

# Inhalt

## Vorträge

### 1. Abstracts selected for oral presentation I

- V 1.1 Distinct cytomorphology of osteoclasts in osteopetrosis bone biopsies with known underlying genetic defect ..... A 4
- V 1.2 A novel method for the assessment of joint space width and subchondral bone micro architecture ..... A 4
- V 1.3 Die Regeneration großer Knochendefekte durch Implantation von BMP-7 genaktiviertem Fettgewebe ..... A 5
- V 1.4 High bone turnover is independently related with left ventricular stiffness in primary hyperparathyroidism – the EPATH Trial ..... A 5
- V 1.5 Bedeutung körperlicher Aktivität für die Handkraft älterer Männer ..... A 6
- V 1.6 Three-dimensional investigation of the relationship between orientation and microelastic properties of mineralized collagen fibrils in human cortical bone ..... A 6
- V 1.7 Register „Junge Osteoporose“ – für eine bessere Versorgung junger Osteoporose-Patienten ..... A 7
- V 1.8 Limited spatial resolution of QCT leads to substantial underestimation of treatment effects ..... A 7

### 2. Abstracts selected for oral presentation II

- V 2.1 Inzidenz von klinischen Wirbelkörperfrakturen – Altersabhängigkeit und Ursachen ..... A 8
- V 2.2 Osteoporose-Prävention und -Therapie nach Herztransplantation mit oralen Bisphosphonaten im 2-Jahres-Verlauf ..... A 8
- V 2.3 Eine prospektive klinische Studie zum Vergleich der Ergebnisse von Ballon-Kyphoplastie vs. Radiofrequenz-Kyphoplastie mit 12-monatiger Nachuntersuchung ..... A 9
- V 2.4 miR-218-Wnt signaling promotes breast cancer-induced osteolytic disease ..... A 9
- V 2.5 Systemische Osteoporose und osteoporotische Frakturen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis – Tendenzen in einem Zeitraum von 15 Jahren ..... A 10
- V 2.6 Modifizierung der DVO-Leitlinie – Einfluss auf die Indikationsstellung zur spezifischen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Rheumatoider Arthritis ..... A 10
- V 2.7 Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) ..... A 11
- V 2.8 To measure or not to measure? – Vitamin D and parathyroid hormone in patients with clinical risk factors for osteoporosis ..... A 11
- V 2.9 Early and sustained changes in bone metabolism after severe burn injury ..... A 11

### 3. Young Investigator Osteologie Symposium (YIOSS) der DAdoW

- V 3.1 EDA-Fibronektin moduliert die Osteoblastendifferenzierung in vitro und in vivo ..... A 12
- V 3.2 FGF1 und -2 verhindern das osteogene und adipogene Commitment von humanen Knochenmarkstromazellen (hBMSCs) durch den FGFR1-ERK1/2 Signalweg ..... A 12
- V 3.3 Die mesenchymale Stromazellnische im Knochenmark beeinflusst die Anzahl einwandernder Tumorzellen ..... A 13
- V 3.4 Osteoblasten modulieren die Immunantwort und somit die Leberfibrose ..... A 13

- V 3.5 Einfluss der Oberflächeneigenschaften auf die osteoklastäre Differenzierung und Resorption ..... A 14
- V 3.6 Rekonstruktion von Knochendefekten mit Calciumphosphathaltigen Biomaterialien ..... A 14
- V 3.7 Spektrum und klinische Wertigkeit der DXA bei erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie ..... A 15

### 4. Forum Junge Wissenschaft der DGO

- V 4.1 Die hepatische Osteodystrophie kann durch eine Integrin-Modulation im Mausmodell verhindert werden ..... A 15
- V 4.2 Die Rho GTPasen Cdc42 und Rac1 modulieren die Transdifferenzierung von Osteoblasten zu Adipozyten im Knochenmark ..... A 16
- V 4.3 Activation of mechanosensitive pathway in C2C12 cells by Focused Low-Intensity Pulsed Ultrasound (FLIPUS): role in bone regeneration ..... A 16
- V 4.4 FZD5 and RYK, but not ROR2 mediate the anti-tumor effects of WNT5A on prostate cancer cells ..... A 17
- V 4.5 Die Endothelzellbarriere im Knochenmark beeinflusst die Einwanderung von Tumorzellen in das Knochenmark ..... A 17

### 5. DGO: Imaging – Osteotechnology

- V 5.1 Alendronsäure verbessert Knochenqualität durch Veränderung der vertebralen anterioren Mikrostruktur ..... A 17
- V 5.2 TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and similarly aged men with low traumatic fractures .... A 18
- V 5.3 Discrimination of vertebral fractures by peripheral cortical bone ultrasound ..... A 18
- V 5.4 Calibration of micro-CT cortical bone BMD with porosity and stiffness from registered scanning acoustic microscopy images ..... A 19

## Poster

### 1. Sekundäre Osteopathien und seltene Knochenkrankungen

- P 01 Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery ..... A 21
- P 02 Strategies for the reduction of loss of bone and body lean mass after bariatric surgery ..... A 21
- P 03 Spezifische miRNAs für Knochenmineralisierung und Kalzifizierung in Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Nierentransplantation ..... A 21
- P 04 Lipid and iron metabolism were identified by Transcriptom and Proteom analysis to be linked to osteoporosis in Crohn's disease patients ..... A 22
- P 05 Follow-up bei drei Patientinnen mit Parathyreoideakarzinom ... A 22
- P 06 Hypophosphatämische Osteomalazie – eine interessante Fallvorstellung ..... A 23
- P 07 Einfluss von Ganzkörper-Elektromyostimulation auf die „Sarcopenic Obesity“ bei über 70-jährigen, selbstständig lebenden Frauen – die FORMOsA-Studie ..... A 23
- P 08 Sarkopenie und Frailty – Bedeutung und Prädiktion in der Hausarztpraxis ..... A 23
- P 09 Systemische Mastozytose als Ursache der sekundären Osteoporose ..... A 24
- P 10 Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone ..... A 24

**2. Osteoporose**

P 11	Schwangerschaftsosteoporose – klinische Präsentation und Management bei drei Patientinnen .....	A 25
P 12	Biomechanik der Schmerzlinderung durch Physiotherapie bei Osteoporose .....	A 25
P 13	Einfluss des Patientenalters und der Frakturintensität auf das Bewusstsein einer Osteoporose .....	A 25
P 14	Einfluss von Risikofaktoren und der Bereitschaft für Screening-Programme auf das Bewusstsein einer Osteoporose-Diagnostik .....	A 26
P 15	Sternumfraktur bei Osteoporose .....	A 27
P 16	Depression und Osteoporose – Risikofaktor und Krankheitsfolge .....	A 27
P 17	Die Anwendung des 3D-Druckers bei Osteoporose – eine Entscheidungshilfe bei Deformierungen der Wirbelsäule? .....	A 27
P 18	Charakterisierung und Vergleich mesenchymaler Stammzellen von osteoporotischen und nichtosteoporotischen Spendern .....	A 28

**3. Bildgebung, Diagnostik und Messverfahren**

P 19	FRAX®-Risikoerhebung im geriatrischen Kollektiv mit oder ohne T-Score .....	A 28
P 20	Evaluierung der gesunden Referenzkurven für den Metacarpal Index anhand Etablierung einer neuen voll digitalisierten Knochenstrukturanalysetechnik .....	A 29
P 21	Development of a strongly simplified method for determination of bone quality within joint near regions of long bones .....	A 29
P 22	Densitometrie bei Silver Russel Syndrom .....	A 29
P 23	Wie wichtig ist die Knochendichte in der Endoprothetik? .....	A 30
P 24	Investigations on different histological and biochemical parameters of bone metabolism in a series of human serum and bone samples .....	A 30
P 25	Messung kortikaler Schallgeschwindigkeit und Anisotropie mithilfe eines neuen Ultraschallsensors – erste Testergebnisse an anisotropen Platten .....	A 31

**4. Frakturen, Kyphoplastie**

P 26	Inzidenz und Komplikationen osteoporotischer Frakturen in Jena/Thüringen .....	A 31
P 27	Protonenpumpen-Inhibitoren und Mortalität nach Hüftfraktur in Österreich .....	A 31
P 28	Kyphoplastie bei Hochbetagten – Fluch oder Segen? .....	A 32
P 29	Vergleich von PMMA und Silikon als Augmentationsmaterialien bei Ballon-Kyphoplastie .....	A 32
P 30	Entwicklung von Inzidenz und Anzahl der Hüftfrakturen in den Bundesländern Deutschlands von 2000 bis 2013 .....	A 33
P 31	Erster Fraktur Liaison Service in Deutschland .....	A 33
P 32	In-vitro-Modellierung der initialen Phase der Frakturheilung – Generierung der ersten Bausteine .....	A 33
P 33	Sekundäre Frakturprävention mit Maß – reduziert den „Versorgungsgap“ auf ein erträgliches Maß! .....	A 34
P 34	57-jährige Patientin mit therapierefraktärer Osteoporose und progredienten Wirbelkörperfrakturen .....	A 34

**5. Medikamentöse Therapie und Freie Themen I**

P 35	Effects of mineralocorticoid receptor antagonism on markers of bone turnover in patients with primary hyperparathyroidism – the EPATH Trial .....	A 35
P 36	Erfolgreiche Parathormontherapie von aseptischen Pseudarthrosen .....	A 35
P 37	Hypoparathyreoidismus – retrospektive Beobachtungsstudie ....	A 35
P 38	Eine Osteoprotektion mit Ibandronat kann die negativen Effekte von Docetaxel am Knochen in einem Tiermodell verhindern .....	A 36
P 39	The functional polymorphism of ALPL gene rs1256348 is not associated with alkaline phosphatases and bone mineral density .....	A 36
P 40	Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in relation to bone markers and density in a large osteoarthritis cohort .....	A 37
P 41	Programm „Trittsicher durchs Leben“ .....	A 37
P 42	In-vitro-Untersuchung zur elektrischen Stimulation primärer humaner Osteoblasten .....	A 37

**6. Freie Themen II**

P 44	Marker des Knochenstoffwechsels in einem Kokultursystem aus Osteoblasten und Makrophagen bei osteolytischen Bedingungen und deren Behandlung mit CGRP .....	A 38
P 45	Transgene expression by Dmp1 promoter fragments occurs in various organs .....	A 38
P 46	Morphological similarity between the SOST knockout mouse model and Sclerosteosis in humans .....	A 39
P 47	Calcitonin und CGRP regulieren LPS-induzierte inflammatorische Reaktionen in THP-1-Makrophagen über bislang unbekannte Mechanismen .....	A 39
P 48	12-Monats-Ergebnisse einer minimal-invasiven operativen Methode zur Versteifung des Iliosakralgelenks .....	A 40
P 49	Das Kalzium-Rätsel und seine Lösung .....	A 40
P 50	Einfluss von Bewegung und basischer Ernährung auf den Knochenstoffwechsel .....	A 40
P 51	Retrospektive Erfassung des funktionellen und radiologischen Outcome nach invasiver Behandlung der aseptischen Hüftkopfnekrose .....	A 41
P 52	Einfluss von Metallionen und Metallpartikeln aus CoCr28Mo6 auf die Neusynthese der knöchernen Extrazellulärmatrix .....	A 41

**7. Vitamin D**

P 53	Loss of the vitamin D receptor promotes human breast cancer metastasis to bone .....	A 42
P 54	Serum vitamin D and key regulators of bone turnover during pregnancy .....	A 42
P 55	Is there an association between serum 25-OH-D levels and hospital length of stay in orthopaedic patients? .....	A 42
P 56	Prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone metastases and multiple myeloma .....	A 43
P 57	Die Prävalenz von Vitamin D Mangel in der elektiven Wirbelsäulenchirurgie – eine Drei-Kliniken-Studie .....	A 43
P 58	Sekundärer Hyperparathyreoidismus und erhöhter Knochenumbau bei Patienten mit 25(OH)-Vitamin D-Serumspiegeln $\geq 50$ nmol/l .....	A 44
P 59	Osteologisches Labor – wie stabil sind unsere Parameter? .....	A 44
P 60	Bedeutung des Vitamin D Mangels bei Patienten einer städtischen allgemeinmedizinischen Praxis .....	A 44

# VORTRÄGE

## 1. Abstracts selected for oral presentation I

### V 1.1 Distinct cytomorphology of osteoclasts in osteopetrosis bone biopsies with known underlying genetic defect

Jozef Zustin<sup>1</sup>, Florian Barvencik<sup>2</sup>, Roman Crazzolara<sup>3</sup>, Timo Beil<sup>2</sup>, Thorsten Schinke<sup>2</sup>, Ansgar Schulz<sup>6</sup>, Michael Amling<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UKE Hamburg-Eppendorf, Institut für Pathologie, Hamburg; <sup>2</sup>UKE Hamburg-Eppendorf, Institut für Osteologie und Biomechanik, Hamburg; <sup>3</sup>Universität Innsbruck, Innsbruck; <sup>4</sup>Universität Ulm, Ulm

**Introduction:** Although important progress has been made in understanding the molecular mechanisms underlying development of osteopetrosis, histopathological analyses of bone biopsies from patients with osteopetrosis are exceptional rare. Herein, we present our experience with microscopic findings in five clinical cases of osteopetrosis.

**Methods:** Immediately after the needle biopsy, the bone tissues were embedded in methyl-methacrylate without previous decalcification and stained with Goldner trichrome, toluidine blue, Prussian blue and tartrate-resistant acid phosphatase staining methods.

**Results:** Genetic analysis revealed each TNFRSF11A, CLCN7 and KINDLIN-III-mutation in one case, and TCIRG1 mutation in two patients. Although the first specimen belonged to the group of osteoclast-poor osteopetroses, the remaining cases were rich in osteoclasts. The case with CLCN7 mutation showed substantial thickened bone trabeculae with broad remnants of mineralized cartilage covered by enlarged osteoclasts. The case with KINDLIN-III mutation showed increased bone volume associated with numerous enlarged osteoclasts. Due to defective attachment of osteoclasts on the trabecular surface, the bone-eating cells were partly detached from the trabecular surface and enlarged to the grade known from some giant cell tumours. TCIRG1 cases could

be best characterised as osteopetromalacia due to increased volume of non-mineralised osteoid tissue.

**Discussion:** Even though microscopic osteopathological analyses of human bone biopsies performed in infants and children suffering from osteopetrosis are exceptionally rarely being performed, they can add important information about distinct morphological patterns linked with specific mutations and thus help to our understanding of bone biology and influence the therapy of more frequent skeletal diseases as well.

**Keywords:** skeletal rare disease, osteopetrosis, osteopetromalacia, bone biopsy

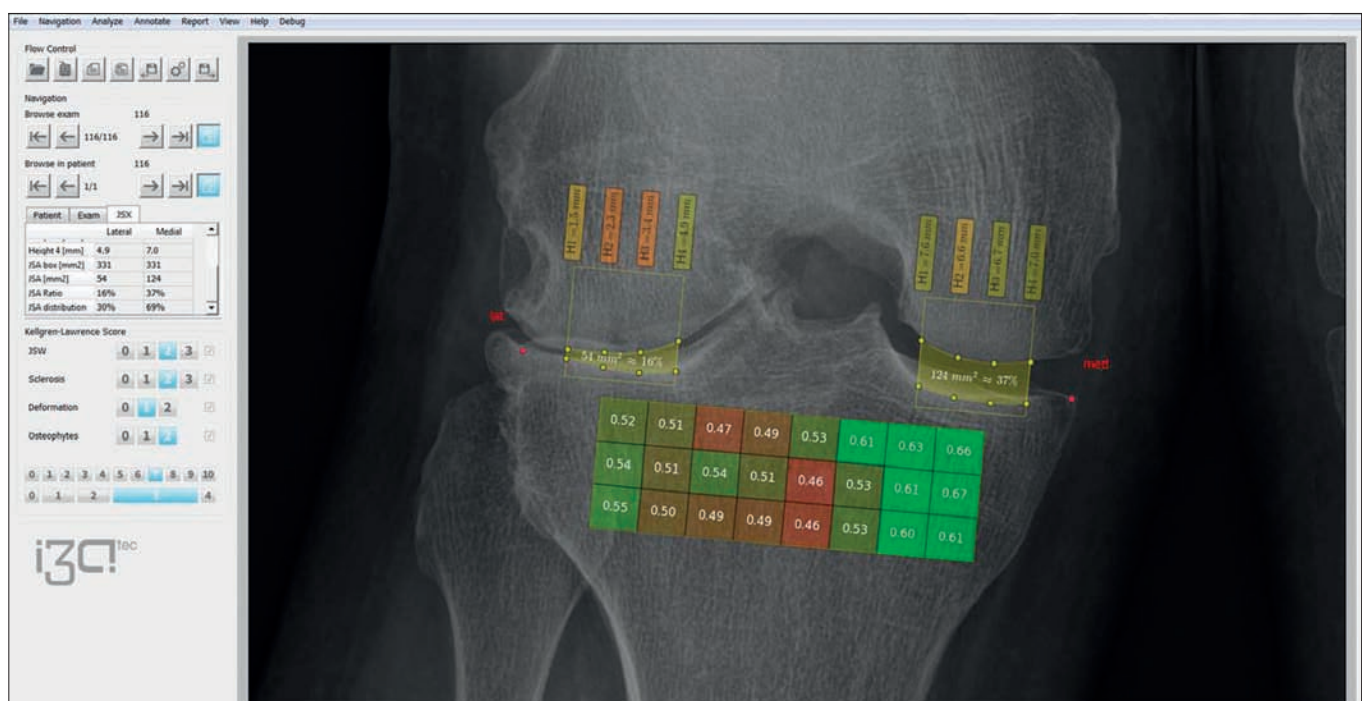
**Korrespondenzadresse:** Jozef Zustin, UKE Hamburg-Eppendorf, Institut für Pathologie, Martinistr. 52, 20246 Hamburg, Deutschland, E-Mail: j.zustin@uke.uni-hamburg.de

### V 1.2 A novel method for the assessment of joint space width and subchondral bone micro architecture

Richard Ljuhar<sup>1</sup>, Hans Peter Dimai<sup>2</sup>, Astrid Fahrleitner-Pammer<sup>2</sup>, Davul Ljuhar<sup>3</sup>, Benjamin Norman<sup>4</sup>, Jiri Hladuvka<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Technische Universität Wien/Braincon Technologies, Wien; <sup>2</sup>Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Graz; <sup>3</sup>Braincon Technologies, Wien; <sup>4</sup>Braincon Technologies, Wien; <sup>5</sup>VrVis Competence Center for Visual Computing, Wien

**Introduction:** OBJECTIVE: Assessment of osteoarthritis (OA) of the knee usually involves AP and lateral radiographs to evaluate medial and lateral joint spaces, but perspective errors and low reproducibility are limiting factors. In addition to joint space width, subchondral bone area may provide important information on the status of OA. However, no adequate standard has been developed so far to quantify subchondral changes. The method described here combines assessment of joint space width (JSW) and texture analysis of the adjacent subchondral bone micro architecture to discriminate between patients with and without OA.



Zu V 1.2



**Methods:** The study included 274 standardized knee radiographs from 110 patients with OA, and 164 controls. Knee joint space analysis was performed at the medial and lateral compartment, applying an entropy based algorithm for automated detection of critical landmarks and joint space contour. Furthermore, subchondral bone micro architecture was assessed by using fractal analysis at predefined regions of the proximal tibia. A matrix of 3x8 ROIs was used to gain sufficient textural information (Fig.). Self-similarity of the texture, reflecting 2D projection of the 3D trabecular structure, has been used to calculate the Bone Structure Value (BSV) which provides indirect information on bone quality.

**Results:** Comparing mean BSVs of the control and the OA group of selected 89 female patients, a statistical significant deviation of 7.04% ( $p < 0.01$ ) in mean values was determined with an odds-ratio of 2.89 (95% CI, 1.2-6.89). A combination of JSW & BSV showed a further increase in discriminative power between the controls and OA patients. Differences in BSV were found between left/right knee and male/female. Furthermore, a rising BMI was identified to be linked to lower BSV values.

**Discussion:** The novel method described here is sufficient to discriminate between subjects with and without OA. Furthermore, fractal analysis alone may provide information on bone quality aspects. Future work should therefore focus on the potential role of bone micro architecture algorithms to serve as a fracture risk assessment tool. Such algorithms could serve as early disease predictor of not just OA but also additional degenerative bone diseases like osteoporosis.

**Keywords:** osteoarthritis assessment, osteoporosis assessment, bone micro architecture, Knochen-Mikroarchitektur, textur algorithms, fracture risk predictors

**Korrespondenzadresse:** Richard Ljuhar, Technische Universität Wien/Braincon Technologies, Grinzing Allee 5, 1190 Wien, Österreich, E-Mail: rljuhar@gmail.com

**Conflict of interest:** I am working as Research and Development Manager for Braincon Technologies.

### V 1.3 Die Regeneration großer Knochendefekte durch Implantation von BMP-7 genaktiviertem Fettgewebe

Volker Betz<sup>1</sup>, Oliver Betz<sup>2</sup>, Tom Rosin<sup>1</sup>, Peter Augat<sup>3</sup>, Volkmar Jansson<sup>2</sup>, Peter Müller<sup>2</sup>, Stefan Rammelt<sup>1</sup>, Hans Zwipp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Uniklinikum Dresden, Klinik für Unfallchirurgie, Dresden; <sup>2</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Orthopädie, Labor für Biomechanik und experimentelle Orthopädie, München; <sup>3</sup>BG Unfallklinik Murnau, Institut für Biomechanik, Murnau

**Einleitung:** Die Regeneration großer Knochendefekte stellt ein klinisches Problem dar, insbesondere bei älteren Patienten, die an Osteoporose oder/und Diabetes leiden. Konventionelle (Stamm-)Zelltherapien zur Knochenreparatur sind häufig zwar wissenschaftlich interessant, jedoch durch das Entnehmen, Isolieren, Hochzüchten und Re-Implantieren der Zellen sehr zeitaufwendig und teuer. Dies steht einer breiten klinischen Anwendung im Wege. Daher untersucht diese Grundlagenstudie die Verwendung von genaktiviertem Fettgewebe, welches Patienten zukünftig innerhalb nur einer Operation entnommen, aktiviert und in einen Knochendefekt re-implantiert werden könnte. Das regenerative Potential von adenoviral Bone Morphogenetic Protein - 7 (BMP-7) transduzierten Fettgewebestücken sollte in einem etablierten Femurdefektmodell in Ratten evaluiert werden.

**Methode:** 5 mm große segmentale Knochendefekte (kritische Größe) wurden in den rechten Femora von 23 männlichen, genetisch identischen Fischer 344 Ratten geschaffen. Fettgewebe wurde von subkutanem Fettdepot an den Hinterläufen zweier Spenderratten entnommen und in kleine Stücke einer standardisierten Größe zerteilt. Es erfolgte keine Zellisolierung. Die Knochendefekte erhielten entweder nicht-modifizierte Fettgewebeatplantate (Kontrollgruppe) oder adenoviral BMP-7 transduzierte Fettimplantate (Behandlungsgruppe). Die Heilung der Rattenfemora wurde 6 Wochen nach der Implantation des Fettgewebes durch Röntgenbilder, Computertomographie ( $\mu$ CT) und Histologie untersucht.

**Ergebnisse:** Röntgenbilder,  $\mu$ CT-Untersuchungen und die Gewebeschnitte zeigten, dass es zu einer deutlichen Knochenbildung in 6 von 10 Ratten kam, die mit BMP-7 aktivierten Fettimplantaten behandelt wurden. Zwei dieser Defekte waren komplett knöchern durchbaut. Im Gegensatz dazu zeigte die Kontrollgruppe keinerlei knöcherne Heilung. Die Implantation von BMP-7 genaktiviertem Fett führte zu einem signifikant höheren Knochenvolumen ( $11.18 \pm 9.48 \text{ mm}^3$ ) als die Implantation von nicht-modifiziertem Fett ( $3.19 \pm 1.68 \text{ mm}^3$ ) ( $p = 0.008$ ). Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich zwischen den Femora der Behandlungsgruppe und gesunden, kontralateralen Femora ( $p = 0.95$ ).

**Diskussion:** Die Studie zeigt, dass die Implantation von BMP-7 genaktiviertem Fettgewebe in Laborratten zur Regeneration von großen segmentalen Knochendefekten führen kann. Da diese Technologie nicht das aufwendige Isolieren und Vermehren von Zellen erfordert, kann sie in nur einem operativen Eingriff durchgeführt werden und könnte zukünftig zu einer klinisch anwendbaren in-vivo Tissue Engineering Methode weiterentwickelt werden. Jedoch muss zuvor die Genexpression verbessert werden, um eine zuverlässige und effektive knöcherne Heilung zu erreichen. Zudem muss sich die Methode in vielen weiteren Studien als sicher erweisen.

**Keywords:** Knochendefekt, Knochenregeneration, BMP-7, Fettgewebe, Gentherapie

**Korrespondenzadresse:** Volker Betz, Uniklinikum Dresden, Klinik für Unfallchirurgie, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland, E-Mail: volker.betz@yahoo.com

### V 1.4 High bone turnover is independently related with left ventricular stiffness in primary hyperparathyroidism – the EPATH Trial

Nicolas Verheyen<sup>1</sup>, Hans Peter Dimai<sup>2</sup>, Astrid Fahrleitner-Pammer<sup>2</sup>, Stefan Pilz<sup>2</sup>, Andreas Tomaschitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Kardiologie, Graz; <sup>2</sup>Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie, Graz

**Introduction:** Accumulating evidence suggests a direct link between bone metabolism and cardiovascular stiffening which may be clinically pronounced in hyperparathyroid state. We therefore hypothesized that markers of bone turnover are associated with left ventricular (LV) stiffening in a large cohort of patients with primary hyperparathyroidism (pHPT).

**Methods:** We analyzed patients with pHPT who participated in the „Eplerenone in Primary Hyperparathyroidism“ (EPATH) Trial. Blood sampling was performed after overnight fasting and standard laboratory parameters were determined immediately. Markers of bone formation (osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase [BALP] and procollagen type 1 [PINP]) and resorption (beta-crosslaps [CTX]) were measured in serum that had been stored at  $-80^\circ\text{C}$ . Transthoracic echocardiography was performed applying tissue Doppler imaging. Following international recommendations average of both septal and lateral early diastolic peak velocity of the mitral annulus ( $e'$ ) was used to quantify LV stiffening (lower  $e'$  indicates a higher degree of LV stiffening).

**Results:** We enrolled 131 patients with pHPT (mean age:  $67 \pm 10$  years, 107 were females [79%]). Median parathyroid hormone (PTH) (IQR) was  $99 \text{ pg/mL}$  ( $83 - 124$ ), mean calcium was  $2.63 \pm 0.15 \text{ mmol/L}$ , 61 (45%) had a diagnosis of osteoporosis and mean  $e'$  was  $7.1 \pm 2.3$  (reference range:  $>7$ ).  $e'$  was directly correlated with PINP ( $r=0.154$ ,  $P=0.07$ ), osteocalcin ( $r=0.205$ ,  $P=0.02$ ), BALP ( $r=0.147$ ,  $p=0.09$ ) and CTX ( $r=0.149$ ,  $P=0.09$ ). We performed four separate multivariate linear regression analyses with  $e'$  as the dependent variable, with adjustment for age, sex, diabetes mellitus, smoking status, body mass index, systolic nocturnal blood pressure, GFR, PTH, calcium and treatment for osteoporosis. Markers of bone formation were independently and directly related with  $e'$  (osteocalcin:  $\text{beta}=0.243$ ,  $P=0.01$ ; BALP:  $\text{beta}=0.234$ ,  $P=0.01$ ; PINP:  $\text{beta}=0.215$ ,  $P=0.03$ ), respectively, and CTX with borderline significance ( $\text{beta}=0.165$ ,  $P=0.09$ ).

**Discussion:** We found that stimulated bone turnover in the setting of pHPT was independently and inversely related with LV stiffening and, thus, with a favorable cardiac phenotype. These data warrant further experimental studies on the effects of osteoblast or osteoclast activation on cardiac function.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, bone turnover, left ventricular stiffening, diastolic function

**Korrespondenzadresse:** Nicolas Verheyen, Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Kardiologie, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: nicolas.verheyen@yahoo.com

### V 1.5 Bedeutung körperlicher Aktivität für die Handkraft älterer Männer

Franca Genest<sup>1</sup>, Nicole Luksche<sup>1</sup>, Michael Schneider<sup>1</sup>, Franz Jakob<sup>1</sup>, Lothar Seefried<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Uni Würzburg, Klinische Studieneinheit, Würzburg

**Einleitung:** Die Messung der Handkraft ist in den einschlägigen Konsensleitlinien zur Sarkopenie-Diagnostik als Surrogatparameter der Muskelkraft etabliert. Eine zunehmende Zahl an Arbeiten bestätigt für ältere Menschen eine Assoziation reduzierter Werte mit erhöhter Morbidität und Mortalität in unterschiedlichen Settings und impliziert eine hohe prognostische Wertigkeit des Parameters. Bislang existiert nur ein limitiertes Verständnis, inwiefern die gemessene Handkraft systematisch durch das Ausmaß an körperlicher Aktivität beeinflusst wird.

**Methode:** Epidemiologische Querschnittsstudie unter Einbeziehung einer repräsentativen Kohorte selbständig lebender Männer zweier Postleitzahlbezirke im Alter von 65 – 90 Jahren. Protokollgemäß nahmen 507 Patienten an einer Präsenzuntersuchung einschließlich strukturierter Erfassung des früheren und aktuellen körperlichen Aktivitätsniveaus und der Handkraft teil.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnte die Handkraft bei n=504 Teilnehmern (482 Rechts-/22 Linkshänder) mit einem Durchschnittsalter von 75,3 J (SD 6,09) ermittelt werden. Die mittlere Handkraft betrug re. 32,5 kg (SD=7,3), li. 30,4 kg (SD=7,6). Es zeigte sich ein hoch-sig. Rückgang der Werte mit zunehmendem Alter. Über 50% der Teilnehmer (70 Probanden) über 80 J wiesen eine im Sinne der Sarkopenie-Diagnosekriterien niedrige Handkraft von unter 30 kg auf. Sowohl Männer, die früher wie auch jetzt noch regelmäßig Sport betrieben, zeigten signifikant höhere Werte, als die, die keinen regelmäßigen Sport betrieben. Zudem zeigten Probanden, die eine größere Anzahl von Stunden am Tag im Liegen zubrachten ebenfalls eine geringere Handkraft. Männer, die mehrere Stunden am Tag sportlichen Aktivitäten nachgingen, zeigten eine signifikant höhere Handkraft. Haus- und Gartenarbeit über mehrere Stunden hingegen pro Tag waren nicht signifikant mit höherer Handkraft assoziiert. Patienten mit ehemals schwerer körperlicher beruflicher Belastung hatten tendenziell eine niedrigere Handkraft.

**Diskussion:** Die Daten legen einen positiven Effekt körperlicher Aktivität auf die Handkraft nahe. Für Haus- und Gartenarbeit konnte eine solche Assoziation nicht gesehen werden. Ein überwiegend liegender und sportlich aktivitätsfreier Alltag scheint sich relevant negativ auf die Handkraft auszuwirken. Die gemessenen Mittelwerte für die Handkraft in der Altersgruppe 65-79 entsprechen weitgehend den in der Literatur berichteten Daten. Der deutliche Rückgang der Werte in der Gruppe >80 J impliziert, dass bei einem in den Konsenskriterien empfohlenen altersunabhängigen Grenzwert von 30 kg gerade bei den Männern in diesem Alter ein Großteil als Risikokandidaten identifiziert werden kann. Vor diesem Hintergrund ist die Handkraftdynamometrie angesichts ihrer einfachen Anwendbarkeit bei gleichzeitig guter Objektivierbarkeit und Reproduzierbarkeit als hilfreiche Methode zur Identifizierung von Risikopersonen hinsichtlich einer Sarkopenie im Sinne des Case-findings zu sehen.

**Keywords:** Sarkopenie, Handkraft, älterer Mensch, Training

**Korrespondenzadresse:** Franca Genest, Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Uni Würzburg, Klinische Studieneinheit, Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: f-genest.klh@uni-wuerzburg.de

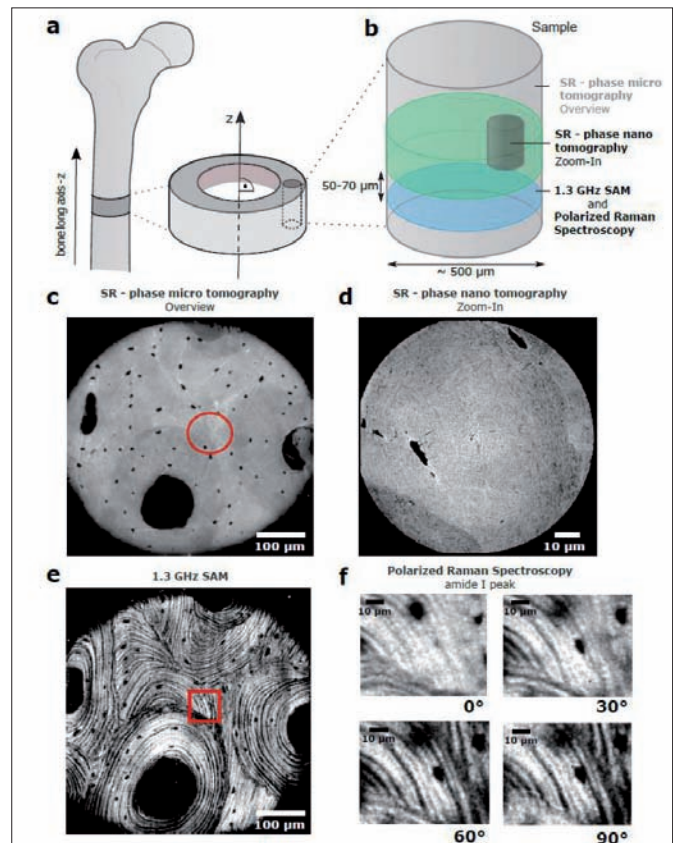
### V 1.6 Three-dimensional investigation of the relationship between orientation and microelastic properties of mineralized collagen fibrils in human cortical bone

Susanne Schrof<sup>1</sup>, Peter Varga<sup>2</sup>, Bernhard Hesse<sup>3</sup>, Roman Schütz<sup>4</sup>, Admir Masic<sup>4</sup>, Kay Raum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien, Bildgebung, Simulation und Stimulation, Berlin; <sup>2</sup>AO Foundation, Davos;

<sup>3</sup>European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble; <sup>4</sup>Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Dept. of Biomaterials, Potsdam

**Introduction:** Bone is a natural example of a highly optimized fibrous composite material, consisting of a hierarchically structured organic collagen framework reinforced by mineral particles. It is widely accepted that the fibrillar organization, the chemical composition and the bone mass are the major determinants of the mechanical properties of cortical bone. However, prominent methodologies commonly applied to investigate the mechanical properties of bone are usually not able to concurrently describe all factors. Therefore, current knowledge of the complex interplay of composition, structure, material properties and resulting functional consequences is still limited.



**Fig. 1:** Sample preparation and measurement protocol.

(a) Schematic sketch illustrating the location of the sample dissection within the diaphysis of the proximal femur. Successively, cylinders with a diameter of 500 µm were prepared from cortical bone cross-sections. (b) Schematic overview of the location of serial synchrotron phase tomography, scanning acoustic microscopy and polarized Raman spectroscopy. (c) Slice of the synchrotron phase micro-tomography overview scan showing the whole sample cross-section. The red circle indicates the location of the final nano-tomography scan shown in (d). (e) Acoustic impedance image at a location approximately 70 µm above (d). The red rectangle indicates the position of the lamellae that were additionally investigated by means of polarized Raman spectroscopy, shown in (f).

**Methods:** In this study we are combining synchrotron X-ray phase nano-tomography, polarized Raman spectroscopy and scanning acoustic microscopy to analyze the elastic properties of osteonal bone lamellae as a function of local mass density, chemical composition and fibrillar orientation on a micron scale. The sample preparation and protocol of these serial measurements are illustrated in Fig. 1. By directly site matching these high resolution and non-destructive methodologies on the same bone lamellae we aim to determine the impact of compositional and organizational characteristics on local elastic properties, in order to gain further insight into the structure-functional relationship of osteonal bone.

**Results:** Preliminary results of site matched measurements on osteonal bone lamellae showed periodically alternating elastic properties and progressively changing fibrillar orientation in tissue regions with homogeneously distributed and composed mineral particles and unvarying bone mass. The elastic properties exhibited oscillation periods that were in good agreement with the oscillation periods of the fibrillar orientation. Consequently, it can be concluded that the fibrillar architecture is the key determinant of the elastic properties in osteonal bone.

**Discussion:** In summary, here we provide for the first time directly combined synchrotron phase nano-tomography, polarized Raman spectroscopy and scanning acoustic measurements in order to gain information about the synergy between microarchitecture and chemical composition in osteonal bone. First results indicate a good agreement between the applied methodologies and provide further evidence about the complex and close link between structural, compositional and resulting mechanical properties in cortical bone.

**Keywords:** Synchrotron Computer Tomography, acoustic microscopy, osteon, chemical imaging, structural analysis, polarized Raman spectroscopy

**Korrespondenzadresse:** Susanne Schrof, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien, Bildgebung, Simulation und Stimulation, Föhrerstraße 15, 13353 Berlin, Deutschland, E-Mail: susanne.schrof@charite.de

### V 1.7 Register „Junge Osteoporose“ – für eine bessere Versorgung junger Osteoporose-Patienten

Veronika Astrid Koeppen<sup>1</sup>, Alexander Defêr<sup>2</sup>, Vanadin Seifert-Klaus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Klinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München; <sup>2</sup>Leiter DVO Register Osteoporose, Gemeinschaftspraxis Dr. med. Alexander Defêr und Uwe Diekers, Dresden;

<sup>3</sup>Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, München

**Einleitung:** Osteoporose wird als eine Erkrankung der postmenopausalen Frauen und in zweiter Linie des älteren Mannes gesehen. Auch die Leitlinie des DVO (Dachverband der Osteologischen Gesellschaften) zielt primär auf die Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. Es existieren keine Leitlinien zur Behandlung junger Osteoporose-Patienten und die meisten Medikamente sind in dieser Situation nicht zugelassen. Dies führt zu einer eklatanten Unterversorgung von jungen Patienten, so dass trotz erfolgter Frakturen, wegen Unsicherheit über die Therapie-Indikation und die Kostenübernahme wesentliche Schritte in Diagnostik und Therapie unterbleiben. Daher haben das IOZ und das DVO-Register ein Register-Untermodul „Junge Osteoporose“ initiiert, um belastbare Daten zu Vorkommen und Verläufen zu sammeln, eine Basis für Studien und zukünftige Evidenz-basierte Therapieentscheidungen zu erarbeiten.

**Methode:** Eine Cochrane-Meta-Analyse fand folgende Risikofaktoren für junge Osteoporose: die Fraktur-Inzidenz ist erhöht bei genetischen Formen der Osteoporose, Diät-Verhalten, extremer körperlicher Aktivität und BMI-Veränderungen (Anorexia nervosa). Psychiatrische Erkrankungen, sozio-ökonomische Faktoren und Nikotinkonsum beeinflussen ebenfalls die Fraktur-Inzidenz. Weitere bedeutende Anteile entfallen auf die sekundären Osteoporosen bei M. Cushing sowie bei chronischen Erkrankungen wie Rheuma, oder die medikamenten-assoziierte Osteoporose z.B. bei Cortison-Therapie oder Behandlung mit Aromatase-Inhibitoren. Bei jungen Frauen sind Schwangerschaften kurzfristig belastend für den Knochen, langfristig jedoch haben Frauen mit Kindern höhere Knochendichten als Nulliparae. Bei jungen Mädchen sind Auswirkungen verschiedener Kontrazeptionsmethoden auf den Knochenstoffwechsel zu berücksichtigen. Manche Kontrazeptiva zeigen eine geringe Frakturrisikosteigerung.

**Ergebnisse:** Auf der Basis dieser Literaturrecherche wurden 20 Items aus den Publikationen extrahiert und als Untermodul „Junge Osteoporose“ in das nationale Osteoporose-Register programmiert, sodass eine einheitliche Erfassung und Verlaufsbeobachtung möglich ist. Das Untermodul erfasst gezielt Faktoren, die als relevant für Osteoporose im jüngeren Lebensalter gelten und ermöglicht eine einheitliche Registrierung und Verlaufsbeobachtung. Neben messtechnisch osteoporotischen Werten (<2,5 T-Score) werden junge Patienten (Männer >60, Frauen >50) auch bei T-Werten, bzw. Z-Werten von -2,0 in das Register aufgenommen, wenn eine Fraktur vorliegt.

**Diskussion:** Bisher erfolgte die Eingabe ausschließlich durch das interdisziplinäre Osteoporosezentrum am Klinikum rechts der Isar. Im weiteren Verlauf ist geplant, die Möglichkeit zur Eingabe in das Untermodul für alle deutschen Osteoporose-behandelnden Ärzte anzubieten.

**Keywords:** juvenile osteoporosis, premenopausal osteoporosis, register, young osteoporosis

**Korrespondenzadresse:** Veronika Astrid Koeppen, Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Klinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Germany, E-Mail: veronika.koeppen@gmail.com

**Korrespondenzadresse:** Veronika Astrid Koeppen, Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Klinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Germany, E-Mail: veronika.koeppen@gmail.com

### V 1.8 Limited spatial resolution of QCT leads to substantial underestimation of treatment effects

Stefan Reinhold<sup>1</sup>, Timo Damm<sup>1</sup>, Jaime Peña<sup>1</sup>, Reinhard Barkmann<sup>1</sup>, Claus-Christian Glüer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Kiel

**Introduction:** Quantitative Computed Tomography (QCT) has become a standard tool for bone densitometry and enables detailed monitoring of changes of bone mineral density (BMD) in cortical and trabecular bone [1-3]. High-resolution QCT (HR-QCT) even allows in-vivo analysis of bone microstructure [4] at the expense of a higher radiation dose.

**Methods:** We analyzed the sensitivity of QCT (120 kVp, 100 mAs, slice thickness 2.5 - 3 mm, in-plane pixel size 0.6 mm) compared to HR-QCT (120 kVp, 360 mAs, slice thickness 0.3 - 0.4 mm, in-plane pixel size 0.16 - 0.19 mm) to measure treatment effects of spinal bone mineral density (BMD) of men with glucocorticoid-induced osteoporosis. A set of 54 QCT (L1) and HR-QCT (T12) scans of men (mean age 56.3 years) were analyzed before and after a 18 month treatment, half with antiresorptive and half with bone anabolic medication. We compared the baseline measurement of integral and cortical BMD

Region	HR-QCT ΔBMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	QCT ΔBMD [mg/cm <sup>3</sup> ]	Ratio QCT / HRQCT
Integral n=53	18.4 ± 2.9 2.8 ± 4.0 ⊂	12.1 ± 2.4 2.3 ± 3.5 ⊂	0.62 ± 0.11 * 0.70 ± 0.17 ⊂
Cortex n=52	38.3 ± 3.7	11.7 ± 2.4	0.26 ± 0.06 *
Vertical Cortex n=52	41.4 ± 4.3	12.2 ± 3.1	0.20 ± 0.11 *
Endplates n=53	35.1 ± 3.3	11.4 ± 2.3	0.41 ± 0.11 *

Zu V 1.8



of QCT and HR-QCT as well as the treatment effect as observed by QCT and HR-QCT after 18 month. To test whether different vertebral levels of T12 (HR-QCT) versus L1 (QCT) could explain the differences observed, we analyzed a subset ( $n = 7$ ) where L1 had also been scanned using HR-QCT. All results are expressed as mean  $\pm$  SEM.

**Results:** QCT shows a slight non-significant decrease of baseline integral BMD by  $3\% \pm 2\%$  ( $p = 0.06$ ). Cortical BMD is underestimated by  $34\% \pm 2\%$  ( $p < 0.0001$ ). QCT measurement errors increase with higher BMD leading to an underestimation of the treatment effect by  $38\% \pm 11\%$  ( $p = 0.0007$ ) for integral BMD and  $74\% \pm 6\%$  ( $p < 0.0001$ ) for cortical BMD.

**Discussion:** QCT's low resolution, especially the large slice thickness leads to an underestimation of cortical BMD by 34% compared to HR-QCT. The effect increases with BMD and therefore lowers the apparent treatment effect by 60-80% in cortical bone. These errors may lead to misinterpretation of results, most importantly for agents affecting cortical bone. Support for the study by Eli Lilly & Co. is acknowledged.

**Keywords:** bone mineral density, computed tomography, cortical bone, spatial resolution

**Korrespondenzadresse:** Stefan Reinhold, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Am Botanischen Garten 14, 24118 Kiel, Germany, E-Mail: stefan.reinhold@rad.uni-kiel.de

## 2. Abstracts selected for oral presentation II

### V 2.1 Inzidenz von klinischen Wirbelkörperfrakturen – Altersabhängigkeit und Ursachen

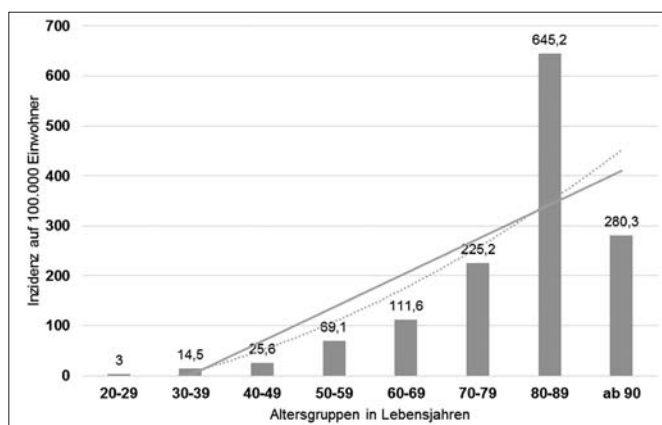
Hans-Christof Schober<sup>1</sup>, Tim Wilk<sup>2</sup>, Thomas Mittlmeier<sup>3</sup>, Thomas Westphal<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin 1, Rostock; <sup>2</sup>Universität Rostock, Rostock; <sup>3</sup>Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Unfallchirurgie, Rostock; <sup>4</sup>Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Rostock

**Einleitung:** Aktuelle prospektive Analysen zur Häufigkeit von Wirbelkörperfrakturen in Deutschland liegen bis zum jetzigen Zeitpunkt nicht vor. Ziel der Arbeit war die Ermittlung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen im Altersgang und deren Ursachen in einer definierten Population.

**Methode:** Über den Zeitraum eines Jahres (April 2014 – März 2015) wurden alle neu zur Diagnose gekommenen Frakturen der Brust- und Lendenwirbelsäule, jeglicher Genese, fortlaufend erfasst. Einschlusskriterien waren der klinische und gleichzeitige radiologische Befund einer Wirbelkörperfraktur in der erwachsenen Bevölkerung (Alter  $\geq 20$  Jahre) der Hansestadt Rostock (173.839 Einwohner).

**Ergebnisse:** Innerhalb des Untersuchungszeitraumes wurde eine kumulative Inzidenz von 108 Wirbelkörperfrakturen/100.000 Einwohner ermittelt. 188 Patienten erlitten 280 frische Wirbelkörperfrakturen. 64% der Brüche traten bei



Zu V 2.1

Frauen und 36% bei Männern auf. Das Durchschnittsalter zum Frakturzeitpunkt betrug  $73,4 \pm 13,0$  Jahre ( $p < 0,05$ ). Zum Frakturzeitpunkt waren Frauen im Durchschnitt sechs Jahre älter als Männer ( $p < 0,05$ ). Mit zunehmendem Lebensalter stieg die Häufigkeit der Wirbelkörperfraktur in beiden Geschlechtern kontinuierlich an. Die höchste Inzidenz (645,2/100.000) fand sich in der Altersgruppe 80-89 Jahre. Die Inzidenz in dieser Altersgruppe war dreimal so hoch wie in der Lebensdekade davor. Frauen im Alter zwischen 80-89 Jahren hatten ein achtmal höheres Risiko für eine Wirbelkörperfraktur als Frauen aller anderen Altersgruppen zusammen. Am häufigsten brach der Lendenwirbelkörper 1 (21,7%). Alle diagnostizierten Frakturen befanden sich im Bereich zwischen dem Brustwirbelkörper 3 und Lendenwirbelkörper 5. 42,7% der Brüche fokussierten sich auf den thorakolumbalen Übergangsbereich (BWK11-LWK1). Jahreszeitliche Häufungen gab es keine ( $n < 0,05$ ). Anamnestisch war bei 43% der Patienten zum Zeitpunkt der Fraktur eine Osteoporose bekannt. Ohne adäquates Trauma/Sturz entstand die Mehrzahl der Brüche (56,8%) bei vorbestehender Osteoporose. Hingegen entstanden die meisten sturzbedingten Wirbelkörperfrakturen (70,7%) ohne bekannte Osteoporose.

**Diskussion:** Klinische Wirbelkörperfrakturen zeigen eine Inzidenz von 108,1/100.000, nehmen mit dem Alter fast exponentiell zu, können bereits im mittleren Erwachsenenalter auftreten und sind zur Hälfte sturzbedingt. Frauen sind deutlich häufiger betroffen als Männer. Eine Osteoporose war nur in zirka der Hälfte aller Brüche bekannt. Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Arbeit, die klinische Wirbelkörperfrakturen in Deutschland prospektiv erfasst hat.

