakturen erfolgte mit einer sehr strikten Methodik. Prävalente und inzidente Frakturen wurden auf dem seitlichen Röntgenbild mittels der Genant Methode (109) diagnostiziert. Alle Röntgenaufnahmen dieser multizentrischen Studie wurden zentral von zwei Radiologen unabhängig voneinander und ohne Kenntnis des klinischen Kontexts analysiert. Bei diskrepanten Befunden wurden die Bilder dann von einem dritten, sehr erfahrenen Radiologen analysiert, der die endgültige Einstufung vornahm. Die Wahl der DEXA als Methode zur Knochenmassebestimmung erfolgte vor dem Hintergrund der breiten klinischen Anwendung dieser Methode. Dies ist für die pQCT derzeit noch nicht der Fall. Da es erklärtes Ziel der Studie ist, Prädiktoren für den Knochenmasseverlust sowie eventuell auftretender Frakturen für den klinischen Alltag zu entwickeln, schien die Wahl der DEXA als Methode zur Knochenmassebestimmung adäquat. Zusätzlich erlaubt die DEXA im Gegensatz zur pQCT Messungen an der Wirbelsäule und damit unmittelbar am Ort der in dieser Studie untersuchten Frakturen. Als dreidimensionale Methode an der Wirbelsäule käme lediglich die QCT in Frage, die mit einer recht hohen Strahlenbelastung verbunden ist und damit insbesondere für Verlaufsmessungen bei Kindern nicht unproblematisch ist.

Die DEXA Messungen wurden sorgfältig analysiert, um insbesondere einen Einfluss verminderter Körpergröße im Rahmen einer Wachstumsverzögerung zu korrigieren. In jüngerer Zeit wurde allerdings darauf hingewiesen (29), dass auch die Projektionsrichtung der DEXA einen Einfluss auf die Messergebnisse haben kann (29) und dass möglicherweise eine seitliche Projektion unter Subtraktion des Processus Spinosus präzisere Messungen der Verhältnisse am Wirbelkörper erlaubt. Klassischerweise und auch in der hier vorliegenden Studie wird eine ap Projektion verwendet, die keine Subtraktion des Processus Spinosus erlaubt. In zukünftigen Studien mag deshalb eine seitliche Projektion durchaus von Interesse sein.

In unserer Studie fanden sich bei 6% der Patienten im ersten Jahr nach Beginn der Glucocorticoidgabe Wirbelkörperfrakturen. Die meisten dieser Frakturen waren asymptomatisch, was eine Erfassung in der bisherigen klinischen Routine sehr unwahrscheinlich macht. Regelmäßige Wirbelkörperrentgenaufnahmen sind selbst bei pädiatrischen Risikopatienten oft nicht Routine, sondern erfolgen erst bei Rückenschmerzen. Dies ist auch ein limitierender Faktor bei vielen Querschnittsstudien (107). Die Frakturen waren mit ein Abfall der Knochenmasse und einem Anstieg des Body Mass Indexes assoziiert. In der statistischen Analyse zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen und solchen ohne neue Frakturen während des Beobachtungszeitraums lediglich für die Glucocorticoiddosis. Patienten mit Frakturen hatten eine deutlich höhere kumulative Glucocorticoiddosis als solche ohne Frakturen. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der körperlichen Aktivität oder der Krankheitsaktivität als Surrogat Parameter für die systemische Inflammation. Allerdings zeigte sich eine Tendenz zu einer deutlicheren Reduktion der Krankheitsaktivität im Beobachtungszeitraum bei Patienten, die keine Frakturen erlitten. Ein Einfluss der systemischen Inflammation ist damit möglich. Statistisch gesichert zeigten sich in dieser Studie dennoch insbesondere höhere Glucocorticoiddosen als signifikanter Prädiktor von Wirbelkörperfrakturen.

Mittlerweile sind fertiganalysierte Daten bis zu drei Jahren nach Beginn der Glucocorticoidtherapie als Abstract publiziert (110). In diesen Daten liegt der Schwerpunkt der Frakturen wie schon bei den Einjahresdaten im thorakalen Bereich und hier insbesondere bei T5-T8 mit einem weiteren Schwerpunkt bei T11-T12. Unabhängige signifikante Prädiktoren dieser Frakturen waren erneut die Glucocorticoiddosis, die Reduktion der Knochenmasse (BMD Z-score) und auch die Krankheitsaktivität erreichte in den Dreijahresdaten ein signifikantes Niveau (110).

Unter der relativ hochdosierten Glucocorticoidgabe lässt sich also neben dem direkten Effekt des Cortisons auch ein unabhängiger Effekt der Krankheitsaktivität zeigen. Dennoch verlieren nicht alle Patienten in gleichem Maße an Knochen und in der Tat ist auch der höhere Verlust an Knochenmasse ein unabhängiger Prädiktor der Frakturen.

Warum die teils dramatischen Verluste an Knochenmasse und die damit assoziierten Frakturen nicht bei allen Patienten in der gleichen Weise auftreten, und welche Faktoren hier entscheidend sind, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar. Zukünftige Studien werden sowohl genetische Faktoren als auch eine komplexe Analyse von Mediatoren des Knochenstoffwechsels und des Immunsystems beinhalten müssen, um hier Antworten zu finden.

