

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkserkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Entwicklung therapeutischer
Konzepte zur Stimulation der
Frakturheilung bei postmenopausaler
Osteoporose**

Gruber R

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2006; 13 (3), 77-81

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Entwicklung therapeutischer Konzepte zur Stimulation der Frakturheilung bei postmenopausaler Osteoporose

R. Gruber

Östrogenmangel bedingt sowohl mikro- als auch makrostrukturelle Veränderungen des Knochens, die als Hauptursache des gesteigerten Frakturrisikos bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose angesehen werden. Tritt trotz Therapie eine Fraktur ein, müssen die Knochenfragmente konservativ oder chirurgisch stabilisiert werden, um den natürlich ablaufenden Regenerationsprozeß zu unterstützen. Das regenerative Potential des Knochens ist folglich ein Schlüsselfaktor, um die funktionelle Belastbarkeit des Stützapparates wiederherzustellen. Präklinische Experimente an der ovariectomierten Ratte führen zu dem Schluß, daß ein alleiniger Mangel an Östrogen keine substanziiell negativen Effekte auf die Frakturheilung ausübt. Die Gruppe der postmenopausalen Frauen umfaßt jedoch zumeist ältere Patientinnen, die relative Bedeutung des Östrogenmangels als Ursache einer verzögerten Knochenregeneration läßt sich folglich schwer ableiten. Tierexperimentelle Studien verdeutlichen, daß mit zunehmendem Alter die Heilungskapazität des Knochens abnimmt. Als mögliche Ursachen werden die altersassoziierte geringere Menge an osteogenen Zellen und die beeinträchtigte Fähigkeit des Organismus zur Gefäßneubildung diskutiert. Obwohl weltweit an der Entwicklung von Strategien zur Förderung der Knochenregeneration gearbeitet wird, bleiben die pathophysiologischen Veränderungen im alternden Patienten zumeist unberücksichtigt, nicht zuletzt deshalb, weil sie weitgehend unbekannt sind. Es gilt daher, diese Veränderungen zu erkennen und – basierend auf diesem Wissen – Therapien zu entwickeln, die gezielt eine Wiederherstellung der regenerativen Kapazität des Knochens nach osteoporosebedingten Frakturen bewirken.

Loss of estradiol leads to structural changes in bone at the microscopic and the macroscopic level, which are considered the main cause of the increased fracture risk in patients with postmenopausal osteoporosis. Patients receiving adequate osteoporosis therapy still have fractures and require stabilization of their bone fragments to support the natural regeneration process. The regenerative potential of bone is therefore a key factor to regain the functional properties of the skeleton. Preclinical studies on ovariectomized rats suggest that low levels of estradiol alone do not substantially affect fracture healing. However, fractures occur most frequently in elderly patients where the low levels of estradiol alone cannot be extrapolated as the main causal factor. Animal studies demonstrate that bone regeneration diminishes with increasing age. This may be due to the age-related lower numbers of osteogenic cells and the compromised potential of the organism to form blood vessels. The development of strategies to support the process of bone regeneration is a worldwide research effort, however, the pathophysiologic changes in the elderly patient are not considered, because they remain largely unknown. These changes have to be revealed to serve as a basis for the development of therapies that aim to restore the process of bone regeneration following osteoporotic fractures. *J Miner Stoffwechs* 2006; 13 (3): 77–81.

Die postmenopausale Osteoporose ist eine altersassoziierte degenerative Erkrankung, die mit einem erhöhten Frakturrisiko von Wirbelkörpern, des Schenkelhalses und des distalen Radius einhergeht [1]. Der rapide Abfall des Östrogenspiegels führt zu mikro- und makrostrukturellen Veränderungen insbesondere der trabekulären Knochenstrukturen. Mikrostrukturell wird eine vermehrte Anzahl von Umbaueinheiten, den sogenannten „basic multicellular units“, beobachtet, wobei gleichzeitig die gesteigerte resorptive Tätigkeit der Osteoklasten durch die zur Knochenneubildung befähigten Osteoblasten nicht ausgeglichen wird. Eine Abnahme von Durchmesser, Interkonnektivität und Integrität der trabekulären Knochenstrukturen ist die Konsequenz. Östrogenmangel bedingt folglich sowohl mikro- als auch makrostrukturelle Veränderungen, die als Hauptursache des gesteigerten Frakturrisikos bei Patienten mit postmenopausaler Osteoporose angesehen werden [2].

