

OSTEOLOGIE 2017

23.-25. MÄRZ 2017 . ERLANGEN

ABSTRACTS

JAHRESKONGRESS



Dachverband Osteologie e.V.

SCHWERPUNKTTHEMEN

Sarkopenie – Osteoporose – Osteosarkopenie
Formation – Regeneration – Degeneration
Interface – Knochen – Krebs
Care for Rare – Benefit für alle

VERANSTALTER



OSTAK
OSTEOLOGIE AKADEMIE

KONGRESSPRÄSIDENTEN

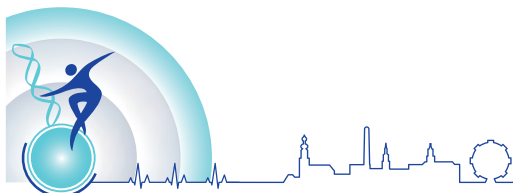
Prof. Dr. med. Franz Jakob
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
Lehrstuhl für Orthopädie
Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung
und Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus
Brettreichstraße 11, 97074 Würzburg

Prof. Dr. med. Cornel Sieber
Institut für Biomedizin des Alterns
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Kobergerstraße 60, 90408 Nürnberg &
Klinik für Allgemeine Innere Medizin und Geriatrie,
Krankenhaus Barmherzige Brüder Regensburg

TAGUNGSORT

Heinrich-Lades-Halle,
Rathausplatz 1, 91052 Erlangen

BETEILIGTE MITGLIEDSGESELLSCHAFTEN



Inhalt

Vorträge

1. Poster-Gala I

- V 1.1 Untersuchung von selektiven Androgenrezeptor-Modulatoren (SARMs) im Tier-Modell der Osteoporose A 4
- V 1.2 The association between QUS-based bone quality and atherosclerosis..... A 4
- V 1.3 The role of the oxidative burst in bone remodeling during chronic inflammation A 5
- V 1.4 Geroderma osteodysplastica – Klinik, Mutationsspektrum und Knochenfragilität durch Osteozytendefekt und kortikale Porosität A 5
- V 1.5 Age-specific thresholds for sufficient 25(OH)-vitamin D serum levels in patients with clinical risk factors for osteoporosis and fractures A 5
- V 1.6 Einfluss von Ganzkörper-Elektrostimulation auf muskuläre und kardiometabolische Größen bei selbstständig lebenden Frauen 70+ mit Sarcopenic Obesity..... A 6
- V 1.7 Determinants of bone mineral density in primary hyperparathyroidism: the Eplerone in Primary Hyperparathyroidism (EPATH) trial A 7
- V 1.8 Structural patterns portend bone fragility in radii and tibiae in relation to osteodensitometry: a high-resolution qCT study in 385 individuals..... A 7
- V 1.9 Prävalenz von Sarkopenie und Sarcopenic Obesity bei selbstständig lebenden Männern 70+ unter Anwendung unterschiedlicher anerkannter Definitionen..... A 7
- V 1.10 The role of galectin-3 in bone homeostasis A 7

2. Poster-Gala II

- V 2.1 GP130-gesteuerte Zell-Zell-Interaktionen in der MSC-Monocyt-CoKultur..... A 8
- V 2.2 Vertebral fracture discrimination for QCT, HR-QCT, and CTXA based DXA A 8
- V 2.3 Osteoporose, osteoporotische Frakturen und Indikation zur spezifischen osteologischen Therapie bei Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis A 9
- V 2.4 Einfluss des Lipoxigenase-Inhibitors Baicalein auf den Muskel in ovariectomierten Ratten..... A 9
- V 2.5 Ballonsakroplastie, Radiofrequenzsakroplastie, Vertebrosakroplastie und Zementsakroplastie zur Behandlung von Insuffizienzfrakturen – welche Methode?..... A 10
- V 2.6 Subtrochantäre, diaphysäre Femur-Frakturen bei Hypophosphatasie A 10
- V 2.7 Einfluss eines 1x wöchentlichen Osteoporose-Trainings auf die Plasma-Myostatin-Spiegel, Parameter des Sturzassessments und die Knochen-dichte A 11
- V 2.8 Frakturheilungsstörungen werden im murinen Tiermodell zum Teil durch eine schwere Trauma-Hämorrhagie ausgelöst..... A 11
- V 2.9 Vitamin D and health care costs: results from the population-based Study of Health in Pomerania A 12
- V 2.10 Trainingshäufigkeit als Schlüsselparameter erfolgreicher Sportprogramme bei Osteoporose A 12

3. Young Investigator Osteologie Symposium (YIOSS) der DAdorW

- V 3.1 Global knockout of the thyroid hormone transporter Mct8 distinctly affects trabecular vs. cortical bone A 13
- V 3.2 RANKL-Inhibition im Tiermodell durch Virus-Like Particles (VLP) vermittelte siRNA-Transfektion A 13
- V 3.3 Role of osteoblast- vs. osteocyte-derived Dickkopf-1 in glucocorticoid-induced bone loss..... A 14
- V 3.4 Einfluss des Lipoxigenase-Inhibitors Baicalein auf den Muskel in ovariectomierten Ratten..... A 14
- V 3.5 Die Modifikation von Stromazellen im Knochenmark beeinflusst die Tumorzelleinnistung und kann als Marker für diese verwendet werden A 14

- V 3.6 Myelodysplasia in mice is associated with low bone mineralization and high levels of FGF-23..... A 15
- V 3.7 A new method for the quantitative analysis of hand muscle volume in patients with rheumatoid arthritis..... A 15

4. Forum Junge Wissenschaft der DGO

- V 4.1 Interaktionen intrazellulärer Signale in mesenchymalen Stromazellen entscheiden über dessen Differenzierung zu Adipozyten oder Osteoblasten..... A 16
- V 4.2 MicroRNAs are correlated to bone microstructure and histomorphometry in patients with idiopathic and postmenopausal osteoporosis A 16
- V 4.3 Effektivität verschiedener Trainingsmodalitäten bei muskulären Defiziten im Alter A 17
- V 4.4 Sclerostin blockade and zoledronic acid improve bone mass and strength in mice with exogenous hyperthyroidism A 17
- V 4.5 Magnetresonanzbildgebung und Spektroskopie zur Visualisierung der Muskelmorphologie und Quantifizierung von intramuskulärem Fett bei Sarkopenie A 18

Poster

1. Klinik und Therapie der Osteoporose / Muskel-Knochen-Interaktion

- P 01 Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser: Ist die Umsetzung der Osteoporosetherapie in einem Fracture Liaison Service wirklich gesichert? ... A 19
- P 02 Establishment of a large sector-spanning Fracture Liaison Service in Germany..... A 19
- P 03 Veränderungen physischer Leistungsparameter unter medikamentöser Osteoporosetherapie..... A 19
- P 04 Rebound-assoziiierter Knochenmineralverlust nach Aussetzen der Langzeitanwendung von Denosumab macht den Zugewinn an der Hüfte über 10 Jahre innerhalb von 12 Monaten zunichte A 20
- P 05 Shared-decision-making und Persistenz in der Osteoporosetherapie – eine prospektive, explorative Studie A 20
- P 06 No-dose screening of osteoporosis in the context of an Iodine contrast agent..... A 21
- P 07 T-Bone Studie: Vergleich unterschiedlicher Trainingsmethoden bei Osteopenie A 21
- P 08 Schwangerschaftsassozierte Osteoporose – Rehabilitation in einer spezialisierten Fachklinik..... A 22
- P 09 Niedrigenergiefrakturen beim Mann als Ausdruck einer sekundären Osteoporose..... A 22
- P 10 Improvement of muscle tissue properties in ovariectomized rats undergoing anti-osteoporosis therapies..... A 23
- P 11 Biomechanik der osteoporotischen Wirbelsäule, Schmerzen und Trainingsprinzipien A 23

2. Klinik und Therapie der Sarkopenie/ Seltene Erkrankungen

- P 12 Cushing Syndrome: A model for sarcopenic obesity? A 24
- P 13 Körperliche Aktivität, Sport und körperliches Training als Prädiktoren von Sarkopenie und Sarcopenic Obesity bei Männern 70+ A 25
- P 14 Motivationsfähigkeit älterer Männer für Sarkopenie-bezogene Trainingsinterventionen..... A 25
- P 15 Einfluss der gewebe-spezifischen Alkalischen Phosphatase auf die myogene Differenzierung in vitro A 26
- P 16 RIBBING-Syndrom – eine Sonderform des Camurati-Engelmann-Syndroms..... A 26

- P 17 High prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone marrow oedema syndrome of the foot and ankle: Data from a single center analysis..... A 26
- P 18 Chronose mit zwei skelettalen Verlaufsformen A 27
- P 19 Osteomalazie als Ursache einer Immobilisierung bei Fibromyalgie-syndrom A 27
- P 20 Therapie-Versuche beim Camurati-Engelmann-Syndrom (CES) A 28
- P 21 Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO), SAPHO-Syndrom A 28
- P 22 Detektion eines FGF-23-produzierenden mesenchymalen Tumors durch konventionelle Skelettszintigraphie – Odyssee einer Patientin A 29
- 3. Grundlagenforschung/Präklinik und Translation**
- P 23 Introducing the osteoblastic cell line K7M2 as a suitable model for CRISPR/Cas9 approaches to study genetically engineered bone cells in vitro A 29
- P 24 Beyond the RANK-RANKL axis in osteoclastogenesis: Generation of RANK deficient osteoclast precursor cells using CRISPR/Cas9 A 30
- P 25 Establishment of an in vivo model to examine the osteoanabolic epigenome A 30
- P 26 The effect of two reconstruction kernels and two different segmentation techniques on cortical parameters A 30
- P 27 IL-11 acts as an autocrine enhancer of osteoclastogenesis..... A 31
- P 28 CAF8 als Biomarker der neurodegenerativen Sarkopenie A 32
- P 29 Osteoporose bei Beinamputation – eine Pilotstudie A 32
- P 30 Die Verteilung der Calciumisotope ⁴⁰Ca und ⁴⁴Ca als Indikator für die Veränderungen des menschlichen Calciumhaushaltes A 32
- P 31 BSP-beschichtete Titanoberflächen fördern die Ausdifferenzierung humaner Osteoblasten (hOBs) und deren Mineralisierung der extrazellulären Matrix A 33
- P 32 Reflektiert das Calciumisotopenverhältnis (⁴⁴Ca/⁴⁰Ca) gemessen im Blut und Urin pathologische Veränderungen der menschlichen Calciumbilanz? A 34
- P 33 Nachweis der Mineralisation und Expression spezifischer Gene in humanen Osteoblasten nach Behandlung mit Oscarvit A 34
- P 34 Die Sacrumfraktur bei Osteoporose in 3D-Rekonstruktion A 34
- P 35 Potenzielle Pathomechanismen für Knochen- und Gefäß-assoziierte microRNA-Veränderungen bei chronischen Nierenerkrankungen..... A 35
- P 36 Investigating the osteoanabolic epigenome of aging-related bone loss in humans..... A 35
- P 37 Relevance of bone-microenvironment for action of zoledronic acid in breast cancer A 36
- 4. Sonstiges/Freie Themen**
- P 38 Pelvic insufficiency fractures – risk factor analyses and outcome after conservative therapy..... A 36
- P 39 Wirksamkeit von Knochentherapien in der klinischen Routine: zwei retrospektive Datenbank-Analysen auf Basis von MarketScan und Medicare A 36
- P 40 Angiotensin-like 4 begünstigt die Adhäsion von Myelomzellen und wird durch deren Kontakt mit mesenchymalen Stammzellen verstärkt exprimiert..... A 37
- P 41 Role of bone disease in chronic heart failure – methods and design of the RoC-HF Study..... A 38
- P 42 Heilungsverlauf von aseptischen Pseudarthrosen unter Parathormontherapie..... A 38
- P 43 Chronisch rezidivierende Knochenmarködeme und akute Insuffizienzfrakturen bei einem unter antiviraler Therapie stehendem HIV-Patienten A 39
- P 44 Prävalenz und Überschneidung von Sarkopenie, Kachexie, Frailty und Mangelernährung bei älteren internistischen Patienten A 39
- P 45 Einfluss einer therapeutischen Liege auf das Schmerzniveau bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen A 40

1. Poster-Gala I

V 1.1 Untersuchung von selektiven Androgenrezeptor-Modulatoren (SARMs) im Tier-Modell der Osteoporose

Daniel B. Hoffmann¹, Sina Pflug¹, Maria von Oertzen¹, Marina Komrakova¹, Arndt F. Schilling¹, Wolfgang Lehmann¹, Stephan Sehmisch¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen

Einleitung: Nicht-steroidale selektive Androgenrezeptor-Modulatoren zeigen in vorausgegangenen Studien vielversprechende osteoanabole Effekte ohne androgen-typische Nebeneffekte. Dies ist wichtig, da Rezeptor-Modulatoren nur einen Therapiefortschritt darstellen, wenn durch sie keine kanzerogenen Nebeneffekte wie durch Östrogen-Therapie hervorgerufen werden. In der vorliegenden Studie wurden daher osteoprotektive Effekte sowie Nebenwirkungen von Ostarine (auch bekannt als GTx-024) im Tier-Modell der Osteoporose bei ovariectomierten Ratten untersucht.

Methode: Die Experimente wurden mit 56 Sprague-Dawley Ratten durchgeführt. Eine Kontrollgruppe bestand aus nicht operierten Tieren ohne Behandlung (Kontrolle, n=10). Die übrigen Tiere wurden im Alter von 3 Monaten ovariectomiert. 5 Wochen nach Ovariectomie wurde mit der Therapie begonnen. Dabei erhielt eine zweite Kontrollgruppe keine Ostarine (OVX, n=10). Die anderen 3 Gruppen erhielten täglich über Futter zugesetztes Ostarine in verschiedenen Konzentrationen (niedrig 0,04 mg/kg [OVX+0,04, n=12], mittel 0,4 mg/kg [OVX+0,4, n=12] und hoch 4 mg/kg [OVX+4, n=12]). Die Therapie wurde für 5 Wochen durchgeführt. 10 Wochen nach Ovariectomie wurden Lendenwirbel und Femora entnommen. Es erfolgten biomechanische Untersuchungen, μ CT-Scans, molekularbiologische Testreihen sowie Untersuchungen zum Mineral-Gehalt der Knochen. Zur Untersuchung von systemischen Effekten von Ostarinen wurde das Uterusgewicht bestimmt. Die statistische Auswertung erfolgte mittels one-way ANOVA, mit Tukey-Kramer post-hoc Test.

Ergebnisse: Die Behandlung mit Ostarine in mittlerer Dosis (OVX+0,4) führte zu einer signifikant erhöhten BMD 463,2 mg/cm³ gegenüber unbehandelten Tieren [(OVX) 409,9 mg/cm³]. Behandlungen mit niedriger und hoher Dosis (OVX+0,04 und OVX+4) zeigten keine signifikante Änderung der BMD. Der Mineralgehalt der Wirbelkörper war bei mittlerer (OVX+0,4) und hoher (OVX+4) Dosis signifikant erhöht gegenüber unbehandelten und mit niedriger Dosis behandelten Tieren [OVX+0,4 36,6%, OVX+4 35,6% vs. OVX 31,5%, OVX+0,04 32,8%]. In der biomechanischen Untersuchung der Wirbelkörper zeigten sich in allen 3 Dosierungen Yield Load, Maximum Load und Stiffness gegenüber unbehandelten Tieren (OVX) erhöht, jedoch ohne statistische Signifikanz. Tiere, die mit mittlerer und hoher Dosis behandelt wurden, hatten ein signifikant erhöhtes Uterusgewicht gegenüber unbehandelten und mit niedriger Dosis behandelten Tieren.

Diskussion: Ostarine zeigen osteoprotektive Effekte mit einem Wirkungsmaximum bei mittlerer Dosierung (0,4 mg/kg). Im gleichen Dosisbereich beginnen aber auch systemische Wirkungen auf den Uterus. Weitere Untersuchungen sind notwendig, um die Balance zwischen osteoprotektiver Wirkung und Nebenwirkungen besser zu charakterisieren.

Korrespondenzadresse: Daniel B. Hoffmann, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Deutschland, E-Mail: daniel.hoffmann@med.uni-goettingen.de

V 1.2 The association between QUS-based bone quality and atherosclerosis

Verena Lange¹, Marcus Dörr², Ulf Schminke³, Henry Völzke⁴, Matthias Nauck¹, Henri Wallaschofski¹, Anke Hannemann¹

¹Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald; ²Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin B, Greifswald; ³Universitätsmedizin Greifswald, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Greifswald; ⁴Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Community Medicine, Greifswald

Introduction: Epidemiological studies suggested an association between osteoporosis and atherosclerosis. Yet, whether low bone mass is associated with atherosclerotic changes independent of major cardiovascular risk factors, like aging, diabetes and hypertension is controversially debated. We aimed to explore the associations between bone quality as assessed by quantitative ultrasound (QUS) at the heel with the carotid artery intima media thickness (IMT), the presence of plaques, and the ankle-brachial-index (ABI) in the general population.

Methods: The study population comprised 5680 men and women aged 20-90 years from the population-based Study of Health in Pomerania (2nd follow-up, SHIP-2) and the baseline SHIP-Trend-0. QUS measurements were performed with the Achilles InSight (GE Healthcare, Chalfont St Giles, U.K.). The broadband-ultrasound attenuation and the speed of sound were measured, the stiffness index (SI) was calculated and the osteoporotic fracture risk (low, medium, high) was determined. Carotid artery ultrasound was performed on the extracranial carotid arteries with B-mode ultrasound. The IMT was measured and all scans were evaluated for the presence of atherosclerotic plaques. In a subgroup of 3853 participants the Doppler method was applied to determine systolic blood pressure in both arms (brachial artery) and both ankles (anterior and posterior tibial artery) for the calculation of the ABI. Analyses of variance, linear and logistic regression models were used to assess the associations of the QUS-based with the cardiovascular parameters. The models were adjusted for age, body mass index, smoking status, physical inactivity, risky alcohol consumption, diabetes, dyslipidemia, hypertension, and in women intake of estrogens and years since menopause.

Results: In unadjusted linear regression analyses inverse associations between all QUS-based parameters and the IMT were found but all associations turned non-significant after adjustment for confounders. Regarding plaques, men showed significant associations with all QUS-parameters in unadjusted and fully-adjusted logistic regression models, e.g. an odds ratio of 1.23 (95% confidence interval 1.11-1.37) for plaques for a one standard deviation decrease in SI. In women, no significant association was found in the fully-adjusted models. Further, the QUS-parameters were not associated with the ABI in men or women, with one, barely significant, exception: ABI values were higher in women with a medium compared to those with a high fracture risk (β -coefficient 0.02, standard error 0.01, $p=0.05$).

Discussion: Our data argue against an independent role of bone metabolism in atherosclerotic changes in women. Yet, in men, associations with atherosclerotic changes, especially formation of plaques, seem to be present. Thus, men presenting with clinical signs of osteoporosis may be at increased risk for atherosclerotic disease.

Keywords: quantitative ultrasound, atherosclerosis, population-based study, intima media thickness, osteoporotic fracture risk, carotid artery plaques, ankle-brachial-index

Korrespondenzadresse: Verena Lange, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Ferdinand-Sauerbruch-Str., 17475 Greifswald, Deutschland, E-Mail: anke.hannemann@uni-greifswald.de

V 1.3 The role of the oxidative burst in bone remodeling during chronic inflammation

Christine Czegley¹, Christine Schauer¹, Christiane Reinwald¹, Daniela Weidner¹, Ulrike Harre¹, Carina Scholtyssek¹, Gerhard Krönke¹, Georg Schett¹, Markus Hoffmann¹, Martin Herrmann¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Immunologie, Erlangen

Introduction: Gout is characterized by recurrent attacks of highly inflammatory arthritis. The agent fostering gouty inflammation is monosodium urate (MSU). By injecting its crystals into the paws of mice we mimic an acute gouty attack in vivo. MSU-driven inflammation in Balb/c mice completely resolves within a week. This has neither effect on bone structure nor on bone integrity. In contrast, MSU injection in ROS deficient *Ncf1*** mice, lead to a chronic paw inflammation, extensive bone remodeling and osteophyte formation—predominantly at the upper part of the bone. However, the exact mechanisms mediating those structural changes remain elusive.

Methods: To mimic a gouty attack we injected MSU in the hindpaws of Balb/c and *Ncf1*** mice. For depletion experiments mice were injected i.p. with the corresponding depletion antibody or isotype control. Murine osteoclasts were generated from bone marrow cells in the presence of recombinant M-CSF and RANKL. At day 4 cells were fixed, and TRAP activity was analyzed. Primary osteoblasts were isolated from calvariae of neonatal mice. For mineralization assays osteoblasts were induced to undergo osteogenic differentiation in the presence of ascorbic acid and b-glycerol phosphate. To visualize bone nodules, cells were fixed and stained with alizarin red. For coculture experiments primary osteoblasts were cocultured with bone marrow cells in the presence of vitamin D3 and dexamethasone.

Results: To identify key regulators of new bone formation we depleted/inactivated different immune cells or cytokines in vivo. Depletion of IL-1 β , IL-6 and monocytes significantly reduced paw swelling and decreased osteophyte formation. In contrast, Etanercept treatment exhibited marginal effects on paw swelling and osteophyte formation. Depletion of neutrophils revealed no effect on bone formation, even though reduced paw swelling was observed. To analyse if this unilateral new bone formation is due to weight bearing, we mechanically unloaded the hind paws. Tail suspension experiment almost completely abrogated bone remodeling though paw swelling was not ameliorated. Bone remodeling is tightly regulated by osteoblasts and osteoclasts. In vitro osteoclast differentiation assays of Balb/c and *Ncf1*** mice showed no significant difference in osteoclast number and size. In vitro experiments with murine osteoblasts displayed an intrinsic mineralization defect in *Ncf1*** mice although differentiation of calvarial osteoblasts was enhanced. Moreover coculture experiments revealed osteoclast differentiation to be robustly supported by *Ncf1***-derived osteoblasts.

Discussion: Our findings indicate that MSU-driven new bone formation depends on weight loading and is inhibited in the presence of phagocytes capable to execute the oxidative burst. Furthermore bone cells with mesenchymal origin may act as key regulators of new bone formation.

Keywords: gout, MSU crystals, bone remodeling, osteophyte

Korrespondenzadresse: Christine Czegley, Universitätsklinikum Erlangen, Medizinische Klinik 3, Immunologie, Universitätsstraße 25a, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: christine.czegley@uk-erlangen.de

V 1.4 Gerodermia osteodysplastica – Klinik, Mutationsspektrum und Knochenfragilität durch Osteozytendefekt und kortikale Porosität

Uwe Kornak¹, Björn Fischer-Zirnsak¹, Mohammed Al-Bughaili¹, Armand Bottani², Dietmar Müller³, Peter Wieacker⁴, André Megarbané⁵, Michael Amling⁶, Stefan Mundlos¹

¹Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Berlin; ²Hôpitaux Universitaires Genève, Genf; ³Klinikum Chemnitz, Chemnitz; ⁴Universitätsklinikum Münster, Münster; ⁵St Joseph University, Beirut; ⁶Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Hamburg;

Einleitung: Die Gerodermia osteodysplastica (GO) ist eine seltene Erkrankung mit Zeichen vorzeitiger Alterung und ausgeprägter Knochenfragilität. GO wird durch Mutationen im Gen GORAB verursacht, das für ein im Golgi lokalisiertes Protein kodiert, das eine Rolle im intrazellulären Transport spielt. Die Funktion von GORAB im Knochengewebe ist noch größtenteils unbekannt.

Methode: Wir konnten mehr als 40 GO-Patienten rekrutieren und sowohl klinisch als auch molekulargenetisch charakterisieren, darunter ein Mitglied der Familie, bei der die Erkrankung 1954 erstmalig beschrieben worden war. Eine transiliakale Biopsie wurde histomorphometrisch untersucht und die Befunde dem histologischen Bild eines konditionellen GorabPrx1 Mausmodells gegenübergestellt.

Ergebnisse: Das klinische Spektrum der GO ist enorm und reicht von schweren Deformationen des axialen und Extremitätenskeletts mit Rollstuhlpflichtigkeit bis zur Abwesenheit von Frakturen. Das GORAB-Mutationsspektrum umfasst mehrheitlich Funktionsverlust-Mutationen und nur wenige Missense-Mutationen. Eine Korrelation zwischen Mutationstyp und Klinik ließ sich nicht identifizieren. Die Knochenbiopsie eines Patienten zeigte eine deutliche Vermehrung von Osteoblasten und Osteozyten, nicht aber Osteoklasten. Ein konditionelles GorabPrx1-Mausmodell wies ebenfalls große Knochenfragilität und eine erhöhte Anzahl von Osteoblasten und Osteozyten auf. In bestimmten Regionen des kortikalen Knochens fand sich eine starke Porosität. Elektronenmikroskopische Untersuchungen zeigten eine abnorme Morphologie der Osteozyten, was zudem mit einem veränderten Genexpressionsprofil und abnormer Organisation der Kollagenfibrillen korrelierte.

Diskussion: Der Verlust der Funktion von GORAB bei der Gerodermia osteodysplastica führt zur Akkumulation von fehlerhaft differenzierten Osteozyten, unzureichender Reifung des Typ-1-Kollagens und kortikale Porosität als Basis für eine starke Knochenfragilität. Die genetische Ursache ist ein Verlust der Funktion des Proteins GORAB im Golgi-Kompartiment, dessen Ausprägung aber nicht mit der Schwere des klinischen Bildes im Einklang steht.

Korrespondenzadresse: Uwe Kornak, Charité-Universitätsmedizin Berlin, Institut für Medizinische Genetik und Humangenetik, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin, Deutschland, E-Mail: uwe.kornak@charite.de

V 1.5 Age-specific thresholds for sufficient 25(OH)-vitamin D serum levels in patients with clinical risk factors for osteoporosis and fractures

Oliver Bock¹, Susanne Pyttel¹, Ute Dostmann¹

¹MVZ Promedio GmbH, Integrierte Medizin, Labormedizin, Leipzig

Introduction: Despite the large amount of studies published on vitamin D and musculoskeletal health, the threshold for a sufficient serum 25(OH)D concentration is still debated and there has been no clear consensus on assessment and treatment of vitamin D deficiency. International recommendations vary from 50 to 75 nmol/L (20-30 ng/mL). Clinical practice as regards vitamin D supplementation is inconsistent.

Methods: Objective: To determine thresholds of sufficient 25(OH)D serum concentrations based on complex examinations of laboratory parameters of calcium/phosphate homeostasis and bone turnover in a major German cohort of individuals with defined clinical risk factors (CRF) for osteoporosis

and fractures (acc.to German DVO Guidelines 2009, and QFracture Score 2013).

Results: In 2014 we examined a total of 7,253 patients (mean age = 62.6 yrs (SD 13.92); f 64.4%, m 35.6%) with CRF for osteoporosis and fractures. 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) were detected in 55.0% and 15.7% of patients, respectively. There was no clear increase in the prevalence of vitamin D deficiency with age when using these fixed thresholds for definition. Elevated PTH levels (>65 ng/L) were 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 significantly higher in individuals aged >70 yrs. The serum 25(OH)D threshold associated with certain prevalence of sHPT was gender-unspecific, but increased with age and decreasing renal function. In a model of sHPT prevalence as low as 5%, this threshold was 45 and 48 nmol/L in patients aged 50–60 and 60–70 yrs, 64 nmol/L in patients aged 70–80 yrs, and 77 nmol/L in those >80 yrs. Otherwise, lower 25(OH)D serum levels seem to be sufficient in younger individuals aged <50 yrs with a calculated threshold of 37 nmol/L in this model.

Discussion: Mean 25(OH)D serum levels did not decrease with age, nor did the prevalence of vitamin D deficiency defined by fixed serum 25(OH) levels increase significantly. In fact, higher 25(OH)D serum levels were needed to realize low prevalence of sHPT and to prevent increased bone turnover in the elderly and in patients with renal insufficiency. This supports the idea of age-specific thresholds for a sufficient serum 25(OH)D concentration.

Keywords: vitamin D, reference values, osteoporosis prevention, fracture risk
Korrespondenzadresse: Oliver Bock, MVZ Promedio GmbH, Integrierte Medizin, Labormedizin, Deutscher Platz 5d, 04103 Leipzig, Deutschland, E-Mail: ob@promedio.eu

V 1.6 Einfluss von Ganzkörper-Elektromyostimulation auf muskuläre und kardiometabolische Größen bei selbstständig lebenden Frauen 70+ mit Sarcopenic Obesity

Simon von Stengel¹, Wolfgang Kemmler¹, Michael Bebenek¹, Anja Weißenfels¹, Marc Teschler¹

¹Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Erlangen

Einleitung: Multimorbidität ist bei älteren Menschen mit einer Sarcopenic Obesity (SO) eher die Regel als die Ausnahme. Eine wie auch immer geartete, optimierte Intervention sollte somit neben der direkt fokussierten Primärerkrankung idealerweise auch positive Effekte auf weitere prominente Erkrankungen und Risikofaktoren des älteren Menschen ausüben. Im Gegensatz zur nur sehr dediziert anwendbaren medikamentösen Therapie kann ein körperliches Trainingsprogramm vielfältige Erkrankungen und Risikofaktoren höheren Lebensalters positiv beeinflussen. Allerdings ist ein Körpertraining verglichen mit einer pharmakologischen Therapie definitiv mit einem höheren Aufwand verbunden; sicherlich ein Grund, warum es von der Mehrzahl älterer Menschen, falls überhaupt, nicht mit der nötigen Häufigkeit und Intensität durchgeführt wird. Zeiteffektive und vergleichsweise niedrigschwellige alternative Trainingstechnologien wie Ganzkörper-Elektromyostimulation (WB-EMS) könnten hier eine Lösung darstellen. Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, das Potenzial des WB-EMS als Breitbandtherapeutikum für kardiometabolische und muskuloskeletale/funktionelle Risikocluster/Erkrankungen wie das Metabolische Syndrom und die Sarkopenie zu erfassen.

Methode: Insgesamt 75 selbstständig lebende Frauen ≥ 70 Jahre mit einer SO wurden randomisiert einer (1) „WB-EMS“- (1x20 min/Wo. bipolare Applikation (85 Hz) im Sitzen/Liegen), (2) WB-EMS und Protein-Gabe (0,3 g/d/kg) sowie (3) Kontrollgruppe zugeordnet. Alle Teilnehmer wurden mit 800 IE/d Vitamin-D versorgt. Als primäre Outcomes wurden die Risikocluster Metabolisches Syndrom Z-Score sowie Sarkopenie-Z-Score definiert.

Ergebnisse: Nach 6-monatiger Intervention zeigten beide WB-EMS Gruppen eine vergleichbare signifikante Verbesserung des Sarkopenie-Z-Scores, die sich signifikant von einer ungünstigen Veränderung in der KG unterschied. Im Detail verbesserte sich insbesondere die muskuläre (SMI), weniger deutlich die funktionelle (gait-speed, grip-strength) Komponente der Sarkopenie. Bezogen auf das metabolische Syndrom zeigte lediglich die WB-EMS & P signifikante Verbesserung und signifikante Unterschiede zur KG, während die WB-EMS-Gruppe bei günstiger Entwicklung das Signifikanzniveau von 5% verfehlte. Im Detail zeigten beide WB-EMS Gruppen übereinstimmend eine signifikante/grenzwertig signifikante Reduktion des Taillenumfanges sowie des mittleren arteriellen Blutdrucks (–8–10%).

Diskussion: WB-EMS zeigt neben den erwarteten Effekten auf Muskelmasse und -funktion grundsätzlich auch positive Auswirkungen auf das kardiometabolische Risiko älterer Frauen mit einer SO. Vergleicht man letztere Effekte auf der Basis vorliegender Daten mit einem konventionellen Allround-Trainingsprogramm, so sind die erzielten Effekte als deutlich geringer einzuschätzen.

Keywords: Sarcopenic Obesity, WB-EMS, Metabolisches Syndrom

Korrespondenzadresse: Simon von Stengel, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Henkestrasse 91, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: simon.von.stengel@imp.uni-erlangen.de

V 1.7 Determinants of bone mineral density in primary hyperparathyroidism: the Eplerenone in Primary Hyperparathyroidism (EPATH) trial

Nicolas Verheyen¹, Astrid Fahrleitner-Pammer¹, Andreas Meinitzer¹, Martin Grübler², Johann Martensen¹, Karin Amrein¹, Hans Peter Dimai¹, Helmut Brussee¹, Dirk von Lewinski¹, Hermann Toplak¹, Winfried März³, Burkert Pieske⁴, Stefan Pilz¹, Andreas Tomaschitz¹, Andreas Tomaschitz¹

¹Medizinische Universität Graz, Graz; ²Bern University Hospital, Bern; ³Synlab Academy, Mannheim; ⁴Charité Universitätsmedizin, Berlin

Introduction: Skeletal involvement in primary hyperparathyroidism (PHPT) has changed markedly over the past decades. Due to screening procedures at an early stage previously featured disorders such as osteitis fibrosa cystica are no longer evident in patients. Less is known, however, about the modulators of bone mineral density (BMD) in PHPT patients without ongoing specific treatment of osteoporosis. We therefore aimed to identify determinants of BMD in a large cohort of PHPT subjects.

Methods: Cross-sectional, baseline data of the single-center “Eplerenone in Primary Hyperparathyroidism” (EPATH) trial were analyzed. We performed multivariate linear regression analyses with total body, lumbar spine and femoral neck BMD, determined by dual energy X-ray absorptiometry, as dependent variables, with adjustment for potential modulators.

Results: Full data were available in 101 patients (mean age 65.4 ± 10.1 years, 80.2% women). Mean total, lumbar spine and femoral neck BMD values were 0.90 ± 0.14 , 1.11 ± 0.19 and 0.86 ± 0.13 g/cm², respectively. In confounder-adjusted linear regression analyses body mass index ($\beta = 0.52$), age ($\beta = -0.46$), plasma triglyceride concentration ($\beta = 0.41$), HbA_{1c} ($\beta = 0.36$), and left ventricular ejection fraction ($\beta = 0.34$, $p < 0.05$ for all) emerged as strongest determinants of total body BMD. Intake of statins ($\beta = 0.74$), HbA_{1c} ($\beta = 0.61$), intake of calcium channel blockers ($\beta = 0.60$) and intake of cinacalcet ($\beta = 0.55$) were positively and age ($\beta = -0.70$, $p < 0.05$ for all) was inversely associated with lumbar spine BMD. Finally, history of atrial fibrillation ($\beta = -0.48$), intake of oral anticoagulant drugs ($\beta = -0.46$), age ($\beta = -0.45$) and HbA_{1c} ($\beta = 0.35$, $p < 0.05$ for all) were strongly related to femoral neck BMD. Traditional modulators of BMD such as kidney function, vitamin D, parameters of calcium and phosphate metabolism and parathyroid hormone did not significantly impact on BMD values.

Discussion: In patients with PHPT, BMD was related to age, cardiovascular risk factors, intake of statins, calcium channel blockers, cinacalcet and anticoagulant drugs. We speculate our associations in patients with PTH excess

may reflect an intensive interplay between the heart and vascular pathology, and bone mineralization irrespective of traditional modulators of bone metabolism and severity of PHPT.

Keywords: primary hyperparathyroidism, bone mineral density

Korrespondenzadresse: Nicolas Verheyen, Medizinische Universität Graz, Auenbruggerplatz 15, 8036 Graz, Österreich, E-Mail: nicolas.verheyen@medunigraz.at

V 1.8 Structural patterns portend bone fragility in radii and tibiae in relation to osteodensitometry: a high-resolution qCT study in 385 individuals

Petar Milovanovic¹, Umaimatu Adamu¹, Maciej JK Simon¹, Marija Djuric², Michael Amling¹, Björn Busse¹

¹Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Osteologie und Biomechanik, Hamburg; ²University of Belgrade – Faculty of Medicine, Laboratory for Anthropology, Institute of Anatomy, Belgrade

Introduction: Age- and sex-specific 3D bone structure patterns in human radii and tibiae were investigated with respect to individuals' osteodensitometric status to unravel associations with site-specific fracture occurrences and underlying loading patterns.

Methods: A sample of 385 patients (121 men, 264 women, age range: 23–91 years) were investigated. The patients were classified according to Dual-X-ray-Absorptiometry T-scores in three groups: control (n=60), osteopenia (n=160), and osteoporosis (n=165). Bone architecture and geometry were assessed by high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) of the cortical and trabecular compartments in distal radii and tibiae.

Results: We found site-dependent age- and sex-related trends regarding bone architecture and geometry. Females displayed more pronounced age-related changes than males. Specifically, female radii showed both cortical and trabecular structural deterioration with aging, whereas the tibiae demonstrated exclusively cortical deterioration. The mean cortical perimeter revealed a significant age-related increase for both sexes even after adjusting for body height and weight, which suggests that periosteal expansion can be observed in both the tibia and also in the radius. Osteopenia and osteoporosis cases did not reveal higher cortical perimeters in comparison to controls.

Discussion: The tomographic assessment of bone structure further clarifies the architectural basis for increased bone fragility at distal radii and tibiae with advanced age leading to fracture predilection in females. Our findings may represent a morphological link to epidemiological data on age-dependent fracture incidences. Our data supports the presence of periosteal apposition at both skeletal sites despite different loading magnitudes, and challenges the view on periosteal expansion just as a compensatory mechanism to counterbalance bone loss.

Keywords: fracture risk assessment, osteoporosis, peripheral quantitative computed tomography

Korrespondenzadresse: Petar Milovanovic, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf, Institut für Osteologie und Biomechanik, Lottestrasse 55a, 22529 Hamburg, Deutschland, E-Mail: p.milovanovic@uke.de

V 1.9 Prävalenz von Sarkopenie und Sarcopenic Obesity bei selbstständig lebenden Männern 70+ unter Anwendung unterschiedlicher anerkannter Definitionen

Wolfgang Kemmler¹, Marc Teschler¹, Anja Weißenfels¹, Klaus Engelke¹, Sebastian Willert¹, Michael Bebenek¹, Simon von Stengel¹

¹Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Erlangen

Einleitung: Die Prävalenz von Sarkopenie und Sarcopenic Obesity (SO), also der Kombination aus niedriger Muskelmasse und hohem Körperfettgehalt ist im hochrelevanten Kollektiv älterer Männer für Deutschland bislang nicht

bzw. nicht mittels neuerer Definitionen untersucht worden. Ziel der Untersuchung war es daher, die Prävalenz von Sarkopenie und Sarcopenic Obesity (SO) in einem Kollektiv selbstständig lebender Männer 70+ aus Nordbayern mittels unterschiedlicher Sarkopenie- und SO-Definitionen zu erfassen.

Methode: Nach sukzessivem, randomisierten Anschreiben von final 6500 Männern 70+ aus der Region Erlangen-Nürnberg wurden nach Anwendung der Eligibilitätskriterien (a) nicht institutionalisiert, (b) kaukasische Rasse und (c) keine Kontraindikationen für Bio-Impedanz-Analyse (BIA) 965 selbstständig lebende Männer 70+ in die Untersuchung eingeschlossen. Die Prävalenz der Sarkopenie wurde sowohl über die Definitionen der European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) wie auch der International Working Group on Sarcopenia (IWGS) und der Foundation National Institute of Health (FNIH) diagnostiziert. Als Adipositaskriterium wurden die körperfettbasierten Grenzwerte von >25%, >28% und >30% Körperfett festgelegt. Teilnehmercharakteristika wie bspw. soziale Schicht oder körperliche Aktivität wurden über standardisierte Fragebögen und Interviews erfasst.

Ergebnisse: Die Prävalenz der Sarkopenie lag bei Anwendung der drei Sarkopenie-Definitionen relativ konsistent zwischen 3,7% (FNIH) und 4,9% (EWGSOP). Die Prävalenz der Adipositas lag für den Grenzwert >25% Körperfett (BF) bei 77,7%; eine entsprechend höhere Prävalenz zeigte sich für die Grenzwerte 28% und 30% Körperfett (63,3% und 52,6%). Eine Kombination der unterschiedlichen Sarkopenie- und Adipositaskriterien führte zu einer SO-Prävalenz zwischen 2,1% (IWGS+25% BF) und 4,1% (EWGSOP+30% BF). Leider zeigten die unterschiedlichen Sarkopenie-Definitionen hinsichtlich der Diagnose von Männern mit einer Sarkopenie nur moderate Übereinstimmungen. Lediglich 1,0–2,5% des Kollektivs wurden übereinstimmend von zwei Sarkopenie-Definitionen als betroffen identifiziert, die korrespondierende Überschneidung lag bei 30–50%. Bei paralleler Anwendung aller Definitionen (EWGSOP, IWGS und FNIH) wurden lediglich noch <0,5% dieses Männerkollektivs übereinstimmend als sarkopen eingestuft.