Klinische Konsequenzen

Insgesamt haben die Ergebnisse der Arbeiten zu den Muskel-Knochen Defiziten und dem Auftreten von Wirbelkörperfrakturen Eingang in die klinischen Leitlinien gefunden und die klinische Praxis mit einem intensiven Monitoring von Risikopatienten beeinflusst (87,88).

Wachstumshormon, Skelettsystem und Body Composition

Eine Wachstumsverzögerung mit reduzierter Endgröße wird sowohl bei Glucocorticoidgabe als auch unter dem Einfluss von Krankheitsaktivität insbesondere bei der Gruppe der systemischen JIA beobachtet. Teilweise ist die Wachstumsverzögerung in diesen Erkrankungsgruppen natürlich auch dem kombinierten Effekt von Glucocorticoiden und krankheitsassoziierten Zytokinen geschuldet.

Während in unserer Verlaufsstudie (93) eine Persistenz von negativen Veränderungen der Knochengeometrie und des Muskelquerschnittes zu beobachten war, konnte hier gezeigt werden, dass die Wachstumshormongabe sowohl einen Einfluss auf die Endgröße hatte als auch zu einer bemerkenswerten Korrektur der Knochengeometrie und Muskelquerschnittsfläche geführt hat. Die untersuchte Gruppe ist relativ klein, allerdings ist der Anteil der Patienten mit JIA, die eine Wachstumshormontherapie beginnen insgesamt sehr klein. Selbst in multizentrischen Studien ist es deshalb schwer, größere Untersuchungsgruppen zu etablieren.

Die signifikante Wachstumsverzögerung dieser Patienten während der Pubertät ist vergleichbar mit retrospektiven Daten von Simon et al. (64). Basierend auf den aktuellen

Daten ist eine Wachstumsminde­rung bei etwa 10% der Patienten mit JIA immer noch ein Problem. Moderne Zytokinantagonisten haben einen positiven Einfluss, allerdings nicht bei allen Patienten. In einer Studie von Tynjälä et al. zeigten 10 von 36 Patienten mit polyartikulärer oder systemischer JIA eine verzögerte Wachstumsgeschwindigkeit vor und nach der Antitumor-Nekrose-Faktor-Behandlung (111).

Die Behandlung mit Wachstumshormon zeigte in unserer Studie nicht nur einen Effekt auf die Endgröße, sondern auch einen noch deutlicheren Effekt auf die Body Composition der JIA Patienten. Die beobachtete Normalisierung des Muskelquerschnittes und der Knochenparameter sind von Bedeutung für die funktionellen Fähigkeiten und die zukünftige Knochenfestigkeit des Patienten. Darüber hinaus wird die Muskelfunktion als entscheidend für die Erhaltung und Wiederherstellung der Gelenk-Funktion betrachtet. Die Ergebnisse unterstreichen auch, dass die Muskel-Knocheneinheit bei diesen Patienten intakt ist, weil eine Normalisierung der Muskulatur mit einer Normalisierung der Knochenparameter einhergeht und unterstreichen damit die Schlussfolgerungen aus (30), die den Knochenverlust mit dem Muskelverlust in Beziehung gesetzt haben. Trotz nicht optimaler Endgröße ist es somit zu wichtigen Verbesserungen des Muskelskelettsystems gekommen. Die Normalisierung der Fettmasse ist ebenso wichtig, weil eine erhöhte Fettmasse ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko bedingen kann. Die Aufrechterhaltung einer normalen Körperzusammensetzung kann als ein wichtiger Endpunkt für eine optimale Behandlung von Patienten mit JIA betrachtet werden.

Cystische Fibrose und Ganzkörpervibration

Die Tolerabilität der Ganzkörpervibration war in unserer Studie trotz eines insgesamt sehr kranken Patientenkollektivs (zwei Patienten kurz nach Lungentransplantation) sehr gut, zwei Patienten hatten eine Arthritis bzw. eine Thrombose, doch keines dieser Ereignisse wurde in direktem Zusammenhang mit der Intervention gesehen. Die Arthritis verschwand trotz fortgesetzten Trainings und Thrombosen bei intravenösen Dauerkathetern treten bei Cystischer Fibrose auch ohne die Intervention gehäuft auf. Die Effekte auf die Muskelfunktion waren sehr variabel. Allerdings zeigten vor allem Patienten, die mit deutlichen Defiziten starteten, sehr eindrücklich Verbesserungen. Die direkten Effekte auf den Knochen gemessen sowohl mit pQCT als auch QCT waren gering, was möglicherweise dem Interventionszeitraum geschuldet ist, der mit 6 Monaten für messbare Knochenveränderungen zu kurz ist. Die trabekuläre und kortikale Dichte können teilweise

bei Interventionen sogar abnehmen, besonders wenn der Knochenstoffwechsel sehr inaktiv war, weil die Intervention ein gesteigertes Remodelling bewirkt, was mittel- und langfristig dann zu einem Aufbau von Knochen führt. Ein sehr inaktiver Knochen hat oft erniedrigte Remodelling Raten, damit weniger noch nicht mineralisierte Matrix und damit pro Einheit eine höhere Dichte. Diese erhöhten Dichtewerte gehen allerdings nicht mit einer gesteigerten Knochenqualität und –stabilität einher, vielmehr ist dieser Knochen oft eher spröder und bricht leichter, auch kleine Defekte werden schlechter repariert. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, Messparameter des Knochens differenziert zu beurteilen. Insgesamt ist die Methode der Ganzkörpervibration geeignet, auch bei recht kranken Patienten zum Einsatz zu kommen.