Basierend auf den genannten Veränderungen wurden Therapiekonzepte zur Frakturprävention entwickelt, welche gezielt die katabolen Knochenumbauvorgänge beeinflussen. Bisphosphonate beispielsweise bewirken eine verringerte Neubildung und Lebensdauer von Osteoklasten, wodurch die Anzahl der Umbaueinheiten und deren Aktivität abnimmt [2]. Die therapeutische Wirkung der Bisphosphonate ist daher nicht nur auf die geringfügige Zunahme der Knochendichte zurückzuführen, sondern auch auf eine Verbesserung der „Knochenqualität“ auf mikro- und makrostruktureller Ebene [3]. Bisphosphonate, aber auch andere Therapien wie Raloxifen, Parathormon und Strontium-Ranelat senken zwar das Frakturrisiko, eine absolute

Prävention ist durch diese Therapien jedoch nicht möglich [4]. So verringerte etwa Alendronat die Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen in einem Beobachtungszeitraum von 3 Jahren von 2,2 auf 1,1 %, wie in der FIT-1-Studie gezeigt wurde [5]. Die Daten der MOOR-Studie implizieren, daß Raloxifen keinen Einfluß auf die Anzahl neuer Schenkelhalsfrakturen hat [6]. Diese nach den Kriterien der Evidence-based Medicine durchgeführten Studien sind Grundlage aktueller Therapieentscheidungen und zeigen die potentielle Anwendungsbreite der oben genannten Medikamente, aber auch die Grenzen einer derartigen Behandlung auf.

Epidemiologisch ist eine erhöhte Morbidität und Mortalität nach Schenkelhalsfrakturen auffällig [1]. Die Therapie der Schenkelhalsfraktur bedarf zumeist eines chirurgischen Eingriffes, wobei verschiedenste Stabilisierungsverfahren der Frakturenden und Endoprothesen zur Anwendung gelangen [7]. Wirbelkörperfrakturen können bei anhaltender Schmerzsymptomatik durch Kyphoplastie oder Vertebroplastie behandelt werden [7]. Die chirurgischen Maßnahmen bis hin zur Rehabilitation sind mit hohen sozioökonomischen Kosten verbunden, die bedingt durch die zunehmende Lebenserwartung in Zukunft weiter ansteigen werden [8]. Ziel der chirurgischen Maßnahmen ist es, die Belastbarkeit des Knochens möglichst früh wiederherzustellen, um die natürlich stattfindende Knochenregeneration zu ermöglichen und Immobilisationsschäden zu vermeiden [7]. Sind große Areale betroffen, bedarf es der Überbrückung mit Knochentransplantaten oder entsprechenden Ersatzmaterialien [7]. Während autologer Knochen ein osteogenes Potential aufweist, dienen Knochenersatzmaterialien wie Trikalziumphosphat oder Hydroxylapatit nur als Leitschiene für den in das Defektareal einwachsenden Knochen – eine Eigenschaft, die als Osteokonduktivität bezeichnet wird [9] (Abbildung 1). Fazit ist, daß jede Rehabilitation osteoporotischer Frakturen von der intrinsischen Fähigkeit des Knochens zur Heilung abhängt.