Diskussion: Die Anwendung unterschiedlicher Sarkopenie-Definitionen führte, etwas überraschend, zu vergleichbaren, jeweils relativ niedrigen Prävalenzraten, die im Bereich altersgleicher Frauenkollektive liegen. Diese Konsistenz der Sarkopenie-Prävalenz kollidiert allerdings mit einer niedrigen diagnostischen Überlappung durch die vorliegenden Sarkopenie-Definitionen. Somit erscheint eine einheitliche, valide Sarkopenie- und SO-Definition zwingend erforderlich, besonders um eine belastbare Diagnostik zu gewährleisten.

Keywords: Sarkopenie, Sarcopenic Obesity, Epidemiologie, Sarkopenie Definition, Sarkopenie Kriterien

Korrespondenzadresse: Wolfgang Kemmler, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Henkestrasse 91, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: wolfgang.kemmler@imp.uni-erlangen.de

V 1.10 The role of galectin-3 in bone homeostasis

Ulrike Harre¹, Dominic Simon¹, Anja Derer², Patrick Lezuo³, Aline Bozec¹, Georg Schett¹, Martin Herrmann¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3, Erlangen; ²Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Strahlenklinik, Erlangen; ³AO Research Institute Davos, Davos

Introduction: Galectin-3 belongs to the β -galactoside-binding lectin family and influences cell growth, differentiation and aggregation. It has been described to be expressed by osteoblasts as well as osteoclasts. Although it is known that galectin-3 acts as an inhibitor of osteoclastogenesis, its role in bone homeostasis remains unclear.

Methods: We performed histomorphometric analysis and μ CT measurements of 12 weeks old galectin-3 knockout mice and wildtype littermates. In addition, we examined the effects of extrinsic as well as intrinsic galectin-3 on murine and human osteoclastogenesis.

Results: Galectin-3 knockout mice displayed a decreased bone volume and an increased osteoclast number compared to wildtype littermates. This observation was in line with an increased capacity of galectin-3 deficient bone marrow cells to develop into osteoclasts. The addition of recombinant galectin-3 to murine or human osteoclastogenesis assays inhibited osteoclast formation by interference with the RANKL-RANK signaling pathway. Furthermore, osteoclast numbers were higher in co-culture assays with galectin-3 deficient osteoblasts.

Discussion: From our data, we suggest galectin-3 to be secreted by osteoblasts to prevent osteoclastogenesis at sites of bone formation independently of the RANKL/OPG-axis.

Keywords: galectin-3, osteoclasts, osteoblasts, bone homeostasis, osteoporosis

Korrespondenzadresse: Ulrike Harre, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3, Universitätsstraße 25a, 91054 Erlangen, Deutschland, E-Mail: ulrike.harre@uk-erlangen.de

2. Poster-Gala II

V 2.1 GP130-gesteuerte Zell-Zell-Interaktionen in der MSC-Monocyt-CoKultur

Thomas Randau¹, Sascha Gravius², Cäcilia Hilgers¹, Matthias Wimmer², Max Friedrich², Dieter Christian Wirtz³, El-Mustapha Haddouti¹

¹Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Forschungslabor, Bonn; ²Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Gelenkchirurgie, Bonn; ³Universitätsklinikum Bonn, Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Bonn

Einleitung: Nach bisherigem Verständnis befinden sich im gesunden Knochen der Auf- und Abbau im Gleichgewicht, wobei Osteoblasten Knochenmatrix bilden, während Osteoklasten Knochen abbauen. Es ist bekannt, dass Entzündungsfaktoren wie IL-1 β , IL-6 und TNF den Knochenabbau über die Aktivierung von Osteoklasten stimulieren können, andererseits fördern antiinflammatorische Faktoren den Knochenaufbau. Das wahre Bild der Knochenregulation ist jedoch weit komplexer. So wurde kürzlich erkannt, dass IL-1 und andere Faktoren aktivierter Osteoklasten das osteogene Potential von MSC stimulieren können. Diese Befunde legen daher nahe, dass die komplexen Mechanismen, die der Knochenregeneration zu Grunde liegen, nicht wie bisher in Einzelkulturen sondern in Cokulturen analysiert werden sollten. Es war daher unser Ziel, die Rolle der pro- und antiinflammatorischen Zytokine in der Zell-Zell Interaktion in der Cokulturen aus MSC/Osteoblasten und Osteoklasten zu untersuchen.

Methode: Es wurden mesenchymale Stammzellen von drei Spendern aus abgesetzten Hüftköpfen isoliert, expandiert und in Cokultur mit unseparierten (Ficoll-Zellen) und separierten, CD 14-positiven Blut-Monocyten gebracht. Entsprechende Monokulturen aus MSCs bzw. Monocyten dienten als Kontrolle. Mit osteogenem Medium sowie Osteoklasten-Medium wurden die Zellen zur osteoblastären bzw. osteoklastären Differenzierung stimuliert, die Differenzierung mittels geeigneter Färbungen (ALP, Alizarin-Rot, TRAP, Katherpsin K) überprüft, und der Kulturüberstand auf entsprechende Zytokine hin untersucht.

Ergebnisse: Insgesamt wirkte sich die Anwesenheit von Ficoll-Zellen positiv auf die osteogene Differenzierbarkeit von MSCs aus, was sich in stärkerer und früherer ALP- und Alizarin-Rot-Färbung darstellte. Auch CD14+ Monocyten hatten diesen Effekt, jedoch weniger als die nicht-separierten Monocyten. Im Gegenzug inhibierte die Anwesenheit von MSCs die osteoklastäre Differenzierbarkeit der Monocyten. Die Abwesenheit von CD14(-) Zellen in den separierten Zellpopulationen verschlechterte ebenfalls die osteoklastäre Differenzierbarkeit. In den Analysen der Überstände zeigte u.a. sich eine differenzierte Regulierung von Interleukin-6, Interleukin-6-Rezeptor, Oncostatin-M (OSM) und Leukemia-Inhibiting Factor (LIF).

Diskussion: Die differenzierte Regulierung der Zytokine legt eine Beteiligung des GP130-Rezeptors in der weiteren Signalkaskade der Zell-Zell-Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten nahe. Insbesondere IL-6 kommt eine komplexe Rolle in der Regulation zu, die Grundlage weiterer Untersuchungen sein sollte. Eine Störung in dieser Regulierung könnte in der

Entstehung von Osteolysen, wie z.B. bei Prothesenlockerungen, eine entscheidende Rolle spielen.

Keywords: IL-6, OSM, LIF, MSC, CD14, Zytokine, Osteoblasten, Osteoklasten

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

Conflict of interest: Vortragshonorare: Pfizer Pharma GmbH, Novartis GmbH

Reisekosten: Pfizer Pharma GmbH, Bonesupport

V 2.2 Vertebral fracture discrimination for QCT, HR-QCT, and CTXA based DXA

Lukas Huber¹, Timo Damm¹, Wolfram Timm², Claus-Christian Glüer¹, Reimer Andresen³

¹UKSH, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Sektion Biomedizinische Bildgebung Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, MOIN CC, Kiel; ²MINDWAYS CT, Austin, TX; ³Westküstenkliniken Brunsbüttel und Heide gGmbH, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/ Neuroradiologie, Heide

Introduction: Quantitative computed tomography (QCT) has long been regarded as superior to DXA in discriminating patients with and without vertebral fracture. However, most studies used single slice QCT. Fewer data is available for spiral QCT and high-resolution QCT (HR-QCT). We compared their performance with CTXA, i.e. DXA data calculated from QCT data obtained at the proximal femur.

Tab. Results: all BMD in mg/cm³, aBMD in mg (cm²), Tb.Sp in mm; mean \pm SD

Variable	Cases	Controls	sOR(95 %CI)	AUC
aBMDfn	0.55 \pm 0.13	0.69 \pm 0.14	2.7 (1.2–6.2)	0.808
aBMD hiptot	0.61 \pm 0.13	0.80 \pm 0.17	4.0 (1.5–10.4)	0.851
Mean BMD spine	51.5 \pm 20.5	92.9 \pm 39.1	6.9 (1.8–26.8)	0.835
BMD L1	36.8 \pm 18.6	76.7 \pm 35.6	7.0 (1.9–25.8)	0.848
TMD L1	282.0 \pm 17	302.8 \pm 29.3	3.3 (1.2–9.3)	0.816
BV/TV (L1)	0.008 \pm 0.018	0.070 \pm 0.0775	9.5 (1.4–64)	0.855
Tb.Sp (L1)	10.9 \pm 4.0	5.2 \pm 3.8	5.2 (2.0–13.8)	0.870
BMC	173 \pm 92	360 \pm 169	6.5 (1.9–22.5)	0.840

Methods: 50 female patients (mean age 68 years, range 45–87) were examined for osteoporosis, 24 women with at least one fractured vertebral body (cases) and 26 without any fractures (controls). Clinical QCT/HR-QCT images of the spine (120 kVp, 90–420 mAs, slice thickness 0.8 mm, reconstructed increment 0.4 mm, in-plane pixel size 0.5–0.7 mm) were evaluated using standard QCT software of the spine and CTXA of the hip used clinically (Mindways, Austin, TX, USA) and StructuralInsight (SI) our in-house CT software. Simultaneous calibration to units of mg/cc K₂HPO₄ was performed. Vertebral fracture status was evaluated by an experienced radiologist (RA). Fracture discrimination was assessed in age-adjusted logistic regression models (per standard deviation) and ROC analysis (AUC) using JMP (SAS Institute, Cary, NC, USA). The following variables were investigated: mean bone mineral density (mean BMD spine) of 3 vertebral bodies (typically L1–3), aBMD of the femoral neck (aBMDfn) and the total proximal femur (aBMD hiptot), both of these estimates from CTXA. Using SI, we investigated spinal BMD (typically of L1), tissue mineral density (TMD), bone volume fraction (BV/TV) and trabecular separation (Tb.Sp) from an ellipse shaped volume of interest (VOI).

Results: all BMD in mg/cm³, aBMD in mg/cm², Tb.Sp in mm; mean±SD. See table.

Discussion: DXA equivalent aBMD of the femoral neck and the total femur assessed by CTXA showed significant vertebral fracture discrimination. QCT and HR-QCT resulted in numerically higher odds ratios and AUCs indicating a potential for superior performance.

Keywords: QCT, bone density, bone structure

Korrespondenzadresse: Lukas Huber, UKSH, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel, Sektion Biomedizinische Bildgebung Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, MOIN CC, Am Botanischen Garten 14, 24118 Kiel, Deutschland, E-Mail: stu111733@mail.uni-kiel.de

V 2.3 Osteoporose, osteoporotische Frakturen und Indikation zur spezifischen osteologischen Therapie bei Polymyalgia rheumatica und Riesenzellarteriitis

Peter Oelzner¹, Franziska Koch¹, Thorsten Eidner¹, Gunter Wolf¹, Gabriele Lehmann¹

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

Einleitung: Polymyalgia rheumatica (PMR) und Riesenzellarteriitis (RZA) sind Glukokortikoid (GK)-pflichtige Erkrankungen. Nach den aktuellen Leitlinien zur GK-Therapie bei PMR und RZA, ist bei diesen Patienten generell mit GK-Dosen von $\geq 7,5$ mg Prednisolonäquivalent (PÄ) pro Tag über mindestens 3 Monate zu rechnen. Entsprechend der DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern ab dem 60. Lebensjahr wird bei Patienten ohne osteoporotische Frakturen bei einer GK-Therapie mit $\geq 7,5$ mg PÄ pro Tag für > 3 Monate bereits bei einem T-Score von $< -1,5$ die Indikation zur spezifischen osteologischen Therapie gestellt. Ziel unserer Studie war es, bei Patienten mit PMR und RZA Häufigkeit von Osteoporose, Wirbelkörper-Frakturen (WKFx) und peripheren Frakturen (pFx) sowie die Indikationsstellung zur spezifischen Therapie zu analysieren.

Methode: In die retrospektive Studie wurden 315 Patienten (269 mit PMR und 46 mit RZA) mit einem mittleren Alter von $68,6 \pm 8,7$ Jahren einbezogen. Es handelte sich um 225 Frauen und 90 Männer. Zugrunde gelegt wurde die jeweils erste mittels dualer x-ray-Absorptiometrie (DXA) erfolgte Osteodensitometrie in unserem Klinikum.

Ergebnisse: Eine Osteoporose fand sich bei 30,8%, eine Osteopenie bei 50,5% der Patienten, nur 18,7% wiesen eine normale Knochenmineraldichte (BMD) auf. Die BMD an Lendenwirbelsäule, Hüfte und Schenkelhals zeigte eine hochsignifikant positive Korrelation zum Body Mass Index (BMI; $p < 0,001$), die BMD von Hüfte und Schenkelhals korrelierte signifikant negativ mit dem Alter ($p < 0,001$). Eine Osteoporose fand sich bei einem BMI von

> 25 kg/m² in 23,9%, bei einem BMI von ≤ 25 kg/m² in 42,7% ($p < 0,001$). WKFx wurden bei 10,7% der Patienten festgestellt, pFx bei 19,2%. Eine Indikation für eine spezifische osteologische Therapie bestand bei 53,3% der Patienten (bei BMI von ≤ 25 kg/m² in 66,7%). Bei Patienten mit bei Diagnosestellung erfolgter DXA und somit zu kalkulierender GK-Dosis von $\geq 7,5$ mg/d PÄ für > 3 Monate lag in 63% eine Indikation zur spezifischen Therapie vor, bei Patienten mit späterer DXA und niedrigerer GK-Dosis in 42,6% ($p < 0,001$).

Diskussion: Patienten mit PMR und RZA weisen in weniger als 20% eine normale BMD auf, in ca. 30% findet sich eine Osteoporose, WKFx in $> 10\%$. Auf Basis der DVO-Leitlinie ergibt sich unter Berücksichtigung der derzeit empfohlenen Schemata zur GK-Dosisreduktion die Indikation zur spezifischen osteologischen Therapie bei 53% unserer Patienten. Eine frühzeitige Osteodensitometrie sollte im Hinblick auf eine effektive Frakturprophylaxe bei allen Patienten mit PMR und RZA erfolgen. Ein niedriger BMI ist ein wesentlicher Prädiktor für Osteoporose und Indikation zur spezifischen Therapie.

Keywords: Osteoporose, Polymyalgia rheumatica, Riesenzellarteriitis

Korrespondenzadresse: Peter Oelzner, Universitätsklinikum Jena, Klinik für Innere Medizin III, Rheumatologie/Osteologie, Am Klinikum 1, 07747 Jena, Deutschland, E-Mail: peter.oelzner@med.uni-jena.de

V 2.4 Einfluss des Lipoxigenase-Inhibitors Baicalein auf den Muskel in ovariectomierten Ratten

Dominik Saul¹, Jens-Henning Kling¹, Robyn Laura Kosinsky², Daniel Hoffmann¹, Marina Komrakova¹, Björn Menger¹, Stephan Schmisch¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen; ²Abteilung für Allgemein-Viszeral und Kinderchirurgie, Abt. Johnsen, Göttingen

Einleitung: Die mit Osteoporose einhergehende Sarkopenie (Östrogen-induzierter Muskelschwund) führt zu Stürzen und Sturz-assoziierten Verletzungen. Baicalein als Lipoxigenase-Inhibitor kann verschiedene inflammatorische Prozesse in Muskel und Knochen supprimieren. Das Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob Baicalein die östrogen-induzierte Sarkopenie verhindern kann.

Methode: Einundsechzig weibliche Ratten wurden in fünf Gruppen aufgeteilt, wobei vier Gruppen ovariectomiert wurden, eine Gruppe erhielt eine Schein-OP. Drei verschiedene Konzentrationen von Baicalein (1 mg/kg Körpergewicht, 10 oder 100 mg/kg KG) wurden s. c. appliziert. Dabei wurden der M. soleus, gastrocnemius und longissimus extrahiert und vermessen (Durchmesser, Fläche) und in Verhältnis zu Körper- und Muskelmasse gesetzt. Außerdem wurden Serum-Parameter von Kalzium, Magnesium und Kreatin-Kinase gemessen sowie die Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser mikroskopisch erfasst.

Ergebnisse: Im M. soleus und M. gastrocnemius war der Baicalein-Effekt auf die Kapillaren proportional zur applizierten Dosis mit mehr Kapillaren pro Muskelfaser, während im M. longissimus die mittlere Dosis den höchsten Effekt zeigte. Die Faser-Durchmesser unter Baicalein-Behandlung waren signifikant größer verglichen mit den Kontrollgruppen, was auch in der Faserfläche mit dem größten Effekt in der Baicalein-Gruppe mit der mittleren Konzentration detektiert werden konnte. Beim M. longissimus konnte ein Shift der Muskelfasern zum IIa-Typ konstatiert werden. Die Serum-Kreatin-Kinase-Level waren signifikant niedriger in der Gruppe mit der höchsten Baicalein-Konzentration.

Diskussion: In Östrogen-defizienten Ratten kann Baicalein die Muskelatrophie/Sarkopenie, gemessen an Faser-Durchmesser und Faserfläche, vermindern. Die Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser kann erhöht und der Serum-Kreatin-Kinase-Level vermindert werden.

Keywords: Baicalein, Osteoporose, Sarkopenie, Muskelfaser, Ratte

Korrespondenzadresse: Dominik Saul, Georg-August-Universität Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Deutschland, E-Mail: dominik-saul@gmx.de

V 2.5 Ballonsakroplastie, Radiofrequenzakroplastie, Vertebroakroplastie und Zementsakroplastie zur Behandlung von Insuffizienzfrakturen – welche Methode?

Reimer Andresen¹, Sebastian Radmer², Julian Ramin Andresen³, Hans-Christof Schober⁴

¹Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Heide; ²Zentrum für Bewegungsheilkunde, Facharztpraxis für Orthopädie, Berlin; ³Sigmund-Freud-Privatuniversität Wien, Wien; ⁴Klinikum Südstadt Rostock, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Rostock

Einleitung: Bei älteren Pat. mit reduzierter Knochenqualität sind Insuffizienzfrakturen des Os sacrum relativ häufig und typischerweise mit starken, invalidisierenden Schmerzen verbunden. In dieser prospektiven, randomisierten Studie sollte die Machbarkeit und das klinische Outcome hinsichtlich Schmerzreduktion und Komplikationen für die unterschiedlichen Behandlungsverfahren überprüft werden.

Methode: Bei 62 Pat. mit insgesamt 93 Os-sacrum Frakturen erfolgte die Zementaugmentation CT-gesteuert mittels Ballonsakroplastie (BSP), Radiofrequenzakroplastie (RFS), Vertebroakroplastie (VSP) und Zementsakroplastie (ZSP), nachdem dreiwöchige konservative Therapiemaßnahmen keine Schmerzlinderung brachten. Für die BSP wurde der Ballonkatheter in der Frakturzone in- und deflatiert, der dadurch geschaffene Hohlraum wurde dann mit PMMA-Zement im Niederdruckverfahren aufgefüllt. Für die RFS wurde zunächst mit einem flexiblen Osteotom der spongiöse Raum in der Frakturzone erweitert. Anschließend wurde der hochvisköse, per Radiofrequenz aktivierte PMMA-Zement, in die vorpräparierte Frakturzone eingebracht. Für die VSP und ZSP erfolgte die Zementeinbringung über eine bis in die Frakturzone eingebrachte Hohnadel, bei der ZSP erfolgte zuvor eine Erweiterung des spongiösen Raums mit einem flexiblen Osteotom. Der PMMA-Zement für die ZSP hatte eine ca. zweimal höhere Viskosität als der herkömmliche Zement für die VSP. Zementleckagen wurden im CT am 1. post operativen Tag detektiert. Die Schmerzintensität wurde prä interventionem, am 2. Tag sowie 6, 12 und 18 Monate post interventionem mittels VAS bestimmt. Die Ergebnisse wurden auf Signifikanz mittels gepaarter Wilcoxon-Rangsummentests und Mann-Whitney U-Tests überprüft. Zusätzlich aufgetretene Komplikationen wurden erfasst, die Pat.-zufriedenheit wurde mit einem standardisierten Fragebogen nach 6 und 18 Monaten abschließend erfragt.

Ergebnisse: Bei allen Pat. ließ sich die BSP, RFS, VSP und ZSP technisch gut durchführen. Pro Fraktur wurden im Durchschnitt 6,3 ml in der BSP-Gruppe, 6,2 ml in der RFS-Gruppe, 5,8 ml in der VSP-Gruppe und 5,7 ml in der ZSP-Gruppe eingebracht. Eine Leckage konnte für die BSP-Gruppe mit 29 Frakturen und RFS-Gruppe mit 28 Frakturen ausgeschlossen werden, in VSP Gruppe fanden sich bei 17 Frakturen 4 Leckagen (24%) und in der ZSP 19 Frakturen 3 Leckagen (16%). Der Mittelwert für Schmerzen lag nach VAS vor Intervention bei $8,6 \pm 0,55$ in der BSP-Gruppe, bei $8,8 \pm 0,58$ in der RFS-Gruppe, bei $8,6 \pm 0,51$ in der VSP-Gruppe, bei $8,7 \pm 0,59$ in der ZSP-Gruppe. Am 2. postoperativen Tag zeigte sich eine signifikante Schmerzreduktion ($p < 0,001$) mit einem Durchschnittswert von 2,4 (BSP $\pm 0,28$, RFS $\pm 0,34$, VSP $\pm 0,4$ und ZSP $\pm 0,38$) für alle Gruppen. Nach 6 (12; 18) Monaten lagen diese mit $2,2 \pm 0,27$ ($2,2 \pm 0,24$; $2,0 \pm 0,34$) für die BSP-Gruppe, $2,1 \pm 0,34$ ($2,2 \pm 0,26$; $2,0 \pm 0,31$) für die RFS-Gruppe, $2,3 \pm 0,38$ ($2,2 \pm 0,31$; $2,0 \pm 0,41$) für die VSP-Gruppe und $2,4 \pm 0,36$ ($2,3 \pm 0,28$; $2,2 \pm 0,31$) für die ZSP-Gruppe stabil. Hinsichtlich Schmerzen zeigten alle Verfahren im Verlauf keine Ergebnisunterschiede. Infektionen, Blutungen oder erneute Frakturen fanden sich insgesamt nicht. Nach 6 und 18 Monaten fand sich eine gleich hohe Pat.-zufriedenheit in allen Gruppen.

Diskussion: Die BSP, RFS, VSP und ZSP sind interventionelle, minimalinvasive Verfahren welche mittelfristig eine gleich gute Schmerzreduktion und Patientenzufriedenheit erreichen. Bei der VSP und ZSP muss man jedoch mit

einer höheren Zementleckagerate rechnen, so dass die BSP und RFS die deutlich sicheren Verfahren darstellen.

Keywords: Ballonsakroplastie, Insuffizienzfraktur, Radiofrequenzakroplastie, Schmerztherapie, Os sacrum, Vertebroakroplastie, Zementsakroplastie
Korrespondenzadresse: Reimer Andresen, Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Esmarchstraße 50, 25746 Heide, Deutschland, E-Mail: randresen@wkk-hei.de

V 2.6 Subtrochantäre, diaphysäre Femur-Frakturen bei Hypophosphatasie

Franca Genest¹, Franz Jakob¹, Lothar Seefried¹

¹Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Klinische Studieneinheit, Würzburg

Einleitung: Mehrere Kasuistiken zum Auftreten subtrochantärer Femur-(Pseudo-)Frakturen bei Hypophosphatasie (HPP) legen eine erhöhte Prävalenz dieser Veränderungen bei HPP nahe. Konkrete Daten zur Prävalenz existieren jedoch nicht. Die Morphologie dieser Frakturen weist erhebliche Ähnlichkeiten mit den als atypische Femurfrakturen (AFF) beschriebenen Brüchen im Kontext einer antiresorptiven Langzeit-Therapie auf. Als wesentliche Mitursache für die AFF werden ein supprimiertes Bone-Remodeling sowie eine gestörte Femur-Geometrie angenommen. Bis dato existiert keine systematische, vergleichende Analyse bzgl. Gemeinsamkeiten und Unterschieden derartiger Frakturen bei HPP und antiresorptiver Langzeittherapie.

Methode: Monozentrische, retrospektive Analyse von Patientendaten samt Bildgebung von 140 erwachsenen HPP-Patienten zur Evaluation sowohl der Prävalenz, als auch typischen Charakteristika von subtrochantären, diaphysären Femurfrakturen bei HPP. Die Datenakquise beinhaltete Frakturmorphologie, Frakturereignis, Diagnostik, Therapie, Femurgeometrie, Genotyp, Medikamentenanamnese (antiresorptive Vorbehandlungen), Laborwerte (AP, PLP, PEA, Vitamin D), sowie die Knochendichte.

Ergebnisse: Insgesamt konnten bei $n=13$ der HPP-Patienten (9,3%) subtrochantäre Femurfrakturen identifiziert werden, in 11 Fällen beidseits. Keine der Frakturen wurde durch ein adäquates Trauma verursacht. Insgesamt 5 der Teilnehmer hatten eine Prodromalsymptomatik. Eine Fraktur konnte erfolgreich konservativ therapiert werden. Die übrigen Frakturen wurden primär oder sekundär operativ angegangen. Eine verzögerte Frakturheilung wurde von 9 Patienten angegeben, Revisionsoperationen aufgrund von Implantatversagen oder Refraktur waren bei 5 Fällen notwendig. Das mittlere Alter zum Frakturzeitpunkt betrug $46,23$ J (SD 9,7; Range 30–62). Sämtliche 11 Pat. mit verfügbarer molekulargenetischer Diagnostik wiesen 2 Mutationen auf. Vorhandene PLP- und PEA-Werte waren bei allen deutlich erhöht. Der LWS-T-Score lag für $n=12$ Pat. vor und betrug im Mittel $+1,8$ (SD 2,3). Insgesamt 7 Pat waren mit einem Bisphosphonat (im Mittel 5,3 J) behandelt.

Diskussion: Die Prävalenz für subtroch. Femurfrakturen scheint bei HPP deutlich erhöht (ca. 10%), insbesondere bei vorausgegangener BP-Behandlung sowie erhöhter lumb. Knochendichte. Klinische wie radiologische Charakteristika ähneln denen der AFF antiresorptive Langzeit-Behandlung, was einen vergleichbaren pathophysiologischen Hintergrund nahe legt. In der Konsequenz untermauert dies die Empfehlung, bei vermuteter oder erwiesener HPP von einer Behandlung mit Bisphosphonaten abzusehen. Andererseits sollte bei Patienten mit AFF ob mit oder ohne vorherige BP-Behandlung eine kritische Überprüfung der Serum-ALP erfolgen und erforderlichenfalls eine HPP gezielt ausgeschlossen werden. Die Behandlung subtrochantärer Femurfrakturen bei HPP ist in der Regel operativ, wobei mit einer erschweren bzw. verlängerten Ausheilungsphase gerechnet werden muss.

Keywords: Hypophosphatasie, atypische Femurfraktur, Pseudofraktur, Bisphosphonate

Korrespondenzadresse: Franca Genest, Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Klinische Studieneinheit, Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: f-genest.klh@uni-wuerzburg.de

V 2.7 Einfluss eines 1x wöchentlichen Osteoporose-Trainings auf die Plasma-Myostatin-Spiegel, Parameter des Sturzassessments und die Knochendichte

Gabriel Dischereit¹, Klaus Frommer², Uwe Lange³

¹Justus-Liebig-Universität Gießen, Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin; Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach; ²Justus-Liebig-Universität Gießen, Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie, Abt. Rheumatologie und Klin. Immunologie, Bad Nauheim; ³Justus-Liebig-Universität Gießen, Kerckhoff-Klinik, Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin, Bad Nauheim

Einleitung: Myostatin gehört zur Familie der sezernierten transformierenden Wachstumsfaktoren (transforming growth factor – TGF) und ist ein negativer Regulator des Muskelwachstums (1). Patienten mit Osteoporose haben oft ein Defizit in Kraft, Ausdauer, Koordination und Balance infolge eines muskuloskeletalen Defizits.

Methode: Untersucht wurde prospektiv die Frage, ob sich durch ein 1x wöchentliches, spezifisches Osteoporose-Training über einen Zeitraum von 2 Jahren bei gesicherter Osteoporose ein nachweisbarer Effekt auf die Plasma-Myostatin-Spiegel und auf Funktionsparameter mit Einfluss auf das Sturzrisiko nachweisen lässt. Hierzu wurden 42 Patienten mit Osteoporose (DXA-gesichert) und einer Bisphosphonat-Therapie (Alendronsäure oder Risedronsäure) sowie adäquater Kalzium- und Vitamin D-Supplementation auf 2 Gruppen randomisiert: 25 Patienten erhielten 1x wöchentlich ein spezifisches Osteoporose-Training (Sportgruppe; Durchschnittsalter 68 Jahre), 17 altersvergleichbare Patienten dienten als Kontrollgruppe. Zu Beginn der Studie sowie nach 2 Jahren erfolgte eine Analyse der Plasma-Myostatin-Spiegel (Myostatin ELISA, Fa. Immundiagnostik), parallel hierzu wurden Parameter des Sturzassessments (Einbeinstand, Zirkelbrett, Kippelbrett) und die Knochendichte (axial und peripher mittels DXA) bestimmt.

Ergebnisse: Signifikante Änderungen waren nur in der Sportgruppe nach 2 Jahren objektivierbar mit einem Abfall der Plasma-Myostatin-Spiegel ($p < 0,001$), einer Besserung beim Einbeinstand ($p < 0,01$) sowie den Kippelbrett ($p < 0,001$) und Zirkelübungen ($p < 0,01$). Die periphere Knochendichte zeigte ebenfalls nur in der Sportgruppe eine signifikante Zunahme ($p < 0,02$).

Diskussion: Durch ein 1x wöchentliches, spezifisches Osteoporose-Training zeigte sich ein hochsignifikanter Abfall der Plasma-Myostatin-Spiegel. Die Resultate gehen konform mit den Studienergebnissen von Hittel et al. (2), die aufzeigen konnten, dass der Myostatin-Spiegel durch Ernährung und Bewegung (moderates Fitnesstraining) reguliert wird. Passend hierzu konnte eine signifikante Besserung von Parametern des Sturzassessments und eine Zunahme der peripheren Knochendichte erzielt werden. Es ist zu postulieren, dass das durchgeführte spezifische Osteoporose-Training einen osteo- wie auch muskelprotektiven Effekt mit konsekutiver Reduktion des Sturzrisikos induziert.

Literatur: (1) Roth SM, Walsh S. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2004. (2) Hittel DS et al. Med Sci Sports Exerc 2010

Keywords: Osteoporose, Myostatin, Knochendichte, Training, Sturzrisiko

Korrespondenzadresse: Gabriel Dischereit, Justus-Liebig-Universität Gießen, Professur für Internistische Rheumatologie, Osteologie, Physikalische Medizin; Rheumazentrum Mittelhessen, Bad Endbach, Sebastian-Kneipp-Str. 36, 35080 Bad Endbach, Deutschland, E-Mail: gabriel.dischereit@med.uni-giessen.de

V 2.8 Frakturheilungsstörungen werden im murinen Tiermodell zum Teil durch eine schwere Trauma-Hämorrhagie ausgelöst

Katrin Bundkirchen¹, Christian Macke², Janin Reifenrath³, Luisa Marilena Schäck¹, Sandra Noack¹, Bastian Welke⁴, Christian Krettek², Claudia Neunaber¹

¹Medizinische Hochschule Hannover, Unfallchirurgie, Experimentelle Unfallchirurgie, Hannover; ²Medizinische Hochschule Hannover, Unfallchirurgie, Hannover; ³Medizinische Hochschule Hannover, Orthopädie, Hannover; ⁴Medizinische Hochschule Hannover, Orthopädie, Labor für Biomechanik und Biomaterialien, Hannover

Einleitung: In polytraumatisierten Patienten wird häufig eine verzögerte Frakturheilung diagnostiziert, wobei die Pathomechanismen nicht hinreichend bekannt sind. Der Zweck dieser Studie ist daher die Untersuchung des Effekts einer Trauma-Hämorrhagie auf die Frakturheilung im murinen Tiermodell.

Methode: Je 10 männliche C57BL/6N-Mäuse pro Gruppe (TH, Fx, THFx, Sham) und Zeitpunkt wurden in die Versuche eingeschlossen. Bei der Gruppe TH wurde eine Blutdruck-kontrollierte Trauma-Hämorrhagie mit einem Blutdruck von 35 mmHg über 90 Minuten und Reperfusion mit Ringer-Lösung über 30 Minuten durchgeführt. Die Gruppe Fx erhielt eine Osteotomie nach Anlegen eines externen Fixateurs. Die Gruppe THFx erhielt sowohl einen externen Fixateur mit Osteotomie als auch eine Trauma-Hämorrhagie. Tiere der Gruppe Sham bekamen eine Katheteranlage und einen Fixateur extern, allerdings ohne Blutverlust oder Osteotomie. Die Tiere wurden nach 1, 2, 3, 4 oder 6 Wochen getötet. Für die Biomechanik wurden die Knochen mittels Röntgen, μ CT und 3-Punkt-Biegetest untersucht. Die nicht dekalzifizierte Histologie wurde mittels Technovit 9100-Schnitten durchgeführt. Der Signalweg wurde bisher mittels PCR und ELISA analysiert. Die statistische Signifikanz wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt. Vergleiche zwischen den Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U- (Fx vs. THFx) oder Kruskal-Wallis-Test (andere Gruppen) durchgeführt.

Ergebnisse: Eine Woche nach der OP war die Fraktur stets makroskopisch instabil. Nach 2 Wochen lag bei den Fx-Tieren makroskopisch und röntgenologisch stets eine stabile Überbrückung vor, wohingegen die Knochen der THFx-Tiere teilweise nicht stabil überbrückt waren. Ab 3 Wochen nach der OP waren die Knochen aller Tiere stabil überbrückt. Mittels μ CT konnte gezeigt werden, dass eine Trauma-Hämorrhagie nach 2 Wochen zu einer verminderten Dichte des Knochens inklusive Callus und zu einem erhöhten relativen Callusanteil führt. Der 3-Punkt-Biegetest zeigte, dass die maximale Kraft nach 2 Wochen in den THFx-Tieren im Vergleich zu den Fx-Tieren vermindert ist. Die histologischen Untersuchungen zeigten nach 2 Wochen einen verminderten Knochen- und Knorpelanteil nach Trauma-Hämorrhagie. Die ersten Analysen des Signalwegs weisen auf eine Beteiligung des RankL/Opg, und IL6-Signalwegs hin.

Diskussion: Anhand dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine Trauma-Hämorrhagie einen negativen Effekt auf die Frakturheilung hat. Als nächster Schritt wird eine genaue Analyse des beteiligten Signalwegs folgen, da es für die Klinik einen großen Nutzen bedeuten würde den Grund für die verzögerte Frakturheilung zu kennen, um Störungen besser behandeln zu können. Als Folgeversuch ist es geplant, das gleiche Model sowohl an jungen Mäusen unter zusätzlichem Alkoholeinfluss als auch an alten Mäusen zu testen, da die meisten Patienten nicht der jungen und gesunden Bevölkerungsgruppe angehören.

Keywords: Trauma-Hämorrhagie, Frakturheilung, externer Fixateur

Korrespondenzadresse: Katrin Bundkirchen, Medizinische Hochschule Hannover, Unfallchirurgie, Experimentelle Unfallchirurgie, Carl-Neuberg-Straße 1, 30625 Hannover, Germany, E-Mail: Bundkirchen.Katrin@mh-hannover.de

V 2.9 Vitamin D and health care costs: results from the population-based Study of Health in Pomerania

Anke Hannemann¹, Henri Wallaschofski¹, Matthias Nauck¹, Paul Marschall², Steffen FleBa², Hans Jörgen Grabe³, Carsten Oliver Schmidt⁴, Sebastian Edgar Baumeister⁵

¹Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Greifswald; ²Universitätsmedizin Greifswald, Wirtschaftswissenschaften, Greifswald; ³Universitätsmedizin Greifswald, Fachbereich Psychiatrie und Psychotherapie, Greifswald; ⁴Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Community Medicine, Greifswald; ⁵Universität Regensburg, Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Regensburg

Introduction: Observational studies suggest that vitamin D deficiency is related to a multitude of pathologic changes and may be related to increased health care costs. However, the association between vitamin D deficiency and health care costs is hardly examined; especially data from the general population is sparse. We therefore analysed the cross-sectional and longitudinal associations between the serum 25-hydroxy vitamin D concentration (25OHD) and direct health care costs and hospitalization in Northeast Germany.

Methods: Data were obtained from the first and second follow-up of the population-based Study of Health in Pomerania (SHIP-1 and SHIP-2). Total, out- and inpatient annual costs were estimated in 3225 SHIP-1 and 2210 SHIP-2 participants, based on survey data. Vitamin D deficiency was defined as 25OHD concentrations 10– <20 ng/ml, severe vitamin D deficiency as 25OHD concentrations <10 ng/ml and vitamin D sufficiency as 25OHD concentrations ≥ 20 ng/ml. The cross-sectional (SHIP-1) and longitudinal (SHIP-1 to SHIP-2) associations between baseline 25OHD concentrations and baseline or follow-up average annual health care costs were examined using a generalized linear model with gamma distribution and a log link. Multivariable fractional polynomials were used to determine the best-fitting dose-response relationship. Poisson regression models were used to model relative risks of hospitalization.

Results: More than 60% of our study population was vitamin D deficient (46.9%) or severely vitamin D deficient (13.6%) at baseline. Vitamin D deficient or severely deficient men and women had about 500€ less income than vitamin D sufficient subjects. In cross-sectional models, participants with 25OHD concentrations of 5, 10 and 15 ng/ml had 107%, 19% and 0.6% higher inpatient health care costs than those with a 25OHD concentration of 20 ng/ml (overall p-value = 0.013) after full adjustment for age, sex, season, years of schooling, unemployment, equivalent household income, type of insurance and waist circumference. In contrast, 25OHD concentrations were not relevantly associated with outpatient (overall p-value = 0.601) or total annual costs (overall p-value = 0.096) or hospitalization (overall p-value = 0.908). In longitudinal models no significant associations between the 25OHD concentration and total, out- or inpatient costs or hospitalization were detected.

Discussion: In our large sample with a high prevalence of vitamin D deficiency or severe deficiency, there was no relevant association of 25OHD concentrations to total or outpatient costs but to inpatient costs that are associated with rather serious disease and hospitalization. Our results thus indicate a limited influence of vitamin D deficiency on health care costs in the general population.

Keywords: Vitamin D, Gesundheitskosten, Populations-basierte Studie, Vitamin-D-Mangel

Korrespondenzadresse: Anke Hannemann, Universitätsmedizin Greifswald, Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Ferdinand-Sauerbruch-Str., 17475 Greifswald, Deutschland, E-Mail: anke.hannemann@uni-greifswald.de

V 2.10 Trainingshäufigkeit als Schlüsselparameter erfolgreicher Sportprogramme bei Osteoporose

Wolfgang Kemmler¹, Michael Bebenek¹, Klaus Engelke¹, Simon von Stengel¹

¹Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Erlangen

Einleitung: In der Vergangenheit wurde bereits eine Vielzahl von sportlichen Belastungsparameter auf ihre osteogene Wirkung hin untersucht. Während die Belastungsparameter „Reizhöhe“, „Reizrate“, „Reizhäufigkeit“ („cycle number“) oder „Reizfrequenz“ vielfach untersucht wurden, liegen für das Belastungsnormativa „Trainingshäufigkeit“ nur sehr wenige Daten vor. Aus Teilnehmersicht erscheint diese Größe jedoch besonders wichtig, da die Sportpartizipationsraten älterer Menschen als primäre Adressaten von Sportangeboten zur Osteoporoseprophylaxe/-rehabilitation eher niedrig liegen. Somit ist die Kenntnis einer minimalen effektiven Dosis zentral, um ein auch für den wenig sportaffinen Teilnehmer ein akzeptables Sportprogramm zu generieren.

Method: Zur Beantwortung der Hypothese, dass auch bei ansonsten optimaler Trainingsgestaltung der „Cut-point“ der minimalen effektiven Dosis der Trainingshäufigkeit bei ca. 2 Trainingseinheiten je Woche liegen muss, zogen wir die finalen Daten der EFOPS-Studie heran. Diese Untersuchung erfasste den frakturpräventiven Effekt eines komplexen Trainings mit primärer Adressierung der Knochenfestigkeit bei früh-postmenopausalen Frauen mit einer Osteopenie. Für die vorliegende Untersuchung wurden Personen mit Trainingspausen >6 Monaten ausgeschlossen (n=4).