Reliabilität der Mechanographie

In den in dieser Arbeit vorgestellten Studien wurde die Muskulatur meist anhand der Muskelquerschnittsfläche als Surrogatmarker analysiert. Angesichts des großen Einflusses der Muskulatur auf das Skelettsystem werden sich zukünftige Studien detaillierter mit der Muskulatur selbst befassen müssen und hier insbesondere der Muskelfunktion. Eine prospektive Studie (LEAP) zur Muskelfunktion und der Entwicklung des Skelettsystems in Abhängigkeit von der Krankheitsaktivität ist gegenwärtig in der Rekrutierungsphase (98, 112). Wichtig für diese Studien ist eine Messmethode, die die verschiedenen Komponenten der Muskelfunktion detailliert und zuverlässig bei vertretbarer Belastung für den Patienten untersuchen kann. Die Leonardo-Mechanographie erfüllt diese Bedingungen und zeigt eine sehr gute Wiederholbarkeit der Messergebnisse für die verschiedenen Parameter (Kraft, Leistung, Geschwindigkeit). Sie übertrifft dabei andere traditionelle Messmethoden. Vorsicht ist bei verschiedenen Parametern, die die Maschine aus den Messgrößen berechnet, geboten. Während die Kernparameter Kraft und Leistung einen sehr geringen Variationskoeffizienten von meist ca. 1 % und immer unter 2.5 % sowohl bei wiederholten Messungen eines einzelnen Untersuchers als auch beim Vergleich der Messungen verschiedener Untersucher zeigten, konnten diese Werte für die Parameter Effizienz und Leistung bis zu 5 % betragen. Damit ist eine gewisse Vorsicht insbesondere bei der Interpretation von kleinen Unterschieden in Verlaufsmessungen geboten. Andererseits sind diese Parameter für die globale Betrachtung einer gesunden Muskelfunktion sehr interessant, weil sie gewissermaßen eine funktionelle Einordnung der Befunde erlauben. Über die isolierte Beurteilung eines Parameters, wie der Muskelkraft hinaus kann so beim Patienten

analysiert werden, inwieweit er in der Lage ist seine Muskulatur in optimaler Weise zu aktivieren. Dies schließt eine hohe Effizienz ein, also die bestmögliche Leistung bei geringmöglicher Kraft und eine adäquate Steifigkeit, die eine bestmögliche Funktion der Muskelfilamente erlaubt. Die Berechnung dieser Parameter unterscheidet die Leonardo Mechanographie von anderen, verwandten Messmethoden, die ähnlich gute Variationskoeffizienten in der Messung gezeigt haben (113,114). Insgesamt sind diese Messmethoden zur Untersuchung der Muskelfunktion gut validiert.

Zusammenfassung

Ein Verlust an Knochenmasse bei kinderrheumatologischen Erkrankungen war seit längerem bekannt. Allerdings war es unklar, wie sich dieser Verlust in den verschiedenen Skelettregionen genau manifestierte. In den hier zusammengefassten Arbeiten konnte erstmals gezeigt werden, dass mittels der peripheren Computertomographie eine differenziertere Analyse des peripheren Skelettsystems möglich ist als mit Ultraschall-basierten Methoden und auch der DEXA. Die Untersuchungen ergaben, dass die Veränderungen bei Kindern mit JIA am peripheren Skelett vor allem die Knochengeometrie des kortikalen Knochens betreffen. Es zeigte sich hauptsächlich eine erweiterte Markfläche mit einer zu dünnen Kortikaliswand. In direkter Nachbarschaft zu entzündeten Gelenken war auch die trabekuläre Knochendichte betroffen. Im Zusammenhang mit den Veränderungen der Knochengeometrie wurde auch eine deutlich erniedrigte Muskelquerschnittsfläche festgestellt. Dies legt nahe, dass die Knochenveränderungen zumindest zum Teil sekundär aufgrund eines Muskelverlustes im Rahmen der Grunderkrankung entstehen. Die beschriebenen Veränderungen bleiben bei einem hohen Prozentsatz der Patienten auch im Verlauf bestehen und unterstreichen die Notwendigkeit, Veränderungen der Muskulatur und des Knochens bei Patienten mit JIA zu überwachen, und gegebenenfalls therapeutische Maßnahmen zur Korrektur zu ergreifen. In diesem Zusammenhang konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Wachstumshormon zur Korrektur einer Wachstumsverzögerung im Rahmen der JIA aber auch zu einer Normalisierung der "Body Composition" und einer Normalisierung des Muskelquerschnittes sowie der Knochengeometrie führt. Diese positiven Entwicklungen wurden in einer Vergleichsgruppe ohne Wachstumshormongabe nicht beobachtet.