Korrespondenzadresse: Univ.-Doz. DI Dr. Reinhard Gruber, Medizinische Universität Wien, „Bernhard Gottlieb“-Universitätszahnklinik, Abteilung für Orale Chirurgie, Währingerstraße 25a, A-1090 Wien, Email: reinhard.gruber@meduniwien.ac.at

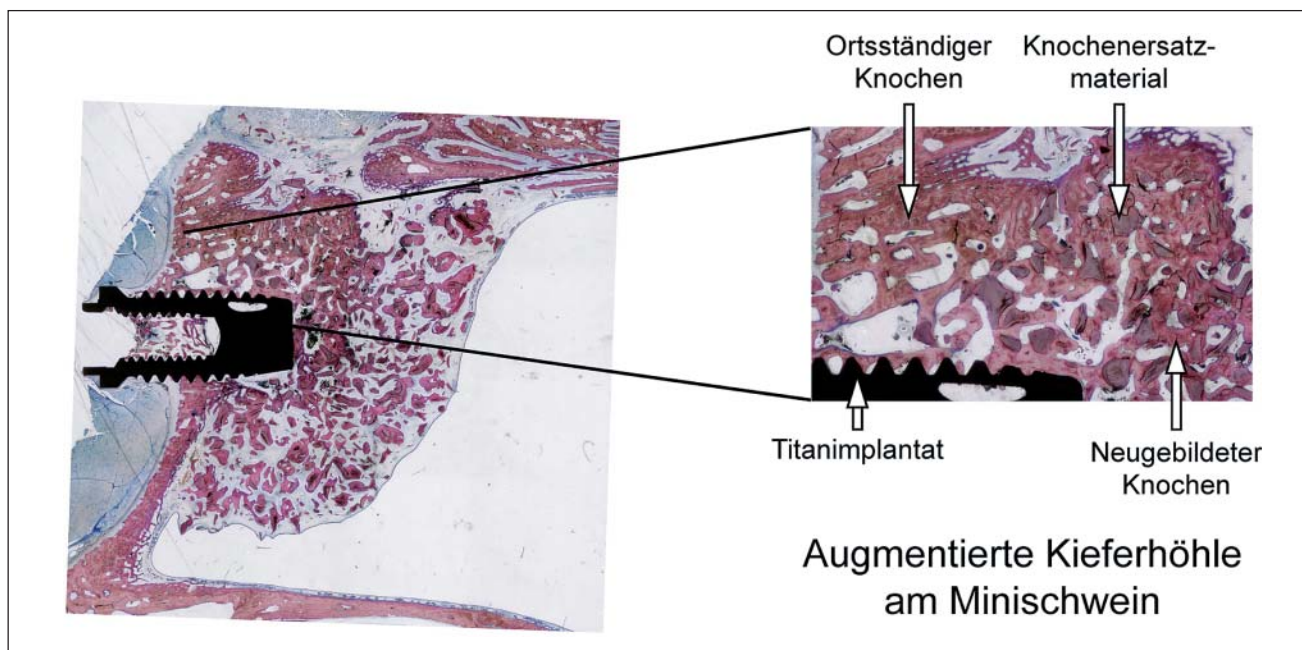


Abbildung 1: Histologischer Dünnschliff einer Kieferhöhle am Minischwein, die mit Knochenersatzmaterial (Bio-Oss®, Geistlich Biomaterials, Wolhusen, CH) augmentiert wurde. Vom ortsständigen Knochen ausgehend wächst neugebildetes Knochengewebe in das augmentierte Areal und umschließt das Knochenersatzmaterial. Die Regenerationskapazität des ortsständigen Knochens ist für den Konsolidierungsprozeß und daher für den klinischen Erfolg der stabilen Verankerung dentaler Implantate von zentraler Bedeutung. Das selbe Prinzip gilt für die Überbrückung von Knochendefekten beispielsweise nach Frakturen und Tumorresektionen. Um den Konsolidierungsprozeß zu beschleunigen, können dem Knochenersatzmaterial Wachstumsfaktoren in Form von autologem Thrombozyten-reichem Plasma [32] oder autologe Knochenzellen [27] zugesetzt werden. Ob diese Zusätze die kompromittierte Heilungssituation des geriatrischen Patienten verbessern, bleibt offen.