**Keywords:** incidence, vertebral fractures, osteoporosis, age dependence

**Korrespondenzadresse:** Hans-Christof Schober, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin 1, Südring 81, 18059 Rostock, Deutschland, E-Mail: hans-christof.schober@klinikusued-rostock.de

### V 2.2 Osteoporose-Prävention und -Therapie nach Herztransplantation mit oralen Bisphosphonaten im 2-Jahres-Verlauf

Uwe Lange<sup>1</sup>, Katharina Classen<sup>2</sup>, Tina Ahle<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Bad Nauheim; <sup>2</sup>Kerckhoff-Klinik, Herzchirurgie, Bad Nauheim

**Einleitung:** Ein Knochenverlust mit konsekutiven Frakturen zählt zu den häufigen Komplikationen nach Herztransplantation (HTX), wobei als kritische Phase der frühe Zeitraum nach der HTX im Rahmen einer hoch dosierten immunsuppressiven Therapie gilt.

**Methode:** Bei 33 HTX-Patienten (25 Männer, 8 Frauen, Durchschnittsalter 54 Jahre), wurde der Verlauf der Knochendichte (mittels Dualer Photonenabsorptionsmetrie - DXA) und die Marker des Knochenstoffwechsels 2 Jahre posttransplantär analysiert. Bei allen Patienten wurde direkt nach der HTX eine osteospezifische Medikation mit einem Bisphosphonat (BP, Alendronat 70 mg/Woche oder Risedronat 35 mg/Woche) neben einer adäquaten Calcium- und Vitamin D-Supplementation (Ideos 2x1) initiiert. Folgende Outcomeparameter wurden analysiert: Bone Mineral Density (BMD), T-Score am re. Schenkelhals gesamt und axial (LWK1-4), 25-Vitamin D3, Osteocalcin, Crosslaps, receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand (RANKL) und Osteoprotegerin (OPG). Zu Beginn und nach 2 Jahren wurden zudem der Body-Mass-Index (BMI), sCalcium und sKreatinin bestimmt. Die immunsuppressive Therapie beinhaltete eine Steroidgabe (1-10 mg Prednisolon/die) und meist eine Zweifachkombination aus den folgenden Immunsuppressiva: Tacrolimus, Prograf, Ciclosporin, Myophenolatmofetil, Azathioprin.

**Ergebnisse:** Vor der HTX konnte mittels DXA eine Osteoporose 9x und eine Osteopenie 14x ohne prävalente Frakturen objektiviert werden. Als prätransplantäre Risikofaktoren bei vorliegender Osteoporose ließen sich 3x ein Diabetes mellitus Typ II, 9x eine reduzierte Mobilität, 1x Kortisontherapie und 2x Nikotinkonsum eruieren. Im Beobachtungszeitraum verbesserte sich bei 2 Osteoporose-Patienten die Knochendichte in den osteopenischen Bereich, insgesamt blieb die Knochendichte sowohl peripher als auch axial stabil, Frakturen manifestierten sich nicht. Initial war der 25 Vitamin D3-Spiegel bei 11 Pa-

tienten im Normbereich. In der Gesamtgruppe war ein signifikanter Anstieg des 25-Vitamin D3 ( $p < 0,001$ ) und des OPG ( $p < 0,0005$ ), neben einem signifikanten Abfall des RANKL ( $p < 0,0005$ ) objektivierbar. Der RANKL/OPG-Quotient zeigte eine signifikante Abnahme im Beobachtungszeitraum. Eine signifikante Änderung der Crosslaps als Knochenabbaumarker war nicht gegeben. Die Korrelationsanalyse der Knochendichte mit den anderen Outcomeparametern ergab lediglich eine signifikante Assoziation mit dem steigenden 25-Vitamin D3 in der Subgruppe der Frauen ( $p < 0,01$ ). Die Kortisondosis hatte - bei kleinen Gruppengrößen - keinen Einfluss auf die Knochendichte.

**Diskussion:** Wenngleich es nur wenige Untersuchungen zur HTX-Osteoporose gibt, belegen einige Studien einen osteoprotektiven Effekt unter dem Einsatz von intravenösen BP. Die erhobenen Daten deuten darauf hin, dass auch eine direkt nach der HTX initiierte orale BP-Therapie bei vorhandener Knochendichteminderung diese stabilisiert, bzw. die Entwicklung einer Knochendichteabnahme in den ersten 2 Jahren nach HTX minimieren kann. Dies ist die erste Studie, die auch unter oraler BP-Gabe einen präventiven Effekt auf die Knochendichte zeigt, was auch durch die Marker auf molekularer Ebene untermauert wird.

**Keywords:** Herztransplantation, Knochendichte, Bisphosphonate

**Korrespondenzadresse:** Uwe Lange, Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Benekestr. 2-8, 61231 Bad Nauheim, Deutschland, E-Mail: U.Lange@kerckhoff-klinik.de

### V 2.3 Eine prospektive klinische Studie zum Vergleich der Ergebnisse von Ballon-Kyphoplastie vs. Radiofrequenz-Kyphoplastie mit 12-monatiger Nachuntersuchung

Joachim Bleack<sup>1</sup>, Arne Petersen<sup>1</sup>, Erich Hartwig<sup>1</sup>, Erich Koch<sup>2</sup>, Mathias Wollny<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe-Rüppurr, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Wirbelsäulenchirurgie, Karlsruhe-Rüppurr; <sup>2</sup>DFINE Europe GmbH, Mannheim

**Einleitung:** Osteoporotische Wirbelkörperfrakturen (WKF) sind eine häufige Erscheinung in der Alterstraumatologie. Inzwischen gibt es diverse Methoden und Techniken in Bezug auf die Augmentation dieser Frakturen. Unterschiede in Bezug auf Schmerzlinderung und Wiederherstellung des Wirbelkörperprofils wurden vergleichend nach Ballon-Kyphoplastie (BKP) und Radiofrequenz-Kyphoplastie (RF-TVA) in einer randomisierten Population mit 12-monatigem Follow-up untersucht.

**Methode:** Für die statistischen Auswertungen diente das Programm BIAS. Insgesamt 80 Patienten ( $f = 59$ ,  $m = 21$ ) mit osteoporotischen WKF wurden in zwei Gruppen, nach vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien, BKP ( $n = 44$ ) oder RF-TVA ( $n = 36$ ), gegenübergestellt. Verglichen wurde der Schmerzurückgang (VAS), die anatomische Korrektur des Wirbelkörpers (in °), applizierte Zementmenge (in ml) Extravasate (mittels ISO C3D CT) und OP-Zeit (in Min.) der beiden Prozeduren. Die klinischen Untersuchungen wurden peri- und postoperativ in einer prospektiven Studie mit einer zusätzlichen Nachuntersuchung nach einem Jahr verglichen.

**Ergebnisse:** Die BKP wurde standardisiert bipedikulär in allen Fällen erbracht; Bei der RF-TVA war das bipedikuläre Vorgehen nur in 5 Fällen (14%) ( $p > 0,0001$ ) erforderlich. Unterschiede in Bezug auf die applizierte Zementmenge (in ml) der beiden Gruppen (BKP =  $4,9 \pm 1$ ) waren signifikant ( $p > 0,001$ ). In der BKP Gruppe wurde die Kypholastie um durchschnittlich  $1,65^\circ$  und in der RF-TVA Gruppe mit durchschnittlich  $2,8^\circ$  verringert. Die Analyse der maximalen VAS Daten zeigte eine deutliche Reduktion der postoperativen Schmerzintensität von ca. 4,5 in jeder Gruppe, ohne Unterschiede. Nach 12 Monaten gab die Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen (BKP = 61% vs. RF-TVA = 83%) an, frei von Schmerzen zu sein ( $p = 0,05$ ). Wurden in der BKP Gruppe durchschnittlich  $4,9 \pm 1$  ( $4,5 - 5,3$ ) ml Zement appliziert, waren es in der RF-TVA Gruppe lediglich  $3,4 \pm 1$  ( $3,1 - 3,9$ ) ml Zement ( $p > 0,001$ ). Die sensitive intraoperative Bildgebung mit ISO C3D CT zeigte Zementaustritte bei 15 (34,09%) Patienten in der BKP Gruppe. In der RF-TVA Gruppe wurde dies bei 10 (27,7%) Patienten beobachtet. Die durchschnittliche OP-Zeit in Minuten der BKP betrug  $30,1 (\pm 11)$  vs.  $27,3 (\pm 10)$  für die RF-TVA.

**Diskussion:** Die BKP als auch die RF-TVA sind effektive Behandlungsmethoden zur Augmentation von Wirbelkörpern. Ein gesicherter Vorteil der RF-TVA in Bezug auf Schmerzreduktion, erforderliche Zementmenge, Einsparung von Betriebszeit und Personal sowie eine größere Sicherheit in Bezug auf Zementleckagen konnte in dieser Studie beobachtet werden, was sich mit Angaben anderer Veröffentlichungen deckt. Die bei beiden Verfahren festgestellten hohen Extravasatraten könnten mit der zur Anwendung gekommenen ISO C3D CT Bildgebung erklärt werden, welche auch feinste Zementaustritte sichtbar macht. Insgesamt scheinen beide Verfahren effektiv und sicher zu sein, wobei klinische und betriebswirtschaftliche Vorteile bei der RF-TVA zu sehen sind.

**Keywords:** osteoporotische Wirbelkörperfraktur, Kyphoplastie

**Korrespondenzadresse:** Joachim Bleack, Diakonissenkrankenhaus Karlsruhe-Rüppurr, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Wirbelsäulenchirurgie, Diakonissenstraße 28, 76199 Karlsruhe-Rüppurr, Deutschland, E-Mail: j.bleack@diak-ka.de

### V 2.4 miR-218-Wnt signaling promotes breast cancer-induced osteolytic disease

Hanna Taipaleenmäki<sup>1</sup>, Andre van Wijnen<sup>2</sup>, Janet L. Stein<sup>3</sup>, Gary S. Stein<sup>3</sup>, Jane Lian<sup>3</sup>, Eric Hesse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Molecular Skeletal Biology Laboratory, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, Hamburg; <sup>2</sup>Mayo Clinic, Department of Orthopedic Surgery, Rochester; <sup>3</sup>University of Vermont College of Medicine, Department of Biochemistry & Vermont Cancer Center, Burlington

**Introduction:** Signaling pathways crucial in bone development, including Wnt, are also upregulated in breast cancer cells to cause aggressive tumor growth in the skeleton. Survival of breast cancer cells in the bone marrow environment is facilitated by their ability to express osteoblast-related genes, a process known as osteomimicry. Thus, we hypothesized that bone metastatic tumor cells also aberrantly express osteogenic microRNAs (miRNAs) to support the osteomimetic properties.

**Method:** miRNA expression was analyzed in osteoblasts, tissue biopsies derived from bone metastases of breast cancer patients and human breast cancer cell lines. Metastatic MDA-MB-231-Luc breast cancer cells were delivered with synthetic miR-218 mimics and antagonists and injected into the tibiae of immunocompromised mice. Tumor growth was determined by bioluminescence imaging and development of osteolytic disease was analyzed by histology, radiography and  $\mu$ CT. Luciferase assays, western blot and qPCR analyses were used to investigate the underlying mechanism of action of miR-218.

**Results:** Expression analysis revealed that miR-218 was highly expressed in osteoblasts and promotes osteogenic differentiation. Interestingly, miR-218 expression was also significantly up-regulated in bone metastatic MDA-MB-231 breast cancer cells while it was not detectable in normal mammary epithelial cells, suggesting a positive role of miR-218 in bone metastasis. Indeed, ectopic expression of miR-218 in MDA-MB-231-Luc cells promoted tumor growth in the bone microenvironment in vivo whereas inhibition of miR-218 resulted in an impaired growth. Aggressive tumor growth was accompanied by increased osteoclast activity and bone resorption in the presence of miR-218, while antagonizing miR-218 prevented the development of osteolytic lesions. Signaling pathway analyses revealed a positive correlation between aberrant miR-218 expression and activation of endogenous, metastasis promoting Wnt signaling, demonstrated by Wnt-responsive reporter assays and expression of Wnt transcriptional mediators. Mechanistically, miR-218 directly targets several inhibitors of Wnt signaling including Sclerostin and TGF $\beta$ 1. Consequently, ectopic expression of miR-218 further increased Wnt activity while inhibition of miR-218 decreased Wnt signaling. Importantly, bone sialoprotein and osteopontin, both elevated in serum of breast cancer patients, CXCR-4, a chemokine receptor directly linked to bone metastasis and PTHrP, the key cytokine promoting cancer-induced osteolysis were all upregulated in the presence of miR-218. Inhibition of Wnt signaling abolished the miR-218-induced elevation of gene expression, indicating a Wnt-dependent activation of these metastatic genes.



**Discussion:** We conclude that miR-218 activates Wnt signaling to enhance metastatic properties of breast cancer cells and the cancer-induced osteolytic disease, representing an attractive novel therapeutic intervention to prevent disease progression.

**Keywords:** metastatic bone disease, osteolysis, Wnt signaling, microRNA

**Korrespondenzadresse:** Hanna Taipaleenmäki, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Molecular Skeletal Biology Laboratory, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, N27, Campus Research, Martini-strasse 52, 20246 Hamburg, Germany, E-Mail: h.taipaleenmaeki@uke.de

## V 2.5 Systemische Osteoporose und osteoporotische Frakturen bei Patienten mit Rheumatoider Arthritis – Tendenzen in einem Zeitraum von 15 Jahren

Peter Oelzner<sup>1</sup>, Antje Schwabe<sup>1</sup>, Susanne Erler<sup>2</sup>, Gabriele Lehmann<sup>1</sup>, Thorsten Eidner<sup>1</sup>, Gunter Wolf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Rheumatologie/Osteologie, Jena; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Jena, Jena

**Einleitung:** Systemische Osteoporose (OP) und osteoporotische Frakturen (Fx) tragen wesentlich zu Krankheitslast und Behandlungskosten bei Rheumatoider Arthritis (RA) bei. Ziel unserer Untersuchung war es, Veränderungen in der Prävalenz von OP und Fx bei RA zum Zeitpunkt der Erstvorstellung an einem rheumatologisch-osteologischen Zentrum im Zeitraum von 15 Jahren aufzuzeigen.

**Methode:** 727 Patienten mit RA (449 postmenopausale Frauen, 129 prämenopausale Frauen und 149 Männer) wurden in Abhängigkeit vom Zeitraum der ersten dualen x-ray-Absorptiometrie in unserem Klinikum in 3 Gruppen unterteilt: Gruppe 1: 1996-2000 (n=278), Gruppe 2: 2001-2004 (n=261), Gruppe 3: 2005-2010 (n=188). Unterschiede in Knochenmineraldichte (BMD) sowie OP- und Fx-Prävalenz wurden ermittelt.

**Ergebnisse:** Die 3 Gruppen waren in Alter (Gruppe 1:  $57,9 \pm 12,6$ ; Gruppe 2:  $58,8 \pm 13,5$ ; Gruppe 3:  $60,5 \pm 12,2$  Jahre) sowie in der Verteilung hinsichtlich Geschlecht und Menopause-Status vergleichbar. Patienten der Gruppe 3 wiesen mit  $0,98 \pm 0,21$  g/cm<sup>2</sup>,  $0,82 \pm 0,15$  g/cm<sup>2</sup> bzw.  $0,91 \pm 0,17$  g/cm<sup>2</sup> eine signifikant ( $p < 0,001$ ) höhere BMD an LWS, Schenkelhals und Gesamtfemur auf als Patienten der Gruppe 1 ( $0,85 \pm 0,15$  g/cm<sup>2</sup>,  $0,69 \pm 0,13$  g/cm<sup>2</sup> bzw.  $0,80 \pm 0,16$  g/cm<sup>2</sup>) und der Gruppe 2 ( $0,84 \pm 0,14$  g/cm<sup>2</sup>,  $0,72 \pm 0,13$  g/cm<sup>2</sup> bzw.  $0,86 \pm 0,15$  g/cm<sup>2</sup>). Die BMD an Schenkelhals ( $p = 0,037$ ) und Femur ( $p < 0,001$ ) lag in Gruppe 1 signifikant niedriger als in Gruppe 2. Eine Osteoporose fand sich in Gruppe 3 mit 32% signifikant seltener als in Gruppe 1 (50%,  $p < 0,001$ ) und Gruppe 2 (43%,  $p = 0,002$ ). Periphere Fx (p-Fx) und Wirbelkörper-Fx (WK-Fx) lagen bei 20% bzw. 14,7% in Gruppe 1, 22% bzw. 6,8% in Gruppe 2 und 11,7% bzw. 6,4% in Gruppe 3 vor. In Gruppe 3 fanden sich somit signifikant seltener p-Fx als in Gruppe 1 ( $p = 0,017$ ) und Gruppe 2 ( $p = 0,005$ ) als auch weniger WK-Fx ( $p = 0,005$ ) als in Gruppe 1. Gruppe 2 wies weniger WK-Fx auf als Gruppe 1 ( $p = 0,004$ ). Die Zeit zwischen Diagnose (ED) der RA und DXA war mit  $5,8 \pm 8,1$  Jahren in Gruppe 3 hochsignifikant kürzer ( $p < 0,001$ ) als in Gruppe 1 ( $12,6 \pm 11,2$  Jahre) und in Gruppe 2 ( $11,4 \pm 9,6$  Jahre). In Gruppe 3 fand sich eine hochsignifikant niedrigere kumulative GK-Dosis ( $10,8 \pm 32,1$  g;  $p < 0,001$ ) als in Gruppe 1 ( $17,6 \pm 23,3$  g) und in Gruppe 2 ( $13,2 \pm 16,5$  g).

**Diskussion:** Im Verlauf von 15 Jahren ist bei RA-Patienten eine hochsignifikante Abnahme der Prävalenz von Osteoporose und Fx zu verzeichnen. Diese positive Tendenz ist assoziiert mit frühzeitiger Diagnostik und niedrigeren kumulativen GK-Dosen. Ursächlich tragen zu dieser Entwicklung offenbar die Implementierung der DVO-Leitlinien und eine effektivere Behandlung der RA bei. Andererseits besteht in Anbetracht noch relativ langer Zeitintervalle zwischen ED der RA und osteologischer Diagnostik ein erhebliches Verbesserungspotenzial, insbesondere vor Vorstellung in einem rheumatologisch-osteologischen Zentrum.

**Keywords:** systemische Osteoporose, osteoporotische Frakturen, Rheumatoide Arthritis

**Korrespondenzadresse:** Peter Oelzner, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Rheumatologie/Osteologie, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, Deutschland, E-Mail: peter.oelzner@med.uni-jena.de

## V 2.6 Modifizierung der DVO-Leitlinie – Einfluss auf die Indikationsstellung zur spezifischen Therapie bei postmenopausalen Frauen mit Rheumatoider Arthritis

Peter Oelzner<sup>1</sup>, Antje Schwabe<sup>1</sup>, Gabriele Lehmann<sup>1</sup>, Thorsten Eidner<sup>1</sup>, Gunter Wolf<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Rheumatologie/Osteologie, Jena

**Einleitung:** Die Indikationsstellung für eine spezifische Osteoporose-Therapie gemäß der Leitlinie des Dachverbandes Osteologie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose basiert auf der Abschätzung des Frakturrisikos unter Berücksichtigung von mittels dualer x-ray-Absorptiometrie (DXA) bestimmtem T-Score (DXA), Alter, Geschlecht und zusätzlichen Risikofaktoren. Die 2014 erfolgte Aktualisierung der Leitlinie impliziert Änderungen, die insbesondere auch Patienten mit Rheumatoider Arthritis (RA) betreffen. In der 2006 publizierten Leitlinie wurde eine spezifische Therapie generell bei einer Glukokortikoid (GK)-Therapie von mehr als 3 Monaten und einem T-Score  $< -1,5$  empfohlen. Aktuell gilt diese Empfehlung nur noch für GK-Dosen von  $\geq 7,5$  mg Prednisolonäquivalent. Allerdings bedingt nunmehr das Vorliegen einer RA eine Therapieindikation bei einem um 0,5 höheren T-Score bzw. bei einem um 1,0 höheren T-Score wenn zusätzlich GK-Dosen zwischen 2,5 und 7,5 mg Prednisolonäquivalent zur Anwendung kommen.

**Methode:** 343 Biologika-naive postmenopausale Frauen mit RA, die ursprünglich nach Leitlinie von 2006 im Hinblick auf die Indikation zur spezifischen Therapie evaluiert worden waren, wurden nach der Leitlinie von 2014 erneut beurteilt.

**Ergebnisse:** 55,7% der Patientinnen hatten eine Osteoporose, 14,3% vertebrale und 26,8% periphere Frakturen. Nach Leitlinie 2006 bestand eine Indikation zur spezifischen Therapie bei 70,8% der Patientinnen, nach Leitlinie 2014 in 63,8%. Bei 205 Patientinnen (59,8%) wurde übereinstimmend nach beiden Leitlinien eine spezifische Therapie indiziert, bei 86 Patientinnen (25%) war nach beiden Leitlinien keine spezifische Therapie notwendig. Dagegen wurden 52 Patientinnen (15,2%) nach 2006 bzw. 2014 different klassifiziert. 11,1% waren nach Leitlinie 2006 therapiebedürftig, nicht jedoch nach Leitlinie 2014 (davon 80% mit GK-Dosen  $< 7,5$  mg/d). Bei 4,1% wurde eine Therapie nach Leitlinie 2014 indiziert, jedoch nicht nach Leitlinie 2006. Dies betraf ausschließlich Patientinnen ohne GK.

**Diskussion:** In einem definierten Kollektiv von postmenopausalen Frauen mit RA hat die Anwendung der 2014 modifizierten Leitlinie zur Folge, dass die Indikation zur spezifischen Osteoporose-Therapie um ca. 10% seltener bei Patientinnen mit Prednisolondosen von  $< 7,5$  mg/d, dagegen etwas häufiger bei jenen ohne Steroide gestellt wird. Dies trägt der Bedeutung der chronischen Inflammation als Osteoporose-Risikofaktor Rechnung. Andererseits legt die etwas zurückhaltendere Indikation bei Prednisolondosen  $< 7,5$  mg/d wiederholte Reevaluationen des Frakturrisikos inklusive Osteodensitometrie bei Patientinnen mit GK-Dosen  $< 7,5$  mg/d nahe, da hohe kumulative GK-Dosen auch bei niedriger Tagesdosis mit reduzierter Knochenqualität und erhöhtem Frakturrisiko einhergehen.

**Keywords:** postmenopausale Osteoporose, Rheumatoide Arthritis

**Korrespondenzadresse:** Peter Oelzner, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Rheumatologie/Osteologie, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, Deutschland, E-Mail: peter.oelzner@med.uni-jena.de

## V 2.7 Position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)

Bernhard Svejda<sup>1</sup>, Christian Muschitz<sup>2</sup>, Reinhard Gruber<sup>3</sup>, Christian Brandtner<sup>4</sup>, Ch. Svejda<sup>5</sup>, Rudolf Gasser<sup>6</sup>, Gert Santler<sup>7</sup>, Hans Peter Dimai<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Frauenarztpraxis, Klagenfurt, Österreich; <sup>2</sup>II. Medizinische Abteilung mit Osteologie, Rheumatologie & Gastroenterologie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Wien, Österreich; <sup>3</sup>Universitätszahnklinik Wien, Division für Orale Biologie, Medizinische Universität Wien, Wien, Österreich; <sup>4</sup>Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Univ.-Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Landeskliniken Salzburg, Salzburg, Österreich; <sup>5</sup>Zahnarztpraxis, Kötschach-Mauthen, Österreich; <sup>6</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin I, Medizinische Universität Innsbruck, Innsbruck, Österreich; <sup>7</sup>Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee, Klagenfurt, Österreich; <sup>8</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

**Introduction:** It is now 12 years since the first article on medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) was reported in 2003. The recognition of MRONJ is still inconsistent between physicians and dentists but it is without doubt a severe disease with impairment of oral health-related quality of life. This position paper was developed by three Austrian societies for dentists, oral surgeons and osteologists involved in this topic. This update contains amendments on the incidence, pathophysiology, diagnosis, staging and treatment and provides recommendations for management based on a multidisciplinary international consensus. The MRONJ can be a medication related side effect of treatment of malignant and benign bone diseases with bisphosphonates (BP), bevacizumab and denosumab (Dmab) as antiresorptive therapy. The incidence of MRONJ is highest in the oncology patient population (range 1–15%), where high doses of these medications are used at frequent intervals. In the osteoporosis patient population, the incidence of MRONJ is estimated to be 0.001–0.01%, marginally higher than the incidence in the general population (< 0.001%). Other risk factors for MRONJ include glucocorticoid use, maxillary or mandibular bone surgery, poor oral hygiene, chronic inflammation, diabetes mellitus, ill-fitting dentures as well as other drugs, including antiangiogenic agents. Prevention strategies for MRONJ include elimination or stabilization of oral disease prior to initiation of antiresorptive agents, as well as maintenance of good oral hygiene. In those patients at high risk for the development of MRONJ, including cancer patients receiving high-dose BP or Dmab therapy, consideration should be given to withholding antiresorptive therapy following extensive oral surgery until the surgical site heals with mature mucosal coverage. Management of MRONJ is based on the stage of the disease, extent of the lesions and the presence of contributing drug therapy and comorbidity. Conservative therapy includes topical antibiotic oral rinses and systemic antibiotic therapy. Early data have suggested enhanced osseous wound healing with teriparatide in those patients without contraindications for its use. The MRONJ related to denosumab may resolve more quickly with a drug holiday than MRONJ related to bisphosphonates. Localized surgical debridement is indicated in advanced nonresponsive disease and has proven successful. More invasive surgical techniques are becoming increasingly more important.

**Discussion:** Prevention is the key for the management of MRONJ. This requires a close teamwork for the treating physician and the dentist. It is necessary that this information is disseminated to other relevant health care professionals and organizations.

**Keywords:** osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, Denosumab, osteoporosis, oncology

**Korrespondenzadresse:** Bernhard Svejda, Praxis für Frauenheilkunde, Stauderplatz 5, 9020 Klagenfurt, Österreich, E-Mail: svejda@aon.at

## V 2.8 To measure or not to measure? – Vitamin D and parathyroid hormone in patients with clinical risk factors for osteoporosis

Oliver Bock<sup>1</sup>, Susanne Pyttel<sup>1</sup>, Christiane Weinberg<sup>2</sup>, Ute Dostmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Promedio+ - Integrierte Medizin, Labormedizin, Osteologie, Leipzig; <sup>2</sup>GOSC German Osteoporose Screening Center GmbH, Berlin

**Introduction:** Vitamin D deficiency is associated with higher incidence of falls and fractures and plays a role in the pathophysiology of many chronic diseases. Despite the large amount of studies published on vitamin D, the threshold for a sufficient serum 25(OH)D concentration remains subject to a considerable debate. There has also been no clear consensus on the assessment and treatment of vitamin D deficiency.

**Methods:** It was the objective of this study to examine the prevalence of vitamin D deficiency and/or insufficiency and its impact on calcium/phosphate homeostasis as well as on bone turnover in a major German cohort of individuals with defined clinical risk factors (CRF) for osteoporosis and fractures (acc. to German DVO Guideline 2009, and QFracture Score 2013). In 2014 we examined a total of 7,253 patients (mean age = 62.6 yrs (SD 13.9); f 64.4%, m 35.6%) with CRF for osteoporosis and fractures.

**Results:** The prevalence of 25(OH)D serum levels <75 nmol/l was 87.7%. 25(OH)D serum levels below 50 nmol/l (deficiency) and 25 nmol/l (severe deficiency) have been detected in 55.0% and 15.7% of patients, respectively. Elevated PTH levels (>65 ng/l) have been found in 20.9% of 5,119 samples tested - with an inverse correlation to 25(OH)D serum levels ( $p < 0.05$ ) and positive relationship to increased bone turnover markers (B-AP, OC, DPD). The prevalence of secondary hyperparathyroidism (sHPT) was highest in patients with severe Vitamin D deficiency (35.3%) but common also in patients with 25(OH)D serum levels between 50 and 75 nmol/l (13.5%). In 29 further cases the elevated PTH levels were attributed to primary hyperparathyroidism (pHPT). Five patients had mild hypercalcemia of (formerly unknown) malignancy, uncovered by PTH serum levels <2.5 ng/l.

**Discussion:** In our opinion the high prevalence of vitamin D deficiency or insufficiency with or without secondary hyperparathyroidism in a major cohort of patients with CRF for osteoporosis demonstrates the importance of routine measurements of 25(OH)D and PTH for differential diagnostic and therapeutic purposes. The results put into question the approach adopted in various national guidelines which do not recommend 25(OH)D routine measurements. Furthermore, additional consideration of PTH serum levels may contribute to a more adequate estimate of individual vitamin D supplementation needs.

**Keywords:** osteoporosis, vitamin D, PTH, bone turnover

**Korrespondenzadresse:** Oliver Bock, Promedio+ - Integrierte Medizin, Labormedizin, Osteologie, Deutscher Platz 5 d, 04103 Leipzig, Deutschland, E-Mail: ob@promedio.eu

## V 2.9 Early and sustained changes in bone metabolism after severe burn injury

Gabriela Katharina Muschitz<sup>1</sup>, Elisabeth Schwabegger<sup>2</sup>, Roland Kocijan<sup>3</sup>, Andreas Baier<sup>4</sup>, Heinrich Resch<sup>3</sup>, Thomas Rath<sup>1</sup>, Peter Pietschmann<sup>5</sup>, Christian Muschitz<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Vienna;

<sup>2</sup>Department of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, the Medical University Innsbruck, Innsbruck; <sup>3</sup>St. Vincent Hospital – Medical Department II - Academic Teaching Hospital of the Medical University, Vienna; <sup>4</sup>Department of Statistics and Operations Research, the University of Vienna, Vienna; <sup>5</sup>Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Vienna

**Introduction:** Severe burn injury causes a massive stress response, consecutively heightened serum levels of acute phase proteins, glucocorticoids, and catecholamines with accompanying disturbance in calcium metabolism. We evaluated early and prolonged changes of serum bone turnover markers (BTM) and regulators of bone metabolism. This was a longitudinal observational design study at a university clinic.

**Methods:** 32 male patients with a median age of 40.5 years and a median burned total body surface area (TBSA) of 40% (83% patients with full thickness burn injury) were included. We compared changes of BTM/regulators of bone metabolism in the early (days 2–7) and prolonged (days 7–56) phase after trauma.

**Results:** All investigated BTM/regulators significantly changed. During the early phase pronounced changes were observed for CTX, PINP, sclerostin, DKK-1, BALP, FGF23, and iPTH levels, whereas albumin and 25-OH vitamin D decreased. Changes of OPG, OCN, and phosphate were less, but remained significant. The levels of serum calcium and CRP remained unaffected in the early stage. In the prolonged phase, changes of PINP were most pronounced, followed by elevated sclerostin, OCN, BALP, and lesser changes for albumin levels. Calcium and ionized calcium levels tardily increased towards the lower limit of normal. In contrast levels of iPTH, FGF23, CRP, and to a lesser extent CTX and phosphate levels, declined significantly during this phase of investigation.

**Discussion:** Ongoing changes of BTM and regulators of bone metabolism suggest alterations in bone metabolism with negative influence on bone quality and structure in male patients with severe burn injuries.

**Keywords:** bone turnover, burn injury

**Korrespondenzadresse:** Gabriela Katharina Muschitz, Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Währinger Gürtel 18-20, 1090 Vienna, Austria, E-Mail: gabriela.muschitz@meduniwien.ac.at

### 3. Young Investigator Osteologie Symposium (YIOSS) der DAdorW

#### V 3.1 EDA-Fibronectin moduliert die Osteoblastendifferenzierung in vitro und in vivo

Carla Sens<sup>1</sup>, Katrin Rau<sup>2</sup>, Nina Kawelke<sup>1</sup>, Inaam Nakchbandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie und Serologie, Heidelberg;

<sup>2</sup>Max-Planck Institut für Biochemie, Martinsried / Universitätsklinikum Heidelberg, Translationale Medizin / Institut für Immunologie und Serologie, Martinsried/Heidelberg

**Einleitung:** Fibronectin (FN) existiert in verschiedenen Isoformen, welche die Zelldifferenzierung u. a. über die Bindung an Zelloberflächenrezeptoren, wie den Integrinen, beeinflussen. Osteoblasten (OB) produzieren eine FN-Isoform, welche durch die Anwesenheit der Extradomäne A (EDA) charakterisiert ist. Die Ausschaltung des osteoblastischen FNs führt zu einer verminderten OB-Differenzierung (Bentmann, JBMR, 2010), was indiziert, dass EDA-FN eine Rolle bei der OB-Differenzierung innehat.

**Methode:** Klonierung, Zellkultur, Mausmodell, Proteinbiochemie

**Ergebnisse:** Die Expression von EDA-FN in wildtyp OB und anschließender Differenzierung führte, im Vergleich zu Kontroll-Fibronectin ohne EDA (CT-FN), zu einer erhöhten Knotenbildung (200%,  $p < 0,05$ ), Aktivität der Alkalischen Phosphatase (40%,  $p < 0,05$ ) und Osteokalzin mRNA Expression (100%,  $p < 0,05$ ). Da FN durch die Bindung an Integrine intrazelluläre Signale aktivieren kann, untersuchten wir integrinabhängige Signalmoleküle, welche eine Rolle bei der OB-Differenzierung spielen. Es zeigte sich, dass die Phosphorylierung von FAK, ERK und AKT durch die EDA-FN-Expression erhöht wird. Passend dazu führte die Ausschaltung des EDA-FNs mittels siRNA zu einer verminderten in vitro Differenzierung, sowie einer reduzierten Aktivität der genannten Signalmoleküle. Die EDA-Domäne kann entweder an das Integrin  $\alpha\beta 1$  oder  $\alpha\beta 1$  binden. Die konditionelle Ausschaltung von  $\beta 1$ , sowie die Inhibierung von  $\alpha\beta 1$  konnte die EDA-vermittelte OB-Differenzierung verhindern, jedoch nicht die Inhibierung von  $\alpha\beta 1$ . In vivo konnten wir durch 10-tägige Injektion eines Peptids, was das Integrin  $\alpha\beta 1$  aktiviert, Osteokalzin im Plasma um 45% und die Gesamt-Knochendichte in behandelten Mäusen um 5% erhöhen. Weiter zeigte sich, dass Mäuse mit EDA-produzierenden Knochentumoren (MDA-MB-231) vermehrt EDA-FN in der Zirkulation aufwei-

sen und dies mit einer 9% verbesserten Knochendichte im Vergleich zu Mäusen mit Tumoren, welche kein EDA produzieren, einhergeht.

**Diskussion:** Zusammenfassend regt EDA-FN die OB-Differenzierung in vitro und in vivo an. Dies geschieht durch die Aktivierung der Integrinsignalkaskade über  $\alpha\beta 1$ . Die pharmakologische Stimulation dieses Integrins verbessert die Knochendichte in vivo und bietet somit ein therapeutisches Potential zur Stimulation der Osteoblasten und Behandlung von Osteoporose.

**Keywords:** Fibronectin, Osteoblast, Integrin

**Korrespondenzadresse:** Carla Sens, Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie und Serologie, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: carla.sens@immu.uni-heidelberg.de

#### V 3.2 FGF1 und -2 verhindern das osteogene und adipogene Commitment von humanen Knochenmarkstromazellen (hBMSCs) durch den FGFR1-ERK1/2 Signalweg

Meike Simann<sup>1</sup>, Solange Le Blanc<sup>2</sup>, Norbert Schütze<sup>1</sup>, Franz Jakob<sup>1</sup>, Tatjana Schilling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Würzburg, Zentrum für Muskuloskelettale Forschung (MCW), Würzburg;

<sup>2</sup>Universitätsklinikum Würzburg, Lehrstuhl für Tissue Engineering und regenerative Medizin, Würzburg

**Einleitung:** Die Regulation des osteogenen und adipogenen Commitments von trabekulären humanen Knochenmarkstromazellen (hBMSCs) stellt einen vielversprechenden Ansatz für die Prävention und Therapie der Osteoporose dar. Da die Abnahme der Knochendichte in der Regel mit einer erhöhten Fettakkumulation im Knochenmark verbunden ist, die man als fettige Degeneration bezeichnet, wird Osteoporose auch als Adipositas des Knochens beschrieben. Die erhöhte adipogene Differenzierung gilt als Hauptgrund für die verminderte Osteoblastogenese.

Der Fibroblasten-Wachstumsfaktor 1 (FGF1) und FGF2 wurden in einer vorhergehenden Studie als vielversprechende Kandidaten für die Kontrolle über Zellschicksalsentscheidungen von skelettalen Vorläuferzellen bewertet, obwohl ihre Wirkung in der Literatur kontrovers beschrieben wird. Deswegen war das Ziel dieser Studie, die Effekte von FGF1 und 2 auf die osteogene und adipogene Differenzierung von primären hBMSCs zu untersuchen und zugrunde liegende Signalwege aufzuklären.

**Material und Methode:** Die osteogene und adipogene Differenzierung wurde mittels quantitativer Assays für die Mineralisierung der extrazellulären Matrix (ECM) bzw. die Bildung von Lipidtröpfchen untersucht. Für spezifische Marker wurden Real-time-PCRs durchgeführt. Die Signalweiterleitung wurde mittels chemischer Inhibitoren für C-Jun-N-terminale Kinasen (JNK), p38-mitogenaktivierte Proteinkinase (p38-MAPK), Proteinkinase C (PKC) und Extracellular Signal-Regulated Kinases 1/2 (ERK1/2) aufgeklärt.

**Ergebnisse:** Die vorliegende Studie zeigt, dass FGF1 und 2 sowohl das osteogene Commitment als auch die Differenzierung von hBMSCs verhindern. Die Mineralisierung der ECM sowie die Expression der osteogenen Marker Alkaline Phosphatase (ALP), Collagen 1 Type A1 (COL1A1) und Integrin-Binding Sialoprotein (IBSP) waren signifikant reduziert. Außerdem waren Marker des osteogenen Commitments wie der Schlüsseltranskriptionsfaktor Runt-Related Transcription Factor 2 (RUNX2) und Bone Morphogenetic Protein 4 (BMP4) herunter reguliert. Darüber hinaus förderte eine FGF Stimulation während der adipogenen Differenzierung nicht die Zellschicksalsveränderung in Richtung der Osteogenese. Die adipogene Differenzierung von hBMSCs wurde durch FGF1 und 2 stark inhibiert, wobei Marker des adipogenen Commitments signifikant herunter reguliert waren. Im Gegensatz zum FGF Rezeptor 2 (FGFR2) war der FGFR1 stabil exprimiert. Inhibitorversuche zeigten, dass die Signalweiterleitung über den FGFR1 und ERK1/2 erfolgte.

**Diskussion:** Zusammenfassend weisen unsere Ergebnisse darauf hin, dass der FGFR1-ERK1/2 Signalweg die hBMSCs in einem Stadium vor dem Commitment arretiert und eine weitere Maturation verhindert. Unsere Ergebnisse könnten helfen, einen pharmakologischen Kontrollpunkt mit Relevanz für die Verhinderung einer erhöhten Adipogenese aufzudecken, die altersungsas-



soziierten degenerativen Erkrankungen wie Osteoporose und Sarkopenie zugrunde liegt.

**Keywords:** Osteoblasten

**Korrespondenzadresse:** Meike Simann, Universität Würzburg, Zentrum für Muskuloskelettale Forschung (MCW), König-Ludwig-Haus, Brettreichstraße 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: m-simann.klh@uni-wuerzburg.de

### V 3.3 Die mesenchymale Stromazellnische im Knochenmark beeinflusst die Anzahl einwandernder Tumorzellen

Stephanie Rossnagl<sup>1</sup>, Tilman Todenhöfer<sup>2</sup>, Jörg Hennenlotter<sup>2</sup>, Franz Jakob<sup>3</sup>, Arnulf Stenzl<sup>2</sup>, Inaam Nakchbandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Heidelberg, Heidelberg; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Tübingen, Klinik für Urologie, Tübingen; <sup>3</sup>Universität Würzburg, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg

**Einleitung:** Integrin  $\beta 1$  (CD29) ist ein wichtiger Mediator der Zelladhäsion und spielt eine wichtige Rolle bei verschiedenen Prozessen, wie Embryogenese, Gewebereparatur, Immunreaktionen und Metastasierung von Tumorzellen. Des Weiteren ist CD29 ein beschriebener Marker von mesenchymalen Vorläuferzellen (mesenchymal progenitor cells: MPCs). Es ist bekannt, dass  $\beta 1$  Expression auf Tumorzellen eine wichtige Rolle bei der Adhäsion ausgewandelter Tumorzellen im Knochenmarkstroma hat. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, welche Rolle die  $\beta 1$  Expression bei der Einwanderung von Tumorzellen (DTCs) in das Knochenmark (KM) einnimmt. Hierbei wurde ein besonderer Fokus auf MPCs gelegt, welche Teil der hämatopoetischen Stammzellnische sind, die bevorzugt von Tumorzellen bei der Metastasierung besetzt wird.

**Methode:** Zur Untersuchung der Rolle des Integrins  $\beta 1$  wurde die Tumorzelleinwanderung in einem konditionellen  $\beta 1$  Knockoutmodell (cKO: Mx- $\beta 1$ fl/fl) untersucht. Dazu wurde die Krebszelllinie MDA-MB-231 intrakardial injiziert, nach 24h KM isoliert und die MDA-Zellen durch qPCR detektiert. Des Weiteren wurden hämatopoetische Vorläuferzellen HSPCs und MPCs durchflusszytometrisch analysiert und in vitro Kulturexperimenten (CFU-f) bestätigt.

**Ergebnisse:** Die Expression von  $\beta 1$  war im cKO Modell im Knochenmark um über 90% vermindert (CT:  $94,6 \pm 0,6$ ; cKO:  $8,6 \pm 1,8$ ;  $p < 0,001$ ). Die Analyse des Knochenmarks zeigte eine Erhöhung von MPCs sowohl in vivo (CT:  $0,23 \pm 0,03$ ; cKO:  $0,50 \pm 0,10$ ;  $p < 0,05$ ), als auch in vitro (CT:  $13,2 \pm 1,9$ ; cKO:  $60,3 \pm 6,9$  CFU-f;  $p < 0,001$ ), aber keine Veränderungen in den HSPCs (CT:  $0,25 \pm 0,05$ ; cKO:  $0,25 \pm 0,05$ ). Trotz unveränderter HSPC Anzahl war die Einwanderung von Tumorzellen in cKO vermindert (CT:  $26,5 \pm 3,3$ ; cKO:  $9,9 \pm 2,4$  MDA/ $10^6$  KM;  $p < 0,01$ ). Da wir bereits zeigen konnten, dass MPCs pharmakologisch mit Parathormon (PTH) und Zoledronsäure (ZS) vermindert werden können, wurden cKO mit PTH/ZS behandelt. Dadurch wurden MPCs vermindert (cKO:  $0,50 \pm 0,1$ ; cKO+PTH/ZS:  $0,16 \pm 0,01$ ;  $p < 0,001$ ) und die Einwanderung von DTCs war wieder erhöht (cKO:  $9,9 \pm 2,4$ ; cKO+PTH/ZS:  $29,1 \pm 2,7$  MDA/ $10^6$  KM;  $p < 0,001$ ). Um zu untersuchen, ob MPCs und Tumorzellen direkt konkurrieren, wurden zunächst MPCs und im Anschluss MDA injiziert und dann die Einwanderung untersucht. Bei steigender Anzahl von injizierten MPCs nahm die Anzahl eingewandelter MDA stetig ab (CT:  $18,6 \pm 2,6$ ;  $5 \times 10^5$  MPC:  $14,2 \pm 4,6$ ;  $1 \times 10^6$  MPC:  $12,1 \pm 4,3$ ;  $5 \times 10^6$  MPC:  $7,4 \pm 1,6$  MDA/ $10^6$  KM).

**Diskussion:** Diese Ergebnisse zeigten, dass eine direkte negative Korrelation zwischen der Anzahl eingewandelter Tumorzellen und MPCs besteht ( $r = -0,6$ ;  $p < 0,001$ ) und dass diese direkt um die Besetzung von Nischen konkurrieren. Eine solche Korrelation eröffnet auch die Möglichkeit der Nutzung von MPCs als diagnostischen Marker für die Entstehung von Knochenmetastasen.

**Keywords:** mesenchymale Stammzellen, Stammzellnische, Metastasierung

**Korrespondenzadresse:** Stephanie Rossnagl, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: stephanie.rossnagl@immu.uni-heidelberg.de

### V 3.4 Osteoblasten modulieren die Immunantwort und somit die Leberfibrose

Eva Altrock<sup>1</sup>, Stephanie Rossnagl<sup>1</sup>, Carla Sens<sup>1</sup>, Inaam Nakchbandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Heidelberg / Max-Planck Institut für Biochemie, Institut für Immunologie, Translationale Medizin, Heidelberg

**Einleitung:** Im Knochenmark (KM) kommt es ständig zur Interaktion zwischen Osteoblasten, hämatopoetischen Stammzellen, Stromazellen, Komponenten der extrazellulären Matrix und deren Adhäsionsmolekülen. Osteoblasten sind für den Knochenaufbau verantwortlich, können aber auch die hämatopoetischen Stammzellen beeinflussen. In Abwesenheit von Integrin- $\beta 1$  in Osteoblasten, welches in konditionellen Knockout Mäusen (cKO) durch den Kollagen Promotor ausgeschaltet wurde und im Western Blot eine Ausschaltung von 60% ( $n=19/10$ ,  $p < 0,001$ ) zeigte, kam es zu einer Veränderung der hämatopoetischen Stammzell- und Immunzellkonstellation im KM und in der Leber. Vor allem war eine Verringerung der CD11b+Gr-1+ Zellen, die auch als myeloide Suppressorzellen (Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs)) bezeichnet werden, um 15% ( $n=10/14$ ,  $p < 0,05$ ) im KM und etwa 50% ( $n=10/14$ ,  $p < 0,05$ ) in der Leber, zu beobachten. Interessanterweise fanden wir eine Verschlechterung der Leberfunktion, die mit einer Erhöhung der Transaminasen (Aspartat (AST)- und Alanin (ALT)-Aminotransferase) um etwa 60% ( $n=9/12$ , AST  $p < 0,05$ , ALT  $p < 0,05$ ) einherging. Dies warf die Frage auf, ob die Abwesenheit von  $\beta 1$ -Integrin in den Osteoblasten eine Veränderung der myeloiden Zellen bewirkt, die die Leberfibrosebildung beeinflusst.

**Ergebnisse:** MDSCs verhindern eine überschießende Immunreaktion während der Wundheilung. Deshalb wurde die Auswirkung der Verminderung der MDSCs auf die Leber nach einer Schädigung untersucht. Nach Fibroseinduktion mit Tetrachlorkohlenstoff (CCl<sub>4</sub>) über einen Zeitraum von 6 Wochen kam es in den cKO zu einer noch stärkeren Fibrose als in CCl<sub>4</sub>-behandelten Kontrollmäusen. Die verstärkte Fibrose in den cKO war gekennzeichnet durch eine Verschlechterung der Leberfunktion (Anstieg von AST und ALT um ca. 50% ( $n=12/14$ ,  $p < 0,05$ )) und eine um etwa 50% ( $n=13/15$ ,  $p < 0,01$ ) erhöhte Ansammlung von Kollagen in der Leber. Nach der Fibroseinduktion kam es zu einer Erhöhung der MDSCs in der Leber der cKO (cKO  $3 \pm 1$ , cKO+CCl<sub>4</sub>  $9 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ) und der Kontrollmäuse (CT  $5 \pm 1$ , CT+CCl<sub>4</sub>  $11 \pm 3$ ,  $p < 0,05$ ). Dabei blieb die Anzahl der MDSCs in den cKO trotz Fibrose niedriger als in den Kontrollmäusen. MDSCs agieren durch die Produktion von Arginase-1, das die Immunantwort hemmt und die überschießende Immunreaktion im Rahmen der Wundheilung und somit während der Leberfibrose verhindert. Tatsächlich fanden wir eine Verringerung der Arginase-1 in den CD11b+ Zellen der Leber der cKO, was mit einer verstärkten Immunreaktion einherging und die verstärkte Fibrose in cKO begründet.

**Diskussion:** Zusammenfassend verringert die Ausschaltung von Integrin- $\beta 1$  in Osteoblasten die Anzahl der MDSCs, sowie deren Arginase-1 Expression. Dies führt zu einer Verstärkung der Immunreaktion bei Leberschädigung und zu einer Zunahme der Leberfibrose. Somit beeinflussen Osteoblasten die Entwicklung und Immunsignatur myeloider Immunzellen im KM, was letztendlich die Immunantwort während der Wundheilung moduliert.