Eine besonders schwere Konsequenz des Knochenverlustes stellt die Fraktur und hier insbesondere die Wirbelkörperfraktur dar, die vor allem unter Glucocorticoidgabe auftritt. In einer prospektiven Studie an Patienten mit rheumatologischer Grunderkrankung, die eine Therapie mit Glucocorticoiden begannen, konnte gezeigt werden, dass diese Frakturen in einem relevanten Prozentsatz auftreten und zwar in Lokalisationen, die spezifisch für das Kindesalter sind. Die Hälfte dieser Frakturen ist asymptomatisch und ein klinisches Monitoring ist somit essentiell. Prädiktoren sind insbesondere eine Abnahme der Knochenmasse und vorbestehende Wirbelkörperfrakturen.

Eine neue Methode zur Beeinflussung der Muskelfunktion und auch der Knochenmasse ist

die Ganzkörpervibration. Diese Methode ist bisher aber vor allem bei Gesunden untersucht worden. Vor dem Hintergrund des Knochen- und Muskelverlustes bei chronischen Krankheiten wurde die Anwendbarkeit der Methodik bei einer Gruppe von relativ kranken Patienten mit Cystischer Fibrose untersucht. Es zeigte sich, dass die Ganzkörpervibration auch von Patienten mit erheblicher Morbidität bei Cystischer Fibrose gut toleriert wird. In zukünftigen Studien wird es schließlich wichtig sein, die Frage des Muskelverlustes und damit der Muskelfunktion detaillierter zu untersuchen. Dies kann dann helfen, entsprechende Interventionen zugunsten einer Verbesserung der Muskelfunktion evidenzbasiert einzuleiten. Unsere Studie zur Reliabilität der Messungen zeigt, dass die Leonardo-Mechanographie eine sehr detaillierte, präzise und verlässliche Methode zur Muskelfunktionsmessung ist, die auch im Kindesalter gut anwendbar ist.

Literaturangaben

- 1) Pehmeueller PH, Cassidy JT, Allen SH, Hillman LS. Bone mineralization and bone mineral metabolism in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 746-57.
- 2) Kotaniemi A, Savolainen A, Kroger H, Kautiainen H, Isomaki H. Development of bone mineral density at the lumbar spine and femoral neck in juvenile chronic arthritis – a prospective one year follow up study. *J Rheumatol* 1998; 25:2450-5.
- 3) Kotaniemi A, Savolainen A, Kroger H, Kautiainen H, Isomaki H. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 19-26.
- 4) Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU). 1: Redefining Wolf's law: The bone modeling problem. *Anat Rec* 1990; 226: 403-13.
- 5) Frost HM. Skeletal structural adaptations to mechanical usage (SATMU). 1: Redefining Wolf's law: The remodeling problem. *Anat Rec* 1990; 226: 414-22.
- 6) Baron RE (1990). Anatomy and ultrastructure of bone; in Favus MJ (ed): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*.
- 7) Rauch F. Bone growth in length and width: the Yin and Yang of bone stability. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2005; 5:194-201.
- 8) Schönau E, Saggese G, Peter F, Baroncelli GI, Shaw NJ, Crabtree NJ, Zadik Z, Neu CM, Noordam C, Radetti G, Hochberg Z. From bone biology to bone analysis. *Horm Res* 2004; 61:257-69.
- 9) Rauch F, Schönau E. Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organisation. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1-8.
- 10) Frost HM, Schönau E. The "Muscle Bone Unit" in children and adolescents: a 2000 overview. *J Ped Endocr Metab* 2000; 13: 571-90.
- 11) Runge M, Rehfeld G, Schiessl H. Skeletal adaptations in hemiplegic patients. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2004; 4:191-6.
- 12) Schiessl H, Frost HM, Jee WSS. Perspectives: Estrogen and bone-muscle strength and mass relationships. *Bone* 1998; 22: 1-6.
- 13) Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin /RANKL/ RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292:490-95.

- 14) Yamashita T, Yao Z, Li F, Zhang Q, Badell IR, Schwarz EM, Takeshita S, Wagner EF, Noda M, Matsuo K, Xing L, Boyce BF. NF-kappaB p50 and p52 regulate receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) and tumor necrosis factor-induced osteoclast precursor differentiation by activating c-Fos and NFATc1. *J Biol Chem.* 2007; 282:18245-53.
- 15) Bennett CN, Ouyang H, Ma YL, Zeng Q, Gerin I, Sousa KM, Lane TF, Krishnan V, Hankenson KD, MacDougald OA. Wnt10b increases postnatal bone formation by enhancing osteoblast differentiation. *J Bone Miner Res.* 2007; 12:1924-32.
- 16) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-50.
- 17) Bishop N, Arundel P, Clark E, Dimitri P, Farr J, Jones G, Makitie O, Munns CF, Shaw N. Fracture Prediction and the Definition of Osteoporosis in Children and Adolescents: The ISCD 2013 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2014; 17:275-80.
- 18) Specker BL, Schönau E. Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 2005; 146: 726-31.
- 19) Kroger HPJ (1996). Measurement of bone mass and density in children. 103-108 in: Schönau E: *Pediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy.* Elsevier Science BV, Amsterdam.
- 20) De Schepper J, De Boeck H, Louis O (1996). Measurement of radial bone mineral density and cortical thickness in children by peripheral quantitative computed tomography. 135-140 in: Schönau E: *Pediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy.* Elsevier Science BV, Amsterdam.
- 21) Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, Zipf WB. Bone mass in healthy children: Measurement with quantitative DEXA. *Radiology* 1991; 179: 730-38.
- 22) Katzman D, Bachrach L, Carter D. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1332-39.
- 23) Kroger H, Kontaniemi A, Vainio P. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992; 17:75-85.
- 24) Prentice A, Parsons T, Cole T. Uncritical use of bone mineral density in absorptiometry may lead to size-related artifacts in the identification of bone mineral determinants. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 837-42.