Das regenerative Potential des postmenopausalen Knochens ist folglich ein Schlüsselfaktor, um die funktionelle Belastbarkeit des Knochens nach einer Fraktur wiederherzustellen. Die mögliche Bedeutung von Östrogen bei der Frakturheilung wurde in präklinischen Experimenten an der ovariectomierten Ratte, einem allgemein akzeptierten Osteoporosemodell, untersucht. Dabei zeigte sich, daß das Absinken des Östrogens weder die biomechanische Belastbarkeit des sich in Heilung befindlichen Knochens, noch die Materialeigenschaften des Kallusgewebes negativ beeinflusst [10]. Wird hingegen zusätzlich zur Ovariectomie auch eine kalziumfreie Diät vorgeschrieben, ist die Knochenregeneration gegenüber einer scheinoperierten Kontrollgruppe vermindert [11]. Tiermodelle erlauben demnach, die Auswirkungen des Östrogenmangels auf die Frakturheilung zu studieren, wobei andere Parameter, die einen möglichen Einfluß haben können, bewußt unberücksichtigt bleiben. Ein Mangel an Vitamin D durch geringe Sonnenexposition und verringerte Syntheseleistung, eine verringerte Kalziumresorption und als Konsequenz ein sich möglicherweise entwickelnder sekundärer Hyperparathyreoidismus zählen zu den altersassoziierten Ursachen von Knochenmasseverlust, könnten aber auch in Zusammenhang mit einer gestörten Frakturheilung stehen [12]. Diese altersassoziierten Veränderungen betreffen nicht nur die postmenopausalen Frauen. Ab dem 60. Lebensjahr kommt es auch bei Männern zum Anstieg der Frakturwahrscheinlichkeit von Schenkelhals und Wirbelkörpern, wobei Östrogen ebenfalls einen zentralen Einfluß auf den Knochenumbau aufweist [1, 12].

Gibt es altersbedingte Veränderungen der Regenerationskapazität des Knochens und wenn ja, was sind die Ursachen? Diese an sich simpel anmutende Fragestellung läßt sich aufgrund der derzeitigen Datenlage nicht eindeutig beantworten. Ursache dafür sind die bereits erwähnten altersassoziierten Komorbiditäten, die einen direkten Vergleich mit der Frakturheilung im jungen Erwachsenen er-

schweren [13, 14]. Im Tiermodell hingegen läßt sich zeigen, daß beispielsweise der frakturierte Femur einer 6 Wochen alten Ratte nach 4 Wochen seine biomechanische Belastbarkeit wieder erreicht, während dies bei 26 Wochen alten Ratten 10 Wochen dauert. Geriatrische Ratten mit 52 Wochen erreichen selbst nach einer Heilungsdauer von 6 Monaten die mechanische Stabilität des kontralateralen Knochens nicht [15] (Abbildung 2). Histologische Untersuchungen am murinen Frakturmodell zeigen, daß altersabhängige Veränderungen sich in einer verzögerten endochondralen Ossifikation und einer verringerten Menge an neugebildetem Knochen widerspiegeln [16] (Abbildung 3). Als mögliche Ursachen kommen die altersassoziierte geringere Menge der osteogenen Zellen in Periost [17] und Knochenmark [18], sowie die beeinträchtigte Fähigkeit des Organismus zur Gefäßneubildung in Frage [19]. Auch die beschränkte Teilungsfähigkeit von osteogenen Zellen sowie deren geringere Ansprechbarkeit auf