**Keywords:** Osteoblasten, Leberfibrose

**Korrespondenzadresse:** Eva Altrock, Universität Heidelberg / Max-Planck Institut für Biochemie, Institut für Immunologie, Translationale Medizin, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: eva.altrock@immu.uni-heidelberg.de

### V 3.5 Einfluss der Oberflächeneigenschaften auf die osteoklastäre Differenzierung und Resorption

Lisanne Grünherz<sup>1</sup>, Carina Prein<sup>2</sup>, Thomas Winkler<sup>3</sup>, Hauke Clausen-Schaumann<sup>2</sup>, Kristin Kirchhof<sup>4</sup>, Jozef Zustin<sup>5</sup>, Hans-Günther Machens<sup>1</sup>, Arndt Schilling<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Technische Universität München, Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, München; <sup>2</sup>Hochschule für Angewandte Wissenschaften, München; <sup>3</sup>Technische Universität Hamburg Harburg, Institut für Biomechanik, Hamburg; <sup>4</sup>Biomet Deutschland GmbH, Berlin; <sup>5</sup>Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf, Hamburg

**Einleitung:** Eine veränderte Knochenmineralisierung, wie sie bei einer Osteomalazie vorkommt, führt zu veränderten Materialeigenschaften der Knochenoberfläche. Es wurde bereits gezeigt, dass die Materialeigenschaften der umgebenden Matrix die Differenzierung und Funktion von Zellen beeinflussen kann. Ziel unserer Experimente war es daher, an Hand eines Osteomalazie Modells die Frage zu beantworten, ob Differenzierung und Funktion humaner Osteoklasten durch den Mineralisationsgrad der Oberfläche beeinflusst werden.

**Methode:** Knochenbiopsien von Gesunden und Osteomalazie-Patienten wurden histomorphometrisch analysiert um eine Osteomalazie in vitro (OIV) zu simulieren. Für die Erzeugung eines standardisierten Modells wurde Dentin verwendet. Kontrolle: physiologisch mineralisiertes Dentin (MD), OIV: demineralisiertes Dentin. Die Materialien wurden mittels Rasterkraftmikroskopie mikromechanisch analysiert. Hämatopoietische Vorläuferzellen wurden nach etabliertem Protokoll auf MD und OIV zu Osteoklasten differenziert. Anschließend wurde die Zahl TRAP+ Osteoklasten, das Resorptionsausmaß mittels Infinite Fokus Mikroskopie (IFM) sowie die Expression Osteoklasten typischer Gene (CALCR, CTSK) bestimmt. Zuletzt wurden ein mRNA Microarray sowie zusätzliche Antikörperfärbungen eines Osteomalazie-Patienten durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Demineralisierung des Dentins führte zu einer Demineralisierungstiefe von  $56,4 \pm 1,0 \mu\text{m}$  und entsprach somit dem Osteoidsaum von  $57,8 \pm 6,9 \mu\text{m}$  der Knochenbiopsien. Die mittels TRAP Färbung ermittelte Osteoklastenzahl war auf OIV signifikant reduziert ( $\text{MD}=30,1 \pm 8,6$  vs.  $\text{OIV}=9,6 \pm 1,9$ ;  $p=0,03$ ), wobei die Expression des Calcitonin Rezeptors und Cathepsin K keinen signifikanten Unterschied zeigte. Die IFM Messungen zeigten eine stark reduzierte Resorptionsaktivität auf OIV bei weniger resorbierter Oberfläche ( $\text{MS}=80,2 \pm 7,2\%$  vs.  $\text{OIV}=3,5 \pm 2,5\%$ ;  $p < 0,001$ ), jedoch gleicher Resorptionstiefe ( $\text{MS}=2,0 \pm 1,2 \mu\text{m}$  vs.  $\text{OIV}=1,95 \pm 0,8 \mu\text{m}$ ;  $p=0,9$ ). Im mRNA Microarray fanden wir eine 5-fache Hochregulierung der Expression von TROP2 auf OIV. Wir konnten dies mittels qPCR bestätigen ( $\text{MD}=0,12 \pm 0,07$  vs.  $\text{OIV}=0,64 \pm 0,20$ ;  $p=0,02$ ) und auch auf Proteinebene fanden wir bei einem Patienten mit Osteomalazie TROP2 Expression in den Zellen auf der Knochenoberfläche.

**Diskussion:** Wir zeigen hier eine direkte Wirkung der Oberflächenmineralisierung auf Differenzierung und Funktion humaner Osteoklasten. In Zellen auf demineralisierter Knochensubstanz wird in vitro und in vivo TROP2 induziert. Dieses Protein ist bisher hauptsächlich in der Placenta, in Stammzellen, Langerhanszellen und invasiv wachsenden Tumoren beschrieben und scheint eine Rolle für Intramembranproteolyse und spezifische Interaktion mit Integrin b1 zu spielen. Die Mineralisierung der Matrix hat also direkt auf Zellebene Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und erweitert damit das Spektrum von Zell-Matrix-Interaktionen bei Knochenpathologien.

**Keywords:** Osteomalazie, osteoclasts, TROP2

**Korrespondenzadresse:** Lisanne Grünherz, Technische Universität München, Klinik für Plastische Chirurgie und Handchirurgie, Ismaninger Strasse 22, 81675 München, Deutschland, E-Mail: lisanne\_grue@gmx.de

### V 3.6 Rekonstruktion von Knochendefekten mit Calciumphosphat-haltigen Biomaterialien

Carl Neuerburg<sup>1</sup>, Alexander Keppler<sup>2</sup>, Ines Westphal<sup>3</sup>, Frank Heidenau<sup>4</sup>, Attila Aszodi<sup>2</sup>, Christian Kammerlander<sup>1</sup>, Wolfgang Böcker<sup>1</sup>, Matthias Schieker<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Unfallchirurgie, München; <sup>2</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Experimentelle Chirurgie und Regenerative Medizin, München; <sup>3</sup>Livimplant GmbH, Starnberg; <sup>4</sup>BioCER Entwicklungs GmbH, Bayreuth

**Einleitung:** Metaphysäre Frakturen stellen insbesondere in osteoporotischem Knochen eine chirurgische Herausforderung dar. Um eine zügige Mobilisation der überwiegend geriatrischen Patienten zu gewährleisten, sind an eine Osteosynthese hohe Anforderungen zu stellen. Um hier eine ausreichende Primärstabilität zu erzielen, sind oftmals Knochenersatzmaterialien notwendig. Ziel der vorliegenden Arbeit war die Evaluation von neuartigen Füllmaterialien auf Calciumphosphatbasis, insbesondere in Hinblick auf Biokompatibilität und Ultrastruktur.

**Methode:** Um die verschiedenen Zusammensetzungen zu testen, wurde in adulten Ratten ( $n=36$ ) ein metaphysärer Bohrlochdefekt von 2mm Durchmesser oberhalb der lateralen Femurcondyle gesetzt und anschließend mit dem auf Calciumphosphatkristallen basierenden Ersatzmaterial aufgefüllt. Es wurden 4 verschiedene Zusammensetzungen getestet, als Kontrolle diente ein Leerdefekt. Folgende Zusammensetzungen wurden untersucht: A: Polysaccharidmatrix (PM) und Biphasisches Kalziumphosphat (Ca-BiPh); B: PM; C: Ca-BiPh; D: PM, Ca-BiPh und Aluminiumoxid; E: Leerdefekt. Nach 4 Wochen wurden die Femora mittels  $\mu\text{CT}$  untersucht und die Knochenmikrostruktur analysiert und die histomorphometrischen Kenngrößen bestimmt, mit besonderem Augenmerk auf BV/TV (relatives Knochenvolumen) und TbTh (trabekuläre Dicke). Histologisch wurden 4 Femora stichprobenartig pro Gruppe aufbereitet (Kunststoffeinbettung) und gefärbt (Toluidinblau, Goldner-Trichrom).

**Ergebnisse:** Die Auswertung mittels  $\mu\text{CT}$  zeigte in allen Gruppen deren Defekt mit dem Füllmaterial aufgefüllt wurde, eine tendenziell höhere TbTh als in der Gruppe mit Leerdefekt. Die höchste TbTh konnte in Gruppe D festgestellt werden. Hier konnte eine signifikant größere TbTh als in Gruppe E gemessen werden ( $p<0,05$ ). Das BV/TV zeigte eine inhomogenere Verteilung über die Gruppen. Hier konnte in Gruppe B ein signifikant größeres Wachstum als in Gruppe E festgestellt werden ( $p<0,05$ ). Die Histologie ergab in allen Gruppen eine gute Verträglichkeit des Füllmaterials. Es konnte in keinem Präparat eine Fremdkörperreaktion oder Entzündungsreaktion festgestellt werden.

**Diskussion:** Vergleicht man die BV/TV und die TbTh in den Gruppen wird ersichtlich, dass die TbTh nicht mit dem BV/TV korreliert. In Gruppe D wurde das geringste mittlere BV/TV gemessen, dafür die höchste TbTh. Wir gehen davon aus, dass hier das Knochenfüllmaterial positive Auswirkungen auf die Knochenneubildung hat und der Knochen langsamer, dafür aber stabiler einwächst. Diese Vermutung zeigt sich auch beim Leerdefekt. Hier wächst zwar signifikant mehr Knochen ein, dafür hat der Knochen die geringste Trabekeldichte. Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die getesteten Knochenfüllmaterialien auf Calciumphosphatbasis einen positiven Einfluss auf die Knochenstruktur, bei guter Biokompatibilität, haben.

**Keywords:** Knochendefekt, Calciumphosphat, Osteosynthese, Fragilitätsfraktur, Alterstraumatologie

**Korrespondenzadresse:** Carl Neuerburg, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Unfallchirurgie, Nußbaumstr. 20, 80336 München, Deutschland, E-Mail: carl.neuerburg@med.uni-muenchen.de

### V 3.7 Spektrum und klinische Wertigkeit der DXA bei erwachsenen Patienten mit Hypophosphatasie

Franca Genest<sup>1</sup>, Franz Jakob<sup>2</sup>, Lothar Seefried<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Uni Würzburg, Klinische Studieneinheit, Würzburg; <sup>2</sup>Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Uni Würzburg, Würzburg

**Einleitung:** Die Hypophosphatasie (HPP) ist eine hereditäre Stoffwechselerkrankung, auf Grund unterschiedlicher Mutationen des ALPL-Gens. Wesentliche Folge der dadurch verminderten AP-Aktivität ist eine Störung der Skelett-Mineralisation und vermutlich -formation. Wesentliches klinisches Kennzeichen ist das gehäufte Auftreten skelettaler Komplikationen mit Pseudofrakturen / Looserschen Umbauzonen, Knochenmarködem und (Insuffizienz-)frakturen. Bis heute existiert keine belastbare Datenbasis, inwiefern die Knochendichtewerte bei HPP systematisch von den alterskorrelierten Vergleichswerten abweichen. Zudem gibt es keine Erkenntnisse zur Bedeutung und Wertigkeit der DXA-Messung für die Abschätzung des Frakturrisikos bei erwachsenen HPP-Patienten.

**Methode:** Im Zeitraum eines Jahres erfolgte für 75 erwachsene HPP Patienten eine Knochendichtemessung mittels DXA. Die Krankengeschichte, sowie aktuelle Untersuchungs- und Laborergebnisse konnten den dazugehörigen Krankenakten entnommen werden.

**Ergebnisse:** Von den untersuchten 75 Patienten waren 60 (80%) weiblich. Das Durchschnittsalter lag bei 46,9 (SD 12,3). Die AP lag im Durchschnitt bei 24,6 U/l (SD 11,3). Ein Mutationsnachweis lag für 63 Patienten vor. Insgesamt zeigt sich eine sehr starke Varianz der individuellen Werte. Der durchschnittliche T-Score für die LWS lag bei -0,25 (SD 1,57), der Z-Score bei 0,34 (SD 1,65). Der durchschnittliche T-Score für das Gesamt-Femur lag bei -1,08 (SD 0,97), der Z-Score bei -0,59 (SD 1,01). Frakturen waren bei 44 Patienten vorhanden, n=15 hatten über 5 Frakturen. Eine Subgruppenanalyse der Patienten in Abhängigkeit von der Frakturanamnese zeigt vergleichbare Ergebnisse bei Patienten mit vs. ohne Fraktur (LWS Z-Score 0,48 vs. 0,15 und Gesamt-Femur Z-Score -0,74 vs. -0,42). Darüber hinaus zeigte sich in der Auswertung kein Zusammenhang zwischen der residuellen AP-Aktivität und der Knochendichte. Auch ein Zusammenhang zwischen Knochendichte und dem Genotyp konnte in den bisherigen Auswertungen nicht gesehen werden.

**Diskussion:** Diese Arbeit zeigt zum ersten Mal auf Grundlage einer breiten Datenbasis, dass die DXA-Werte bei erwachsenen HPP Patienten nicht systematisch erniedrigt sind. Dies impliziert, dass wir nicht nur in der Therapie der Knochenmanifestation ein gegenüber der Osteoporose differentes Regime benötigen, sondern auch das Fraktur-Risiko-Assessment nicht (allein) auf DXA-Ergebnisse gegründet werden kann. Bis zum Vorliegen weiterer Erkenntnisse sollte die DXA dennoch Baustein der Diagnostik bleiben, um eine Dynamik in der Entwicklung der Knochendichte zu detektieren. Weitere Untersuchungen müssen zeigen, welche Parameter ggf. in sinnvoller Kombination eine valide Einschätzung des Risikos für skelettale Komplikationen bei HPP ermöglichen. Ggf. kann eine weiterreichende Datenanalyse bis zur Präsentation der Ergebnisse hier zusätzliche Erkenntnisse liefern.

**Keywords:** Hypophosphatasie, Knochendichte, DXA, alkalische Phosphatase

**Korrespondenzadresse:** Franca Genest, Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Uni Würzburg, Klinische Studieneinheit, Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: f-genest.klh@uni-wuerzburg.de

### 4. Forum Junge Wissenschaft der DGO

#### V 4.1 Die hepatische Osteodystrophie kann durch eine Integrin-Modulation im Mausmodell verhindert werden

Carla Sens<sup>1</sup>, Eva Altrock<sup>1</sup>, Nina Kawelke<sup>1</sup>, Anja von Au<sup>1</sup>, Inaam Nakchbandi<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie und Serologie, Heidelberg;

<sup>2</sup>Max-Planck Institut für Biochemie, Martinsried / Universitätsklinikum Heidelberg, Translationale Medizin / Institut für Immunologie und Serologie, Martinsried/Heidelberg

**Einleitung:** Patienten mit Lebererkrankungen leiden häufig unter einer sekundären Osteoporose (hepatische Osteodystrophie). Unsere Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass bei Patienten mit cholestatischen Lebererkrankungen eine spezielle Fibronectin (FN) -Isoform, das onkofötale FN (oFN), was von der entzündeten Leber produziert wird, durch die Zirkulation in den Knochen gelangt und dort die Osteoblasten (OB) direkt inhibiert (Kawelke, JBMR, 2008). Ziel unserer Arbeit ist es, den Wirkmechanismus von oFN zu charakterisieren, sowie Therapiemöglichkeiten zu finden und diese zu testen.

**Methode:** Klonierung, Zellkultur, Mausmodell, Proteinbiochemie

**Ergebnisse:** oFN ist durch O-Glykosylierungen (Gly) charakterisiert. Expressionsexperimenten mit Mutationskonstrukten zeigten, dass eine spezielle O-Gly an AA 33 der Variablen Region des FNs die inhibierende Wirkung von oFN auf OB vermittelt. Die inhibierende O-Gly befindet sich in einer Region des FNs, welche an das Integrin  $\alpha 4 \beta 1$  binden kann. Wir untersuchten daher deren Rollen bei der Vermittlung des oFN-Effekts. Sowohl  $\alpha 4$  als auch  $\beta 1$  sind auf OB exprimiert. Bei der Aktivierung von Integrinen werden u.a. FAK und ERK phosphoryliert. Wir fanden, dass oFN FAK und ERK inhibiert und somit das Integrin-Signaling vermindert. Komplexierungsstudien ergaben, dass oFN die Dimerisierung des Integrins  $\alpha 4 \beta 1$  und somit die Signaltransduktion durch diesen Rezeptor verhindert. Wir versuchten die Interaktion von oFN mit  $\alpha 4 \beta 1$  in vitro zu blocken und tatsächlich führte die simultane Gabe von oFN und einem AK gegen  $\alpha 4$  zu einer Normalisierung der OB Differenzierung und des Integrin-Signaling in vitro. Auch das CS1 Peptid, was an  $\alpha 4 \beta 1$  binden kann, konnte den Effekt von oFN auf die OB-Differenzierung kompetitiv verhindern und das Signaling normalisieren. Injektionen von oFN in konditionelle  $\beta 1$  knockout Mäuse (Col- $\alpha 1(I)cre \beta 1fl/fl$ ) führten zu keiner verminderten Knochendichte (BMD) im Gegensatz zu Kontrollmäusen (-20%). Diese Ergebnisse zeigen, dass oFN seinen Effekt über  $\alpha 4 \beta 1$  vermittelt. Wir untersuchten daher diese Interventionsmöglichkeiten in vivo. Anhand eines CCl<sub>4</sub> induzierten Leberfibrose-Mausmodells konnten wir zeigen, dass oFN im Plasma fibrotischer Tiere, wie bei Patienten, signifikant erhöht ist und oFN negativ mit der BMD korreliert ( $r: 0,36, p < 0,05$ ). Durch 14 tägige Behandlung konnte die trabekuläre BMD in den fibrotischen Tieren durch den  $\alpha 4$  AK (CT AK: n = 17;  $\alpha 4$  AK: n = 9;  $p < 0,05$ ) um 44% und durch das CS1 Peptid (CT Peptid: n = 12; CS1 Peptid: n = 8;  $p < 0,05$ ) um 70% im Vergleich zu Kontrolltieren verbessert und sogar normalisiert werden.

**Diskussion:** Die Knochenbildung bei hepatischer Osteodystrophie wird durch eine spezielle O-Glykosylierung des oFNs gehemmt. Durch pharmakologische Modulation des vermittelnden Rezeptors, dem Integrin  $\alpha 4 \beta 1$ , konnten wir den Knochenverlust in einem Leberfibrose-Mausmodell verhindern und haben somit einen Weg gefunden, der sich potentiell als Therapie eignet.

**Keywords:** hepatische Osteodystrophie, Fibronectin, Integrin, Osteoblast

**Korrespondenzadresse:** Carla Sens, Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie und Serologie, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: carla.sens@immu.uni-heidelberg.de



## V 4.2 Die Rho GTPasen Cdc42 und Rac1 modulieren die Transdifferenzierung von Osteoblasten zu Adipozyten im Knochenmark

Katrin Rau<sup>1</sup>, Carina Würfel<sup>1</sup>, Carla Sens<sup>1</sup>, Christine Hoffmann<sup>1</sup>, Inaam Nakchbandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Heidelberg / Max-Planck-Institut für Biochemie, Institut für Immunologie / Translationale Medizin, Heidelberg

**Einleitung:** Das Altern führt im Knochenmark (KM) zur Reduzierung der Osteoblasten (Ob) und so zur Verminderung der Knochendichte (BMD). Dies ist assoziiert mit einer Zunahme der Adipozyten (Ac). Dabei stellt sich die Frage, ob die Interaktion zwischen den Ob und Ac oder die Differenzierung der Vorläuferzellen beeinträchtigt ist. Die Rho GTPasen cdc42 und rac1 sind bei der Differenzierung der Ob und der Ac von Bedeutung. Es wurden transgene Mäuse generiert, in denen cdc42 bzw. rac1 mithilfe des Osterix-Promotors spezifisch in Prä-Ob ausgeschaltet ist (konditioneller Knockout: cKO, Kontrolle: CT).

**Ergebnisse:** Die Ausschaltung von cdc42 bzw. rac1 führen in vivo zu Kleinwüchsigkeit und zur verminderten BMD ( $p < 0.005$ ; cdc42: 23%, rac1: 15%). Histomorphometrische Analysen zeigten eine reduzierte Anzahl von Ob (cdc42: 57%,  $p < 0.005$ ; rac1: 22%,  $p = \text{ns}$ ) und eine Erhöhung der Ac im KM der cKO-Tiere (cdc42: 314%,  $p < 0.05$ ; rac1: 306%,  $p < 0.01$ ). In vitro Experimente bestätigten, dass es zu einer verminderten Mineralisierung (cdc42: 50%,  $p < 0.05$ ; rac1: 95%,  $p < 0.005$ ) von primären Ob aus den Calvariae der cKO-Tieren kommt. Mittels Ac-Färbung konnte eine Erhöhung der Prä-Ac auch bei der Ob-Differenzierung in den cKO-Ob (cdc42: 109%,  $p < 0.01$ ; rac1: 357%,  $p < 0.005$ ) gezeigt werden. Kokulturen von cKO-Ob mit KM-Zellen zeigten keine Steigerung der Ac-Zahl im Vergleich zu CT-Ob mit KM. Folglich führt der cKO von cdc42/rac1 nicht zu einer exogenen Stimulation der Ac-Differenzierung durch die Ob, sondern zu einer verstärkten Transdifferenzierung von Ob zu Ac. Dies wird mit der reduzierten Expression des Ob-Markers OC (cdc42: 72%,  $p < 0.005$ ; rac1: 96%,  $p < 0.01$ ), sowie der Erhöhung des Ac-Markers PPAR $\gamma$  (cdc42: 37%; rac1: 31%) in den cKOs unterstützt. Außerdem sind rac1 und cdc42 Integrin-abhängige Effektoren, wobei  $\alpha\beta 1$  die Differenzierung der Ac stimuliert. Dieses Integrin war sowohl in unbehandelten cKO-Ob als auch in CTs, behandelt mit einem Integrin-Inhibitor, ähnlich verändert. Zuletzt vermittelt Rac1 die PTH-Aktivierung des Wnt-Signalweges. Daher stellte sich die Frage, ob eine PTH-Stimulation die Ob-Differenzierung und die Adipogenese normalisieren könnte. In vivo zeigte sich, dass intermittierendes PTH in cKO rac1-Mäusen für 4 Wochen zu einer Erhöhung der BMD (21%,  $p < 0.005$ ) und zu einer Normalisierung der Ac ( $p < 0.05$ ) führte. Unterstützend erzeugte in vitro die Aktivierung des Wnt-Signalweges eine Erhöhung des Ob-Markers ALP (68%,  $p < 0.005$ ) und die Verminderung des Ac-Markers PPAR $\gamma$  (39%,  $p < 0.01$ ).

**Diskussion:** Zusammenfassend verhindern cdc42 und rac1 die Transdifferenzierung der Ob zu Ac, dabei beeinträchtigen sie die Integrin  $\alpha\beta 1$ -vermittelte Signaltransduktion. Die Stimulation des Wnt-Signalweges kann diesen Effekten entgegenwirken. Es wäre von Interesse herauszufinden, ob beim Altern die Regulation von rac1 und cdc42 verändert ist, und ob diese in den Ob moduliert werden kann.

**Keywords:** Rho GTPasen cdc42 und rac1, Osteoblasten, Adipozyten, Transdifferenzierung

**Korrespondenzadresse:** Katrin Rau, Universitätsklinikum Heidelberg / Max-Planck-Institut für Biochemie, Institut für Immunologie / Translationale Medizin, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: katrin.rau@immu.uni-heidelberg.de

## V 4.3 Activation of mechanosensitive pathway in C2C12 cells by Focused Low-Intensity Pulsed Ultrasound (FLIPUS): role in bone regeneration

Regina Puts<sup>1</sup>, Paul Rikeit<sup>2</sup>, Karen Ruschke<sup>2</sup>, Anke Kadow-Romacker<sup>1</sup>, Petra Knaus<sup>2</sup>, Kay Raum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies, Berlin; <sup>2</sup>Freie Universität Berlin, Biochemistry, Berlin

**Introduction:** Despite the prominent bone regenerative potential, about 10-15% of fractures lead to delayed- and non-union bone. Low-Intensity Pulsed Ultrasound (LIPUS) is a promising tool for treatment of these bone complications. However, the in-vitro, in-vivo and clinical data remain inconclusive, limiting both, understanding of the mechanism, underlying the regenerative potential, and recognition of LIPUS significance in clinical setting. This creates a need to design experimental set-ups, which provide controlled deposition of complex mechanical stimuli, introduced by ultrasound. In our work we use focused transducers, which are commonly used for ultrasound imaging, but could also be applied for tissue-regenerative purposes, as they provide spatially limited deposition of acoustic energy. We have investigated in this study the effect of focused LIPUS (FLIPUS) on the mechanosensitive protein YAP, playing a crucial role in maintenance of tissue homeostasis.

**Methods:** In our custom FLIPUS set-up murine C2C12 myoblasts, possessing osteogenic differentiation potential, were stimulated with ultrasound for 5 minutes, introduced at 3.6 MHz frequency, pulsed at 100 Hz with 27.8% duty cycle, at ISATA of 44.5 mW/cm<sup>2</sup>. The cellular responses were analyzed by Western Blot, qRT-PCR, Reporter Gene Assay, Immunofluorescence staining and BrdU ELISA.

**Results:** The stimulation of C2C12s for 5-min with FLIPUS resulted in reduction of phosphorylation state of YAP protein on Ser127 3h after the exposure ( $p < 0.01$ ), which returned to its basal phosphorylation state 2h later. YAP protein was localized in the nucleus 5h after the exposure, as well as stretched morphology of the cells was observed. TEAD activity, the transcriptional partner of YAP, was up-regulated by about 70% ( $p < 0.01$ ) upon FLIPUS exposure. The expression of c-jun ( $p < 0.01$ ) and Birc5 ( $p < 0.05$ ) genes were up-regulated 5 h after the ultrasound exposure and increased BrdU incorporation in the stimulated cells was observed.

**Discussion:** Five-minute-long stimulation with FLIPUS resulted in dephosphorylation of YAP on Ser127. This usually directs YAP in the nucleus, which was also seen in our data. Nuclear localization of YAP is also in agreement with observed increased transcriptional activity of TEAD, which is triggered by YAP binding. Subsequently, TEAD drives expression of pro-proliferative and anti-apoptotic genes. In our study these were c-jun and Birc5, respectively. There was also an increase in CyclinD1 and c-myc expression 5h after the FLIPUS exposure, both of genes are promitogenic. Moreover, an enhanced proliferation rate was observed for FLIPUS-treated cells. In conclusion, the 5 min stimulation of FLIPUS supported cell proliferation, possibly via activation of the YAP signaling pathway. This set-up could be adapted to be used in vivo as both stimulation of regeneration and imaging technique.

**Keywords:** LIPUS, bone regeneration, mechanosensation, non-invasive treatment

**Korrespondenzadresse:** Regina Puts, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Berlin-Brandenburg School for Regenerative Therapies, Föhrerstr. 15, 13353 Berlin, Deutschland, E-Mail: regina.puts@charite.de

#### V 4.4 FZD5 and RYK, but not ROR2 mediate the anti-tumor effects of WNT5A on prostate cancer cells

Stefanie Thiele<sup>1</sup>, Andy Göbel<sup>1</sup>, Andrew Browne<sup>1</sup>, Tilman D. Rachner<sup>1</sup>, Franz Jakob<sup>2</sup>, Martina Rauner<sup>1</sup>, Lorenz C. Hofbauer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Dresden, Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases, Dresden; <sup>2</sup>Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Würzburg

**Introduction:** WNT proteins and their cognate receptors play a significant role in malignant diseases, in particular in prostate cancer (PCa). Previously, we showed that WNT5A inhibits PCa cell proliferation and induces apoptosis in vitro, leading to reduced PCa growth and skeletal metastasis in vivo. However, the involved receptors remain unknown. Here, we determined which receptors mediate the WNT5A-induced effects on PCa cells.

**Methods:** Three human PCa cell lines (PC3, C42B, MDA-PCa-2b) were analyzed for their gene expression profile of twelve different WNT receptors using real-time PCR. Effects of WNT5A, Frizzled (FZD) 5, RYK, and ROR2 on the proliferation and apoptosis of PC3 cells were examined after receptor knock-down and/or WNT5A overexpression using BrdU Proliferation-Assay (Roche) and Caspase Glo-Assay (Promega). A cDNA array containing samples from 9 healthy subjects and 39 patients with PCa was used to analyse the expression levels of WNT5A, FZD5, RYK, and ROR2.

**Results:** The expression profile of twelve different WNT receptors was analyzed in the human PCa cell lines PC3, C42B, and MDA-PCa-2b. Frizzled (FZD) 10 and FZD9 showed the lowest expression levels in the PCa cell lines, while FZD1, FZD6, and RYK were highly expressed. To determine which receptors mediate the anti-proliferative and pro-apoptotic effects of WNT5A in PCa, we knocked down FZD5, receptor tyrosine-like orphan receptor (ROR) 2, and RYK with specific siRNA in PC3 cells 24 h before the induction of WNT5A overexpression. After knock-down of ROR2 and RYK, WNT5A was still able to suppress proliferation by 29-34%. However, FZD5 knock-down completely reversed the suppressive effect of WNT5A on proliferation. Interestingly, the increased rate of apoptosis after WNT5A overexpression was not reversed by knock-down of FZD5 or ROR2. Of note, knock-down of FZD5 even further increased apoptosis after WNT5A overexpression. In contrast, knock-down of RYK fully reversed the induction of apoptosis after WNT5A overexpression. To validate our findings in vivo, a cDNA array with PCa samples was evaluated for WNT5A, FZD5, ROR2, and RYK expression. WNT5A and FZD5 mRNA expression were significantly higher in the PCa samples compared to healthy controls ( $p < 0.001$ ). In addition, FZD5 and RYK, but not ROR2, expression correlated highly positively with WNT5A expression ( $p < 0.001$ ).

**Discussion:** These data suggest that FZD5 and RYK, but not ROR2, mediate the anti-proliferative and pro-apoptotic effects of WNT5A on prostate cancer cells.

**Keywords:** Prostate cancer, WNT5A, WNT receptors

**Korrespondenzadresse:** Stefanie Thiele, Universitätsklinikum Dresden, Division of Endocrinology, Diabetes, and Bone Diseases, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland, E-Mail: stefanie.thiele@uniklinikum-dresden.de

#### V 4.5 Die Endothelzellbarriere im Knochenmark beeinflusst die Einwanderung von Tumorzellen in das Knochenmark

Stephanie Rosnagel<sup>1</sup>, Franz Jakob<sup>2</sup>, Inaam Nakhchbandi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universität Heidelberg, Heidelberg; <sup>2</sup>Universität Würzburg, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg

**Einleitung:** Disseminierte Tumorzellen (DTCs) sind bereits vor der Metastasenbildung im Knochenmark (KM) nachweisbar und eine erhöhte Anzahl bedingt eine schlechtere Prognose. Die Metastasierung ist ein komplexer Prozess, welcher sich generell einteilen lässt in Auswanderung der Tumorzellen aus dem Primärtumor, Zirkulation, Einwanderung in Sekundärgewebe und schließlich Bildung der Metastase. Es gibt Hinweise, dass Fibronectin (FN), ein ubiquitäres Matrixprotein, die Progression der Metastasierung fördert. Ziel

dieser Versuche war es, zu analysieren, ob bestimmte Zellkompartimente die Einwanderung von Tumorzellen in das Knochenmark beeinflussen können.

**Methode:** Dazu wurde in konditionellen Knockoutmäusen (cKO) mit dem loxP-Cre System, FN in verschiedenen Zelltypen, mittels spezifischer Promotoren, depletiert, DTCs mittels intrakardialer Injektion von MDA Tumorzellen simuliert und die Einwanderung von DTCs nach 24h im KM mittels qPCR untersucht.

**Ergebnisse:** Zunächst wurde das zirkulierende FN mit Hilfe des Albumin-Promotors (Alb-cKO) depletiert. Das fehlende zirkulierende FN zeigte keinen Einfluss auf die Einwanderung von DTCs (CT:  $24,9 \pm 4,7$ ; Alb-cKO:  $21,0 \pm 4,4$  MDA/106KM). Dann wurde die Einwanderung von DTCs bei fehlender Expression von FN in Osteoblasten unter Einfluss des Collagen1a(I) Promotor (Col-cKO) untersucht. Auch hier war die Einwanderung von DTCs im KM nicht beeinflusst (CT:  $17,4 \pm 3,6$ ; Col-cKO:  $14,5 \pm 3,6$  MDA/106KM). Die Verwendung des induzierbaren Mx1-Promotors erzielte eine Depletion von FN im gesamten Knochenmark (Mx-cKO). Aber auch das Fehlen von FN im Knochenmark zeigte keine Auswirkungen auf die Einwanderung von DTCs (CT:  $17,8 \pm 5,8$ ; Mx-cKO:  $21,4 \pm 6,0$  MDA/106KM). Die Abwesenheit von FN in der Zirkulation und/oder im KM hatte somit keinen direkten Effekt auf die Einwanderung von DTCs. Zuletzt wurde mit Hilfe des Vav Promotors FN in Endothel- und hämatopoetischen Zellen depletiert (cKO-Vav). In diesem Modell wurde eine erhöhte Einwanderung von DTCs in das KM beobachtet (CT:  $22,9 \pm 3,3$ ; cKO-Vav:  $112,3 \pm 24,6$  MDA/106KM;  $p < 0,01$ ).

**Diskussion:** Diese Ergebnisse zeigen, dass FN aus den Endothel- und hämatopoetischen Zellen die Einwanderung von DTCs beeinflussen können, obwohl FN aus den hämatopoetischen Zellen keinen Effekt hatte auf die Einwanderung. Dies lässt die Annahme zu, dass nur Endothelzellen die Einwanderung der Tumorzellen in das Knochenmark beeinflussen. Das Ausmaß der erhöhten Einwanderung könnte an einer Lockerung des Zusammenhalts der Endothelzellen in Abwesenheit des FNs liegen, da FN die VE-Cadherin Expression und vermittelte Zelladhäsion beeinflusst. Zusammenfassend lässt sich schließen, dass FN der Endothelzellbarriere eine große Rolle bei der Metastasierung spielt, die möglicherweise therapeutisch ausgenutzt werden könnte.

**Keywords:** Metastasierung, Endothelzellen, Fibronectin

**Korrespondenzadresse:** Stephanie Rosnagel, Universität Heidelberg, Im Neuenheimer Feld 305, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: stephanie.rosnagel@immu.uni-heidelberg.de

### 5. DGO: Imaging – Osteotechnology

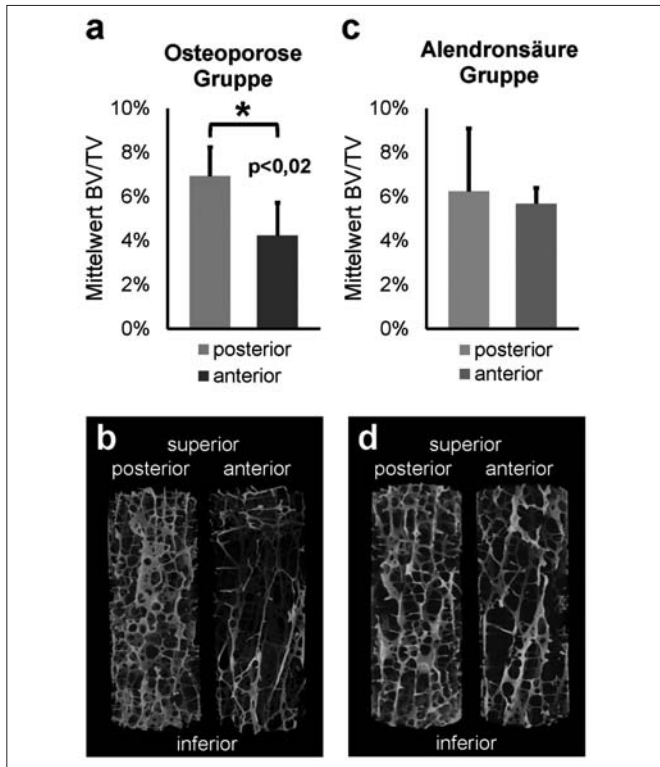
#### V 5.1 Alendronsäure verbessert Knochenqualität durch Veränderung der vertebralen anterioren Mikrostruktur

Annika vom Scheidt<sup>1</sup>, Matthias Krause<sup>1</sup>, Klaus Püschel<sup>2</sup>, Michael Amling<sup>1</sup>, Björn Busse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Osteologie und Biomechanik, Hamburg; <sup>2</sup>Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Rechtsmedizin, Hamburg

**Einleitung:** Die Ursachen für eine Senkung des Frakturrisikos bei Bisphosphonat-Therapie sind nicht umfassend erforscht. Es ist ungeklärt, warum die Wirksamkeit einer Bisphosphonat-Therapie zur Vermeidung von Frakturen in der Wirbelsäule wesentlich größer ist als in anderen Skelettregionen. Bekannt ist, dass die Mikrostruktur stark von der Wirbelkörperregion abhängt. Die vorliegende Studie erörtert, ob eine antiresorptive Therapie mit Alendronsäure zu regionalen Veränderungen in der Mikrostruktur eines Wirbels führt. Mit hochauflösender Computertomographie (HR-pQCT und Mikro-CT) wurde die Mikrostruktur von 14 L3-Wirbeln analysiert und durch Kompressionstests deren mechanische Eigenschaften ermittelt.

**Methode:** Es wurden L3-Wirbel von weiblichen Fäulen während der Sektion entnommen. Die Fälle wurden in zwei Gruppen aufgeteilt: Gruppe OP = unbehandelte Osteoporose ( $n=8$ ,  $83 \pm 6$  Jahre) und Gruppe BP = mit Alendronsäure behandelte Osteoporose ( $n=6$ ,  $82 \pm 7$  Jahre, Therapie  $4 \pm 2$  Jahre). Die



**Abb. 1:** a-b: Der mittels Mikro-CT ermittelte BV/TV ist für die anterioren im Vergleich zu den posterioren Regionen der OP-Gruppe signifikant kleiner ( $p < 0.02$ ) (anterior ist der BV/TV 39% niedriger als posterior). c-d: Bei statt gehabter Alendronsäure-Therapie ist dieser Unterschied jedoch nicht zu erkennen.

Knochenqualität beeinträchtigende Erkrankungen wurden ausgeschlossen. Zur Beurteilung der trabekulären Integrität wurden die L3-Wirbel mit einem HR-pQCT Scanner (82  $\mu\text{m}$ , XtremeCT, Scanco Medical AG, CH) untersucht. Zwei Zylinder wurden aus der linken Hälfte des Wirbelkörpers gebohrt ( $\varnothing 9 \times 20\text{mm}$ ) und anschließend mit einem Mikro-CT (3.5  $\mu\text{m}$ , Skyscan 1272, Bruker microCT, BE) analysiert. Abschließend wurden die trabekulären Zylinder unter uniaxialer Kompression bis zum Versagen belastet (2kN Messdose, Z2.5, Zwick Roell, GER). Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS Statistics (Version 22, IBM, USA,  $p = 0.05$ ).

**Ergebnisse:** BV/TV und T-Score sind in der BP-Gruppe im Vergleich zur OP-Gruppe signifikant erhöht. Die Mikro-CT-Analyse zeigt eine signifikant schlechtere Knochenqualität für die anteriore Region der OP-Gruppe. Dieser Knochenqualitätsunterschied ist in der BP-Gruppe nicht vorhanden. Die Belastbarkeit der Zylinder in den Kompressionsversuchen korreliert signifikant mit dem BV/TV.

**Diskussion:** Eine Alendronsäure-Behandlung verursacht regionale Veränderungen (anterior vs. posterior) des Knochenvolumenverhältnisses (BV/TV) in Wirbelkörpern im Vergleich mit unbehandelten Osteoporose-Fällen. Diese lokalen BV/TV-Änderungen könnten erklären, warum die Frakturrisikoverringerung in Wirbelkörpern wesentlich höher ist als in anderen Körperregionen. Die häufigste Wirbelfraktur ist die Keilfraktur, diese wird durch eine niedrige Knochenmasse und eine einhergehende strukturelle Überlastung im anterioren Wirbelkörper begünstigt. Durch die nach Alendronsäure-Therapie annähernd gleiche Knochenmasse im anterioren und posterioren Wirbel ergibt sich eine gleichmäßigere Belastung der trabekulären Struktur. Folglich werden weniger Trabekel überlastet und dadurch der häufigste Frakturmechanismus ausgeschaltet. Dies könnte die effektive Senkung des Frakturrisikos erläutern.

**Keywords:** Bisphosphonate, Frakturrisiko, Mikro-CT, Osteoporose, Wirbelkörperfraktur

**Korrespondenzadresse:** Annika vom Scheidt, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Zentrum für Experimentelle Medizin, Institut für Osteologie und Biomechanik, Lottestr. 55A, 22529 Hamburg, Deutschland, E-Mail: a.vom-scheidt@uke.de

## V 5.2 TBS reflects trabecular microarchitecture in premenopausal women and similarly aged men with low traumatic fractures

Christian Muschitz<sup>1</sup>, Roland Kocijan<sup>1</sup>, Judith Haschka<sup>1</sup>, Dieter Pahr<sup>2</sup>, Didier Hans<sup>3</sup>, Alexandra Kaider<sup>4</sup>, Astrid Fahrleitner-Pammer<sup>5</sup>, Heinrich Resch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>St. Vincent Hospital – Medical Department II – Academic Teaching Hospital of the Medical University, Vienna; <sup>2</sup>Institute of Lightweight Design and Structural Biomechanics, Vienna University of Technology, Vienna; <sup>3</sup>Center of Bone Diseases, Lausanne University Hospital, Lausanne; <sup>4</sup>Center for Medical Statistics, Informatics and Intelligent Systems, Medical University of Vienna, Vienna; <sup>5</sup>Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Graz

**Introduction:** Transiliac bone biopsies are still considered to be the gold standard for the analysis of bone microstructure, but limited to specialized centers. The benefit of Trabecular Bone Score (TBS) in addition to areal bone mineral density (aBMD) for fracture risk assessment has been documented in cross-sectional and prospective studies. The aim of this study was to test if TBS may be useful as a surrogate to histomorphometric trabecular parameters of transiliac bone biopsies.

**Methods:** Transiliac bone biopsies from 80 female patients (median age 39.9 years - interquartile range, IQR 34.7; 44.3) and 43 male patients (median age 42.7 years - IQR 38.9; 49.0) with low traumatic fractures and without any comorbidities known to affect bone metabolism were included. Bone volume fraction (BV/TV), trabecular thickness (Tb.Th), trabecular number (Tb.N), trabecular separation (Tb.Sp), structural model index (SMI) as well as serum bone turnover markers (BTMs) sclerostin, intact N-terminal type 1 procollagen propeptide (P1NP) and cross-linked C-telopeptide (CTX) were investigated.

**Results:** Median SMI, Tb.Th and sclerostin levels (45.5 vs 33.4 pmol/L,  $p < 0.0001$ ) were higher in males. Multiple regression models including gender, aBMD and BTMs revealed TBS as an independent discriminative variable with adjusted R<sup>2</sup> values of 69.1% for SMI, 79.5% for Tb.N, 68.4% for Tb.Sp, and 83.3% for BV/TV. In univariate regression models BTMs showed statistically significant findings, but in the multiple models only P1NP and CTX were significant for Tb.N.

**Discussion:** TBS is a feasible non-invasive surrogate technique for the assessment of cancellous bone microarchitecture and should be implemented as an additional tool for the estimation of trabecular bone properties.

**Keywords:** TBS, bone mineral density, bone microarchitecture

**Korrespondenzadresse:** Christian Muschitz, St. Vincent Hospital – Medical Department II – Academic Teaching Hospital of the Medical University, Stumpfergasse 13, 1060 Vienna, Austria, E-Mail: christian.muschitz@bhs.at

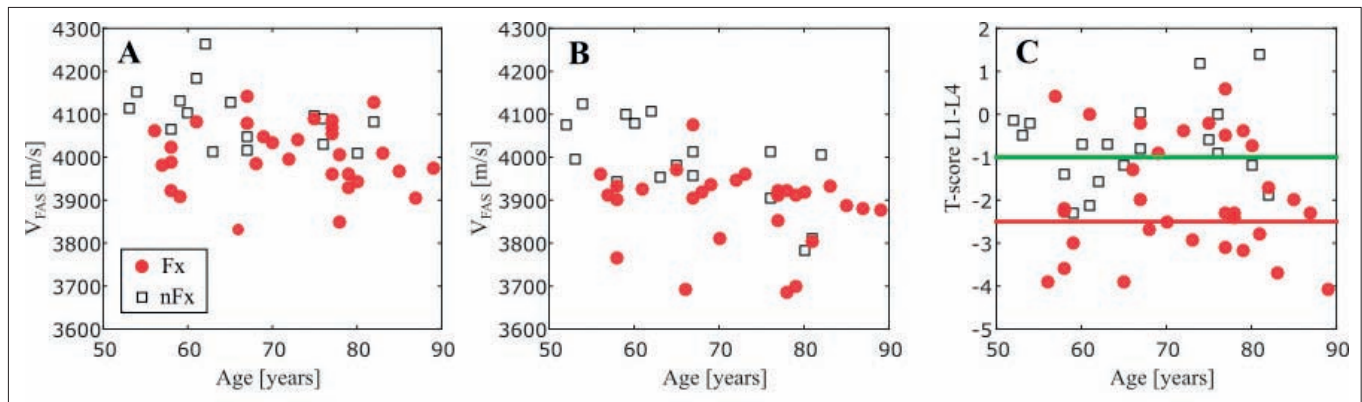
## V 5.3 Discrimination of vertebral fractures by peripheral cortical bone ultrasound

Johannes Schneider<sup>1</sup>, M. Pumberger<sup>1</sup>, J. G. Minonzio<sup>2</sup>, T. Zippelius<sup>3</sup>, P. Strube<sup>4</sup>, M. Putzier<sup>1</sup>, P. Laugier<sup>2</sup>, Kay Raum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies, Berlin; <sup>2</sup>Sorbonne University UPMC Paris 6, INSERM, CNRS, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris; <sup>3</sup>Klinik für Orthopädie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ GmbH, Eisenberg, Spine Department, Jena / Eisenberg; <sup>4</sup>Klinik für Orthopädie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ GmbH, Eisenberg, Jena / Eisenberg

**Introduction:** Bone mineral density (BMD), measured with dual energy x-ray absorptiometry (DXA) is the current clinical standard to assess bone status. However, structural decay due to osteoporosis (OP) is poorly assessed





Zu V 5.3:

**Fig. 1:** Age dependency of  $V_{FAS}$  Radius (A),  $V_{FAS}$  Tibia MS (B) and T-Score L1-L4 (C)

with DXA, which predicts only ~60% of the individual fracture risk. Ultrasound technologies are based on the interaction of acoustic waves with bone tissue and possess the potential to detect pathological changes in bone microstructure. A bi-directional axial ultrasound transmission (BDAT) prototype has been developed to assess cortical bone properties at peripheral skeletal sites. The aim of this survey was to evaluate the vertebral fracture discrimination power of BDAT and compare it to that of DXA at the lumbar spine.

**Methods:** 51 postmenopausal females (mean age: 70 yrs, range: 52-89 yrs) were prospectively enrolled. The fractured (Fx) consisted of 32 patients with OP vertebral fractures and the non-fractured (nFx) group of 19 patients without any fractures. A BDAT prototype was used at the anteromedial distal radius, at the midshaft tibia medial surface (MS) and at the midshaft tibia anterior crest (AC). The probe consists of two 5-emitter arrays (center frequency: 1 MHz) placed on each side of a 24-receiver array. At each site 3 measurements of 20 cycles with intermediate repositioning were performed. The velocity of the first arriving signal (VFAS) was calculated. Areal bone mineral density at the lumbar spine (aBMDL1-L4) was assessed in all subjects using DXA. Subjects with T-Scores < -2.5 were excluded from the nFx group to decrease the likelihood of having subjects with severe OP, but without having experienced OP fracture. The discrimination power between Fx and nFx groups was assessed by calculation of the odds ratio (OR) and the area under the curve (AUC).

**Results:** VFAS Radius, VFAS Tibia MS and aBMDL1-L4 were significantly lower in the nFx group ( $p < 0.05$ ) (Fig. 1). Strong fracture discrimination power was found for VFAS Radius (OR: 3.54; AUC: 0.81), VFAS Tibia MS (OR: 4.10; AUC: 0.81) and aBMDL1-L4 (OR: 1.89; AUC: 0.81). VFAS Tibia AC provided the weakest fracture discrimination (OR: 1.74; AUC: 0.62). Ovariectomy was the most prevalent OP-related risk factor (ORF) in the Fx group ( $N=12$ ), and only 11 of the Fx subjects received OP treatment. To a lesser extent, ORFs were also present in the nFx group.

**Discussion:** VFAS Radius and Tibia MS provided equal fracture discrimination powers compared to that of aBMDL1-L4. However, our results may partially be biased by the difference of age between the groups, degenerative factors (present in Fx group) which affect aBMDL1-L4, and the presence of ORF in the control group. Our preliminary findings suggest that peripheral cortical bone ultrasound represents a useful and valid alternative to DXA for detecting patients at risk for OP fractures or OP in general.