Ergebnisse: Nach über 18-jährigem, konsequent überwachtem und angeleittem Training wurde die Trainingsdurchführung retrospektiv analysiert. Über den gesamten Interventionsabschnitt lag die Trainingshäufigkeit bei $2,23 \pm 0,33$ Trainingseinheiten (TE)/Woche, die individuelle Spannweite (n=52) der Trainingsdurchführung lag bei 1,32 bis 3,03 TE/Wo. Bezogen auf die Fragestellung der „minimalen effektiven Dosis“ zogen wir die Kontrollgruppe (KG; n=46) der EFOPS-Studie heran und definierten den Cut-off Wert der „Effektivität“ als BMD-Veränderung, der oberhalb des 90% Quantils der Veränderung der KG lag. Nach Bootstrap-Verfahren mit über 5000 Wdh. zeigte sich, dass der Cut-off der Trainingshäufigkeit für die LWS-BMD bei $2,10 \pm 0,05$ TE/Woche lag und über den Verlauf des Trainings merklich sank (4 Jahres-Analyse $2,32 \pm 0,06$; 12-Jahres-Analyse: $2,19 \pm 0,07$). Die minimale effektive Dosis für die Hüftregion lag relativ gleichbleibend bei $2,22 \pm 0,31$ TE/Woche.

Diskussion: Die Untersuchung bestätigt unsere Hypothese, dass die Trainingshäufigkeit auch bei ansonsten optimaler trainingswissenschaftlicher Ausrichtung auf die „Knochenfestigkeit“ bei ≥ 2 TE/Woche liegen muss, um relevante Effekte zu generieren. Obwohl das vorliegende Ergebnis nicht zwingend auf andere Kollektive übertragen werden kann, adressierte die Untersuchung die unzweifelhaft größte Gruppe von Teilnehmern an entsprechenden Bewegungsangeboten. Insofern sind verordnende Ärzte, Leistungserbringer und Träger aufgerufen, die Rahmenbedingungen sportlicher Trainingsformen mit Fokus auf die Knochenfestigkeit angemessen einzurichten.

Keywords: Körperliches Training, Trainingshäufigkeit, minimale effektive Dosis, Knochendichte

Korrespondenzadresse: Wolfgang Kemmler, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Henkestrasse 91, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: wolfgang.kemmler@imp.uni-erlangen.de

3. Young Investigator Osteologie Symposium (YIOSS) der DAdorW

V 3.1 Global knockout of the thyroid hormone transporter Mct8 distinctly affects trabecular vs. cortical bone

Franziska Lademann¹, Elena Tsoardi¹, Heike Heuer², Lorenz Christian Hofbauer¹, Martina Rauner¹

¹Technische Universität Dresden, Department of Medicine III, Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Diseases, Dresden; ²Leibniz Research Institute for Environmental Medicine Düsseldorf, Düsseldorf

Introduction: The thyroid hormones thyroxine (T₄) and triiodothyronine (T₃) are crucial regulators of skeletal development and bone homeostasis in adults. The transport of thyroid hormones into their target cells requires specific proteins. In murine osteoblasts three transporter proteins have been identified: Monocarboxylate transporter (Mct8), large neutral amino acid transporter 1 and 2. Mct8 is essential for proper T₃ transport, especially in the brain. Mutations in its X-linked gene SLC16A2 cause the rare Allan-Herndon-Dudley syndrome, in which only male patients develop distinct mental and psychomotor retardation. These patients are characterized by abnormally high free T₃, but low free T₄ levels, and TSH levels in the normal to slightly elevated range. So far, it is unknown how Mct8 affects bone homeostasis. Thus, the aim of our study was to investigate the role of Mct8 in the regulation of bone homeostasis using Mct8-deficient mice.

Methods: Twenty-week-old male Mct8 global knockout (M8, n=6) mice and wildtype (WT, n=6) littermate controls were analyzed with regards to their bone microarchitecture, serum markers of bone remodeling, and biomechanics.

Results: MicroCT analysis revealed that the trabecular BV/TV of M8 mice was significantly decreased by 76 % (p=0.0001) in the femur and by 39 % (p=0.025) in the lumbar vertebrae compared to WT mice. Also the trabecular bone mineral density in M8 mice was reduced by 70 % (p=0.001) in the femur and by 36 % (p=0.026) at the spine. The virtual compression test using finite element analysis of the trabecular volume of a lumbar vertebra showed a significant decrease of stiffness by 82 % (p=0.005) in M8 mice. In contrast to the trabecular bone compartment, the cortical thickness was increased by 10 % (p=0.031) in M8 mice. Also biomechanical testing of M8 mice femora via three-point-bending test exhibited a gain in bone stability shown by a significant increase of the energy to failure by 40 % (p=0.042). Serum analysis of bone remodeling markers by ELISA revealed a significant increase of the bone formation marker PINP by 30 % (p=0.041) and also an enhanced level of bone resorption marker CTX-I by 16 % (p=0.161) in M8 mice. At the tissue level, osteoblast numbers were not altered. The number of osteoclasts was increased in trabecular bone of M8 mice by 52 % (p=0.005) in the lumbar vertebrae and by 74 % (p=0.043) in the femur, but decreased in cortical bone by 93 % (p=0.013) suggesting enhanced bone resorption in trabecular and reduced bone resorption in the cortical bone.

Discussion: These data suggest that the thyroid hormone transporter Mct8 plays a distinct role in the turnover of trabecular vs. cortical bone. How the local thyroid hormone levels are affected in the different compartments remains to be investigated in future studies.

Keywords: Mct8 knockout, thyroid hormone transporter, bone microarchitecture, bone turnover

Korrespondenzadresse: Franziska Lademann, Technische Universität Dresden, Department of Medicine III, Division of Endocrinology, Diabetes and Bone Diseases, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland, E-Mail: Franziska.Lademann@uniklinikum-dresden.de

V 3.2 RANKL-Inhibition im Tiermodell durch Virus-Like Particles (VLP) vermittelte siRNA-Transfektion

Daniel B. Hoffmann¹, Jens Gruber², Kai Böker², Stefan Schneider², Marina Komrakova¹, Arndt F. Schilling¹, Wolfgang Lehmann¹, Stephan Sehmisch¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen; ²Deutsche Primatenzentrum Göttingen, Göttingen

Einleitung: Das RANKL/OPG-System ist ein wichtiger Faktor im Knochenmetabolismus. Während der postmenopausalen Osteoporose kommt es durch Östrogen-Mangel zu einer Dysregulation dieses Systems. Denosumab greift in dieses System ein, indem es als Antikörper RANKL bindet. Durch die systemische Wirkung im gesamten Stoffwechsel, insbesondere im Immunsystem, gibt es jedoch zahlreiche Nebenwirkungen. Wenn es möglich wäre das RANKL/OPG-System knochenspezifisch zu modulieren, könnte das die Nebenwirkungen verringern. In der vorliegenden Studie wurde daher die Möglichkeit untersucht durch Virus-Like Particles (VLPs) small interfering RNA (siRNA) im Tiermodell einzuschleusen und dadurch direkt die RANKL-Synthese zellrezeptor-spezifisch zu inhibieren.

Methode: Bei VLPs handelt es sich um vom Polyoma JC Virus abgeleitete Transport-Carrier. Als Zell-Uptake-Rezeptor wurde der Serotonin-Rezeptor 5-HT_{2a} genutzt. Der Knockdown mittels VLPs wurde zunächst in vitro in Osteoblasten der Ratte getestet. Danach erfolgte die intraperitoneale Injektion der mit RANKL-siRNA beladenen VLPs in vivo in Ratten in verschiedenen Konzentrationen (40–150 µg VLP/Tier = 0.14–52 mg/kg KG). Es wurden mehrere Versuche durchgeführt mit Gruppengrößen von 5-10 Tieren/Gruppe. Es gab zwei Kontrollgruppen: eine Gruppe erhielt Injektionen von NaCl, die zweite VLPs mit nicht wirkender Control-siRNA. Die Gabe der VLPs erfolgte an Tag 1 und 7. Zur Untersuchung des Knockdown-Ergebnisses erfolgten ELISA- und qPCR-Untersuchungen von Lendenwirbelkörpern und Tibiae. Zur Analyse des Expressionsverlaufs von RANKL erfolgten Analysen nach 3, 7 und 14 Tagen. Tiere, die nach 14 Tagen getötet wurden erhielten 2 Injektionen (Tag 1 und 7).

Ergebnisse: Der Knockdown durch VLP-vermittelte RANKL-siRNA in Osteoblasten in vitro betrug 60–90 % auf mRNA-Ebene (qPCR) und Protein-Ebene (Western Blot). In vivo wurden keine Unverträglichkeitsreaktionen nach VLP-Applikation beobachtet. Der Knockdown von RANKL zeigte sich abhängig von der applizierten VLP-Dosis. Bei 150 µg VLP/Tier zeigte sich eine signifikante Herunterregulation der RANKL-mRNA um 25–50 %. Der Knockdown war abhängig vom Zeitpunkt der VLP-Applikation. 3 Tage nach Injektion zeigte sich eine signifikante Herunterregulation um 30 % der mRNA. 7 Tage nach Injektion war kein signifikanter Unterschied mehr nachweisbar. Bei zweimaliger Injektion (Tag 1 und 7) zeigte sich nach 14 Tagen weiterhin eine signifikante Herunterregulation der RANKL-mRNA um ca. 30 %. Quantifizierung von RANKL auf Proteinebene in ELISA-Tests zeigten ähnliche Tendenzen.

Diskussion: Diese Studie zeigt erstmals die erfolgreiche Anwendung von siRNA mittels VLPs im Ratten-Modell. Die Expression von RANKL-mRNA konnte signifikant reduziert werden. Weitere Untersuchungen sind notwendig um mögliche therapeutische Effekte dieser innovativen Methode bei Osteoporose und anderen Erkrankungen weiter zu evaluieren.

Keywords: VLP, Osteoporose, RANKL

Korrespondenzadresse: Daniel B. Hoffmann, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Deutschland, E-Mail: daniel.hoffmann@med.uni-goettingen.de

V 3.3 Role of osteoblast- vs. osteocyte-derived Dickkopf-1 in glucocorticoid-induced bone loss

Juliane Colditz¹, Sylvia Thiele¹, Ulrike Baschant¹, Stefanie Thiele¹, Christof Niehrs², Lynda Bonewald³, Lorenz Christian Hofbauer¹, Martina Rauner¹

¹Technische Universität Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich Endokrinologie, Diabetes & Osteologie, Dresden; ²Molekulare Embryologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg; ³University of Missouri–Kansas City, Department of Oral Biology, Kansas City

Introduction: GCs are effective drugs in the treatment of inflammatory diseases. However, their use is limited by negative effects on bone mass and strength, resulting in increased osteoporotic fractures. Dickkopf-1 (Dkk-1) is a potent Wnt inhibitor and has been shown to be altered in various metabolic and inflammatory bone diseases, including glucocorticoid (GC)-induced bone loss. Our project tested the hypothesis, whether the deletion of Dkk-1 specifically in osteoblasts or osteocytes contributes to the pathogenesis of GC-induced bone loss. Thus, we generated osteoblast- and osteocyte-specific-Dkk-1-deficient mice by using the Cre-LoxP-system and deleted Dkk-1 predominantly in osteoblasts (Osx cre) and in late osteoblasts/osteocytes (Dmp1 cre).

Methods: For phenotypic analysis, female and male mice were examined at 12 weeks of age. Each cohort contained 5–9 mice. For the GC-induced bone loss model, slow-release pellets containing 7.5 mg prednisolone or placebo were subcutaneously implanted into 24 weeks old female mice. After 4 weeks, the bone phenotype was assessed.

Results: Female Dkk-1 OsxCre mice showed a 4-fold increase in bone volume/total volume (BV/TV) compared to cre-negative controls. Furthermore, the trabecular number was increased by 59%, while the trabecular separation decreased by 38%. Cortical thickness and density were not changed. The deletion of Dkk-1 in osteoblasts seemed to have a significant impact on the amount of Dkk-1 in the serum as Dkk-1 OsxCre mice had markedly lower Dkk-1 serum levels (–77%) compared to controls, whereas Dkk-1 serum levels were not changed in Dkk-1 Dmp1Cre mice. However, Dkk-1 Dmp1Cre mice also showed a significant increase in the BV/TV (2-fold), the trabecular number (+33%), and the cortical thickness (+9%) while the separation was reduced (–26%). Histomorphometric assessment underlined these results as the mineral apposition rate and the bone formation rate were increased in both mouse lines. Male Dkk-1 OsxCre and Dkk-1 Dmp1Cre mice showed the same trends concerning bone volume, but failed to reach significance.

Discussion: Dkk-1 OsxCre mice were protected from GC-induced bone loss in the spine and the femur, while Dkk-1 Dmp1Cre mice were only partially protected. At the femur, Dkk-1 Dmp1Cre mice lost a similar amount of bone as control mice, whereas in the spine, Dkk-1 Dmp1Cre mice were protected from the negative impact of GCs. In summary, osteoblast- and osteocyte-derived Dkk-1 plays a crucial role in osteoblast function and physiological bone metabolism. However, its impact seems to be greater in females than in males. Moreover, Dkk-1 produced by osteoblasts is involved in the pathogenesis of GC-induced bone loss and suggests that Dkk-1 may be a useful target to treat GC-induced bone loss in humans.

Korrespondenzadresse: Juliane Colditz, Technische Universität Dresden, Medizinische Klinik und Poliklinik III, Bereich Endokrinologie, Diabetes & Osteologie, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland, E-Mail: Juliane.Colditz@uniklinikum-dresden.de

V 3.4 Einfluss des Lipoxigenase-Inhibitors Baicalein auf den Muskel in ovariectomierten Ratten

Dominik Saul¹, Jens-Henning Kling¹, Robyn Kosinsky², Daniel Hoffmann¹, Marina Komrakova¹, Björn Menger¹, Stephan Sehmsch¹

¹Georg-August-Universität Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen; ²Georg-August-Universität Göttingen, Abt. Johnson, Göttingen

Einleitung: Die mit Osteoporose einhergehende Sarkopenie (Östrogen-induzierter Muskelschwund) führt zu Stürzen und Sturz-assoziierten Verletzungen.

Baicalein als Lipoxigenase-Inhibitor kann verschiedene inflammatorische Prozesse in Muskel und Knochen supprimieren. Das Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob Baicalein die östrogen-induzierte Sarkopenie verhindern kann.

Methode: Einundsechzig weibliche Ratten wurden in fünf Gruppen aufgeteilt, wobei vier Gruppen ovariectomiert wurden, eine Gruppe erhielt eine Schein-OP. Drei verschiedene Konzentrationen von Baicalein (1 mg/kg Körpergewicht, 10 oder 100 mg/kg KG) wurden s.c. appliziert. Dabei wurden der M. soleus, gastrocnemius und longissimus extrahiert und vermessen (Durchmesser, Fläche) und in Verhältnis zu Körper- und Muskelmasse gesetzt. Außerdem wurden Serum-Parameter von Kalzium, Magnesium und Kreatin-Kinase gemessen sowie die Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser mikroskopisch erfasst.

Ergebnisse: Im M. soleus und M. gastrocnemius war der Baicalein-Effekt auf die Kapillaren proportional zur applizierten Dosis mit mehr Kapillaren pro Muskelfaser, während im M. longissimus die mittlere Dosis den höchsten Effekt zeigte. Die Faser-Durchmesser unter Baicalein-Behandlung waren signifikant größer verglichen mit den Kontrollgruppen, was auch in der Faserfläche mit dem größten Effekt in der Baicalein-Gruppe mit der mittleren Konzentration detektiert werden konnte. Beim M. longissimus konnte ein Shift der Muskelfasern zum IIA-Typ konstatiert werden. Die Serum-Kreatin-Kinase-Level waren signifikant niedriger in der Gruppe mit der höchsten Baicalein-Konzentration.

Diskussion: In Östrogen-defizienten Ratten kann Baicalein die Muskelatrophie/Sarkopenie, gemessen an Faser-Durchmesser und Faserfläche, vermindern. Die Anzahl an Kapillaren pro Muskelfaser kann erhöht und der Serum-Kreatin-Kinase-Level vermindert werden.

Keywords: Baicalein, Osteoporose, Sarkopenie, Muskelfaser, Ratte

Korrespondenzadresse: Dominik Saul, Georg-August-Universität Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Robert-Koch-Straße 40, 37075 Göttingen, Deutschland, E-Mail: Dominik.Saul@med.uni-goettingen.de

V 3.5 Die Modifikation von Stromazellen im Knochenmark beeinflusst die Tumorzelleinnistung und kann als Marker für diese verwendet werden

Stephanie Rosnagl¹, Tilman Todenhöfer², Jörg Hennenlotter², Arnulf Stenzl², Jan Kuhlmann³, Pauline Wimberger³, Sarah Schott¹, Franz Jakob⁴, Inaam Nakhbandi¹

¹Universität Heidelberg, Heidelberg; ²Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen;

³Universitätsklinikum Dresden, Dresden; ⁴Universität Würzburg, Würzburg

Einleitung: Sowohl Brust- als auch Prostatakrebszellen können in frühen Stadien der Krankheit in das Knochenmark einwandern. Dort beanspruchen sie die hämatopoietische Stammzellnische für sich und bleiben dort bis die Zellen wieder proliferieren und Metastasen bilden. Ziel unserer Arbeit war es, den Einfluss der mesenchymalen Stromazellen (MSCs) als Bestandteil der Nische auf die Krebszelleinnistung zu untersuchen.

Ergebnisse: Durch eine pharmakologische Manipulation gelang es uns, insbesondere die MSCs in Apoptose zu versetzen, und ihre Anzahl im Knochenmark zu vermindern (Verminderung MSCs von 0,02 % auf 0,01 %; p < 0,001). Parallel fanden wir eine Erhöhung der Krebszellen, die im Knochenmark einnisten können (von 16,7 auf 45,3 Krebszellen; p < 0,001). Den gegenteiligen Effekt fanden wir in einem transgenen Mausmodell mit einer Ausschaltung von Integrin b1 im Knochenmark. Hier zeigte sich, dass die Anzahl der MSCs erhöht (von 0,02 % auf 0,05 %; p < 0,05) und die Krebszelleinnistung vermindert war (26,5 auf 9,9 Krebszellen; p < 0,05). Eine Reduzierung der Krebszelleinnistung konnten wir auch erreichen in dem wir MSCs adoptiv transferierten, eine Erhöhung der MSCs im Knochenmark nachwies und somit eine Verminderung der Krebszellen verursachten (Injektion von 5x10⁶ MSCs führte zu einer Verminderung der Krebszellen von 26,6 auf 1,2; p < 0,01). Die Population, die am besten mit den Krebszellen korrelierte, exprimierte sowohl Perizyten- als auch Endothelzellmarker was daraufhin weist,

dass es sich um eine undifferenzierte MSC Population handelt. Um herauszufinden, ob bei Patienten mit Prostata- und Brustkrebs ebenfalls die Anzahl von Zytokeratin+ Krebszellen im Knochenmark von MSCs beeinflusst werden, untersuchten wir Knochenmarkaspirate. Bei 36 Patienten mit Prostatakrebs korrelierte eine Subpopulation der MSCs negativ mit der Anwesenheit von Zytokeratin+ Zellen im Knochenmark ($R^2 = -0,2$; $p < 0,001$). In 60 Brustkrebspatientinnen verbesserte sich die Korrelation durch drei weitere Oberflächenmarker auf $R^2 = -0,4$; $p < 0,001$. Interessant war auch, dass die einzigen zwei Patientinnen, die im Verlauf Knochenmetastasen entwickelten, wenige Zellen dieser MSC-Subpopulation aufwiesen. Dies spricht zwar für eine höhere Wahrscheinlichkeit von einnistenden Tumorzellen, dennoch wurden keine Zytokeratin+ Zellen im Knochenmark dieser beiden Patientinnen nachgewiesen.

Diskussion: Zusammengefasst, zeigen unsere Daten, dass eine undifferenzierte Subpopulation mesenchymaler Stromazellen, durch ihre Anwesenheit im Knochenmark die Tumorzelleinnistung vermindert. Diese Zellen können zum Nachweis Zytokeratin+ Zellen im Knochenmark verwendet werden um disseminierte Krebszellen zu finden und die Prognose besser zu bestimmen. Zuletzt bieten diese Erkenntnisse erste Hinweise darauf, dass die Manipulation dieser Zellen die Tumorzelleinnistung vermindern könnte.

Keywords: Metastasierung, Knochenmark, MSCs, mesenchymale Stromazellen

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

V 3.6 Myelodysplasia in mice is associated with low bone mineralization and high levels of FGF-23

Heike Weidner¹, Ekaterina Balaian¹, Cyrus Khandanpour², Martin Bornhäuser¹, Lorenz Christian Hofbauer³, Uwe Platzbecker¹, Martina Rauner³

¹Technische Universität Dresden, Department of Medicine I, Dresden; ²University Hospital Essen, Department of Hematology, West German Cancer Center, Essen; ³Technische Universität Dresden, Department of Medicine III, Dresden

Introduction: Myelodysplastic syndromes (MDS) are characterized by defective hematopoietic stem cells that insufficiently produce blood cells, leading to various cytopenias. Emerging evidence indicates that the bone microenvironment, which hosts hematopoietic stem cells, controls disease progression. However, the underlying mechanisms are not fully understood and, it is unclear how the defective hematopoietic compartment influences bone homeostasis. Therefore, we examined the bone phenotype of NUP98-HOXD13 (NHD13) mice, which develop MDS-like symptoms at an age of ~6 months, including anemia and an increased number of bone marrow blasts.

Methods: The femur and fourth lumbar spine of 2- and 6-month-old NHD13 and wild-type (WT) littermate control mice were assessed using μ CT. Bone samples were histologically stained with tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP) to mark osteoclasts and von Kossa/van Gieson staining to examine non-calcified bone (osteoid). In addition, serum was analyzed by ELISAs to assess the bone turnover markers C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I), procollagen type I propeptide (P1NP), and fibroblast growth factor (FGF-23). Parameters of the red blood cell lineage were used to define anemia as a hallmark of MDS.

Results: At 2 months of age, NHD13 mice showed no abnormalities in the blood count but the bone volume was reduced [-25%; $P < .05$] accompanied with a lower trabecular number [-20%; $P < .01$]. The trabecular thickness was unchanged. Six-month-old NHD13 mice had a reduced hematocrit [-17%; $P < .001$]. Despite no difference in the bone volume, the trabecular architecture was altered. Similar to the 2-month-old NHD13 mice, the trabecular number was reduced [-15%; $P < .001$], whereas the thickness was increased [+18%; $P < .01$]. At the tissue level, both 2-month-old [2.5-fold; $P < .05$] and 6-month-old NHD13 mice [+55%; $P < .05$] had an elevated osteoblast surface in the femur. Consistently, serum P1NP was increased [2-months: 3-fold; $P < .001$;

6-months: +66%; $P < .05$]. Serum CTX-I was not altered in both age groups. As osteoblasts activity was increased, but the trabecular bone volume in NHD13 mice was unchanged, we investigated the extent of bone mineralization. In fact, both 2- and 6-month-old NHD13 mice had an enhanced osteoid surface [2 months: 2.7-fold; $P < .05$; 6 months: +59%; $P < .05$] compared to WT mice. The low mineralization in 6-month-old NHD13 mice was accompanied by increased FGF-23 levels in serum [2.5-fold; $P < .001$].

Discussion: NHD13 mice show an impaired bone architecture with an increased osteoblast activity and large amount of unmineralized bone. The high serum levels of FGF-23 may be associated with this phenotype. Interestingly, the mineralization defect precedes the onset of MDS, suggesting that the altered bone compartment may disturb hematopoiesis in NHD13 mice.

Keywords: bone mineralization, FGF-23, myelodysplastic syndromes

Korrespondenzadresse: Heike Weidner, Technische Universität Dresden, Department of Medicine I, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, Deutschland, E-Mail: heike.weidner@uniklinikum-dresden.de

V 3.7 A new method for the quantitative analysis of hand muscle volume in patients with rheumatoid arthritis

Andreas Friedberger¹, Camille Figueiredo², Oleg Museyko¹, Tobias Bäuerle³, Alexandra Grimm¹, Oliver Chaudry¹, Georg Schett², Klaus Engelke¹

¹University of Erlangen-Nuremberg, Institute of Medical Physics, Erlangen; ²University of Erlangen-Nuremberg, Department of Medicine 3, Erlangen; ³University of Erlangen-Nuremberg, Radiological Institute, Erlangen

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic inflammatory disease characterized by bone, cartilage and muscle loss. In the past, bone and cartilage damage, such as erosions in the finger, have been extensively studied. Nevertheless, the effects of RA on hand muscles have not been studied yet. This is surprising since visible hand muscle atrophy is a hallmark of RA and hand muscle composition determines the functional state of the hand. Therefore, we developed a method to quantitatively assess hand muscles in patients with RA, using magnetic resonance imaging (MRI) and 3D segmentation.

Methods: T1 weighted MRI scans of RA patients were used to develop a new segmentation method for hand muscles. Scans of 50 DMARD (disease-modifying anti-rheumatic drugs) treated RA patients (22 male; 27–87 y, mean 61 y) were analyzed. The voxel size was 0.47 mm² and the slice thickness was



zu V 3.7

3.3 mm. The new segmentation approach uses a random forest based segmentation. In a second step the segmented muscle volume of interest (VOI) is further refined and limited to the interosseal muscles and the thenar and hypothenar eminence. This segmentation procedure is fully automated. The results of the automatic hand muscle segmentation were checked and confirmed by two experienced MRI readers. The total volume of the muscle VOI was normalized by the total volume of the hand and then used for analysis.

Results: The automatic segmentation procedure took about 3 minutes per patient. In about 80% of the cases the automatic procedure resulted in an accurate muscle segmentation, as judged by the experts. In 20% of the cases additional operator interaction was necessary, primarily to correct for over segmentation. On average, the user interaction could be completed within 2 minutes. Final segmentation results were confirmed again by the experts. The ►figure shows an example with and without overlaid segmented muscle VOI. Preliminary analysis showed, that the total muscle volume of male subjects is significantly higher ($p < 0.001$) than that of females. Furthermore the norma-

lized volume of male subjects significantly decreases ($p < 0.02$) with age, however no significant correlation between normalized volume and age is observed in female subjects. In this cohort, no significant effect of disease duration and HAQ (health assessment questionnaire) or DAS (disease activity score) on the normalized volume could be seen.

Discussion: We successfully developed a new accurate 3D-segmentation for hand muscles, which allows their quantitative analysis. Analysis of 50 RA patients showed significant correlations between normalized muscle volume and sex or age. However, these preliminary results do not show a relation between DMARD-treatment duration and muscle volume, which can be due to considerable variation of treatment regimen among the patients.

Keywords: rheumatoid arthritis, hand muscle, segmentation

Korrespondenzadresse: Andreas Friedberger, University of Erlangen-Nuremberg, Institute of Medical Physics, Henkestr. 7, 91052 Erlangen, Germany, E-Mail: andreas.friedberger@imp.uni-erlangen.de

4. Forum Junge Wissenschaft der DGO

V 4.1 Interaktionen intrazellulärer Signale in mesenchymalen Stromazellen entscheiden über dessen Differenzierung zu Adipozyten oder Osteoblasten

Katrin Huck¹, Carla Sens², Inaam Nakchbandi¹

¹Max-Planck Institut für Biochemie, Martinsried/ Universitätsklinikum Heidelberg, Translationale Medizin/ Institut für Immunologie, Heidelberg; ²Universitätsklinikum Heidelberg, Institut für Immunologie, Heidelberg

Einleitung: Im Knochenmark (KM) können mesenchymale Stromazellen (MSC) sowohl zu Adipozyten (Ac) als auch zu Osteoblasten (Ob) differenzieren. Beim Altern ist die Verminderung der Knochendichte mit einer Reduzierung der Ob und einer Zunahme von Ac im KM assoziiert. Hierbei ist die Untersuchung der Signale, welche die Differenzierung der MSCs kontrollieren von besonderem Interesse für ein neues Verständnis der Osteoporose.

Ergebnisse: Die homozygote konditionelle Ausschaltung der beiden RhoGTPasen cdc42 oder rac1 in transgenen Mäusen mittels des Osterix-Cre-Promotors, führt zu einer Verminderung des Ac-Inhibitors Pref1 auf der Oberfläche der MSCs im KM (analysiert mittels Durchflusszytometrie). Dies deutet daraufhin, dass die Abwesenheit eines dieser beiden Moleküle zu einer gesteigerten Aktivierung der Adipogenese führt. Histomorphometrische Analysen zeigten eine Erhöhung der Ac im KM der cKO-Tiere (cdc42: 314%, $p < 0.05$; rac1: 306%, $p < 0.01$). Deshalb stellte sich die Frage, ob eine Inhibition von cdc42 oder rac1 den Hauptdifferenzierungsmarker für die Adipogenese PPAR γ beeinflusst. Sowohl die genetische Runterregulation (cdc42: 37%; rac1: 31%) also auch die chemische Inhibition (cdc42: 83%, rac1: 20%) der beiden Moleküle, führten zu einer Erhöhung der PPAR γ -Expression (cdc42: 200%, rac1: 143%, $p < 0.05$), was mit einer Aktivierung der Adipogenese einhergeht. Die beiden RhoGTPasen sind Integrin-abhängige Effektoren. Studien von anderen Gruppen zeigen, dass eine Stimulation des Integrins (ITG) $\alpha 5\beta 1$ zu einer Inhibition und die Stimulation von $\alpha 6\beta 1$ zu einer Zunahme der Ac-Differenzierung führte. Da die Ausschaltung von cdc42 und rac1 die Osteoblastendifferenzierung inhibiert (cdc42: 50%, $p < 0.05$; rac1: 95%, $p < 0.005$), wurden diese beiden ITG untersucht. Die Stimulation von ITG $\alpha 5\beta 1$ mittels Fibronectin führte zu einer Verminderung der PPAR γ -Expression (um 42%, $p < 0.05$) und die Stimulation von ITG $\alpha 6\beta 1$ mit Laminin zu einer Erhöhung der PPAR γ -Expression (um 28%, $p < 0.05$). Bei Zugabe der cdc42- und rac1-Inhibitoren kam es zu einer weiteren Erhöhung von PPAR γ (cdc42: 135%, $p < 0.01$; rac1: 83%, $p < 0.01$). Dementsprechend zeigt die Aktivierung von ITG $\alpha 6\beta 1$ durch Laminin den gleichen Effekt wie die Inhibition von cdc42 oder rac1 auf die Adipogenese. Der gegensätzliche Effekt, nämlich die

Aktivierung eines der beiden Moleküle cdc42 oder rac1 sollte somit förderlich für die Osteoblastendifferenzierung sein. Dies bestätigten wir durch die Stimulation von ITG $\alpha 4\beta 1$, die die Osteoblastendifferenzierung aktiviert und hierbei cdc42 und rac1 benötigt.

Diskussion: Zusammenfassend, repliziert die Inhibition der RhoGTPasen den Effekt der Stimulation von $\alpha 6\beta 1$ auf die Aktivierung der Adipogenese. Dies weist daraufhin, dass Interventionen, die die RhoGTPasen cdc42 und rac1 stimulieren, zur Aktivierung der Osteoblastendifferenzierung dienen könnten.

Keywords: RhoGTPasen, cdc42, rac1, mesenchymale Stromazellen, Osteoblasten, Adipozyten

Korrespondenzadresse: Katrin Huck, Max-Planck Institut für Biochemie, Martinsried/ Universitätsklinikum Heidelberg, Translationale Medizin/ Institut für Immunologie, Im Neuenheimer Feld 305, 2.OG, 69120 Heidelberg, Deutschland, E-Mail: katrin.huck@immu.uni-heidelberg.de

V 4.2 MicroRNAs are correlated to bone microstructure and histomorphometry in patients with idiopathic and postmenopausal osteoporosis

Roland Kocjan¹, Xaver Feichtinger², Patrick Heimpl³, Christian Muschitz², Elisabeth Geiger⁴, Susanna Skalicky⁴, Andreas Baierl⁵, Astrid Fahrleitner-Pammer⁶, Heinrich Resch², Johannes Grillari⁷, Heinz Redl³, Matthias Hackl⁴

¹St. Vincent Hospital Vienna, VINFORCE Study Group, Medical Department II, Osteology&Rheumatology, Ludwig Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology, Wien; ²St. Vincent Hospital Vienna, VINFORCE Study Group, Medical Department II, Osteology&Rheumatology, Wien; ³Ludwig Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology, Wien; ⁴TAmiRNA GmbH, Muthgasse 18, 1190 Vienna, Austria, Wien; ⁵University of Vienna, Department of Statistics and Operations Research, Wien; ⁶Medical University of Graz, Department of Internal Medicine, Division of Endocrinology and Metabolism, Graz; ⁷University of Natural Resources and Life Sciences Vienna, Department of Biotechnology, Wien

Introduction: The assessment of bone quality and the prediction of fracture risk are complex in idiopathic osteoporosis (IOP). MicroRNAs (miRNAs) are promising new biomarkers for bone diseases. A subset of 19 miRNAs discriminating patients with low-traumatic fractures was recently found. We hypothesized that the complex pattern of IOP could be characterized by (i) bone microstructure and that there is (ii) a significant association to miRNAs.

Methods: Transiliac crest biopsies were performed in male (n=16), premenopausal female patients with IOP (n=10) as well as postmenopausal osteopo-

rosis (n=10) with at least one low-traumatic fracture. Trabecular and cortical bone microstructure including trabecular bone volume (BV/TV) and cortical porosity (Ct.Po, %) were assessed by nano-CT (μ CT50, Scanco, 9.3 μ m resolution). For histomorphometric analysis, static and dynamic parameters including cancellous osteoid surface (OS/BS), eroded surface (ES/BS), quiescent surface (QS/BS), bone surface per bone volume (BS/BV) as well as bone formation rate (BFR/BS) were measured. In addition, 36 recently identified, bone-related circulating miRNAs were evaluated in all patients by quantitative PCR. Associations between circulating miRNAs, bone microstructure and histomorphometry were assessed.

Results: Comparable cortical and trabecular bone microstructure by nano-CT as well as static and dynamic histomorphometry parameters were found between male IOP, premenopausal IOP and postmenopausal osteoporosis. Highly significant, positive correlations were found between the trabecular parameters by histomorphometry and Nano-CT. Pearson correlation of serum microRNA levels identified four significant correlations to bone microarchitecture and 13 correlations to histomorphometry ($p < 0.05$). miR-550a-3p was positively correlated to both BS/BV ($r=0.457$, $p=0.013$) and BFR/BS ($r=0.453$, $p=0.034$). These correlations were independent of subgroups and anti-resorptive treatment. In addition miR-550a-3p was negatively correlated to BV/TV and QS/BS. Bone resorption, reflected by ES/BS, was significantly associated to miR-186-5p and miR-382-3p. Serum levels of 8 miRNAs were found to depend on BS/BV. No associations were found between miRNAs and OS/BS.

Discussion: Comparable trabecular and cortical bone microstructure between young male and female IOP and postmenopausal women with osteoporosis suggests an "aging bone" in IOP. The high variation in dynamic histomorphometry parameters and cortical porosity reflects the heterogeneity of IOP. Several but not all circulating microRNAs, which were previously found to be robustly associated with fractures, showed significant associations to bone microstructure and even more histomorphometry. Pre-treatment seems to influence miRNA levels. This hints to a putative causal relationship between novel microRNA biomarkers and bone quality.

Keywords: bone microstructure, circulating microRNA, osteoporosis, male idiopathic osteoporosis

Korrespondenzadresse: Roland Kocijan, St. Vincent Hospital Vienna, VIN-FORCE Study Group, Medical Department II, Osteology&Rheumatology, Ludwig Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology, Stumpergasse 13, 1060 Wien, Österreich, E-Mail: roland.kocijan@bhs.at

V 4.3 Effektivität verschiedener Trainingsmodalitäten bei muskulären Defiziten im Alter

Franca Genest¹, Sarah Lindström¹, Nicole Luksche¹, Franz Jakob², Lothar Seefried¹

¹Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Klinische Studieneinheit, Würzburg; ²Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Würzburg

Einleitung: Im Alter kommt es zu einem progredienten Verlust an muskulärer Leistungsfähigkeit. Es gibt inzwischen gute Evidenz, dass regelmäßige körperliche Betätigung diesen Prozess verlangsamen und zum Teil sogar revidieren kann. Eine große Zahl an Studien belegt für unterschiedliche Trainingsinterventionen jeweils signifikante Verbesserungen für diverse Kraft- und Leistungsparameter. Bislang existieren jedoch keine direkt vergleichenden, randomisierten head-to-head Untersuchungen alltagstauglicher Trainingsmodalitäten.

Methode: Prospektiv-randomisierte, vierarmige Interventionsstudie über 6 Monate zum Vergleich der Effektivität von konventionellem Krafttraining (KT), QiGong (QG), Ganzkörpervibrationstraining (V), sowie einer Rumpforthese (O) für die Leistungsfähigkeit selbstständig lebender Männer über 65 J. mit einem 10-Jahresfrakturrisiko $>20\%$ nach DVO-LL. Primärer Endpunkt war die isokinetische Maximalkraft der Rumpfmuskulatur, sekundäre Endpunkte beinhalten wesentliche Parameter der Leistungsfähigkeit im Alter.

Ergebnisse: Insgesamt wurden n=47 Probanden (Alter 65–89 J., MW $77 \pm 6,13$) randomisiert (KT n=11, QG n=10, V n=13, O n=13). Durch das Krafttraining wurden sig. Verbesserungen der Rumpfkraft (RK) sowohl für die Extension (RE-E; $p=0,009$) wie auch für die Flexion (RK-F; $p=0,013$) erzielt. Das Vibrationstraining führte zu Verbesserungen im Chair-Rise-Test (CRT, $p=0,005$) und für die Rumpf-Extension (RK-E, $p=0,014$) nicht jedoch die Flexion. Die O-Gruppe erzielte Verbesserungen im CRT ($p=0,003$) und der Gehgeschwindigkeit (GS, $p=0,027$). In der QG-Gruppe kam es zu keinen sig. Verbesserungen. Unabhängig von der Trainingsmodalität profitierten besonders vulnerable Subgruppen in vielerlei Hinsicht von den Maßnahmen. Für Probanden > 80 J. gilt dies für die RK-E ($p=0,029$) den LWS T-Score ($p=0,01$) den CRT ($p=0,017$) und den TUG ($p=0,019$). Präarkopone Probanden ($SMI < 10,75$ kg/m) verbesserten sich in der RK-E ($p=0,003$), im CRT ($p=0,001$) und der GS ($p=0,016$). Multimorbide Probanden (≥ 3 Diagnosen) hatten sig. Verbesserungen der RK=E ($p < 0,001$), der RK-F ($p=0,002$), der Handkraft ($p=0,046$), im CRT ($p=0,001$), im TUG ($p=0,028$) und der GS ($p=0,038$).

Diskussion: Die einzelnen Trainingsmodalitäten führten jeweils zu sig. Verbesserungen der dabei spezifisch adressierten Muskelgruppen und Funktionen. Bei Teilnehmern mit reduzierter Ausgangssituation waren darüber hinaus unspezifische, trainings-assoziierte Verbesserungen multipler Zielgrößen zu verzeichnen. Die Subgruppen der besonders alten, der multimorbiden und der praesarkoponen Teilnehmer profitierten auch von Trainingsmaßnahmen mit vergleichsweise geringer Intensität. Die Daten belegen das trainingsassoziierte Verbesserungspotential auch und gerade bei reduzierten Ausgangsbedingungen. Eine strukturierte Identifizierung vulnerabler Personen bietet die Möglichkeit, dieses Verbesserungspotential auszuschöpfen.

Keywords: Sarkopenie, Training, Ganzkörpervibration, Alter

Korrespondenzadresse: Franca Genest, Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Klinische Studieneinheit, Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: f-genest.klh@uni-wuerzburg.de

V 4.4 Sclerostin blockade and zoledronic acid improve bone mass and strength in mice with exogenous hyperthyroidism

Elena Tsooudi¹, Franziska Lademann¹, Michael Ominsky², Lorenz Hofbauer¹, Martina Rauner¹

¹TU Dresden Medical Center, Dresden, Germany, Department of Medicine III, Dresden; ²Center Metabolic Disorders, Amgen, Inc., Thousand Oaks

Introduction: Hyperthyroidism in mice is associated with a low bone mass, an increased bone turnover and high serum levels of sclerostin, a potent Wnt inhibitor. Here, we explored the effects of either reducing bone turnover with bisphosphonates or increasing bone formation with neutralizing sclerostin antibodies (Scl-Ab) on bone mass and strength in hyperthyroid mice.