- 25) Nevill A, Holder R, Maffulli N. Adjusting bone mass for differences in projected bone area and other confounding variables: an allometric perspective. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 703–08.
- 26) Fewtrell M S, Gordon I, Biassoni L. Dual X-ray absorptiometry (DXA) of the lumbar spine in a clinical paediatric setting: does the method of size-adjustment matter? *Bone* 2005; 37: 413–19.
- 27) Mølgaard C, Thomsen B, Prentice A. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Arch Dis Child* 1997; 15:769–75.
- 28) Budek AZ, Mark T, Michalsen KF, Mølgaard C. Tracking of size-adjusted bone mineral content and bone area in boys and girls from 10 to 17 years of age. *Osteoporos Int* 2010; 21:179-82.
- 29) Dubner SE, Shults J, Leonard MB, Zemel BS, Sembhi H, Burnham JM. Assessment of spine bone mineral density in juvenile idiopathic arthritis: impact of scan projection. *J Clin Densitom* 2008; 11: 302-8.
- 30) Schönau E, Neu CM, Beck B, Manz F, Rauch F. Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Min Res* 2002; 17:1095-101.
- 31) Rittweger J, Michaelis I, Giehl M, Wusecke P, Felsenberg D. Adjusting for the partial volume effect in cortical bone analyses of pQCT images. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2004; 4:436–41.
- 32) Hans D, Furst T, Lang T, Majumdar S, Lu Y, Genant HK (1997) How can we measure bone quality? 495-505 in: *Bailliere’s Clinical Rheumatology* Bailliere Tindall.
- 33) Tavakoli MB, Evans JA. Dependence of the velocity and attenuation of ultrasound in bone on mineral content. *Phys Med Biol* 1995; 36:1529-37.
- 34) Van Daele PLA, Burger H, De Laet CEDH, Pols HAP. Ultrasound measurement of bone. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 363-69.
- 35) Rohrschneider WK, Barkmann R, Vierling M. Pediatric reference data for quantitative ultrasound of the phalanges. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 120-25.
- 36) Fricke O, Weidler J, Tuttlewski B, Schönau E. Mechanography - a new device for the assessment of muscle function in pediatrics. *Pediatr Res* 2006; 59:46-9.
- 37) Lang I, Busche P, Rakhimi N, Rawer R, Martin DD. Mechanography in childhood: references for grip force, multiple one-leg hopping force and whole body stiffness *J Musculoskeletal Neuronal Interact* 2013; 13:227-35.

- 38) Komi P V, Bosco C. Utilization of stored elastic energy in leg extensor muscles by men and women. *Med Sci Sports* 1978; 10:261-5.
- 39) Slinde F, Suber C, Suber L, Edwén CE, Svantesson U. Test-retest reliability of three different countermovement jumping tests. *J Strength Condit Res* 2008; 22: 640-4.
- 40) Markovic G, Dizdar D, Jukic I, Cardinale M. Reliability and factorial validity of squat and countermovement jump tests. *J Strength Condit Res* 2004;18:551-5.
- 41) Veilleux L-N, Rauch F. Reproducibility of jumping mechanography in healthy children and adults. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2010; 10:256-66.
- 42) Cavagna GA. Force platforms as ergometers. *J App Physiol* 1975; 39:174-9.
- 43) Hobara H, Inoue K, Kanosue K. Effect of Hopping Frequency on Bilateral Differences in Leg Stiffness. *J Biomechanics* 2012; 45:2750-4.
- 44) Ferris DP, Farley CT. Interaction of leg stiffness and surface stiffness during human hopping. *J Appl Physiol* 1997; 82:15-22.
- 45) Manners PJ, Diepeveen DA Prevalence of juvenile chronic arthritis in a population of 12-year-old children in urban Australia. *Pediatrics* 1996; 98: 84–90.
- 46) Peterson LS, Mason T, Nelson AM, O’Fallon WM, Gabriel SE Juvenile rheumatoid arthritis in Rochester, Minnesota 1960–93. Is the epidemiology changing? *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1385–90.
- 47) Prieur AM, Le Gall E, Karman F, Edan C, Lasserre O, Goujard J. Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France. Comparison of data obtained from two different regions. *Clin Exp Rheumatol* 1987; 5:217–23.
- 48) Pruunsild C, Uibo K, Liivamägi H, Tarraste S, Talvik T, Pelkonen P Incidence of juvenile idiopathic arthritis in children in Estonia: a prospective population-based study. *Scand J Rheumatol* 2007; 36:7–13.
- 49) Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, He X, Maldonado-Cocco J, Orozco-Alcala J, Prieur AM, Suarez-Almazor ME, Woo P. International League of Associations for Rheumatology International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton. *J Rheumatol* 2001; 31: 390–2.
- 50) Minden K, Niewerth M, Listing J, Biedermann T, Bollow M, Schontube M, Zink A. Long-term outcome in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2392–401.
- 51) Oen K, Duffy CM, Tse SM, Ramsey S, Ellsworth J, Chédeville G, Chetaille AL, Saint-Cyr C, Cabral DA, Spiegel LR, Schneider R, Lang B, Huber AM, Dancey P,