**Keywords:** bone mineral density, DXA, peripheral cortical bone ultrasound, vertebral fracture

**Korrespondenzadresse:** Johannes Schneider, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Center for Regenerative Therapies (BCRT), Anzengruberstr. 6, 12043 Berlin, Deutschland, E-Mail: johannes.schneider@charite.de

## V 5.4 Calibration of micro-CT cortical bone BMD with porosity and stiffness from registered scanning acoustic microscopy images

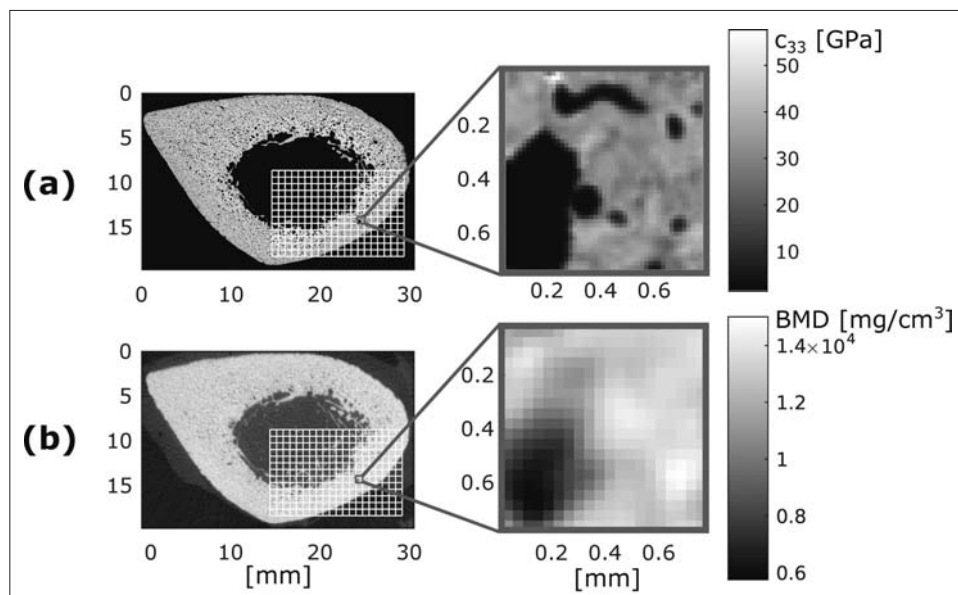
Gianluca Iori<sup>1</sup>, Johannes Schneider<sup>1</sup>, Vantte Kilappa<sup>1</sup>, Peter Varga<sup>2</sup>, Melanie Dausgschies<sup>3</sup>, Reinhard Barkmann<sup>3</sup>, Kay Raum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Berlin; <sup>2</sup>AO Research Institute Davos, Davos; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Kiel, Klinik für Diagnostische Radiologie, Medizinische Physik, Kiel

**Introduction:** Large  $\mu$ CT and HR-pQCT datasets with voxel sizes down to a few tens of microns are becoming available for investigations of bone tissue. The bone mineral density (BMD) provided by such techniques is often used as input for the mapping of local fabric and elastic properties onto FEM models for the prediction of bone strength. However, the apparent elastic properties of bone (i.e. its elasticity tensor  $c$ ) are determined by local variations of porosity, microstructural organization and matrix stiffness. In this study, we aim at determining how much of the local variation of porosity and tissue stiffness is captured by BMD. Since recent results showed that variations in cortical properties have a major impact on the whole bone strength, we focused our research on cortical bone.

**Methods:** 18 human tibia samples (5 male, 13 female, age: 70-94 yrs, mean: 83.3 yrs) were scanned using a Scanco VivaCT 80 (voxel size 38  $\mu$ m). One 10-mm thick cross-sectional slice was extracted from the mid-shaft of each tibia sample for a microelastic measurement by means of quantitative time-resolved scanning acoustic microscopy (SAM). Sample surfaces were polished and the samples were immersed in water at 25°C during the measurement. A custom scanning acoustic microscope, equipped with a spherically focused 50-MHz transducer was used to scan the sample surface, providing an acoustic impedance ( $Z$ ) map with a pixel size of 16  $\mu$ m.  $Z$  values were converted to the elastic coefficient in the probing (axial) direction ( $c_{33}$ ). Tissue porosity was evaluated by segmenting the SAM images with a global threshold. The  $\mu$ CT-slices corresponding to the surface scanned with SAM were registered (rigid translation, rotation and scaling) with SAM images. An isotropic 2D grid [size: 740  $\mu$ m] was superimposed to the registered SAM and  $\mu$ CT images. For each grid ROI (cell), mean BMD was obtained for the  $\mu$ CT image, while mean porosity (Ct. Po) and  $c_{33}$  were extracted for the corresponding SAM ROI. Linear regression models were used to correlate BMD with Ct.Po and  $c_{33}$ . Stepwise multilinear regression analysis was used to predict BMD by means of the combination of Ct.Po and  $c_{33}$ .

**Results:** Results are reported for  $n=7$  samples (1494 ROIs). The analysis of the full data set is underway. BMD, Ct.Po and  $c_{33}$  ranges were 358-1070 mg/cm<sup>3</sup> (CV: 0.1), 0.8-76.4 % and 17.4-36.2 GPa (CV: 0.13), respectively. A correlation



**Fig. 1:** SAM (a) and registered  $\mu$ CT (b) images with a detail of the same ROI (right). The isotropic 2D grid [grid size: 740  $\mu$ m] can be appreciated. As the spatial resolution of the SAM images was better than that of the  $\mu$ CT images, the segmentation of pores (Haversian canals and basic remodeling units) from the tissue matrix was performed on the SAM images using a global threshold [ $Z = 5$  Mrayl]. While the periosteal surface was segmented automatically, the endosteal surface was defined manually. Mean BMD was obtained for each  $\mu$ CT ROI, while mean Ct.Po and  $c_{33}$  were extracted for the corresponding SAM ROI.

of  $R^2=0.66$  was found for BMD with Ct.Po; the correlation improved slightly to  $R^2=0.68$  when  $c_{33}$  was included into the model.

**Discussion:** In agreement with other studies, a large part of BMD variability was explained by Ct.Po alone. A high variability ( $CV=0.13$ ) of  $c_{33}$  was found, but this had little to negligible effect on local BMD. These results confirm the potential of BMD as a predictor for local porosity, but suggest that BMD is not sensitive to variations of the matrix stiffness.

**Keywords:** bone mineral density, cortical porosity, computed tomography, cortical bone, acoustic microscopy, acoustic impedance, elastic properties

**Korrespondenzadresse:** Gianluca Iori, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Berlin-Brandenburg Centrum für Regenerative Therapien (BCRT), Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland, E-Mail: gianluca.iori@charite.de

## POSTER

## 1. Sekundäre Osteopathien und seltene Knochenerkrankungen

### P 01 Sclerostin levels and changes in bone metabolism after bariatric surgery

Christian Muschitz<sup>1</sup>, Roland Kocijan<sup>1</sup>, Judith Haschka<sup>1</sup>, Christina Marterer<sup>1</sup>, Arastoo Rharbarnia<sup>1</sup>, Heinrich Resch<sup>1</sup>, Peter Pietschmann<sup>2</sup>

<sup>1</sup>St. Vincent Hospital – Medical Department II – Academic Teaching Hospital of the Medical University, Vienna; <sup>2</sup>Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Vienna

**Introduction:** The role of sclerostin as a key regulator of bone formation remains unknown after Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) or laparoscopic sleeve gastrectomy (SG). The objective was the evaluation of sclerostin and Dickkopf-1 (DKK-1) serum levels after surgery and correlations with bone turnover markers (PINP, CTX), parathyroid hormone (iPTH) and areal bone mineral density (BMD) changes at total body, lumbar spine and total hip.

**Methods:** This was a prospective observational single-center two-arm study in premenopausal women with severe adipositas over 24 months. Prior to surgery and after 1, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months sclerostin, DKK-1, CTX, PINP and BMD were measured.

**Results:** 52 premenopausal women (40±8 years, BMI 43.4) after RYGB and 38 premenopausal women (41±7 years, BMI 45.7) after SG were included. Sclerostin, CTX and to lesser extend PINP immediately increased after surgery and remained elevated during the entire study period ( $p<0.001$ ). DKK-1 declined during months 3 – 9 ( $p<0.005$ ) and then remained unchanged, serum phosphate continuously increased ( $p<0.001$ ), iPTH remained in the upper normal limit. Sclerostin increases were significantly positively correlated with CTX and PINP increases and significantly negatively correlated with BMD loss. BMD independently declined regardless of RYGB and SG. Elevations of sclerostin, CTX, PINP, and phosphate but not DKK-1 and iPTH, were significant discriminating factors for BMD loss (AUC 0.920).

**Discussion:** Rapid and sustained increases of sclerostin, CTX and to lesser extend PINP causes an increase in bone metabolism and results in BMD loss at all skeletal sites.

**Keywords:** sclerostin, bone mineral density

**Korrespondenzadresse:** Christian Muschitz, St. Vincent Hospital – Medical Department II – Academic Teaching Hospital of the Medical University, Stumpfergasse 13, 1060 Vienna, Austria, E-Mail: christian.muschitz@bhs.at

### P 02 Strategies for the reduction of loss of bone and body lean mass after bariatric surgery

Christian Muschitz<sup>1</sup>, Roland Kocijan<sup>1</sup>, Judith Haschka<sup>1</sup>, Gabriela Katharina Muschitz<sup>2</sup>, Heinrich Resch<sup>1</sup>, Peter Pietschmann<sup>3</sup>

<sup>1</sup>St. Vincent Hospital – Medical Department II – Academic Teaching Hospital of the Medical University, Vienna; <sup>2</sup>Division of Plastic and Reconstructive Surgery, Department of Surgery, Medical University of Vienna, Vienna; <sup>3</sup>Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Vienna

**Introduction:** Bariatric surgery causes ongoing weight loss, an increased bone turnover and loss of areal bone mineral density (aBMD) at different skeletal sites. The hypothesis of this study was to test if a specific postoperative intervention exerts different effects on bone metabolism, aBMD, body lean mass, and Trabecular Bone Score (TBS) compared to no intervention.

**Methods:** In this prospective observational single-center two-arm study patients eligible for either laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) or sleeve gastrectomy (SG) were randomly assigned into the two groups: The intervention group received preoperative vitamin D loading (28.000 IU/week for 8 weeks) and postoperative supplementation of vitamin D (16.000 IU/week),

calcium citrate (500 mg/d), weight adjusted protein diet (range 50 – 110 g/day including protein supplementation), and physical exercise (Nordic walking 3x45 min/week). The non-interventional group received regular consultation for food intake behavior. The objectives were the evaluation of changes between the two groups of sclerostin (Scl) and Dickkopf-1 (DKK-1) serum levels, bone turnover markers (PINP, CTX), intact parathyroid hormone (iPTH), 25-OH vitamin D, areal bone mineral density (BMD) changes at total body, lumbar spine and total hip as well as body lean body mass, and changes of TBS. Measurements were performed prior to surgery and after 1, 3, 6, 9, 12, 18, and 24 months.

**Results:** In each group 110 female and male patients with a median age of 41 years [IQR 34; 45] and a BMI of 44 kg/m<sup>2</sup> [IQR 41; 47] participated. Baseline characteristics of both groups did not differ with regard to type of surgery, serum values, and aBMD or body lean mass values. All investigated median values significantly changed within the groups regardless of RYGB or SG. At study endpoint in the intervention group median levels were lower for iPTH (51.8 vs 77.6 pg/mL), Scl (40.2 vs 53.0 pmol/L), CTX (0.524 vs 0.640 ng/mL;  $p<0.0001$  for all) and PINP (41.5 vs 51.3 µg/L,  $p=0.004$ ). Median levels were higher for 25-OH vitamin (32.5 vs 22.0 ng/mL), body lean mass (46.5 vs 42.6 kg), aBMD total body (1.178 vs 1.091 g/cm<sup>2</sup>), aBMD lumbar spine (1.272 vs 1.130 g/cm<sup>2</sup>), aBMD total hip (1.179 vs 1.064 g/cm<sup>2</sup>,  $p<0.0001$  for all), DKK-1 (25.9 vs 22.3 pmol/L,  $p=0.038$ ), and TBS (1.226 vs 1.172,  $p=0.0067$ ).

**Discussion:** Specific interventions for patients with RYGB and SG reduce high bone turnover, the loss of aBMD and body lean mass, as well as changes in TBS.

**Keywords:** TBS, bone mineral density

**Korrespondenzadresse:** Christian Muschitz, St. Vincent Hospital – Medical Department II – Academic Teaching Hospital of the Medical University, Stumpfergasse 13, 1060 Vienna, Austria, E-Mail: christian.muschitz@bhs.at

### P 03 Spezifische miRNAs für Knochenmineralisierung und Kalzifizierung in Patienten mit chronischer Nierenerkrankung und Nierentransplantation

Matthias Ulbing<sup>1</sup>, Alexander Kirsch<sup>2</sup>, Natascha Schweighofer<sup>1</sup>, Bettina Leber<sup>3</sup>, Sandra Lemesch<sup>4</sup>, Alexander Rosenkranz<sup>2</sup>, Helmut Müller<sup>3</sup>, Kathrin Eller<sup>2</sup>, Vanessa Stadlbauer<sup>4</sup>, Barbara Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Graz; <sup>2</sup>Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Graz;

<sup>3</sup>Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz; <sup>4</sup>Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Graz

**Einleitung:** Chronische Nierenerkrankungen (CKD) führen zu einer multifaktoriellen Deregulation der Mineralisierung von Knochen und Gefäßen. Veränderungen des Knochengewebes und Kalzifizierung von Gefäßen sind wichtige Risikofaktoren für Folgeerkrankungen. Das Ziel dieses Projekts war die Analyse von Proben von CKD Patienten mit einem Fokus auf miRNAs und deren Potential als Signatur für Kalzifizierung und/oder Änderungen der Mineralisation vor und nach Nierentransplantationen.

**Methode:** Serum- und Plasma-Proben von 73 Patienten der CKD-Stadien 3 – 5, sowie 67 Patienten nach Nierentransplantation und 36 gesunden Kontrollen wurden für die Studie analysiert. Zusätzlich wurden 25 Patienten der CKD Stufe 5 prospektiv vor, während und nach der Nierentransplantation beobachtet. Neben der Analyse von biochemischen Markern wurde ein miRNA Profil von CKD Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollen mit dem nCounter<sup>®</sup> miRNA Expression Assay erstellt. Die Ergebnisse wurden mit qPCR bestätigt.



**Ergebnisse:** Biochemische Parameter wie PTH, FGF23 und Osteocalcin waren in späten CKD-Stadien signifikant erhöht. Aus miRNA Arrays wurden signifikante Unterschiede zwischen Patienten und Kontrollen für 37 miRNAs gefunden. Von 12 miRNA Kandidaten mit Bezug zu Mineralisation zeigten miR-223 und miR-93 eine signifikant unterschiedliche Expression bei qPCR Experimenten. Neben Assoziationen mit den CKD-Stadien und biochemischen Parametern zeigten diese miRNAs eine Normalisierung nach erfolgter Nierentransplantation.

**Diskussion:** Wir zeigen, dass spezifische miRNAs während der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz verändert werden und, dass diese Profile nach der Wiederherstellung der Nierenfunktion durch Nierentransplantation wieder Normalwerte erreichen. Biologische Assoziationen zu Gefäßverkalkung, Mineral- sowie Glukose-Metabolismus weisen auf ein Potential als Biomarker bei Knochen- und Nierenerkrankungen hin und sind potentielle therapeutische Targets bei Knochen- und Nierenerkrankungen.

**Keywords:** miRNA, CKD, Kalzifizierung, Mineralisierung

**Korrespondenzadresse:** Matthias Ulbing, Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: matthias.ulbing@medunigraz.at

**P 04 Lipid and iron metabolism were identified by Transcriptom and Proteom analysis to be linked to osteoporosis in Crohn’s disease patients**

Martina Blaschke<sup>1</sup>, Regine Koepp<sup>1</sup>, Julia Cortis<sup>1</sup>, Marina Komrakova<sup>2</sup>, Matthias Schieker<sup>3</sup>, Heide Siggelkow<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Innere Medizin, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Göttingen; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie, Göttingen; <sup>3</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Experimentelle Chirurgie und Regenerative Medizin, München

**Introduction:** Osteoporosis and osteopenia occurs frequently in patients with inflammatory bowel disease like Crohn’s disease (CD). The pathogenesis of bone affection remains unclear. We elucidated the effects of sera from patients with or without osteoporosis on protein and gene expression in an osteoblastic cell line (SCP-1).

**Methods:** We stimulated SCP-1 cells with CD patient serum collected in acute phase versus in remission. 50% of patients developed an osteopenia or osteoporosis. After 14 days we performed proteom analyses by using hybrid quadrupole-orbitrap electrospray mass spectrometer (Thermo Scientific Q Exactive). For protein identification Mascot (Matrixscience) with Scaffold (Proteome Software) was used. Transcriptom analysis included HiSeq 2000 technology followed by FastQ alignment analysis.

**Results:** 60 proteins were identified to be differentially expressed comparing acute phase serum versus remission. Extent of change was marginal (0.8-1.2 fold). Comparing sera from osteoporosis positive patients versus osteoporosis negative patients resulted in significantly expressed proteins, which belonged to iron and lipid metabolism as well as to osteoblast differentiation. Transcriptom analysis grouped differentially expressed genes to GO-terms response to stimulus (17 out of 27 proteins) and translational processes (24 out of 43 identified proteins). MYH11, GDF5 and RANKL were identified by confirmation RT-PCR to be differentially expressed by female sera compared to male sera.

**Discussion:** We demonstrated that regulation of iron and lipid metabolism play a role in the development of osteoporosis in CD-patients. Regulation seems to take place mainly on translational level. Gender specific effects may contribute to osteoporosis.

**Keywords:** Crohn’s disease, SCP-1 cells, Osteoporosis

**Korrespondenzadresse:** Martina Blaschke, Universitätsmedizin Göttingen, Innere Medizin, Klinik für Gastroenterologie und gastrointestinale Onkologie, Robert-Koch-Str. 14, 37075 Göttingen, Deutschland, E-Mail: mblasch1@gwdg.de

**P 05 Follow-up bei drei Patientinnen mit Parathyreoideakarzinom**

Margit Hatzl<sup>1</sup>, Markus Klinger<sup>1</sup>, Helmut Huber<sup>1</sup>, Walter Brandstätter<sup>1</sup>, Claudia Folger<sup>1</sup>, Michael Gabriel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kepler Universitätsklinikum / AKH Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Linz

**Einleitung:** Das Parathyreoideakarzinom (Inzidenz 5/10 Millionen) ist ein extrem seltener Tumor und liegt in weniger als einem Prozent der Fälle von Hyperparathyreoidismus vor. Es werden die klinischen Erfahrungen und das Management von 3 Patientinnen im Beobachtungszeitraum von bis zu 20 Jahren präsentiert.

**Methode:** Bei den postoperativen Verlaufskontrollen wurden PTH, S-Ca, S-Ph, 25-OH-Vitamin D und Nierenwerte bestimmt sowie Sonographien der Halsregion und bei Erfordernis DEXA-Untersuchungen und Messungen der Knochenumsatzmarker Osteocalcin OC und Cross Laps CX durchgeführt.

**Ergebnisse:** Bei Pat. A (28 a) lag bei OP 1995 eine ausgeprägte Reduktion der Mineraleichte (Z-Score LWS: < -3,0) vor. Bei permanentem relativen Hypoparathyreoidismus (PTH 4-22 pg/ml) ist die Patientin mit 3-4000 mg Kalzium/die und Colecalciferol klinisch asymptomatisch mit S-Ca im Zielbereich; über Jahre auch Gabe von Calcitriol. Im Verlauf stieg die BMD auf supernormale Werte an (Z-Score LWS: 2,2; Hüfte: 4,4); OC mit 12,6 ng/ml und CX mit 820 pmol/l niedrig. Pat. B (55 a) wurde nach Erstop 2000 mehrmals bis 2002 wegen LKN-Sekundaria revidiert und kurativ bestrahlt. 2012 laborchemisch, 2013 bildgebend (Sonographie, C-11- Methionin-PET-CT; MRT) Rezidiv lokoregional nachgewiesen. Die operative Sanierung gelang nicht, die Patientin ist multimorbid. Ab 2014 bei S-Ca >3 mmol/l) Gabe von Cinacalcet, S-Ca normalisiert mit 2 mal 30 mg/die. In der DEXA bei ausgeprägten Degenerationen der WS und DM Typ 2 der T-Score LWS (0,5) stabil zu Vormessungen; neck: -2,3, mit Verlust; Radius: -2,4). OC (151 ng/ml) und CX 12.000 pmol/l deutlich erhöht; radiologisch osteoporot. Struktur. Nach Gabe von Denosumab der Knochenumsatz rückläufig (OC < 250 pmol/l). Bei Pat. C (50 a) 2003 bei OP deutliche Osteopenie (T-Score LWS -2,3) mit mäßiger postoperativer Verbesserung der BMD (T-Score LWS -1,6). In der frühen Postmenopause ab 2008 wegen Osteoporose (T-Score -2,9) zusätzlich zur Basistherapie Gabe von Alendronat. Ab 2011 biochemisches Rezidiv ohne Tumor-Nachweis mit aktueller Bildgebung, hohe OC/CX. Seit 12/2014 S-Ca > 3 mmol/l, mit Cinacalcet 2 mal 30 mg/die gutes Ansprechen. In der DEXA Osteoporose (T-Score LWS: -2,9), Umstellung auf Denosumab (Therapie mit PPI), OC < 250 pmol/l.

**Diskussion:** Initial wurde eine sekundäre Mineraleichteminderung mit spontaner postoperativer Verbesserung gefunden. Bei einer Patientin entwickelte sich ein permanenter Hypoparathyreoidismus, bei den beiden anderen nach 11 bzw. 8 Jahren ein chirurgisch nicht sanierbares Rezidiv. Wegen der niedrigen Inzidenz sind evidenzbasierte Empfehlungen spärlich. Die Hyperkalziämie ist bei den Patientinnen mit Cinacalcet, das in dieser Indikation eine Zulassung hat, gut behandelbar. Die sekundäre Osteoporose wird antiresorptiv hier mit Denosumab behandelt. Bei chirurgisch nicht sanierbarem Rezidiv ist nach unserer Erfahrung ein medikamentöser Ansatz eine mögliche und verträgliche Therapieoption.

**Keywords:** Parathyreoideakarzinom, sekundäre Osteoporose, Hyperkalziämie, Cinacalcet, Denosumab

**Korrespondenzadresse:** Margit Hatzl, Kepler Universitätsklinikum / AKH Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Krankenhausstr. 9, 4020 Linz, Österreich, E-Mail: margit.hatzl@akh.linz.at

**Tab. 1:** Referenzwerte Labor

PTH	14-72 pg/ml
S-Ca	2,15-2,55 mmol/l
S-Ph	0,85-1,45 mmol/l
OC	prämenop. 230-5100 , postmenop. 12,8-55 ng/ml
CX	prämenop. 230-5100, postmenop. 310-7130 pmol/l

## P 06 Hypophosphatämische Osteomalazie – eine interessante Fallvorstellung

Ines Feyen<sup>1</sup>, Maya Hellmich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immanuel Krankenhaus Berlin, Innere Abteilung für Osteologie und Stoffwechselerkrankungen

**Einleitung:** Aufgrund multipler, spontan aufgetretener Frakturen, wurde bei einer Patientin der Verdacht auf eine Osteoporose gestellt. Im weiteren Verlauf konnte ein Mesenchymom als Ursache einer schweren hypophosphatämischen Osteomalazie diagnostiziert werden.

**Methode:** 2013 kam eine 64-jährige Patientin mit Knochenschmerzen und beidseitiger Schenkelhalsfraktur nach nur geringem Trauma zur stationären Aufnahme. Anamnestisch waren schon weitere Frakturen aufgetreten wie z.B. Radiusköpfchen und vordere Beckenringfraktur. Bei seit 2002 bekannter multipler Sklerose erhielt sie dreimalig zwischen 2009 und 2011 hochdosiert Steroide. Aufgrund der Frakturen und Schmerzen nutzte sie den Rollstuhl seit 2012.

**Ergebnisse:** Bei den Untersuchungen fielen folgende Parameter auf: extrem erhöhte Ostase über 120 µg/l, erniedrigter 25 OH Vitamin D Spiegel von 60 nmol/l, 1,25 OH Vitamin D 9 pg/ml und anorganisches Phosphat von 0,55 mmol/l. Die Phosphatclearance war mit 22,57 ml/min erhöht. PTH sowie rPTH waren im Normbereich ebenso wie Calcium mit 2,45 mmol/l. Beta Crosslaps lagen bei 690 pg/ml. Die daraus sich ergebende Untersuchung von FGF 23 war mit 210 kRU/l deutlich erhöht (normal bis 110). Die Knochenbiopsie zeigte eine massive Oberflächenosteoidose im Sinne einer Osteomalazie. Ein PET CT mit Ga68-Dotatoc zeigte eine Anreicherung am linken distalen Humerus. CT und MRT des Ellenbogens ergaben keinen sicheren pathologischen Befund, so dass eine explorative Operation von unserer handchirurgischen Abteilung im Mai 2014 durchgeführt wurde. Hier fand sich ein kirschgroßer Tumor, welcher entfernt wurde. In der Histologie zeigte sich eine mesenchymale Geschwulst aus Tumorzellen im Sinne eines phosphaturischen FGF 23 produzierenden Mesenchymoms. Bis zur Operation erfolgte die Therapie mit Doss 0,5, Vitamin D3 3000 IE sowie Reducto spezial täglich. In Abhängigkeit von den Laborbefunden konnten Reducto spezial und Doss beendet sowie das native Vitamin D auf 1000 IE täglich reduziert werden. Hiernach traten keine weiteren Frakturen mehr auf. Die Patientin konnte mobilisiert werden und kann inzwischen wieder frei gehen.

**Diskussion:** Multiple Frakturen können gelegentlich auch auf seltene andere Erkrankungen zurückgeführt werden. Hier gelang die Zuordnung aufgrund der ungewöhnlichen Laborkonstellation.

**Keywords:** hypophosphatämische Osteomalazie, multiple Frakturen, FGF23-produzierender Tumor

**Korrespondenzadresse:** Ines Feyen, Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung Osteologie und Stoffwechselerkrankungen, Königsstraße 63, 14109 Berlin-Wannsee, Deutschland, E-Mail: i.feyen@immanuel.de

## P 07 Einfluss von Ganzkörper-Elektromyostimulation auf die „Sarcopenic Obesity“ bei über 70-jährigen, selbstständig lebenden Frauen – die FORMOSA-Studie

Wolfgang Kemmler<sup>1</sup>, Marc Teschler<sup>1</sup>, Anja Weissenfels<sup>1</sup>, Michael Bebenek<sup>1</sup>, Klaus Engelke<sup>1</sup>, Cornel Sieber<sup>2</sup>, Cornelius Leo Bollheimer<sup>2</sup>, Ellen Freiberger<sup>2</sup>, Simon von Stengel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University of Erlangen-Nuremberg, Institute of Medical Physics, Erlangen; <sup>2</sup>Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alters, Nürnberg

**Einleitung:** Sarcopenic Obesity ist die Kombination aus niedriger Muskelmasse und -funktion (Sarkopenie) und hohem Körperfettgehalt im Sinne einer Adipositas, ein „geriatrisches Syndrom“, das Gesundheit und Unabhängigkeit des älteren Menschen negativ beeinflusst. Regelmäßiges und intensives körperliches Training vermag beide Größen positiv zu adressieren; viele ältere Menschen möchten oder können intensive Sportprogrammen im klassischen Setting ambulanter oder rehabilitativer Sportgruppen aber nicht mehr durchführen. Als Lösung bieten sich individualisierte, zeiteffiziente Trainingstechnologien wie Ganzkörper-Elektromyostimulation (WB-EMS) an. Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Evaluierung der Effektivität einer WB-EMS-Ap-

plikation unter weitgehender körperlicher Inaktivität (leichte Körperübungen im Sitzen/Rückenlage) auf zentrale Größen der „Sarcopenic Obesity“ (SO).

**Methode:** Im Rahmen der FORMOSA-Studie wurden insgesamt 75 physisch untrainierte Frauen  $\geq 70$  Jahre mit einer SO gemäß IWGS ( $ASMI \leq 5,99 \text{ kg/m}^2$ ) und WHO (Körperfett  $> 35\%$ ) randomisiert und stratifiziert für das Alter drei Gruppen zugeteilt. Die Gruppe „WB-EMS“ führte ein konsequent überwachtes und angeleitetes 20 min Ganzkörpertraining (bipolar, 85 Hz, 350 ms, rechteckig, 4 s Strom/4 s Strompause; SBE: 6-7 auf Borg CR 10) im Sitzen/Liegen einmal je Woche über 6 Monate durch. Die Gruppe WB-EMS&Protein erhielt zusätzlich zur WB-EMS-Applikation eine Proteinsubstitution von ca. 0.3 g/d/kg Körpergewicht. Die Kontrollgruppe (KG) erfuhr keine physische Intervention, wurde aber wie auch die beiden Verumgruppen mit 800 IE/d Vitamin-D versorgt. Die Erfassung der Körperzusammensetzung erfolgte via DXA-Methode. Es wurde eine Completer-Analyse mit allen Teilnehmerinnen mit 6-Monats Follow-up Daten berechnet.

**Ergebnisse:** Nach 6-monatiger Intervention konnten die Ergebnisse von insgesamt 68 Frauen (WB-EMS: n=24, WB-EMS: n=21, KG: n=23) in die Analyse aufgenommen werden. Bezogen auf die primären Studienendpunkte „appendikuläre skeletale Muskelmasse“ (ASMM) zeigten beide Verumgruppen signifikante Verbesserungen ( $195 \pm 455$  bzw.  $185 \pm 346 \text{ g}$ ), die sich signifikant von der ASMM-Entwicklung der KG ( $-144 \pm 460 \text{ g}$ ,  $p=147$ ) unterschieden. Für den Körperfettgehalt konnte bei tendenzieller Reduktion in allen Gruppen (WB-EMS&P>WB-EMS>KG) für keine Gruppe eine signifikante Entwicklung im Verlauf oder Zwischengruppenunterschiede ( $p>.595$ ) nachgewiesen werden.

**Diskussion:** Insgesamt zeigte die WB-EMS Applikation unter weitgehend körperlicher Inaktivität moderaten, signifikanten Einfluss auf die Muskelmasse und aber letztlich keine Effekte auf den Körperfettgehalt. Eine zusätzliche Gabe von Protein zeigt keinen zusätzlichen Effekt. Letzteres Ergebnis führen wir auf die zu geringe Proteingabe zurück.

**Keywords:** Sarkopenie, Sarcopenic Obesity, Elektrostimulation

**Korrespondenzadresse:** Wolfgang Kemmler, University of Erlangen-Nuremberg, Institute of Medical Physics, Henkestrasse 91, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: wolfgang.kemmler@imp.uni-erlangen.de

## P 08 Sarkopenie und Frailty – Bedeutung und Prädiktion in der Hausarztpraxis

Michael Leistner<sup>1,2</sup>, Nadja Klein<sup>1</sup>, Michael Jansky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Allgemeinmedizin;

<sup>2</sup>MEDICI WIESBADEN Dres. med. Leistner, Wilk, Köhler, Wiesbaden

**Einleitung:** Gerade in den Hausarztpraxen sind die Diagnosen Sarkopenie und Frailty von besonderer Bedeutung. Die sehr häufig lebenslange Betreuung aus einer Hand stellt eine große Herausforderung, aber auch eine große Chance für alle Handlungsbeteiligten, Ärzte und Patienten dar. Alt werden bringt nicht nur das Risiko der Demenzen mit sich, sondern auch das des körperlichen Abbaus und der daraus resultierenden Gebrechlichkeit und Immobilität. Da Prävention, Diagnostik und Therapie vielfältiger Erkrankungen die Domänen der Hausarztmedizin sind, wäre es von großer Bedeutung einfache und valide Testverfahren, als Voraussetzung für eine Prävention des körperlichen Abbaus, in den Gesundheitscheck einzufügen.

**Methode:** Die vorliegende Studie versucht diese Testverfahren bei einem unselektierten Patientengut einer großen hausärztlichen Großstadtpraxis im Rhein-Main Gebiet zu evaluieren. In einer Stichprobe von 100 Patienten wurden mittels Hand-Dynamometer Handkraft und mittels BIA (Bioimpedanz) Muskel- und Fettmasse gemessen. Anhand von Körpergröße und Muskelmasse wurden Sarkopenie cut-off Werte berechnet. Zudem wurden die Studienteilnehmer/Innen per Fragenbogen über Lebensgewohnheiten, wie z.B. Sonnen- und Arbeitszeit befragt. Eine Korrelation der Ergebnisse mit verschiedenen Erkrankungen und weiteren Messparametern wie z.B. den Vitamin D Werten wurde durchgeführt und die Ergebnisse dargestellt.

**Ergebnisse:** Insgesamt waren 68% der Stichprobe weiblich (mittleres Alter:  $55,6 \pm 17$  Jahre). Damit waren die 32% männlichen Patienten im Mittel älter ( $59,3 \pm 13,0$  Jahre). 70% hatten Vitamin D Werte unter 30 ng/ml. 56%

der Männer waren von einer leichten Sarkopenie betroffen, obwohl sie höhere Sarkopenie cut-off Werte haben als Frauen. Von Sarkopenie betroffene Männer waren älter als nicht betroffene Männer (63 vs 54 Jahre). Möglicherweise sind in dieser Stichprobe nur Männer von Sarkopenie betroffen, da diese geringere Vitamin D Werte hatten als Frauen. Dass sich hier jedoch kein Zusammenhang zwischen Vitamin D Spiegel, Alter, Sonnen- und Arbeitszeit, Handkraft, Muskel- und Fettmasse beobachten ließ, könnte in der geringen Größe der Stichprobe begründet liegen.

**Diskussion:** Wichtig erscheint, schon sehr früh im Leben unserer Patienten (30 bis 35 Jahre) deren Muskelstatus, Muskelmasse und Muskelkraft zu erheben um eine Prädiktion der Sarkopenie zu erhalten. Die in dieser Studie verwendeten Methoden zur Messung der genannten Parameter, sind für die Praxis kostengünstig und einfach zu handhaben. Die Erhebung weiterer Risikofaktoren wie z.B. bei einer Gesundheitsuntersuchung bieten bei der erweiterten Sarkopeniediagnostik und Therapie gute Ansatzpunkte, hier bietet sich die Hausarztmedizin gerade zu an. Einfache und valide Testverfahren sind die Voraussetzung eine Muskelprävention in den Gesundheitscheck einzufügen.

**Keywords:** Sarkopenie, Frailty, Sarkopenie-Testverfahren

**Korrespondenzadresse:** Michael Leistner, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Allgemeinmedizin / MEDICI WIESBADEN Dres. med. Leistner, Wilk, Köhler, Taunusstr. 57, 65183 Wiesbaden, Deutschland, E-Mail: dr.m.leistner@t-online.de

## P 09 Systemische Mastozytose als Ursache der sekundären Osteoporose

Katja Warnecke<sup>1</sup>, Maya Hellmich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Immanuel Krankenhaus Berlin, Innere Abteilung für Osteologie und Stoffwechselerkrankungen

**Einleitung:** Die systemische Mastozytose beschreibt eine heterogene Krankheitsgruppe, die durch eine Vermehrung krankhaft veränderter Mastzellen mit erhöhter Freisetzung von Mediatoren wie z.B. Histamin abläuft. Es kommt zu einer erhöhten Proliferation und/oder verminderten Apoptose der Mastzellen. Die vielfältige klinische Symptomatik spielt sich meist an der Haut und den Schleimhäuten ab. Die indolente systemische Mastozytose kann sich jedoch nur am Knochen manifestieren und zu einer sekundären Osteoporose mit und ohne Frakturen führen. In der Literatur wird der Anteil der durch indolente systemische Mastozytose bedingten sekundären Osteoporosen mit gut 1 Prozent angegeben. Wir stellen in dieser Arbeit unser Patientengut mit systemischer Mastozytose aus den Jahren 2013 – 2015 vor.

**Methode:** In unserer Abteilung für Osteologie werden jährlich über 500 Patienten stationär und über 3000 Patienten ambulant betreut. Jährlich wird bei circa 10 neu vorgestellten Patienten eine systemische Mastozytose knochenhistologisch nachgewiesen. Im Rahmen der vorliegenden Auswertung haben wir uns auf 20 Patienten konzentriert, die von unserer Abteilung betreut wurden. Folgende Parameter wurden - wenn möglich auch im Verlauf - betrachtet: Beckenkammbiopsie, Knochendichte, Laborparameter inklusive Mastzelltryptase und Umsatzparameter, Anamnese mit Frakturen und Symptomerfassung, Therapie. Folgende Fragestellungen waren für uns von Interesse: 1. Wie oft liegt eine indolente systemische Mastozytose mit ausschließlichem Befall des Knochenmarkes vor? 2. Hat die Mastzelltryptase eine Bedeutung für die Diagnosestellung und Verlaufsbeurteilung? 3. Wie sind die Verläufe unter einer spezifischen Therapie in „Osteoporose-Dosierung“? Ist diese Dosierung ausreichend? 4. Wie ist der klinische Verlauf, gibt es eine Beteiligung weiterer Organsysteme im Verlauf? 5. Was für eine Rolle spielen genetische Marker für die Diagnosestellung und den Verlauf der Erkrankung? 6. Wie oft kommt es zu einem malignen Verlauf?

**Ergebnisse:** Bisher können wir vermuten, dass sich häufiger als in der Literatur angegeben in unserem Patientengut histologisch eine systemische Mastozytose als Ursache einer - meist progredienten - sekundären Osteoporose nachweisen lässt. Maligne Verlaufsformen konnten bislang nicht erfasst werden. Der klinische Verlauf scheint unter einer spezifischen osteologischen Therapie in „Osteoporose-Dosierung“ ausreichend gut bzw. vergleichbar mit Ver-

läufen bei der primären Osteoporose zu sein. Nur selten wurden höhere Dosierungen eingesetzt. Bei drei Patientinnen erfolgte eine Therapie mit Forsteo mit unterschiedlichen Verläufen. Als Verlaufsparameter für die ossäre Aktivität der systemischen Mastozytose scheint die Mastzelltryptase nicht geeignet, vielmehr erwiesen sich Knochenabbauparameter, Klinik, Knochendichte und Frakturverlauf als geeigneter.

**Diskussion:** Bei progredienten Osteoporoseverläufen sollte differentialdiagnostisch an eine Mastozytose gedacht werden, wobei die Bestimmung der Mastzelltryptase oft nicht richtungsweisend ist und eine weitergehende Knochenhistologie zur Diagnosestellung erforderlich ist. Die Knochenabbauparameter können im Verlauf für Therapiedosisentscheidungen mit herangezogen werden. Die endgültigen Ergebnisse und Diskussion werden zum Kongress vorgestellt.

**Keywords:** systemische Mastozytose, Knochenhistologie, Beta-Crosslaps

**Korrespondenzadresse:** Katja Warnecke, Immanuel Krankenhaus Berlin, Abteilung Osteologie und Stoffwechselerkrankungen, Königstraße 63, 14109 Berlin-Wannsee, Deutschland, E-Mail: k.warnecke@immanuel.de

## P 10 Osteosarcopenia is more than sarcopenia and osteopenia alone

Ralf Schmidmaier<sup>1</sup>, Cornel Sieber<sup>2</sup>, Thomas Bertsch<sup>3</sup>, Jürgen Bauer<sup>4</sup>, Michael Drey<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Schwerpunkt Geriatrie, München; <sup>2</sup>University of Erlangen-Nürnberg, Institute for Biomedicine of Aging, Nürnberg; <sup>3</sup>Paracelsus Medical University Nürnberg, Institute of Clinical Chemistry, Laboratory Medicine and Transfusion Medicine, Nürnberg; <sup>4</sup>Carl von Ossietzky University, Oldenburg, Department of Geriatric Medicine, Oldenburg

**Introduction:** Sarcopenia and osteopenia/osteoporosis show a high prevalence in old age and incur a high risk for falls, fractures, and further functional decline. Physical performance and bone metabolism in patients suffering from so called osteosarcopenia - the combination of sarcopenia and osteopenia - are currently still unknown. This study investigates physical performance and bone metabolism in osteosarcopenic, prefrail, community-dwelling older adults.

**Methods:** 68 prefrail adults between 65 and 94 years were assigned to four groups according to mean DXA Results: osteosarcopenic (low T-score and low appendicular lean mass (aLM)), sarcopenic (low aLM), osteopenic (low T-score) and controls. Multiple linear regression analysis, adjusted for age, gender, physical activity, and 25-OH-vitamin D3 serum level, was used to identify the influence of being osteosarcopenic, sarcopenic or osteopenic on physical performance (hand grip, chair rise test, sit to stand power, gait speed, SPPB) and serum markers for increased bone turnover (osteocalcin,  $\beta$ -crosslaps and P1NP).

**Results:** Only osteosarcopenic participants showed significantly reduced hand grip strength, increased chair rising time, and STS power time as well as significantly increased bone turnover markers.

**Discussion:** Due to low physical performance and high bone turnover, older adults with osteosarcopenia have to be regarded as the most at-risk population for fractures and further functional decline. Therefore, up-to-date osteoporosis and post-fracture management of older persons should aim at both, bone and muscle.

**Keywords:** sarcopenia, osteosarcopenia, frailty

**Korrespondenzadresse:** Ralf Schmidmaier, Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU), Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Schwerpunkt Geriatrie, Ziemssenstr. 1, 80336 München, Deutschland, E-Mail: ralf.schmidmaier@med.uni-muenchen.de



## 2. Osteoporose

### P 11 Schwangerschaftsosteoporose – klinische Präsentation und Management bei drei Patientinnen

Margit Hatzl<sup>1</sup>, Markus Klinger<sup>1</sup>, Helmut Huber<sup>1</sup>, Walter Brandstätter<sup>1</sup>, Claudia Folger<sup>1</sup>, Michael Gabriel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kepler Universitätsklinikum / AKH Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Linz

**Einleitung:** Die Schwangerschaftsosteoporose (SOP) ist eine sehr seltene Erkrankung mit Auftreten vorwiegend vertebraler Frakturen im letzten Schwangerschaftstrimenon oder in der frühen postpartalen Phase. Die Inzidenz beträgt 1:250.000 schwangere oder stillende Frauen, es dürfte aber eine hohe Anzahl an unerkannten Fällen geben.

**Methode:** Die Patientinnen (Alter: 39 [A], 32 [B] und 29 [C] Jahre) wurden mit gravierenden Rückenschmerzen, die wenige Wochen nach Entbindung aufgetreten waren, zur weiterführenden Abklärung und Therapieempfehlung vorstellig. Patientin A war von der Orthopädie der Klinik zu Skelettszintigraphie zugewiesen worden, die beiden anderen kamen auf eigenen Wunsch bzw. über Information der Selbsthilfegruppe. Multiple (5, 9 und 3) Wirbelfrakturen waren bereits im Vorfeld konventionell-radiologisch (A, C) bzw. MR-tomographisch (B, C) gesichert worden. Es wurde eine ausführliche Anamnese und umfassende laborchemische Abklärung durchgeführt, bei Patientin B auch eine Densitometrie, die beiden anderen Patientinnen brachten externe Messungen bei.

**Ergebnisse:** Die DEXA zeigte bei allen Betroffenen eine ausgeprägte Dichtereduktion (Z-Score LWS: -3,6; -2,9; -3,2, Hüfte: -2,8; -2,1; -2,6). Relevante Risikofaktoren bzw. eine Grunderkrankung bestanden nur bei Pat. B mit homozygoter APC-Resistenz und Dauer-Antikoagulation mit Acenocoumarol bzw. Lovenox in der Gravidität. Diese Patientin hatte eine leichte medikationsbedingte Hyperkalziämie (S-Ca 2,66 mmol/l- Referenzbereich: 2,15-2,55) mit Suppression des Parathormons. Das erweiterte osteologische Labor war sonst bei allen Patientinnen ohne Auffälligkeiten. Pat. A und C hatten bereits im Vorfeld zusätzlich zur Basistherapie eine orale Bisphosphonattherapie erhalten. Die Situation wurde mit den Betroffenen erörtert und eine Therapie mit Teriparatid in off label use angeraten. Weiters erfolgte eine Überweisung zur Physiotherapie. Die Patientinnen wurden mit ihrem Einverständnis in das deutsche SOP-Register eingebracht.

**Diskussion:** Die Erkrankung wurde im Vorfeld lediglich bei einer Patientin als SOP (und nicht pauschal als Osteoporose) diagnostiziert. Trotz des Fehlens einer entsprechenden Leitlinie zur Behandlung besteht bei den Experten doch ein Konsens für den Einsatz von Teriparatid unter begleitender Basismedikation mit Kalzium und Vitamin D. Bei zwei unserer Patientinnen war allerdings bereits eine Therapie mit Alendronat eingeleitet worden. Die Betreuung der Betroffenen an einem Zentrum mit entsprechender osteologischer Expertise erscheint wünschenswert.

Literatur: Winkler D, Theiler R, Kraenzlin M. Schwangerschaftsosteoporose. Therapie mit Teriparatid – 3 Fallberichte. Osteologie 2009; 18: 196–248.

**Keywords:** Schwangerschaftsosteoporose, DEXA, Therapie, Teriparatid

**Korrespondenzadresse:** Margit Hatzl, Kepler Universitätsklinikum / AKH Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Krankenhausstr. 9, 4020 Linz, Österreich, E-Mail: margit.hatzl@akh.linz.at

### P 12 Biomechanik der Schmerzlinderung durch Physiotherapie bei Osteoporose

Guido Schröder<sup>1</sup>, Detlef Wendig<sup>2</sup>, Günther Kundt<sup>3</sup>, Reimer Andresen<sup>4</sup>, Hans-Christof Schober<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Klinikum Südstadt Rostock, Rostock; <sup>2</sup>Universität Rostock, Maschinenbau, Rostock; <sup>3</sup>Universität Rostock, Institut für Biostatistik und Informatik in Medizin und Alterswissenschaften, Rostock; <sup>4</sup>Westküstenklinikum Heide, Institut für Radiologie, Heide; <sup>5</sup>Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin 1, Rostock

**Einleitung:** Frakturen bei Osteoporose zählen zu den Hauptursachen für funktionelle Einschränkungen, chronische Schmerzen und erhöhte Morbidität im Alter. Risikofaktoren für die osteoporotisch bedingte Fraktur sind einerseits ossär begründet, andererseits durch eine verminderte neuromuskuläre Kapazität und Stürze. Muskuläres- und Koordinationstraining können helfen Schmerzen zu lindern und Stürze zu verhindern. Neuere Erkenntnisse und Methoden aus der Physiotherapie, wie das Schlingentraining, liefern Hinweise auf die Bedeutung der Rumpfmuskeln hinsichtlich vertebraler Schmerzreduktion und Haltungsoptimierung bei Osteoporosepatienten. Welchen Effekt traditionelle Physiotherapie und Schlingentraining auf biomechanische Zusammenhänge (Haltung, Kraft, Drehmoment) der Wirbelsäule bei Osteoporose haben, wurde bis jetzt nicht untersucht.

**Methode:** Es wurden 50 Patienten mit densitometrisch gesicherter Osteoporose (T-score < -2,8) in 2 Untersuchungsgruppen randomisiert. Gruppe A trainierte mit traditionellen Physiotherapiemaßnahmen, während Gruppe B alle Übungen an den Schlingen absolvierte. Die Datenerhebung erfolgte vor, nach und in einer Nachbeobachtung, jeweils nach 3 Monaten. Als Haltungsparameter wurden Rumpfeigung und Rumpflänge mithilfe der Videorasterstereographie (VRS) ermittelt. Das globale Drehmoment an der gesamten Wirbelsäule und die Drehmomente jedes einzelnen Wirbels sowie die auftretenden Muskelkräfte wurden berechnet. Tatsächlich gemessene Rumpflängen und Neigungswinkel der Patienten waren unter Nutzung von Modelluntersuchungen Grundlage für ein eigenes Modell. Darüber hinaus wurde geprüft, welche Faktoren (Frakturzahl, BMI, Therapieform) den Therapieerfolg positiv beeinflussen. Als Therapieerfolg wurde die Verbesserung des Schmerzniveaus in der Numerischen-Rating-Skala, um mindestens einen Punkt festgelegt.

**Ergebnisse:** 44 Patienten (88%) im Alter von 62 bis 84 Jahren (Durchschnittsalter 70,4 Jahre) beendeten die Studie (n=21 Gruppe A, n=23 Gruppe B). In beiden Gruppen konnten positive Trainingseffekte erzielt werden, wobei sich signifikant bessere Ergebnisse in der Schlingentrainingsgruppe fanden (p=0.001). Bei einer Minderung der Schmerzen unabhängig von der Anzahl der Frakturen wurden signifikant verminderte Drehmomente (p=0.017) und verminderte Muskelkräfte (p=0.017) ermittelt.

**Diskussion:** Das Aufrichten des Rückens mindert die permanent notwendige Kraft und führt zu einer Verminderung des Drehmomentes im Wirbelsäulenverlauf. Dies scheint ein wesentlicher Faktor der Schmerzlinderung zu sein.

**Keywords:** osteoporosis, fractures, biomechanic, sling therapy

**Korrespondenzadresse:** Guido Schröder, Klinikum Südstadt Rostock, Südring 81, 18059 Rostock, Deutschland, E-Mail: guido.schroeder1@gmx.net

### P 13 Einfluss des Patientenalters und der Fraktorentität auf das Bewusstsein einer Osteoporose

Nicole Thomasser<sup>1</sup>, Ulla Stumpf<sup>1</sup>, Matthias Schieker<sup>1</sup>, Christian Kammerlander<sup>1</sup>, Wolfgang Böcker<sup>1</sup>, Carl Neuerburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Unfallchirurgie, München

**Einleitung:** Unter Berücksichtigung des demographischen Wandels unserer alternden Gesellschaft ist von einer Zunahme der Osteoporose assoziierten Frakturen auszugehen. Die Diagnostik und Therapie der häufig zugrundeliegenden Osteoporose nach einer stattgehabten Fragilitätsfraktur wird jedoch häufig vernachlässigt. Eine mögliche Ursache für das große Behandlungsdefizit der Osteoporose in Deutschland ist die Vernachlässigung des Osteoporose-

managements durch die behandelnden Ärzte, dennoch könnte die Bereitschaft der Patienten zur Durchführung einer Osteoporosediagnostik auch einen entscheidenden Einfluss auf das Behandlungsdefizit haben.

**Methode:** Um das Bewusstsein der Patienten zur Durchführung einer Osteoporosediagnostik (OpD) nach statt gehabter Fragilitätsfraktur zu erheben, wurde ein Fragebogen erstellt, in dem wesentliche Risikofaktoren sowie die generelle Bereitschaft der Patienten zur Durchführung einer OpD und anderen Screeningprogrammen abgefragt wurden. Konsekutiv wurden Patienten (weiblich>60 Jahre bzw. männlich>70 Jahre), die sich mit einer distalen Radiusfraktur (DRF) bzw. proximalen Femurfraktur (SHF/PTF) innerhalb von drei Monaten in unfallchirurgischer Behandlung befanden, erfasst. Es erfolgte eine Einteilung der Patienten in vier Altersgruppen: Gruppe G1=60-69 Jahre, G2=70-79, G3=80-89 und G4=90-99 Jahre. Zunächst wurde der Einfluss des Patientenalters und der Frakturentität auf das Bewusstsein einer Osteoporose ermittelt und deskriptiv ausgewertet.

**Ergebnisse:** Es wurden 37 Patienten (w=30/m=7) bei einem Altersdurchschnitt von 81 Jahren (+ 9,3) in die Studie aufgenommen. Darunter wurden 13 Patienten mit einer DRF und 24 Patienten mit einer proximalen Femurfraktur eingeschlossen. Die Bereitschaft zur Durchführung einer Osteoporosediagnostik im Gesamtkollektiv betrug 51,35%. Dabei zeigte sich insgesamt bei den älteren Patienten eine geringere Bereitschaft zur Durchführung einer OpD. Bei den proximalen Femurfrakturen war das Interesse an einer OpD bei den jüngeren Patienten deutlich höher als bei den älteren Patienten, während die Bereitschaft zur Durchführung einer OpD nach statt gehabter DRF bei den jüngeren Patienten geringer und bei den älteren Patienten größer war.

**Diskussion:** Anhand der präliminären Daten scheint die Bereitschaft zur Osteoporosediagnostik nach statt gehabter DRF geringer zu sein im Vergleich zu Patienten mit einer hüftgelenksnahen Fraktur. Möglicherweise ist die mit einer proximalen Femurfraktur assoziierte höhere Einschränkung der Lebensqualität ursächlich dafür, dass das Bewusstsein der Patienten für eine Osteoporoseabklärung wächst. Generell scheint die Bereitschaft für eine OpD im Alter jedoch abzunehmen. Ob dies daran liegt, dass die Osteoporose aus Sicht der Patienten einen geringen Krankheitswert hat, muss in weiteren Untersuchungen noch eruiert werden. Aufgrund der bisher geringen Fallzahl ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert, weitere Datenerhebungen laufen derzeit.

**Keywords:** Awareness, Osteoporose, Therapiebereitschaft

**Korrespondenzadresse:** Nicole Thomasser, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Nußbaumstr. 20, 80336 München, Deutschland, E-Mail: nicole.thomasser@med.uni-muenchen.de

Tab. 1: Anzahl der Patienten je Altersgruppe und OpD-Abklärungswunsch

Altersgruppe	G1	G2	G3	G4	Insg.
Patientenanzahl (n)	4	11	11	11	37
OpD gewünscht n (in Prozent)	2 (50%)	6 (54,55%)	6 (54,55%)	5 (45,45%)	19 (51,35%)

Tab. 2: Patienten (n) je Frakturentität und OpD-Abklärungswunsch in Prozent

Altersgruppe	G1	G2	G3	G4	Insg.
DRF	3 (33,33%)	5 (20,00%)	4 (50,00%)	1 (100,00%)	13 (38,46%)
SHF	1 (100,00%)	4 (75,00%)	2 (100,00%)	4 (25,00%)	11 (63,64%)
PTF	0 (0%)	2 (100,00%)	5 (40,00%)	6 (50,00%)	13 (53,85%)

P 14 Einfluss von Risikofaktoren und der Bereitschaft für Screening-Programme auf das Bewusstsein einer Osteoporose-Diagnostik

Nicole Thomasser<sup>1</sup>, Ulla Stumpf<sup>1</sup>, Matthias Schieker<sup>1</sup>, Christian Kammerlander<sup>1</sup>, Wolfgang Böcker<sup>1</sup>, Carl Neuerburg<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Unfallchirurgie, München

**Einleitung:** Osteoporose-assoziierte Frakturen sind in der heutigen Gesellschaft von zunehmender sozio-ökonomischer Bedeutung und gehen mit verminderter Lebensqualität und vermehrter Morbidität sowie Mortalität einher. Die Bereitschaft zur Teilnahme an einer Abklärung der Osteoporose ist daher bedeutend, um potentielle Risikopatienten zu erfassen und ihnen wenn notwendig, eine spezifische Therapie zukommen lassen zu können.

**Methode:** Um das Bewusstsein der Patienten zur Durchführung einer Osteoporose-Diagnostik nach statt gehabter Fragilitätsfraktur zu erheben, wurde ein Fragebogen erstellt, in dem wesentliche Risikofaktoren für eine Osteoporose (gemäß DVO) sowie die generelle Bereitschaft der Patienten zur Durchführung einer Osteoporose-Diagnostik (OpD) und anderen Screening-Programmen (Koloskopie und Mammografie) abgefragt wurden. Konsekutiv wurden Patienten (weiblich>60 Jahre bzw. männlich>70 Jahre) eingeschlossen, die sich mit einer distalen Radiusfraktur bzw. proximalen Femurfraktur in unfallchirurgischer Behandlung befanden. Dabei wurde die Anzahl der Risikofaktoren erhoben und mit der Bereitschaft zur Teilnahme an einer Osteoporose-Untersuchung bzw. anderen Screening-Programmen korreliert.

**Ergebnisse:** Konsekutiv wurden 37 Patienten (w=30/m=7) in einem Zeitraum von 3 Monaten mit durchschnittlich 2 Risikofaktoren (+ 1) in die Studie eingeschlossen. Dabei zeigte sich eine höhere Bereitschaft zur OpD bei Patienten mit mehr Risikofaktoren (RF) für eine Osteoporose. Bei der Erhebung anderer Screening-Programme wurde bei 70,27% der Patienten in den letzten 10 Jahren eine Koloskopie durchgeführt, 67,74% der Patientinnen waren bis zum 70. Lebensjahr regelmäßig bei der Mammografie. Bei 40,54% der Patienten war in der Vorgeschichte eine Osteoporose typische Indikatorfraktur nachweisbar. Von diesen waren 73,3% mit einer Osteoporose-Untersuchung einverstanden. Hatten die Befragten schon zwei Knochenbrüche in der Vergangenheit, stieg die Bereitschaft auf 100%.

**Diskussion:** Die Bereitschaft zur Abklärung einer Osteoporose und der Teilnahme an anderen Screening-Programmen wie der Mammografie scheint bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren höher zu sein, als bei gesünderen Patienten, was mit einem höheren Krankheitsbewusstsein assoziiert sein könnte. Während das Interesse zur Abklärung einer Osteoporose bei Patienten nach statt gehabter Indikatorfraktur sehr hoch ist, scheint die Bedeutung der Osteoporose insbesondere bei gesünderen Patienten häufig verkannt zu werden. Aufgrund der bisher geringen Fallzahl ist die Interpretation der Ergebnisse limitiert, weitere Untersuchungen zur Analyse der Awareness für eine Osteoporose laufen derzeit.

**Keywords:** Awareness, Osteoporose-Diagnostik, Risikofaktoren, Patientenbereitschaft

**Korrespondenzadresse:** Nicole Thomasser, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Hand- und Plastische Chirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Nußbaumstr. 20, 80336 München, Deutschland, E-Mail: nicole.thomasser@med.uni-muenchen.de

Tab. 1: Anzahl der Patienten in Prozent, die an Screeninguntersuchungen teilgenommen haben

RF	Patienten (n)	OpD	Mammografie	Koloskopie
Insg.	37	51,35%	67,74%	70,27%
0 – 1	10	40,00%	42,86%	80,00%
2 – 3	22	54,55%	73,68%	68,18%
4 – 5	5	80,00%	80,00%	60,00%

## P 15 Sternumfraktur bei Osteoporose

Arnd Schmidt<sup>1</sup>, Mohsen Ghiassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HELIOS Klinik Lengerich, Chirurgische Klinik, Wirbelsäulenchirurgie, Lengerich

**Einleitung:** Über osteoporoseassoziierte Sternumfrakturen gibt es bislang nur wenige Hinweise in der Literatur. Anlass für die Literaturrecherche zu dieser Thematik ist die Eingabe einer Patientin bei der Ärztekammer Westfalen-Lippe zur Feststellung eines ärztlichen Behandlungsfehlers. In zeitlichem Zusammenhang mit einer Kyphoplastie der oberen Lendenwirbelsäule hatte die Patientin eine Sternumfraktur erlitten.

**Methode:** Eine 66-jährige Patientin wurde innerhalb von 8 Monaten zwei Mal in unserer Klinik wegen konservativ therapieresistenter Schmerzen bei osteoporotisch bedingten Kompressionsfrakturen der LWS mittels Ballonkyphoplastie behandelt. Trotz Empfehlung erfolgte nach der ersten Intervention (LWK 2) im weiteren, ambulanten Verlauf keine weitere anti-osteoporotische Therapie. 8 Monate später kam es ohne Trauma zu einer Anschlussfraktur für LWK 3. Nach der zweiten Intervention beklagte die Patientin zunehmende Schmerzen im Bereich des Brustbeins. Als ursächlich dafür zeigte sich im Rahmen der weiteren radiologischen Diagnostik eine gering dislozierte Sternumfraktur, welche konservativ behandelt wurde. Die Patientin machte hierfür den Operateur verantwortlich.

**Ergebnisse:** Die Evaluation des Falls durch die Gutachterkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe ergab keinerlei Hinweise auf einen Behandlungsfehler seitens des Operateurs. Es wurde explizit auf das Risiko von Begleit- und Anschlussfrakturen bei Durchführung von Kyphoplastien hingewiesen, über das die Patientin im Rahmen der OP-Aufklärung hingewiesen worden war. Darüber hinaus wurde die Notwendigkeit einer adäquaten anti-osteoporotischen Medikation und Lebensführung bei bereits stattgehabter Fraktur unterstrichen. Über die Insuffizienzfraktur des Sternums ist bislang nur wenig bekannt. Es wird aber ein Zusammenhang mit schwerer Osteoporose und ausgeprägter thorakaler Kyphose angenommen.

**Diskussion:** Zu den aufzuklärenden Risiken bei operativer Behandlung von Wirbelkörperfrakturen gehören zwingend Hinweise auf Begleitumstände der Grunderkrankung Osteoporose im Sinne von Anschlussfrakturen und die Notwendigkeit einer adäquaten systemischen Therapie entsprechend aktueller Leitlinien. Auch muss die Lagerung besprochen werden; insbesondere bei schweren Ausprägungen sind osteoporoseassoziierte Lagerungsschäden möglich.

**Keywords:** Sternumfraktur, Osteoporose, Kyphoplastie

**Korrespondenzadresse:** Arnd Schmidt, HELIOS Klinik Lengerich, Chirurgische Klinik, Wirbelsäulenchirurgie, Martin-Luther-Str. 49, 49525 Lengerich, Deutschland, E-Mail: arnd.schmidt@helios-kliniken.de

## P 16 Depression und Osteoporose – Risikofaktor und Krankheitsfolge

Monika Bode<sup>1</sup>, Klaus M. Peters<sup>1</sup>, Stefan Simon<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik, Orthopädie und Osteologie, Nümbrecht

**Einleitung:** Zusammenhänge zwischen Depressionen und Osteoporose sind seit längerer Zeit bekannt. Bereits in der DVO-Leitlinie Osteoporose von 2006 wird im Rahmen der Basismaßnahmen zur Osteoporose- und Frakturprophylaxe empfohlen, Antidepressiva bezüglich ihres Nutzen-Risiko-Verhältnisses regelmäßig in Bezug auf Dosis und Notwendigkeit kritisch zu überprüfen, da die Einnahme Stürze begünstigt und das relative Risiko für proximale Femurfrakturen 1,2-1,5fach erhöht ist. In der DVO-Leitlinie von 2009 wird bei Einnahme von Antidepressiva ab einem Alter von 60 Jahren bei Frauen und 70 Jahren bei Männern die Durchführung einer Osteoporose-Basisdiagnostik empfohlen, da hierdurch das Risiko für eine proximale Femurfraktur oder morphometrische Wirbelkörperfraktur in den nächsten 10 Jahren mindestens 20% beträgt. Die aktuelle Leitlinienversion (2014) berücksichtigt die Einnahme von Antidepressiva und die Diagnose Depression auch bei der Indikation für eine spezifische medikamentöse Osteoporosetherapie. Die Therapieindikation wird bei Antidepressiva-Einnahme oder Depression auch schon bei um 0,5 SD höherem T-Score gesehen. Bei Menschen mit Depressionen tritt eine

Verminderung der Knochendichte häufiger auf und die Frakturhäufigkeit ist höher als bei nicht Depressiven. Hierfür sind sowohl Symptome der Depression wie vermehrte Cortisolausschüttung, Mangel an Bewegung, häufigerer Nikotinabusus und mangelnde Compliance bei der Einnahme spezifischer Osteoporosemedikamente als auch die Therapie mit Antidepressiva verantwortlich. Häufige Nebenwirkungen der Antidepressiva wie Hypotonie, Schwindel und Bradykardie erhöhen die Sturzgefahr und somit das Frakturrisiko. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass Antidepressiva, die die Serotonin-Wiederaufnahme hemmen, zu einer verminderten Knochendichte führen können. Auf der anderen Seite kann die Diagnose einer chronischen Erkrankung wie Osteoporose und die daraus häufig resultierenden Einschränkungen in der Lebensführung zu einer negativen Stimmungslage und im weiteren Verlauf zur Depression führen. Daher ist die Frage nach Depression und Einnahme von Antidepressiva unverzichtbar bei der Diagnostik der Osteoporose. Genauso wichtig ist die Erkennung einer depressiven Entwicklung im Rahmen einer Osteoporoseerkrankung, da hierdurch sowohl die Osteoporose negativ beeinflusst wird als auch die Lebensqualität der Betroffenen weiter sinkt. In unserer Klinik setzen wir den HADS-D als Screeningverfahren ein. Der HADS-D ist ein Fragebogen zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität, der 14 Fragen enthält. Die Beantwortung der Fragen sowie die Auswertung sind innerhalb weniger Minuten möglich, so dass weder für Patienten noch für das Personal erhebliche zeitliche Belastungen auftreten. Wir hoffen, hierdurch die Versorgung unserer Osteoporosepatienten weiter verbessern zu können.

**Keywords:** Osteoporose, Depression, Antidepressiva

**Korrespondenzadresse:** Monika Bode, Dr. Becker Rhein-Sieg-Klinik, Orthopädie und Osteologie, Höhenstraße 30, 51588 Nümbrecht, Deutschland, E-Mail: mbode@dbkg.de

## P 17 Die Anwendung des 3D-Druckers bei Osteoporose – eine Entscheidungshilfe bei Deformierungen der Wirbelsäule?

Klaus A. Milachowski<sup>1</sup>, Karl-Heinz Englmeier<sup>2</sup>, Gerald Diot<sup>2</sup>, Patros Symvoulidis<sup>2</sup>, Karl-Wilhelm Westerborg<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Orthopädische Praxis, München; <sup>2</sup>Helmholtz Institut, Campus-Neuherberg, Neuherberg;

<sup>3</sup>Radiologische Privatpraxis, München

**Einleitung:** Mit der Verfügbarkeit preiswerter 3D-Drucker besteht nunmehr die Möglichkeit, visualisierte dreidimensionale Rekonstruktionen und Bildanalysen nicht nur auf dem Bildschirm, sondern auch als Modell sichtbar zu machen.

**Methode:** Die CT Untersuchungen wurden mit einem Somatom Scope Siemens, 16 Zeilen, Baujahr 2014 durchgeführt. Dabei können Schichtdicken von 0,8 mm realisiert werden. Nach Transfer der im DICOM Format gespeicherten CT Bilder an unser AMIRA System werden diese in folgender Weise verarbeitet: Zunächst werden die knöchernen Strukturen in den CT Bildern mittels Schwellenwertverfahren automatisch segmentiert, gegebenenfalls werden Korrekturen manuell durchgeführt. Darauf aufbauend werden die Konturen in den Schichtbildern zu einem 3D-Gitter zusammengefasst und im STL Format an die SLICER- Software übertragen. Mit Hilfe dieser Software werden dann die einzelnen Schichten für den 3D-Druck aufbereitet, der mit einem LEAPFROG 3 D Printer durchgeführt wird.

**Ergebnisse:** Wirbelfrakturen, Wirbelsäulendeformierungen und posttraumatische Veränderungen bei Osteoporose werden im 3D-Modell präsentiert.

**Diskussion:** Es werden bei der Osteoporose anhand der Wirbelsäulenveränderungen 3D-Modelle vorgestellt, die nicht nur dem Arzt, sondern auch dem Patienten die Möglichkeit geben, sich modellweise beispielsweise die geplanten Eingriffe vorzustellen und nachzuvollziehen. Nachteilig sind noch die lange Druckdauer und die Notwendigkeit, die Präparate manuell nacharbeiten zu müssen.

**Keywords:** Osteoporose, 3D-Rekonstruktion, 3D-Drucker

**Korrespondenzadresse:** Klaus A. Milachowski, Orthopädische Praxis, Theaterstr. 35, 80333 München, Deutschland, E-Mail: drdmila@aol.com



## P 18 Charakterisierung und Vergleich mesenchymaler Stammzellen von osteoporotischen und nichtosteoporotischen Spendern

Thomas Randau<sup>1</sup>, Frank Schildberg<sup>2</sup>, Werner Götz<sup>3</sup>, Dieter Wirtz<sup>1</sup>, Christof Burger<sup>1</sup>, Robert Pflugmacher<sup>1</sup>, Sascha Gravius<sup>1</sup>, El-Mustapha Haddouti<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Bonn; <sup>2</sup>Harvard Medical School, Department of Microbiology and Immunobiology, Boston; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Bonn, Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde, Labor für Oralbiologische Grundlagenforschung, Bonn

**Einleitung:** Die kontinuierliche Neubildung von Knochen beruht auf der korrekten Funktion und Interaktion von adulten mesenchymalen Stammzellen als Vorläufer der Osteoblasten und hämatopoietischen Stammzellen als Osteoklasten. Welche Rolle Stammzellen in der Entstehung der Osteoporose spielen können, ist noch unklar. Wirbelkörperfrakturen gehören zu den häufigsten osteoporotischen Frakturen, das Knochenmark der Wirbelkörper stellt gleichzeitig eine geeignete Nische zur Entnahme und Gewinnung von MSCs dar. Diese Untersuchung zielte darauf ab, MSCs aus osteoporotisch frakturierten Wirbelkörpern zu charakterisieren und mit solchen aus Fettgewebe und Wirbelkörper- und Femurkopf-Knochenmark nichtosteoporotischer Patienten zu vergleichen.

**Methode:** MSCs wurden aus Knochenmark-Aspiraten aus Wirbelkörpern von osteoporotischen und nichtosteoporotischen Patienten isoliert, zusätzlich wurden MSCs aus Femurköpfen und Fettgewebe von nichtosteoporotischen Patienten isoliert. Die MSCs wurden im FACS auf ihre Oberflächenmarker sowie auf ihre immunmodulatorischen Fähigkeiten hin untersucht, sowie adipogen, chondrogen und osteogen differenziert und gefärbt. Die Proliferation der osteogen differenzierten Zellen wurde gemessen und ihre Mineralisierung im Verlauf der Differenzierung als Optical Density und durch die Messung von freiem Phosphat im Überstand analysiert und zwischen den Gruppen verglichen.

**Ergebnisse:** In der phänotypischen Untersuchung und den FACS-Analysen zeigten sich keine Unterschiede, alle Zellen erfüllten die Mindestanforderungen für MSCs (adhärent, proliferativ, CD73 +, CD90 + und CD105 +; CD14 - und CD45 -). Die Proliferation der Fettgewebs-MSCs und Femurkopf-MSCs war erhöht gegenüber den Wirbelkörper-MSCs. Es konnte eine immunsuppressive Wirkung aller MSCs auf aktivierte T-Zellen gezeigt werden. Die Zellen von osteoporotischen und nichtosteoporotischen Zellen ließen sich differenzieren und in allen osteogen differenzierten Kulturen konnte eine Mineralisierung gezeigt werden. Weder zwischen den osteoporotischen und nichtosteoporotischen Zellen noch zwischen den unterschiedlichen Herkunftsgeweben fanden sich wesentliche funktionelle Unterschiede.

**Diskussion:** MSCs aus osteoporotischen Patienten könnten in der in-vitro Zellkultur ein interessantes Werkzeug für die Erforschung der Pathogenese der Osteoporose und möglicher Therapieansätze bieten. Wir konnten zeigen, dass sich aus osteoporotisch frakturierten Wirbelkörpern MSCs isolieren lassen. Diese Zellen zeigen vergleichbare Eigenschaften wie MSCs von nichtosteoporotischen Patienten aus verschiedenen Nischen. Insbesondere in der osteogenen Differenzierung der Zellen zeigte sich weder histologisch noch in der Funktionsanalyse über Mineralisierung und den Nachweis von freiem Phosphat im Überstand ein signifikanter Unterschied.

**Keywords:** Stammzellen, Osteogenese, Osteoporose, Wirbelkörper, Proliferation, FACS, Knochenmark

**Korrespondenzadresse:** Thomas Randau, Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Sigmund-Freud-Str. 25, 53105 Bonn, Deutschland, E-Mail: thomas.randau@ukb.uni-bonn.de

**Conflict of interest:** Vortragshonorare von Pfizer und Novartis; Forschungsgelder von LINK

## 3. Bildgebung, Diagnostik und Messverfahren

### P 19 FRAX®-Risikoerhebung im geriatrischen Kollektiv mit oder ohne T-Score

Bianca Polster<sup>1,2</sup>, Ludwig Erlacher<sup>1,2</sup>, Karl H. Fenzl<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Karl Landsteiner Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie, SMZ-Süd/Kaiser Franz Josef Spital, 2. Med. Abteilung, Wien; <sup>2</sup>Kaiser Franz Josef Spital/SMZ-Süd, 2. Med. Abteilung, Rheumatologie, Wien

**Einleitung:** Die Kalkulation des 10-Jahres-Risikos für eine osteoporotische Fraktur mittels des im Internet frei zugänglichen FRAX®-Rechners sollte die Entscheidung für oder gegen eine spezifische Therapie erleichtern, unabhängig von der Verfügbarkeit einer DEXA-Messung. Zumindest im mittleren Risikobereich gelten beide Rechnungsvarianten – mit oder ohne Einbeziehung des T-Scores an der Hüfte – als vergleichbar. Berichte aus Kollektiven mit hohem Risiko sind rar. Ziel dieser Untersuchung war es, allfällige Unterschiede in einem geriatrischen Kollektiv festzustellen und deren Auswirkung auf die Therapieentscheidung zu untersuchen.

**Methode:** Im Rahmen einer Querschnittstudie an einer akutgeriatrischen Abteilung mit Schwerpunkt Osteologie und Rheumatologie wurden konsekutiv erfasste Patientendaten retrospektiv ausgewertet. Für jene Patienten, bei denen eine DEXA an der Hüfte dokumentiert war, erfolgte die FRAX®-Risikoberechnung sowohl mit als auch ohne Eingabe des T-Scores mit anschließendem Vergleich der Ergebnisse. In einem weiteren Schritt wurde die Auswirkung eines allfälligen Unterschiedes auf die Entscheidung für eine spezifische Therapie bei einem angenommenen Schwellenwert für das 10-Jahres-Risiko irgendeiner Fraktur (major osteoporotic fracture - MOF) von 20% untersucht.

**Ergebnisse:** Insgesamt standen die Daten von 679 Patienten zur Verfügung (75% Frauen, durchschnittliches Alter 78 Jahre). Für 207 Patienten (30,5%) lagen Ergebnisse einer DEXA vor. Die ohne Einschluss der T-Scores ermittelten Werte für das Risiko sowohl einer MOF wie auch einer Hüftfraktur lagen deutlich höher als die Werte, die unter Berücksichtigung der DEXA berechnet worden waren. Die beiden Berechnungsmethoden stimmten für die MOFs besonders bei niedrigen Wahrscheinlichkeiten gut überein, bei höheren Wahrscheinlichkeiten nahm die Streuung deutlich zu. Für die Bestimmung der Hüftfraktur zeigte sich eine deutlich höhere Streuung der Werte. Das kalkulierte 10-Jahres-Risiko für irgendeine Fraktur (MOF) ohne DEXA lag bei 144 Patienten (etwa 70% des Kollektivs) über 20% und somit oberhalb der angenommenen therapeutischen Schwelle. Bei 108 (75%) dieser Werte lagen auch bei der Risikoberechnung mit Einschluss der DEXA Werte von über 20% vor. Diese Patienten hätten sich aufgrund beider Varianten für eine spezifische Therapie qualifiziert, während bei 36 Patienten (25%) der Unterschied zwischen beiden Werten bezüglich der Therapie relevant geworden wäre.

**Diskussion:** Die Werte der FRAX®-Berechnungen ohne Einschluss der Knochenmineraldichte lagen in diesem geriatrischen Kollektiv deutlich über denen, bei denen der T-Score mit einbezogen wurde, was auch mit der Beobachtung ähnlicher Phänomene in anderen Kollektiven übereinstimmt. Eine Konsequenz dieses Unterschiedes bezüglich einer spezifischen Therapie zeigte sich bei 25% der Patienten mit einem erhöhten Risiko in der Berechnung ohne Berücksichtigung der DEXA. Der ansteigende Parameter Alter übernimmt in dieser Risikoerfassung eine zunehmend dominante, überlagernde Rolle, ein Umstand, der bei Nichtberücksichtigung der DEXA deutlicher zutage tritt, während bei Berücksichtigung der DEXA weniger Patienten als therapiewürdig erfasst werden. Bei geriatrischen Patienten, bei denen keine eindeutige klinische Indikation für eine spezifische Osteoporose-Therapie vorliegt, könnte die Durchführung einer DEXA als Entscheidungshilfe erwogen werden.

**Keywords:** FRAX®, DEXA, Geriatrie, Therapie

**Korrespondenzadresse:** Karl H. Fenzl, Karl Landsteiner Institut für Autoimmunerkrankungen und Rheumatologie, SMZ-Süd/Kaiser Franz Josef Spital, 2. Med. Abteilung, Kundratstraße 3, 1100 Wien, Österreich, E-Mail: karlhfenzl@gmail.com

## P 20 Evaluierung der gesunden Referenzkurven für den Metacarpal Index anhand Etablierung einer neuen voll digitalisierten Knochenstrukturanalysetechnik

Alexander Pfeil<sup>1</sup>, Joachim Böttcher<sup>2</sup>, Gabriele Lehmann<sup>1</sup>, Diane Renz<sup>3</sup>, Peter Oelzner<sup>1</sup>, Gunter Wolf<sup>1</sup>, Hans Henrik Thodberg<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Jena; <sup>2</sup>SRH Waldklinikum Gera, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Gera; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Jena, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Jena; <sup>4</sup>Visiana, Holte

**Einleitung:** Die Digitale Radiogrammetrie (DXR) stellt eine etablierte Technik in der Bestimmung periartikulären Mineralisation dar. Der BoneXpert Adult ist eine neue voll digitale DXR-Technik zur Quantifizierung der periartikulären Demineralisation. Das Ziel der Studie stellt die Beurteilung der Detektionsrate der Metakarpalknochen mittels der neu zu etablierten BX-Technik und die Evaluierung der Referenzkurven des Verlaufes des Metacarpal Index (MCI) für Frauen und Männer in Abhängigkeit vom Alter anhand der Jena Kohorte dar.

**Methode:** In die Studie wurden 1662 Handröntgenaufnahmen von gesunden Probanden eingeschlossen. Diese haben im Rahmen der traumatologischen Diagnostik eine Handröntgenaufnahme in den Jahren 2001 bis 2005 in Jena erhalten. Es erfolgte die Analyse der Handröntgenaufnahmen mittels des BoneXpert Adult (BX, Version 2.3.0.4, Visiana, Holte, Denmark) und es wurde die Bestimmung des MCI als Verhältnis der kortikalen Dicken zum Außendurchmesser des Metakarpalknochen vorgenommen. Weiterführend wurde der MCI in das Verhältnis zum Patientenalter und dem Patientengeschlecht gesetzt.

**Ergebnisse:** Die BX-Technik detektierte in allen Fällen die Metakarpalknochen. In 97% der Bilder war eine exakte Detektion der Metakarpalknochen möglich. Es erfolgte die Etablierung der Referenzkurven für Frauen in der Altersspanne zwischen 12 und 90 Jahren und für Männer zwischen 14 und 90 Jahren. Der Peak-MCI wurde mit  $0.6055 \pm 0.0509$  im Alter von 28 Jahren für Männer und mit  $0.60264 \pm 0.0535$  im Alter von 36 Jahren für Frauen bestimmt.

**Diskussion:** Die Entwicklung der DXR ermöglicht die valide Quantifizierung der jeweiligen Parameter am Messort der Metakarpalknochen. Anhand dieser Studie konnten Normwerte anhand der Jena-Kohorte für den BX Adult etabliert werden, mit deren Hilfe die alters- und geschlechtsunabhängige Interpretation der BX-Resultate zur Wertung krankheitsbedingter Veränderungen der Knochenmineraldichte gelingt.

**Keywords:** BoneXpert, periartikuläre Demineralisation, Referenzwerte

**Korrespondenzadresse:** Alexander Pfeil, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Erlanger Allee 101, 07747 Jena, Deutschland, E-Mail: alexander.pfeil@med.uni-jena.de

## P 21 Development of a strongly simplified method for determination of bone quality within joint near regions of long bones

Volker Kuhn<sup>1</sup>, Nikola Ivanovic<sup>1</sup>, Spaska Kovacheva<sup>2</sup>, Wolfgang Recheis<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Innsbruck, Univ.-Klinik für Unfallchirurgie und Sportmedizin, Innsbruck; <sup>2</sup>University of Applied Sciences Wiener Neustadt, Wiener Neustadt;

<sup>3</sup>Medizinische Universität Innsbruck, Univ.-Klinik für Radiologie, Innsbruck

**Introduction:** According to World Health Organization (WHO) osteoporosis is defined as a disease characterized by lessening the strength of bones, especially trabecular structures and increased proclivity of fractures. There is variety of reasons for osteoporosis - hormonal, medicinal and gastroenterological. The trend shows highmorbidity and mortality. It affects mostly elderly women. The probability of a fracture in Caucasian man is up to 20%, in woman - twice as much. Within Austria/EU 700.000 people, which is 45% of all women over 50, suffer from severe osteoporosis. The main diagnostic methods - Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) and Quantitative Computed Tomography (QCT) have different limitations.

**Methods:** The purpose of this research is the development of strongly simplified method to determine bone quality within joint near regions of long bones. This method is based on analysis of CT datasets with the image processing

software ImageJ, ITK Snap and VolView and setting a relation between non-bone and bone volumes. The basic achievement of this study are several equations which after setting correct input data calculates [non-bone/bone] volume ratio and [non-bone/total] volume ratio. This project includes various types of statistical analyzes which prove that these ratios are influenced by many factors including age and gender, associate with the disease of osteoporosis.

**Discussion:** This research should be a starting point of various studies which analyze other factors related to the disease. Patient's health history may be essential in order to improve this method and might give an opportunity for an easy and quick diagnosis of osteoporosis.

**Keywords:** DXA, Computed Tomography

**Korrespondenzadresse:** Volker Kuhn, Medizinische Universität Innsbruck, Univ.-Klinik für Unfallchirurgie und Sportmedizin, Anichstrasse 35, 6020 Innsbruck, Österreich, E-Mail: volker.kuhn@i-med.ac.at

## P 22 Densitometrie bei Silver Russel Syndrom

Margit Hatzl<sup>1</sup>, Markus Klinger<sup>1</sup>, Helmut Huber<sup>1</sup>, Walter Brandstätter<sup>1</sup>, Claudia Folger<sup>1</sup>, Michael Gabriel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Kepler Universitätsklinikum, AKH Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Linz; <sup>2</sup>Kepler Universitätsklinikum, AKH Linz, Medizinische Universität Innsbruck, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Universitätsklinik für Nuklearmedizin, Linz

**Einleitung:** Das Silver Russel Syndrom (SRS) ist ein sehr seltenes Fehlbildungssyndrom mit ausgeprägter intrauteriner und postpartaler Wachstumsstörung verbunden mit typischen besonders kraniofazialen Auffälligkeiten. Weltweit sind bisher in etwa 400 Fälle beschrieben, die Erkrankung gehört somit zu den orphan diseases. Das SRS ist genetisch heterogen, am häufigsten werden eine maternale Disomie des Chromosoms 7 oder eine Methylierungsstörung auf Chromosom 11 gefunden.

**Methode:** Eine 39-jährige Frau mit SRS stellte sich zur Einholung einer Zweitmeinung und Besprechung einer extern durchgeführten Densitometrie vor. Laut Befund bestand am linken Schenkelhals eine Osteopenie (Z-Score Neckregion -1,6, T-Score -1,4), und an der Lendenwirbelsäule eine Osteoporose (Z-Score von -2,6, T-Score -2,8). Die Patientin hatte infolge einer Therapie mit Alendronat sowie Kalzium und Vitamin D erhalten. Die Körpergröße der prämenopausalen Patientin lag mit 143,5 cm unter der 3. Perzentile, das Gewicht betrug 43 kg. Der Allgemeinzustand war insgesamt gut, die Patientin machte wegen chronischer Lumbago Wirbelsäulengymnastik, weiters Yoga und war beruflich voll tätig. Relevante Risikofaktoren für Osteoporose bestanden nicht.

**Ergebnisse:** Die DEXA ist ein zweidimensionales Verfahren und liefert keine Information über die dreidimensionale Geometrie der gemessenen Knochen. Die Messung ergibt keine Dichtewerte im physikalischen Sinn, sondern eine flächenprojizierte Masse. Die Ergebnisse werden von der Größe des gemessenen Objektes beeinflusst. Bei Personen mit Kleinwuchs wird, wie auch bei Kindern, die Knochendichte unterschätzt. Eine Möglichkeit, die BMD auf die Knochengröße zu korrigieren, ist die Verwendung der Bone Mineral Apparent Density BMAD (1), auch volumetrische Knochendichte genannt. Diese Berechnung (2) ergab für die Patientin einen T-Score von -1,2 für die LWS und 0,18 für die femoral neck Region, die Z-Werte sind noch etwas günstiger (2) (femoral neck: 0,38). Auch in Bezug mit einem größenähnlichen Normkollektiv von Kindern (3) waren die Messwerte der Patientin normal.

**Diskussion:** Bei der Interpretation der Messergebnisse ist zu berücksichtigen, dass das zweidimensionale Verfahren der DEXA die Mineraldichte bei Personen mit Kleinwuchs unterschätzt. Die Kenntnis und Berücksichtigung dieser methodischen Problematik ist für die korrekte Befundung essentiell. Die Messwerte können durch Verwendung der BMAD korrigiert werden. Im vorgestellten Fall war die reelle Knochendichte der Patientin mit SRS normal und die antiresorptive Therapie konnte beendet werden.

**Literatur:** 1. Carter DR et al: New Approaches for Interpreting Projected Bone Densitometry Data. J Bone Min Res, 7: 137-145, 1992. <http://courses.washington.edu/bonephys/html3>. RA Faulkner et al: Bone Densitometry in Canadian Children 8-17 Years of Age. Calcif Tissue Int, 59: 344-51, 1996

**Keywords:** Kleinwuchs, Silver Russel Syndrom, DEXA, BMAD

**Korrespondenzadresse:** Margit Hatzl, Kepler Universitätsklinikum, AKH Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Krankenhausstr. 9, 4020 Linz, Österreich, E-Mail: margit.hatzl@akh.linz.at

### P 23 Wie wichtig ist die Knochendichte in der Endoprothetik?

Gerrit Maier<sup>1</sup>, Kristina Kolbow<sup>1</sup>, Djordje Lazovic<sup>1</sup>, Uwe Maus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Pius Hospital, Klinik für Orthopädie und spezielle Orthopädie, Oldenburg

**Einleitung:** Unzementierte und Kurzschafthprothesen werden in der Hüftendoprothetik immer populärer, ursprünglich wurden diese jedoch zur Verwendung in gesundem Knochen entwickelt. Die Knochenqualität hat für das optimale Ergebnis einer Hüftendoprothesenversorgung eine immense Bedeutung. So wird nicht nur die Sicherheit der Prothesenverankerung, sondern auch die Zufriedenheit des Patienten hiervon beeinflusst. Die Stärke eines Knochens wird klinisch durch die Messung der Knochendichte, hauptsächlich mittels dual-energy X-ray absorptiometry DXA, festgestellt. Mit dieser Studie wollten wir untersuchen ob die Knochendichte eine klinische Bedeutung in der Endoprothetik hat.

**Methode:** Ein Fragebogen mit insgesamt 14 Fragen wurde per E-Mail an die Mitglieder verschiedener nationaler und internationaler Orthopädievereinigungen gesandt. In der Endoprothetik tätige Orthopäden und Unfallchirurgen wurden zu ihren Behandlungsmethoden in Bezug auf Knochendichte, Osteoporosediagnostik und spezielle Vorgehensweisen bei der endoprothetischen Versorgung von Patienten mit verminderten Knochendichtewerten befragt.

**Ergebnisse:** Sechs der angeschriebenen orthopädischen Gesellschaften (Swiss orthopaedics, DVO, ÖGO, VSOU, NZOA, MAOT) baten ihre Mitglieder um Beantwortung des Fragebogens. 246 vollständig ausgefüllte Fragebogen konnten ausgewertet werden. 72% der Befragten nutzen zementfreie Implantate als Standard in der Hüftendoprothetik. Eine anamnestisch bekannte Osteoporose gaben 54% der Orthopäden als Einflussfaktor in der Therapiefindung an. Über 60% der Befragten erklärten im Falle verminderter Knochendichte ihre Behandlungs- und Operationsmethoden neu zu überdenken, jedoch nur 4% aller Teilnehmer messen regelhaft die Knochendichte präoperativ. 24% der Befragten würden bei einem Knochendichtewert (T-Wert) zwischen -1.5 und -2 ihre OP-Strategie überdenken, 40% bei einem Wert zwischen -2 und -2.5, 29% bei Werten kleiner -2.5. 93% aller befragten Orthopäden würden auf ein zementiertes Implantat wechseln. Bei dem intraoperativen Verdacht einer Osteoporose würden 27% aller Befragten noch während des stationären Aufenthaltes mit einer Osteoporosediagnostik beginnen, 72% würden diese im Entlassbrief empfehlen.

**Diskussion:** Unzementierte Implantate sind in der Hüftendoprothetik weitverbreitet, benötigen jedoch für einen perfekten Sitz eine gute Knochenqualität. Trotz der hohen Anzahl an älteren Patienten, welche eine Hüftendoprothese erhalten und der in dieser Gruppe hohen Inzidenz von Osteoporose und Osteomalazie, gaben nur wenige Orthopäden an eine präoperative Knochendichtemessung durchzuführen. Für die meisten der Befragten ist eine verminderte Knochendichte jedoch ein Grund ihre Implantatwahl zu überdenken. Aufgrund des demographischen Wandels werden sich Endoprothetiker zunehmend mehr mit Osteoporose und Osteomalazie auseinandersetzen müssen. Knochendichte, Osteoporosediagnostik und -behandlung werden zunehmend an Bedeutung gewinnen.

**Keywords:** Knochendichte, Hüftprothese, Endoprothetik

**Korrespondenzadresse:** Gerrit Maier, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Pius Hospital, Klinik für Orthopädie und spezielle Orthopädie, Georgstrasse 12, 26121 Oldenburg, Deutschland, E-Mail: gerrit.s.maier@gmx.de

### P 24 Investigations on different histological and biochemical parameters of bone metabolism in a series of human serum and bone samples

Jan-Christoph Gunßer<sup>1</sup>, Regina Hermann<sup>2</sup>, Andreas Roth<sup>3</sup>, Amelie Lupp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Jena; <sup>2</sup>Helios Klinikum Erfurt, Klinik für Kardiologie und Intensivmedizin, Erfurt; <sup>3</sup>Universitätsklinikum Leipzig, Klinik für Orthopädie, Unfallchirurgie und plastische Chirurgie, Leipzig

**Introduction:** Bone diseases such as osteoporosis or coxarthrosis play an important role especially in the elderly. Given the continuing high prevalence despite modern prophylaxis and treatment options, basic research efforts are still necessary to better understand the complexity of these pathologies and to improve and to expand the existing prevention and treatment approaches. Thus, the aim of the present study was to assess different histological and biochemical parameters of bone metabolism in a larger patient population in order to evaluate possible relationships between these parameters and to correlate them with clinical data.

**Methods:** Overall, 216 samples both from the caput and collum femoris from 108 patients, which had to undergo a hip replacement operation due to degenerative or dysplastic coxarthrosis, hip fracture or osteonecrosis, were fixed in formalin, decalcified and embedded in paraffin. From these paraffin blocks sections were prepared and evaluated by means of hematoxylin/eosin stainings for the proportion of trabecular bone and by means of immunohistochemistry for parathyroid hormone receptor 1 (PTH1R) and osteoprotegerin (OPG) expression. Additionally, serum levels of parathyroid hormone (PTH), OPG, soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand (sRANKL) and alkaline phosphatase (AP) were determined.

**Results:** As expected, the decalcification time of the bone correlated with the percentage of trabecular bone. In comparison to the other patient groups, bone samples from patients with an osteoporotic hip fracture displayed the shortest decalcification time. Independent of the indication for surgery, the proportion of trabecular bone was the lowest in elderly and in female patients. PTH1R and OPG were found to be expressed on osteocytes and on osteoblasts, but not on osteoclasts. With both parameters, patients with a fracture displayed significantly lower levels as compared to the other patient groups. A significant correlation was seen between the PTH1R and the OPG expression in bone and also between the serum PTH and OPG values. Between the OPG expression in bone and the serum OPG values, however, an inverse interconnection was observed. A negative relationship was also seen between the sRANKL and OPG values in serum, whereas a positive correlation was found for the blood PTH and AP values. There was no influence of the age and the sex of the patients on bone PTH1R and OPG expression, but a significant association between the age and the blood PTH or OPG values.

**Discussion:** It could be shown, that age, gender and respective bone disease are associated with specific changes both in bone histomorphology and in different serum parameters reflecting bone metabolism. The study also contributes to the further elucidation of the relationships between different parameters of bone metabolism and of the exact localization of the PTH1R and OPG in bone cells.

**Keywords:** os femoris, parathyroid hormone, osteoprotegerin, sRANKL, alkaline phosphatase, coxarthrosis, fracture, osteonecrosis

**Korrespondenzadresse:** Jan-Christoph Gunßer, Universitätsklinikum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena, Institut für Pharmakologie und Toxikologie, Drackendorfer Straße 1, 07747 Jena, Deutschland, E-Mail: jan.gunsser@gmx.de



## P 25 Messung kortikaler Schallgeschwindigkeit und Anisotropie mithilfe eines neuen Ultraschallsensors – erste Testergebnisse an anisotropen Platten

Melanie Dauschies<sup>1</sup>, Claus-Christian Glüer<sup>1</sup>, Reinhard Barkmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Kiel

**Einleitung:** Kortikaler Knochen ist anisotrop, d.h., dass die Elastizität entlang der Knochenachse gegenüber der Elastizität in der zur Achse senkrechten Ebene variiert. Da die Anisotropie des kortikalen Knochens mit dessen Materialeigenschaften (z.B. der Porosität) assoziiert ist, könnte ein Maß für diese Anisotropie relevant für die Bestimmung der Knochenqualität und des Frakturrisikos sein. Zurzeit lässt sich die Schallgeschwindigkeit (SOS) und damit die Elastizität mit geeigneten quantitativen Ultraschallgeräten ausschließlich in axialer Richtung bestimmen. Um auch die Anisotropie ermitteln zu können haben wir einen Ultraschallsensor entwickelt, der die simultane Messung der SOS in drei Richtungen gestattet: in axialer Richtung (Hauptrichtung) und um  $\pm 37,5^\circ$  dazu gedreht (Nebenrichtungen).

**Methode:** Die Methode wurde an zwei anisotropen Platten getestet, auf denen der Sensor in  $15^\circ$ -Schritten um eine volle Rotation gedreht wurde. Die Drehung ergab SOS-Profilen für alle drei Messrichtungen und daraus berechnete Anisotropieprofile (Quadrate der Verhältnisse der Schallgeschwindigkeiten) für jede Kombination zweier Messrichtungen. Durch Verschiebung des SOS-Hauptprofils um  $\pm 37,5^\circ$  wurden SOS-Nebenprofile simuliert, aus denen sich in Kombination mit dem SOS-Hauptprofil ebenfalls Anisotropieprofile berechnen ließen. Letztere dienten als Goldstandard, um die Genauigkeit unserer Messmethode zur Bestimmung der Anisotropie durch simultane Messung der SOS in drei Richtungen zu ermitteln.

**Ergebnisse:** Die Schallgeschwindigkeiten der Platten waren in einem knochenähnlichen Bereich (3200 – 3700 m/s bzw. 3600 – 4100 m/s). Der mittlere SOS-Präzisionsfehler bei Repositionierung war 7,5 m/s. Die Anisotropieprofile lagen in einem Bereich von 0,77 bis 1,30. Für die Anisotropie war der mittlere Genauigkeitsfehler 0,9% und der Präzisionsfehler 0,4%.

**Diskussion:** Die ersten Messungen an anisotropen Platten zeigen, dass der Sensor die Anisotropie mit guter Präzision und Genauigkeit bestimmen kann. Eine Limitation ist die Anordnung der Schallrichtungen. Statt einer optimalen Ausrichtung von  $90^\circ$  zur axialen Richtung wurden für die Seitenrichtungen  $37,5^\circ$  gewählt, was in der beschränkten Breite der menschlichen Tibia begründet ist. Ob dies bei menschlichen Knochen ein Nachteil ist, muss noch untersucht werden. Die Ergebnisse legen den Schluss nahe, dass es möglich ist mithilfe unseres Sensors mit nur einer Positionierung an der Tibia die Anisotropie des kortikalen Knochens abzuschätzen.

**Keywords:** kortikaler Knochen, Ultraschall, Schallgeschwindigkeit, Anisotropie

**Korrespondenzadresse:** Melanie Dauschies, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Am Botanischen Garten 14, 24118 Kiel, Deutschland, E-Mail: m.dauschies@rad.uni-kiel.de

## 4. Frakturen, Kyphoplastie

### P 26 Inzidenz und Komplikationen osteoporotischer Frakturen in Jena/Thüringen

Gabriele Lehmann<sup>1</sup>, Alexander Pfeil<sup>1</sup>, Juliane Weiß<sup>2</sup>, Johanna Kunz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Friedrich Schiller Universität Jena, Klinik Innere Medizin 3, Rheumatologie & Osteologie, Jena; <sup>2</sup>Friedrich Schiller Universität Jena, Jena

**Einleitung:** Aufgrund des demografischen Wandels ist mit einer deutlichen Zunahme an Osteoporose-Erkrankten und damit auch mit einer Zunahme Osteoporose-typischer Frakturen zu rechnen. Angaben zur Frakturhäufigkeit und -lokalisation beziehen sich meistens auf stationär behandelte Patienten. Ziel der Untersuchung war die Erfassung aller Osteoporose-typischen Frak-

turen, die im Zeitraum eines Jahres in der Bevölkerung der Stadt Jena aufgetreten sind sowie eine Analyse ihrer internistischen Komplikationen unter Berücksichtigung der Frakturlokalisation und des Alters der Patienten.