Methods: Twelve-week-old C57BL/6 male mice were rendered hyperthyroid by adding L-thyroxine (T4) to the drinking water (1.2 μ g/ml). Saline, 20 mg/kg Scl-Ab 2x/week or 100 μ g/kg zoledronic acid (ZOL) 1x/week were administered to hyperthyroid and control mice for 4 weeks. Analyses of bone microarchitecture, bone turnover markers and bone biomechanics were performed.

Results: MicroCT analysis revealed a lower trabecular bone volume at the spine (-35% , $p < 0.01$) and the distal femur (-50% , $p=0.01$) in hyperthyroid mice compared to euthyroid controls. Scl-Ab treatment of hyperthyroid mice increased the trabecular bone volume at the femur 3.5-fold as compared to PBS-treated hyperthyroid mice and ZOL 2.5-fold. Similar trends were seen for the spine. Cortical thickness at the femoral diaphysis was lower in hyperthyroid mice and increased through both treatments, with Scl-Ab having a more potent effect than ZOL ($+33\%$, $p=0.001$, $+17\%$, $p=0.09$ for Scl-Ab and ZOL respectively). Trabecular bone stiffness estimated using finite element modeling at the lumbar vertebra was 59% lower in hyperthyroid mice and was increased 3.8- and 2.7-fold after Scl-Ab and ZOL treatment, respectively. Bone biomechanics at the femur was assessed using a 3-point bending test.

Hyperthyroidism significantly reduced maximum stress (-10% , $p=0.03$) and was associated with a tendency towards reduced toughness (-8.5%). Both the treatment with Scl-Ab and ZOL improved measures of bone tissue mechanics with Scl-Ab treatment leading to a 71% increase in maximum stress and 49% increase in toughness and ZOL treatment inducing more moderate effects (22% increase in maximum stress and 12% in toughness). Levels of P1NP assessed by ELISA were 2.3-fold higher in hyperthyroid mice than in euthyroid controls, and treatment of hyperthyroid mice with Scl-Ab led to a further 13% increase in P1NP, whereas ZOL reduced P1NP concentrations by 23%. Consistent with this, dynamic bone histomorphometry revealed a 27% increase in mineralised surface in hyperthyroid mice, which remained unchanged through Scl-Ab treatment, and was reduced by 54% through ZOL. CTX levels were 42% higher in hyperthyroid mice as opposed to euthyroid controls, remained unchanged after Scl-Ab treatment and decreased after ZOL treatment (-29%).

Discussion: Thus, both, anti-resorptive and bone-forming treatments are effective in preventing bone loss in hyperthyroid mice, and may also be useful for the treatment of patients with hyperthyroidism-induced bone disease.

Keywords: hyperthyroidism, Wnt signaling, bone remodeling, sclerostin antibody, zoledronic acid

Korrespondenzadresse: Elena Tsourdi, TU Dresden Medical Center, Dresden, Germany, Department of Medicine III, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Germany, E-Mail: Elena.Tsourdi@uniklinikum-dresden.de

V 4.5 Magnetresonanzbildgebung und Spektroskopie zur Visualisierung der Muskelmorphologie und Quantifizierung von intramuskulärem Fett bei Sarkopenie

Alexandra Grimm¹, Heiko Meyer², Mathias Nittka², Esther Raithe², Oliver Chaudry¹, Andreas Friedberger¹, Marc Teschler¹, Michael Uder³, Wolfgang Kemmler¹, Harald H. Quick⁴, Klaus Engelke¹

¹Institut für Medizinische Physik, Erlangen; ²Siemens Healthineers, Diagnostic Imaging, Magnetic Resonance, Product Definition & Innovation, Erlangen; ³Universitätsklinikum Erlangen, Radiologisches Institut, Erlangen; ⁴Universität Duisburg-Essen, Erwin L. Hahn Institut für MR-Bildgebung, Essen

Einleitung: Eine Ursache von Sarkopenie ist Muskeldegeneration durch zunehmenden Ersatz von Muskelgewebe durch intramuskuläres Fett und die damit einhergehende Einschränkung der Muskelfunktion. Ziel dieser Studie war die Quantifizierung von Muskelvolumen und intramuskulärem Fett bei Sarkopenie durch ein speziell entwickeltes MRT-Sequenzprotokoll und der Vergleich der mittels verschiedener Sequenzen erlangten quantitativen Ergebnisse.

Methode: 57 Frauen mit Sarkopenie (77 J \pm 4 J), wurden mit einem 3 Tesla System (MAGNETOM Skyrafit, Siemens, Erlangen) untersucht. Die MRT-Bildakquisition erfolgte am Oberschenkel und beinhaltete die folgenden Sequenzen: T1w TSE, PDw SPACE, PDw TSE Dixon, q-Dixon und eine spektroskopische Fettquantifizierung mittels HISTO im Semitendinosus. Zur korrekten Fettquantifizierung wurden mittels q-Dixon 6 Kontraste aufgenommen. Einem T1-Bias wurde mit einem Kippwinkel von 4 Grad entgegen gewirkt und der T2*-Zerfall als Freiheitsgrad bei der Parameterextraktion behandelt. Der Fett- und Wasseranteil wurde als parametrische Karte berechnet. HISTO erfolgte mittels Extrapolation der Wasser- und Fettintegrale zu TE = 0 aus exponentieller Anpassung der Signalpeaks der 6 aufeinanderfolgenden TEs. Ein TR von 3000 ms wurde gewählt, um einen T1-Bias zu vermeiden.

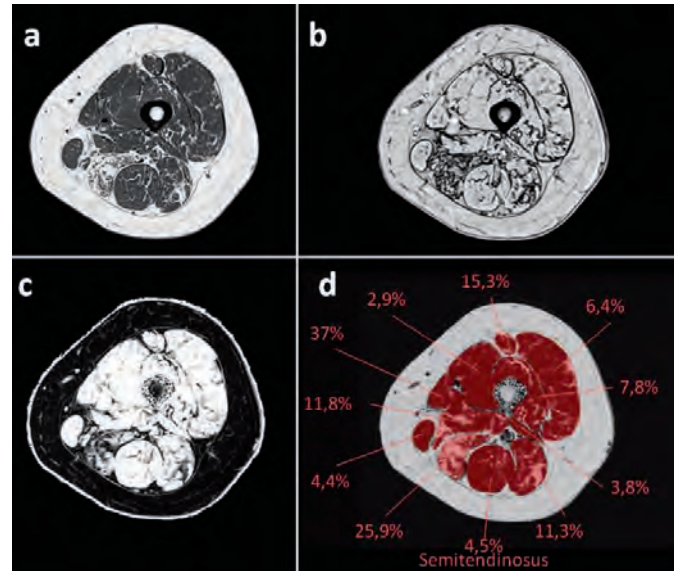


Abb. 1

Ergebnisse: Alle 57 Patientinnen wurden erfolgreich mit allen geplanten Sequenzen untersucht (exemplarisch in ► Abb. 1 für eine Patientin dargestellt). Der durchschnittliche bestimmte Fettgehalt für diese Patientin lag bei: q-Dixon Semitendinosus gesamt: 4,5% (► Abb. 1d); HISTO (10 ccm Voxel): 8,3%; Korrelation dieser beiden Werte für alle Patienten $R = 0,28$; SEE 1,85; Regressionskoeffizient von HISTO Voxel und q-Dixon in diesem Volumen $R^2 = 0,86$.

Diskussion: T1w TSE (► Abb. 1a) und PDw SPACE zeigen hohe Orts- und Kontrastauflösung und sind dadurch zur morphologischen Analyse und Bestimmung des Muskelvolumens geeignet. PDw SPACE hat den zusätzlichen Vorteil einer isotropen Auflösung. Die Übergänge zwischen Muskel und Fett sind in Dixon Opposed-Phase-Bildern (► Abb. 1b) stets dunkel dargestellt, daher eignen sich diese zur Segmentierung individueller Muskeln. q-Dixon Fett- und Wasseranteilkarten (► Abb. 1c und d) geben zusätzlich Information zur Gewebezusammensetzung. ► Abb. 1d zeigt eine q-Dixon Fettanteilkarte nach Segmentierung mit den Ergebnissen der prozentualen Fettberechnung für die einzelnen Oberschenkelmuskeln der gezeigten Patientin. Generell gilt Spektroskopie als Goldstandard und speziell HISTO als akkurate, reproduzierbare Methode der Fettquantifizierung. Da es sich beim Muskel im Falle von Sarkopenie aber um inhomogenes Gewebe handelt, ist eine repräsentative Positionierung herausfordernd. Anderes ist die Bestimmung von Muskelparametern mit bildgebenden Sequenzen repräsentativer, da hier der gesamte Muskel ausgewertet wird.

Keywords: Magnetresonanzbildgebung, MR-Spektroskopie, Sarkopenie, Dixon

Korrespondenzadresse: Alexandra Grimm, Institut für Medizinische Physik, Henkestraße 91, 91054 Erlangen, Deutschland, E-Mail: alexandra.grimm@fau.de

1. Klinik und Therapie der Osteoporose / Muskel-Knochen-Interaktion

P 01 Vertrauen ist gut, Kontrolle ist besser: Ist die Umsetzung der Osteoporosetherapie in einem Fracture Liaison Service wirklich gesichert?

Deborah Schray¹, Ulla Stumpf¹, Marion Zagler¹, Christian Kammerlander¹, Wolfgang Böcker¹, Carl Neuerburg¹

¹Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Wiederherstellungschirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), München

Einleitung: Die Etablierung eines Fracture Liaison Services (FLS) ist eine effektive Methode Folgefrakturen von unfallchirurgischen Patienten zu reduzieren und gewinnt aufgrund einer alternden Gesellschaft zunehmend an Bedeutung. Voraussetzung für die Effektivität des FLS ist eine standardisierte Identifikation von Patienten mit Osteoporose und eine individuelle Therapieeinleitung welche durch spezifische Behandlungsalgorithmen gesichert werden kann. Die Effektivität dieser Sekundärprävention hängt jedoch entscheiden von der Kontinuität bzw. Umsetzung der Osteoporosetherapie ab. Als Kontrollmechanismus und um die osteologische Behandlung zu verifizieren wurden daher regelmäßige Patientenanrufe etabliert.

Methode: Sechs Monate nach der unfallchirurgischen Behandlung in unserem FLS wurden die Patienten, die aufgrund einer hüftgelenknahen Femurfraktur therapiert wurden, erneut telefonisch kontaktiert und die Umsetzung der Osteoporosetherapie erfragt. Insgesamt konnten 104 Patienten erreicht werden, in 78,8% der Fälle wurde eine Osteoporosetherapie indiziert (Mittleres Alter 78,7 Jahre; w=77; m=27). Davon wurde erstmals bei 61,5% der Fälle eine Basistherapie eingeleitet, während bei den übrigen Patienten bereits vor dem Aufenthalt eine Osteoporose-Basistherapie existierte. In 39,4% der Fälle wurde bereits während des stationären Aufenthaltes eine individuelle spezifische Therapie eingeleitet.

Ergebnisse: Zum Zeitpunkt der telefonischen Kontrolle wurden insgesamt 57 Patienten (54%) mit einer spezifischen Osteoporosemedikation therapiert und die Therapie entweder durch einen niedergelassenen Behandler oder nach Vorstellung in unserer Sprechstunde umgesetzt bzw. fortgesetzt. Die übrigen 47 Patienten (46%) waren hingegen nicht adäquat therapiert und wollten sich entweder nicht therapieren lassen oder sie waren bisher weder bei einem niedergelassenen Behandler noch in unserer Sprechstunde vorstellig geworden.

Diskussion: Durch einen FLS kann das Behandlungsdefizit der Osteoporosetherapie, basierend auf einer Kooperation durch niedergelassene Behandler und ambulante Wiedervorstellungen in Spezialsprechstunden, entscheidend verbessert werden. Auffällig ist jedoch, dass Patienten ohne eine engmaschige postoperative Anbindung der Behandlung ihrer Osteoporose keine wesentliche Aufmerksamkeit schenken und sich eher auf ihre postoperative Genesung zu konzentrieren scheinen. Ein häufiger Grund weshalb Patienten die Therapie ablehnten war auch, dass die Patienten keine zusätzliche Medikation zur vorbestehenden Eigenmedikation einnehmen wollten. Hier sollte vor allem während des stationären Aufenthaltes eine ausführliche Aufklärung über Folgerisiken erfolgen. Regelmäßige Telefonkontakte sowie Anbindung der Patienten an einen FLS könnten somit zu einer entscheidenden Reduktion des Behandlungsdefizits bei Osteoporose führen und gegebenenfalls Folgefrakturen reduzieren.

Keywords: Osteoporose, Fracture Liaison Service, Femurfraktur

Korrespondenzadresse: Deborah Schray, Ludwig-Maximilians-Universität München, Klinik für Allgemeine, Unfall-, Wiederherstellungschirurgie, Osteologisches Schwerpunktzentrum (DVO), Marchioninistraße 15, 81377 München, Deutschland (DE), E-Mail: Deborah.Schray@med.uni-muenchen.de

P 02 Establishment of a large sector-spanning Fracture Liaison Service in Germany

Markus Rossmann¹, Jonas Pommerening¹, Wanja Wolters¹, Georg Dahmen², Andreas Schüsseler², Catharina Bullmann², Wolfgang Lehmann¹, Johannes M. Rueger¹, Eric Hesse¹

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Hamburg; ²Osteoporosis-Network Hamburg, Hamburg

Introduction: Patients with osteoporotic fractures are frequently treated in trauma surgery. While fracture fixation is at the center of patient care, treatment of the underlying bone disorder is often not considered, thereby increasing the risk for subsequent fractures. Closing this treatment gap is therefore among the greatest challenges in modern trauma surgery.

Methods: To address this problem, we established a fully structured, multidisciplinary, sector-spanning Fracture Liaison Service (FLS), which is among the first and largest in Germany serving a population of about 2 million people. Residents in trauma surgery at the local University Hospital who are dedicated to the FLS identified inpatients with an incident fragility fracture, focusing on postmenopausal women and men over 60 years of age. Next, patients answered a questionnaire to assess risk factors for fragility fractures and were provided with comprehensive information about the disease and the possibility to be treated within the FLS. All patients were free to choose one of 20 osteoporosis experts participating in the network to be referred to for further diagnosis and treatment. The multidisciplinary FLS consists of specialists in trauma- and orthopedic surgery, endocrinology and internal medicine, all working in private practice.

Results: Our preliminary results demonstrate that about 20 patients per week can be included in the FLS, an efficacy that reaches more than 90% of patients fulfilling the inclusion criteria. To reach this goal, a highly motivated clinical FLS team is essential. Difficulties were encountered with patients suffering from dementia or other conditions compromising compliance. More clinical and logistic data are currently acquired and evaluated.

Discussion: We conclude that a multidisciplinary FLS is a powerful interface between inpatient surgical care and outpatient osteoporosis treatment. This system may reach the majority of patients with fragility fractures and can subject them to an adequate treatment, which will reduce morbidity, mortality and the socio-economic costs.

Keywords: Fracture Liaison Service, treatment gap, osteoporotic fracture

Korrespondenzadresse: Markus Rossmann, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany, E-Mail: m.rossmann@uke.de

P 03 Veränderungen physischer Leistungsparameter unter medikamentöser Osteoporosetherapie

Hans-Christof Schober¹, Reimer Andresen², Ulrike Voßmann³, Guido Schröder³

¹Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Rostock; ²Westküsten-Klinikum -Heide, Radiologie/Neuroradiologie, Heide; ³Universität Rostock, Rostock

Einleitung: Osteoporose führt zu physischen Beeinträchtigungen, messbar durch Tests von Muskelkraft und Koordination. Ob eine medikamentöse Osteoporosetherapie zu einer Besserung der physischen Leistungen führt ist nicht untersucht. In einer eigenen Studie wurde deshalb der Einfluss einer medikamentösen Osteoporosetherapie auf Leistungsparameter bei betroffenen Patienten untersucht.

Methode: An dieser klinischen Untersuchung nahmen 21 Frauen und 3 Männer (Durchschnittsalter 64,2 ± 8 Jahre) mit gesicherter Osteoporose teil. Diese wurden vor und 18 Monaten nach Beginn einer medikamentösen Os-

teoporosetherapie mit Denosomab (Prolia®) oder Zoledronsäure (Aclasta®) klinischen Tests unterzogen. Ermittelt wurden physische Parameter wie Größe und Gewicht. Leistungsparameter wie Rumpfkraft im Chair-rising-Test (in sec), die Ganggeschwindigkeit (8 m Gehstrecke (in sec), Handkraft gemessen mittels Handkraftdynamometer (in kg) rechts und links sowie der Tandemstand (in sec) und der Tandemgang (Anzahl der Schritte) wurden gemessen.

Ergebnisse: Die Untersuchungen ergaben Minderungen beim Chair-rising-Test von -15% ($\pm 0,26$), der Handkraft rechts -8% ($\pm 0,1$), der Handkraft links -5% ($\pm 0,1$). Die Ganggeschwindigkeit besserte sich um 5% ($\pm 0,21$). Keine der Veränderungen waren statistisch signifikant. Die Handkraft links sowie Tandemstand und Tandemgang blieben unbeeinflusst.

Diskussion: Trotz einer spezifisch osteologischen Therapie über einen Zeitraum von 1½ Jahren ergaben sich keine statistisch signifikanten Veränderungen hinsichtlich muskulärer und koordinativer Leistungsparameter die physische unverändert oder wurden schlechter. Ein begleitendes Training erscheint vor dem Hintergrund dieser Ergebnisse notwendig.

Keywords: osteoporosis, physical activity, medical treatment

Korrespondenzadresse: Hans-Christof Schober, Klinikum Südost Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Südring 81, 18059 Rostock, Deutschland, E-Mail: hans-christof.schober@klinik-sued-rostock.de

P 04 Rebound-assoziiertes Knochenmineralverlust nach Aussetzen der Langzeitanwendung von Denosomab macht den Zugewinn an der Hüfte über 10 Jahre innerhalb von 12 Monaten zunichte

Albrecht Popp¹, Christoph Senn¹, Helene Buffat¹, Kurt Lippuner¹

¹Inselspital, Universität Bern, Universitätspoliklinik für Osteoporose, Bern

Einleitung: In der Zulassungsstudie von Denosomab (dmab, 60 mg s.c. alle 6 Monate) bei Frauen mit postmenopausaler Osteoporose (FREEDOM Studie) wurde über drei Jahre die Inzidenz vertebraler sowie nonvertebraler Frakturen reduziert (Cummings SR et al., NEJM 2009). Die optimale Behandlungsdauer mit dmab ist nicht definiert.

Methode: Neun Frauen haben an der FREEDOM Studie und deren Verlängerungen in der Universitätspoliklinik für Osteoporose, Inselspital, in Bern teilgenommen und während 10 Jahren dmab erhalten. Bei fehlender Indikation wurde die Therapie mit dmab danach nicht länger weitergeführt. Die Frauen wurden unter adäquater Versorgung mit Vitamin D und Kalzium nach 12 Monaten nachkontrolliert.

Ergebnisse: Bei Einschluss in die FREEDOM Studie betrug das Durchschnittsalter (\pm SEM) der Patientinnen 68,8 \pm 1,9 Jahre. Wie in ► Abbildung 1 dargestellt, stieg die Hüft-BMD (TH BMD) unter Behandlung mit dmab innert 10 Jahren um 8,2 \pm 1,7 (Durchschnitt \pm SEM) vs. Ausgangsmessung an (Median 10,2%, Bandbreite $-1,7$ bis 12,0%). Das nachfolgende Aussetzen

von dmab führte bei allen Frauen innert 12 Monaten zum rapiden Verlust der BMD gegenüber dem 10-Jahres Messpunkt, von im Durchschnitt (\pm SEM) $-12,5\%$ \pm 1,4 (Median $-12,3\%$, Bandbreite $-17,4$ bis $-6,0\%$) und gegenüber der Ausgangsmessung von $-5,4\%$ \pm 1,8, (Median $-6,1\%$, Bandbreite $-13,7$ bis 3,7%). Die durchschnittliche Hüft-BMD lag somit 1 Jahr nach Aussetzen von dmab signifikant tiefer als vor Beginn der 10-jährigen Behandlung mit letzterem ($p=0,019$). Die laborchemischen Parameter des Knochenturnovers waren gleichzeitig erhöht (Daten nicht gezeigt). Während Jahr 11 wurden klinisch keine Frakturen berichtet, aber morphometrisch war mittels vertebraler Frakturbeurteilung (vertebral fracture assessment; VFA) eine neu aufgetretene Wirbelkörperfraktur bei einer Patientin nachweisbar.

Diskussion: Bei fehlenden Anhaltspunkten für sekundäre Ursachen ist dieser rasche Knochenmineralverlust im Zusammenhang mit erhöhtem Knochen turnover konsistent mit dem von uns bereits früher anhand eines Case Reports beschriebenen Phänomen eines Rebound-assoziierten Knochenmineralverlustes nach Aussetzen von dmab (Popp et al. Osteoporos Int 2016). Nach Langzeitbehandlung mit dmab führt das Absetzen der Therapie zu einem raschen Knochenmineralverlust an der Hüfte, dessen Ausmass sogar die zuvor erzielte Verbesserung zu übersteigen scheint. Evidenz-basierte Behandlungsschemata, welche dies wirkungsvoll verhindern, fehlen bislang.

Keywords: Denosomab, BMD, Rebound

Korrespondenzadresse: Albrecht Popp, Inselspital, Universität Bern, Universitätspoliklinik für Osteoporose, Freiburgstrasse, 3010 Bern, Schweiz, E-Mail: albrecht.popp@insel.ch

Conflict of interest: Primary (KL) and Co-Investigators (AP, CS) in clinical development programs in the field of metabolic bone diseases from Amgen. HB declared no conflict of interest.

P 05 Shared-decision-making und Persistenz in der Osteoporosetherapie – eine prospektive, explorative Studie

Katharina Schlammer¹, Vanadin Seifert-Klauss¹

¹Interdisziplinäres Osteoporosezentrum, Frauenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, München

Einleitung: Bei Osteoporosepatienten ist die Persistenz (Anteil der Patienten, die an der initial verschriebenen Therapie festhalten) niedrig. Darüber hinaus beginnen knapp ein Drittel der Patienten eine verschriebene Bisphosphonat-Medikation nicht (primäre non-Persistenz). Im Rahmen des Shared-decision-makings (SDM) interagieren Arzt und Patient partnerschaftlich um gemeinsam eine Therapieentscheidung zu fällen. Für andere chronische Erkrankungen konnte hierdurch eine Verbesserung der Persistenz gezeigt werden. In wie fern dies auch in der Osteoporosetherapie zutrifft ist Gegenstand dieser Untersuchung.

Methode: Mit 68 Patienten (31–84 Jahre alt, Durchschnittsalter 64,3 Jahre) wurde zu Beginn der Studie ein Therapiegespräch im SDM-Prozess geführt. Die Qualität des Prozesses wurde mittels standardisiertem PEF-FB-9-Fragebogen gemessen (mögliche Werte: 0,0–100,0). Je höher der ermittelte Wert, desto stärker eingebunden fühlte sich der Patient in den Entscheidungsprozess. Mit 52 Patienten wurde eine spezifische Osteoporosetherapie vereinbart, 48 davon konnten nach einem Jahr nachverfolgt werden, von 46 liegen vollständige Datensätze vor. Verglichen wurden die PEF-FB-9-Werte zwischen persistenten Patienten, Therapie-Abbrechnern und -wechslern, sowie primär non-persistenten Patienten.

Ergebnisse: Von 46 Patienten begannen 40 wie besprochen eine spezifische Osteoporosemedikation. In dieser Gruppe lag der durchschnittliche PEF-FB-9-Wert bei 88,6 \pm 15,3 (Min: 31,1; Max: 100,0). Nach einem Jahr waren 29 persistent, bei 6 wurde in diesem Zeitraum die Medikation umgestellt und 5 brachen die Therapie ab. Weitere 6 Patienten begannen die besprochene Therapie nicht (primär non-persistent). Der durchschnittliche PEF-FB-9-Wert lag bei den persistenten Patienten bei 86,7 \pm 16,8 (Min: 31,1; Max: 100,0), bei den Therapie-Wechslern bei 93,3 \pm 10,3 (Min: 73,3; Max: 100,0), bei den Therapie-Abbrechnern bei 93,8 \pm 8,7 (Min: 82,2; Max: 100,0) und bei den primär non-

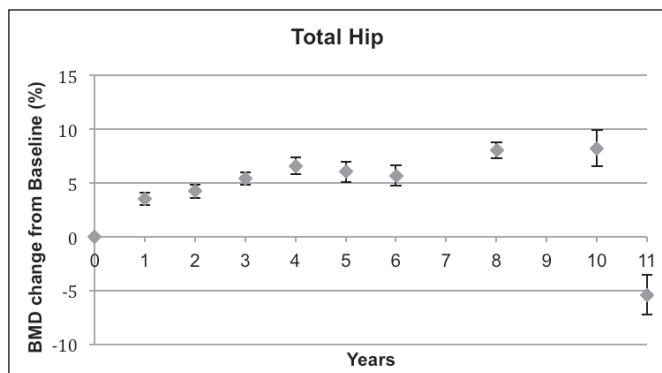


Abb. 1 Prozentuale Veränderung der Hüft-BMD (\pm SEM) gegenüber dem Ausgangswert während der FREEDOM-Studie (Jahr 0–10) gefolgt von einem Jahr ohne Behandlung (Jahr 11)

persistenten bei $78,5 \pm 9,4$ (Min: 64,4; Max: 88,8). Über alle Gruppen waren diese Werte nicht statistisch signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test, $p=0,070$). Allerdings war der PEF-FB-9-Wert der primär non-persistenten signifikant niedriger als jener derjenigen, die eine Therapie begannen (Mann-Whitney-U, $p=0,019$).

Diskussion: Der durchschnittliche PEF-FB-9-Wert der primär persistenten Patienten war mit 88,6 signifikant höher als jener der primär non-persistenten Patienten (78,5). Je höher der PEF-FB-9-Wert, desto stärker hat sich der Patient über die Vor- und Nachteile einer Therapie informiert und in die Entscheidung eingebunden gefühlt. Eine patientenzentrierte Gesprächsführung erhöht die Wahrscheinlichkeit, dass Patienten eine spezifische Osteoporosemedikation beginnen.

Keywords: shared decision making, medication persistence, osteoporosis

Korrespondenzadresse: Katharina Schlammerl, Interdisziplinäres Osteoporosezentrum, Frauenklinik der Technischen Universität München, Klinikum rechts der Isar, Ismaninger Straße 22, 81675 München, Deutschland, E-Mail: katharina.schlammerl@t-online.de

P 06 No-dose screening of osteoporosis in the context of an Iodine contrast agent

Wolfram Timm¹, Claus-Christian Glüer², J. Keenan Brown³, Reimer Andresen⁴

¹Mindways Software, Inc., Niederlassung Deutschland, Kiel; ²Universitätsklinikum Schleswig- Holstein, Klinik für Radiologie und Neuroradiologie, Sektion Biomedizinische Bildgebung, Kiel; ³Mindways Software, Inc., Austin, Texas; ⁴Westküstenklinikum Heide, Institut für diagnostische und interventionelle Radiologie / Neuroradiologie, Heide

Introduction: Dose-free extraction of bone status information with Asynchronous QCT from existing CT scans may help reduce under-diagnosis and under-treatment of osteoporosis. Spine and femur measurement bias induced by IV contrast agent and possible bias compensation require further investigation.

Methods: 24 Patients (age 72.6 ± 11.4 years) were recruited receiving routine native, arterial, and portal phase CT scans (GE Revolution EVO, Waukesha, WI, USA). The arterial phase CT scan (Imeron 350, Bracco Imaging Deutschland GmbH, Konstanz, Germany) was triggered by an aortic blood CT value increase of 120 HU, and the portal phase CT scan started 65 sec. afterwards. Volumetric bone mineral density of three suitable vertebrae and density values of the adjacent aorta were analyzed using QCT Pro Asynchronous 3D Spine, Version 6.1 (Mindways Software, Inc., Austin, TX, USA). BMD of the femur was analyzed from a subset of 12 patients (age 69.3 ± 12.1 years) using QCT Pro Asynchronous CTXA Hip. Statistical Analysis was performed using GNU R 3.3.0 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

Results: Compared to the native phase, vertebral densities were significantly higher (arterial phase: 8.9 mg/ccm , $sd=6.8 \text{ mg/ccm}$, $p < 0.001$; portal phase: 20.4 mg/ccm , $sd=6.7 \text{ mg/ccm}$, $p < 0.001$). The negative correlation between the portal to arterial and the arterial to native differences in density was weak ($r=-0.34$). A regression slope between aortical densities and differences of vertebral densities (arterial v. native phase) was not significantly different from zero, while it was in the case of portal versus native phase (slope=0.09, $p < 0.01$, $R^2=10.5\%$). Densities at the total hip and the femoral neck were not significantly different between arterial and native scans. Similarly total hip density was consistent between portal and native scans, while significant differences were observed at the femoral neck (aBMD difference: mean 0.00162 g/cm^2 (14.6% of a standard deviation)), $p < 0.05$; vBMD difference: mean 6.1 mg/ccm , $p < 0.01$).

Discussion: One way to account for the significant differences in vertebral densities is to adapt the spine thresholds published by the American College of Radiology (ACR). Shifted by the upper limit of the 95% confidence interval of the vertebral differences (arterial phase – new thresholds: 102.3 mg/ccm and 142.3 mg/ccm ; portal phase – new thresholds: 113.5 mg/ccm and

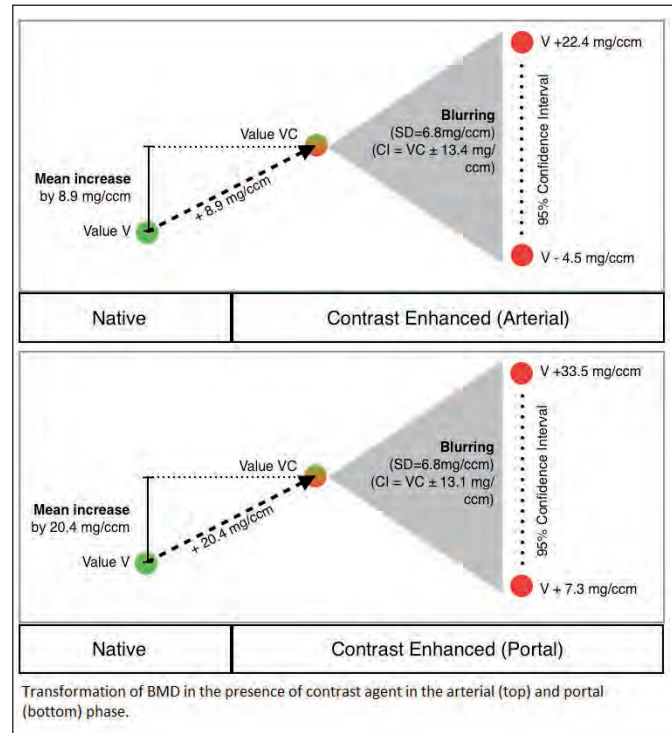


Fig. Transformation of BMD in the presence of contrast agent in the arterial (top) and portal (bottom) phase

153.5 mg/ccm) these thresholds may be useful in the context of a contrast agent. Extrapolation of arterial and portal BMD values to native BMD values is not supported by the weak relationship between these three phases. With the exception of a clinically non-significant difference in femoral neck density measured within the portal phase, no significant difference in hip measurements were observed suggesting hip measurements can be used without compensation. Upon this, patients to be forwarded to a standard bone densitometry can be identified.

Keywords: no-dose screening, osteoporosis, contrast agent, asynchronous QCT

Korrespondenzadresse: Wolfram Timm, Mindways Software, Inc., Niederlassung Deutschland, Am Germaniahafen 1, 24143 Kiel, Deutschland, E-Mail: wolfram@qct.com

Conflict of interest: Wolfram Timm arbeitet für Mindways Software, Inc., dem Hersteller des im Abstract verwendeten Produktes Mindways QCT Pro.

P 07 T-Bone Studie: Vergleich unterschiedlicher Trainingsmethoden bei Osteopenie

Yvonne Theres Landkammer¹, Robert Sassmann²

¹Salzburger Landeskliniken – Universitätsklinikum Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Salzburg; ²Landeskliniken Salzburg- Universitätsklinikum Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Salzburg

Einleitung: In Europa gibt es pro Tag 1700 osteoporosebedingte Knochenbrüche. Die Ursachen dafür sind sehr vielfältig (Alter, zu geringer BMI, Lebensstilfaktoren wie Bewegungsmangel, Vitamin-D-Mangel, Alkohol- und Nikotinmissbrauch, genetische Faktoren etc.). Betroffen sind vor allem Frauen ab dem 50. Lebensjahr nach der Menopause. Mit ca. 600 000–700 000 Betroffenen allein in Österreich und knapp €700 Mio. Versorgungskosten pro Jahr, muss die Prävention von Osteoporose großgeschrieben werden. In der Prävention und Rehabilitation von Osteoporose stehen die medikamentöse

sowie die physikalische Therapie zu Verfügung, wobei die Konzeption von Präventionsstrategien im Sinne einer physikalischen Therapie zunehmend an Bedeutung gewinnt.

Methode: Es erfolgte eine randomisierte Zuteilung von 60 postmenopausale Frauen mit Osteopenie (T-Wert: $-1,0 - -2,5$) in die sportwissenschaftliche Trainingsgruppe und Vibrationstrainingsgruppe (Galileo) sowie eine Kontrollgruppe à 20 Personen. Die Trainingsintervention wurde über 52 Wochen mit einer Frequenz von 2 Einheiten/Woche durchgeführt. Insgesamt wurden 4 Messzeitpunkte zur Erhebung der Eckdaten festgelegt: 1. vor Beginn des Trainings, 2. nach 6 Monaten Training, 3. nach 12 Monaten Training, sowie 4. 15 Monate nach Trainingsbeginn als Follow-Up. Als primärer Endpunkt ermittelt wurde die Knochendichte (DXA) der Lendenwirbelsäule und der linken Hüfte. Weiters die Kraftfähigkeit der Quadrizeps- und Hamstringmuskulatur (Biodex System 4 Pro), die Gleichgewichtsfähigkeit (Gleichgewichtstest nach Wydra & Bös), das körperliche Aktivitätslevel (IPAQ) sowie das Wohlbefinden (EQ-5D) der Studienteilnehmerinnen.

Ergebnisse: Die Ergebnisse befinden sich aktuell in der Auswertung und können im Rahmen des Kongresses präsentiert werden. Die zu Grunde liegenden Hypothesen lauten: H0a: Es besteht kein Unterschied in den ausgewählten Parametern (Alter, BMI, BMD, F UE, GG, IPAQ, EQ-5D) in der Vibrationstrainingsgruppe (VG)/sportwissenschaftlichen Trainingsgruppe (SG)/Kontrollgruppe (KG) zu Beginn der Studie, nach 6, 12 und 15 Monaten. H0b: Es besteht kein Unterschied zwischen der Vibrationstrainingsgruppe (VG), der sportwissenschaftlichen Trainingsgruppe (SG) und der Kontrollgruppe (KG) in den ausgewählten Parametern (BMI, BMD, F UE, GG, IPAQ, EQ-5D) zu Beginn der Studie, nach 6, 12 und 15 Monaten.

Diskussion: Die Ergebnisse der T-Bone Studie sollen einen Beitrag dazu leisten, ob gezielte körperliche Aktivität einen positiven Einfluss auf die Veränderung der Knochendichte und damit im Verbindung zu bringenden Parameter (Kraftfähigkeit der unteren Extremität, Gleichgewichtsfähigkeit, etc.) bei Osteopeniepatientinnen hat. Die Arbeit soll auch Aufschluss darüber liefern, ob es diesbezüglich eine Präferenz zwischen sportwissenschaftlichen Training und Vibrationstraining gibt.

Keywords: Prävention, Osteopenie, Training

Korrespondenzadresse: Yvonne Theres Landkammer, Salzburger Landeskliniken- Universitätsklinikum Salzburg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität, Physikalische Medizin und Rehabilitation, Müllner Hauptstraße 48, 5020 Salzburg, Österreich, E-Mail: y.landkammer@salk.at

P 08 Schwangerschaftsassozierte Osteoporose – Rehabilitation in einer spezialisierten Fachklinik

Ana Doina Lazarescu¹, Martin Gehlen¹, Christian Hinz¹, Bogdan Boncu¹, Niels Schmidt¹, Michael Pfeifer¹, Michael Schwarz-Eywill¹, Wolfgang Pollähne¹, Helmut Minne¹

¹Klinik DER FÜRSTENHOF, Osteologie, Rheumatologie, Orthopädie, Bad Pyrmont

Einleitung: Ziel der Arbeit ist die Darstellung des Krankheitsverlaufes von Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose. Es soll die Auswirkung der Rehabilitation mit spezifischen Behandlungskonzepten auf physische und psychische Einschränkungen aufgezeigt werden. Eine schwangerschaftsassozierte Osteoporose ist eine sehr seltene Erkrankung, die sich im letzten Trimenon oder nach der Geburt manifestiert. Erstsymptom sind meist neu aufgetretene immobilisierende Rückenschmerzen, seltener Schmerzen im Hüftgelenk. Viele Patientinnen entwickeln durch die Wirbelkörperfrakturen und die Unfähigkeit ihr Kind zu versorgen starke psychische Probleme. Bislang sind etwa 100 Fälle dieser seltenen Erkrankung publiziert.

Methode: In diese Beobachtungsstudie wurden 7 Patientinnen mit einer schwangerschaftsassozierten Osteoporose eingeschlossen, die in einem Osteologischen Schwerpunktzentrum DVO diagnostiziert und nach einem spezifischen Behandlungskonzept behandelt wurden. Es wurde die Frage körperlicher und psychischer Einschränkungen zu Beginn der Erkrankung und nach einem Jahr untersucht. Bei allen Patientinnen wurden der PHQ4-Score und die Schmerzstärke auf der visuellen Analogskala (VAS) zum Therapiebe-

ginn und zum Ende der Beobachtungszeit untersucht. Die Anzahl der Wirbelkörperfrakturen wurde ermittelt und die Therapie aufgezeichnet.

Ergebnisse:

- Anzahl der Patientinnen: 7
- Alter: 30–42 Jahre (MW 35 Jahre)
- Beobachtungszeitraum: 3 Patientinnen > 5 Jahre (davon 2 > 14 Jahre), 4 Patientinnen > 1 Jahr
- Dauer Symptombeginn bis zur Diagnose: 1-5 Monate (Mittel: 2,8 Monate)
- Anzahl der Wirbelkörperfrakturen: 0–10 (MW: 4,5), keine Folgefrakturen nach 1 Jahr
- Medikamentöse Therapie: 2x Teriparatid, 3x Bisphosphonat, 1x Denosumab, 1x keine spezifische Therapie
- Körperliche Einschränkungen: Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 57% (4/7) auf einen Rollator angewiesen und nicht in der Lage, das Kind zu versorgen. Ein Jahr später waren alle Patientinnen in der Lage ohne Hilfsmittel zu gehen und hatten deutlich weniger Schmerzen.
- Psychische Beeinträchtigung: Zum Krankheitsbeginn bestanden bei 85% (6/7) starke psychische Beschwerden. Nach 1 Jahr wurde bei allen Patientinnen eine deutliche Reduktion der Punktzahl im PHQ4-Score ermittelt.

Diskussion: Die Studie zeigt, dass Patientinnen mit schwangerschaftsassoziierter Osteoporose häufig erhebliche physische und psychische Einschränkungen haben. Ein Jahr nach einer gezielten osteologischen Rehabilitation wurden sogar bei Patientinnen mit mehreren Wirbelkörperfrakturen erstaunlich positive Verläufe beobachtet. Die Wirksamkeit der Rehabilitation kann natürlich nur indirekt angenommen werden, da der Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Patientinnen ohne Rehabilitation nicht möglich ist.