- Silverman E, Rosenberg AM, Cameron B, Johnson N, Dorval J, Scuccimarri R, Campillo S, Petty RE, Duffy KN, Boire G, Haddad E, Houghton K, Laxer R, Turvey SE, Miettunen P, Gross K, Guzman J, Benseler S, Feldman BM, Espinosa V, Yeung RS, Tucker L. Early outcomes and improvement of patients with juvenile idiopathic arthritis enrolled in a Canadian multicenter inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62: 527–36.
- 52) Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361: 681-89.
- 53) Laursen EM, Molgaard C, Michaelsen KF, Koch C, Müller J. Bone mineral status in 134 patients with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1999; 81: 235-40.
- 54) Sood M, Hambleton G, Super M, Fraser WD, Adams JE, Mughal MZ. Bone status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 84:516-20.
- 55) Sood M, Adams JE, Mughal MZ. Lean body mass in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2003; 88: 836-37.
- 56) Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber C, Gill GJ, Dawson S, Barr RD. Altered mineral metabolism and bone mass in children during treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1774-83.
- 57) Trapani S, Civinini R, Ermini M, Paci E, Falcini F. Osteoporosis in juvenile systemic lupus erythematosus: a longitudinal study on the effect of steroids on bone mineral density. *Rheumatol Int* 1998;18:45-9.
- 58) Lettgen B, Jeken C, Reiners C Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 8:667-70.
- 59) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102:274-82.
- 60) Reid IR Glucocorticoid effects on bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1860-2.
- 61) Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB. Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3066-72.
- 62) Kotaniemi A, Savolainen A, Kroger H, Kautiainen H, Isomaki H. Weight-bearing physical activity, calcium intake, systemic glucocorticoids, chronic inflammation, and body constitution as determinants of lumbar and femoral bone mineral in juvenile chronic arthritis. *Scand J Rheumatol* 1999; 28: 19-26.
- 63) Tenbrock K, Kruppa S, Mokov E, Querfeld U, Michalk D, Schönau E. Analysis of

- muscle strength and bone structure in children with renal disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14: 669-72.
- 64) Simon D, Fernando C, Czernichow P, Prieur AM. Linear growth and final height in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis treated with longterm glucocorticoids. *J Rheumatol* 2002; 29: 1296–1300.
- 65) Still GF. On a form of chronic joint disease in children. *Am J Dis Child* 1978; 132: 195–200 [reprinted from *Medico-Chirurgical Transactions*, 1897, vol 80].
- 66) Ansell BM, Bywaters EG. Growth in Still's disease. *Ann Rheum Dis* 1956; 15: 295–319.
- 67) Polito C, Strano CG, Olivieri AN, Alessio M, Iammarrone CS, Todisco N, Papale MR. Growth retardation in non-steroid treated juvenile rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol* 1997; 26: 99–103.
- 68) Liem JJ, Rosenberg AM. Growth pattern in juvenile rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 663–68.
- 69) Zak M, Müller J, Karup Pedersen F. Final height, armspan, subischial leg length and body proportions in juvenile chronic arthritis. A long-term follow-up study. *Horm Res* 1999; 52: 80–85.
- 70) Rittweger J, Beller G, Felsenberg D. Acute physiological effects of exhaustive whole-body vibration exercise in man. *Clin Physiol* 2000; 20:134-42.
- 71) Rubin C, Xu G, Judex S. The anabolic activity of bone tissue, suppressed by disuse, is normalized by brief exposure to extremely low-magnitude mechanical stimuli. *FASEB J* 2001; 15: 2225-29.
- 72) Rubin C, Turner S, Bain S, Mallinckrodt C, MacLeod K. Low mechanical signals strengthen long bones. *Nature* 2001; 412: 603-4.
- 73) Bosco C, Colli R, Intorini E, Cardinale M, Iacovelli M, Tihanyi J, v Duvillard S, Viru A. Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure. *Clin Physiol* 1999; 19: 183-87.
- 74) Ward K, Alsop C, Caulton J, Rubin C, Adams J, Mughal Z. Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 360-69.
- 75) Runge M, Rehfeld G, Resnicek E. Balance training and exercise in geriatric patients. *J Musculoskel Interact* 2000; 1: 54-8.
- 76) Verschueren S, Roelants M, Delecluse Ch, Swinnen S, Vanderschueren D, Boonen S. Effect of 6-month whole body vibration training on hip density, muscle strength,