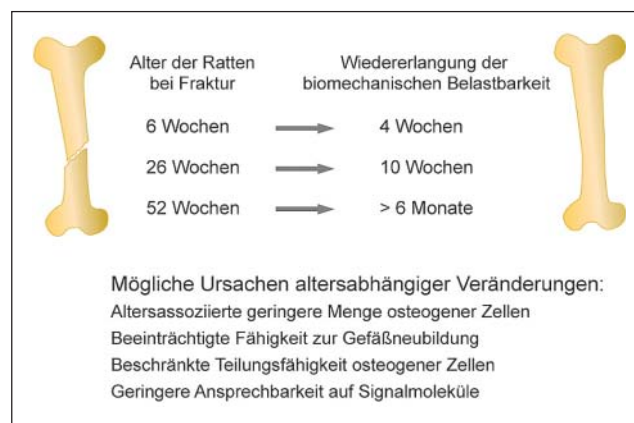


Abbildung 2: Altersabhängige Veränderungen der Knochenregeneration. Beobachtungen der Frakturheilung am Rattenmodell [15] und mögliche zelluläre Ursachen [17–24].

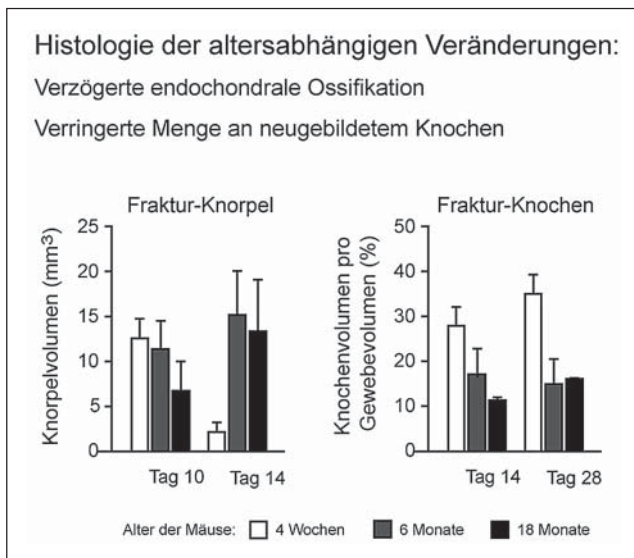


Abbildung 3: Altersabhängige Veränderungen der Knochenregeneration. Histologische Untersuchungen am Mausmodell (mod. nach [16]).

Signalmoleküle sind mögliche Diskussionspunkte, klare Zusammenhänge mit der altersbedingten beeinträchtigten Fähigkeit zur Knochenregeneration wurden jedoch nicht gezeigt [20, 21]. Ebenso verhält es sich mit der Konzentration der in die Knochenmatrix eingebauten Signalmoleküle und der bevorzugten Differenzierung mesenchymaler Zellen in Adipozyten statt in Zellen der osteogenen Linie [22, 23] (Abbildung 2). Die Expressionsspiegel von Signalmolekülen im Defektareal, wie beispielsweise von Mitgliedern der „bone morphogenetic protein-“ (BMP-) Familie, können für die beeinträchtigte Knochenregeneration im geriatrischen Tiermodell nicht verantwortlich gemacht werden [24]. Trotz dieser Erkenntnisse ist derzeit unklar, welche pathophysiologischen Mechanismen tatsächlich bei der altersbedingten verringerten Regenerationskapazität des Knochen von Bedeutung sind und wie deren Wirkungshierarchie gestaltet ist.

Der Beantwortung dieser Fragen kommt – im Sinne der Entwicklung einer geeigneten Therapie, bei der gezielt die altersbedingten Defizite ausgeglichen werden sollen – eine

Art der Therapie	Anwendung	Beispiele	Stand der Anwendung
rekombinante Proteine 	lokal systemisch (?)	BMP-2 BMP-7 PDGF-BB VEGF-A	FDA-Zulassung FDA-Zulassung FDA-Zulassung Prälinik
autologe Zellen 	lokal systemisch (?)	Periost Knochenmark Fettgewebe	MKG & Orale Chirurgie Fallstudien Prälinik
Gentherapie 	lokal	BMPs PDGF-BB VEGF-A	Prälinik