**Patienten und Methoden:** In 9 orthopädisch/chirurgischen Praxen, der Notfallambulanz und der neurochirurgischen und unfallchirurgisch/orthopädischen Klinik der Universität Jena wurden vom 14.02.2013 bis 13.02.2014 Patienten mit Frakturen des proximalen Humerus, proximalen Radius, distalen Unterarms, proximalen Femurs, oberen Sprunggelenkes und Wirbelkörpern prospektiv erfasst. Ausgeschlossen wurden Patienten, die ihren Wohnsitz nicht in Jena hatten sowie Patienten unter 18 Jahre. Die Erfassung der Daten erfolgte fortlaufend durch regelmäßige Besuche in den teilnehmenden Einrichtungen. Dokumentiert wurden Alter, Geschlecht, Frakturart und -lokalisation und Behandlungsmethode. Ebenfalls erfasst wurden die Dauer der stationären Behandlung sowie die Häufigkeit, Art und Schwere der aufgetretenen chirurgischen und internistischen Komplikationen.

**Ergebnisse:** 698 Patienten erlitten Frakturen. Frauen waren bei Fraktureintritt älter als Männer. Die Inzidenz von proximalen Femurfrakturen stieg nach dem 75. Lebensjahr exponentiell an und wies eine hohe Komplikationsrate auf. Die Häufigkeit von Komplikationen nach einer Fraktur war bei Frauen über 70 Jahre mindestens doppelt so hoch wie bei Männern. In beiden Geschlechtern zeigten sich nach einer operativen Therapie mehr Komplikationen als nach konservativer Frakturversorgung. Transfusionsbedürftige Anämie, Harnwegsinfekte und Pneumonien waren die wesentlichen internistischen Komplikationen. Die Mortalität nach proximalen Femurfrakturen lag bei 9,8%.

**Diskussion:** Die Ergebnisse unserer Analyse zeigen deutlich die Notwendigkeit einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Unfallchirurgen/Orthopäden und Hausärzten/Osteologen zur Gewährleistung einer speziellen osteologischen Therapie mit dem Ziel der Verhütung weiterer Frakturen.

**Keywords:** Frakturinzidenz, osteoporotische Frakturen

**Korrespondenzadresse:** Gabriele Lehmann, Friedrich Schiller Universität Jena, Klinik Innere Medizin 3, Rheumatologie & Osteologie, Erlanger Allee 101, 07740 Jena, Deutschland, E-Mail: gabriele.lehmann@med.uni-jena.de

### P 27 Protonenpumpen-Inhibitoren und Mortalität nach Hüftfraktur in Österreich

Wolfgang Brozek<sup>1</sup>, Berthold Reichardt<sup>2</sup>, Jochen Zwerina<sup>1</sup>, Hans Peter Dimai<sup>3</sup>, Klaus Klaushofer<sup>1</sup>, Elisabeth Zwettler<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ludwig Boltzmann Institut für Osteologie, Hanusch Krankenhaus der WGKK und AUA Unfallkrankenhaus Meidling, Wien; <sup>2</sup>Burgenländische Gebietskrankenkasse, Eisenstadt; <sup>3</sup>Universitätsklinik für Innere Medizin der Medizinischen Universität Graz, Graz

**Einleitung:** Protonenpumpen-Inhibitoren (PPI) gelten als Risikofaktor für die Inzidenz von Hüftfrakturen, zu ihrem Einfluss auf die Mortalität nach Hüftfraktur finden sich keine Literatur-Daten. Daher befassten wir uns mit dem Vergleich der Sterblichkeiten dieser Patienten/-innen mit oder ohne PPI-Medikation in Österreich.

**Methode:** Daten von ca. 98% aller österreichischen Hüftfraktur-Patientinnen und -Patienten über 50 Jahren zwischen 1.7.2008 und 31.12.2010 (n = 31.668) wurden in dieser retrospektiven Kohorten-Studie mit einem Nachbeobachtungs-Zeitraum bis 30.6.2011 analysiert. Information zur Verschreibung von PPI und anti-osteoporotischer Medikation, u. a. Bisphosphonaten, stand zwischen Juli 2007 und Juni 2011 zur Verfügung. Nach Ausschluss von Subjekten mit anti-osteoporotischer Medikation im Studienzeitraum wurde zwischen PPI-Verschreibungsbeginn vor (n = 11.390) bzw. nach (n = 4.684) der Hüftfraktur unterschieden, wobei die Verschreibung innerhalb eines Jahres vor bzw. nach der Hüftfraktur erfolgt sein musste. Diese beiden Gruppen wurden mit Patienten/-innen ohne PPI-Verschreibung und ohne anti-osteoporotische Medikation nach Geschlecht und Alter gematcht und die Mortalitäten verglichen. Überlebensraten wurden mittels Kaplan-Meier Analyse, Cox Regression und Logistischer Regression ermittelt.

**Ergebnisse:** Bei Verschreibungs-Beginn vor der Fraktur lag die 90-Tages-Sterblichkeit signifikant unter jener von Patienten ohne Verschreibung

(OR 0.68, 95%-CI: 0.61-0.77,  $p < 0.0001$ ), sowohl bei Frauen (OR 0.67, 95%-CI: 0.58-0.78,  $p < 0.0001$ ) als auch bei Männern (OR 0.71, 95%-CI: 0.58-0.86,  $p < 0.001$ ). Zwischen 90 Tagen und einem halben Jahr nach Fraktur ließ sich kein signifikanter Unterschied feststellen, und danach bis drei Jahre nach Fraktur (Studien-Ende) war PPI-Medikation mit signifikant erhöhtem Mortalitäts-Risiko assoziiert (z. B. im zweiten halben Jahr nach Fraktur: HR 1.42, 95%-CI: 1.20-1.69,  $p < 0.0001$ ). Auch bei Verschreibungs-Beginn nach der Fraktur lag die 90-Tages-Sterblichkeit signifikant unter jener der Patienten ohne Verschreibung (HR 0.45, 95%-CI: 0.38-0.53,  $p < 0.0001$ ), bei Frauen (HR 0.49, 95%-CI: 0.40-0.60,  $p < 0.0001$ ) als auch Männern (HR 0.36, 95%-CI: 0.26-0.50,  $p < 0.0001$ ). Danach bis drei Jahre nach der Fraktur waren keine signifikanten Mortalitäts-Unterschiede mit und ohne PPI-Verschreibung erkennbar.

**Diskussion:** Die Einnahme von PPI ist bis 3 Monate nach Hüftfraktur mit erniedrigter Sterblichkeit assoziiert, wofür die Verhinderung gastro-intestinaler Blutungen infolge der operativen Fraktur-Behandlung verantwortlich sein dürfte. Während sich die Überlebensrate bei Beginn der Verschreibung nach Fraktur nach drei Monaten an jene der unbehandelten Kontrollen angleicht, zeigt sich die Sterblichkeit ab 6 Monaten nach Fraktur unter vor der Fraktur begonnener PPI-Einnahme deutlich erhöht. Diese Befunde könnten vermehrte Ko-Morbidität unter PPI-Anwendern/-innen vor der Hüftfraktur zum Ausdruck bringen.

**Keywords:** Hüftfraktur, Mortalität, Protonenpumpen-Inhibitoren

**Korrespondenzadresse:** Wolfgang Brozek, Ludwig Boltzmann Institut für Osteologie, Hanusch Krankenhaus der WGKK und AUVA Unfallkrankenhaus Meidlingen, Heinrich Collin Str. 30, 1140 Wien, Österreich, E-Mail: wolfgang.brozek@osteologie.at

## P 28 Kyphoplastie bei Hochbetagten – Fluch oder Segen?

Arnd Schmidt<sup>1</sup>, Mohsen Ghiassi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>HELIOS Klinik Lengerich, Chirurgische Klinik, Wirbelsäulenchirurgie, Lengerich

**Einleitung:** Welchen Nutzen und welche Risiken birgt die Ballonkyphoplastie zur Behandlung von Wirbelkörperkompressionsfrakturen bei sehr alten Patienten ( $\geq 90$  Jahre)?

**Methode:** Auswertung von 3-Monats-Verläufen nach perkutaner Ballonkyphoplastie (Kyphon®) im Bereich der BWS und LWS. Indikation für die Kyphoplastie waren jeweils Schmerzen bei stabilen Kompressionsfrakturen infolge primärer oder sekundärer Osteoporose ohne neurologisches Defizit. Die Diagnose war jeweils nativ-radiologisch und MR- oder computertomographisch gesichert. Aufgrund der Schmerzsymptomatik bestand OP-Wunsch und -Einverständnis seitens der Patienten. Es handelt sich um eine monozentrische Studie mit 2 Operateuren, dabei erfolgte eine retrospektive Evaluation des Zeitraums Januar 2012 bis September 2015. Aus einer Gesamtpopulation von 137 operierten Patienten konnten insgesamt 18 Patienten im Alter zwischen 90 und 97 Jahren (Mittelwert: 92) (14 Frauen, 4 Männer) identifiziert werden, deren Daten ausgewertet wurden. Osteoporose: 11 x primär, 7 x sekundär, davon behandelt 6, nach Leitlinie DVO jedoch kein Patient. Begleitverletzungen: 5 (Frakturen der Rippen 3x, Sakrum 1x, Humerus 1x), Begleiterkrankungen: alle. Das Intervall zwischen Erstauftreten des Schmerzes bis zur OP betrug 16 bis 48 Tage (Mittelwert 24). Die Risiko-Klassifikation der Patienten lag nach HELIOS-Standard zwischen 5 und 8 (Mittelwert 7). Es handelte sich um 14 frakturierte BWK und 9 frakturierte LWK; bei 13 Patienten lag eine WK-Fraktur vor. 5 Patienten wiesen zwei WK-Frakturen auf.

**Ergebnisse:** Es konnte eine Verringerung der Schmerzen (VAS) von präoperativ 9,2 (Mittelwert) auf 1,4 (Mittelwert) 3 Monate post interventionem erzielt werden, der modifizierte Arhuser Rückenschmerz-Index (Teilindex Invalidität) war von 27 (Mittelwert) auf 13 verringert. Der timed up and go-Test ergab eine mittlere individuelle Verbesserung um 12 Sekunden. Das vormalige Aktivitätsniveau wurde in allen Fällen nach 3 Monaten wieder erreicht, in keinem Fall hatte sich der individuelle Betreuungsbedarf verschlechtert. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes betrug 12 Tage (Mittelwert), wobei die Länge der postoperativen Verweildauer bei lediglich 5 Tagen (Mittelwert) lag. Es ließ sich eine Aufrichtung der Wirbelkörper, gemessen an der anterioren WK-Höhe

von 2,4 mm (Mittelwert) und 3,05 mm (Mittelwert), gemessen an der mittleren WK-Höhe, erreichen. Die Reduktion des Kyphosewinkels am gebrochenen Wirbel betrug 2,2 Grad (Mittelwert). Der segmentale Kyphosewinkel ließ sich um rund 2,9 Grad (Mittelwert) reduzieren. 2 Patienten stellten sich mit Anschlussfrakturen 12 bis 18 Monate nach erster OP erneut vor. Schwerwiegende Komplikationen wurden nicht notiert; alle Patienten gaben an, dass sie sich wieder operieren lassen würden.

**Diskussion:** Die operative Behandlung von Wirbelkörperkompressionsfrakturen mittels Kyphoplastie führt bei sehr alten Patienten zu einer raschen und deutlichen Reduktion des Schmerzes. Dadurch kann eine Rückkehr auf das vormalige Leistungs- und Funktionsniveau erwartet werden. Dies bedeutet für die Praxis eine verringerte Zahl an Krankenhaustagen und eine schnelle Wiedereingliederung in den Alltag. Nach Abwägung des intra- und perioperativen Risikos ist ein erheblicher Wiedergewinn an Lebensqualität erzielbar, der insbesondere hochbetagten Patienten nicht vorenthalten werden sollte.

**Keywords:** Kyphoplastie, älterer Mensch, Wirbelkörperfraktur

**Korrespondenzadresse:** Arnd Schmidt, HELIOS Klinik Lengerich, Chirurgische Klinik, Wirbelsäulenchirurgie, Martin-Luther-Str. 49, 49525 Lengerich, Deutschland, E-Mail: arnd\_schmidt@gmx.de

## P 29 Vergleich von PMMA und Silikon als Augmentationsmaterialien bei Ballon-Kyphoplastie

Rahel Bornemann<sup>1</sup>, Yorck Rommelspacher<sup>1</sup>, Tom Rainer Jansen<sup>1</sup>, Dieter Christian Wirtz<sup>1</sup>, Robert Pflugmacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Bonn

**Einleitung:** Augmentation mittels Knochenzement (PMMA) kann insbesondere durch exotherme Polymerisationsprozesse zu Schädigungen des angrenzenden Gewebes führen. Zudem treten häufig Anschlussfrakturen und PMMA-Austritte auf, die schwerwiegende Folgen haben können. Zur Reduktion dieser Risiken wurde ein Silikon-Augmentationsmaterial (VK100, BonWrx) entwickelt, welches biokompatibel, nicht-exotherm und mit der natürlichen Knochenhärte vergleichbar ist. Diese Studie untersuchte die Sicherheit und Effektivität von VK100 im Vergleich zu PMMA.

**Methode:** Es wurde eine retrospektive Matched-Pairs-Analyse von Ballonkyphoplastie-Patienten mit einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur vorgenommen, die entweder mit PMMA oder VK100 augmentiert wurden. Kriterien der Paarbildung waren ein ähnliches Level, gleiches Geschlecht und ähnliches Alter ( $\pm 7$  Jahre). Es lagen präoperative und postoperative Daten der Zeitpunkte 3 Tage, 6 und 12 Monate vor. In allen Untersuchungen wurden der Oswestry-Disability Index (ODI), Schmerzen gemäß visueller Analogskala (VAS), die mittlere Wirbelkörperhöhe, sowie aufgetretene unerwünschte Ereignisse erfasst.

**Ergebnisse:** Es wurden die Daten von 16 Patienten (8 Paaren) analysiert. Der VAS reduzierte sich sowohl bei den PMMA als auch bei den VK100 Patienten postoperativ signifikant (jeweils  $p = 0,011$ ). Im weiteren Verlauf verbesserte sich der VAS in beiden Patientengruppen ( $p_{PMMA} = 0,129$ ;  $p_{VK100} = 0,091$ ), sodass bei der 12-Monats-Untersuchung der VAS der VK100 signifikant verbessert war ( $p = 0,012$ ), ebenso wie die der PMMA Patienten ( $p = 0,011$ ). Der ODI verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant von präoperativ zu postoperativ ( $p_{PMMA} = 0,011$ ;  $p_{VK100} = 0,012$ ). Der postoperative Verlauf zeigte nur bei den VK100 Patienten eine signifikante Verbesserung ( $p_{PMMA} = 0,206$ ;  $p_{VK100} = 0,018$ ). Die Wirbelkörperhöhe verbesserte sich postoperativ. Die Erhöhung der PMMA Patienten war signifikant ( $p = 0,011$ ) und bei den VK100 Patienten zeigte sich ein Trend zur Signifikanz ( $p = 0,083$ ). Im postoperativen Verlauf zeigte sich jedoch eine signifikante Verringerung der Höhe bei den PMMA Patienten, bei den VK100 Patienten blieb diese annähernd konstant ( $p_{PMMA} = 0,046$ ;  $p_{VK100} = 0,317$ ). Es kam lediglich bei einem PMMA Patienten zu einer Extravasation, zudem zeigten 4 PMMA Patienten Anschlussfrakturen. Bei den VK 100 Patienten traten keine unerwünschten Ereignisse auf.

**Diskussion:** Die Verwendung von VK100 zeigt hinsichtlich ODI- und VAS-Verbesserung geringfügig bessere Ergebnisse als PMMA. Besonders positiv erwies sich die deutlich geringe Anzahl an Anschlussfrakturen und weniger Extravasationen als mit PMMA. Die Wiederaufrichtung des Wirbelkörpers ist jedoch geringer als mit PMMA, kann allerdings über ein Jahr konstant gehalten werden.

**Keywords:** Kyphoplastie, Silikon, osteoporotische Wirbelkörperfraktur

**Korrespondenzadresse:** Rahel Bornemann, Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Sigmund-Freud Str. 25, 53127 Bonn, Deutschland, E-Mail: rahel.bornemann@gmail.com

### P 30 Entwicklung von Inzidenz und Anzahl der Hüftfrakturen in den Bundesländern Deutschlands von 2000 bis 2013

Klaus Abendroth<sup>1</sup>, Alexander Defér<sup>2</sup>, Werner Möhrke<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Regionaler Expertenkreis Osteoporose (REKO), Jena; <sup>2</sup>Praxis für Allgemeinmedizin, Bund der Osteologen, REKO, Dresden; <sup>3</sup>REKO, Seelheim-Jungenheim

**Einleitung:** Unsere Analyse zur Entwicklung der Hüftfrakturen in Deutschland von 2000 bis 2013 ergab nur bei Frauen in der Altersgruppe 65 bis 79 Jahre eine kontinuierliche Absenkung unter das Niveau von 2000 – ein mögliches Zeichen der Effizienz der langjährigen Osteoporose-Therapie. Ziel dieser Analyse ist die Konsistenz der Befunde auch in den Bundesländern nachzuweisen. **Material und Methoden:** Die Frakturhäufigkeiten proximaler Femurfrakturen (ICD-10: S72.0, S72.1 und S72.2) wurden aus dem Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes für die Jahre 2000 bis 2013 entnommen und mit dem Wiederaufnahmefaktor 0,89 korrigiert. Die jährliche Inzidenz proximaler Femurfrakturen je 100.000 Einwohner wurde in ihrer Gesamtheit und stratifiziert nach Geschlecht und Altersklassen unter Annahme einer Poisson-Verteilung berechnet. Als Referenzpopulation für die Standardisierung diente die Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 2000. In den 3 ICD-Diagnosegruppen wurden die Angaben für Frauen ab dem 50. Lebensjahr erfasst und daraus 3 Altersgruppen gebildet: 50–64, 65–79 und ab 80 Jahre. Für diese Analyse wurde ausschließlich die Altersgruppe 65 bis 79 Jahre eingesetzt. Um die Veränderungen im Analysezeitraum von 2000 bis 2013 in den ICD-Datengruppen gut vergleichbar darzustellen, wurden die jeweiligen Abweichungen vom Ausgangsbefund von 2000 in Prozent ermittelt und für die Aussagen dann ausschließlich verwendet.

**Ergebnisse:** Die prozentualen Änderungen von 2000 zu 2013 von Inzidenz und Anzahl der Hüftfrakturen bei Frauen im Alter von 65–79 Jahren variieren zwischen den Bundesländern deutlich: Die Inzidenz der Hüftfrakturen nimmt in allen Ländern über ein relativ breites Spektrum ab (von Hessen -4% bis Bremen -30%). Die Anzahl der Hüftfrakturen nimmt in 10 Bundesländern ebenfalls ab (von -0,4% in Niedersachsen bis -27% in Bremen). In 6 Ländern nimmt die Zahl der Hüftfrakturen zu (von +1% in Thüringen bis +18% in Schleswig-Holstein). Die prozentuale Änderung der Bevölkerungsanteile der Frauen zwischen 65 und 79 Jahren variieren in den Bundesländern. Nur im Saarland gibt es eine Abnahme um -3%. In allen anderen Ländern nimmt der Anteil zu (von +2% in Rheinland-Pfalz bis +27% in Berlin).

**Diskussion:** Ein Teil der prozentualen Steigerung der Anzahl der Hüftfrakturen wird durch den steigenden Frauenanteil in dieser Bevölkerungsgruppe bedingt, so in Brandenburg mit 12% mehr Frakturen und 23% mehr Frauen und in Schleswig-Holstein mit 18% mehr Hüftfrakturen und 25% mehr Frauen. Auch bei der Differenzierung der Ergebnisse in Schenkelhals- (S72.0) und in pertrochantäre Hüftfrakturen (S72.1) zeigen Inzidenz und Frakturanzahl ein ähnliches aber nicht gleiches Verteilungsmuster. Die beschriebenen Veränderungen lassen vermuten, dass die langjährige Osteoporose-Therapie die Abnahme von Inzidenz und der Anzahl der Hüftfrakturen mit bedingt und als Therapie-Erfolg gewertet werden kann.

**Keywords:** Hüftfrakturen, Epidemiologie, Osteoporose-Therapie

**Korrespondenzadresse:** Klaus Abendroth, Regionaler Expertenkreis Osteoporose (REKO), Dreyesstraße 6, 07749 Jena, Deutschland, E-Mail: Klaus.Aabendroth@t-online.de

### P 31 Erster Fraktur Liaison Service in Deutschland

Veronika Astrid Koeppen<sup>1</sup>, Peter Biberthaler<sup>2</sup>, Vanadin Seifert-Klaus<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Klinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, München; <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar der TU München, München; <sup>3</sup>Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der TU München, Frauenklinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München, München

**Einleitung:** Die Hälfte aller Patienten mit osteoporotischen Fraktur werden einen weiteren Bruch erleiden. Das Risiko steigt exponentiell an. Daher sind nach der ersten Fragilitätsfraktur Diagnostik und Therapie essentiell. Nur etwa 22% dieser Patienten erhalten bisher eine Abklärung. Häufig sind Unfallchirurgen zuerst mit der Osteoporose konfrontiert. International existieren zunehmend mehr Fraktur Liaison Services, die für unfallchirurgische Patienten eine Osteoporose-Diagnostik und -Therapie bahnen.

**Methode:** In Kooperation zwischen dem Interdisziplinären Osteoporosezentrum (IOZ) und der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar wurde 2013 ein Pilotprojekt zu einem Fraktur Liaison Service begonnen, welches seit Mitte 2015 fortgesetzt wird. Im Rahmen dieses Projekts wurden die unfallchirurgischen Stationen 1x wöchentlich durch eine osteologisch geschulte Ärztin besucht und Patienten mit niedereenergetischen Femur-, Wirbelkörper-, Radius-, Becken-, oder Humerus-Fraktur identifiziert. Während des stationären Aufenthaltes erfolgte die strukturierte Risikoanamnese und Erhebung der bisherigen Therapie. Ferner wurden Patienten über Basis-Maßnahmen bei Osteoporose informiert und erhielten einen Informations-Flyer des IOZ zu Osteoporose und Osteoporosetherapie. Zudem wurde ein Aufklärungsbogen über den Fraktur Liaison Service mit dem Angebot zur Kontaktaufnahme nach 3 Monaten und nach einem Jahr ausgehändigt. Außerdem enthielt jeder unfallchirurgische Entlass-Brief die Empfehlung zur Basis-Therapie, sowie zur Durchführung einer Knochendichtemessung. Es erfolgte ein telefonisches Follow-up. Waren die Patienten nicht zu erreichen, wurde postalisch ein Wiedervorstellungstermin im Interdisziplinären Osteoporosezentrum vermittelt.

**Diskussion:** Im weiteren Verlauf des insgesamt dreijährigen Projekts sollen 3 Fraktur Liaison Service (FLS) Ärzte ausgebildet werden. Geplant ist, dass diese FLS Ärzte nachfolgend an 3 peripheren Kliniken FLS Strukturen etablieren. Das Projekt wird unterstützt durch das LGL (Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit Bayern) im Rahmen der Ausschreibung Innovative Versorgungsformen.

**Keywords:** Fracture liaison service, osteoporosis, fragility fracture, secondary prevention, care network

**Korrespondenzadresse:** Veronika Astrid Koeppen, Interdisziplinäres Osteoporosezentrum (IOZ) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität, Klinik für Unfallchirurgie am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland, E-Mail: vronikoeppen@hotmail.com

### P 32 In-vitro-Modellierung der initialen Phase der Frakturheilung – Generierung der ersten Bausteine

Moritz Pfeiffenberger<sup>1</sup>, Annemarie Lang<sup>1</sup>, Paula Hoff<sup>1</sup>, Igor Ponomarev<sup>2</sup>, Frank Buttgerit<sup>1</sup>, Timo Gaber<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Berlin; <sup>2</sup>Forschungszentrum für Medizintechnik und Biotechnologie (fzmb GmbH), Bad Langensalza

**Einleitung:** Bei ca. 10% der Patienten treten Frakturheilungsstörungen auf, die zu Schmerzen und eingeschränkter Mobilität betroffener Patienten führen können. Darum ist die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien zur Behandlung von Frakturheilungsstörungen von großem Interesse. Jedoch legt die Mehrzahl dieser Strategien derzeit den Fokus auf mit Wachstumsfaktoren gekoppelte Matrices, um den Frakturspalt zu stabilisieren und die Proliferation/Differenzierung am Regenerationsprozess beteiligter Zelltypen zu intensivieren. Zur weiteren Testung der neu entwickelten Strategien werden zumeist



Tiermodelle herangezogen. Da beim Einsatz dieser Modelle sowohl die Größe des Tieres als auch die Translation der Ergebnisse hin zum Menschen eine große Herausforderung darstellt und auch Stress/Belastung für die Tiere im Versuch häufig ausgeprägt sind, besteht ein dringendes Bedürfnis nach in vitro-Modellen zur Erforschung der während der Frakturheilung ablaufenden Prozesse. Daher beabsichtigen wir in unserem 3R-Projekt die Entwicklung eines validen 3D-Modells, um die initiale Phase der Frakturheilung in vitro darzustellen.

**Methode:** Der erste Schritt ist dabei die Etablierung und Validierung eines Frakturhämatom-Modells, das aus humanem peripherem Blut sowie mesenchymalen Stammzellen (MSC) zusammengesetzt ist. Um ein möglichst realistisches 3D-Modell in Bezug auf den Heilungsprozess bei einer Fraktur darstellen zu können, planen wir das Frakturhämatom in 3D-matrixfreie Konstrukte, hergestellt durch die fzmb GmbH, einzubetten. Diese Konstrukte geben uns die Möglichkeit die initiale Phase der Frakturheilung in vitro zu untersuchen, um die erhaltenen Ergebnisse zum Testen neuer Strategien sowie zur Simulation weiterer Krankheitsmodelle basierend auf unserem Modell zu übertragen.

**Ergebnisse:** Zur Etablierung des Modells wurde die Isolation sowie Kultivierung von MSCs aus diversen Geweben (u.a. Knochenmark, Urin) getestet und optimiert. Weiterhin wurden die MSCs hinsichtlich ihrer typischen Oberflächenmarker (CD73, CD90, CD105) mittels durchflusszytometrischer Messungen charakterisiert und deren Potential zur Differenzierung bestätigt. Zusätzlich wurden in vitro Frakturhämatome hergestellt und einige vorläufige Daten zur Leukozyten-Komposition generiert. Dazu wurden spezifische durchflusszytometrische und qRT-PCR Methoden etabliert. Weiterhin wurden von der fzmb GmbH aus humanen MSCs matrixfreie Konstrukte hergestellt, die später in unserem Projekt zur Verwendung kommen.

**Diskussion:** Um die Anwendbarkeit unseres Modells zu belegen, werden die in vitro-Daten mit Daten aus einem Maus-Osteotomie-Modell verglichen, das auf der Stabilisierung der Frakturheilung durch den Hypoxie-induzierten-Faktor (HIF) basiert. Hier zeigen wir vielversprechende Ergebnisse, die die vorzügliche Tauglichkeit unseres Modells als eine Ersatzmethode zum Tiermodell ausweist.

**Keywords:** Frakturheilung, 3D-in vitro-Modell

**Korrespondenzadresse:** Moritz Pfeiffenberger, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland, E-Mail: moritz.pfeiffenberger@charite.de

### P 33 Sekundäre Frakturprävention mit Maß – reduziert den „Versorgungsgap“ auf ein erträgliches Maß!

Norbert Suhm<sup>1</sup>, Evelyn Kungler<sup>1</sup>, Claude Kraenzlin<sup>1</sup>, Marius Kraenzlin<sup>1</sup>, Marcel Jakob<sup>1</sup>, Christian Meier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsspital Basel, Klinik für Traumatologie und Orthopädie, Basel

**Einleitung:** Sekundäre Frakturprävention gilt als „Stiefkind“ der Unfallchirurgie. Gemäß Literaturangaben erhalten nur 20% der geriatrischen Patienten mit Fraktur eine Osteoporoseabklärung. Die verbleibenden 80% werden als „Versorgungslücke“ bezeichnet. Diese wird mit ICD-Code basierten Abfragen von Krankenhausdatenbanken oder Frakturregistern berechnet. Fracture Liaison Services (FLS) werden aufgrund der dokumentierten Effektivität im Schließen dieser Versorgungslücke weltweit implementiert. Wir haben an unserem Standort einen FLS als Kooperationsprojekt zwischen der Klinik für Traumatologie und einer osteologischen Spezialpraxis aufgebaut. Auf diese Art ermitteln wir den Ist-Zustand betreffend sekundäre Frakturprävention genau.

**Methode:** Alle Patienten über 65J mit einer typischen osteoporoseassoziierten Fraktur werden in das FLS Programm aufgenommen. Die Patientenidentifikation erfolgt für stationäre Fälle über die Eintrittslisten und für ambulante Fälle über die Fraktursprechstunden. Das FLS Team visitiert jeden identifizierten Patient persönlich und fragt nach dem Unfallmechanismus. Ebenso erfassen wir frühere Osteoporoseabklärungen und Osteoporosetherapien, die mehr umfassen als eine Supplementierung mit Calcium und / oder Vitamin D. Auch

beurteilen wir den Allgemeinzustand um zu entscheiden, ob ein Patient von einer sekundären Frakturprävention überhaupt profitieren würde.

**Ergebnisse:** Bis heute konnten wir 1237 Patienten in diese Qualitätssicherungsmaßnahme einschließen. Bei 12% der Patienten wurde die Fraktur als Resultat eines relevanten Traumas bewertet. 9% der Patienten befanden sich aktuell unter Osteoporosetherapie und bei 19% hatte eine Osteoporoseabklärung schon früher stattgefunden. In 40% der Fälle nahmen wir wegen des Allgemeinzustands von einer formalen Osteoporosedagnostik Abstand. 8% der Patienten lehnten die angebotenen Abklärungen ab.

**Diskussion:** Mit unserem Fracture Liaison Service konnten wir zeigen, dass der tatsächlich neu abklärungsbedürftige Anteil von geriatrischen Frakturpatienten nur 12% der initial identifizierten Patienten beträgt. Entsprechend klein ist damit auch das Patientenpotential, aus dem sich je nach Durchführung von Abklärungsmaßnahmen die Versorgungslücke errechnet. Den hohen Anteil an Patienten mit Abklärung in der Vergangenheit oder unter laufender Therapie interpretieren wir als Resultat von Programmen zur sekundären Frakturprävention, die in unserer Region bereits seit Jahren betrieben werden. Weiter gilt es zu beachten, dass der größte Teil dieser Reduktion auf die Beurteilung „keine weitere Abklärung indiziert“ bei sehr alten und multimorbiden Patienten entfällt, was die subjektive Einschätzung des FLS Teams widerspiegelt.

**Keywords:** Fraktur, Osteoporose, Sekundärprävention, Fracture Liaison Service, Care network

**Korrespondenzadresse:** Norbert Suhm, Universitätsspital Basel, Klinik für Traumatologie und Orthopädie, Spitalstrasse 3, 4031 Basel, Schweiz, E-Mail: norbert.suhm@usb.ch

### P 34 57-jährige Patientin mit therapierefraktärer Osteoporose und progredienten Wirbelkörperfrakturen

Ana Doina Lazarescu<sup>1</sup>, Martin Gehlen<sup>1</sup>, Christian Hinz<sup>1</sup>, Mathias Werner<sup>2</sup>, Helmut W. Minne<sup>3</sup>, Michael Pfeifer<sup>4</sup>, Michael Schwarz-Eywill<sup>5</sup>, Anna Maier<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Klinik Der Fürstenhof, Osteologie und Rheumatologie, Bad Pyrmont; <sup>2</sup>Helios Klinikum Berlin Emil von Behring, Pathologie, Berlin; <sup>3</sup>Klinik Der Fürstenhof, Osteologie und Endokrinologie, Bad Pyrmont; <sup>4</sup>Institut für klinische Osteologie, Bad Pyrmont;

<sup>5</sup>Evangelisches Krankenhaus Oldenburg, Innere Medizin und Rheumatologie, Oldenburg;

<sup>6</sup>St. Josef- Stift Sendenhorst, Rheumatologie, Sendenhorst

**Einleitung:** Unter einer Mastozytose versteht man eine klonale Vermehrung von Mastzellen. Eine (meist schwer verlaufende) Osteoporose kann das Leitsymptom dieser Erkrankung sein. Wir berichten den 10-jährigen Krankheitsverlauf einer Patientin mit histologisch gesicherter Mastozytose. Bei der Patientin kam es unter antiresorptiver Therapie zu weiteren Wirbelkörper-Frakturen. Es bestanden keine Hautveränderungen.

**Methode:** Bei der 57-jährigen Patientin traten 2005 zum ersten Mal starke Rückenschmerzen auf. Eine klare organische Ursache wurde nicht gefunden, eine Psychotherapie empfohlen. Im Juni 2008 wurden Wirbelkörper-Frakturen von LWK1 und LWK4 festgestellt. Die Knochenstanze zeigte eine systemische Mastozytose, eine parenterale Biphosphonatbehandlung mit Ibandronat 3 mg alle 3 Monate wurde eingeleitet. 2010 folgte bei neuer LWK-5 Fraktur die Umstellung der Therapie auf Zoledronsäure 4 mg alle 6 Monate. 2011 traten Frakturen von BWK4 und LWK3 neu auf. Die Therapie wurde weiter eskaliert auf 4 mg Zoledronsäure alle 3 Monate. 2012 kam es zu einer leichten Nachsinterung von LWK 3, neue Frakturen waren nicht vorhanden. Seitdem traten keine neuen Brüche auf, daher wurde 2014 bis 2015 eine Therapiepause eingelegt. Die Tryptase war 2014 mit 19,0 µg/l (NW <13,5) erhöht. Im Juni 2015 wurde eine Therapie mit Denosumab 60 mg alle 6 Monate begonnen.

**Ergebnisse:** Bei dem hier vorliegenden Fall einer Osteoporose bei systemischer Mastozytose traten trotz antiresorptiver Therapie progrediente Frakturen auf. Erst unter einer hochdosierten Therapie mit Zoledronat (16 mg/Jahr) konnte die Frakturneigung gestoppt werden.

**Diskussion:** Die indolente systemische Mastozytose ist eine seltene Differenzialdiagnose bei Patienten mit Osteoporose. Insbesondere bei atypischen Verläufen (z.B. jüngere Patienten, fehlende Risikofaktoren für eine Osteoporose

etc.) sollte auch an eine systemische Mastozytose gedacht werden. Die Serumtrypsinase kann erste Hinweise auf das Vorliegen einer Mastozytose geben. Klarheit bringt nur die Knochenstanze.

**Keywords:** Mastozytose, therapierefraktäre Osteoporose, Knochenstanze

**Korrespondenzadresse:** Ana Doina Lazarescu, Klinik Der Fürstenhof, Osteologie und Rheumatologie, Am Hylligen Born 7, 31812 Bad Pyrmont, Germany, E-Mail: anadoina@aol.com

## 5. Medikamentöse Therapie und Freie Themen I

### P 35 Effects of mineralocorticoid receptor antagonism on markers of bone turnover in patients with primary hyperparathyroidism – the EPATH Trial

Nicolas Verheyen<sup>1</sup>, Hans Peter Dimai<sup>2</sup>, Astrid Fahrleitner-Pammer<sup>2</sup>, Stefan Pilz<sup>2</sup>, Andreas Tomaschitz<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Kardiologie, Graz; <sup>2</sup>Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie, Graz

**Introduction:** Animal and human studies indicated that mineralocorticoid receptor (MR) antagonism affects bone metabolism. We therefore aimed to test in a randomized, placebo-controlled trial whether the MR-blocker eplerenone modifies markers of bone turnover in patients with primary hyperparathyroidism.

**Methods:** The present study analysed the pre-specified secondary endpoint change in levels of bone turnover markers of the "Effect of Eplerenone on Parathyroid Hormone Levels in Patients with Primary Hyperparathyroidism" (EPATH) Trial (ISCRN 33941607). Patients with primary hyperparathyroidism (pHPT; n=110), 25-hydroxy vitamin D  $\geq$  20 ng/mL, GFR  $>$  50 mL/min/1.73m<sup>2</sup> and plasma potassium  $\leq$  5.0 mmol/L were randomly 1:1 assigned to treatment with 25 mg eplerenone (escalation to 50 mg after 4 weeks) or matching placebo for 8 weeks. Markers of bone formation (osteocalcin [OC], bone-specific alkaline phosphatase [BALP] and procollagen type 1 [P1NP]) and beta-crosslaps [CTX]) from before and after 8 weeks of intervention were measured in serum that had been frozen and stored at -80°C immediately after blood sampling.

**Results:** The trial was completed by 97 (88.2%) participants (mean age 68  $\pm$  10 years, 76 (78%) females). Median PTH was 102 (83 – 127) pg/mL, mean calcium was 2.62  $\pm$  0.14 mmol/L and 48 (49.5%) had osteoporosis. Median OC at baseline was 22.5 (16.2 – 36.4) ng/mL, median BALP was 19.9 (15.5 – 26.5)  $\mu$ g/mL, median P1NP was 52.9 (34.7 – 75.6) ng/mL, median TRAP was 3.84 (3.25 – 4.74) U/L and median CTX was 0.435 (0.242 – 0.770) ng/mL. In analysis of covariance with adjustment for baseline values eplerenone had a mean treatment effect on OC of 1.507 ng/mL (95% CI (-1.205 – 4.219), P=0.38), on BALP of 0.775  $\mu$ g/mL ((-0.627 – 2.177), P=0.32), on P1NP of -4.092 ng/mL (-9.879 – 1.796), P=0.21) and on CTX of 0.003 ng/mL ([-0.68 – 0.74], P=0.97).

**Discussion:** MR antagonism for 8 weeks had no significant effects on serum levels of bone turnover markers in patients with pHPT. These data are contrasting previous observational studies. Further interventional trials should evaluate whether MR antagonism affects bone turnover after intermediate- or long-term treatment and in patients without PTH excess.

**Keywords:** primary hyperparathyroidism, mineralocorticoid receptor, eplerenone, bone turnover

**Korrespondenzadresse:** Nicolas Verheyen, Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Kardiologie, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: nicolas.verheyen@yahoo.com

### P 36 Erfolgreiche Parathormontherapie von aseptischen Pseudarthrosen

Sebastian Radmer<sup>1</sup>, Reimer Andresen<sup>2</sup>, Hans-Christof Schober<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Bewegungsheilkunde, Facharztpraxis für Orthopädie, Berlin;

<sup>2</sup>Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/

Neuroradiologie, Heide; <sup>3</sup>Klinikum Südstadt Rostock, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Rostock

**Einleitung:** Eine ausbleibende knöcherne Konsolidierung 6 Monate nach Frakturereignis wird als Pseudarthrose definiert. Im Wesentlichen werden die hypertrophe, vitale aktive und die atrophe avitale Pseudarthrose unterschieden. Die wesentlichen Risikofaktoren für die Entstehung sind Interposition von Weichteilen in den Frakturspalt, nicht ausreichende Kompression auf den Frakturspalt, mangelnde Ruhigstellung, Durchblutungsstörungen und Infektionen. Die Häufigkeit nach Frakturen der langen Röhrenknochen beträgt ca. 2,6 - 16%, wobei sich in klinischen Studien eine große Schwankungsbreite je nach verwendeter OP-Technik zeigt (1, 2). Wir berichten über 5 Patienten mit Pseudarthrosen, welche nach Parathormongabe zur Ausheilung gebracht wurden.

**Methode:** Bei 5 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 48 (27-64) Jahren kam es nach osteosynthetischer Versorgung zur Entstehung einer Pseudarthrose. Hierbei handelte es sich um 1 distale Tibiafraktur, 1 Weber C Fraktur, 1 Os metatarsale III Fraktur sowie 2 Pilon tibial Frakturen. 4 von 5 Patienten wurden wegen einer ausbleibenden knöchernen Konsolidierung zwei- oder mehrfach operiert. Alle Patienten wurden danach mit Teriparatid (Forsteo®) in einer Dosierung von 20  $\mu$ g/die über einen Zeitraum von 6-10 Wochen behandelt, wobei der letzte chirurgische Eingriff mindestens 3 Monate zurückliegen musste. Es erfolgten sowohl klinische als auch konventionell radiologische Verlaufskontrollen alle 4 Wochen und nach Therapieende.

**Ergebnisse:** Bei allen Patienten kam es im Verlauf der Parathormontherapie zur vollständigen Konsolidierung der Frakturen. Die Therapie wurde von allen Patienten gut vertragen, ein Therapieabbruch wegen auftretender Nebenwirkungen wurde nicht notwendig.

**Diskussion:** Die Gabe von Parathormon kann bei einer Pseudarthrose zur Knochenkonsolidierung führen und sollte als eine mögliche Therapieoption erwogen werden. Die notwendige Dosierung und Therapiedauer sollte in weiteren klinischen Studien abgeklärt werden (3).

**Literatur:** 1. Reis FB, Hubngria Neto JS, Pires RES. Pseudoarthrose. Rev Bras Ortop. 2005; 40 (3): 79–88. 2. Coles CP, Gross M. Closed tibial shaft fractures: management and treatment complications. A review of the prospective literature. Can J Surg. 2000; 43 (4): 256–62. 3. Brunnemann CE, Reisinger EC, Ganzer D, Schober HC. Parathormon bei verzögerter Frakturheilung. Dtsch med Wochenschr 2010; 135 (31/32): 1538–1541.

**Keywords:** Fraktur, Parathormon, Pseudarthrose, Röhrenknochen

**Korrespondenzadresse:** Sebastian Radmer, Zentrum für Bewegungsheilkunde, Facharztpraxis für Orthopädie, Bozener Str. 17, 10825 Berlin, Deutschland, E-Mail: sebastian@dr-radmer.de

### P 37 Hypoparathyreoidismus – retrospektive Beobachtungsstudie

Martin Kern<sup>1</sup>, Verena Schwetz<sup>1</sup>, Christian Trummer<sup>1</sup>, Hans Peter Dimai<sup>1</sup>, Astrid Fahrleitner-Pammer<sup>1</sup>, Barbara Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>, Thomas Pieber<sup>1</sup>, Karin Amrein<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Graz, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Graz

**Einleitung:** Der Hypoparathyreoidismus ist eine Hormonmangelkrankung, die vor allem das weibliche Geschlecht betrifft und meist postoperativ nach OPs im Halsbereich, aber auch genetisch oder autoimmun bedingt, auftritt. Die Erkrankung stellt für viele PatientInnen eine große Belastung dar, die Therapie ist rein symptomatisch und erfolgt durch Verabreichung von sehr divergierenden Calcium- und Vitamin D-Dosen. Die Vermutung zahlreicher Komplikationen bei chronisch Erkrankten basiert auf wenigen Studien.

**Methode:** Im Rahmen dieser retrospektiven Explorationsstudie wurden 119 PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus, die zwischen 2004 und 2014 an der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel des Universitätsklinikums Graz vorstellig waren, über das Informationssystem „openMedocs“ identifiziert. Dies ist eine der weltweit größten Kohorten. Eingeschlossen wurden PatientInnen mit Parathormon unter dem oder im niedrig normalen Referenzbereich ( $< 25$  pg/ml), die außerdem einen Befundtext aufwiesen, und es erfolgte eine Charakterisierung des Kollektivs mit deskriptiver Statistik und Vergleich mit vorhandener Literatur.

**Ergebnisse:** Das zum großen Teil weibliche (78,2%) PatientInnenkollektiv wies in 88,2% einen postoperativen Hypoparathyreoidismus auf. Bei einem Mittelwert des Gesamtcalcium ( $2,09$  mmol/l [ $\pm 0,32$ ]) unter dem Normbereich hatten 45,8% hypokalzämische und 2,5% hyperkalzämische Mittelwerte, während sogar 35,3% der PatientInnen unter dem empfohlenen therapeutischen Bereich ( $2,00$ - $2,25$  mmol/l) lagen. Parästhesien ( $p=0,045$ ) und Tetanien ( $p=0,030$ ) waren statistisch signifikant häufiger bei PatientInnen mit erniedrigten Werten des ionisierten Calcium. Dies galt nicht für das Gesamtcalcium ( $p=0,526$ ). Insgesamt klagten 65,5% der PatientInnen zumindest einmal über Tetanien. Bei 28 PatientInnen wurde eine DXA durchgeführt. Die durchschnittliche Knochendichte der Lendenwirbelsäule belief sich auf  $1,186$  g/cm<sup>2</sup> ( $\pm 0,206$ ) und das arithmetische Mittel des Z-Scores betrug  $1,210$  ( $\pm 1,361$ ). Bei 8 PatientInnen, die serielle DXA-Messungen aufwiesen, wurde der TBS berechnet. 2 PatientInnen (25%) hatten einen normalen TBS ( $>1,35$ ), 3 PatientInnen (37,5%) einen mittleren und 3 PatientInnen (37,5%) einen erniedrigten TBS ( $<1,20$ ). Der durchschnittliche TBS betrug  $1,254$  ( $\pm 0,166$ ).

**Diskussion:** Die hohe Rate an Tetanien und Parästhesien suggeriert, dass die Mehrheit der PatientInnen unter der derzeitigen Standardtherapie Beschwerden hat. Diese können mit ausreichender Dosierung von Vitamin D, seinen Metaboliten und Calcium gelindert werden. Die Therapie sollte sich aber nicht nur an Laborwerten wie erniedrigten Gesamtcalcium-Werten orientieren. Der relativ niedrige TBS trotz überdurchschnittlichen Z-Scores suggeriert eine schlechte Mikroarchitektur des Knochens bei PatientInnen mit Hypoparathyreoidismus. Weitere Studien müssen aufklären, ob dies mit einem höheren Frakturrisiko oder einer schlechteren Knochenheilung in Verbindung steht.

**Keywords:** TBS, Hypoparathyreoidismus, DXA

**Korrespondenzadresse:** Martin Kern, Medizinische Universität Graz, Klinik für Innere Medizin, Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: martin.kern@inode.at

### P 38 Eine Osteoprotektion mit Ibandronat kann die negativen Effekte von Docetaxel am Knochen in einem Tiermodell verhindern

Andreas Kurth<sup>1</sup>, Katharina Gazis<sup>1</sup>, Anja Müller<sup>2</sup>, Peter Augat<sup>3</sup>, Ralph Müller<sup>4</sup>, Ulla Stumpf<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Themistocles Gluck Hospital GmbH Ratingen, Fachklinik für Gelenk-, Wirbelsäulen- und Knochenerkrankungen, Ratingen; <sup>2</sup>Ambulantes Krebszentrum, Frankfurt am Main;

<sup>3</sup>Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Murnau, Institut für Biomechanik, Murnau;

<sup>4</sup>ETH Zürich, Institut für Biomechanik, Zürich; <sup>5</sup>Klinikum der Universität München, Osteologisches Schwerpunktzentrum München, München

**Einleitung:** Chemotherapeutika können bei der Behandlung von malignen Tumoren über die Induktion eines Hypogonadismus zu einer Osteopenie bzw. Osteoporose und zu Frakturen führen. In einer vorherigen präklinischen Studie konnten wir zeigen, dass eine Gabe von Docetaxel, in ovariectomierten Ratten eine direkte negative Veränderung am Knochen hinsichtlich der Knochenmineraldichte und der biomechanischen Eigenschaften bewirkt. In der vorliegenden Untersuchung wurde untersucht, ob eine Gabe einer osteoprotektiven Therapie in unterschiedlicher Dosierung dem Knochenverlust und der verschlechterten Knochenqualität entgegenwirken kann. Die Frage, die wir durch diese Untersuchung beantworten wollten, ist: Kann die Gabe des Bisphosphonates Ibandronat in der Osteoporosedosis von  $1\mu\text{g/kg}$  und in der onkologischen Dosierung von  $25\mu\text{g/kg}$  einem schädigenden Einfluss von Docetaxel auf den Knochen entgegenwirken?

**Methode:** 72 gleich alte, weibliche ovariectomierte Ratten wurden in 4 Gruppen randomisiert aufgeteilt. Sie erhielten 6 Zyklen Docetaxel bzw. Placebo intraperitoneal und 2 Gruppen zusätzlich Ibandronat in den Dosierungen  $1\mu\text{g/kg}$  oder  $25\mu\text{g/kg}$  subcutan. Eine Kontrollgruppe bestand aus 14 schein-ovariectomierten Tieren, die Placebo erhielten. Während der Chemotherapiezyklen wurden 5 DXA-Messung in regelmäßigen Abständen durchgeführt. Nach Tötung der Tiere wurden Knochenmineraldichtebestimmungen mittels pQCT und  $\mu\text{CT}$  sowie biomechanische Kompressionstests an LWK 5, den Diaphysen und Schenkelhalsen der Femora durchgeführt.