- and postural control in postmenopausal women: a randomised controlled pilot study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 352-59.
- 77) Crevenna R, Fialka-Moser V, Rödler S, Keilani M, Zöch C, Nuhr M, Quittan M, Wolzt M. Safety of whole-body vibration exercise for heart transplant recipients. *Phys Med Rehab Kuror* 2003; 13: 1-5.
- 78) Bosco C, Colli R, Introvini E, Cardinale M, Iacovelli M, Tihanyi J, v Duvillard S, Viru A. Adaptive responses of human skeletal muscle to vibration exposure. *Clin Physiol* 1999; 19: 183-87.
- 79) Kerschau-Schindl K, Grampp S, Henk C, Resch H, Preisinger E, Fialka-Moser V, Imhof H. Whole-body vibration exercise leads to alterations in muscle blood volume. *Clin Physiol* 2001; 21: 377-82.
- 80) Burnham JM, Shults J, Weinstein R. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1074–79.
- 81) Elsasser U, Wilkins B, Hesp R, Thurnham DI, Reeve J, Ansell BM. Bone rarefaction and crush fractures in juvenile chronic arthritis. *Arch Dis Child* 1982; 57: 377–80.
- 82) Lien G, Flato B, Haugen M, Vinje O, Sorskaar D, Dale K, Johnston V, Egeland T, Forre O. Frequency of osteopenia in adolescents with early-onset juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2214–23.
- 83) Scheunemann I, Dannecker GE, Roth J. Phalangeal bone ultrasound is of limited value in patients with juvenile idiopathic arthritis *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 1125-8.
- 84) C.F. Njeh, A. Richards, C.M. Boivin, D. Hans, T. Furst, H.K. Genant. Factors influencing the speed of sound through the proximal phalanges *J. Clin. Densitom.* 1999; 2: 241–49.
- 85) F. Falcini, G. Bindi, M. Ermini, F. Galluzzi, G. Poggi, S. Rossi. Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporotic risk in children with chronic rheumatic diseases *Calcif. Tissue Int.* 2000; 67: 19–23.
- 86) Kutilek S, Bayer M, Dolezalova P, Nemcova D. Quantitative ultrasonometry of the calcaneus in children with juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006; 45:1273-5.
- 87) Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick H, Borte M. Diagnose,

- Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei juvenile idiopathischer Arthritis *Z Rheumatol* 2007; 66: 434–440.
- 88) Roth J, Bechtold S, Borte G, Dressler F, Girschick H, Borte M. Osteoporosis in juvenile idiopathic arthritis- a practical approach to diagnosis and therapy *Eur J Pediatr* 2007; 166: 775–84.
- 89) Baroncelli GI, Battini R, Bertelloni S, Brunori E, de Terlizzi F, Vierucci F, Cipriani P, Cioni G, Saggese G. Analysis of quantitative ultrasound graphic trace and derived variables assessed at proximal phalanges of the hand in healthy subjects and in patients with cerebral palsy or juvenile idiopathic arthritis. A pilot study. *Bone* 2010; 46: 182-9.
- 90) Pluskiewicz W, Drozdowska B, Lyssek-Boroń A, Bielecki T, Adamczyk P, Sawaryn P. Densitometric and quantitative ultrasound measurements and laboratory investigations in wheelchair-bound patients. *J Clin Densitometry* 2006; 9:78–83.
- 91) Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schönau E. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone*. 2001 Feb; 28: 227-32.
- 92) Roth J, Palm C, Scheunemann I, Ranke MB, Schweizer R, Dannecker GE. Musculoskeletal abnormalities of the forearm in patients with juvenile idiopathic arthritis relate mainly to bone geometry. *Arthritis Rheum*. 2004; 50: 1277-85.
- 93) Roth J, Linge M, Tzaribachev N, Schweizer R, Kümmerle-Deschner J. Musculoskeletal abnormalities in juvenile idiopathic arthritis- a 4-year longitudinal study. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:1180-4.
- 94) Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R Musculoskeletal and functional muscle-bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 2005; 16: 757–63.
- 95) Felin EM, Prahald S, Askew EW, Moyer-Mileur LJ. Musculoskeletal abnormalities of the tibia in juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 984–94.
- 96) Burnham JM, Shults J, Dubner SE. Bone density, structure, and strength in juvenile idiopathic arthritis: importance of disease severity and muscle deficits. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 2518–27.
- 97) Ward LM, Rauch F, Matzinger MA. Iliac bone histomorphometry in children with newly diagnosed inflammatory bowel disease. *Osteoporos Int* 2010; 21: 331–

- 37.
- 98) Tucker L, McKay H, Ward L, Guzman J, Baxter-Jones A, Oen K, Rosenberg A, Roth J, Stringer E, Yueng R, Houghton K, Macdonald H, Ehrmann Feldman D, Duffy C, and LEAP Investigators. Physical Activity in Children with Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): The LEAP (Linking Exercise, Activity and Pathophysiology in Childhood Arthritis) Study. ACR San Diego CA, Oct 25-30 2013 Arthritis and Rheumatism, Oct 2013, Vol 65 Number 10. S124.
- 99) Askari A, Vignos PJ, Jr., Moskowitz RW Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med* 1976; 61:485-92.
- 100) Leinung MC, Zimmerman D. Cushing's disease in children. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 629-39.
- 101) Henderson NK, Sambrook PN, Kelly PJ, Macdonald P, Keogh AM, Spratt P, Eisman JA. Bone mineral loss and recovery after cardiac transplantation. *Lancet* 1995; 346: 905.
- 102) LoCascio V, Ballanti P, Milani S, Bertoldo F, LoCascio C, Zanolin EM, Bonucci E. A histomorphometric long-term longitudinal study of trabecular bone loss in glucocorticoid-treated patients: prednisone versus deflazacort. *Calcif Tissue Int* 1998; 62:199-204.
- 103) Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA. Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 1993; 119: 963-8.
- 104) Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Respir J* 1993; 6: 116-9.
- 105) Gafni RI, McCarthy EF, Hatcher T, Meyers JL, Inoue N, Reddy C, Weise M, Barnes KM, Abad V, Baron J. Recovery from osteoporosis through skeletal growth: early bone mass acquisition has little effect on adult bone density. *Faseb J* 2002; 16: 736-8.
- 106) Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH. Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 322-6.
- 107) Nakhla M, Scuccimarri R, Duffy KN. Prevalence of vertebral fractures in children with chronic rheumatic diseases at risk for osteopenia. *J Pediatr* 2009; 154: 438-43.

- 108) Markula-Patjas KP, Valta HL, Kerttula LI. Prevalence of vertebral compression fractures and associated factors in children and adolescents with severe juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol* 2012; 39: 365–73.
- 109) Rodd C, Lang B, Ramsay T. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012; 64: 122–31.
- 110) Roth J, Ma J, Cabral D, Dent P, Ellsworth J, Huber A, Houghton K, Jurencak R, Lang B, Larche M, Leblanc C, Lentle B, Maltzinger M, Miettunen P, Oen K, Saint-Cyr C, Scuccimarri R, Shenouda N, Ward L and the Canadian STOPP Consortium. Vertebral Fractures in the 3 Year Period Following Steroid Initiation Among Children with Chronic Illnesses. Oral Presentation, ACR San Diego CA, Oct 25-30 2013. *Arthritis and Rheumatism*, Oct 2013, Vol 65 Number 10. S370.
- 111) Tynjälä P, Lahdenne P, Vähäsalo P et al. Impact of anti-TNF treatment on growth in severe juvenile idiopathic arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1044-49.
- 112) Roth J, Duffy C, Bennett T, Erlandson M, Gibbon M, Macdonald H, Race D, Ward L, Tucker L. Inter-Rater Reliability of Jumping Mechanography in Healthy Children and Adults. ACR San Diego CA, Oct 25-30 2013. *Arthritis and Rheumatism*, Oct 2013, Vol 65 Number 10. S932.
- 113) Casartelli N, Müller R, Maffiuletti NA. Validity and reliability of the Myotest accelerometric system for the assessment of vertical jump height. *J Strength Condit Res* 2010; 24: 3186–93.
- 114) Glatthorn JF, Gouge S, Nussbaumer S, Stauffacher S, Impellizzeri FM, Maffiuletti NA. Validity and reliability of Optojump photoelectric cells for estimating vertical jump height. *J J Strength Condit Res* 2011; 25: 556–60.

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die meine persönliche und berufliche Entwicklung unterstützt, mein Interesse an der Thematik geweckt, mich in die Methodik wissenschaftlichen Arbeitens eingeführt und mich bei den hier zusammengefassten Arbeiten direkt unterstützt haben.

An erster Stelle gebührt deshalb meinen Eltern Dank, die mich stets in meiner persönlichen und beruflichen Entwicklung unterstützt haben und die mich gelehrt haben, Dinge aus verschiedenen und neuen Blickwinkeln zu betrachten.

Herrn Professor Dr. med. Günther Dannecker gebührt Dank als Mentor und für meine Ausbildung zum Kinderarzt und Kinderrheumatologen sowie die Einführung in das wissenschaftliche Arbeiten.

Frau Professor Dr. med. Annette Grüters-Kieslich, Herrn Professor Dr. med. Ulrich Wahn und Herrn Dr. med. Rolf Keitzer, sowie allen Mitarbeitern des SPZ Charite Virchow Klinikum für die Möglichkeit, mich an der Charite ausschliesslich auf das Fach Kinderrheumatologie zu fokussieren und in einem aussergewöhnlichen persönlichen und beruflichen Umfeld zu arbeiten.

Allen Kollegen, Doktoranden und Patienten, die diese Arbeiten begleitet und ermöglicht haben. Durch diese Zusammenarbeit empfand ich die Studien nie als „Arbeit“ im eigentlichen Sinne sondern eher als die gemeinsame Suche nach besseren Antworten auf relevante Fragen hinsichtlich des Wohls unserer Patienten.

Schliesslich meiner Frau Sonja und den Kindern Mathis und Antonia, für ihre Liebe und dafür, dass sie aktiv als Probanden an manchen meiner Studien mitgewirkt haben, meinen Blick andererseits immer wieder auf die wesentlichen Dinge des Lebens lenken und mir ein Zuhause geben, in Tübingen, in Berlin und jetzt in Ottawa.

Erklärung

§4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité Berlin

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wird bzw. wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/ Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden.
- Mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

19. Juli 2014

.....

Dr. med. Johannes Roth