Abbildung 4: Therapeutische Konzepte zur Stimulation der Knochenregeneration. Das therapeutische Potential rekombinanter Wachstumsfaktoren, autologer Knochenzellen und gentherapeutischer Maßnahmen zur Stimulation der Knochenregeneration wurde in präklinischen und klinischen Studien untersucht [25–31]. Die altersabhängige Veränderung der Knochenregeneration wurde jedoch nicht explizit berücksichtigt. Die Überprüfung der Wirksamkeit der genannten Therapiekonzepte in geriatrischen und osteoporotischen Tiermodellen ist ein wesentlicher Beitrag, um gezielt eine Wiederherstellung der regenerativen Kapazität des Knochen nach osteoporosebedingten Frakturen zu bewirken. (MKG = Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie).

wichtige Bedeutung zu. Beispielsweise ist die lokale Verabreichung von angiogenetischen Faktoren wie dem „vascular endothelial growth factor“-A (VEGF) anzudenken, welcher zentral an der Knochenentwicklung beteiligt ist und die Knochenregeneration im Tierexperiment fördern kann [25]. Die Kombination von angiogenetischen Faktoren mit osteoinduktiven BMPs ist in diesem Zusammenhang ebenfalls möglich [26]. Aus eigenen Studien am Minischwein und anderen Arbeiten läßt sich ableiten, daß die lokale Verabreichung von autologen osteogenen Zellen, basierend auf dem Konzept des Tissue Engineerings, erfolgversprechende Ergebnisse in bezug auf die Knochenregeneration liefert [27, 28]. Untersuchungen unserer Arbeitsgruppe führten weiters zur Erkenntnis, daß die osteogenen Zellen nicht nur zur Knochenneubildung befähigt sind, sondern auch die Gefäßneubildung unterstützen können [29]. Systemische Therapien mit Parathormon zur Förderung der Frakturheilung wurden ebenfalls angedacht [30]. Von sämtlichen Therapiekonzepten mit funktioneller Wirkung auf zellulärer Ebene sind einzig rekombinantes BMP-2 (Infuse; Medtronic Sofamor Danek) und BMP-7 (OP-1; Stryker) zur Förderung der Frakturheilung und zur Wirbelkörperperfusion von der Food and Drug Administration zugelassen [31] (Abbildung 4). Keines der Konzepte berücksichtigt jedoch mögliche altersbedingte Veränderungen bei der Knochenregeneration. Es gilt daher, diese Veränderungen zu erkennen und – basierend auf diesem Wissen – Therapien zu entwickeln, die gezielt eine Wiederherstellung der regenerativen Kapazität des Knochens nach osteoporosebedingten Frakturen bewirken.

Literatur:

- Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002; 359: 1761–7.
- Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 177–84.
- Roschger P, Rinnerthaler S, Yates J, Rodan GA, Fratzl P, Klaushofer K. Alendronate increases degree and uniformity of mineralization in cancellous bone and decreases the porosity in cortical bone of osteoporotic women. *Bone* 2001; 29: 185–91.
- Delmas PD, Rizzoli R, Cooper C, Reginster JY. Treatment of patients with postmenopausal osteoporosis is worthwhile. The position of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1–5.
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535–41.
- Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282: 637–45.
- Siebert HR, Beck A. Trauma surgery in the elderly. *Chirurg* 2005; 76: 139–50.
- Global population at a glance: 2002 and beyond. <http://www.census.gov/prod/2004pubs/wp02-1.pdf> 2005
- Giannoudis PV, Dinopoulos H, Tsiridis E. Bone substitutes: an update. *Injury* 2005; 36 (Suppl 3): S20–7.
- Cao Y, Mori S, Mashiba T, Westmore MS, Ma L, Sato M, Akiyama T, Shi L, Komatsubara S, Miyamoto K, Norimatsu H. Raloxifene, estrogen, and alendronate affect the processes of fracture repair differently in ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 2237–46.
- Namkung-Matthai H, Appleby R, Jansen J, Hao Lin J, Maastricht S, Swain M, Mason RS, Murrell GA, Diwan AD, Diamond T. