

## **Auswirkungen einer intrazerebralen Applikation von Leptin auf die mechanischen Eigenschaften des Knochens beim Schaf**

Susanne Tröster, 2007

Pferdeklinik

[gschmid@vetclinics.unizh.ch](mailto:gschmid@vetclinics.unizh.ch)

Zusammenfassung deutsch

Hintergrund: Neben seinen Auswirkungen auf den Energiehaushalt und Fertilität beeinflusst Leptin den Knochenstoffwechsel und damit die Knochendichte. Leptin-defiziente Mäuse zeigen eine erhöhte Knochendichte und die intra-zerebrale Injektion von Leptin hemmt über einen hypothalamischen Regelkreis die Knochenbildung und kann somit die Knochendichte reduzieren. Demografische Veränderungen in westlichen Ländern führen zu einer zunehmenden Bedeutung von Osteoporose und assoziierte Frakturen. Für die Evaluation neuer Therapiemethoden besteht ein großer Bedarf an Tiermodellen für Osteoporose und das Schaf bietet sich aufgrund der Körpergröße und Haltungsbedingungen als Großtiermodell an.

Die vorliegende Studie untersucht die Auswirkungen einer intra-zerebralen Injektion von Leptin auf die Dichte und biomechanischen Eigenschaften des Knochens bei Schafen.

Methoden: Die Studie wurde mit 26 Schafen der Rasse Corriedale in Werribee, Australien, über einen Zeitraum von maximal 25 Wochen durchgeführt. Dafür wurden die Schafe in folgende 5 Gruppen aufgeteilt:

1. Kontrollgruppe (n=10),
2. Gruppe, in der das Leptin in den lateralen Ventrikel appliziert wurde (n=3),
3. Gruppe, in der das Leptin in den 3. Ventrikel appliziert wurde (n=2),
4. Zusätzliche Gruppe, in der das Leptin modifiziert in den lateralen Ventrikel appliziert wurde (n=5),
5. Gruppe, in der artifizielles CSF appliziert wurde (n=6).

Bei allen Schafen in den Behandlungsgruppen 2.-5. wurde eine Ovariectomie durchgeführt. Die Applikation von Leptin erfolgte über einen implantierten Katheter im dritten bzw. lateralen Ventrikel. Während des Versuchs wurde bei den Schafen in regelmässigen Abständen das Körpergewicht gemessen und anhand DEXA Messungen die Knochenmineraldichte bestimmt.

Nach Euthanasie wurden die Knochen (Tibia, L6) zur Analyse der Knochenstruktur mittels pQCT und Bestimmung der biomechanischen Eigenschaften mit Hilfe von biomechanischen Tests (Kompressionstest, 4-Punkt-Biegung und Torsionstest) entnommen.

Resultate: Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 5 Gruppen hinsichtlich der Knochendichte im Lendenwirbel 6 und der Tibia. Auch die Ergebnisse der biomechanischen Testung, Kompressionstest der L6, 4 Punkt Biegung und Torsionstest der Tibiae, zeigen keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

Interpretation: Mit der gewählten Methode der Leptininjektion konnte keine signifikante Abnahme der Knochendichte oder der mechanischen Eigenschaften erreicht werden. Die intra-ventrikuläre Applikation von Leptin ist zusammen mit einer Ovariectomie nicht in der Lage, bei Schafen Osteoporose zu induzieren. Die Reduktion der Knochendichte nach intra-cerebraler Leptingabe bei Mäusen kann somit nicht auf das Schaf übertragen werden.

### **Effects of intracerebral application of leptin on the biomechanical characteristics of bone in sheep**

Summary in English

Background: Besides its effects on energy intake, energy expenditure and fertility leptin also influences bone metabolism and therefore bone mineral density. Leptin-deficient mice show increased bone mineral density and the intracerebral injection of Leptin inhibits, through a hypothalamic control circuit, bone remodelling and can therefore reduce bone mineral density. Demographic changes in western populations have led to an increased importance of osteoporosis and associated fractures. To evaluate new therapy models animal models for osteoporosis are in big demand. Due to its body size and husbandry the sheep may appear to be a suitable large animal model. The present study evaluates the effects of intracerebral injection of leptin on bone density and the biomechanical characteristics in sheep.

Methods: The study was carried out over a period of 25 weeks with 26 Corriedale sheep in Werribee, Australia. The sheep were divided into the 5 following groups:

1. control group (n=10)
2. group that had leptin injected into the lateral ventricle (n=3)
3. group that had leptin injected into the 3<sup>rd</sup> ventricle (n=3)
4. additional group that had leptin injected in a modified way into the lateral ventricle (n=5)
5. group that had artificial CSF injected (n=6)

All sheep in group 2-5 were ovariectomized. Leptin was injected through an implanted catheter into either the third or lateral ventricle. During the study body weight and bone mineral density measurements (DEXA measurements) were conducted on a regular basis.

After euthanasia specific bones (Tibia, L6) were collected to analyse bone structure (using a pQCT) and to determine the biomechanical characteristics with biomechanical tests (compression test, 4-point-flexion and torsion test).

Results: No significant differences within the five groups were found regarding bone mineral density in L6 and the tibia. The results of the biomechanical testing, compression test of L6, 4-point-flexion and torsion test of the tibiae, did not show any significant differences within the 5 groups.

Conclusions: Using this method of leptin application no significant decrease in bone mineral density or change in mechanical characteristics were detected. The intraventricular application of leptin in combination with ovariectomy does not induce osteoporosis in sheep. The decrease of bone mineral density after intracerebral application of leptin can therefore not be transferred from mice to sheep.