Korrespondenzadresse: Ana Doina Lazarescu, Klinik DER FÜRSTENHOF, Osteologie, Rheumatologie, Orthopädie, Am Hylligen Born 7, 31812 Bad Pyrmont, Deutschland/Niedersachsen, E-Mail: anadoina@aol.com

P 09 Niedrigenergiefrakturen beim Mann als Ausdruck einer sekundären Osteoporose

Anna Schrum¹, Sebastian Radmer², Hans-Christof Schober³, Reimer Andresen¹

¹Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Heide; ²Zentrum für Bewegungsheilkunde, Facharztpraxis für Orthopädie, Berlin; ³Klinikum Südost Rostock, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Rostock

Einleitung: Knochenmasseverlust ist ein altersassoziierter Vorgang im Organismus, der nach dem Erreichen der Knochengipfmasse im frühen Erwachsenenalter lebenslang bei Männern und Frauen stattfindet. Dabei kennzeichnet sich Osteoporose durch einen Verlust an Knochenmasse und einer Destruktion der Mikroarchitektur, welches zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit führt. Die häufigste Form ist die primäre Osteoporose, welche unabhängig von anderen Erkrankungen auftritt, und die durch einen Knochenstruktur- und Substanzverlust, welcher das physiologische Maß der altersassozierten Knochenatrophie überschreitet, gekennzeichnet ist. Hiervon sind die sekundären Formen der Osteoporose abzugrenzen, welche durch unterschiedliche Grunderkrankungen, Medikamentennebenwirkungen und Immobilisation entstehen können. Eine sekundäre Ursache findet sich bei 2/3 aller Männer mit Osteoporose, bei mehr als 50% der prämenopausalen Frauen und auch bei 1/5 aller postmenopausalen Frauen, wobei dies besonders bei Männern häufig mit einem Alkoholabusus assoziiert ist.

Methode: Wir berichten über einen 53-jährigen Patienten mit mittels Röntgen und Magnetresonanztomographie diagnostizierten Calcaneusfrakturen beidseits nach inadäquatem Niedrigenergietrauma. Es erfolgte im Rahmen einer Osteoporosedagnostik die Bestimmung der Knochendichte mittels quantitativem Computertomogramm (QCT), eine Labordiagnostik inklusive Elektroly-

ten, Vitamin-D- und Testosteronspiegel und die Urindiagnostik auf Crosslinks. In der Anamnese fanden sich ein chronischer Alkohol- und Nikotinabusus.

Ergebnisse: Bei der Bestimmung der Knochendichte mittels QCT ergab sich eine Osteopenie für die Lendenwirbelsäule und die Hüftregion. Zudem fand sich eine Deckplattensinterung eines Lendenwirbelkörpers, die bei fehlendem Trauma eine klinisch manifeste Osteoporose beweist. Die Serundiagnostik ergab einen ausgeprägten Vitamin-D-Mangel. Im Urin fanden sich erhöhte Werte für die Crosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin als Zeichen einer erhöhten Knochenabbaurate.

Diskussion: Langzeitbeobachtungen zeigen, dass ein chronischer Alkoholismus mit einem Knochenverlust assoziiert ist. Der Genuss von Alkohol ist in epidemiologischen Studien signifikant negativ assoziiert mit der Knochendichte. Neben den hier gefundenen bildmorphologischen Zeichen einer klinisch manifesten Osteoporose ist aufgrund der erniedrigten Vitamin D-Werte bei diesem Patienten eine Malaziekomponente hochwahrscheinlich, sodass man in diesem Fall von einer Osteoporomalazie ausgehen muss. Da der männliche Patient mit 53 Jahren nicht in die Osteoporose-Therapieempfehlungen der aktuellen DVO-Leitlinien fällt, ist in solchen Fällen eine individuelle Entscheidung über die antiosteoporotische Therapie, basierend auf einem interdisziplinären Konsens zu empfehlen.

Keywords: Fraktur, Niedrigenergietrauma, Osteoporomalazie, Risikofaktoren, sekundäre Osteoporose

Korrespondenzadresse: Anna Schrum, Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Esmarchstrasse 50, 25746 Heide, Deutschland, E-Mail: aschrum@wkk-hei.de

P 10 Improvement of muscle tissue properties in ovariectomized rats undergoing anti-osteoporosis therapies

Marina Komrakova¹, Charlotte Rehholtz¹, Daniel Hoffmann¹, Michael Wicke², Stephan Sehmisch¹

¹Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Göttingen; ²Georg-August Universität Göttingen, Department für Nutzwissenschaften, Göttingen

Introduction: The maintenance of bone strength and density with aging is highly dependent on the maintenance of adequate muscle mass and function. The loss of muscle strength leads to a physical frailty, which increases the risk of osteoporotic fracture. Therefore, the musculoskeletal system is paid great attention in the treatment of osteoporosis and sarcopenia. The aim of this study was to find out whether anti-osteoporosis therapies have an effect on skeletal muscle. The influence of vertical whole-body vibration and bisphosphonate alendronate (ALN) was studied. Additionally, as an alternative to conventional hormone replacement therapy, the influence of phytoestrogen 8-prenylaringenin (8-PN) extracted from the common hops was examined. Ovariectomized rat was used as an experimental model for postmenopausal osteoporosis.

Methods: Three-month-old Sprague-Dawley rats were ovariectomized or left intact. After four weeks the ovariectomized rats were divided into a control group (OVX), a vibration group (VIB), an alendronate group (ALN), a combination group of ALN and VIB, 8-PN group and another combination group of 8-PN and VIB (11-12 rats per group). Vertical VIB (35 Hz, 0.5 mm, 15 min 2x/d, 5x/week), 8-PN (1.77 mg/kg body weight (BW) s.c, 7x/w) and ALN (0.6 mg/kg BW in food) were applied for 10 weeks. At the end of experiment, right or left longissimus, gastrocnemius and soleus muscles of all animals were extracted, weighed, dissected and histologically evaluated. The cross-sectional area of glycolytic, intermediate and oxidative fibers as well as the capillary density were analyzed.

Results: All fiber types of the examined muscles showed an increase in the fiber area following vibration therapy. The vibration therapy had no effect on the capillary density of the rat muscle. Treatment with ALN significantly increased the capillary density in the longissimus and the soleus muscles and thus has a positive impact on the blood supply of the rat muscle. ALN resul-

ted in a reduction of fiber area in OVX rats. The weight gain of the rats due to the hormonal changes following ovariectomy was prevented by the treatment with 8-PN. This effect was enhanced when 8-PN-treatment was combined with vibration. Administration of 8-PN inhibited weight increase in the gastrocnemius muscle following ovariectomy. 8-PN reduced the size of the glycolytic and partly of the intermediate fibers in gastrocnemius muscle and increased the capillary density in soleus muscle that indicated improved oxygen and nutrient supply to the muscle. The combination of vibration treatment with ALN or 8-PN had no advantage over the individual therapies.

Discussion: The findings demonstrated the favorable effect of vibration treatments as well as ALN and 8-PN on muscle tissue. As a possible alternative to traditional hormone replacement therapy, 8-PN is appeared to be a promising agent.

Keywords: muscle tissue, alendronate, phytoestrogen 8-prenylaringenin, whole body vertical vibration, osteopenic rat model

Korrespondenzadresse: Marina Komrakova, Universitätsmedizin Göttingen, Klinik für Unfallchirurgie, Orthopädie und Plastische Chirurgie, Robert-Koch Str. 40, 37075 Göttingen, Deutschland, E-Mail: marina.komrakova@med.uni-goettingen.de

P 11 Biomechanik der osteoporotischen Wirbelsäule, Schmerzen und Trainingsprinzipien

Guido Schröder¹, Günther Kundt², Detlef Wendig², Andreas Knauerhase², Hans-Christof Schober¹

¹Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Fachbereich Osteologie, Rostock; ²Universität-Rostock, Rostock

Einleitung: Die klinische Manifestation der Osteoporose ist die Fraktur. Sie zählt bei Osteoporoseerkrankten zu den Hauptursachen für funktionelle Einschränkungen und chronische Schmerzen. Muskuläres- und Koordinations-training werden als Allgemeinmaßnahmen bei betroffenen Patienten empfohlen. Wir fragten, ob das Schlingentraining besser als eine traditionelle Physiotherapie geeignet ist, um Schmerzen zu lindern und die Alltagsfähigkeiten zu verbessern.

Methode: Dazu wurden 50 Patienten mit Osteoporose in 2 Untersuchungsgruppen randomisiert. Gruppe A trainierte mit konventionellen Physiotherapie-maßnahmen, während Gruppe B ein Schlingentraining absolvierte. Beide Gruppen trainierten 2-mal wöchentlich. Die Datenerhebung erfolgte pre und post interventionem und als Follow-up, nach jeweils 3 Monaten. Dabei wurden Parameter der Kondition sowie Haltung und Schmerzen der Patienten erfasst. Um Veränderungen der Körperhaltung zu dokumentieren nutzten wir einen Wirbelsäulenscanner. Mithilfe eines biomechanischen Modells konnten wir die Drehmomente und die Muskelkräfte, die an der Wirbelsäule angreifen, abschätzen. Darüber hinaus sollte erfasst werden, welche Faktoren den Therapieerfolg positiv beeinflussen.

Ergebnisse: 44 Patienten (88%) beendeten die Studie. In beiden Gruppen konnten positive Trainingseffekte erzielt werden, wobei sich signifikant bessere Ergebnisse hinsichtlich des Therapieerfolges in der Schlingentrainingsgruppe fanden. Bei einer Minderung der Schmerzen unabhängig von der Anzahl der Frakturen wurden signifikant verminderte Drehmomente und verminderte Muskelkräfte ermittelt.

Diskussion: Die Biomechanik der Wirbelsäule ist seit vielen Jahren Gegenstand der Forschung. Es sind bereits einige Modelle entstanden, die zum Verständnis der Krafteinwirkungen bzw. der Stabilisierung wertvolle Erkenntnisse liefern. Die Auslenkung aus der Ideallinie scheint nach unseren Ergebnissen mitverantwortlich für die Schmerzentstehung zu sein. Die beiden durchgeführten Trainingsprogramme ergaben unterschiedliche Ergebnisse. Während mit der klassischen Physiotherapie nur eine kurzfristige Aufrichtung in der Brustkyphose erzielt wurde, konnten wir diesbezüglich einen anhaltenden Effekt in der Schlingentrainingsgruppe beobachten. Diese Wiederaufrichtung führte zu einer Minderung der eingesetzten Muskelkraft und damit zu einer Minderung des Drehmoments im entscheidenden Wirbelsäulenabschnitt. Dieser Effekt der Schmerzlinderung war zudem unabhängig

Tab. 1 Patientenanamnese: männlich (m)/weiblich (w), Alter in Jahren, Body-Mass-Index in kg/m²; Knochendichte im T-score; Physiotherapie (PT); Schlingentraining (ST)

	PT (n = 21)	ST (n = 23)	p-Wert
Geschlecht m/w	2/19	2/21	1,000 ^Δ
Alter	69,7 ± 3,7	71,0 ± 6,1	0,409 [†]
Body-Mass-Index	23,9 ± 2,9	25,6 ± 3,5	0,084 [†]
Knochendichte	-2,8 ± 0,83	-2,8 ± 0,77	0,809 [†]

Daten ausgedrückt als Mittelwerte ± SD, ^ΔChi-Quadrat-Test, [†]t-test für unabhängige Variablen zwischen den Gruppen

Tab. 2 Ergebnisse des Gruppenvergleichs: Physiotherapie (PT) vs. Schlingentraining (ST), Drehmoment in Newtonmeter, Muskelkraft in Newton, Signifikanz zwischen den Gruppen

		PT (n = 21)	ST (n = 23)	p-Wert
Drehmoment global	vor Training	5,0 ± 2,8	4,0 ± 4,4	0,360 [†]
	nach Training*	5,3 ± 3,6	3,6 ± 3,8	0,123 [†]
	Follow-up**	5,2 ± 3,4	3,1 ± 4,4	0,082 [†]
Muskelkraft global	vor Training	63,0 ± 35,0	50,0 ± 54,6	0,359 [†]
	nach Training	66,5 ± 40,7	45,3 ± 47,3	0,119 [†]
	Follow-up	65,5 ± 42,0	38,9 ± 55,0	0,081 [†]
Drehmoment lokal	vor Training	12,3 ± 8,9	14,1 ± 11,0	0,562 [†]
	nach Training	12,4 ± 8,1	9,9 ± 9,9	0,382 [†]
	Follow-up	12,9 ± 9,0	11,1 ± 9,4	0,504 [†]

Daten ausgedrückt als Mittelwerte ± SD

[†]t-test für unabhängige Variablen zwischen den Gruppen

*3 Monate; **6 Monate

Tab. 3 Ergebnisse des Therapieerfolges

		Therapieerfolg (n = 33)	kein Therapieerfolg (n = 11)	p-Wert
Drehmoment global	vor Training	4,0 ± 3,4	5,9 ± 4,3	0,158 [†]
	nach Training*	3,7 ± 3,3	6,6 ± 3,6	0,017 [†]
	Follow-up**	3,5 ± 4,1	5,9 ± 3,3	0,093 [†]
Muskelkraft global	vor Training	50,5 ± 42,7	73,4 ± 54,0	0,158 [†]
	nach Training	46,2 ± 41,9	83,0 ± 44,6	0,017 [†]
	Follow-up	44,2 ± 51,7	73,7 ± 40,7	0,093 [†]
Drehmoment lokal	vor Training	12,5 ± 9,1	15,6 ± 12,5	0,382 [†]
	nach Training	9,8 ± 8,4	14,9 ± 10,1	0,104 [†]
	Follow-up	11,5 ± 9,2	13,3 ± 9,4	0,585 [†]
Wirbelkörperfraktur	ja/nein	14/19	4/7	0,723 ^Δ
Alter		70,5 ± 5,4	69,9 ± 4,2	0,724 [†]
BMI		25,2 ± 3,3	23,4 ± 3,0	0,113 [†]
Trainings-therapie	Physio/Schlingen	11/22	10/1	0,001 [†]

der Therapieerfolg wurde mithilfe der NRS 0–10 definiert, [†]unabhängiger T-test, ^ΔChi-Quadrat-Test, *nach 3 Monaten, **nach 6 Monaten

von der Anzahl der erlittenen Wirbelkörperfrakturen. Nach unseren Ergebnissen scheint somit die Wiederaufrichtung der Wirbelsäule mit einem entsprechenden Trainingsprogramm, das sowohl die kleinen segmentalen, als auch die globalen Rumpfmuskeln anspricht, eine adäquate Methode zur anhaltenden Schmerzlinderung zu sein.

Keywords: Osteoporose, Fraktur, Biomechanik, Schlingentraining

Korrespondenzadresse: Guido Schröder, Klinikum Südstadt Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Fachbereich Osteologie, Südring 81, 18059 Rostock, Deutschland, E-Mail: guido.schroeder1@gmx.net

2. Klinik und Therapie der Sarkopenie/Seltene Erkrankungen

P 12 Cushing syndrome: A model for sarcopenic obesity?

Michael Drey¹, Christina Berr², Julia Fazel², Martin Reincke², Ralf Schmidmaier²

¹Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Geriatrie, München; ²Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Endokrinologie, München

Introduction: Obesity and its metabolic impairments are discussed as major risk factors for sarcopenia leading to sarcopenic obesity. Cushing's syndrome (CS) is known to be associated with obesity and muscle atrophy. The German Cushing Registry prospectively studies phenotypic and biochemical characteristics of CS. We analyzed the registry data regarding body composition, physical performance and biochemical markers of patients with CS and obese controls (OC) to test the hypothesis that CS could be a model for sarcopenic obesity.

Methods: 47 patients with active CS and 108 controls were analysed. By propensity score matching 47 controls were selected by BMI and gender as OC.

Fat mass and muscle mass were measured by bioelectrical impedance analysis. Further, chair rising time and hand grip strength were assessed. Biochemical markers of glucose and lipid metabolism and hsCRP were measured in peripheral blood. Multiple regression analysis was used to investigate differences in fat mass, muscle mass, physical performance and biochemical markers adjusted for gender and age between the groups.

Results: After matching, mean BMI in the CS group was 29.3 kg/m² and 29.8 kg/m² in the OC group respectively. No differences in muscle mass and fat mass adjusted for age and gender were detected. However, CS patients showed in comparison to matched OC significantly higher waist-to-hip ratio (1.0 versus 0.9, p < 0.001), lower hand grip strength (32.1 kg versus 36.8 kg, p = 0.003), greater chair rising time (9.5s versus 7.3s, p = 0.008) and higher HbA_{1c} values (6.1% versus 5.4%, p < 0.001) adjusted for age and gender. Patients who suffer from CS and impaired fasting glucose simultaneously have shown the highest limitations in hand grip strength (p = 0.025) and chair rising time (p < 0.001). Also fasting glucose and HOMA index were higher in

CS although results did not reach statistical significance. There were no differences in inflammation (hsCRP) and lipid profile between CS and OC.

Discussion: Low physical performance in CS patients seems not to be based on low muscle mass. Data suggest that CS patients suffer from low muscle quality. The combination of both, hypercortisolism and impaired fasting glucose, leads to the worst physical performance. Future investigations on CS as an interesting model in ageing research for sarcopenia and sarcopenic obesity could reveal insights in metabolism and muscle physiology and the molecular background of the loss in muscle quality.

Korrespondenzadresse: Michael Drey, Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Geriatrie, Ziemssenstrasse 1, 80336 München, Deutschland, E-Mail: michael.drey@med.uni-muenchen.de

P 13 Körperliche Aktivität, Sport und körperliches Training als Prädiktoren von Sarkopenie und Sarkopenic Obesity bei Männern 70+

Michael Bebenek¹, Simon von Stengel¹, Klaus Engelke¹, Ellen Freiberger², Cornel Sieber², Franz Jakob³, Lothar Seefried³, Wolfgang Kemmler¹

¹Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Erlangen; ²Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alters, Nürnberg; ³Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Muskuloskeletales Centrum Würzburg, Würzburg;

Einleitung: Körperliche Aktivität und insbesondere körperliches Training werden vielfach als Schutzfaktoren vor Sarkopenie und Adipositas beschrieben. Ziel der Untersuchung ist es, die Auswirkungen geringer körperlicher Aktivität und fehlenden Sporttreibens auf die Prävalenz von Sarkopenie und Sarkopenic Obesity (SO) in einem Kollektiv selbstständig lebender Männer 70 Jahre und älter zu untersuchen. Unsere primäre Hypothese war, dass alltägliche körperliche Aktivität im Gegensatz zu körperlichem Training keinen relevanten Beitrag zur Prävention von Sarkopenie und Sarkopenic Obesity liefert.

Methode: Neunhundertfünfundsechzig eligible Männer 70+ aus der Region Erlangen-Nürnberg, Deutschland wurden in die Untersuchung eingeschlossen. Die Prävalenz der Sarkopenie wurde über die Definition der European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) diagnostiziert. Als Adipositas-Kriterium wurde ein Körperfettgehalt von >28% festgelegt. Teilnehmercharakteristika, körperliche Aktivität und Sport/körperliches Training wurden über standardisierte Fragebögen und Interviews erfasst und mittels Expertenrating klassifiziert.

Ergebnisse: Die Prävalenz der Sarkopenie und SO lag gemäß der herangezogenen Definitionen und Kriterien bei 4,9% bzw. 3,5%. Entgegen unserer Erwartungen (s.o.) zeigte eine unterdurchschnittliche „alltägliche körperliche Aktivität“ das höchste relative Risiko für Sarkopenie (RR: 3,6; 95%-KI: 1,71–7,66) oder SO (RR: 4,3; 95%-KI: 1,70–10,67). „Sporttreiben/körperliches Training“ (RR: 2,4; 95% KI: 1,36–4,14; SO: RR: 3,1; 95%-KI: 1,61–6,07) oder „Teilnahme an einem kraftorientierten Training“ (RR: 2,1; 1,06–4,19; SO: RR: 1,65; 0,78–3,48) wies zwar signifikante, aber deutlich geringere Effekte als erwartet auf beide Größen auf. Bei Anwendung einfacher linearer Regressionsanalysen, adjustiert für das Lebensalter (s.u.), zeigt sich eine gemeinsame Varianz von „körperlicher Aktivität“ und Sarkopenie Z-Score [1] von 8,7%; für den Index „körperliches Training“ liegt die Übereinstimmung mit 8,9% marginal höher (je $p < 0,001$). Vergleichbare Ergebnisse (3,8% vs. 6,1%; je $p < 0,001$) zeigen sich für den Körperfettgehalt. Zum Vergleich: die gemeinsame Varianz von Lebensalter und Sarkopenie-Z-Score lag bei 20,4%; entsprechend lag die gemeinsame Varianz von Alter und Adipositas bei 2,0%.

Diskussion: Geringe körperliche Aktivität und Sportabstinenz zeigen sich als hochrelevante Risikofaktoren der geriatrischen Syndrome Sarkopenie und Sarkopenic Obesity. Inwieweit eine Erhöhung der alltäglichen körperlichen Aktivität innerhalb der Therapie von Sarkopenie und SO allerdings relevante positive Effekte zeigen kann, ist mittels dieser crosssectionalen Untersuchung nicht zu entscheiden.

Literatur: (1) Kemmler W al.: Whole-body Electromyostimulation to Fight Sarcopenic Obesity in Community-Dwelling Older Women at Risk. *Osteo Int* 2016. [Epub ahead of print]

Keywords: Sarkopenie, Sarkopenic Obesity, körperliche Aktivität, körperliches Training

Korrespondenzadresse: Michael Bebenek, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Osteoporose-Forschungszentrum, Henkestrasse 91, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: michael.bebenek@imp.uni-erlangen.de

P 14 Motivationsfähigkeit älterer Männer für Sarkopenie-bezogene Trainingsinterventionen

Sarah Lindström¹, Franca Genest¹, Lothar Seefried¹

¹Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Klinische Studieneinheit, Würzburg

Einleitung: Inzwischen gibt es gute Evidenz, dass altersassoziierte Einschränkungen der körperlichen Leistungsfähigkeit durch regelmäßiges körperliches Training erheblich reduziert bzw. kompensiert werden können. Für sämtliche Maßnahmen ist die Effektivität jedoch nur belegt für die Dauer der Durchführung. Die Nachhaltigkeit der Motivation ist damit ein wesentlicher Erfolgsfaktor für derartige Interventionsprogramme im Alltag. Erfahrungswerte zeigen, dass Trainingskonzepte häufig als zu zeitaufwändig, zu komplex oder als nicht in den Alltag integrierbar wahrgenommen und deshalb frühzeitig abgebrochen werden bzw. es nicht gelingt, eine Eigenmotivation der Teilnehmer zur Sicherung der Nachhaltigkeit aufzubauen.

Methode: Anonyme Fragebogenerhebung zur Selbstbeurteilung des Trainingserfolges, des Zeitaufwands, des Spaßfaktors und der Compliance nach Teilnahme an einer prospektiv randomisierten head-to-head-Studie zum Vergleich verschiedener alltagstauglicher Trainingskonzepte (Krafttraining 2x/Woche 30min, Ganzkörpervibrationstraining 2x/Woche 15 min, QiGong 2x/Woche 40 min, Tragen einer Rumpforthese 3 h/tgl).

Ergebnisse: Nach Abschluss der Studie nahmen $n=43/47$ Teilnehmer (91,5%) an der Abschlussbefragung teil. Alle 43 Teilnehmer gaben an, viel bzw. sehr viel Spaß während des Trainings gehabt zu haben. Mehr als die Hälfte (51,2%; $n=22$) wollten das Training fortzuführen, weitere 37,2% ($n=16$) konnten sich zumindest vorstellen, sich weiterhin körperlich zu betätigen. $N=28$ (65,1%) gaben an, von dem Training profitiert zu haben, 30,2% ($n=13$) empfanden sogar einen sehr großen Benefit. Dabei verspürten 14% ($n=6$) einen Zugewinn an Kraft, 11,6% ($n=5$) eine Verbesserung der Koordination, 18,6% ($n=8$) eine bessere Balance und 69,8% ($n=30$) eine verbesserte Beweglichkeit. Nur 4,7% ($n=2$) empfanden den Zeitaufwand als zu hoch. Der Benefit wurde umso höher eingeschätzt, je höher der Spaßfaktor war ($p=0,031$). Sowohl für die Freude am Training wie auch für den Zeitaufwand bestand jeweils ein hoch signifikanter Zusammenhang zur Bereitschaft, das Training fortzusetzen ($p < 0,001$). Das subjektive Gefühl, vom Training profitiert zu haben hatte darauf keinen sig. Einfluss ($p=0,101$).

Diskussion: Grundsätzlich scheinen alltagstaugliche Trainingskonzepte mit überschaubarem Zeitaufwand in den Alltag einer Kohorte selbstständig lebender Männer über 65 integrierbar. Als wesentliche Determinanten einer Bereitschaft zur Fortführung des Trainings erweisen sich dabei die Freude am Training (Spaßfaktor) und der Zeitaufwand. Im Umkehrschluss scheinen sehr zeitaufwändige Trainingskonzepte eher schwierig realisierbar. Wesentlich für die Freude am Training scheint insbesondere die soziale Komponente zu sein, d.h. die gegenüber Alltagserfahrungen relativ gute Akzeptanz und Motivation scheint insbesondere dadurch begründet, dass sämtliche Maßnahmen in Gruppen durchgeführt wurden.

Keywords: Motivation, Training, Sarkopenie, Alter

Korrespondenzadresse: Sarah Lindström, Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Klinische Studieneinheit, Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: l-seefried.klh@uni-wuerzburg.de

P 15 Einfluss der gewebeunspezifischen Alkalischen Phosphatase auf die myogene Differenzierung *in vitro*

Stephanie Graser¹, Yvonne Heppenstiel¹, Birgit Mentrup¹, Christine Hofmann², Lorenz Meinel³, Alexandra Braun³, Franz Jakob¹

¹Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale Forschung, Würzburg; ²Kinderklinik und Poliklinik der Universität Würzburg, Abteilung für Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Würzburg; ³Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Institut für Pharmazie und Lebensmittelchemie, Würzburg

Einleitung: Hypophosphatasie (HPP) ist eine seltene Erbkrankheit, deren molekularbiologische Ursache in Mutationen des ALPL-Gens liegt, welche zur funktionellen Beeinträchtigung des Ektoenzym gewebespezifische Alkalische Phosphatase (TNAP) führen. Die TNAP ist mittels GPI-Anker an der Zellmembran verankert und reguliert die Verfügbarkeit ihrer Substrate, wie z.B. anorganisches Pyrophosphat (PPi) und Adenosintriphosphat (ATP), im Extrazellulärraum. So greift das Enzym zum einen in die Regulation von Mineralisierungsprozessen, u.a. durch Abbau des Mineralisierungsinhibitors PPi, sowie zum anderen auch in purinerge Signalsysteme, durch den schrittweisen Abbau von ATP, ein. Neben teils schweren Mineralisierungsdefiziten der Knochen und neurologischen Symptomen leiden HPP-Patienten häufig auch unter verminderter Funktionalität ihrer Muskulatur. Daher sollte der Einfluss der TNAP auf die molekularbiologischen Prozesse der myogenen Differenzierung in diesem Projekt untersucht werden.

Methode: Auf Basis der murinen Muskelzelllinie C2C12 (C2C12^{TNAPlow}), die basal nur wenig TNAP exprimiert, wurden durch Lipofektion mit linearisierter Plasmid-DNA zwei stabile Zelllinien etabliert. Es handelte sich um die TNAP-überexprimierende Zelllinie C2C12^{TNAPhigh} sowie eine Leervektor-Kontrolle C2C12^{pcDNA3.1}. Die Zellen wurden mittels PCR, Western Blot und CSPD-Assay hinsichtlich ihrer TNAP-Expression und -Aktivität charakterisiert. Zudem wurde ein myogenes Differenzierungsprotokoll nach Burratini et al. etabliert. Zur vergleichenden Analyse der Expression myogener Marker wurden anschließend quantitative real-time PCRs (qPCRs) durchgeführt.

Ergebnisse: Durch die Analyse der genomischen DNA konnte die stabile Integration der Konstrukte ins Genom der beiden neu etablierten Zelllinien bestätigt werden. Der Vergleich der drei Zelllinien C2C12^{TNAPlow}, C2C12^{pcDNA3.1} und C2C12^{TNAPhigh} zeigte in letzterer eine gesteigerte Expression sowie eine etwa 10-fach erhöhte Aktivität der TNAP. In allen drei Zelllinien stimulierte die myogene Differenzierung die Ausbildung von Myotuben mit ähnlicher Morphologie. Bei Untersuchungen der RNA mittels qPCR zeigte sich allerdings eine differentielle Expression einiger myogener Marker. So war u.a. eine erniedrigte Expression von Pax7 sowie eine erhöhte Expression von Myogenin in den C2C12^{TNAPhigh}-Zellen an Tag 5 bzw. Tag 7 festzustellen.

Diskussion: Zusammenfassend geben die durchgeführten Genexpressionsanalysen also erste Hinweise, dass die TNAP einen Einfluss auf die myogene Differenzierung der C2C12-Zellen *in vitro* hat. Zur Bestätigung dieser Ergebnisse müssen weitere Untersuchungen auf Proteinebene stattfinden. Insgesamt könnte die nähere Aufklärung des molekularbiologischen Einflusses der TNAP auf die myogenen Differenzierung zur Etablierung neuer Therapieformen für die Behandlung der Muskelprobleme von HPP-Patienten beitragen.

Keywords: Hypophosphatasie, gewebeunspezifische Alkalische Phosphatase, myogene Differenzierung

Korrespondenzadresse: Stephanie Graser, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Lehrstuhl für Orthopädie, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale Forschung, Friedrich-Bergius-Ring 15, 97076 Würzburg, Deutschland, E-Mail: s-graser.klh@uni-wuerzburg.de

P 16 RIBBING-Syndrom – eine Sonderform des Camurati-Engelmann-Syndroms

Klaus Abendroth¹, Ben Abendroth²

¹Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Jena; ²Praxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Osteologie, Jena

Einleitung: 2012 berichteten wir zum Osteologie-Kongress in Basel erstmals über eine 27-jährigen Frau mit der kompletten Symptomatik eines Camurati-Engelmann-Syndroms (CES) Typ 1 (seit dem 7. Lebensjahr progredient, Verbreiterung und Sklerosierung der Kompakta der langen Röhrenknochen und der Schädelbasis, Muskelschmerzen, Watschelgang, Hörstörungen, biochemisch exzessive Steigerung der Knochenumbauparameter und Nachweis einer Mutation im TGFB1-Gen). Da in den damals noch verfügbaren 3 Generationen weder anamnestisch noch klinisch Hinweise auf die typische Symptomatik zu erheben und auch keine entsprechende Genmutation nachweisbar waren, wurde die Erkrankung als Spontanmutation gedeutet.

Methode: 2016 kam der 57-jährige Vater wegen Rückenschmerzen zur Knochendichtemessung. Im DXA-Wholebody-Scan fielen atypische Strukturen in den Tibiae und Femora auf, die Anlass zu einer weiteren Diagnostik gaben.

Ergebnisse: Anamnestisch berichtete er jetzt, doch etwa ab dem 18. Lebensjahr über mehrere Jahre anhaltende Schmerzen in den Unter- und Oberschenkeln gehabt zu haben, die sein Einsatz bei der Armee erheblich beeinträchtigten. Er nahm damals täglich viel Schmerzmittel, wurde im Armeelazarett untersucht und ohne entsprechenden Befund als Simulant eingestuft. Mit 21 Jahren begann er trotz der Beschwerden in der Beinmuskulatur Fußball zu spielen. Nach anfänglichen Problemen besserte sich die Symptomatik und verschwand schließlich. Er entwickelte sich zu einem sehr muskelkräftigen, schwer arbeitenden Mann. Die aktuelle Labordiagnostik ergab keine Hinweise auf eine Störung des Knochenmetabolismus, etwa wie bei der Tochter. Das Röntgenbild des Beckens zeigt in den angrenzenden Femora eine deutlich aufgetriebene verbreiterte Kompakta. Szintigraphisch waren mäßig starke unterschiedliche Aktivitätsspeicherungen in beiden Unterschenkeln, den Femora und diskret auch im linken Oberarm nachweisbar. Entsprechende Kontrollen bei dem noch lebenden Bruder ergaben keine ähnlichen Hinweise.

Diskussion: 1949 wurden vergleichbare Situationen bei Familienstudien des CES von S. RIBBING beschrieben. Nachfolgende Berichte (z. B. C.K. SHIER et al. 1987, L.L. SEEGER et al. 1996, Y. MAKITA et al. 2000) verwendeten für diese atypische Variante des CES die Bezeichnung RIBBING-Syndrom. Es wird heute charakterisiert durch (a) Beginn der Symptomatik nach der Pubertät, (b) weitgehend fehlende neuromuskuläre Symptomatik, (c) kein Schädelbefall, (d) weniger ausgeprägte oft asymmetrische Skelettveränderungen, (e) kein Nachweis der typischen genetischen Mutation des TGFB1-Genes, (f) morphologisch dominante periostale Knochenneubildung ohne gesteigerten Bone Turnover wie beim CES. Diskutiert wird, ob es sich beim RIBBING-Syndrom um ein eigenständiges Krankheitsbild oder um eine seltene Sonderform neben dem Typ 2 des CES handelt.

Keywords: diaphysäre Dysplasie, Ribbing-Syndrom, Camurati-Engelmann-Syndrom

Korrespondenzadresse: Klaus Abendroth, Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Tatzendpromenade 2a, 07745 Jena, D, E-Mail: Klaus.Aabendroth@t-online.de

P 17 High prevalence of vitamin D deficiency in patients with bone marrow oedema syndrome of the foot and ankle: Data from a single center analysis

Konstantin Horas¹, Lukas Fraissler¹, Gerrit Maier², Franz Jakob³, Maximilian Rudert¹, Matthias Walcher¹

¹Julius-Maximilians-Universität, Klinik für Orthopädie, König-Ludwig-Haus, Würzburg; ²Carl-von-Ossietzky-Universität, Pius-Hospital, Klinik für Orthopädie, Oldenburg; ³Julius-Maximilians-Universität, Muskuloskelettales Zentrum Würzburg, Würzburg

Introduction: Bone marrow oedema syndrome is a phenomenon primarily affecting the lower extremity. It is characterised by a sudden onset of pain and

an ill-defined osseous hyperintense signal in magnetic resonance imaging (MRI). The main cause of primary bone marrow oedema syndrome (BMOS) is still largely unknown. Its pathophysiology is presumably multifactorial and it has recently been demonstrated that it usually involves an increase in bone turnover and alterations within the bone microenvironment. Vitamin D plays a pivotal role in maintaining a healthy and well-balanced bone microenvironment. However, to date only limited information has been reported on vitamin D levels in patients with BMOS of the foot and ankle. Moreover, it is still uncertain whether hypovitaminosis D is associated with the aetiology and course of the disease.

Methods: For this reason, the aim of this study was to measure serum vitamin D levels [25(OH)D] of patients diagnosed with BMOS of the foot and ankle.

Results: Between year 2011 and 2016, 31 patients were identified with a mean age of 44.39 years (ranging from 18 to 76 years of age). Notably, 84 % of patients (26/31) had low vitamin D levels with a mean 25(OH)D level of 19.03 ng/ml. In specific, 61 % of patients (19/31) were vitamin D deficient (<20 ng/ml), 23 % (7/31) vitamin D insufficient (20–29 ng/ml) and only 5 patients (16 %) had sufficient vitamin D levels (≥ 30 ng/ml). Statistical analysis showed no significant difference comparing vitamin D levels with patient age, sex and time of diagnosis. Moreover, there was no correlation between vitamin D levels and the number of bony foci or location of BMOS.

Discussion: In summary, we found a widespread and alarming rate of hypovitaminosis D among patients presenting with BMOS of the foot and ankle. Comparing this data to vitamin D status of the general population in Germany, this raises the intriguing possibility that BMOS of the foot and ankle might be associated with low vitamin D levels.

Keywords: Vitamin D, Knochenmarködem, bone marrow oedema, foot and ankle

Korrespondenzadresse: Konstantin Horas, Julius-Maximilians-Universität, Klinik für Orthopädie, König-Ludwig-Haus, Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland, E-Mail: k-horas.klh@uni-wuerzburg.de

P 18 Ochronose mit zwei skelettalen Verlaufsformen

Klaus Abendroth¹, Ben Aabenroth²

¹Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Jena; ²Praxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Osteologie, Jena

Einleitung: Schwarz-blaue Pigmenteinlagerungen im Ohr/Nasen-Knorpel und in der Sklera verbunden mit Schmerzen, Bewegungseinschränkungen in Gelenken und der Wirbelsäule sind beim Erwachsenen Hinweise auf eine Ochronose. Der Befund einer kindlichen Alkaptonurie macht die Diagnose klinisch sicher. Ablagerungen der Homogentisinsäure im Knorpel, besonders im Bereich der Gelenke, in den Bandscheiben und in bindegewebigen Strukturen führen in der Regel zu einer zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule mit Entwicklung einer Osteopenie, zu schweren progredienten Arthrosen aber auch zu Veränderungen in den Blutgefäßen. Diese klinischen Manifestationen der Schäden der angeborenen Alkaptonurie erfolgt in der Regel erst im mittleren Lebensalter.

Methode: Es wird über zwei unterschiedliche Verlaufsformen der angeborenen Störung des Phenylalanin-Tyrosin-Homogentisinsäure-Stoffwechsels berichtet.

Ergebnisse: Bei dem 62-jährigen Patienten bestand in der Kindheit schon eine deutliche Alkaptonurie. Normale Schul- und Berufsausbildung. Als Service-Techniker im Außendienst gearbeitet. Seit dem 45. Lebensjahr zunehmende Rückenschmerzen im Lumbalbereich, progrediente Bewegungseinschränkung der Wirbelsäule und der Hüftgelenke, als Spondylitis bzw. als M. Bechterew mit Osteoporose eingeordnet und behandelt. In der Familie keine Alkaptonurie bzw. Ochronose bekannt. Im 62. Lebensjahr akuter Herztod. Im Röntgen Zeichen schwerer Osteochondrosis intervertebralis mit Spondylitis deformans und Verkalkung im Bandscheibenbereich bei deutlicher Demineralisation sowohl in der LWS und BWS. Die Bilder vom Sektionsmaterial demonstrieren Homogentisinat-Ablagerungen im Knorpel und Bindegewebe der Knochen und Gefäße. Bei der 58-jährigen Frau erfolgte mit

35 Jahren wegen Wirbelgleiten und sich entwickelnder Skoliose verbunden mit chronischen Rückenschmerzen die erste Wirbelsäulenoperation. Danach Veränderungen in den Fingergrundgelenken, die zunächst als Polyarthritiden dann als Polyarthrose gedeutet und behandelt wurden. Dabei Nachweis der erhöhten Ausscheidung von Homogentisinat. Mit 46 Jahren Endoprothesen beider Hüftgelenke wegen schwerer Coxarthrose, mit 52 Jahren Knie-TEP beiderseits wegen schwerer Gonarthrose. Größenverlust insgesamt von 24 cm. Mit 58 Jahren erneuter Versuch einer Skoliose-Aufrichtungs-Operation. RÖ-Befunde WS: Skoliose von BWS und LWS, partielle Blockbildungen (untere HWS, obere BWS, untere LWS), schmale, verkalkte Bandscheibenreste in der LWS, multiple Vakuumphänomene, degenerative Abstützungen. Hände bds. deutliche Gelenkspaltverschmälerungen MCP 2–4, Exostosen an z.T. deformierten Metacarpalköpfchen.

Diskussion: Die beiden Fälle zeigen die Variabilität der skelettalen Befunde, die häufig zu Fehldiagnosen führen. Ferner wird auf die immer zu bedenkende, zum Tode führende viszerale Symptomatik bei der Ochronose und auf das notwendige Risikoscreening hingewiesen.

Keywords: Ochronose, Alkaptonurie, Wirbelsäulendeformation

Korrespondenzadresse: Klaus Abendroth, Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Tatzendpromenade 2a, 07745 Jena, D, E-Mail: Klaus.Aabendroth@t-online.de

P 19 Osteomalazie als Ursache einer Immobilisierung bei Fibromyalgiesyndrom

Martina Tiefenbach¹, Martin Scheel¹, Anna Maier¹, Mathias Werner², Martin Gehlen³, Michael Hammer¹

¹Nordwestdeutsches Rheumazentrum St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Rheumatologie, Sendenhorst; ²HELIOS Klinikum Emil von Behring, Institut für Pathologie, Berlin; ³Klinik Der Fürstenhof Bad Pyrmont, Abteilung für Rheumatologie und Osteologie, Bad Pyrmont

Einleitung: Die Osteomalazie ist eine systemische Knochenerkrankung, bei der es typischerweise aufgrund eines Vitamin-D-Mangels oder einer Hypophosphatämie zu einer unzureichenden Mineralisierung des neu gebildeten Osteoids kommt. Leitsymptome sind Knochenschmerzen und Muskelschwäche.

Methode: Eine 57-jährige kaukasische Patientin wird mit immobilisierenden Schmerzen bei seit acht Jahren bekanntem Fibromyalgiesyndrom stationär eingewiesen. In den letzten zwei Jahren waren die Schmerzen progredient, seit einigen Monaten bestand eine Rollstuhlpflichtigkeit. Wegen Muskelschwäche kam es rezidivierend zu Stürzen. Klinisch zeigten sich ein reduzierter Allgemeinzustand sowie eine globale Minderung der Muskelkraft. Laborchemisch konnte eine Hypophosphatämie sowie eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase (Knochenisoenzym) und des Parathormons festgestellt werden. Der Vitamin D-Serumspiegel lag unterhalb des Messbereiches (<3 ng/ml). Radiologisch und skelettzintigrafisch wurden multiple Insuffizienzfrakturen u.a. im Bereich von Brustkorb, Unterarm, Fuß und Becken diagnostiziert. Die Knochendichtemessung erbrachte erheblich erniedrigte Werte (T-Wert Hüfte –4,8). Die Verdachtsdiagnose einer Osteomalazie konnte histologisch gesichert werden. Hinweise auf eine gastrointestinale Grunderkrankung bestanden nicht. Wir initiierten eine hochdosierte Vitamin-D-Supplementation sowie eine Kalziumsupplementation bei Abneigung gegen Milchprodukte.

Ergebnisse: Auch in entwickelten Ländern treten Fälle von Osteomalazie in Folge eines schweren Vitamin-D-Mangels auf. Bei unserer Patientin bestand kein typischer Risikofaktor z.B. im Sinne einer Malabsorption bei gastrointestinaler Grunderkrankung oder veganer Diät. Inwieweit chronische Schmerzerkrankungen mit einem Vitamin D-Mangel assoziiert sind, ist Gegenstand aktueller Diskussion (Hsiao u. a. 2015). Im vorliegenden Falle dürfte die zunehmende Immobilisation bei langjährig unzureichend behandeltem Fibromyalgiesyndrom zu einer deutlich verminderten UV-Exposition beigetragen haben, während die Osteomalazie gleichzeitig zu einer Verstärkung der Schmerzsymptomatik führte.

Diskussion: Die Symptomatik eines Fibromyalgiesyndromes kann das Vorliegen einer Osteomalazie verschleiern, den Therapiebeginn verzögern und zu Komplikationen führen. Eine osteologische Basisdiagnostik inklusive einer Bestimmung des Vitamin D-Serumspiegels sollten bei unklaren chronischen Ganzkörperschmerzen Bestandteil der Differentialdiagnostik sein.

Keywords: Osteomalazie, Vitamin-D-Mangel, Fibromyalgiesyndrom, Looser, Looser-Zone

Korrespondenzadresse: Martin Scheel, Nordwestdeutsches Rheumazentrum St. Josef-Stift Sendenhorst, Klinik für Rheumatologie, Westtor 7, 48324 Sendenhorst, Deutschland, E-Mail: martin.scheel@gmx.de

P 20 Therapie- Versuche beim Camurati-Engelmann-Syndrom (CES)

Klaus Abendroth¹, Ben Abendroth², Klaus Sander³, Frank Layher³

¹Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Jena; ²Praxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Osteologie, Jena; ³Klinik für Orthopädie der Friedrich-Schiller-Universität Jena, Waldkrankenhaus „Rudolf Elle“ Eisenberg, Abt. Biomechanik, Eisenberg

Einleitung: Die genetisch geprägte progressive diaphysäre Dysplasie Typ 1 (Camurati-Engelmann-Syndrom) ist mit einer Mutation im Bereich des TGFB1-Gen verbunden, das die Entwicklung und Knochenbildung in den Diaphysen steuert. Durch die Mutation des Gens ist das Wachstum in diesem Knochenbereich nicht mehr den physiologischen Bedingungen angepasst, geht nahezu ungebremst weiter. Die Diaphysen werden periostal und endostal dicker. Dieser Störung unterliegt auch die Knochenentwicklung des Schädels und hier besonders der Schädelbasis. Parallel mit dieser Störung treten periodische Schmerzen, Störungen der Kraftentfaltung und Koordination der Muskeln in den betroffenen Regionen, eine stark verzögerte bis fehlende Menarche und z. T. Einschränkungen der Hör- und Sehfunktion auf. Kausal ist die genetische Mutation noch nicht heilbar. Die klinisch dominierenden Schmerzen, die Muskelfunktionsstörungen mit Watschelgang und stark eingeschränkter Mobilität, die lange fehlende Menarche und das oft rasante Knochenwachstum auch im Bereich der Schädelbasis fordern therapeutische Interventionen.

Methode: Entscheidend für die therapeutischen Ansätze sind erfassbare Zeichen der Progredienz. Die Zunahme der Knochenmasse ist nach unserer Erfahrung mit der DXA-Wholebody-Scan-Analyse relativ einfach bestimmbar. Chair-Rising- und Up-&Go-Teste, Standstabilitäts- und Ganganalysen, Kniebeugen sowie Gehstreckenbestimmungen und Kraftmessungen bilden das Arsenal für die Objektivierung der Muskelfunktionsstörungen. Es wird über verschiedene Behandlungsversuche bei einer jungen Frau mit einem aktiven CES berichtet.

Ergebnisse: Die Behandlung der Schmerzen in den unteren Extremitäten mit Prednisolon war in der Jugend für kurze Zeit relativ gut wirksam. Danach erfolgte die Umstellung auf Ibandronat-Infusionen über mehrere Jahre. Ab dem 20. Lebensjahr traten keine wesentlichen Schmerzen mehr auf. Eine Rolle dabei könnte auch die mit 18 Jahren medikamentös eingeleitete Menarche gespielt haben. Die Bremsung der exzessiven Knochenumbauaktivität und damit der Verbreiterung der Diaphysen wurde mit Ibandronat und Denosumab versucht. Biochemisch ist damit die Knochenabbau-Aktivität deutlich gesenkt. Da die Bremsung des Knochenanbaus aber deutlich geringer ausfiel, war am Ende eher eine Vermehrung der Knochenmasse zu verzeichnen. Die deutlich pathologische Muskelfunktion bzw. Koordination konnte klinisch leicht verbessert werden durch eine längerfristige stabile Vitamin-D-Versorgung. Auch mit der Einleitung der Menarche war ein positiver Effekt verbunden. Subjektiv und auch objektiv gelang eine deutliche Verbesserung durch eine intensive, längerfristige Übungsbehandlung in Kombination mit der Gabe von Losartan, einer Ableitung aus der symptomatischen Therapie des Marfan-Syndroms.

Diskussion: Bei allen therapeutischen Bemühungen ist aber auch immer eine mögliche Rückbildung der klinischen Beschwerdesymptomatik und der funktionellen Einschränkungen mit zunehmender Lebensdauer zu beden-

ken, denn im höheren Erwachsenen-Alter scheint die Deformation der Diaphysen zu dominieren.

Keywords: Camurati-Engelmann-Syndrom, Behandlungsoptionen, Muskelfunktionsanalyse, Knochenmassenbestimmungen

Korrespondenzadresse: Klaus Abendroth, Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Tatzendpromenade 2a, 07745 Jena, D, E-Mail: Klaus.Aabendroth@t-online.de

P 21 Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO), SAPHO-Syndrom

Ben Abendroth¹, Klaus Abendroth²

¹Praxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Osteologie, Jena; ²Praxis für Rheumatologie und Osteologie, Jena

Einleitung: Die chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis (CRMO) bzw. das SAPHO-Syndrom ist eine seltene rheumatische Erkrankung mit einem Altersgipfel bei jungen Frauen und Männern. Das Akronym SAPHO steht für die möglichen Symptome: Synovitis (nicht erosiv), Akne (oft schwere conglobata-Form), Pustulosis (der Hände und/oder Füße), Hyperostose (vor allem im Sternoclavikulargelenk) und Osteitis (Spondylarthropathie, Spondylodiszitis, Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis oder pustulöse Arthroosteitis). Nicht alle Symptome müssen voll ausgeprägt sein. Die Patienten klagen über funktionelle Einschränkungen und Schmerzen im Bereich des Sternoclavikulargelenkes und in der Wirbelsäule sowie akneiforme bzw. pustulöse Hautsymptome.

Methode: Es wird über eine jetzt 34-jährige Patientin berichtet, die mit 26 Jahren erstmals eine schmerzhafte Schwellung im Bereich des Sternoclavikulargelenkes bemerkte, kurze Zeit später entwickelten sich tiefsitzende Rückenschmerzen im LWS-Kreuzbeinbereich, die die Klinik über 2 Jahre dominierten. Es bestanden leichte bis mäßige Entzündungszeichen. Die bildgebende Diagnostik (MRT, Leukozytenszintigramm mit SPECT) ergaben eine Hyperostosis sternoclavicularis, ein Knochenmarködem im Manubrium sterni, in der angrenzenden 1. Rippe links sowie ventral betont im LWK 5 und im angrenzenden linken ISG. Die Biopsie des LWK 5 zum Ausschluss eines Tumors ergab keinen pathologischen Befund. Nach etwa 1 Jahr zunächst leichte ziehende Schmerzen im Bereich der mittleren ventralen Rippen li. Unter NSAR-Therapie Besserung. Seit dem 29. Lebensjahr dominieren die Schmerzen im Rippenbereich li die Klinik. Zunächst treten die Schmerzen überwiegend nur abends und nachts auf. Dann folgten Perioden von heftigeren Schmerzen auch tagsüber. Die Symptomatik war trotz Therapie (Diclofenac) progredient, wird als äußerst unangenehm und schwer auszuhalten beschrieben.

Ergebnisse: Die szintigraphische Kontrolle und der CT-Befund aus dem letzten Jahr dokumentieren eine Ausweitung der morphologischen Veränderungen am Thorax. Von den befallenen knöchernen Strukturen wird eine diffuse, inhomogene Sklerosierung mit partieller Auftreibung des Manubrium sterni links mit Beteiligung der Gelenkfläche beschrieben. Die befallenen Rippen zeigen langstreckig, von der hinteren Axillarlinie bis zum Rippenknorpelübergang einen relativ homogenen, sklerosierenden Umbau des Spongiosaraumes und eine Verdickung der Kortikalis zum Thoraxinnenraum. Der Übergang zum Knorpel erscheint kolbig aufgetrieben. Der kleine Speicherherd in LWK 5 und die mäßig kräftige Mehrspeicherung in den ISG bestehen weiter. Mit Prednisolon in Kombination mit Risedronat klinisch jetzt gute Besserung, aber keine Remission.

Diskussion: Die ätiologisch unklaren, lokalen multilokulären Knochenveränderungen mit Substanzzuwachs sind für eine entzündlich rheumatische Erkrankung ungewöhnlich.

Keywords: chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis, SAPHO-Syndrom

Korrespondenzadresse: Ben Abendroth, Praxis für Innere Medizin, Rheumatologie und Osteologie, Tatzendpromenade 2a, 07745 Jena, D, E-Mail: abendroth@rheumatologie-jena.de

P 22 Detektion eines FGF-23-produzierenden mesenchymalen Tumors durch konventionelle Skelettszintigraphie – Odyssee einer Patientin

Margit Hatzl¹, Ursula Hellmich², Markus Klinger¹, Michael Gabriel¹

¹Kepler Universitätsklinikum Linz, Institut für Nuklearmedizin und Endokrinologie, Linz; ²Kepler Universitätsklinikum Linz, Interne 2, Linz

Einleitung: Die tumorinduzierte (onkogene) Osteomalazie (TIO) ist eine seltene Erkrankung, charakterisiert durch Hypophosphatämie, Hyperphosphaturie, Schwäche, Muskel- und Knochenschmerzen sowie konsekutive Frakturen. Ursächlich ist die paraneoplastische Bildung von Phosphatoninen, meist FGF-23, durch in der Regel gutartige, meist mesenchymale Tumore.

Methode: Im Routine-Staging eines rezent diagnostizierten Mammakarzinoms wurde bei der 64-jährigen Patientin eine konventionelle Skelettszintigraphie mit Tc-99m-DPD durchgeführt. Es waren Mittelfußfrakturen (4 Jahre zuvor), Frakturen beider Schambeine, des Ileum bds. und des Sakrum (3 Jahre zuvor) sowie bds. inkomplette, operativ versorgte subtrochantäre Frakturen (1 Jahr zuvor) aufgetreten; weiters waren multiple Rippenfrakturen bekannt. Unter der Diagnose einer Osteoporose hatte die Patientin neben Kalzium und Vitamin D initial Alendronat, dann 24 Monate lang Teriparatid und rezent Ibandronat erhalten. Die Pat. hatte wegen starker Knochen- und Muskelschmerzen seit Jahren eine analgetische Multimedikation und war auch wegen ausgeprägter Muskelschwäche kaum mehr gehfähig.

Ergebnisse: Knochenszintigraphisch klassisches Bild einer schweren Osteomalazie; ein umschrieben lokal erhöhter Uptake zeigte sich in allen bekannten Frakturlokalisationen, zusätzlich an der Skapula bds. Ungewöhnlich und auffällig war eine fokale Anreicherung im proximalen Weichteil des rechten

Oberschenkels. Seit 4 Jahren bestand eine zunehmende Hypophosphatämie. Nierenwerte und S-Kalzium waren normal, PTH gering erhöht; 25-OH-Vitamin D im Zielbereich, ebenso 1,25-OH-Vitamin D. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase war massiv erhöht. Die renale Phosphatclearance war deutlich erhöht, ebenso FGF-23. Korrelierend mit der ungewöhnlichen Weichteilanreicherung im rechten Oberschenkel kochenszintigraphisch wurde eine kleine, Somatostatin-Rezeptoren exprimierende Tumorbildung im PET-CT (Ga-68 DOTA-NOC) nachgewiesen. Im präoperativen MRT wurde die genaue Beziehung des Tumors zu den umgebenden Weichteilstrukturen dargestellt. Die Histologie bestätigte einen FGF-23-produzierenden mesenchymalen Tumor. Unmittelbar postoperativ kam es zur schnellen Normalisierung der Phosphatexkretion und des S-Phosphats sowie einer raschen und dramatischen klinischen Verbesserung des Zustands der Patientin.

Diskussion: Die Kasuistik präsentiert den langen, immobilisierenden und invalidisierenden Leidensweg einer Patientin mit TIO. Das Krankheitsbild war über Jahre hinweg als Osteoporose missinterpretiert und behandelt worden. Zur Diagnose führte letztlich die aus Screening-Indikation beim Mammakarzinom durchgeführte konventionelle Skelettszintigraphie. Diese zeigte neben den klassischen Aspekten einer schweren Osteomalazie den ursächlichen FGF-23 produzierenden mesenchymalen Tumor als extraossäre Weichteilanreicherung im rechten Oberschenkel.

Keywords: Onkogene Osteomalazie, Tumor-induzierte Osteomalazie, Knochenszintigraphie, FGF-23, Ga-68-DOTANOC PET-CT

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

3. Grundlagenforschung/Prälinik und Translation

P 23 Introducing the osteoblastic cell line K7M2 as a suitable model for CRISPR/Cas9 approaches to study genetically engineered bone cells in vitro

Sebastian Klein¹, Melanie Timmen¹, Thomas Pap¹, Michael J. Raschke², Richard Stange³

¹Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine (IEMM), University of Muenster, Münster; ²University Hospital Muenster, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, Münster; ³University Hospital Muenster, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery; 2IEMM, Münster

Introduction: Within the last three years CRISPR/Cas9 (Crisp.) has become a powerful tool that allows manipulation of genomic DNA to generate isogenic cell lines. For Crisp. clonal expansion of the engineered cells is necessary to give rise to a homozygous population after proper genetic analysis. This method is mainly limited to cell lines that have the potential to reconstitute themselves after single-cell suspension. In studies of bone metabolism, it is also of crucial importance to address questions of bone resorption - e.g. using osteoclast precursor cell lines such as RAW264.7 (RAW) - as well as bone production similarly. Widely used cell lines such as MC3T3 are limited in their ability for clonal expansion and don't share a BALB/c background with RAW osteoclast precursors. By using the K7M2 (K7) cell line, we want to introduce a bone cancer cell line, that shares the background of BALB/c, to allow comparable DNA sequences, as well as osteoclast/osteoblast co-culture assays. With this study, we asked I.) whether the K7 cell line shares the characteristics of osteoblasts including calcification and expression of osteoblastic marker genes, and II.) whether knocking out a gene of interest in this cell line is successful to show general efficiency of the Crisp. method.

Methods: The K7 cell line was purchased from American Type Culture Collection (ATCC). Calcification of the cells was achieved by using osteogenic media that was changed every other day. Fixed cells were stained with standard Alizarin-Red to evaluate calcification on days 1, 3, 5, 10, 15, 20, 25, 30 respectively. RNA was collected for qRT-PCR purpose to check the expression of various marker genes such as Alkaline Phosphatase (ALP), Collagen I (Col I) and Osteocalcin (OC). K7 cells were also stained for Osterix (OX) and RANKL using Immunofluorescence. K7-GFP cells expressing the Green Fluorescence Gene (GFP) were transfected with plasmids hCas9 and MLM3636 against GFP. Successful targeting of the reporter gene was evaluated by fluorescence microscopy, as well as an quantitative assay using a TE-CAN microplate reader.

Results: CRISPR/Cas9 is a powerful tool for genomic engineering. With this study, we introduce the bone-cancer cell line K7 as a suitable model to study genetically engineered bone cells. K7 represent hallmarks of osteoblasts such as expression of OX and RANKL confirmed by Immunofluorescence, as well as calcification of the cells under osteogenic conditions.

Discussion: The expression of osteoblastic marker genes (ALP, Col I and OC) represent characteristics of bone-building cells. Furthermore, successful knockout of GFP in K7-GFP cells provides evidence, that this cell line can serve as a model that allows approaches of genetic engineering to study bone cells in vitro without the necessity to use retroviruses.

Keywords: osteoblast, CRISPR/Cas9, genetic engineering

Korrespondenzadresse: Sebastian Klein, Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine (IEMM), University of Muenster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3, 48149 Münster, Deutschland, E-Mail: Sebastian.Klein@uni-muenster.de

P 24 Beyond the RANK-RANKL axis in osteoclastogenesis: Generation of RANK deficient osteoclast precursor cells using CRISPR/Cas9

Sebastian Klein¹, Melanie Timmen¹, Thomas Pap¹, Michael J. Raschke², Richard Stange³

¹Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine (IEMM), University of Münster, Münster; ²University Hospital Münster, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, Münster; ³University Hospital Münster, Department of Trauma-, Hand- and Reconstructive Surgery, IEMM, Münster

Introduction: The Receptor Activator of NF- κ B (RANK)-RANKL axis is considered as the major driver of pre-osteoclasts to form multinucleated giant cells that actively resorb bone. However, it is known for more than a decade that other cytokines including tumor necrosis factor (TNF- α), Interleukin 1 (IL-1) and – to some extent – transforming growth factor beta 1 (TGF- β 1) can stimulate differentiation of active, mature osteoclasts. RANK negative hosts (e.g. RANK deficient mice) may not be locally available, and gene-silencing methods such as shRNA or siRNA do not provide sufficient knock-down efficiency for most receptors. With this study we want to depict methodically how to generate a RANK deficient osteoclast- precursor cell line using CRISPR/Cas9.

Methods: Cells from a macrophage murin cell line, RAW264.7, were purchased from Sigma-Aldrich and cultured according to manufacturers recommendations. Four 19 basepair (bp) polyspacers were designed to target exon 4 of TNFRSF11A (RANK), encoding a transmembrane peptide sequence of the receptor, and cloned into lentiCRISPRv2 (addgene #52961). Production of lentivirus was performed using 293T packaging cells, as well as pMD2 and psPAX2 2nd generation plasmids. RAW264.7 cells were transduced with lentiviral supernatant and grown under Puromycin selection. DNA was harvested after 10 days of selection and on-target efficiency of the four gRNAs was evaluated using a mismatch-repair assay (T7E1). Clones derived from efficient gRNAs were clonally expanded using a serial dilution assay and subcultured until they reached confluency in T25 flasks. To evaluate efficient knockout of RANK, the region of interest of exon 4 was sequenced using a sanger-sequencing service.

Results: We provide a sufficient model to study alternative pathways that regulate osteoclast differentiation besides the RANK-RANKL axis. With this methodical study we give a step-by-step guidance how to generate RANK deficient RAW264.7 cells. With help of highly-effective gRNA sequences, free, available plasmids as well as primer sequences we introduce a reproducible, cheap and effective methodical approach.

Discussion: Future studies need to address questions of cell-cell contacts, as well as the interplay between different cytokines that lead to differentiation of osteoclasts. This model can help to give mechanistic insight into players in the game of osteoclastogenesis, and potentially serve as a backbone to guide future understanding of disease that are linked to bone loss, and that bypass the RANKL-RANK axis.

Keywords: osteoclast, CRISPR/Cas9, bone loss, genetic engineering

Korrespondenzadresse: Sebastian Klein, Institute of Experimental Musculoskeletal Medicine (IEMM), University of Münster, Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude D3, 48149 Münster, Deutschland, E-Mail: Sebastian.Klein@uni-muenster.de

P 25 Establishment of an in vivo model to examine the osteoanabolic epigenome

Hanna Taipaleenmäki¹, Hiroaki Saito¹, Zeynab Najafova², Katharina Jähn¹, Andreas Gasser¹, Steven Johnsen², Eric Hesse¹

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Molecular Skeletal Biology Laboratory (MSB Lab), Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Hamburg; ²University Medical Center Göttingen, Clinic for General, Visceral and Pediatric Surgery, Göttingen

Introduction: Increasing bone formation is an effective approach to prevent osteoporotic fractures. Although the intermittent administration of PTH is

an established osteoanabolic therapy and an anti-Sclerostin antibody (Scler-AB) is currently being tested in phase 3 clinical trials, a great need exists for additional bone anabolic agents. Thus, in the context of a bi-national consortium we aim to uncover novel epigenomic networks controlling bone formation to identify new epigenomic approaches to osteoanabolic therapy.

Methods: We generated tamoxifen-inducible, osteoblast-specific reporter mice (Osx1-Cre-ERT2;dtTomato) to isolate genetically-labeled osteoblasts directly from bones by fluorescent activated cell sorting (FACS). After tamoxifen injection, adult mice were treated with Scler-AB or vehicle and osteoblasts were enriched from long bones by FACS after collagenase digestion. Of all collected cells, approximately 3% were tomato-positive. Purified osteoblasts were then subjected to epigenome analyses. Therefore, chromatin was isolated followed by an analysis of a set of post-translational histone modifications, including markers of active (H3K4me1, H3K4me3, H3K27ac) and repressed (H3K27me3) genes.

Results: Our preliminary results obtained by chromatin immunoprecipitation (ChIP) showed the presence of H3K4me1 on the enhancer of Collagen 1, as well as the constitutively expressed Beta-actin (Actb) gene, but not on the inactive even-skipped homeobox 1 (Evx1) gene. While these analyses confirm the functionality of the experimental system, the ongoing genome-wide massively parallel high throughput sequencing following ChIP (ChIP-Seq) are expected to reveal novel molecular mechanisms regulating bone formation.

Discussion: We have established an in vivo model allowing the investigation of the osteoanabolic epigenomic landscape, which might provide a basis for the development of novel bone anabolic anti-osteoporosis therapies.

Keywords: epigenetics, mouse model, bone anabolic therapy

Korrespondenzadresse: Hanna Taipaleenmäki, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Molecular Skeletal Biology Laboratory (MSB Lab), Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany, E-Mail: h.taipaleenmaeki@uke.de

P 26 The effect of two reconstruction kernels and two different segmentation techniques on cortical parameters

Oleg Museyko¹, Andreas Friedberger¹, Klaus Engelke¹

¹Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Erlangen

Introduction: Cortical bone is an important contributor of bone strength but due to the limited spatial resolution of clinical whole body CT scanners its assessment is still difficult. Here we investigate the influence of reconstruction kernel on cortical density, mass and thickness applying two fundamentally different segmentation methods.

Methods: Proximal femora of 10 postmenopausal females were acquired on a Siemens Sensation 64 CT scanner. Two reconstructions, with a standard (B40s) and a sharp (B60s) kernel were obtained. The cortical compartment of each femur was segmented with (1) a standard local adaptive threshold or 50%-method (LAT50, [1]) and (2) a more accurate hybrid model-based profile analysis (HMPA [2]). Four VOIs were automatically defined using MIAF-Femur software: femoral neck, trochanter, intertrochanter (IT), and total femur. Cortical parameters: thickness, BMD, and BMC were computed in each VOI. Discrepancies between the standard kernel and the sharp one were calculated for HMPA and LAT50.

Results: The cortical parameters as measured in the total femur VOI by the two methods for the two kernels are shown in the table. Thickness by LAT50 was higher than that by HMPA (60 \pm 10% at the standard kernel, 63 \pm 7% at the sharp one in total femur). If one applies LAT50 to the sharp kernel while keeping the standard one for HMPA, then the difference becomes lower but still significant: 27 \pm 9%. The relative difference (%) in the cortical thickness and BMC for the two kernels is shown in the figure for each VOI.

Discussion: For a given CT acquisition, the sharp kernel increases contrast of the cortex as compared to the standard kernel but also increases noise. As a result, both segmentation algorithms produced lower (and more accurate) thickness values at the sharp kernel. With higher spatial resolution: a) Cortical thickness decreases comparably for LAT50 and HMPA. b) With LAT50

Tab. Mean ± standard deviation of cortical parameters for 10 CT-pairs (total VOI) for both reconstruction kernels and both segmentation methods

	Cortical BMD [mg/cm ³]		Cortical BMC [mg]		Cortical thickness [mm]	
	LAT50	HMPA	LAT50	HMPA	LAT50	HMPA
B40s	492 ± 36	673 ± 92	10 424 ± 1651	9320 ± 1281	2,50 ± 0,10	1,57 ± 0,14
B60s	571 ± 37	673 ± 92	9711 ± 1598	7353 ± 1097	1,98 ± 0,08	1,22 ± 0,08

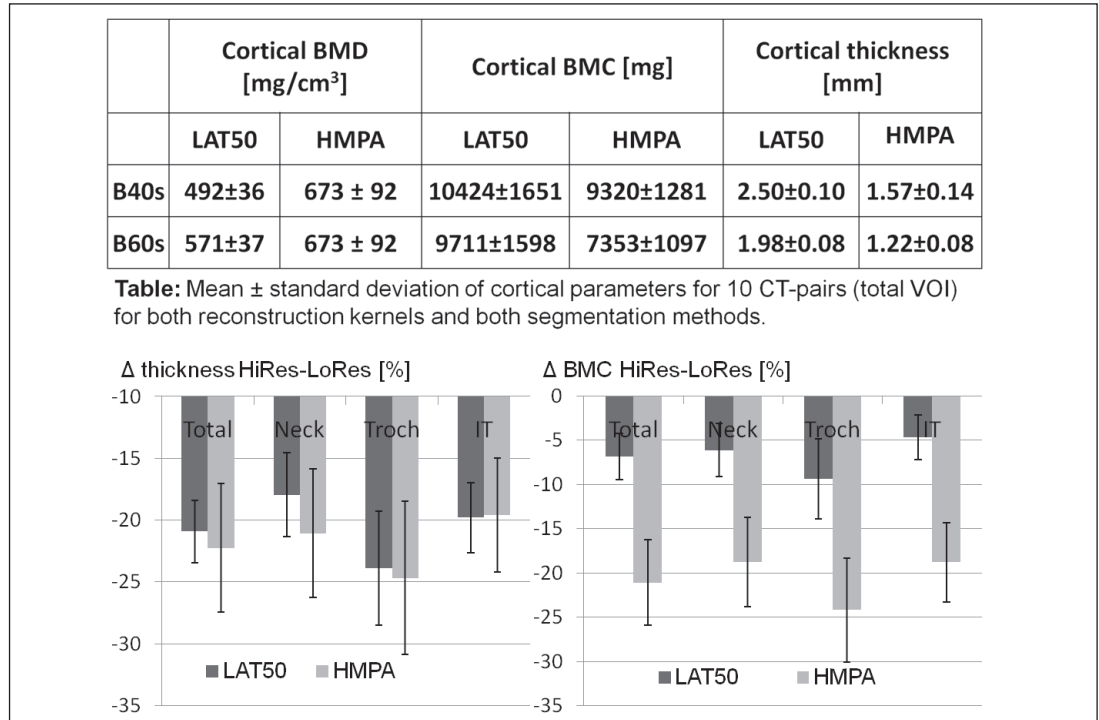


Fig. The relative error (mean with standard deviation, %) between two acquisitions in (left) cortical thickness measurements and (right) cortical BMC measurements

cortical BMD increases. c) With LAT50 the effect on cortical BMC is small compared to the effect on cortical BMD and thickness. d) With HMPA effects on cortical BMC and thickness are comparable. The effect of spatial resolution on cortical thickness is similar for LAT50 and HMPA but is much lower for LAT50 on BMC due to the robustness of the method. On the other hand, accuracy errors of cortical thickness and BMC are smaller with HMPA. In the context of longitudinal measurements, a change in reconstruction kernel would severely complicate the interpretation of cortical measurements.

References: (1) Prevrhal S, Engelke K, Kalender WA. *Phys Med Biol* 1999; 44: 751–764. (2) Museyko O, Gerner B, Engelke K. *MICCAI CSI* 2015; pp. 66–75.

Keywords: QCT, spatial resolution, cortical thickness, cortical BMC, cortical BMD

Korrespondenzadresse: Oleg Museyko, Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Medizinische Physik, Henkestr. 91, 91052 Erlangen, Deutschland, E-Mail: museyko@gmx.de

P 27 IL-11 acts as an autocrine enhancer of osteoclastogenesis

Fabian Andes¹, Ulrike Harre¹, Manuel Gado¹, Aline Bozec¹, Georg Schett¹

¹Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3, Erlangen

Introduction: Interleukin (IL)-11 is a member of the IL-6 family. In similarity to the IL-6 signaling pathway, the IL-11 receptor does not signal by its own,

but depends on its co-receptor gp130. Interestingly, although IL-6 and IL-11 share the same signaling partner, they have different effects on their target cells. IL-11 is produced by osteoblasts and promotes osteoblast differentiation as well as osteoclastogenesis. However, the exact mechanism how IL-11 enhances osteoclastogenesis and if IL-11 is also produced by osteoclasts is not known.

Methods: We differentiated human monocytes into osteoclasts in the presence of M-CSF, RANKL and TGF-β and stimulated them with IL-11, IL-6 or IL-27. In addition, we measured the amount of IL-11 in the supernatant of human osteoclast cultures.

Results: In consistency with other studies, we found a direct positive effect of IL-11 on human osteoclastogenesis. In contrast to IL-6 or IL-27 mediated signaling, this effect was independent of STAT1 and STAT3. Of note, the addition of the IL-11-receptor-Fc fusion protein, acting as a decoy receptor, inhibited osteoclast formation, suggesting that IL-11 is produced by osteoclasts and their precursors. In addition, we detected increasing amounts of IL-11 in the supernatant during the differentiation of monocytes into pre-osteoclasts.

Discussion: Together, our results demonstrate that IL-11 is produced by human pre-osteoclasts and acts as an autocrine stimulus for osteoclastogenesis.

Keywords: IL-11, osteoclast

Korrespondenzadresse: Fabian Andes, Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg (FAU), Medizinische Klinik 3, Universitätsstraße 25a, 91054 Erlangen, Deutschland, E-Mail: Fabian.Andes@uk-erlangen.de

P 28 CAF8 als Biomarker der neurodegenerativen Sarkopenie

Robert Kob¹, Cornel Sieber¹, Michael Drey²

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg; ²Klinikum der Universität München, Medizinische Klinik und Poliklinik IV, Schwerpunkt Akutgeriatrie, Nürnberg

Einleitung: Neurodegeneration wurde als wichtiger Auslöser der Sarkopenie postuliert. Für die Messung dieser Pathologie wurde das C-terminale Agrin-fragment (CAF) als Biomarker vorgeschlagen. Aufgrund seiner ubiquitären Expression und der Abhängigkeit von der Nierenfunktion ist die Aussagekraft der CAF-Konzentration im Blut aber eingeschränkt. Aus diesem Grund sollte untersucht werden ob die Neuronen-spezifische Isoform CAF8, die in verschiedenen Tiermodellen als wesentlich für Erregungsleitung zum Muskel beschrieben wurde, beim Menschen nachgewiesen werden kann.

Methode: In der Disarco-Querschnitts-Studie wurden 75 sarkopene und 74 nichtsarkopene (gemäß EWGSOP-Definition) selbstständig lebende Probanden zwischen 65 und 94 Jahren unter anderem auf elektrophysiologische Auffälligkeiten der Muskelinnervation untersucht. Anhand von Blutproben aus diesem Projekt wurde CAF mittels Immunpräzipitation angereichert, die Isoformen durch Gelelektrophorese aufgetrennt und im Western Blot durch einen 2. CAF-spezifischen Antikörper detektiert. Zur Identifizierung wurden in Hefe-exprimierte CAF-Isoformen zum Vergleich verwendet. Als Kontrolle der Effizienz der Immunpräzipitation wurde einem zweiten Aliquot des Patientenguts 2 ng des in Hefe exprimierten CAF8 zugesetzt und wie die native Blutprobe aufgereinigt. Da im Tiermodell die ausschließliche Expression von CAF8 in den Neuronen beschrieben wurde, wurden die Immunpräzipitations-Experimente auch in Cerebrospinalflüssigkeit (CSF) durchgeführt. Zusätzlich wurde auch die Aufreinigung von CAF im CSF mittels Größenaus-schlusschromatographie mit anschließendem Western Blot getestet.

Ergebnisse: Sowohl im Blut als auch in CSF war CAF mit beiden eingesetzten Methoden nachweisbar. Dagegen konnte nur das in-situ hinzugefügte CAF8 aber kein natives in den Bioproben detektiert werden.

Diskussion: Wir konnten mit den verwendeten Methoden kein CAF8 detektieren. In der Literatur konnte bisher nur in-situ die Acetylcholin-Rezeptor-Clusterbildung durch rekombinanten CAF8 aus anderen Spezies gezeigt aber keine Evidenz für die native Expression dieser Isoform beim Menschen erbracht werden. Damit bleibt die Existenz von CAF8 beim Menschen fragwürdig.

Keywords: Sarkopenie, Neurodegeneration, Biomarker

Korrespondenzadresse: Robert Kob, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Kobergerstr. 60, 90408 Nürnberg, Deutschland, E-Mail: Robert.Kob@fau.de

Conflict of interest: Antibodies and recombinant proteins were provided by Neurotune AG.

P 29 Osteoporose bei Beinamputation – eine Pilotstudie

Monika Mustak-Blagusz¹, Bibiane Steinecker-Frohnwieser², Sandra Schumann¹, Werner Kullich³

¹SKA Rehabilitationszentrum Gröbming, Pensionsversicherungsanstalt, Gröbming, Austria; ²Ludwig Boltzmann Department für Rehabilitation interner Erkrankungen, Gröbming; ³Ludwig Boltzmann Department für Rehabilitation interner Erkrankungen, Saalfelden

Einleitung: Eine Amputation als letzter Ausweg bei akuten oder chronischen arteriellen Durchblutungsstörungen, Verletzungen oder Infektionserkrankungen zählt zu einem der ältesten Eingriffe am Menschen. Außer Frage steht, dass für Patienten eine Amputation ein schwerwiegendes Ereignis darstellt und zu grundlegenden Veränderungen im täglichen Leben führt. In Österreich hat die Zahl an Majoramputationen, Amputation oberhalb der Knöchelregion, im Zeitraum 2002 bis 2006 um 10,62 % zugenommen, was einer Steigerung von 29 auf 32 pro 100 000 Einwohner entspricht. 40 bis 60 Prozent aller nicht traumatischen Amputationen der unteren Extremität werden bei Diabetikern durchgeführt. Veränderungen des Ganges und der Belastung auf Bein und Prothese, eine verminderte Aktivität und weitere notwendige

Adaptationsprozesse bedeuten erhöhte körperliche Belastung für die Betroffenen im Alltag. Diese herabgesetzte Beweglichkeit und eine reduzierte mechanische Stimulierung des verbleibenden Stumpfes, in Folge veränderter Belastung im amputierten Bein, können in weiterer Folge zu einem signifikant erhöhten Knochenabbau der Hüfte und dem distalen knöchernen Ende der verbleibenden Extremität führen. Durch die osteoporotische Reduzierung der Knochenmasse steigt das Risiko an Knochenbrüchen: Eine frühzeitige Erkennung kann Folgeerscheinungen wie Knochenbrüche am Schenkelhals und Prothesenprobleme vermeiden. Sherk et al. 2008, präsentiert eine der wenigen Studien, die sich mit dem möglichen Auftreten von Osteoporose als Folgeerkrankung des betroffenen Beins nach Amputation befassen.

Methode: In die Pilotstudie wurden 30 Patienten mit einer Ober- oder Unterschenkel-Amputation, die sich auf einem 3-wöchigen Rehabilitationsaufenthalt befanden, eingeschlossen. DEXA-Messungen beider Oberschenkelhalsknochen und der Lendenwirbelsäule wurden durchgeführt. Das nicht-amputierte Bein diente dabei als Kontrolle. Zusätzlich wurde der FRAX WHO Score ermittelt und der Gesundheitszustand der Patienten über den Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (SF12) erfasst. Als biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels wurde die enzym-immunologische Messung von RANKL, Vitamin D und DKK1 im Serum geplant. Zusätzlich erfolgte die Durchführung einer Ganganalyse und Posturographie um unter anderem den Einfluss der Rehabilitation zu dokumentieren.

Ergebnisse: Erste Ergebnisse weisen eindeutig daraufhin, dass Patienten mit Beinamputation ein erhöhtes Risiko für Osteoporose aufweisen. Die Ergebnisse lassen darauf schließen, dass das Ausmaß der Knochendichte (DEXA-Messung) die Qualität des Gangbildes und den Rehabilitationserfolg bestimmen kann.

Diskussion: In Patienten mit Beinamputation lässt sich Osteoporose gehäuft nachweisen und DEXA-Messungen während eines Rehabilitationsaufenthalts ermöglichen ihre Diagnose, Kontrolle und Therapie.

Korrespondenzadresse: Bibiane Steinecker-Frohnwieser, LB Department für Rehabilitation interner Erkrankungen, PVA Gröbming, Hofmanning 214, 8962 Gröbming, Österreich, E-Mail: lbi.groebming@aon.at

P 30 Die Verteilung der Calciumisotope ⁴⁰Ca und ⁴⁴Ca als Indikator für die Veränderungen des menschlichen Calciumhaushaltes

Anton Eisenhauer¹, Alexander Heuser¹, Ana Kolevica¹, Stefan Kloth¹, Michael Müller²

¹GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel, Kiel; ²Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH), Campus Kiel, Kiel

Einleitung: Die präzise Messung des Verhältnisses der natürlich vorkommenden und nicht radioaktiven Calciumisotope ⁴⁴Ca und ⁴⁰Ca ist durch instrumentell-analytische Fortschritte in der Massenspektrometrie in den letzten Jahren erheblich verbessert worden und findet seit dem Anwendung in der Ozeanforschung zur Rekonstruktion von Umweltprozessen in ein- und mehrzelligen kalzifizierenden Organismen. Jedoch hat in jüngster Zeit die transdisziplinäre Zusammenarbeit von Geowissenschaftlern und Medizinern gezeigt, dass das ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnis gemessen in Urin zur Darstellung pathologischer Veränderungen des menschlichen Ca-Haushalts genutzt werden kann.

Methode: Für die Bestimmung des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Verhältnisses werden wenige Mikrogramm Calcium aus der Urinprobe (ca. 10 Milliliter) ionenchromatographisch extrahiert. Die Bestimmung des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Verhältnisses wird anschließend mittels der Thermionen- oder der Plasma-Massenspektrometrie durchgeführt und die Ergebnisse für die Vergleichbarkeit mit anderen Laboren auf einen internationalen Standard (NIST SRM 915a) kalibriert. Die Werte werden entsprechend der international akzeptierten Schreibweise in der δ -Notation ($\delta_{44/40}\text{Ca}$) in Promill (‰) angegeben. Die Präzision des Verfahrens liegt für 2 Standardabweichungen bei ca. 0,2‰.

Ergebnisse: Erste Pilotstudien sowie die mathematische Modellierung der gemessenen Daten zeigen, dass die Mineralisationsprozesse im Körper durch Veränderungen der natürlichen und körpereigenen ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenver-

hältnisse im Blut und im Urin nachvollzogen werden. Demineralisationsprozesse im Skelett führen dabei zu einer Verringerung des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnisses, während Mineralisationsprozesse durch eine Erhöhung des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnisses im Urin reflektiert werden. Die Verringerung des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnisses spiegelt dabei zum einen das geringe ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnis des Skeletts als isotopischen Fingerabdruck und zum anderen aber auch das große Calcium-Reservoir im Vergleich zu den anderen Organen wieder. Dies wird durch eine Korrelation von Resorption anzeigenden Biomarkern und des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnisses unterstützt. Aufgrund der geringen Calcium Konzentrationen im Blut im Vergleich zum Skelett können Veränderungen der Calcium-Absorption und Resorption bereits wenige Tage nach Beginn der pathologischen Prozesses statistisch signifikant bestimmt werden. Neben diesen Prozessen beeinflussen die Calcium-Resorption in den Nieren das ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnis im Urin, was zu einer Verschiebung des ⁴⁴Ca/⁴⁰Ca-Isotopenverhältnis zu höheren Werten führt.

Diskussion: Gelingt es, das Potenzial der Calciumisotope als diagnostisches Hilfsmittel zu bestätigen erscheint eine frühzeitige Diagnose von pathologischen Veränderungen des Calciumhaushaltes im Zusammenhang mit osteoporotischen Erkrankungen und Nierenversagen möglich.

Keywords: Calciumisotope, Osteoporose, Nierenversagen, Biomarker, Urin, Calcium, Mineralisation, Demineralisation

Korrespondenzadresse: Anton Eisenhauer, GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel, Wischhofstr. 1-3, 24148 Kiel, Schleswig-Holstein, E-Mail: aeisenhauer@geomar.de

P 31 BSP-beschichtete Titanoberflächen fördern die Ausdifferenzierung humaner Osteoblasten (hOBs) und deren Mineralisierung der extrazellulären Matrix

Andreas Baranowski¹, Anja Klein¹, Ulrike Ritz¹, Angelika Ackermann¹, Hermann Götz², Pol Rommens³, Alexander Hofmann³

¹Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Mainz; ²Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Plattform Biomaterialien, Mainz; ³Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Mainz

Einleitung: In der Orthopädie und Unfallchirurgie finden zahlreiche Implantate aus Titan oder Titanlegierungen Verwendung. Die Lockerung dieser

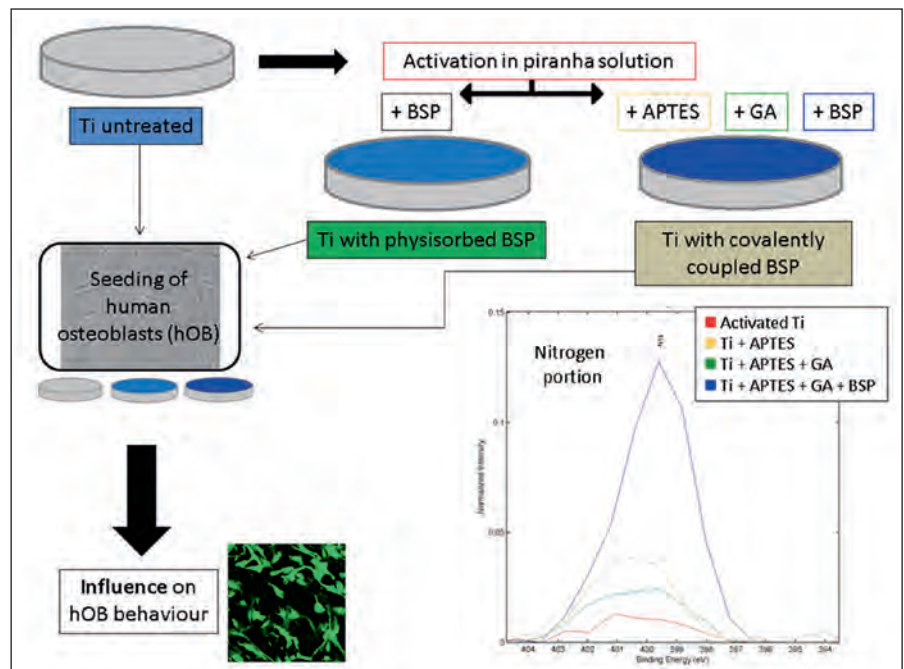
Implantate stellt weiterhin ein Problem dar, wobei das Knochen-Implantat-Interface hierbei von entscheidender Bedeutung ist. Deshalb haben wir in unserer Arbeit Titanoberflächen mit dem Knochenmatrixprotein Bone Sialoprotein (BSP) beschichtet und die Auswirkungen auf primäre humane Osteoblasten (hOBs) untersucht. Unsere Hypothese war, dass die BSP-Beschichtung konzentrationsabhängig zu einer vermehrten Migration der hOBs führt und über eine Verstärkung der Genexpression hOB-spezifischer Gene eine Differenzierung der hOBs mit Zunahme der Matrix-Mineralisierung bewirkt.

Methode: Nach Aktivierung der Titanoberflächen wurde humanes rekombinantes BSP mittels Adsorption oder kovalenter Kopplung aufgebracht. Primäre hOBs wurden auf Titanscheiben ausgesät und der Effekt verschiedener BSP-Beschichtungsarten und BSP-Konzentrationen untersucht. Eingesetzte Methoden waren Messung der Zellproliferation (alamarBlue-Test), Detektion der Kalziumablagerungen der extrazellulären Matrix (ECM) (Alizarin Red S) sowie Bestimmung der Aktivität der Alkalischen Phosphatase. Optische Untersuchungen der eGFP-transduzierten hOBs erfolgten mittels konfokalem Laser-Scanning Mikroskop (CLSM) und EVOS-Fluoreszenzmikroskop. Die Zellmigration wurde anhand einer Boyden-Kammer geprüft. Die Expression osteoblastenspezifischer Gene wurde über RT-PCR-Analysen bestimmt.

Ergebnisse: Kovalent an Titan gekoppeltes BSP führte in den ersten Stunden zu einer erniedrigten hOB-Adhäsion im Vergleich zu adsorbiertem BSP und reinem Titan. Korrelierend mit diesen Ergebnissen resultierte eine BSP-Beschichtung während der ersten Woche in einer erniedrigten hOB-Proliferationsrate ohne Anstieg der ALP-Aktivität. Die hOB-Migration wurde durch BSP konzentrationsabhängig intensiviert. Nach drei Wochen zeigte sich in den BSP-Gruppen eine verstärkte Konfluenz der hOB-Population im Vergleich zu den Kontrollgruppen, die Kalziumablagerung in der ECM war erhöht. Insbesondere durch kovalent gekoppeltes BSP wurden die osteoblastenspezifischen Gene Osteopontin und RUNX2 hochreguliert.

Diskussion: Bone Sialoprotein verzögert die initiale Proliferationsphase von primären humanen Osteoblasten und scheint über eine Hochregulation der Gene OPN und RUNX2 einen Einfluss auf die Ausdifferenzierung von Osteoblasten und deren Mineralisierung der extrazellulären Matrix zu haben. Die konzentrationsabhängig zunehmende Migration der hOBs könnte hierbei eine entscheidende Rolle spielen. Die wesentlich einfachere Beschichtungsmethode der BSP-Physisorption hat im Vergleich zur kovalenten BSP-

Abb. Schema des Versuchsaufbaues mit Piranha-Aktivierung der Titanoberfläche, physisorptiver Beschichtung respektive kovalenter Kopplung von Bone Sialoprotein (BSP), Kontrolle der Beschichtung durch Röntgenphotoelektronenspektroskopie (XPS) und Aussaat von primären humanen Osteoblasten (hOBs) auf den mit BSP beschichteten Titanoberflächen zur weiteren Untersuchung.



Kopplung einen ähnlichen Einfluss auf die Genexpression bei verbesserter initialer hOB-Adhäsion und ist deshalb die optimale Methode für BSP-Beschichtung von Titan. Um die Wirkungen von BSP besser zu verstehen, sollten weitere Versuche höhere BSP-Konzentrationen, die BSP-Beschichtung weiterer Materialien als auch die Testung im Tiermodell umfassen.

Keywords: Bone Sialoprotein, Osteointegration, primäre humane Osteoblasten, Beschichtung, Titanimplantate, Genexpression

Korrespondenzadresse: Andreas Baranowski, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Deutschland, E-Mail: andreas.baranowski@unimedizin-mainz.de

Conflict of interest: Die Finanzierung dieses Projektes erfolgte durch die Firma Immundiagnostik AG (Bensheim). Diese nahm keinen Einfluss auf die Versuchsdurchführung und erhobenen Daten sowie deren Veröffentlichung.

P 32 Reflektiert das Calciumisotopenverhältnis ($^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$) gemessen im Blut und Urin pathologische Veränderungen der menschlichen Calciumbilanz?

Michael Müller¹, Alexander Heuser², Gunnar Jacobs³, Ana Kolevica², Stefan Kloth⁴, Anton Eisenhauer²

¹Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Kiel; ²GEOMAR Helmholtz-Zentrum für Ozeanforschung Kiel, Kiel;

³Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Institut für Epidemiologie, Kiel; ⁴OSTEOLABS

Einleitung: Der Calciumstoffwechsel wird durch komplexe physiologische Prozesse unter Mitwirkung der Nieren, des Skeletts und des Verdauungstraktes, in engen Grenzen konstant gehalten (Calciumhomöostase). Pathologische Störungen in den Mineralisationsprozessen des menschlichen Skeletts (z. B. Osteoporose), aber auch der Nierenfunktionen (z. B. Nierenversagen), beeinflussen jedoch die Calciumhomöostase und führen zu einer Diskrepanz zwischen Calciumaufnahme und -ausscheidung. Forschungsarbeiten in den letzten Jahren haben gezeigt, dass Störungen der Calciumhomöostase auch das Calciumisotopenverhältnis der im menschlichen Körper natürlich vorkommenden Calciumisotope ^{44}Ca zu ^{40}Ca im Blut und Urin verändern können.

Methode: Eine erste klinische Pilotstudie von OSTEOLABS (Gemeinschaftsprojekt von Geomar und UKSH) zur Diskriminierung von Gesunden von an Osteoporose erkrankten Probanden wird im Rahmen der PopGen-Studie untersucht. Dabei liegt der Schwerpunkt auf postmenopausalen Frauen zwischen 50 und 75 Jahren im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Urinuntersuchungen werden mittels Massenspektrometern (MC-ICP-MS, Thermo Fisher Scientific Neptune Plus; TIMS, Thermo Fisher Scientific Triton) durchgeführt.

Ergebnisse: Das Skelett als größter Calciumspeicher weist in der Regel den kleinsten $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ -Wert auf. Im Gegensatz dazu hat Urin in der Regel den größten Wert. Aufgrund der Austauschprozesse zwischen den Organen wird im Blut und im Urin ein $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ -Verhältnis eingestellt, welches zu jeder Zeit das Gleichgewicht zwischen der Calciumaufnahme und -ausscheidung, der Absorption und Resorption im Skelett und des Calciumrecyclings in den Nieren widerspiegelt. Die nephrologischen Prozesse führen generell zu einer Erhöhung des $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ -Wertes im Urin, welcher jedoch mit abnehmender Nierenfunktion geringer wird. Eine Erniedrigung des Calciumisotopenwertes im Urin wird auch bei einer erhöhten Resorption von Calcium aus dem Knochen beobachtet, da das Skelett durch die niedrigsten $^{44}\text{Ca}/^{40}\text{Ca}$ -Werte im Körper charakterisiert ist. Letzteres wurde insbesondere in nationalen und internationalen Betruhe-Studien gezeigt und durch Vergleiche mit klassischen Resorptionsbiomarkern bestätigt. Eine besondere Beobachtung dabei ist, dass das Calciumisotopenverhältnis die Veränderung der Calciumbilanz innerhalb weniger Tage im Urin statistisch signifikant anzeigt.

Diskussion: Die Calciumisotope werden mit dem Calcium der Nahrung aufgenommen und durch Transportprozesse modifiziert. Für die klinische Praxis erscheint es möglich, dass sich durch die Messung der Calciumisotopenverhältnisse im Blut und im Urin Informationen über z. B. osteoporotische und nephrologische Störungen des Calciumhaushaltes zu einem sehr frühen

Zeitpunkt gewinnen lassen. Weiterhin ist von Bedeutung, dass die Messung des Calciumisotopenverhältnisses im Urin nicht-invasiv erfolgen kann.

Keywords: Osteoporose, Calciumisotopenverhältnis, Biomarker

Korrespondenzadresse: Michael Müller, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Arnold-Heller-Str. 3, Haus 18, 24105 Kiel, Deutschland, E-Mail: michael.mueller@uksh.de

P 33 Nachweis der Mineralisation und Expression spezifischer Gene in humanen Osteoblasten nach Behandlung mit Oscarvit

Alexander Georgitsis¹, Sebastian Lippross², Tibor Görögh¹

¹Christian-Albrechts-Universität Kiel, Hals-, Nasen-, Ohrenklinik-, Kopf- und Halschirurgie, Kiel; ²Christian-Albrechts-Universität Kiel, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Arnold-Heller-Str. 3, 24105 Kiel

Einleitung: Oscarvit (OSC) ist eine eigens gefertigte Zusammensetzung aus Mineralien und Vitalstoffen, die klinisch von einer kleinen Testgruppe mit einem positiven Effekt auf Knochen und Gelenkschmerzen angewendet wurde. Für die meisten der verwendeten Bestandteile sind positive Effekte auf die Knochenmineralisierung bekannt, diese Studie wurde durchgeführt, um die Wirkungsweise von OSC in vitro zu untersuchen.

Methode: Acht primäre humane Osteoblasten-Zelllinien aus trabekulärem Oberschenkel Knochengewebe wurden als Monolayer angezchtet. Anschließend wurden die Zellen für 5 bis 15 Tage mit 0,2 mg/ml OSC (2 mM Kalzium, 3 μM Magnesium, 0,5 μM Phosphor, 30 nM Strontium, 3 nM Eisen, 1 nM Kupfer, 0,002 nM Selen, 0,025 IE Vitamin D, 20 μg Eierschalenmembran-Hydrolysat) behandelt. Immunzytochemie und RT-PCR wurden angewendet, um Änderungen der molekularen Verbindungen während des Vorgangs der Osteoblasten-Mineralisation zu erfassen. Die Kalzium-Konzentration wurde mittels kalorimetrischen Nachweistests gemessen und die Überlebensfähigkeit der Zellen durch einen LDH-Zytotoxizitätstest ermittelt.

Ergebnisse: Es wurde eine signifikante Überexpression der Osteocalcin, Osteopontin, Bone Sialoprotein und Desmin Matrix Phosphoprotein Gene in Osteoblasten mit OSC-supplementierten Medien gegenüber der Kontrollgruppe von Osteoblasten, die in OSC Abwesenheit gewachsen sind, nachgewiesen. Außerdem wurden die Osteoblasten angeregt als Funktion der Zeit große zelluläre Kalziumablagerungen zu erzeugen, ohne dabei ihre zelluläre Integrität, in erster Linie der Plasmamembran, zu verlieren.

Diskussion: Die Ergebnisse zeigen, dass OSC die Expression von Genen beeinflusst, die eine entscheidende Rolle bei Prozessen der Differenzierung und Zellreifung von Osteoblasten spielen. Es ist offensichtlich, dass OSC die Mineralisierung von Osteoblasten fördert und somit auch die Knochendichte verbessern könnte. Dies müsste in klinischen Studien nachgewiesen werden.

Keywords: Knochenmineralisation, Genexpression, Oscarvit, Osteoblast, Osteocalcin, Osteopontin, Bone Sialoprotein, Desmin Matrix Phosphoprotein

Korrespondenzadresse: Alexander Georgitsis, Christian-Albrechts-Universität Kiel, Hals-, Nasen-, Ohrenklinik, Kopf- und Halschirurgie, Arnold-Heller-Str. 14, 24105 Kiel, Deutschland, E-Mail: Alexander.georgitsis@me.com

P 34 Die Sacrumfraktur bei Osteoporose in 3D-Rekonstruktion

Klaus Milachowski¹, Karl Hans Englmeier², Peter Sommer², Patros Symvoulidis², Karl-W. Westerborg³

¹Privatpraxis für Orthopädie, München; ²Helmholtz-Institut, Neuherberg, München; ³Radiologische Privatpraxis, München

Einleitung: Die Sacrumfraktur bei Osteoporose ist ein seltenes Ereignis. Bei einer hohen anzunehmenden Dunkelziffer wird die Inzidenz zwischen 1 und 5% angegeben. Typisch ist die zeitlich verzögerte Diagnostik und der damit verbundene verspätete Therapiebeginn.

Methode: Wir haben bei 10 Patientinnen mit osteodensitometrisch gesicherter Osteoporose und frischer Sacrumfraktur die Wirbelsäule und das Becken dreidimensional rekonstruiert. Die Primärdiagnostik erfolgte durch das Kernspintomogramm. Die CT-Untersuchungen wurden mit dem Somatom Scope Siemens 16 Zeilen, Baujahr 2014 durchgeführt. Nach Transfer der im DICOM-Format gespeicherten CT-Bilder an unser AMIRA-System werden diese in folgender Weise verarbeitet: Zunächst werden die knöchernen Strukturen mittels Schwellenwertverfahren automatisch segmentiert, ggf. 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 3D-Printer durchgeführt wird.

Ergebnisse: Bei 2 Patientinnen war die Sacrumstressfraktur ohne Oberflächenkontakt, 8x war ein durchgehender Bruch nachweisbar, der erfolgreich konservativ behandelt werden konnte. Die 3D-Rekonstruktion ermöglicht hier nicht nur dem Orthopäden und Traumatologen sondern auch dem Patienten sich modellmäßig beispielsweise die geplanten Eingriffe und Therapien vorzustellen und nachzuvollziehen.

Diskussion: Vorteil des 3D-Modells ist der hohe didaktische Effekt sowohl bei der Patientenaufklärung wie auch als OP-Modell. Nachteilig sind noch die lange Druckdauer und die Notwendigkeit einer manuellen Nachbearbeitung.

Keywords: Osteoporose, Sacrumfraktur, 3D-Rekonstruktion, 3D-Druck

Korrespondenzadresse: Klaus Milachowski, Privatpraxis für Orthopädie, Theatiner Str. 35, 80333 München, Deutschland, E-Mail: drdrmila@aol.com

P 35 Potenzielle Pathomechanismen für Knochen- und Gefäß-assoziierte microRNA-Veränderungen bei chronischen Nierenerkrankungen

Matthias Ulbing¹, Alexander Kirsch², Bettina Leber³, Sandra Lemesch⁴, Julia Münzker¹, Natascha Schweighofer¹, Daniela Hofer¹, Olivia Trummer¹, Alexander Rosenkranz², Helmut Müller³, Kathrin Eller², Vanessa Stadlbauer⁵

¹Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie, Graz; ²Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Nephrologie, Graz; ³Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Chirurgie, Klinische Abteilung für Transplantationschirurgie, Graz; ⁴Medizinische Universität Graz, Institut für Physiologische Chemie, Graz; ⁵Medizinische Universität Graz, Universitätsklinik für Innere Medizin, Klinische Abteilung für Gastroenterologie und Hepatologie, Graz

Einleitung: Chronische Nierenerkrankungen (CKD) sind mit Knochen-, Gefäß- und Laborveränderungen verbunden (CKD-MBD, „metabolic bone disorder bei CKD“). Wir konnten bereits nachweisen, dass Expressionsunterschiede spezifischer miRNAs im Serum bei fortgeschrittenen CKD-Stadien auftreten, und sich diese Unterschiede nach Nierentransplantation wieder normalisieren. Eine Verbindung der analysierten miRNAs mit potenziellen Pathomechanismen bei Knochen- und Gefäßveränderungen wurde dabei durch Datenbank-basierte Bioinformatik (Target Predictions) hergestellt.

Methode: Aus Serum- und Plasma Proben von 73 Patienten der CKD-Stadien 3–5, sowie 67 Patienten nach Nierentransplantation und 36 gesunden Kontrollen wurden mittels qPCR ausgewählte miRNA-Signaturen untersucht und über Surrogatmarker mit Nierenfunktion, Entzündungsmarkern und Mineralmetabolismus assoziiert. Über online verfügbare Bioinformatik-Software (miRWalk, TargetScan, MiRTarBase, KEGG Pathway Database) konnten potenzielle (Patho)Mechanismen zugeordnet werden.

Ergebnisse: Die relative Expression von miR-223-3p und miR-93-5p im Serum von CKD-Patienten später Stadien war im Vergleich zu gesunden Kontrollen vermindert. Dieser Effekt war nach Nierentransplantationen, auch bei vergleichbarer Nierenfunktion, nicht mehr zu beobachten. Surrogatmarker für Entzündung, Nierenfunktion, Mineral- und Glukosestoffwechsel waren mit den Veränderungen assoziiert. Mittels bioinformatischer Methoden

konnten potentielle Signalwege ermittelt werden, u.a. über IKKalpha, IL6ST, RPS6KB1, STAT3, RANKL, SMAD6 oder BMR2.

Diskussion: Spezifische miRNA-Signaturen im Serum sind bei CKD und nach Nierentransplantation reversibel verändert. Neben Assoziationen zu Gefäßverkalkung, Mineralstoffwechsel und Entzündungsparametern konnten wir über bioinformatische Daten Gene und Signalwege identifizieren, auf die miR-223-3p und miR-93-5p einen putativen Einfluss haben und die weiter untersucht werden. MiRNAs haben damit ein vielversprechendes Potenzial sowohl als Biomarker als auch als potenzieller therapeutischer Ansatz bei Knochen und Nierenerkrankungen.

Keywords: miRNA, CKD-MBD, Biomarker

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

P 36 Investigating the osteoanabolic epigenome of aging-related bone loss in humans

Hiroaki Saito¹, Matthias Ring¹, Hanna Taipaleenmäki¹, Zeynab Najafova², Katharina Jähn¹, Andreas Gasser¹, Carl Haasper³, Roland Gessler³, Thorsten Gehrke³, Steven Johnsen², Eric Hesse¹

¹University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Molecular Skeletal Biology Laboratory (MSB Lab), Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Hamburg; ²University Medical Center Göttingen, Clinic for General, Visceral and Pediatric Surgery, Göttingen; ³HELIOS ENDO Hospital Hamburg, Hamburg

Introduction: During aging bone resorption often increases while bone formation decreases, thereby reducing bone mass and bone mineral density (BMD) and leading to osteoporosis. Evidence suggests that extrinsic factors may influence bone remodeling. While poorly understood, these mechanisms may function by inducing epigenomic programs that diminish the bone forming capacity of osteoblasts. This study is part of a bi-national consortium aimed at uncovering epigenomic networks controlling the aging-related decrease in bone formation.

Methods: To reach this goal, we collected human femoral heads from elderly and young patients undergoing hip replacement. To characterize the material, clinical parameters affecting bone metabolism (e.g. history of falls, diseases and Vitamin D level) were obtained. Femoral heads were collected during surgery and cut into slices of which slice 1 and 4 were discarded. Slice 2 was fixed and μ CT analysis was performed using a Viva80 μ CT scanner (Scanco Medical) to determine structural bone parameters. Trabecular bone of slice 3 was snap frozen in liquid nitrogen and subjected to chromatin immunoprecipitation (ChIP) analysis. Patients with a necrosis of the femoral head, cysts, hip dysplasia, prostate or breast cancer were excluded and cohorts of young (45–63 years) and aged (64–87 years) patients were established.

Results: So far, samples from 143 patients with an average age of 63 years were harvested. Interestingly, 83% had a Vitamin D-deficiency. Imaging of a well-defined part of the femoral head by μ CT showed an approximately 10% reduction in bone mass and BMD in the elderly compared to the young group. ChIP assays of intact bone tissue demonstrated a selective and specific enrichment of the active chromatin marks H3K4me3 H3K27ac on several osteoanabolic genes, including Runx2, ALP and Collagen1. Next, the sample number will be increased and all specimens will be analyzed by microCT and bone histomorphometry. Results will then be combined with clinical data and laboratory results. We will then identify epigenetic regulatory pathways controlling aging-related bone loss by analyzing gene expression (RNA-seq), genome-wide DNA methylation (MeDIP) and a selected set of post-translational histone modifications (ChIP-seq) known to control osteoblast differentiation, precursor cell fate and lineage-specific gene expression.

Diskussion: Our results demonstrate the feasibility of identifying epigenetic regulation of physiologically important osteoanabolic genes from human bone samples by epigenome mapping. This may lead to the development of new drugs for the treatment of aging-related bone loss.

Keywords: epigenome, aging-related bone loss, patients

Korrespondenzadresse: Hiroaki Saito, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Molecular Skeletal Biology Laboratory (MSB Lab), Department of Trauma, Hand and Reconstructive Surgery, Martinistrasse 52, 20246 Hamburg, Germany, E-Mail: h.saito@uke.de

P 37 Relevance of bone-microenvironment for action of zoledronic acid in breast cancer

Marina Willibald¹, Wiebke Ehrlich¹, Kathrin Sinnigen¹, Tanja Fehm², Hans Neubauer¹

¹Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Forschungslabore, Düsseldorf; ²Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Düsseldorf

Introduction: In clinical trials, a significant prolonged disease-free survival of breast cancer patients has been demonstrated for adjuvant administration of the bisphosphonate zoledronic acid, but only in women with low estrogen levels. However, the mechanism for the efficacy of zoledronic acid in this patient population is largely unknown. Therefore, the aim of the present study was to investigate the effect of zoledronic acid on viability of human breast cancer cells in dependence on indirect co-culture with cells of human bone marrow.

Methods: MDA-MB-231 and MCF7 breast cancer cells were treated with 37.5, 75 and 150 µM zoledronic acid diluted in normal medium and supernatant of osteoblast cells (Saos-2) respectively. After 48 hours of incubation, cell viability was measured by MTT assay.

Results: For both cell lines, treatment with zoledronic acid decreased cell viability with increasing concentrations, however the effect of zoledronic acid was stronger for MDA-MB-231 cells compared to MCF7 cells. Osteoblast conditioned medium significantly attenuated the effect of zoledronic acid on viability of MDA-MB-231 cells but did not show any effect on MCF7 cells.

Discussion: As shown in clinical trials, zoledronic acid showed an effect on cell viability of breast cancer cells. In the triple negative breast cancer cell line MDA-MB-231 this effect was attenuated by an osteoblast-conditioned medium. If the release of secreted factors in the co-cultures is important for the protective effect is a further focus of the project and aims the detailed understanding of the mechanism of zoledronic acid mediated anti-tumor activity in the bone microenvironment to define breast cancer patients who benefit from adjuvant zoledronic acid therapy.

Keywords: breast cancer, bone metastasis, bone microenvironment, zoledronic acid

Korrespondenzadresse: Marina Willibald, Universitätsklinikum Düsseldorf, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Forschungslabore, Merowingerplatz 1 A, 40225 Düsseldorf, Deutschland, E-Mail: marina.willibald@med.uni-duesseldorf.de

4. Sonstiges/Freie Themen

P 38 Pelvic insufficiency fractures – risk factor analyses and outcome after conservative therapy

Gerrit Maier¹, Kristina Kolbow¹, Djordje Lazovic¹, Konstantin Horas², Uwe Maus¹

¹Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Oldenburg; ²Ludwig-Maximilian-Universität Würzburg, Klinik für Orthopädie am KLH, Würzburg

Introduction: As the life expectancy of persons in developed communities is getting higher, the burden of osteoporosis is rising, too. Fragility or osteoporotic fractures of the pelvis often occur after low energy falls e.g. from standing, but patients present with assumed insufficiency fractures of the pelvis and no known trauma. These fractures deserve attention as they lead to a decrease in mobility with an increase in dependency and are associated with a high rate of mortality. Little is known about potential risk factors for pelvic insufficiency fractures. Furthermore, information on clinical outcome is scarce. In view of this rather limited knowledge, we aimed to identify risk factors for pelvic insufficiency fractures and to collect information on their short- and long-term outcomes.

Methods: The files of all consecutive patients admitted between January 2010 and December 2013 for a pelvic insufficiency fracture were enrolled to this study. Pelvic fractures that occurred on tumorous bone or after trauma were excluded. Fractures of the pelvis included all pelvic bones except the coccyx. For all patients, we recorded the clinical and biological parameters available in their medical history. For comparison, the same biological and clinical parameters were evaluated in an age matched control group of 1083 patients aged over 70 who were admitted to our orthopaedic department to undergo knee or hip arthroplasty. The statistical analyses used or Fisher test for percentages comparison, 2-tailed t-tests and Mann Whitney for mean comparison. To determine what factors are predictors and what factors are confounders of pelvic insufficiency fractures, multivariate linear regression analysis using the fracture as a continuous variable was performed.

Results: Ninety-three patients with a pelvic insufficiency fracture were identified. Following the Rommens and Hofmann classification for fragility fractures of the pelvis (FFP), 51 were FFP Type Ia, 26 were FFP Type IIb lesi-

ons and 26 were FFP Type IIc. Osteoporosis was found to be significantly associated with pelvic insufficiency fractures ($p=0.003$), as was hypertension ($p=0.036$), diabetes ($p=0.021$), vitamin D deficiency ($p=0.004$), hypocalcaemia ($p=0.002$) and nicotine abuse ($p=0.0012$) after adjustment for possible confounders in the multivariate linear regression analysis. Comparing the autonomous state before and after pelvic fracture, a high loss of autonomy was observed. Patients needing daily assistance nearly doubled their number. Overall mortality was high (20%).

Discussion: This study showed several risk factors for pelvic insufficiency fractures. Some, like vitamin D deficiency, can benefit easy preventive measures. Outcome of conservative therapy is poor, with a high loss of social and physical independence and autonomy. The mortality rate is high. Efforts should be made in preventing pelvic insufficiency fractures. All patients should be treated for the severe osteoporosis being associated with these fracture type.

Keywords: fragility fracture, pelvis, insufficiency fracture, conservative therapy

Korrespondenzadresse: Gerrit Maier, Carl von Ossietzky Universität Oldenburg, Universitätsklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Georgstrasse 12, 26121 Oldenburg, Deutschland, E-Mail: gerrit.s.maie@gmx.der

P 39 Wirksamkeit von Knochenentherapien in der klinischen Routine: zwei retrospektive Datenbank-Analysen auf Basis von MarketScan und Medicare

Akeem Yusuf¹, Maurille Feudjo Tepie², Lama Kalouche-Khalil³, Haifeng Guo¹, Zhou Jincheng^{1,4}, Rachel Wagman⁵, Michael Sprafka⁵, Cyrus Cooper⁶

¹Minneapolis Medical Research Foundation, Chronic Disease Research Group, Minneapolis; ²Amgen Ltd, Uxbridge; ³Amgen (Europe) GmbH, Zug; ⁴Division of Biostatistics, University of Minnesota School of Public Health, Minnesota; ⁵Amgen Inc., Thousand Oaks; ⁶University of Oxford, Oxford

Einleitung: Beurteilung der Wirksamkeit antiresorptiver Wirkstoffe bei PMO in der klinischen Routine auf Basis von MarketScan- und Medicare-Datenbanken.

zu P 39

MarketScan Fx-Raten pro 100-Patientenjahre (N = 213 102)*						
		Dmab (n = 17 561)	IV ZOL (n = 20 223)	Orales Ibandro- nat (n = 40 739)	Risedronat (n = 31 651)	Aledronat (n = 101 698)
Hüft-Fx	Früh	0,8	0,7	0,4	0,5	0,6
	Spät	0,8	0,7	0,5	0,5	0,5
	IRR [95 % CI]	0,99 [0,68; 1,45]	1,01 [0,70; 1,47]	1,03 [0,74; 1,43]	0,88 [0,62; 1,25]	0,97 [0,80; 1,17]
Nicht-vert. Fx	Früh	3,1	2,0	1,5	1,3	1,7
	Spät	2,3	2,3	1,5	1,3	1,5
	IRR [95 % CI]	0,75 [0,61; 0,92]	1,13 [0,91; 1,40]	0,99 [0,83; 1,19]	0,97 [0,78; 1,21]	0,89 [0,79; 0,99]
Medicare Fx-Raten pro 100-Patientenjahre (N = 1 278 296)†						
		Dmab (n = 34 622)	IV ZOL (n = 124 857)	Andere BPs (n = 997 686)	Raloxifen (n = 100 521)	TPTD (n = 20 610)
Alle Fx	Früh	8,32	6,77	6,20	4,43	14,04
	Spät	5,68	6,19	5,56	4,41	7,94
	IRR [95 % CI]	0,68 [0,62; 0,75]	0,92 [0,87; 0,96]	0,90 [0,88; 0,91]	1,00 [0,98; 1,01]	0,57 [0,52; 0,62]
Hüft-Fx	Früh	1,27	1,14	1,08	1,00	1,67
	Spät	1,01	1,10	1,12	1,03	1,45
	IRR [95 % CI]	0,80 [0,64; 1,00]	0,97 [0,86; 1,09]	1,04 [1,00; 1,01]	1,03 [0,90; 1,19]	0,87 [0,68; 1,10]
Vert. Fx	Früh	2,82	2,07	1,76	1,01	6,27
	Spät	1,41	1,50	1,29	0,89	2,26
	IRR [95 % CI]	0,50 [0,43; 0,59]	0,72 [0,66; 0,79]	0,74 [0,71; 0,76]	0,88 [0,77; 1,02]	0,36 [0,31; 0,42]

*Hüft- und nicht-vertebrale Frakturen bei MarketScan analysiert; †Hüft- und vertebrale Frakturen bei Medicare analysiert. Früh = frühe Behandlungsphase, die ersten 90 Behandlungstage; Spät = späte Behandlungsphase, 12 Monate nach der frühen Behandlungsphase; Fx = Frakturen; IRR = Incidence Rate Ratio = späte versus früher Behandlungsphase, Werte < 1 zeigen eine Reduktion des Fx-Risikos an; N = Anzahl geeigneter Frauen in der Datenbank; n = Anzahl geeigneter Frauen mit spezifischer Behandlung; vert = vertebrale

Methode: Es wurden Frauen zum Beginn der PMO-Behandlung (Index-Ereignis) zwischen 01. Jan. 2010 – 31. Dez. 2012 (MarketScan) oder 01. Jan. 2009 – 30. Jun. 2012 (Medicare) eingeschlossen, mit verfügbaren Daten über ≥ 12 Monate vor und ≥ 4 Monate nach dem Index-Datum. Der primäre Endpunkt waren Frakturen (Fx). Zur Berücksichtigung des Fx-Ausgangsrisikos dienten die Patienten als ihre eigenen Kontrollen, indem das Verhältnis der Fx-Rate in der späten Behandlungsphase (12 Monate nach den ersten 90 Behandlungstagen) zur Rate in der frühen Behandlungsphase (die ersten 90 Behandlungstage) berechnet wurde. Es waren keine MarketScan-Daten für Teriparatid (TPTD) verfügbar; Medicare-Daten für orale Bisphosphonate wurden gepoolt.

Ergebnisse: Geeignete Frauen aus MarketScan waren jünger als diejenigen aus Medicare (Mittelwert [SD], 69,2 [11,1] vs. 78,1 [7,4] Jahre). In der frühen Behandlungsphase waren die Fx-Raten am höchsten für TPTD, Denosumab (Dmab) und Zoledronsäure (Tabelle; beide Datenbanken). In der späten Behandlungsphase nahmen die vertebrale Fx bei allen Therapien ab, die größte Reduktion wurde bei TPTD (Medicare) beobachtet. Dmab ergab die größte Reduktion nicht-vertebraler Fx (MarketScan) und reduzierte die Rate der Hüft-Fx um 20% (Medicare). Sensitivitätsanalysen mit veränderter Dauer der frühen/späten Behandlungsphasen und Zensur von Patienten bei der ersten Fx ergaben ähnliche Ergebnisse.

Diskussion: In diesen großen „real world“ PMO-Kohorten trugen Frauen mit Dmab- oder TPTD-Behandlung ein höheres Fx-Risiko als solche, die mit anderen Antiresorptiva behandelt wurden. Trotz dieses höheren Risikos waren beide Therapien wirksam hinsichtlich der Verringerung des Frakturrisikos.

Keywords: PMO, Antiresorptiva, Medicare, MarketScan

Korrespondenzadresse: Akeem Yusuf, Minneapolis Medical Research Foundation, Chronic Disease Research Group, 701 Park Ave, Suite PP7.700, 55404 Minneapolis, Minnesota, USA, E-Mail: cvenus@amgen.com

P 40 Angiopoietin-like 4 begünstigt die Adhäsion von Myelomzellen und wird durch deren Kontakt mit mesenchymalen Stammzellen verstärkt exprimiert

Julia Dotterweich¹, Doris Schneider¹, Beate Geyer¹, Norbert Schütze¹, Franz Jakob¹, Regina Ebert¹

¹Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Orthopädische Klinik, König Ludwig Haus, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskeletale Forschung, Würzburg

Einleitung: Angiopoietin-like 4 (ANGPTL4) ist ein Mitglied der Angiopoietin-Proteinfamilie. Das „full-length“-Protein wird sezerniert und besteht aus einer carboxyterminalen fibrinogen-ähnlichen (cANGPTL4) und einer aminoterminalen coiled-coil (nANGPTL4) Domäne. ANGPTL4 ist in einer Vielzahl von biologischen Prozessen involviert. Es spielt u. a. eine Rolle im Lipidstoffwechsel, beeinflusst aber auch die Proliferation, Migration und Adhäsion von verschiedenen Zellarten. Eine pathophysiologische Wirkung von ANGPTL4 scheint zudem wahrscheinlich, da in mehreren Tumorentitäten sowie bei Patienten, die unter pathologischem Knochenverlust leiden, eine verstärkte Expression des Proteins nachgewiesen werden konnte. Genexpressionsanalysen, u. a. von unserer Arbeitsgruppe, weisen daraufhin, dass mesenchymale Stammzellen (MSZ) in Kontakt mit Myelomzellen eine erhöhte Expression von ANGPTL4 in der Knochenmark-Mikroumgebung bedingen. Dies, sowie die funktionelle Rolle von ANGPTL4, sollen in der folgenden Studie näher untersucht werden.

Methode: MSZ wurden mit verschiedenen Myelomzelllinien (U266, MMS.1, INA-6, OPM-2 und AMO1) für 24h kokultiviert. Die MSZ-Fraktion wurde anschließend über MACS[®]-Technologie aufgereinigt und die ANGPTL4 Expression mittels PCR analysiert. Zudem erfolgte die Bestimmung von sezerniertem ANGPTL4 im Zellkulturüberstand von MSZ, MSZ in Kokultur mit verschiedenen Myelomzelllinien und den Myelomzellen mittels ELISA. Zur Funktionsaufklärung wurden INA-6 Zellen mit 10-1000 ng/ml full-length ANGPTL4, nANGPTL4 und cANGPTL4 behandelt und der Einfluss auf Proliferation und Apoptose mit lumineszenzbasierten Assays bestimmt. Des Weiteren wurde überprüft inwieweit ANGPTL4 die Adhäsion von INA-6 Zellen begünstigt. Hierfür wurden Wells mit 1-10 µg/ml Protein beschichtet. Eine Vorblockierung der INA-6 Zellen mit Heparin und blockierenden Antikörpern gegen die Integrine $\alpha\beta3$, $\beta1$, $\beta2$ sollte zudem den Einfluss der verschiedenen Oberflächenmoleküle auf die ANGPTL4-vermittelte Adhäsion klären.

Ergebnisse: ANGPTL4 mRNA wird in MSZ durch Kontakt mit den Myelomzellen INA-6, AMO1 und OPM-2 signifikant hochreguliert. Ebenso konnte eine höhere Konzentration an sezerniertem Protein in den Zellkulturüberständen der kokultivierten MSZ im Vergleich zur Kontrolle nachgewiesen werden, während in den Überständen der Myelomzellen kein ANGPTL4 detektiert werden konnte. ANGPTL4 zeigte zwar keinen Einfluss auf die Vitalität von INA-6-Zellen, aber einen positiven Einfluss auf deren Zelladhäsion, welche u. a. über Heparansulfat-Proteoglykane vermittelt wird.

Diskussion: Unsere Ergebnisse zeigen, dass Myelomzellen die Expression von ANGPTL4 in den MSZ stimulieren. Eine erhöhte Konzentration von ANGPTL4 in der Tumornische ist somit wahrscheinlich. Zudem würde dies zur Verstärkung der Zell-Zellinteraktion und letzt endlich zur Tumorprogression beitragen.

Keywords: mesenchymale Stammzellen, Multiples Myelom, Angiopoietin-like 4

Korrespondenzadresse: Julia Dotterweich, Julius-Maximilians-Universität Würzburg, Orthopädische Klinik, König Ludwig Haus, Orthopädisches Zentrum für Muskuloskelettale Forschung, Friedrich-Bergius-Ring 15, 97076 Würzburg, Germany, E-Mail: j-dotterweich.klh@uni-wuerzburg.de

P 41 Role of bone disease in chronic heart failure – methods and design of the RoC-HF Study

Nicolas Verheyen¹, Dirk von Lewinski², Ewald Kolesnik², Johannes Schmid², Barbara Obermayer-Pietsch², Karin Amrein², Michael Fuchsjäger², Thomas Pieber², Helmut Brussee², Andreas Tomaschitz², Stefan Pilz², Friedrich Fruhwald², Astrid Fahrleitner-Pammer², Klemens Ablasser²

¹Medizinische Universität Graz, Klinische Abteilung für Kardiologie, Graz; ²Medizinische Universität Graz, Graz

Introduction: Chronic heart failure (HF) shows high and increasing prevalence in Western civilizations and leads to high morbidity and mortality. Emerging evidence points towards a significant role of bone disease as major determinant of disease progression and cardiovascular events in HF. Yet, prospective studies lack to quantify the relevance of bone disease in HF. The ongoing "Role of Comorbidities in Chronic Heart Failure" (RoC-HF) study is aimed at creating a database of patients with stable HF. The study will facilitate cross-sectional and longitudinal mechanistic epidemiological analyses to determine the relevance of bone disease (osteoporosis, biomarkers, vertebral fractures) for cardiac function, HF progression and cardiovascular outcomes.

Methods: In a prospective epidemiological cohort study 205 patients will be recruited from the Department of Cardiology of the Medical University of Graz within two years. Patients will be included who have a left ventricular ejection fraction < 50% for any reason except primary valve disease. All participants will undergo standardized echocardiography (including 3D-imaging and speckle tracking) to assess cardiac structure and function. Further study procedures will include comprehensive determination of biomarkers, dual energy X-ray absorptiometry and assessment of trabecular bone score, whole-body scan, X-ray of the lumbar and thoracic vertebral column to assess

vertebral fractures, 24-hours ambulatory central and peripheral blood pressure monitoring, pulse wave velocity measurement and pulse wave analysis. Follow-up investigations in regular intervals are planned to assess disease progression, cardiovascular events, fractures and death.

Discussion: The RoC-HF study will provide a comparably large and unique databank to quantify prospectively the burden of bone disease in HF. Furthermore, this study will facilitate hypothesis-generating analyses to stimulate research and finally improve patient care.

Keywords: chronic heart failure, osteoporosis, vertebral fractures

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

P 42 Heilungsverlauf von aseptischen Pseudarthrosen unter Parathormontherapie

Ilko Kastir¹, Michael Reichardt², Reimer Andresen¹, Sebastian Radmer³, Guido Schröder², Thomas Westphal⁴, Thomas Mittlmeier⁵, Hans-Christof Schober²

¹Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Heide; ²Klinikum Südstadt Rostock, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock, Klinik für Innere Medizin I, Rostock; ³Zentrum für Bewegungsheilkunde, Facharztpraxis für Orthopädie, Berlin; ⁴Klinikum Südstadt Rostock, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Rostock, Klinik für Unfallchirurgie/Orthopädie und Handchirurgie, Rostock; ⁵Universitätsmedizin Rostock, Abteilung für Unfall-, Hand- und Wiederherstellungschirurgie, Rostock

Einleitung: Eine ausbleibende knöcherne Konsolidierung 6 Monate nach Frakturereignis wird als Pseudarthrose definiert. Sowohl für den Patienten, als auch aus sozioökonomischer Sicht stellen Pseudarthrosen ein bedeutendes Problem dar. Man unterscheidet hypertrophe, oligotrophe und atrophe Pseudarthrosen. Risikofaktoren für eine verzögerte Frakturheilung sind unzureichende Immobilisation, schlechte Adaptation der Frakturflächen, Interposition von Weichteilen in den Frakturspalt sowie Durchblutungsstörungen, Infektionen, verschiedene Medikamente und Mangelernährung. Die Entstehung von Pseudarthrosen nach Frakturen der langen Röhrenknochen liegt in Abhängigkeit von der OP-Technik bei 2,6 – 16%. Die Frakturheilung ist ein komplexer Prozess, der durch eine Vielzahl von Signalmolekülen orchestriert wird. Parathormon (PTH) hat eine direkte stimulierende Wirkung auf Osteoblasten und Osteoklasten, zusätzlich verstärkt es die Wirkung anderer osteogener Moleküle wie des Bone Morphogenic Protein (BMP). In tierexperimentellen Studien konnte eine fördernde Wirkung von PTH auf die Frakturheilung gezeigt werden. In dieser prospektiven Studie wurde durch den off label Einsatz von Teriparatid versucht den Effekt von Parathormon auf die Frakturheilung von Pseudarthrosen zu erfassen.

Methode: Es wurden insgesamt 32 Patienten im Alter von 22 – 83 (54 ± 15,9), bei denen eine Pseudarthrose diagnostiziert wurde in die Studie eingeschlossen. Die letzte Revisionsoperation musste mindestens 3 Monate zurück liegen. Bei den Frakturen handelte es sich um 16 Pilon tibial Frakturen, 8 Femoralfrakturen, 2 Knöchelfrakturen, 3 Armfrakturen, 2 distale Unterschenkelfrakturen und 1 Metatarsalfaktur. Die Geschlechterverteilung war mit 17 Frauen und 15 Männern nahezu ausgeglichen. Die Patienten wurden über 4 – 10 Wochen (7,3 ± 1,5) mit 20 µg/d Teriparatid (Forsteo[®]) behandelt. Klinische, laboranalytische und konventionell radiologische Verlaufskontrollen wurden im Abstand von 4 Wochen durchgeführt. Endpunkt der Studie war die volle Belastbarkeit des Knochens bei radiologisch gesicherter, knöcherner Konsolidierung der Frakturen.

Ergebnisse: Bei 30 von 32 Patienten kam es unter PTH-Gabe zu einer knöchernen Konsolidierung der Fraktur und zur vollständigen, schmerzfreien Belastbarkeit innerhalb von 6 Monaten nach Therapieende. Die Therapie wurde gut vertragen, ein Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen war nicht notwendig.

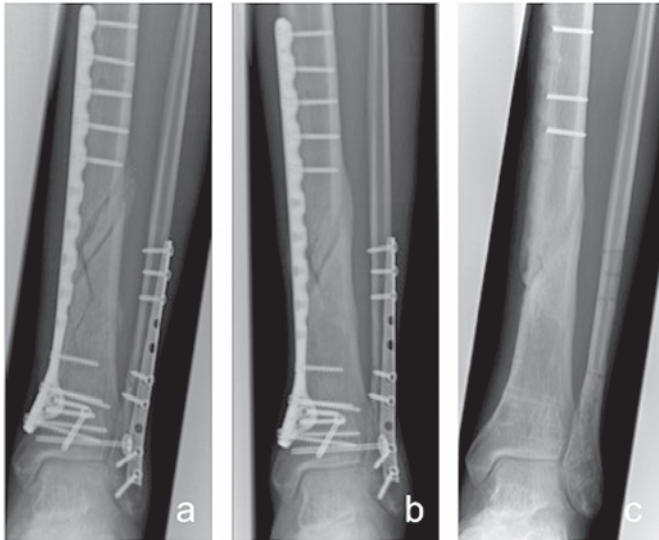


Abb. In der Teilabbildung a zeigt sich ein Zustand nach operativer Versorgung einer Unterschenkelfraktur, die Frakturlinien sind noch deutlich abgrenzbar. In b ist 7 Monate nach OP die Fraktur knöchern nicht ausreichend konsolidiert. Klinisch klagte der Patient weiter über belastungsabhängige Schmerzen. In der Teilabbildung c zeigt sich nach Materialentfernung und einer 8-wöchigen Therapie mit Parathormon (20 µg/d) eine ausreichende knöcherne Konsolidierung. Der Patient ist beschwerdefrei.

Diskussion: Die vorliegende Studie bestätigt die tierexperimentellen Ergebnisse eines positiven Effekts von PTH auf die Frakturheilung bei aseptischen Pseudarthrosen von Röhrenknochen. Die Gabe von 20 µg/d Teriparatid über eine Dauer von durchschnittlich 7,3 Wochen kann zur Heilung von Pseudarthrosen führen und sollte als mögliche Therapieoption in Betracht gezogen werden. Eine Optimierung der notwendigen Dosis und Therapiedauer sollte in weiteren klinischen Studien untersucht werden.

Keywords: aseptische Pseudarthrose, Frakturheilung, Parathormon

Korrespondenzadresse: Ilko Kastir, Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Es-marchstr. 50, 25746 Heide, Deutschland, E-Mail: ikastirr@wkk-hei.de

P 43 Chronisch rezidivierende Knochenmarködeme und akute Insuffizienzfrakturen bei einem unter antiviraler Therapie stehendem HIV-Patienten

Sebastian Radmer¹, Reimer Andresen²

¹Zentrum für Bewegungsheilkunde, Facharztpraxis für Orthopädie, Berlin; ²Westküstenklinikum Heide, Akademisches Lehrkrankenhaus der Universitäten Kiel, Lübeck und Hamburg, Institut für Diagnostische und Interventionelle Radiologie/Neuroradiologie, Heide

Einleitung: Starke Schmerzen, Schwellung und Funktionseinschränkung eines oder mehrerer Gelenke ohne traumatische Ereignisse können auf das Vorhandensein eines Knochenmarködems hinweisen. Typische Lokalisationsstellen sind die gelenknahen Knochenanteile der unteren Extremität sowie die Wirbelkörper. Es werden mechanische, metabolische, ischämische sowie reaktiv/degenerative Ursachen diskutiert. Die Diagnose wird anhand des MRT Befundes gestellt, hier finden sich eine diffuse Signalabschwächung in den T1-gewichteten und eine diffuse Signalanhebung in den stark T2-gewichteten fettunterdrückten Sequenzen. Wir berichten über das rezidivierende Auftreten von multiplen Knochenmarködem und Insuffizienzfrakturen in beiden Füßen bei einem unter antiviraler Therapie stehenden HIV-Patienten.

Methode: Bei einem 62-jährigen HIV-positiven Patienten traten im Verlauf von 5 Jahren belastungsabhängige Schmerzen und Schwellungen im Bereich beider Sprunggelenke und Füße auf. Der Patient wurde antiviral mit Atripla® (Wirkstoffe: Efavirenz, Emtricitabin, Tenofovir) behandelt, hierunter war er Viruslast frei. Bei den klinischen Untersuchungen imponierten teigige Schwellungen des jeweils betroffenen Gebietes sowie ein deutlicher Druckschmerz. Im Verlauf wurden sowohl konventionelle Röntgenbilder als auch MRT-Untersuchungen der betroffenen Region durchgeführt. Ein Vitamin-D-Mangel, endokrinologische Erkrankungen sowie eine verminderte Knochendichte wurden mittels Laboruntersuchungen und DEXA-Messungen ausgeschlossen. Therapeutisch wurden die betroffenen Gelenke unter zwischenzeitlicher Entlastung mobilisiert, unterstützend kamen analgetisch/antiphlogistische Medikamente, eine antiresorptive Therapie mit Bisphosphonaten (Alendronsäure 70 mg/Woche) sowie Krankengymnastik und Lymphdrainagen zum Einsatz.

Ergebnisse: Im Verlauf traten bei dem Patienten rezidivierende Knochenmarködeme in beiden Füßen auf, wobei verschiedene Fußwurzel- und Mittelfußknochen beteiligt waren. Insgesamt fand sich ein progredienter Verlauf, mit der Manifestation einer beidseitigen Calcaneusinsuffizienzfraktur. Eine Off-Label-Therapie mit Bisphosphonaten erbrachte keine Besserung der Ödemmanifestation und Schmerzen. Die ansonsten durchgeführten konservativen Maßnahmen zeigten eine temporäre Linderung der Beschwerdesymptomatik. Trotz aller Therapiemaßnahmen persistiert das Beschwerdebild.

Diskussion: Bei HIV-Patienten mit unklaren Gelenkbeschwerden sollte an das mögliche Vorhandensein eines Knochenmarködems gedacht werden. Die Ätiologie des Knochenmarködems bleibt weiter ungeklärt, eine denkbare Erklärung in dem vorliegenden Fall könnte sein, dass Tenofovir im proximalen Tubulus die Funktion der Tubuluszelle stört und die Ausscheidung von Phosphat erhöht. Eine Umstellung der antiviralen Therapie kann nach Rücksprache mit dem behandelnden Virologen/Internisten erwogen werden.

Keywords: antivirale Therapie, Calcaneusinsuffizienzfraktur, HIV, Knochenmarködem

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

P 44 Prävalenz und Überschneidung von Sarkopenie, Kachexie, Frailty und Mangelernährung bei älteren internistischen Patienten

Anne Gingrich¹, Dorothee Volkert¹, Eva Kiesswetter¹, Marta Thomanek², Svenja Bach², Cornel C. Sieber¹, Yurdagül Zopf²

¹Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Nürnberg; ²Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Lehrstuhl für Innere Medizin I, Nürnberg

Einleitung: Gewichtsverlust im Kontext verschiedener krankheits- und alterungsassoziierter Veränderungen ist mit einer schlechten klinischen Prognose verbunden. Sarkopenie, Kachexie, Frailty und Mangelernährung gehen mit Gewichtsverlust einher und sind bei älteren Patienten weit verbreitet. Das Ziel der vorliegenden Querschnittsstudie war es, sowohl die Prävalenz als auch die Überschneidungen dieser Syndrome bei älteren internistischen Patienten zu untersuchen.

Methode: Es wurden Patienten der Universitätsklinik für Innere Medizin Erlangen mit einem Mindestalter von 70 Jahren rekrutiert. Sarkopenie, Kachexie, Frailty und Mangelernährung wurden basierend auf den Kriterien aktueller Konsensdefinitionen erfasst, und das gleichzeitige Auftreten der genannten geriatrischen Syndrome (Überschneidung) untersucht.

Ergebnisse: Hundert Patienten (52 männlich) mit einem mittleren Alter von $76,5 \pm 4,7$ Jahren und einem mittleren BMI von $27,6 \pm 5,5$ kg/m² wurden eingeschlossen. Die Hauptdiagnosen waren gastroenterologische (33 %) und onkologische Erkrankungen (31 %). Die Prävalenz von Sarkopenie war 42 %, von Kachexie 32 %, von Frailty 33 % und von Mangelernährung 15 %. Die

Prävalenzraten wurden nicht signifikant von der Hauptdiagnose beeinflusst. 63% hatten mindestens ein Syndrom: 32% eins, 11% zwei, 12% drei und 8% alle vier. Bei 19% traten Sarkopenie und Frailty gemeinsam auf, bei 20% Frailty und Kachexie und bei 22% Sarkopenie und Kachexie mit oder ohne zusätzlichem anderen Syndrom. Alle außer einem mangelernährten Patienten waren auch kachektisch (93%) und 80% der mangelernährten Patienten hatten zusätzlich Sarkopenie. Etwa die Hälfte (53%) der mangelernährten Patienten litt zusätzlich an Sarkopenie, Kachexie und Frailty.

Diskussion: Bei älteren internistischen Patienten war Sarkopenie das häufigste Gewichtsverlustsyndrom, gefolgt von Kachexie und Frailty. Mangelernährung trat am seltensten auf und zeigte die größte Überschneidung mit den anderen Syndromen.

Keywords: Sarkopenie, Kachexie, Frailty, Mangelernährung, Gewichtsverlust
Korrespondenzadresse: Anne Gingrich, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut für Biomedizin des Alterns, Kobergerstraße 60, 90408 Nürnberg, Deutschland, E-Mail: anne.gingrich@fau.de

P 45 Einfluss einer therapeutischen Liege auf das Schmerzniveau bei Patienten mit unspezifischen Rückenschmerzen

Stephan Scharla¹, Susanne Mayer², Diana Hartard³, Manfred Hartard³

¹Praxis für Endokrinologie/Diabetologie, Bad Reichenhall; ²Ludwig-Maximilians-Universität, Physikalische Medizin und Rehabilitation, 81377 München; ³Centrum für Diagnostik und Gesundheit, 80809 München

Einleitung: Rückenschmerzen sind eine Gesundheitsstörung von herausragender epidemiologischer, medizinischer, und gesundheitsökonomischer Bedeutung. 8 Millionen Menschen in Deutschland leiden an chronischen Rückenschmerzen. Ursachen können spezifische Erkrankungen sein (Bandscheibenleiden, Osteoporose mit Wirbelformungen), häufig findet man mit einfachen klinischen Mitteln keine Ursache (unspezifischer Rückenschmerz). Da Muskelverspannung an der Entstehung von Rückenschmerz

häufig beteiligt sind, kommen in der Therapie detonisierende Maßnahmen (meist Wärme) zur Anwendung. Ein weiterer Ansatz kann Vibration sein, weil Vibration die Durchblutung der Muskeln verbessert und damit energieliefernde Prozesse und die Regeneration fördert. Die folgende Studie untersucht den Effekt von Vibration auf den unspezifischen Rückenschmerz und kann beispielhaft auch für die Behandlung von osteoporose-bedingtem chronischen Rückenschmerz sein.

Methode: Die Studie wurde im Centrum für Diagnostik und Gesundheit (CDG), Helene Mayer-Ring 14EE, 80809 München durchgeführt. Eingeschlossen wurden 60 Personen zwischen 18 und 80 Jahren mit unspezifischem Rückenschmerz (akut entzündliche Erkrankungen und spezifische Ursachen waren Ausschlussgründe). Der Rückenschmerz wurde mittels visueller Analogskala (0 - 100) quantifiziert. Die Teilnehmer wurden in 3 Gruppen randomisiert: Infrarot-Gruppe (Wärme-Therapie mittels Infrarotlicht, 780 - 1000 nm), Vibrations-Gruppe (Therapie mit Vibration mit einer rechtsdrehenden Schwingung mit einer Frequenz von 20 Hz und Amplitude von 1 cm), Kombinationsgruppe (beide Therapien). Die Behandlung erfolgte auf einer spintrac-Liege des Herstellers Kurperle GmbH, Bad Füssing. Die Behandlungsdauer betrug 10 Minuten. Ein Verblindung war nicht möglich, somit handelt es sich um eine offene Intervention.

Ergebnisse: Nur in der Kombinationsgruppe (Infrarot + Vibration) kam es zu einer signifikanten Abnahme der Rückenschmerzintensität (von VAS 50 auf VAS 30, Skala bis 100). Der Effekt hielt auch am Folgetag noch an.

Diskussion: Die Kombination aus Wärme-Therapie mit Vibration erwies sich als wirkungsvoller als die einzelnen Therapie-Formen alleine. Eine Behandlung von 10 Minuten Dauer auf der Therapieliege spintrac führte zu einer klinisch relevanten Schmerzreduktion.

Keywords: Rückenschmerz, Infrarotlicht, Vibration

Korrespondenzadresse: Stephan Scharla, Praxis für Endokrinologie/Diabetologie, Salinenstraße 8, 83435 Bad Reichenhall, Deutschland, E-Mail: SScharla@gmx.de

Keywords

- 3D-Rekonstruktion P 34
3D-Druck P 34
- Adipozyten V 4.1
aging-related bone loss P 36
alendronate P 10
Alkaptonurie P 18
Alter V 4.3, P 14
Angiotensin-like 4 P 40
ankle-brachial-index V 1.2
Antiresorptiva P 39
antivirale Therapie P 43
aspektische Pseudarthrose P 42
asynchronous QCT P 06
atherosclerosis V 1.2
atypische Femurfraktur V 2.6
- Baicalein V 2.4, V 3.4
Ballonsakroplastie V 2.5
Behandlungsoptionen P 20
Beschichtung P 31
Biomarker P 28, P 30, P 32, P 35
Biomechanik P 11
Bisphosphonate V 2.6
BMD P 04
bone anabolic therapy P 25
bone density V 2.2
bone homeostasis V 1.10
bone loss P 24
bone marrow oedema P 17
bone metastasis P 37
bone microarchitecture V 3.1
bone microenvironment P 37
bone microstructure V 4.2
bone mineral density V 1.7
bone mineralization V 3.6
Bone remodeling V 1.3, V 4.4
Bone Sialoprotein P 31, P 33
bone structure V 2.2
bone turnover V 3.1
breast cancer P 37
- Calcaneusinsuffizienzfraktur P 43
Calcium P 30
Calciumisotope P 30
Calciumisotopenverhältnis P 32
Camurati-Engelmann-Syndrom P 16, P 20
carotid artery plaques V 1.2
CD14 V 2.1
cdc42 V 4.1
chronic heart failure P 41
chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis P 21
circulating microRNA V 4.2
CKD-MBD P 35
conservative therapy P 38
Contrast Agent P 06
- cortical BMC P 26
cortical thickness P 26
CRISPR/Cas9 P 23, P 24
- Demineralisation P 30
Denosumab P 04
Desmin Matrix Phosphoprotein P 33
Diaphysäre Dysplasie P 16
Dixon V 4.5
- Epidemiologie V 1.9
epigenetics P 25
epigenome P 36
externer Fixateur V 2.8
- Femurfraktur P 01
FGF-23 V 3.6, P 22
Fibromyalgiesyndrom P 19
foot and ankle P 17
Fracture Liaison Service P 01, P 02
fracture risk V 1.5
fracture risk assessment V 1.8
fragility fracture P 38
frailty P 44
Fraktur P 09, P 11
Frakturheilung V 2.8, P 42
- Ga-68-DOTANOC PET-CT P 22
galectin-3 V 1.10
Ganzkörpervibration V 4.3
genetic engineering P 23, P 24
Genexpression P 31, P 33
Gesundheitskosten V 2.9
gewebeunspezifische Alkalische Phosphatase P 15
Gewichtsverlust P 44
Gout V 1.3
- hand muscle V 3.7
HIV P 43
Hyperthyroidismus V 4.4
Hypophosphatasie V 2.6, P 15
- IL-11 P 27
IL-6 V 2.1
Infrarotlicht P 45
insufficiency fracture P 38
Insuffizienzfraktur V 2.5
intima media thickness V 1.2
- Kachexie P 44
Knochendichte V 2.7, V 2.10
Knochenmark V 3.5
Knochenmarködem P 17, P 43
Knochenmassenbestimmungen P 20
Knochenmineralisation P 33
Knochenszintigraphie P 22
- körperliche Aktivität P 13
körperliches Training V 2.10, P 13
- LIF V 2.1
Looser P 19
Looser-Zone P 19
- Magnetresonanzbildgebung V 4.5
male idiopathic osteoporosis V 4.2
Mangelernährung P 44
MarketScan P 39
Mct8 knockout V 3.1
Medicare P 39
medication persistence P 05
mesenchymale Stammzellen P 40
mesenchymale Stromazellen V 3.5, V 4.1
Metabolisches Syndrom V 1.6
Metastasierung V 3.5
Mineralisation P 30
minimale effektive Dosis V 2.10
miRNA P 35
Motivation P 14
mouse model P 25
MR-Spektroskopie V 4.5
MSC V 2.1
MSCs V 3.5
MSU crystals V 1.3
Multiple Myelom P 40
muscle tissue P 10
Muskelfaser V 2.4, V 3.4
Muskelfunktionsanalyse P 20
myelodysplastische syndromes V 3.6
myogene Differenzierung P 15
Myostatin V 2.7
- Neurodegeneration P 28
Niedrigenergetrauma P 09
Nierenversagen P 30
No-dose screening P 06
- Ochronose P 18
onkogene Osteomalazie P 22
Os sacrum V 2.5
Oscarvit P 33
OSM V 2.1
Osteoblast P 23, P 33
Osteoblasten V 2.1, V 4.1
osteoblasts V 1.10
Osteocalcin P 33
osteoclast P 24, P 27
osteoclasts V 1.10
Osteointegration P 31
Osteoklasten V 2.1
Osteomalazie P 19
osteopenic rat model P 10
Osteopenie P 07
Osteophyte V 1.3
Osteopontin P 33
- Osteoporomalazie P 09
Osteoporose V 2.3, V 2.4, V 2.7, V 3.2, V 3.4, P 01, P 11, P 30, P 32, P 34
osteoporosis V 1.8, V 1.10, V 4.2, P 05, P 06, P 41
osteoporosis physical acidity medical treatment P 03
osteoporosis prevention V 1.5
osteoporotic fracture P 02
osteoporotic fracture risk V 1.2
- Parathormon P 42
patients P 36
pelvis P 38
peripheral quantitative computed tomography V 1.8
phytoestrogen 8-prenylnaringenin P 10
PMO P 39
polymyalgia rheumatica V 2.3
population-based study V 1.2
Populations-basierte Studie V 2.9
Prävention P 07
primäre humane Osteoblasten P 31
primary hyperparathyroidismus V 1.7
Pseudofraktur V 2.6
- QCT V 2.2, P 26
quantitative ultrasound V 1.2
- rac1 V 4.1
Radiofrequenzsakroplastie V 2.5
RANKL V 3.2
Ratte V 2.4, V 3.4
Rebound P 04
reference values V 1.5
rheumatoid arthritis V 3.7
RhoGTPasen V 4.1
Ribbing-Syndrom P 16
Riesenzellarteriitis V 2.3
Risikofaktoren P 09
Rückenschmerz P 45
- Sacrumfraktur P 34
SAPHO-Syndrom P 21
Sarcopenic Obesity V 1.6, V 1.9, P 13
Sarkopenie V 1.9, V 2.4, V 3.4, V 4.3, V 4.5, P 13, P 14, P 28, P 44
Sarkopenie Definition V 1.9
Sarkopenie Kriterien V 1.9
Schlingentraining P 11
Schmerztherapie V 2.5
Sclerostin Antibody V 4.4
Segmentation V 3.7

- sekundäre Osteoporose P 09
 shared decision making P 05
 spatial resolution P 26
 Sturzrisiko V 2.7

 thyroid hormone transporter V 3.1
 Titanimplante P 31
 Training V 2.7, V 4.3, P 07, P 14

 Trainingshäufigkeit V 2.10
 Trauma-Hämorrhagie V 2.8
 treatment gap P 02
 Tumor-induzierte Osteomalazie P 22
 Urin P 30

 vertebral fractures P 41
 Vertebroakroplastie V 2.5
 Vibration P 45
 Vitamin D V 1.5, V 2.9, P 17
 Vitamin-D-Mangel V 2.9, P 19
 VLP V 3.2

 WB-EMS V 1.6
 whole body vertical vibration P 10
 Wirbelsäulendeformation P 18
 Wnt signaling V 4.4

 Zementsakroplastie V 2.5
 Zoledronic acid V 4.4, P 37
 Zytokine V 2.1

Autoren

- Abendroth, Ben P 16, P 18, P 20, P 21
 Abendroth, Klaus P 16, P 18, P 20, P 21
 Ablasser, Klemens P 41
 Ackermann, Angelika P 31
 Adamu, Umaimatu V 1.8
 Al-Bughaili, Mohammed V 1.4
 Amling, Michael V 1.4, V 1.8
 Amrein, Karin V 1.7, P 41
 Andes, Fabian P 27
 Andresen, Julian Ramin V 2.5
 Andresen, Reimer V 2.2, V 2.5, P 03, P 06, P 09, P 42, P 43

 Bach, Svenja P 44
 Bäuerle, Tobias V 3.7
 Baierl, Andreas V 4.2
 Balaian, Ekaterina V 3.6
 Baranowski, Andreas P 31
 Baschant, Ulrike V 3.3
 Baumeister, Sebastian Edgar V 2.9
 Bebenek, Michael V 1.6, V 1.9, V 2.10, P 13
 Berr, Christina P 12
 Bock, Oliver V 1.5
 Böcker, Wolfgang P 01
 Böker, Kai V 3.2
 Boncu, Bogdan P 08
 Bonewald, Lynda V 3.3
 Bornhäuser, Martin V 3.6
 Bottani, Armand V 1.4
 Bozec, Aline V 1.10, P 27
 Braun, Alexandra P 15
 Brown, J. Keenan P 06
 Brussee, Helmut V 1.7, P 41
 Buffat, Helene P 04
 Bullmann, Catharina P 02
 Bundkirchen, Katrin V 2.8
 Busse, Björn V 1.8

 Chaudry, Oliver V 3.7, V 4.5
 Colditz, Juliane V 3.3
 Cooper, Cyrus P 39
 Czegley, Christine V 1.3

 Dahmen, Georg P 02
 Damm, Timo V 2.2
 Derer, Anja V 1.10
 Dimai, Hans Peter V 1.7
 Dischereit, Gabriel V 2.7
 Djuric, Marija V 1.8
 Dörr, Marcus V 1.2
 Dostmann, Ute V 1.5
 Dotterweich, Julia P 40
 Drey, Michael P 12, P 28

 Ebert, Regina P 40
 Ehrlich, Wiebke P 37
 Eidner, Thorsten V 2.3
 Eisenhauer, Anton P 30, P 32
 Eller, Kathrin P 35
 Engelke, Klaus V 1.9, V 2.10, V 3.7, V 4.5, P 13, P 26
 Englmeier, Karl Hans P 34

 Fahrleitner-Pammer, Astrid V 1.7, V 4.2, P 41
 Fazel, Julia P 12
 Fehm, Tanja P 37
 Feichtinger, Xaver V 4.2
 Feudjo Tepie, Maurille P 39
 Figueiredo, Camille V 3.7
 Fischer-Zirnsak, Björn V 1.4
 Fleßa, Steffen V 2.9
 Fraissler, Lukas P 17
 Freiburger, Ellen P 13
 Friedberger, Andreas V 3.7, V 4.5, P 26
 Friedrich, Max V 2.1
 Frommer, Klaus V 2.7
 Fruhwald, Friedrich P 41
 Fuchsjäger, Michael P 41

 Gabriel, Michael P 22
 Gado, Manuel P 27
 Gasser, Andreas P 25, P 36
 Gehlen, Martin P 08, P 19
 Gehrke, Thorsten P 36
 Geiger, Elisabeth V 4.2
 Genest, Franca V 2.6, V 4.3, P 14

 Georgitsis, Alexander P 33
 Gessler, Roland P 36
 Geyer, Beate P 40
 Gingrich, Anne P 44
 Glüer, Claus-Christian V 2.2, P 06
 Görögh, Tibor P 33
 Götz, Hermann P 31
 Grabe, Hans Jörgen V 2.9
 Graser, Stephanie P 15
 Gravius, Sascha V 2.1
 Grillari, Johannes V 4.2
 Grimm, Alexandra V 3.7, V 4.5
 Gruber, Jens V 3.2
 Grübler, Martin V 1.7
 Guo, Haifeng P 39

 Haasper, Carl P 36
 Hackl, Matthias V 4.2
 Haddouti, El-Mustapha V 2.1
 Hammer, Michael P 19
 Hannemann, Anke V 1.2, V 2.9
 Harre, Ulrike V 1.3, V 1.10, P 27
 Hartard, Diana P 45
 Hartard, Manfred P 45
 Hatzl, Margit P 22
 Heimel, Patrick V 4.2
 Hellmich, Ursula P 22
 Hennenlotter, Jörg V 3.5
 Heppenstiel, Yvonne P 15
 Herrmann, Martin V 1.3, V 1.10
 Hesse, Eric P 02, P 25, P 36
 Heuer, Heike V 3.1
 Heuser, Alexander P 30, P 32
 Hilgers, Cäcilia V 2.1
 Hinz, Christian P 08
 Hofbauer, Lorenz Christian V 3.1, V 3.3, V 3.6, V 4.4
 Hofer, Daniela P 35
 Hoffmann, Daniel B. V 1.1, V 2.4, V 3.2, V 3.4, P 10
 Hoffmann, Markus V 1.3
 Hofmann, Alexander P 31
 Hofmann, Christine P 15
 Horas, Konstantin P 17, P 38

 Huber, Lukas V 2.2
 Huck, Katrin V 4.1

 Jacobs, Gunnar P 32
 Jähn, Katharina P 25, P 36
 Jakob, Franz V 2.6, V 3.5, V 4.3, P 13, P 15, P 17, P 40
 Jincheng, Zhou P 39
 Johnsen, Steven P 25, P 36

 Kalouche-Khalil, Lama P 39
 Kammerlander, Christian P 01
 Kastirr, Ilko P 42
 Kemmler, Wolfgang V 1.6, V 1.9, V 2.10, V 4.5, P 13
 Khandanpour, Cyrus V 3.6
 Kiesswetter, Eva P 44
 Kirsch, Alexander P 35
 Klein, Anja P 31
 Klein, Sebastian P 23, P 24
 Kling, Jens-Henning V 2.4, V 3.4
 Klinger, Markus P 22
 Kloth, Stefan P 30, P 32
 Knauerhase, Andreas P 11
 Kob, Robert P 28
 Koch, Franziska V 2.3
 Kocijan, Roland V 4.2
 Kolbow, Kristina P 38
 Kolesnik, Ewald P 41
 Kolevica, Ana P 30, P 32
 Komrakova, Marina V 1.1, V 2.4, V 3.2, V 3.4, P 10
 Kornak, Uwe V 1.4
 Kosinsky, Robyn V 3.4
 Kosinsky, Robyn Laura V 2.4
 Krettek, Christian V 2.8
 Krönke, Gerhard V 1.3
 Kuhlmann, Jan V 3.5
 Kullich, Werner P 29
 Kundt, Günther P 11

 Lademann, Franziska V 3.1, V 4.4
 Landkammer, Yvonne Theres P 07
 Lange, Uwe V 2.7
 Lange, Verena V 1.2

- Layher, Frank P 20
 Lazarescu, Ana Doina P 08
 Lazovic, Djordje P 38
 Leber, Bettina P 35
 Lehmann, Gabriele V 2.3
 Lehmann, Wolfgang V 1.1, V 3.2, P 02
 Lemesch, Sandra P 35
 Lezuo, Patrick V 1.10
 Lindström, Sarah V 4.3, P 14
 Lippross, Sebastian P 33
 Lippuner, Kurt P 04
 Luksche, Nicole V 4.3
- Macke, Christian V 2.8
 März, Winfried V 1.7
 Maier, Anna P 19
 Maier, Gerrit P 17, P 38
 Marschall, Paul V 2.9
 Martensen, Johann V 1.7
 Maus, Uwe P 38
 Mayer, Susanne P 45
 Megarbané, André V 1.4
 Meinel, Lorenz P 15
 Meinitzer, Andreas V 1.7
 Menger, Björn V 2.4, V 3.4
 Mentrup, Birgit P 15
 Meyer, Heiko V 4.5
 Milachowski, Klaus P 34
 Milovanovic, Petar V 1.8
 Minne, Helmut P 08
 Mittlmeier, Thomas P 42
 Müller, Dietmar V 1.4
 Müller, Helmut P 35
 Müller, Michael P 30, P 32
 Münzker, Julia P 35
 Mundlos, Stefan V 1.4
 Muschitz, Christian V 4.2
 Museyko, Oleg V 3.7, P 26
 Mustak-Blagusz, Monika P 29
- Najafova, Zeynab P 25, P 36
 Nakhbandi, Inaam V 3.5, V 4.1
 Nauck, Matthias V 1.2, V 2.9
 Neubauer, Hans P 37
 Neuerburg, Carl P 01
 Neunaber, Claudia V 2.8
 Niehrs, Christof V 3.3
 Nittka, Mathias V 4.5
 Noack, Sandra V 2.8
- Obermayer-Pietsch, Barbara P 41
 Oelzner, Peter V 2.3
 Ominsky, Michael V 4.4
- Pap, Thomas P 23, P 24
 Pfeifer, Michael P 08
 Pflug, Sina V 1.1
 Pieber, Thomas P 41
 Pieske, Burkert V 1.7
 Pilz, Stefan V 1.7, P 41
 Platzbecker, Uwe V 3.6
 Pollähne, Wolfgang P 08
 Pommerening, Jonas P 02
 Popp, Albrecht P 04
 Pyttel, Susanne V 1.5
- Quick, Harald H. V 4.5
- Radmer, Sebastian V 2.5, P 09, P 42, P 43
 Raithel, Esther V 4.5
 Randau, Thomas V 2.1
 Raschke, Michael J. P 23, P 24
 Rauner, Martina V 3.1, V 3.3, V 3.6, V 4.4
 Rechholtz, Charlotte P 10
 Redl, Heinz V 4.2
 Reichardt, Michael P 42
 Reifenrath, Janin V 2.8
 Reincke, Martin P 12
 Reinwald, Christiane V 1.3
 Resch, Heinrich V 4.2
 Ring, Matthias P 36
 Ritz, Ulrike P 31
 Rommens, Pol P 31
 Rosenkranz, Alexander P 35
 Rossmann, Markus P 02
 Rossnagl, Stephanie V 3.5
 Rudert, Maximilian P 17
 Rueger, Johannes M. P 02
- Saito, Hiroaki P 25, P 36
 Sander, Klaus P 20
 Sassmann, Robert P 07
 Saul, Dominik V 2.4, V 3.4
 Schäck, Luisa Marilena V 2.8
 Scharla, Stephan P 45
 Schauer, Christine V 1.3
 Scheel, Martin P 19
 Schett, Georg V 1.3, V 1.10, V 3.7, P 27
- Schilling, Arndt F. V 1.1, V 3.2
 Schlammerl, Katharina P 05
 Schmid, Johannes P 41
 Schmidmaier, Ralf P 12
 Schmidt, Carsten Oliver V 2.9
 Schmidt, Niels P 08
 Schminke, Ulf V 1.2
 Schneider, Doris P 40
 Schneider, Stefan V 3.2
 Schober, Hans-Christof V 2.5, P 03, P 09, P 11, P 42
 Scholtyssek, Carina V 1.3
 Schott, Sarah V 3.5
 Schray, Deborah P 01
 Schröder, Guido P 03, P 11, P 42
 Schrum, Anna P 09
 Schumann, Sandra P 29
 Schüsseler, Andreas P 02
 Schütze, Norbert P 40
 Schwarz-Eywill, Michael P 08
 Schweighofer, Natascha P 35
 Seefried, Lothar V 2.6, V 4.3, P 13, P 14
 Sehmisch, Stephan V 1.1, V 2.4, V 3.2, V 3.4, P 10
 Seifert-Klauss, Vanadin P 05
 Senn, Christoph P 04
 Sens, Carla V 4.1
 Sieber, Cornel P 13, P 28, P 44
 Simon, Dominic V 1.10
 Simon, Maciej JK V 1.8
 Sinnigen, Kathrin P 37
 Skalicky, Susanna V 4.2
 Sommer, Peter P 34
 Sprafka, Michael P 39
 Stadlbauer, Vanessa P 35
 Stange, Richard P 23, P 24
 Steinecker-Frohnwieser, Bibiane P 29
 Stenzl, Arnulf V 3.5
 Stumpf, Ulla P 01
 Symvoulidis, Patros P 34
- Taipaleenmäki, Hanna P 25, P 36
 Teschler, Marc V 1.6, V 1.9, V 4.5
 Thiele, Stefanie V 3.3
 Thiele, Sylvia V 3.3
 Thomanek, Marta P 44
 Tiefenbach, Martina P 19
 Timm, Wolfram V 2.2, P 06
- Timmen, Melanie P 23, P 24
 Todenhöfer, Tilman V 3.5
 Tomaschitz, Andreas V 1.7, P 41
 Toplak, Hermann V 1.7
 Trummer, Olivia P 35
 Tsourdi, Elena V 3.1, V 4.4
- Uder, Michael V 4.5
 Ulbing, Matthias P 35
- Verheyen, Nicolas V 1.7, P 41
 Völzke, Henry V 1.2
 Volkert, Dorothee P 44
 von Lewinski, Dirk V 1.7, P 41
 von Oertzen, Maria V 1.1
 von Stengel, Simon V 1.6, V 1.9, V 2.10, P 13
 Voßmann, Ulrike P 03
- Wagman, Rachel P 39
 Walcher, Matthias P 17
 Wallaschofski, Henri V 1.2, V 2.9
 Weidner, Daniela V 1.3
 Weidner, Heike V 3.6
 Weißenfels, Anja V 1.6, V 1.9
 Welke, Bastian V 2.8
 Wendig, Detlef P 11
 Werner, Mathias P 19
 Westerburg, Karl-W. P 34
 Westphal, Thomas P 42
 Wicke, Michael P 10
 Wieacker, Peter V 1.4
 Willert, Sebastian V 1.9
 Willibald, Marina P 37
 Wimberger, Pauline V 3.5
 Wimmer, Matthias V 2.1
 Wirtz, Dieter Christian V 2.1
 Wolf, Gunter V 2.3
 Wolters, Wanja P 02
- Yusuf, Akeem P 39
- Zagler, Marion P 01
 Zopf, Yurdagül P 44