**Ergebnisse:** Die Ovariectomie bewirkt bei der Ratte eindeutig eine Minderung der Knochenmineraldichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und im Bereich der Schenkelhalse der Femora. Die Abnahme der Knochenmineraldichte ist im trabekulären Bereich der Schenkelhalse besonders stark ausgeprägt und zwar signifikant zwischen 14,91-15,73%. Die Ovariectomie führt zu einer negativen Beeinflussung der biomechanischen Eigenschaften der Knochen im Bereich der Lendenwirbelsäule. Die Tiere der Gruppe OVX+Tax zeigen insgesamt niedrigere Knochenmineraldichtewerte als die Gruppe OVX+Placebo (im Bereich der LWS ca. 10%, Bereich der Schenkelhalse trabekulär ca. 9% und Schenkelhalse gesamt ca. 5%). Einer durch Ovariectomie bewirkten Minderung der BMD am Modell Ratte kann durch Ibandronatgaben in den Dosierungen  $1\mu\text{g/kg}$  als auch  $25\mu\text{g/kg}$  entgegengewirkt werden. Im Bereich der Schenkelhalse der Femora kann im Vergleich zu OVX+Tax bzw. OVX+Placebo durch Gabe von Ibandronat  $25\mu\text{g/kg}$  und  $1\mu\text{g/kg}$  eine deutliche Zunahme der Knochenmineraldichte verzeichnet werden. Die biomechanischen Eigenschaften der LWS, der Diaphysen und Schenkelhalse der Femora können durch die Gabe von Ibandronat in beiden Dosierungen  $1\mu\text{g/kg}$  und  $25\mu\text{g/kg}$  im Vergleich zu den ovariectomierten Gruppen mit Tax bzw. Placebo-Gabe deutlich verbessert bzw. erhalten werden.

**Diskussion:** Eine Osteoprotektion mit dem Bisphosphonat Ibandronat ist auch unter Chemotherapie mit Docetaxel am Modell der ovariectomierten Ratte eine wirksame Substanz, um einer Minderung der Knochenmineraldichte und Verschlechterung biomechanischer Eigenschaften des Knochens entgegenzuwirken.

**Keywords:** Osteoprotektion, Ibandronat, Knochendichte, Docetaxel

**Korrespondenzadresse:** Andreas Kurth, Themistocles Gluck Hospital GmbH Ratingen, Fachklinik für Gelenk-, Wirbelsäulen- und Knochenerkrankungen, Rosenstraße 2, 40882 Ratingen, Deutschland, E-Mail: kurth@dv-os-teologie.de

### P 39 The functional polymorphism of ALPL gene rs1256348 is not associated with alkaline phosphatases and bone mineral density

Olivia Trummer<sup>1</sup>, Franz Jakob<sup>2</sup>, Helga Warnkross<sup>1</sup>, Wilfried Renner<sup>1</sup>, Matthias Wolf<sup>1</sup>, Heimo Clar<sup>3</sup>, Andreas Leithner<sup>1</sup>, Barbara Obermayer-Pietsch<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Graz, Graz; <sup>2</sup>Julius-Maximilians-Universität Würzburg,

Würzburg; <sup>3</sup>Praxis für Orthopädie und orthopädische Chirurgie, Graz

**Introduction:** Alkaline phosphatase is essential for the process of calcium and phosphorus mineralization, reflected by bone mineral density (BMD). Variations in the alkaline phosphatase (ALPL) gene may result in altered gene function and/or activity, thereby causing inter-individual differences in BMD. The ALPL rs1256348 has been previously related to disturbances of serum calcium levels in a genome-wide meta analysis. In this study we investigated a possible association between this polymorphism and total alkaline phosphatase (ALP), serum bone-specific alkaline phosphatase (BALP) and BMD.

**Methods:** Two hundred and three consecutive osteoarthritis patients were included in this cohort study (STYGAP, Styrian Genomic Arthritis Project) at an orthopaedic outpatient clinic. Phenotyping included bone biomarkers and BMD measurements by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). DNA was genotyped by 5'-exonuclease (TaqMan) technology. Non-parametric additive genotyping models were calculated.



**Results:** Bone biomarkers, especially serum values of ALP, BALP and DXA BMD data were not associated with ALPL rs1256348 genotypes.

**Discussion:** ALPL rs1256348 variants did not modulate ALP and BALP serum values and as intronic non functional variations are therefore not suitable for hypophosphatasia diagnostics. Furthermore these variants do not represent a candidate gene region for BMD and bone turnover in this cohort of osteoarthritis patients.

**Keywords:** bone mineral density, alkaline phosphatase, DXA

**Korrespondenzadresse:** Olivia Trummer, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: olivia.trummer@medunigraz.at

#### P 40 Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) in relation to bone markers and density in a large osteoarthritis cohort

Barbara Obermayer-Pietsch<sup>1,2</sup>, Helga Warnkross<sup>1</sup>, Wilfried Renner<sup>3</sup>, Matthias Wolf<sup>4</sup>, Heimo Clar<sup>4</sup>, Olivia Trummer<sup>1</sup>, Andreas Leithner<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria; <sup>2</sup>CBmed, Center for Biomarker Research in Medicine, Graz, Austria; <sup>3</sup>Clinical Institute of Medical and Chemical Laboratory Diagnostics, Medical University of Graz, Austria; <sup>4</sup>Departement of Orthopedic Surgery, Medical University of Graz, Austria

**Introduction:** Cartilage oligomeric matrix protein (COMP) is a structural component of cartilage and stabilizes the collagen network. It has been used to monitor the progress of cartilage degradation in inflammatory joint diseases such as rheumatoid arthritis and osteoarthritis (OA). In this study, we evaluated COMP via automated immunoassay in relation to markers of bone metabolism and density in a large cohort of OA patients.

**Methods:** Data and serum of 355 consecutive osteoarthritis patients (STY-GAP, Styrian Genomic Arthritis Project) were available at an orthopaedic outpatient clinic before being operated for knee or hip replacement. Clinical workup included bone biomarkers and BMD measurements by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) as well as joint determinants such as Kellgren-Lawrence grading scale, conventional radiograph grading, Knee-Society-Score and Harris-Hip Score.

**Results:** With a COMP mean range of  $12,31 \pm 3,65 \mu\text{g/mL}$ , we found no direct correlation to bone biomarkers such as serum crosslaps, osteocalcin, PINP, TRAP or 25(OH)vitamin D, bone density measurements or BMI, but an association with age. OA parameters like joint morphology and imaging are under further evaluation.

**Discussion:** Biomarkers for OA tend to scatter due to a number of pathophysiological and preanalytical influences. Direct relations to bone turnover are rare, due to the different matrices involved. However, they may be a valuable tool for identifying patients at high risk from rapid joint destruction and therefore early surgical intervention.

This work was funded by the Austrian Government in the COMET K1 Center Programme of Styria and Vienna.

**Keywords:** microRNA, Expressionsanalyse, chronische Niereninsuffizienz, renale Osteodystrophie, Mineralstoffwechsel, Kalzifizierung

**Korrespondenzadresse:** Barbara Obermayer-Pietsch, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: barbara.obermayer@medunigraz.at

#### P 41 Programm „Trittsicher durchs Leben“

Kilian Rapp<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Robert-Bosch-Krankenhaus, Klinik für geriatrische Rehabilitation, Stuttgart

**Einleitung:** Stürze und Frakturen gehören zu den herausragenden medizinischen Problemen im Alter. Maßnahmen zur Reduktion von Stürzen und Frakturen sind verfügbar, kommen der Risikopopulation aber nur selten zugute. Für ältere Menschen, die im ländlichen Raum leben, besteht zudem das Problem der Verfügbarkeit bzw. Erreichbarkeit diagnostischer und therapeutischer Angebote.

**Ziele:** Entwicklung eines versorgungsmedizinischen Programms zur Reduktion von Stürzen und Frakturen für ältere Menschen im ländlichen Raum.

**Methode:** „Trittsicher durchs Leben“ ist ein Programm der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau (SVLFG) in Zusammenarbeit mit dem Deutschen LandFrauenverband, dem Deutschen Turner-Bund und dem Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und beinhaltet 3 Komponenten: 1.) „Trittsicher“-Bewegungskurse zur Förderung der körperlichen Fitness und Verbesserung der Standfestigkeit, 2.) Untersuchung der Knochengesundheit und 3.) Sicherheit rund um Haus und Hof. Die Implementierung findet in 47 zufällig ausgewählten Landkreisen in 5 Bundesländern statt (Baden-Württemberg, Bayern, Hessen, Niedersachsen, Rheinland-Pfalz). Es ist geplant, innerhalb von 2 Jahren mehr als 10.000 Versicherte in den Interventionslandkreisen aktiv anzusprechen und sie für einen „Trittsicher“-Bewegungskurs oder eine kostenlose Knochendichtemessung zu motivieren. Zudem erfolgt eine Beratung vor Ort zur Sicherheit rund um Haus und Hof. „Trittsicher“-Bewegungskurse werden von den LandFrauen vor Ort organisiert und können im Rahmen des „Setting-Ansatzes“ auch von anderen älteren Personen besucht werden. Für Organisation und Vermittlung von Teilnehmenden wurden drei Trittsicher-Telezentren aufgebaut. Die Präsentation gibt einen Überblick über Ziele, Logistik und geplante Evaluation des Programms.

**Keywords:** Stürze, Frakturen, Versorgungsforschung, DXA

**Korrespondenzadresse:** Kilian Rapp, Robert-Bosch-Krankenhaus, Klinik für geriatrische Rehabilitation, Auerbachstr. 110, 70376 Stuttgart, Deutschland, E-Mail: kilian.rapp@rbk.de

#### P 42 In-vitro-Untersuchung zur elektrischen Stimulation primärer humaner Osteoblasten

Josefin Ziebart<sup>1</sup>, Thomas Josef Dauben<sup>2</sup>, Anika Jonitz-Heincke<sup>1</sup>, Bernd Kreikemeyer<sup>2</sup>, Rainer Bader<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie, Rostock; <sup>2</sup>Universitätsmedizin Rostock, Institut für Medizinische Mikrobiologie, Virologie und Hygiene, Rostock

**Einleitung:** Mechanische Belastung des Knochens führt mittels Piezoeffekt zur Entstehung elektrischer Felder. Diese können die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten positiv beeinflussen. Damit ist die Elektrostimulation des Knochens eine vielversprechende Therapieoption zur Anregung der Knochenregeneration bei degenerativen Erkrankungen des Knochens und schlecht heilenden Frakturen. Außerdem kann somit das Einwachsen elektrisch stimulierender Implantate gefördert bzw. die aseptische Endoprothesen-Lockerung verhindert werden. Daher wurde ein in-vitro System entwickelt, mit dem der Einfluss elektrischer Felder auf humane Osteoblasten (hOB) untersucht werden kann. Um die Implantatoberfläche sowie -umgebung vereinfacht abzubilden, wurden hOB direkt auf und unterhalb der Elektroden in einer speziellen Zellkammer kultiviert.

**Methode:** Humane Osteoblasten wurden auf Elektroden aus TiAl6V4 ( $3,4 \cdot 10^4$  Zellen/cm<sup>2</sup>) und auf Deckgläschen ( $2,2 \cdot 10^4$  Zellen/cm<sup>2</sup>) ausgesät. Nach 24 h erfolgte täglich eine dreimalige elektrische Stimulation der hOB mit einer Wechselspannung von 0,7 V und 20 Hz für eine Dauer von 45 Minuten an drei aufeinanderfolgenden Tagen. Die Expression der Differenzierungsmarker Kollagen Typ I (Col1), Alkalische Phosphatase (ALP) und Osteocalcin (OC) wurde per quantitativer Realtime-PCR untersucht. Auf Proteinebene wurde die Aktivität der Alkalischen Phosphatase photometrisch untersucht sowie Kollagen Typ I im Zellkulturüberstand mittels ELISA bestimmt.

**Ergebnisse:** Die Untersuchung der Expression ausgewählter Differenzierungsmarker auf mRNA-Ebene zeigte im Mittel einen moderaten Anstieg von Col1 und der ALP sowohl für elektrisch stimulierte Osteoblasten, die auf Deckgläschen (1,2- bzw. 1,4-fache Expression im Vergleich zur entsprechenden unstimulierten Kontrolle) als auch auf den Elektroden (1,4- bzw. 1,3-fache Expression) kultiviert wurden. Die Expression von OC blieb unverändert. Auf Proteinebene konnte keine erhöhte osteoblastäre Expression von ALP und Col1 nach der Elektrostimulation nachgewiesen werden.

**Diskussion:** Das neu entwickelte in-vitro System ermöglicht die Untersuchung des Einflusses elektrischer Stimulation auf humane Osteoblasten. Mit den hier verwendeten Stimulationsparametern konnte eine leichte, nicht signifikant erhöhte Expression ausgewählter Differenzierungsmarker nachgewiesen werden. In nachfolgenden Untersuchungen sollen die Stimulationsparameter optimiert werden, um die Knochenregeneration optimal mit elektrisch stimulierenden Implantaten fördern zu können. Das System soll zudem durch die Verwendung Kollagen-beschichteter Deckgläschen adaptiert werden, damit die piezoelektrischen Eigenschaften von Kollagen im Knochen, die zur Entstehung elektrischer Felder beitragen, und deren Wirkung auf Osteoblasten abgebildet werden können.

**Keywords:** Elektrostimulation, Osteoblasten, Knochenregeneration

**Korrespondenzadresse:** Josefin Ziebart, Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Forschungslabor für Biomechanik und Implantattechnologie, Doberaner Str. 142, 18057 Rostock, Deutschland, E-Mail: josefin.ziebart@med.uni-rostock.de

## 6. Freie Themen II

### P 44 Marker des Knochenstoffwechsels in einem Kokultursystem aus Osteoblasten und Makrophagen bei osteolytischen Bedingungen und deren Behandlung mit CGRP

Heidrun Jablonski<sup>1</sup>, Heike Rekasí<sup>1</sup>, Marcus Jäger<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Essen

**Einleitung:** Makrophagen spielen eine zentrale Rolle in der aseptischen Prothesenlockerung. In der periprotetischen Membran befinden sie sich in enger räumlicher Nähe zu den Zellen des Knochens, den substanzabbauenden Osteoklasten und den substanzaufbauenden Osteoblasten. Abriebpartikel und bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) induzieren die Sekretion proinflammatorischer Zytokine durch Makrophagen, was wiederum den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Dabei spielt das Gleichgewicht der beiden Typen von Knochenzellen, reguliert durch die Interaktion der osteoblastären Proteine Osteoprotegerin (OPG) und Rezeptoraktivator des nukleären Faktors  $\kappa$ B Ligand (RANKL) sowie des osteoklastären Rezeptors RANK, eine zentrale Rolle. Antiinflammatorische sowie antiresorptive Eigenschaften des Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) wurden unabhängig voneinander beschrieben. In der vorliegenden Studie wurde untersucht, ob die Partikel- bzw. LPS-induzierte Inflammation sowie deren Behandlung mit CGRP einen direkten Einfluss auf den Knochenmetabolismus haben. Dabei stand die zelluläre Interaktion von Makrophagen und Osteoblasten im Mittelpunkt.

**Methode:** THP-1 Monozyten wurden mit Hilfe des Phorbolesters PMA zu makrophagenähnlichen Zellen differenziert und in einem Transwell-System mit osteoblastenähnlichen MG-63 Zellen kokultiviert. Zur Simulation osteolytischer Bedingungen wurden die Makrophagen mit LPS (10 pg/ml bzw. 100 ng/ml) oder ultrahochmolekularen Polyethylen (UHMWPE) Partikeln (Zell-Partikel-Verhältnis 1:500) inkubiert. Zeitgleich wurde humanes CGRP (10-8 M) appliziert. Nach 6, 24 und 48 Stunden wurde die Produktion des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor (TNF)- $\alpha$  im Zellkulturüberstand quantifiziert. Außerdem wurden die osteoblastären Marker OPG, RANKL, Osteopontin (OPN) und Alkalische Phosphatase (ALP) analysiert.

**Ergebnisse:** Die Stimulation von THP-1 Makrophagen mit UHMWPE oder LPS induzierte die Produktion von TNF- $\alpha$ . Diese wurde größtenteils durch CGRP inhibiert. Dies führte jedoch in Kokulturen nicht zu einer signifikanten Veränderung des OPG/RANKL-Verhältnisses oder einer gesteigerten ALP-Aktivität. Auffällig war, dass OPN ausschließlich von THP-1 Makrophagen produziert wurde und somit als Inflammationsmarker fungierte. Zudem wurde in Einzelkulturen von THP-1 Makrophagen eine höhere TNF- $\alpha$  Produktion gemessen als in den Kokulturen.

**Diskussion:** Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass in dem verwendeten in vitro System kein direkter Zusammenhang zwischen Inflammation, deren Eindämmung mit CGRP und dem Knochenstoffwechsel besteht. Inflammatorische Reaktionen stehen zu Beginn des osteolytischen Prozesses offenbar im Vordergrund. Möglicherweise nimmt die primäre Inflammation lediglich einen starken Einfluss auf die Differenzierung von Osteoklasten, nicht jedoch auf die Aktivität von Osteoblasten.

**Keywords:** Makrophagen, Osteoblasten, Osteoimmunologie, CGRP

**Korrespondenzadresse:** Heidrun Jablonski, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen, Deutschland, E-Mail: heidrun.jablonski@uk-essen.de

### P 45 Transgene expression by Dmp1 promoter fragments occurs in various organs

Hiroaki Saito<sup>1</sup>, Hanna Taipaleenmäki<sup>1</sup>, Ahmed Al-Jazzar<sup>2</sup>, Andreas Gasser<sup>1</sup>, Behzad Javaheri<sup>2</sup>, Cheryl Scudamore<sup>2</sup>, Teresita Bellido<sup>3</sup>, Andrew Pitsillides<sup>2</sup>, Eric Hesse<sup>1</sup>

<sup>1</sup>University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Heisenberg-Group for Molecular Skeletal Biology, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, Hamburg;

<sup>2</sup>The Royal Veterinary College, Comparative Biomedical Sciences, London; <sup>3</sup>Indiana University, School of Medicine, Department of Anatomy and Cell Biology, Indianapolis

**Introduction:** Osteocytes are key players in regulating bone mass maintenance and thus constitute a major research focus in the field of bone biology. Since analysis of osteocyte function often requires in vivo investigations, promoter elements of osteocyte-specific genes i.e. SOST or Dentin-matrix-protein 1 (Dmp1) are used to overexpress genes of interest or the Cre-recombinase for conditional deletion studies. While these tools have been very useful, emerging evidence suggests that these promoters may not be strictly osteocyte-specific, which would be critical for subsequent data interpretation.

**Methods:** To determine the specificity of supposedly osteocyte-specific in vivo models, we crossed 8kb-Dmp1-Cre mice (i) with Ai9 tomato reporter mice (Dmp1-Cre+;Ai9T/wt), and (ii) with mice, in which the expression of the diphtheria toxin receptor (DTR) is controlled in a Cre-inducible manner (Dmp1-Cre+;iDTRT/wt) to ablate Dmp1-positive cells. Furthermore, we explored the effects of diphtheria toxin (DT) in mice harboring the human DTR (hDTR) regulated by a 9.6kb-Dmp1 promoter fragment (Dmp1-hDTR). Immunohistochemical staining against tomato protein was performed in tibiae and in various organs of 8-week old Dmp1-Cre+;Ai9T/wt mice and control animals. The effect of DT was determined in Dmp1-Cre+;iDTRT/wt and Dmp1-hDTR mice as well as in respective control animals by histological analyses of various organs harvested 7 days after DT treatment.

**Results:** We revealed a strong tomato expression in all osteocytes and osteoblasts covering endocortical and trabecular surfaces. Furthermore, we detected tomato expression in muscle, brain and testis as well as in vessels of the heart, spleen, lung and intestine. Consistently, histological analyses of bones 7 days after DT injection into Dmp1-Cre+;iDTRT/wt and Dmp1-hDTR mice revealed partial, yet significant ablation not only of osteocytes but also of osteoblasts and lining cells. In addition, DT injection resulted in liver vacuolation, acute kidney necrosis, splenic atrophy and disturbance of bone marrow composition in Dmp1-hDTR mice, which is consistent with the expression of the hDTR in these tissues.

**Discussion:** Taken together, our results indicate that in 8kb-Dmp1-Cre mice as well as in 9.6kb-Dmp1-hDTR mice, expression of the respective transgene is not restricted to osteocytes, but also occurs in other organs, some of which are known to be functionally involved in the regulation of bone homeostasis. Our findings therefore suggest that despite the great usefulness of these in vivo systems, the expression pattern of the gene of interest should be determined carefully and the results need to be interpreted accordingly.

**Keywords:** osteocyte, dentine matrix protein 1, diphtheria toxin, in vivo cell ablation

**Korrespondenzadresse:** Hiroaki Saito, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Heisenberg-Group for Molecular Skeletal Biology, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany, E-Mail: h.saito@uke.de

#### P 46 Morphological similarity between the SOST knockout mouse model and Sclerosteosis in humans

Uwe Yacine Schwarze<sup>1</sup>, Toni Dobsak<sup>2</sup>, Reinhard Gruber<sup>3</sup>, Fred L. Bookstein<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Medizinische Universität Wien, Universitäts Zahnklinik Wien, Orale Biologie, Vienna;

<sup>2</sup>Medizinische Universität Wien, Universitäts Zahnklinik Wien, Orale Chirurgie, Karl Donath Labor, Wien; <sup>3</sup>Medizinische Universität Wien, Universitäts Zahnklinik Wien, Orale Biologie, Wien / Department of Preventive, Restorative and Pediatric Dentistry, University of Bern, Switzerland; <sup>4</sup>University of Vienna, Department of Anthropology, Vienna; <sup>1,2,3</sup>Austrian Cluster for Tissue Regeneration

**Introduction:** Sclerosteosis, a rare autosomal recessive genetic disorder caused by mutation of SOST gene, manifests in the facial skeleton by gigantism, facial distortion, mandibular prognathism, cranial nerve palsy and in extreme cases, medulla oblongata compression. Mice lacking sclerostin reflect symptoms of sclerosteosis, but to which extent the facial skeleton is affected remains unknown.

**Materials and Methods:** Here we have used geometric morphometrics to analyse the deformations of the facial skeleton in mice lacking the functional SOST gene and the respective wild type controls. Surfaces with 27 landmarks each were obtained via microcomputer tomography and provided the basis for form and shape analysis. Geometric morphometrics was used to calculate centroid size, principal components analysis in shape and form space, regression of size on shape or mutation, asymmetry and, graphically, dental and skeletal mandibular prognathism.

**Results:** We report here that mice lacking SOST showed larger centroid size, more asymmetry, dental and skeletal mandibular prognathism, and a lower diameter of the foramen magnum, compared to wild type controls. The principal components analysis revealed greater curved calvaria in the mice lacking SOST than in the respective controls. Regression revealed a narrowing of bregma, where the frontal and parietal bones meet, and the anterior lambda.

**Discussion:** These results demonstrate that mice lacking sclerostin largely reflect the changes of the facial skeleton observed in sclerosteosis and, thus, further support the fundamental role of the SOST gene in facial bone development.

**Keywords:** KO mice, geometric morphometrics, SOST, Sclerostin

**Korrespondenzadresse:** Reinhard Gruber, Department of Oral Biology, Medical University of Vienna, Sensengasse 2a, 1090 Vienna, Austria; Email: reinhard.gruber@meduniwien.ac.at

**Conflict of interest:** KO mice skulls were provided by Novartis Institutes for BioMedical Research, Musculoskeletal Disease Area, Basel, Switzerland. The authors are holding positions and are paid by the affiliated institutions (Department of Oral Biology, Head Professor G Gruber; Department of Oral Surgery Head Professor C. Ulm Universitäts Zahnklinik Wien, Medical University of Vienna), µCT's were made by Ludwig Boltzmann Institute of Experimental Traumatology, Head Professor H Redl. The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the authorship and/or publication of this article.

#### P 47 Calcitonin und CGRP regulieren LPS-induzierte inflammatorische Reaktionen in THP-1-Makrophagen über bislang unbekannte Mechanismen

Heidrun Jablonski<sup>1</sup>, Marina Schlagkamp<sup>1</sup>, Max Daniel Kauther<sup>1</sup>, Marcus Jäger<sup>1</sup>, Christian Wedemeyer<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Essen, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Essen;

<sup>2</sup>St. Barbara-Hospital, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Gladbeck

**Einleitung:** Bakterielle Lipopolysaccharide (LPS) können inflammatorische Reaktionen auslösen, die eine wichtige Rolle in der aseptischen Prothesenlockerung sowie bei bakteriell induziertem Knochenverlust spielen. Im Makrophagenmodell wurde in der Vergangenheit eine ausgeprägte temporäre Suppression der Produktion LPS-induzierter proinflammatorischer Zytokine bei Applikation des Peptidhormons Calcitonin (CT) oder des Neuropeptids Calcitonin Gene-Related Peptide (CGRP) beobachtet. Indirekte anti-resorptive Effekte, vermittelt durch diese antiinflammatorischen Eigenschaften der beiden Peptide, sind aufgrund der engen Verknüpfung von Immunsystem und Knochenmetabolismus denkbar. In der vorliegenden Studie wurden die potentiellen molekularen Ursachen für die selektive temporäre Inhibition LPS-induzierter inflammatorischer Reaktionen in humanen makrophagenähnlichen Zellen untersucht.

**Methode:** THP-1 Monozyten wurden mit Hilfe des Phorbolesters PMA zu makrophagenähnlichen Zellen differenziert. Zur Induktion inflammatorischer Reaktionen wurden diese über 24 h mit LPS aus *E. coli* (1 µg/ml) inkubiert. Zeitgleich wurde humanes CT (10<sup>-9</sup> M) bzw. CGRP (10<sup>-8</sup> M) appliziert. Die Produktion des proinflammatorischen Zytokins Tumornekrosefaktor (TNF)-α, der antiinflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-1Ra, IL-4, IL-10 und Transformierender Wachstumsfaktor (TGF)-β sowie die Sekretion der Peptidhormone CT, CGRP und Procalcitonin (PCT) wurde im Zellkulturüberstand quantifiziert. Die Expression des Transkriptionsfaktors inducible cAMP early repressor (ICER) wird sowohl auf RNA- als auch auf Proteinebene analysiert. Zur globalen Analyse des Einflusses der Peptidbehandlung auf LPS-induzierte Zytokine und Signalwege werden außerdem kommerziell erhältliche Protein-Arrays verwendet.

**Ergebnisse:** Die Aktivierung der Zellen mit LPS löste die Produktion von TNF-α aus. Sowohl CT als auch CGRP inhibierten die LPS-induzierte TNF-α Sekretion. Dieser Effekt ging nicht mit einer Induktion der zellulären Produktion der Peptide CGRP, CT und PCT einher. Auch die zelluläre Sekretion der antiinflammatorischen Zytokine IL-1Ra, IL-4, IL-10 und TGF-β wurde durch die Peptide nicht induziert bzw. gesteigert. Weitere Kandidaten für regulatorische Zytokine und Phosphokinasen werden im Arrayverfahren getestet. Außerdem steht die aus murinen Makrophagen bekannte Transkriptionskontrolle durch ICER im Fokus der Analysen.

**Diskussion:** Die temporäre Suppression der LPS-induzierten Produktion proinflammatorischer Zytokine durch CT und CGRP wird in vitro durch bislang unbekannte Mediatoren beeinflusst. Die Analyse verschiedenster Kandidaten soll zur Aufklärung der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen beitragen und dadurch eventuell Hinweise auf neue therapeutische Ziele bei inflammatorischen Konditionen geben.

**Keywords:** Calcitonin, CGRP, Lipopolysaccharide, Inflammation, Osteoimmunologie

**Korrespondenzadresse:** Heidrun Jablonski, Universitätsklinikum Essen, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Hufelandstrasse 55, 45147 Essen, Deutschland, E-Mail: heidrun.jablonski@uk-essen.de



## P 48 12-Monats-Ergebnisse einer minimal-invasiven operativen Methode zur Versteifung des Iliosakralgelenks

Rahel Bornemann<sup>1</sup>, Yorck Rommelspacher<sup>1</sup>, Tom R. Jansen<sup>1</sup>, Dieter C. Wirtz<sup>1</sup>, Robert Pflugmacher<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Bonn

**Hintergrund:** Rückenschmerzen werden oft von degenerativen Veränderungen des Iliosakralgelenks verursacht. Die meisten der betroffenen Patienten können erfolgreich durch konservative Therapie behandelt werden, aber wenn konservative Behandlungsmethoden versagen, kann eine operative Stabilisierung notwendig sein. Das neu entwickelte iFuse Implantatsystem (SI-Bone Inc., San Jose, Kalifornien) ist eine minimal-invasive Behandlungsmethode zur Arthrodesse des Iliosakralgelenks, welches eine individuelle Stabilisierung ermöglicht durch drei dreieckige, Titan-Plasma-Spray beschichtete Implantate. Diese prospektive Studie untersucht die klinischen Ergebnisse der minimal-invasiven Arthrodesse mit dem iFuse System bei Patienten mit chronischen Schmerzen durch degenerative Veränderungen des Iliosakralgelenks.

**Methode:** 19 Patienten (Alter: 55 ± 14 Jahre; Geschlecht: 17 weiblich, 2 männlich) wurden mit dem iFuse Implantatsystem behandelt. Klinische Daten wurden präoperativ, 1 Monat postoperativ, 3 Monate postoperativ, 6 Monate postoperativ und 12 Monate nach der Operation ausgewertet. Zur Beurteilung des Behandlungserfolges wurden neben radiologischen Aufnahmen die Schmerzen mittels einer visuellen Analogskala (VAS) und die funktionale Beeinträchtigung mittels Oswestry-Disability-Index (ODI) ermittelt.

**Ergebnisse:** Der VAS zeigte postoperativ einen signifikanten Rückgang der Schmerzintensität von 86 ± 9 mm auf 41 ± 9 mm, sowie einen weiteren Rückgang 12 Monate postoperativ auf 27 ± 5 ( $p \leq 0,0001$ ). Der mittlere ODI reduzierte sich postoperativ ebenfalls signifikant von 58,1 ± 10,5 auf 26 ± 14,4 ( $p \leq 0,0001$ ) und zeigte 12 Monate postoperativ einen nicht signifikanten Rückgang auf 33 ± 6. Keiner der Patienten zeigte einen radiologischen Nachweis auf Implantatlockerung. Keine Implantat-assoziierten unerwünschten Ereignisse sind während der Studie aufgetreten.

**Diskussion:** Das iFuse System ist eine sichere und wirksame Behandlungsmethode für Patienten mit Schmerzen des Iliosakralgelenks, welche operativ behandelt werden müssen. Es führt zu einer signifikanten Schmerzreduktion und verbessert die Funktionsbeeinträchtigung.

**Keywords:** Iliosakralgelenk

**Korrespondenzadresse:** Rahel Bornemann, Universitätsklinikum Bonn, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Sigmund-Freud Str. 25, 53127 Bonn, Deutschland, E-Mail: rahel.bornemann@gmail.com

## P 49 Das Kalzium-Rätsel und seine Lösung

Friederike A. Schulte<sup>1</sup>, Andrea Dinevski<sup>1</sup>

<sup>1</sup>DAVOI Training Zürich, Bereich für Osteoporoseprävention, Zürich

**Einleitung:** Kalziumsupplemente sind wegen des Verdachts auf kardiovaskuläre Nebenwirkungen in die Kritik geraten [1]. Die erste diesbezügliche Studie aus dem Jahr 2011 zeigte, dass Kalziumpräparate zwar 3 von 1000 Knochenbrüchen verhindern, jedoch 6 zusätzliche Herzinfarkte hervorrufen [2]. Dieses Phänomen wird heute auch das Kalzium-Rätsel genannt. Um dem zugrundeliegenden Problem offen gegenüber treten zu können, ist es von großer Bedeutung, seine Zusammenhänge besser zu verstehen. Dieser Mini-Review hat zum Ziel, die in der Knochenforschung noch nicht ausreichend etablierte Lösung für das Kalziumrätsel näher zu beleuchten.

**Methode:** Bei der Supplementierung mit Nahrungszusätzen für einen bestimmten Zweck wird oft davon ausgegangen, dass die aufgenommenen Mikronährstoffe ihren Bestimmungsort von selber finden. Dies ist jedoch ein Trugschluss. Im Fall der Kalziumzugabe muss der Weg des Kalziums von der Aufnahme bis in die Knochen genauer betrachtet werden. Vitamin D ist im Darm und den Nieren dafür verantwortlich, dass das über die Nahrung aufgenommene Kalzium ins Blut überführt werden kann [3]. Im Blut verbleibt das Kalzium so lange, bis sein Weitertransport in die Knochenmatrix gesichert ist.

Fehlt der entsprechende Aktivator, kommt es zu Anhäufungen von Kalzium im Blut und in der Folge zu arterieller Verkalkung und im schlimmsten Fall zum Herzinfarkt [3].

**Ergebnisse:** Ein Nährstoff aus der Familie der K-Vitamine, nämlich Vitamin K2 (Menaquinone), fungiert als Kalzium-„Shuttle“ vom Blut in die Knochenmatrix. Der Transport erfolgt via die Aktivierung zweier Proteine durch Vitamin K2 [4]. Das erste, Matrix-Gla-Protein (MGP), löst Kalzium aus den Weichgeweben und Arterienwänden heraus. Das zweite Protein, Osteocalcin (OC), ermöglicht den Einbau des Kalziummoleküls in die Knochenmatrix. Hervorzuheben ist, dass bei beiden Vorgängen Vitamin D stark involviert ist. Im Blut wird die Bildung von MGP von Vitamin D angeregt [5], die notwendige Aktivierung von MGP erfolgt durch Vitamin K2 [4]. In der Knochenmatrix veranlasst Vitamin D die OC-Differenzierung über die Osteoblasten [6]. Das noch unterkarboxylierte (=inaktive) OC wird von Vitamin K2 karboxyliert (=aktiviert) [4].

**Diskussion:** Ein Mangel an Vitamin K2 scheint der Auslöser für kardiovaskuläre Nebenwirkungen von Kalziumsupplementen zu sein. So konnte in einer holländischen Studie gezeigt werden, dass die Einnahme von Vitamin K2 über die Nahrung das Risiko ernsthafter Arterienverkalkung um 52% und die Sterblichkeitsrate bei Herzerkrankungen um 57% senken konnte [7]. Der enge Zusammenhang von Vitamin K2 und Vitamin D ist insbesondere für die Knochengesundheit von essenzieller Bedeutung, da für einen intakten Kalziumtransfer von der Nahrung bis in die Knochen beide Vitamine vorhanden sein müssen. Schlussfolgernd wird hervorgehoben, dass bei Empfehlung von Kalziumpräparaten und/oder Vitamin D unbedingt die Abklärung einer Mangelsituation an Vitamin K2 erfolgen sollte, um kardiovaskuläre Nebenwirkungen zu vermeiden.

**Literatur:** [1] Burckhardt et al, Osteologie, 2015 [2] Bolland MJ et al, BMJ, 2011 [3] Rheaume-Bleue K, Harper Verlag, 2012 [4] Gröber U et al, Dermatohormonol, 2015 [5] Braam LA et al, Thromb Haemost, 2004 [6] Van Driel M et al., Curr Pharm Des, 2004 [7] Geleijnse JM et al, J Nutr, 2004

**Keywords:** Vitamin K2, Kalzium, Vitamin D

**Korrespondenzadresse:** Friederike A. Schulte, DAVOI Training Zürich, Bereich für Osteoporoseprävention, Steinwiesstraße 32, 8032 Zürich, Schweiz, E-Mail: friederike.schulte@redance.ch

## P 50 Einfluss von Bewegung und basischer Ernährung auf den Knochenstoffwechsel

Stephan Scharla<sup>1</sup>, Uta Lempert<sup>1</sup>, Stephanie Scharla<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Praxis für Endokrinologie/Diabetologie, Bad Reichenhall

**Einleitung:** Mit der Nahrung werden täglich Säureäquivalente aufgenommen. Die nutritive Säurelast stammt aus schwefelhaltigen Aminosäuren, sowie dem Phosphat- und Chloridgehalt der Lebensmittel. Übersteigt die Gesamt-Anionen-Last der Lebensmittel den parallel eingenommenen Anteil an Mineralstoff-Kationen (Kalium, Magnesium, Natrium, Kalzium), liegt eine azidifizierende säurelastige Ernährung vor, welche die endogenen Puffersysteme belastet, auch die des Knochens (Burckhardt et al. 2015), mit der Folge eines gesteigerten Knochenabbaus. Es kann deshalb im Umkehrschluss gefolgert werden, dass eine basenbetonte Ernährung zu einer Reduktion des Knochenabbaus führt.

**Studienaufbau, Methoden:** Im Rahmen von Gesundheitswochen in einem oberbayerischen Dorf wurden im Frühjahr Daten zum Knochenstoffwechsel erhoben. Es handelte sich um eine nicht kontrollierte, nicht-interventionelle, offene Beobachtungsstudie. Alle Teilnehmer erklärten sich nach Aufklärung freiwillig zur Teilnahme bereit (n = 64, Alter 56 ± 12 Jahre, Median 53 Jahre). Während der 3-wöchigen Studiendauer wurde die körperliche Aktivität gesteigert (z.B. gemeinsame Wanderungen), Gesundheitsberatung durchgeführt, und die Ernährung auf eine Kartoffelkur umgestellt. Die Umstellung bestand aus einem erhöhten Anteil von Kartoffeln, Gemüse und Obst, sowie Verzicht auf Genussmittel. Zusätzlich wurde Basenpulver (Hauptbestandteil Hydrogencarbonat) eingenommen. Bei Studienbeginn und bei Ende wurden Serumproben und Urinproben gewonnen (und bis zur Messung eingefroren). Gemessen

wurden Calcium, Phosphat, Cholesterin, Parathormon, Knochenanbaumarker PINP (Roche Autoanalyser) und Abbaumarker NTX/Urin (Elisa, Immundiagnostik, Bensheim). 25-OH-Vitamin D wurde nur bei Studienbeginn gemessen (Roche, Cobas Autoanalyser). Statistik: ANOVA, gepaarter t-Test, Spearman-Korrelation

**Ergebnisse:** 75% der Teilnehmer hatten zu Studienbeginn (März) einen Vitamin D-Mangel (25-OH-Vitamin D < 50 nM). Es bestand eine negative Korrelation mit Parathormon, aber nicht mit dem Knochenabbau. Im Studienverlauf kam es zu einem signifikanten Abfall von Cholesterin (von  $230 \pm 47$  auf  $201 \pm 47$  mg/dl). Calcium änderte sich nicht. Phosphat fiel von  $1,27 \pm 0,2$  auf  $1,16 \pm 0,2$  mM ab ( $p < 0,05$ ). Parathormon fiel von  $45,3 \pm 21$  auf  $37 \pm 17$  pg/ml ab ( $p < 0,05$ ). PINP änderte sich nicht. Der Knochenabbaumarker NTX fiel jedoch von  $44 \pm 21$  nmol BCE/mmol Crea auf  $35 \pm 16$  nmol BCE/mmol Crea ab ( $p < 0,01$ ).

**Diskussion:** Der signifikante Abfall von Cholesterin belegt die Compliance der Teilnehmer. Durch die basenbetonte Ernährung in Kombination mit moderater Ernährung konnte eine deutliche Verbesserung des Knochenstoffwechsels erzielt werden, mit Reduzierung des Parathormons und Rückgang der Knochenabbaurate bei erhaltenem Knochenanbau.

**Keywords:** Ernährung, Säure-Basen-Haushalt, Knochenstoffwechsel

**Korrespondenzadresse:** Stephan Scharla, Praxis für Endokrinologie/Diabetologie, Salinenstraße 8, 83435 Bad Reichenhall, Deutschland, E-Mail: Dr.Scharla@t-online.de

## P 51 Retrospektive Erfassung des funktionellen und radiologischen Outcome nach invasiver Behandlung der aseptischen Hüftkopfnekrose

Arite Ganzlin<sup>1</sup>, Martin Ellenrieder<sup>1</sup>, Sarah Zaatreh<sup>1</sup>, Anika Jonitz-Heincke<sup>1</sup>, Josefin Ziebart<sup>1</sup>, Rainer Bader<sup>1</sup>, Wolfram Mittelmeier<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Rostock

**Einleitung:** Gängige Therapieoptionen zur Behandlung der Hüftkopfnekrose (HKN) zeigen bis heute insgesamt nur bedingt zufriedenstellende Ergebnisse. Um das Behandlungsergebnis zu verbessern, wurde an unserer Klinik ein Verfahren der invasiven elektromagnetischen Osteotherapie in einem Therapieregime, adaptiert an das HKN-Stadium und ergänzend zu der Curettage, Anbohrung und Spongiosaplastik, eingesetzt. Ziel dieser retrospektiv durchgeführten Querschnittsstudie war die Erfassung des funktionellen und radiologischen Outcome dieser Behandlung.

**Methode:** Das Outcome wurde von insgesamt 60 Patienten (66 Hüften), denen ein elektromagnetisch-induktives Schraubensystem (ASNIS III s-series Fa. Stryker) zur Behandlung der aseptischen HKN im Zeitraum von 2004 bis 2012 implantiert wurde, erfasst. Die durchschnittliche Zeit nach der operativen Versorgung betrug 57,7 Monate. Faktoren wie Geschlecht, Alter, BMI, medikamentöse Kortisontherapie, präoperatives Stadium der HKN wurden bezüglich des Einflusses auf das Therapieergebnis analysiert. Als Therapieversagen wurde hierbei ein durchgeführter endoprothetischer Hüftgelenkersatz definiert. Das subjektive Outcome der Patienten ohne Therapieversagen wurde mittels SF-36-, WOMAC-Score und eines selbsterstellten Fragebogens bewertet. Als radiologisches Klassifikationssystem der HKN-Stadien diente die Einteilung nach Steinberg.

**Ergebnisse:** Insgesamt konnten 46 Hüftgelenke (70%) nach elektromagnetischer Stimulationstherapie bis zum Ende des Nachbeobachtungszeitraums erhalten werden. Die 2-Jahres-Erhaltungsrate betrug 81,7% und die 4-Jahres-Erhaltungs-Rate 67,8%. Bei der Therapieversager-Gruppe vergingen durchschnittliche 44,2 Monate bis zur Implantation der Hüftendoprothese. Ein signifikanter Zusammenhang konnte zwischen Therapieergebnis und präoperativen Erkrankungsstadium sowie Vorliegen einer Kortisontherapie festgestellt werden. Demnach hatten Spätstadien (Steinberg IV/V) eine 7,7-fach erhöhte Wahrscheinlichkeit für ein Therapieversagen gegenüber den Frühstadien (Steinberg I/II), wobei das Übergangsstadium (Steinberg III) keine Risikoerhöhung aufwies. Das Stadium IIIB konnte als „Grenzstadium“ für einen erfolgreichen Einsatz elektromagnetischer Stimulationstherapie, unterstützt durch Curettage,

Anbohrung und Spongiosaplastik, detektiert werden. Die Wahrscheinlichkeit eines Therapieversagens nach erfolgter Kortisontherapie war 5,5-fach erhöht. Mit den anderen untersuchten Einflussfaktoren ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zum Therapieergebnis.

**Diskussion:** Die supportive invasive elektromagnetische Osteotherapie erscheint erfolgversprechend bei einer HKN bis zum Steinbergstadium IIIB, ohne vorangegangene medikamentöse Therapie mit Kortikoiden. Inwieweit dieses Therapieverfahren anderen gängigen Therapien überlegen ist, kann nur in einer vergleichenden klinisch-kontrollierten Studie geklärt werden.

**Keywords:** Hüftkopfnekrose, elektromagnetische Osteotherapie

**Korrespondenzadresse:** Arite Ganzlin, Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Doberaner Straße 142, 18057 Rostock, Deutschland, E-Mail: anika.jonitz@med.uni-rostock.de

## P 52 Einfluss von Metallionen und Metallpartikeln aus CoCr28Mo6 auf die Neusynthese der knöchernen Extrazellulärmatrix

Anika Jonitz-Heincke<sup>1</sup>, Simone Krüger<sup>1</sup>, Mark Schröder<sup>2</sup>, Doris Hansmann<sup>1</sup>, Sandra Utzschneider<sup>3</sup>, Jan Phillipe Kretzer<sup>2</sup>, Josefin Ziebart<sup>1</sup>, Rainer Bader<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Forschungslabor, Rostock; <sup>2</sup>Universitätsklinik Heidelberg, Heidelberg; <sup>3</sup>Universitätsklinikum München, München

**Einleitung:** Entzündungsreaktionen und Osteolysen im periimplantären Gewebe können die Folge von freigesetzten Metallpartikeln bzw. Metallionen sein, welche durch den Abrieb artikulierender Gleitflächen von metallischen Endoprothesen entstehen. In der vorliegenden Studie soll nachgewiesen werden, welchen Einfluss Metallpartikel und -ionen aus einer CoCr28Mo6 Legierung auf die Matrixsynthese humaner Osteoblasten (hOB) in vitro haben.

**Methode:** Für die zellbiologischen Untersuchungen wurden primäre hOB (10.000 Zellen/Well) in 24-Well Platten ausgesät und bei 37 °C und 5% CO<sub>2</sub> in osteogenem Medium (DMEM mit 10% FKS, 1% Antibiotika, 1% Fungizid, 50 µg/ml Ascorbinsäure, 10 mM β-Glycerolphosphat, 100 mM Dexamethason) kultiviert. Nach einer 24-stündigen Adhärenzzeit wurden die hOB mit 200 µg/l CoCr28Mo6 Metallionen, 0,01 mg/ml und 0,05 mg/ml CoCr28Mo6 Partikeln in osteogenem Medium für 48 h und 96 h inkubiert. Zusätzlich wurden unstimulierte Kontrollen mitgeführt. Im Anschluss erfolgte die Auswertung der Stoffwechselaktivität mittels WST-1 Test sowie die Analyse der Genexpression der osteogenen Differenzierungsmarker Kollagen 1 (Col1a1), Alkalische Phosphatase (ALP), Osteocalcin (OC) und der Kollagen-abbauenden Matrixmetalloproteinase 1 (MMP1) und dessen natürlicher Gegenspieler TIMP1 mittels quantitativer Realtime PCR.

**Ergebnisse:** Während die Metallionen im Vergleich zur unstimulierten Kontrolle keinen Einfluss auf die Stoffwechselaktivität der Osteoblasten hatten, kam es nach Inkubation mit den Metallpartikeln zu einer signifikanten Reduktion der Zellaktivität. Darüber hinaus führte die Inkubation mit Metallionen zu einer Erhöhung der Col1a1 Genexpression bzw. zu keiner signifikanten Änderung des Genexpressionsniveaus von ALP und OC. Im Vergleich dazu führte die Inkubation mit den Metallpartikeln zu einer signifikanten Abnahme der Col1a1 Genexpression sowie zu einer reduzierten ALP und OC Genexpression. Weiterhin wurde die MMP1 mRNA nach Partikelstimulation stark erhöht, wobei nach 96 h ein signifikanter Unterschied zur Kontrolle für beide Partikelkonzentrationen nachgewiesen werden konnte. Darüber hinaus führte nur die geringere Partikelkonzentration zu einer Erhöhung der TIMP1 Genexpression. Im Gegensatz dazu führte die Inkubation mit Metallionen zu einem Rückgang der MMP1 Expression sowie zu einem geringfügigen Anstieg der TIMP1 mRNA.

**Diskussion:** Die Ergebnisse belegen, dass CoCr28Mo6 Partikel die Neusynthese der extrazellulären Knochenmatrix deutlich einschränken können. Gleichzeitig wird durch humane Osteoblasten der Abbau durch die erhöhte MMP1 Expression in Abhängigkeit der eingesetzten Partikelkonzentration induziert. Im Gegensatz dazu scheinen die Metallionen keinen wesentlichen

Einfluss auf den Abbau der Extrazellulärmatrix und die Stoffwechselaktivität der Osteoblasten zu haben.

**Keywords:** Osteolyse, Metallpartikel, Metallionen, Osteoblasten, in vitro, Extrazellulärmatrix

**Korrespondenzadresse:** Anika Jonitz-Heincke, Universitätsmedizin Rostock, Orthopädische Klinik und Poliklinik, Forschungslabor, Doberaner Straße 142, 18057 Rostock, Deutschland, E-Mail: anika.jonitz@med.uni-rostock.de

## 7. Vitamin D

### P 53 Loss of the vitamin D receptor promotes human breast cancer metastasis to bone

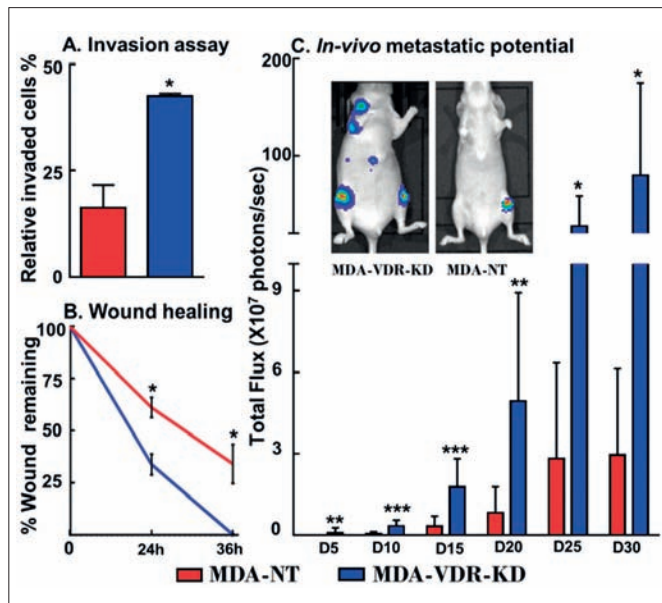
Konstantin Horas<sup>1</sup>, Yu Zheng<sup>2</sup>, Yunzhao Chen<sup>2</sup>, Colette Fong-Yee<sup>2</sup>, Rick Nolte<sup>2</sup>, Mingxuan Gao<sup>2</sup>, Colin Dunstan<sup>2</sup>, Hong Zhou<sup>2</sup>, Markus Seibel<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Würzburg; <sup>2</sup>University of Sydney, ANZAC Research Institute, Sydney

**Introduction:** Up to 40% of patients with breast cancer develop skeletal metastases. We have previously demonstrated in rodent models that vitamin D deficiency accelerates the growth of human breast cancer cells following intratibial inoculation. The present study investigates the role of the vitamin D receptor (VDR) in systemic breast cancer spread.

**Methods:** VDR expression was knocked down in MDA-MB-231 (human breast cancer) cells (MDAVDR<sup>-/-</sup>) with non-target (NT) cells as controls. MDAVDR<sup>-/-</sup> and NT-cells were transfected with a luciferase gene and injected into the left ventricle of female nude mice (n=11 for each, MDAVDR<sup>-/-</sup> and NT). Cancer cell spread and tumour growth were monitored by sequential in-vivo bioluminescent imaging, X-ray and  $\mu$ -CT over 30 days, followed by histological analysis at endpoint.

**Results:** Compared to NT controls, MDAVDR<sup>-/-</sup> cells demonstrated significantly enhanced cell migration and invasion in-vitro (Fig. 1 A-B) and a substantial reduction in E-cadherin mRNA expression levels. Mice injected intracardially with MDAVDR<sup>-/-</sup> cells developed metastases earlier than mice receiving NT cells (p<0.05), with light emission measurements generating significantly higher values at all time points (p<0.01, Fig. 1 C). At endpoint, compared to controls, mice injected with MDAVDR<sup>-/-</sup> cells had significantly larger lytic lesions (by X-ray) and skeletal tumour burden (by histology) (P<0.01). Immunohistochemistry revealed significant down-regulation of E-cadherin in tumours derived from MDAVDR<sup>-/-</sup> cells compared to NT controls.



**Discussion:** Silencing the VDR in human breast cancer cells promotes metastatic spread following intra-cardiac injection, resulting in significantly greater tumour burden. Our results indicate that the VDR itself impacts breast cancer cell invasiveness and growth, likely via interaction with E-cadherin.

**Keywords:** Bone metastases, Vitamin D, Vitamin D Receptor

**Korrespondenzadresse:** Konstantin Horas, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Orthopädische Klinik König-Ludwig-Haus, Brettreichstraße 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: konstantin.horas@sydney.edu.au

### P 54 Serum vitamin D and key regulators of bone turnover during pregnancy

Bernhard Svejda<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Praxis, Frauenheilkunde, Klagenfurt

**Introduction:** In order to develop the fetal skeleton the mineral metabolism of the mother must adapt to meet the fetal calcium demand. Conflicting and few data are available on bone turnover and vitamin D status of pregnant women. The aim of this study was to investigate serum levels of Vitamin D (25-OH Vitamin D), osteoprotegerin (OPG), soluble Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand (sRANKL), Dickkopf-related protein 1 (DKK1) during pregnancy in healthy women in order to analyze whether or not these markers change after conception.

**Methods:** 200 women gave informed consent for additional blood sampling. 178 unselected healthy women were included – pregnant women n = 125 first trimester (T1); n = 86 second trimester (T2); n = 3 third trimester (T3); and n = 21 postnatal women within 7-11 weeks postpartum. Blood sampling was performed after an overnight fast between 7 and 10 am in the morning and serum levels of OPG, DKK1 and free sRANKL (Biomedica, Austria) and Vitamin D (Immundiagnostik AG, Germany) were assayed by ELISA.

**Results:** Median serum OPG levels were significantly higher during pregnancy (Trimenon 1 = 4.9, Trimenon 2 = 6.75 and T3 = 5.25 pmol/l) and postpartum 5.8 pmol/l, compared to 3.8 pmol/l for healthy, non-pregnant women (all except T3 p<0.05). DKK-1 levels were significantly lower during second and third trimester (T1 = 27.2, T2 = 19.7 and T3 = 21.8 pmol/l) (p<0.05), but returned to normal (29.9 pmol/l) post partum = 29.7 pmol/l. sRANKL significantly decreased (p<0.05) during pregnancy in all three trimesters (T1 = 0.08, T2 & T3 = 0.03 pmol/l), but post partum levels were found similar (0.15 pmol/l) to the levels of non-pregnant women. Vitamin D levels significantly decreased (p<0.05) during pregnancy and stayed low post partum (T1 = 40.1, T2 = 45.6, T3 = 30.3 and postpartum = 34.7 nmol/l) compared to non-pregnant women 58.8 nmol/l.

**Discussion:** These preliminary results show significant changes of serum levels of OPG, free sRANKL, DKK-1 and Vitamin D during pregnancy mainly during the first two trimesters. The changes of OPG, sRANKL and DKK1 may play a crucial role in the prevention of maternal bone loss. While maternal vitamin D deficiency may result in several negative outcomes for mother and child indicating an urgent need of an appropriate vitamin D supplementation during pregnancy.

**Keywords:** serum vitamin D, bone turnover, pregnancy

**Korrespondenzadresse:** Bernhard Svejda, Praxis, Frauenheilkunde, Stauderplatz 5, 9020 Klagenfurt, Österreich, E-Mail: svejda@aon.at

### P 55 Is there an association between serum 25-OH-D levels and hospital length of stay in orthopaedic patients?

Gerrit Maier<sup>1</sup>, Uwe Maus<sup>2</sup>, Andreas Kurth<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Klinik für Orthopädie und spezielle Orthopädie, Pius Hospital, Oldenburg; <sup>2</sup>Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Orthopädische Klinik, Oldenburg; <sup>3</sup>Thermostocles Gluck Hospital, Ratingen

**Introduction:** The purpose of this observational study was to evaluate serum levels of 25-OH-D of patients scheduled to undergo hip or knee arthroplasty. We hypothesized that 25-OH-D level is an independent risk factor for length of stay in orthopaedic patients.



**Methods:** 25-OH-D levels in 1083 patients admitted to an orthopaedic surgery department were measured. Comparisons were performed using Chi-square or Student's t-test, followed by univariate and multiple linear regression analysis examining the correlation between the length of stay in the orthopaedic department and 25-OH-D level while adjusting for possible confounders.

**Results:** Overall, 86% of patients had insufficient serum levels of 25-OH-D and over 60% were vitamin D deficient. The mean length of stay was 13.2 +/- 8.3 days. In patients with hypovitaminosis D the length of stay was significantly longer compared to patients with normal serum 25-OH-D levels (15.6 +/- 7.2 compared to 11.3 +/- 7.9 days,  $p = 0.014$ ). In univariate analyses serum 25-OH-D level was inversely related to the length of stay in our orthopaedic department compared to patients with normal vitamin D levels ( $r = -0.16$ ;  $p = 0.008$ ). In multivariate analyses the length of stay remained significantly associated with low 25-OH-D levels ( $p = 0.002$ ), indicating that low vitamin D levels increase the length of stay.

**Discussion:** We found a high frequency of hypovitaminosis D among orthopaedic patients. Low vitamin D levels showed a significant inverse association to the length of stay in our orthopaedic department. Patients with vitamin D levels in the target range were hospitalized 4.3 days less than patients with hypovitaminosis D.

**Keywords:** hypovitaminosis D, vitamin D deficiency

**Korrespondenzadresse:** Gerrit Maier, Klinik für Orthopädie und spezielle Orthopädie, Georgstr. 12, 26121 Oldenburg, Deutschland, E-Mail: gerrit.s.maier@gmx.de

## P 56 Prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone metastases and multiple myeloma

Gerrit Maier<sup>1</sup>, Konstantin Horas<sup>2</sup>, Andreas Kurth<sup>3</sup>, Uwe Maus<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Klinik für Orthopädie und spezielle Orthopädie, Pius Hospital, Oldenburg; <sup>2</sup>Universität Würzburg, Orthopädische Klinik König Ludwig Haus, Würzburg; <sup>3</sup>Themistocles Gluck Hospital, Ratingen

**Introduction:** Breast and prostate cancer are amongst the most prevalent malignancies globally and up to 40% of patients will develop metastatic disease, particularly to the skeleton. Multiple myeloma is the most common cancer to affect bone with up to 90% of patients developing bone lesions. Although several studies demonstrated that endocrine changes such as vitamin D deficiency promote secondary cancer growth in bone, relatively few have reported its prevalence. For this reason, the purpose of this study was to evaluate the prevalence of hypovitaminosis D in patients with bone metastases and multiple myeloma

**Methods:** Serum 25-OH-D levels of 196 patients consecutively admitted to our orthopaedic department were measured on admission. Patients were admitted due to bone metastases of breast cancer ( $n = 89$ ), prostate cancer ( $n = 58$ ) or multiple myeloma ( $n = 49$ ). After the initial analyses, an analysis of covariance and analyses of variance were performed to evaluate possible effects of known risk factors of vitamin D deficiency within the tested groups. ANCOVA was used to control for the effect of age and ANOVA's were used to analyse possible effects of renal failure, obesity, diabetes mellitus, nicotine abuse, osteoporosis, hypertension, cardiovascular diseases, alcoholism, hyperthyroidism/hypothyreosis, pulmonary diseases, infectious disease and to check for possible interactions between the group variable and the above mentioned categorical variables.

**Results:** Patients with bone metastases of breast cancer showed a mean serum 25-OH-D level of 15.3 ng/ml (+/- 4.7 ng/ml). Patients with metastatic bone disease due to prostate cancer had an average serum vitamin D of 14.7 ng/ml (+/- 8.3 ng/ml). In the patients group of bone lesions due to multiple myeloma, the mean 25-OH-D level was 14.8 ng/ml (+/- 6.3 ng/ml). Student's t-test showed no significant difference between 25-OH-D levels of the 3 patient groups. No statistical difference in vitamin D levels was found in respect to male patients with bone metastases (14.94 ng/ml) compared to female patients

(15.04 ng/ml) ( $p = 0.78$ ). Following the univariate analyses, analyses of covariance were performed to evaluate the effect of age on vitamin D levels in the tested groups. Analyses of variance were performed to check for main effects and interactions. After adjustment for possible confounders, we found no significant effect of the tested variables.

**Discussion:** We found a widespread and alarming rate of vitamin D deficiency in patients with metastatic bone disease and multiple myeloma. Of note, patients with bone metastases due to breast cancer, prostate cancer and multiple myeloma rarely reached sufficient serum 25-OH-D levels. Hence, it is of utmost clinical importance to assess vitamin D levels in cancer patients, especially in those with, or at high risk of developing metastatic bone disease.

**Keywords:** Knochenmetastasen, multiples Myelom, hypovitaminosis D

**Korrespondenzadresse:** Gerrit Maier, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Klinik für Orthopädie und spezielle Orthopädie, Pius Hospital, Georgstr. 12, 26121 Oldenburg, Deutschland, E-Mail: gerrit.s.maier@gmx.de

## P 57 Die Prävalenz von Vitamin D Mangel in der elektiven Wirbelsäulenchirurgie – eine Drei-Kliniken-Studie

Panagiotis Diaremes<sup>1</sup>, Evangelos Christodoulou<sup>1</sup>, Uwe Maus<sup>2</sup>, Gerrit Maier<sup>2</sup>, Charalampos Matzaroglou<sup>3</sup>, Fawad M. Khan<sup>4</sup>, Konstantinos Kafchitsas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Asklepios Orthopädische Klinik Lindenlohe, Abteilung für Wirbelsäulenerkrankungen, Lappersdorf; <sup>2</sup>Pius Hospital Oldenburg, Klinik für Orthopädie und Spezielle Orthopädische Chirurgie, Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Oldenburg; <sup>3</sup>Patras University Hospital, Orthopädische Klinik, Patras; <sup>4</sup>Praxis für Radiologie, Frankfurt

**Einleitung:** Die verminderte Knochendichte aufgrund von Osteoporose und Osteomalazie sind signifikante Risikofaktoren für das Versagen einer Spondylodese und für Anschlussfrakturen im Bereich der elektiven Wirbelsäulenchirurgie. Ziele dieser Studie waren die Bewertung des 25 Hydroxyvitamin D Spiegels bei Patienten mit einem elektiven Wirbelsäuleneingriff und die Beantwortung der Frage ob Patienten mit degenerativen Wirbelsäulenerkrankung und Wirbelsäuleninstabilität eine Vitamin D Substitution brauchen.

**Methode:** Der 25 OH Vitamin D Spiegel in Serum wurde in drei orthopädischen Kliniken, in Deutschland und Griechenland, in den ersten 72 Stunden postoperativ bei Patienten bestimmt, die bei Wirbelsäuleninstabilität bzw. degenerativer Wirbelsäulenerkrankung mit einer Fusionsoperation behandelt wurden.

**Ergebnisse:** 369 Patienten (68.3 ± 15.4 Jahren) wurden zur elektiven Fusion aufgenommen. Der durchschnittliche 25-OH Vitamin D Wert betrug 19,44 ± 11,52 ng/mL (4-71,8 ng/mL). 228 (62.0%) Patienten wurden mit schwerem Vitamin D Mangel diagnostiziert und 87 (23.6%) wurden mit niedrigem Vitamin D Spiegel (20-30 ng/mL) diagnostiziert. Es gab keine signifikanten geschlechtsspezifischen Unterschiede sowie keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten der drei Kliniken.

**Diskussion:** Vitamin D Mangel ist sehr häufig bei Patienten mit degenerativen Wirbelsäulenerkrankung oder Wirbelsäuleninstabilität. Aus diesem Grund ist eine Vitamin D Wert Bestimmung und ggf. Substitution präoperativ erforderlich, so dass eine Verbesserung der Knochendichte und somit eine bessere Pedikelschraubenverankerung gewährt wird. Thema einer weiteren Studie sollte der Anfangspunkt der Vitamin D Substitution sein.

**Keywords:** Wirbelsäulendegeneration, Spondylodese, Vitamin D Mangel, Vitamin D

**Korrespondenzadresse:** Panagiotis Diaremes, Asklepios Orthopädische Klinik Lindenlohe, Abteilung für Wirbelsäulenerkrankungen, Lindenlohe 18, 92421 Schwandorf, Deutschland, E-Mail: diaremespan@gmail.com

## P 58 Sekundärer Hyperparathyreoidismus und erhöhter Knochenumbau bei Patienten mit 25(OH)-Vitamin D-Serumspiegeln $\geq 50$ nmol/l

Oliver Bock<sup>1</sup>, Susanne Pyttel<sup>1</sup>, Ute Dostmann<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Promedio+ - Integrierte Medizin, Labormedizin, Osteologie, Leipzig

**Einleitung:** Laborchemische Untersuchungen calcitroper Hormone werden z.Zt. nur im Falle des 25(OH)-Vitamin D (25(OH)D) und auch nur in bestimmten Indikationen empfohlen. Als Zielwert zur allgemeinen Sturz- und Frakturprävention wird derzeit in Deutschland ein 25(OH)D-Serumspiegel von  $\geq 50$  nmol/l empfohlen – vgl. auch DVO-Leitlinie 2014. Zielstellung der Studie: Untersuchung der Prävalenz eines sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT, PTH  $\geq 65$  ng/l) als Hinweis auf eine individuelle Vitamin D-Unterversorgung bei Patienten mit 25(OH)D  $\geq 50$  nmol/l sowie dessen Auswirkungen auf laborchemische Parameter des Knochenumbaus.

**Methode:** Von 7.253 Einsendungen im Jahr 2014 kamen alle 4.885 mit komplettem osteologischem Profil (inkl. 25(OH)D, 1,25(OH)2-D, PTH sowie Knochenumbau markern/BTM) zur Auswertung. Ausgeschlossen wurden 89 Proben von Patienten mit pHPT, Knochenmetastasen oder Dialyse sowie 124 weitere von Patienten < 20 Jahre bzw. mit unplausiblen Einzelmesswerten. Die Studie schloss insgesamt Datensätze von 4.672 Patienten ( $62,4 \pm 13,2$  Jahre; M 1619, F 3053) mit klinischen Risikofaktoren (CRF) für Osteoporose und Frakturen ein.

**Ergebnisse:** Einen definierten Vitamin D-Mangel (25(OH)D < 50 nmol/l) wiesen 55,6% aller Patienten auf. Die sHPT-Prävalenz in dieser Gruppe betrug 38,9%. Weitere 32,2% hatten 25(OH)D-Messwerte von 50-75 nmol/l, ein sHPT wurde bei 14,6% von ihnen festgestellt (bei weiteren 14,8% hoch-normale PTH-Serumspiegel von 50-65 ng/l). Diese Patienten waren durchschnittlich älter und wiesen tendenziell höhere Cystatin C-Serumkonzentrationen auf. Die Serumspiegel für Ostase und Osteocalcin sowie Desoxypyridinolin-Messwerte im Urin waren durchschnittlich um 20,9, 39,2 bzw. 11,05% höher als bei Patienten mit einem PTH < 50 ng/l.

**Diskussion:** Mit 29,4% ist der Anteil von Patienten mit 25(OH)D  $\geq 50$  nmol/l und dennoch gleichzeitig erhöhten bzw. hoch-normalen PTH-Serumspiegeln erheblich und tendenziell mit erhöhten Knochenumbau markern assoziiert. Die ausführliche Auswertung der Studie legt umfangreichere Laboruntersuchungen bei Patienten mit CRF für Osteoporose nahe – ebenso wie individuell angepasste, i.d.R. höhere therapeutische Zielwerte für die 25(OH)D-Serumspiegel. Internationale Expertenempfehlungen von  $\geq 75$  nmol/l werden diskutiert.

**Keywords:** Vitamin D, PTH, Knochenumbau marker, Osteoporose

**Korrespondenzadresse:** Oliver Bock, Promedio+ - Integrierte Medizin, Labormedizin, Osteologie, Deutscher Platz 5 d, 04103 Leipzig, Deutschland, E-Mail: ob@promedio.eu

## P 59 Osteologisches Labor – wie stabil sind unsere Parameter?

Susanne Pyttel<sup>1</sup>, Ute Dostmann<sup>1</sup>, Oliver Bock<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Promedio+ - Integrierte Medizin, Labormedizin, Osteologie, Leipzig

**Einleitung:** Laborchemische Untersuchungen sind essentieller Bestandteil der Osteoporosedagnostik. Sowohl Parameter der Basis- wie auch der erweiterten osteologischen Laboruntersuchungen unterliegen in unterschiedlicher Weise präanalytischen Fehlermöglichkeiten, die bei Nichtbeachtung zu erheblichen Fehlinterpretationen führen können. Insbesondere Lagerung und Transport können Messwerte mitunter deutlich beeinflussen. Primär sollten präanalytische Bedingungen optimiert werden. Im Einzelfall kann es sinnvoll sein, robustere Parameter zu wählen.

**Methode:** Zur Untersuchung der temperaturabhängigen Stabilität wurden jeweils 5-10 Serumproben für die Bestimmung folgender Parameter herangezogen: Calcium, anorganisches Phosphat, Cystatin C, 25(OH)D3, 1,25(OH)2-D3, Parathormon (PTH) sowie knochenspezifische Alkalische Phosphata-

se (BAP), Osteocalcin (OC) und Prokollagen 1-N-terminales Propeptid (P1NP). Das Probenmaterial wurde unter Raumtemperatur (RT) und vergleichend bei 2-8°C gelagert. Die Serumkonzentrationen wurden mit automatisierten immunochemischen bzw. photometrischen Testverfahren unter standardisierten Bedingungen zum Zeitpunkt 0 sowie nach 24, 48 und 96 Stunden gemessen.

**Ergebnisse:** PTH und OC waren bei RT-Lagerung innerhalb der ersten 24h nach Blutentnahme um durchschnittlich 27% bzw. 20,9% vermindert, nach 48h bereits um 53,9% bzw. 30,9% bezogen auf die Ausgangswerte verringert. Diese Verminderung fiel bei 2-8°C-Lagerung deutlich geringer aus (24h: PTH 7,9% und OC 3,9%, 48h: PTH 17,7% und OC 15,3%). BAP und P1NP zeigten sich nach 24h bzw. 48h unabhängig von der Lagerungstemperatur deutlich stabiler mit Schwankungen lediglich innerhalb der methodenspezifischen Variation. Anorganisches Phosphat hingegen verhielt sich umgekehrt und zeigte einen kontinuierlichen Anstieg mit zunehmender Lagerungszeit unter RT (24h: 6,9%, 48h: 11,7%), der bei 2-8°C geringer war (24h: 4,6%, 48h: 7,4%). Calcium, Cystatin C und 1,25(OH)2-D3 blieben unabhängig von der Lagerungstemperatur bis 96h konstant zum Ausgangswert - 25(OH)D3 lediglich bis 48h.

**Diskussion:** Calcium, Cystatin C, 25(OH)D3, 1,25(OH)2-D3, BAP und P1NP erwiesen sich über 48h als präanalytisch stabil. Die Stabilität von PTH und OC war hingegen deutlich von der Lagerungstemperatur abhängig. Eine hier durch mangelhafte Präanalytik verursachte Messwertabnahme von 20-50% innerhalb der ersten 24-48h ist für die osteologische Diagnostik nicht hinnehmbar, demzufolge die Einhaltung der präanalytischen Anforderungen unabdingbar. Mit BAP und P1NP stehen für die Knochenformation alternativ zum OC aber auch präanalytisch deutlich robustere Parameter zur Verfügung.

**Keywords:** osteologisches Labor, Vitamin D, Kalzium

**Korrespondenzadresse:** Susanne Pyttel, Promedio+ - Integrierte Medizin, Labormedizin, Osteologie, Deutscher Platz 5 d, 04103 Leipzig, Deutschland, E-Mail: sp@promedio.eu

## P 60 Bedeutung des Vitamin D Mangels bei Patienten einer städtischen allgemeinmedizinischen Praxis

Nadja Klein<sup>1</sup>, Michael Leistner<sup>1,2</sup>, Michael Jansky<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Allgemeinmedizin;

<sup>2</sup>MEDICI WIESBADEN Dres. med. Leistner, Wilk, Köhler, Wiesbaden

**Einleitung:** Die Rolle von Vitamin D Mangel für die Entstehung chronischer Erkrankungen war in den letzten Jahren zunehmend Thema medizinischer Forschung. Gerade der Allgemeinmedizin kommt dabei eine große Bedeutung in der Prävention, Diagnostik und Therapie zu.

**Methode:** In einer großen allgemeinmedizinischen Praxis im Rhein-Main Gebiet wurde der Vitamin D Status von 1248 Patienten, die von April 2009 bis Oktober 2013 mindestens eine Vitamin D Bestimmung in der Praxis bekommen hatten, evaluiert. Bei mehreren Werten wurde ein Mittelwert gebildet. Mittels Patientenakte wurde erhoben, ob chronische Erkrankungen, wie u.a. Diabetes mellitus, Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Schlaganfälle, Asthma/COPD, maligne Neoplasien oder Depressionen vorlagen. Mittels statistischer Tests mit spss wurde untersucht, ob sich Zusammenhänge zum Vitamin D Spiegel ergaben.

**Ergebnisse:** Die Geschlechterverteilung der Stichprobe betrug 38% männliche und 62% weibliche Patienten. Daraus lässt sich schließen, dass bei Männern weniger häufig der Vitamin D Wert bestimmt wurde. Ein Grund hierfür könnte u.a. sein, dass Frauen im Rahmen des Osteoporoscreenings häufiger erfasst wurden. Die Mehrheit der Patienten (79,6%) hatte mangelhafte Vitamin D Spiegel unter 30 ng/ml. Es ergaben sich Hinweise darauf, dass ältere Menschen und Männer für einen Vitamin D Mangel gefährdeter waren. Auch mit Vitamin D supplementierte Personen hatten häufiger einen Vitamin D Mangel, gleichzeitig hatten diese Personen eher einen Diabetes mellitus. Gründe für die niedrigeren Werte unter Supplementierung könnten eine mangelnde

Compliance seitens der Patienten, als auch eine unzureichende Supplementierung bzw. unvorteilhafte Darreichungsform sein. Patienten nach TIA/Schlaganfall hatten ebenfalls geringere Vitamin D Spiegel als Nicht-Betroffene. Interessanterweise schienen Allergiker höhere Vitamin D Werte zu haben als Nicht-Allergiker.

**Diskussion:** Es besteht noch erheblicher Bedarf an Studien, was den Kausalzusammenhang zwischen Vitamin Mangel und Folgeerkrankungen betrifft. Jedoch zeigt die hohe Prävalenz des Vitamin D Mangels bei allgemeinmedizinischen Patienten, das große Interventionspotenzial der Hausärzte, möglichst früh einen Vitamin D Mangel zu diagnostizieren und damit präventiv tätig zu

werden. Die Tatsache, dass supplementierte Personen geringere Vitamin D Spiegel hatten, unterstreicht die Wichtigkeit häufigerer Spiegel-Kontrollen um die Therapie gegebenenfalls anzupassen und damit erst effektiv zu machen. Hierfür wäre es sinnvoll, die Vitamin D Spiegel Bestimmung in den Leistungskatalog der GKV aufzunehmen.

**Keywords:** Vitamin D, Vitamin D Mangel

**Korrespondenzadresse:** Nadja Klein, UNIVERSITÄTSMEDIZIN der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Allgemeinmedizin, Pulverturm 13, 55101 Mainz, Deutschland, E-Mail: nadja.klein@online.de



## Schlüsselwörter

- 3D-Drucker, 3D-Rekonstruktion P 17  
 3D-in vitro-Modell P 32  
 acoustic impedance V 5.4  
 acoustic microscopy V 1.6, V 5.4  
 Adipozyten V 4.2  
 älterer Mensch V 1.5, P 28  
 alkalische Phosphatase, alkaline phosphatase V 3.7, P 24, P 39  
 Alterstraumatologie V 3.6  
 Anisotropie P 25  
 Antidepressiva P 16  
 Awareness P 13, P 14  
 Beta-Crosslaps P 09  
 Biomechanik P 12  
 Bisphosphonate, bisphosphonates V 2.2, V 2.7, V 5.1  
 BMAD (Bone Mineral Apparent Density) P 22  
 BMP-7 V 1.3  
 bone biopsy V 1.1  
 BoneXper P 20  
 burn injury V 2.9  
 Calcitonin P 47  
 Calciumphosphat V 3.6  
 Care network P 31, P 33  
 CGRP P 44, P 47  
 chemical imaging V 1.6  
 Cinacalcet P 05  
 CKD P 03  
 Computed tomography, Synchrotron Computer Tomography V 1.6, V 1.8, V 5.4, P 21  
 coarthrosis P 24  
 Crohn's disease P 04  
 Denosumab V 2.7, P 05  
 Dentine matrix protein 1 P 45  
 Depression P 16  
 DXA, DEXA V 3.7, V 5.3, P 11, P 19, P 21, P 22, P 37, P 39, P 41  
 diastolic function V 1.4  
 diphtheria toxin P 45  
 Docetaxel P 38  
 elastic properties V 5.4  
 elektromagnetische Osteotherapie P 51  
 Elektrostimulation P 07, P 42  
 Endoprothetik P 23  
 Endothelzellen V 4.5  
 Epidemiologie P 30  
 Eplerenone P 35  
 Ernährung P 50  
 Expressionsanalyse P 40  
 Extrazellulärmatrix P 52  
 FACS P 18  
 Fettgewebe V 1.3  
 FGF23-produzierender Tumor P 06  
 Fibronectin V 3.1, V 4.1, V 4.5  
 Fracture liaison service P 31, P 33  
 Fragilitätsfraktur, fragility fracture V 3.6, P 31  
 Frailty P 08, P 10  
 Fraktur(en), fracture(s) P 12, P 24, P 33, P 36, P 41  
 Fractures, non-invasive treatment of V 4.3  
 Frakturen, multiple P 06  
 Frakturen, osteoporotische V 2.5, P 26  
 Frakturheilung P 32  
 Frakturinzidenz P 26  
 Frakturrisiko, fracture risk predictors V 1.2, V 5.1  
 FRAX® P 19  
 Gentherapie V 1.3  
 geometric morphometrics P 46  
 Geriatrie P 19  
 Handkraft V 1.5  
 hepatische Osteodystrophie V 4.1  
 Herztransplantation V 2.2  
 Hüftfraktur(en) P 27, P 30  
 Hüftkopfnekrose P 51  
 Hüftprothese P 23  
 Hyperkalziämie P 05  
 Hypoparathyroidismus P 37  
 hyperparathyroidism, primary V 1.4, P 35  
 Hypophosphatasie V 3.7  
 Hypovitaminosis D P 55, P 56  
 Ibandronat P 38  
 Iliosakralgelenk P 48  
 in vitro P 52  
 in vivo cell ablation P 45  
 incidence V 2.1  
 inflammation P 47  
 Integrin V 3.1, V 4.1  
 Kalzifizierung P 03, P 40  
 Kalzium P 49, P 59  
 Kleinwuchs P 22  
 Knochendefekt V 1.3, V 3.6  
 Knochendichte, bone mineral density V 1.8, V 2.2, V 3.7, V 5.2, V 5.3, V 5.4, P 01, P 02, P 23, P 38, P 39  
 Knochenhistologie P 09  
 Knochenmark P 18  
 Knochenmetastasen, bone metastases P 53, P 56  
 Knochen-Mikroarchitektur, bone micro architecture V 1.2, V 5.2  
 Knochenregeneration, bone regeneration V 1.3, V 4.3, P 42  
 Knochenstanze P 34  
 Knochenstoffwechsel P 50  
 Knochenumbaumarker, bone turnover V 1.4, V 2.8, V 2.9, P 35, P 54, P 58  
 KO mice P 46  
 kortikaler Knochen, cortical bone, cortical porosity V 1.8, V 5.4, P 25  
 Kypoplastie V 2.3, P 15, P 28, P 29  
 Leberfibrose V 3.4  
 left ventricular stiffening V 1.4  
 Lipopolysaccharide P 47  
 LIPUS V 4.3  
 Makrophagen P 44  
 Mastozytose P 34  
 Mastozytose, systemische P 09  
 mechanosensation V 4.3  
 mesenchymale Stammzellen V 3.3  
 Metallionen, Metallpartikel P 52  
 Metastasierung, metastatic bone disease V 2.4, V 3.3, V 4.5  
 microRNA, miRNA V 2.4, P 03, P 40  
 Mikro-CT V 5.1  
 Mineralisierung P 03  
 mineralocorticoid receptor P 35  
 Mineralstoffwechsel P 40  
 Mortalität P 27  
 multiples Myelom P 56  
 Niereninsuffizienz, chronische P 40  
 oncology V 2.7  
 os femoris P 24  
 osteoarthritis assessment V 1.2  
 Osteoblast(en) V 3.1, V 3.2, V 3.4, V 4.1, V 4.2, P 42, P 44, P 52  
 osteoclasts V 3.5  
 osteocyte P 45  
 Osteogenese P 18  
 Osteoimmunologie P 44, P 47  
 osteologisches Labor P 59  
 Osteolyse, osteolysis V 2.4, P 52  
 Osteomalazie V 3.5  
 Osteomalazie, Hypophosphatämische P 06  
 Osteon V 1.6  
 Osteonecrosis, osteonecrosis of the jaw V 2.7, P 24  
 Osteopetrosis, osteopetromalacia V 1.1  
 Osteoporose, osteoporosis V 2.1, V 2.7, V 2.8, V 5.1, P 04, P 12, P 13, P 14, P 15, P 16, P 17, P 18, P 31, P 33, P 58  
 Osteoporose-Diagnostik, Patientenbereitschaft P 14  
 Osteoporose, postmenopausale V 2.6  
 Osteoporose, Risikofaktoren P 14  
 Osteoporose, Schwangerschafts-P 11  
 Osteoporose, sekundäre P 05  
 Osteoporose, systemische V 2.5  
 Osteoporose, Therapie P 11, P 19, P 30  
 Osteoporose, Therapiebereitschaft P 13  
 Osteoporose, therapierefraktäre P 34  
 osteoporosis assessment V 1.2  
 osteoporosis, juvenile/young V 1.7  
 osteoporosis, premenopausal V 1.7  
 Osteoprotegerin P 24  
 Osteoprotektion P 38  
 Osteosarcopenia P 10  
 Osteosynthese V 3.6  
 Parathormon, parathyroid hormone P 24, P 36  
 Parathyreoideakarzinom P 05  
 periartikuläre Demineralisation P 20  
 peripheral cortical bone ultrasound V 5.3  
 polarized Raman spectroscopy V 1.6  
 Proliferation P 18  
 prostate cancer V 4.4  
 Protonenpumpen-Inhibitoren P 27  
 Pseudarthrose P 36  
 PTH V 2.8, P 58  
 Referenzwerte P 20  
 Register V 1.7  
 renale Osteodystrophie P 40  
 Rheumatoide Arthritis V 2.5, V 2.6  
 Rho GTPasen cdc42 und rac1 V 4.2  
 Röhrenknochen P 36  
 Sarcopenic Obesity P 07  
 Sarkopenie, sarcopenia V 1.5, P 07, P 08, P 10

- Sarkopenie, Testverfahren P 08  
 Säure-Basen-Haushalt P 50  
 Schallgeschwindigkeit P 25  
 Sclerostin P 01, P 46  
 SCP-1 cells P 04  
 Sekundärprävention, secondary prevention P 31, P 33  
 Silikon P 29  
 Silver-Russel-Syndrom P 22  
 skeletal rare disease V 1.1  
 sling therapy P 12  
 SOST P 46  
 spatial Resolution V 1.8  
 Spondylodese P 57
- sRANKL P 24  
 Stammzellen, Stammzellnische V 3.3, P 18  
 Sternumfraktur P 15  
 Structural analysis V 1.6  
 Stürze P 41
- TBS V 5.2, P 02, P 37  
 Teriparatid P 11  
 textur algorithms V 1.2  
 Training V 1.5  
 Transdifferenzierung V 4.2  
 TROP2 V 3.5
- Ultraschall P 25
- Versorgungsforschung P 41  
 Vitamin D V 2.8, P 49, P 53, P 57, P 58, P 59, P 60  
 Vitamin D Mangel, vitamin D deficiency P 55, P 57, P 60  
 Vitamin D, pregnancy P 54  
 Vitamin D receptor P 53  
 Vitamin D, Serum P 54  
 Vitamin K2 P 49
- Wirbelkörper P 18  
 Wirbelkörperfraktur, vertebral fracture V 2.1, V 5.1, V 5.3, P 28  
 Wirbelkörperfrakturen, Altersabhängigkeit/vertebral fractures, age dependance V 2.1  
 Wirbelkörperfrakturen, osteoporotische V 2.3, P 29  
 Wirbelsäulendegeneration P 57  
 WNT receptors, Wnt signaling, WNT5A V 2.4, V 4.4

## Autoren

- Abendroth, Klaus P 30  
 Ahle, Tina V 2.2  
 Al-Jazzar, Ahmed P 45  
 Altrock, Eva V 3.4, V 4.1  
 Amling, Michael V 1.1, V 5.1  
 Amrein, Karin P 37  
 Andresen, Reimer P 12, P 36  
 Aszodi, Attila V 3.6  
 Augat, Peter P 38, V 1.3
- Bader, Rainer P 42, P 51, P 52  
 Baierl, Andreas V 2.9  
 Barkmann, Reinhard V 1.8, V 5.4, P 25  
 Barvencik, Florian V 1.1  
 Bauer, Jürgen P 10  
 Bebenek, Michael P 07  
 Beil, Timo V 1.1  
 Bellido, Teresita P 45  
 Bertsch, Thomas P 10  
 Betz, Oliver V 1.3  
 Betz, Volker V 1.3  
 Biberthaler, Peter P 31  
 Blaschke, Martina P 04  
 Bleeck, Joachim V 2.3  
 Bock, Oliver V 2.8, P 58, P 59  
 Böcker, Wolfgang V 3.6, P 13, P 14  
 Bode, Monika P 16  
 Bollheimer, Cornelius Leo P 07  
 Bookstein, Fred L. P 46  
 Bornemann, Rahel P 29, P 48  
 Böttcher, Joachim P 20  
 Brandstätter, Walter P 05, P 11, P 22  
 Brandtner, Christian V 2.7  
 Browne, Andrew V 4.4  
 Brozek, Wolfgang P 27  
 Burger, Christof P 18  
 Busse, Björn V 5.1  
 Buttgerit, Frank P 32
- Chen, Yunzhao P 53  
 Christodoulou, Evangelos P 57  
 Clar, Heimo P 39, P 40  
 Classen, Katharina V 2.2  
 Clausen-Schaumann, Hauke V 3.5  
 Cortis, Julia P 04  
 Crazzolar, Roman V 1.1
- Damm, Timo V 1.8  
 Dauben, Thomas Josef P 42  
 Dauschies, Melanie V 5.4, P 25  
 Defer, Alexander V 1.7, P 30  
 Diaremes, Panagiotis P 57  
 Dimai, Hans Peter V 1.2, V 1.4, V 2.7, P 27, P 35, P 37  
 Dinevski, Andrea P 49  
 Diot, Gerald P 17
- Dobsak, Toni P 46  
 Dostmann, Ute V 2.8, P 58, P 59  
 Drey, Michael P 10  
 Dunstan, Colin P 53
- Eidner, Thorsten V 2.5, V 2.6  
 Ellenrieder, Martin P 51  
 Eller, Kathrin P 03  
 Engelke, Klaus P 07  
 Englmeier, Karl-Heinz P 17  
 Erlacher, Ludwig P 19  
 Erler, Susanne V 2.5
- Fahrleitner-Pammer, Astrid V 1.2, V 1.4, V 5.2, P 35, P 37  
 Fenzl, Karl H. P 19  
 Feyen, Ines P 06  
 Folger, Claudia P 05, P 11, P 22  
 Fong-Yee, Colette P 53  
 Freiburger, Ellen P 07
- Gaber, Timo P 32  
 Gabriel, Michael P 05, P 11, P 22  
 Ganzlin, Arite P 51  
 Gao, Mingxuan P 53  
 Gasser, Andreas P 45  
 Gasser, Rudolf V 2.7  
 Gazis, Katharina P 38  
 Gehlen, Martin P 34  
 Genest, Franca V 1.5, V 3.7  
 Ghiassi, Mohsen P 15, P 28  
 Glüer, Claus-Christian V 1.8, P 25  
 Göbel, Andy V 4.4  
 Götz, Werner P 18  
 Gravius, Sascha P 18  
 Gruber, Reinhard V 2.7, P 46  
 Grünherz, Lisanne V 3.5  
 Gunßer, Jan-Christoph P 24
- Haddouti, El-Mustapha P 18  
 Hans, Didier V 5.2  
 Hansmann, Doris P 52  
 Hartwig, Erich V 2.3  
 Haschka, Judith V 5.2, P 01, P 02  
 Hatzl, Margit P 05, P 11, P 22  
 Heidenau, Frank V 3.6  
 Hellmich, Maya P 06, P 09  
 Hennenlotter, Jörg V 3.3  
 Hermann, Regina P 24  
 Hesse, Bernhard V 1.6  
 Hesse, Eric V 2.4, P 45  
 Hinz, Christian P 34  
 Hladuvka, Jiri V 1.2  
 Hofbauer, Lorenz C. V 4.4  
 Hoff, Paula P 32  
 Hoffmann, Christine V 4.2
- Horas, Konstantin P 53, P 56  
 Huber, Helmut P 05, P 11, P 22
- Iori, Gianluca V 5.4  
 Ivanovic, Nikola P 21  
 Jablonski, Heidrun P 44, P 47
- Jäger, Marcus P 44, P 47  
 Jakob, Franz V 1.5, V 3.2, V 3.3, V 3.7, V 4.4, V 4.5, P 39  
 Jakob, Marcel P 33  
 Jansen, Tom Rainer P 29, P 48  
 Jansky, Michael P 08, P 60  
 Jansson, Volkmar V 1.3  
 Javaheri, Behzad P 45  
 Jonitz-Heincke, Anika P 42, P 51, P 52
- Kadow-Romacker, Anke V 4.3  
 Kafchitsas, Konstantinos P 57  
 Kaider, Alexandra V 5.2  
 Kammerlander, Christian V 3.6, P 13, P 14  
 Kauther, Max Daniel P 47  
 Kawelke, Nina V 3.1, V 4.1  
 Kemmler, Wolfgang P 07  
 Keppler, Alexander V 3.6  
 Kern, Martin P 37  
 Khan, M.F. P 57  
 Kilappa, Vantte V 5.4  
 Kirchhof, Kristin V 3.5  
 Kirsch, Alexander P 03  
 Klaushofer, Klaus P 27  
 Klein, Nadja P 08, P 60  
 Klinger, Markus P 05, P 11, P 22  
 Knaus, Petra V 4.3  
 Koch, Erich V 2.3  
 Kocijan, Roland V 2.9, V 5.2, P 01, P 02  
 Koepp, Regine P 04  
 Koeppen, Veronika Astrid V 1.7, P 31  
 Kolbow, Kristina P 23  
 Komrakova, Marina P 04  
 Kovacheva, Spaska P 21  
 Kraenzlin, Claude P 33  
 Kraenzlin, Marius P 33  
 Krause, Matthias V 5.1  
 Kreikemeyer, Bernd P 42  
 Kretzer, Jan Phillipe P 52  
 Krüger, Simone P 52  
 Kuhn, Volker P 21  
 Kundt, Günther P 12  
 Kungler, Evelyn P 33  
 Kunz, Johanna P 26  
 Kurth, Andreas P 38, P 55, P 56
- Lang, Annemarie P 32  
 Lange, Uwe V 2.2  
 Laugier, P. V 5.3  
 Lazarescu, Ana Doina P 34  
 Lazovic, Djordje P 23  
 Leber, Bettina P 03  
 Le Blanc, Solange V 3.2  
 Lehmann, Gabriele V 2.5, V 2.6, P 20, P 26  
 Leistner, Michael P 08, P 60  
 Leithner, Andreas P 39, P 40  
 Lemesch, Sandra P 03  
 Lempert, Uta P 50  
 Lian, Jane V 2.4  
 Ljuhar, Davul V 1.2  
 Ljuhar, Richard V 1.2  
 Luksche, Nicole V 1.5  
 Lupp, Amelie P 24
- Machens, Hans-Günther V 3.5  
 Maier, Anna P 34  
 Maier, Gerrit P 23, P 55, P 56, P 57  
 Marterer, Christina P 01  
 Masic, Admir V 1.6  
 Matzaroglou, Charalampos P 57  
 Maus, Uwe P 23, P 55, P 56, P 57  
 Meier, Christian P 33  
 Milachowski, Klaus A. P 17  
 Minne, Helmut W. P 34  
 Minonzio, J. G. V 5.3  
 Mittelmeier, Wolfram P 51  
 Mittlmeier, Thomas V 2.1  
 Möhrke, Werner P 30  
 Müller, Anja P 38  
 Müller, Helmut P 03  
 Müller, Peter V 1.3  
 Müller, Ralph P 38  
 Muschitz, Christian V 2.7, V 2.9, V 5.2, P 01, P 02  
 Muschitz, Gabriela Katharina V 2.9, P 02
- Nakchbandi, Inaam V 3.1, V 3.3, V 3.4, V 4.1, V 4.2, V 4.5  
 Neuerburg, Carl V 3.6, P 13, P 14  
 Nolte, Rick P 53  
 Norman, Benjamin V 1.2
- Obermayer-Pietsch, Barbara P 03, P 37, P 39, P 40  
 Oelzner, Peter V 2.5, V 2.6, P 20
- Pahr, Dieter V 5.2  
 Peña, Jaime V 1.8  
 Peters, Klaus M. P 16  
 Petersen, Arne V 2.3  
 Pfeifer, Michael P 34



- Pfeiffenberger, Moritz P 32  
 Pfeil, Alexander P 20, P 26  
 Pflugmacher, Robert P 18, P 29, P 48  
 Pieber, Thomas P 37  
 Pietschmann, Peter V 2.9, P 01, P 02  
 Pilz, Stefan V 1.4, P 35  
 Pitsillides, Andrew P 45  
 Polster, Bianca P 19  
 Ponomarev, Igor P 32  
 Prein, Carina V 3.5  
 Pumberger, M. V 5.3  
 Püschel, Klaus V 5.1  
 Puts, Regina V 4.3  
 Putzier, M. V 5.3  
 Pyttel, Susanne V 2.8, P 58, P 59
- Rachner, Tilman D. V 4.4  
 Radmer, Sebastian P 36  
 Rammelt, Stefan V 1.3  
 Randau, Thomas P 18  
 Rapp, Kilian P 41  
 Rath, Thomas V 2.9  
 Rau, Katrin V 3.1, V 4.2  
 Raum, Kay V 1.6, V 4.3, V 5.3, V 5.4  
 Rauner, Martina V 4.4  
 Recheis, Wolfgang P 21  
 Reichardt, Berthold P 27  
 Reinhold, Stefan V 1.8  
 Rekasi, Heike P 44  
 Renner, Wilfried P 39, P 40  
 Renz, Diane P 20  
 Resch, Heinrich V 2.9, V 5.2, P 01, P 02  
 Rharbarnia, Arastoo P 01
- Rikeit, Paul V 4.3  
 Rommelspacher, Yorck P 29, P 48  
 Rosenkranz, Alexander P 03  
 Rosin, Tom V 1.3  
 Rossnagl, Stephanie V 3.3, V 3.4, V 4.5  
 Roth, Andreas P 24  
 Ruschke, Karen V 4.3
- Saito, Hiroaki P 45  
 Santler, Gert V 2.7  
 Scharla, Stephan P 50  
 Scharla, Stephanie P 50  
 Schieker, Matthias V 3.6, P 04, P 13, P 14  
 Schildberg, Frank P 18  
 Schilling, Arndt V 3.5  
 Schilling, Tatjana V 3.2  
 Schinke, Thorsten V 1.1  
 Schlagkamp, Marina P 47  
 Schmidmaier, Ralf P 10  
 Schmidt, Arnd P 15, P 28  
 Schneider, Johannes V 5.3, V 5.4  
 Schneider, Michael V 1.5  
 Schober, Hans-Christof V 2.1, P 12, P 36  
 Schröder, Guido P 12  
 Schröder, Mark P 52  
 Schrof, Susanne V 1.6  
 Schulte, Friederike A. P 49  
 Schulz, Ansgar V 1.1  
 Schütz, Roman V 1.6  
 Schütze, Norbert V 3.2  
 Schwabe, Antje V 2.5, V 2.6  
 Schwabegger, Elisabeth V 2.9  
 Schwarz-Eywill, Michael P 34  
 Schwarze, Uwe Yacine P 46
- Schweighofer, Natascha P 03  
 Schwetz, Verena P 37  
 Scudamore, Cheryl P 45  
 Seefried, Lothar V 1.5, V 3.7  
 Seibel, Markus P 53  
 Seifert-Klauss, Vanadin V 1.7, P 31  
 Sens, Carla V 3.1, V 3.4, V 4.1, V 4.2  
 Sieber, Cornel P 07, P 10  
 Siggelkow, Heide P 04  
 Simann, Meike V 3.2  
 Simon, Stefan P 16  
 Stadlbauer, Vanessa P 03  
 Stein, Gary S. V 2.4  
 Stein, Janet L. V 2.4  
 Stenzl, Arnulf V 3.3  
 Strube, P. V 5.3  
 Stumpf, Ulla P 13, P 14, P 38  
 Suhm, Norbert P 33  
 Svejda, Bernhard V 2.7, P 54  
 Svejda, Ch. V 2.7  
 Symvoulidis, Patros P 17
- Taipaleenmäki, Hanna V 2.4, P 45  
 Teschler, Marc P 07  
 Thiele, Stefanie V 4.4  
 Thodberg, Hans Henrik P 20  
 Thomasser, Nicole P 13, P 14  
 Todenhöfer, Tilman V 3.3  
 Tomaschitz, Andreas V 1.4, P 35  
 Trummer, Christian P 37  
 Trummer, Olivia P 39, P 40
- Ulbing, Matthias P 03  
 Utzschneider, Sandra P 52
- van Wijnen, Andre V 2.4  
 Varga, Peter V 1.6, V 5.4  
 Verheyen, Nicolas V 1.4, P 35  
 vom Scheidt, Annika V 5.1  
 von Au, Anja V 4.1  
 von Stengel, Simon P 07
- Warnecke, Katja P 09  
 Warnkross, Helga P 39, P 40  
 Wedemeyer, Christian P 47  
 Weinberg, Christiane V 2.8  
 Weiß, Juliane P 26  
 Weissenfels, Anja P 07  
 Wendig, Detlef P 12  
 Werner, Mathias P 34  
 Westerburg, Karl-Wilhelm P 17  
 Westphal, Ines V 3.6  
 Westphal, Thomas V 2.1  
 Wilk, Tim V 2.1  
 Winkler, Thomas V 3.5  
 Wirtz, Dieter Christian P 18, P 29, P 48  
 Wolf, Gunter V 2.5, V 2.6, P 20  
 Wolf, Matthias P 39, P 40  
 Wollny, Mathias V 2.3  
 Würfel, Carina V 4.2
- Zaatreh, Sarah P 51  
 Zheng, Yu P 53  
 Zhou, Hong P 53  
 Ziebart, Josefin P 42, P 51, P 52  
 Zippelius, T. V 5.3  
 Zustin, Jozef V 1.1, V 3.5  
 Zwerina, Jochen P 27  
 Zwettler, Elisabeth P 27  
 Zwipp, Hans V 1.3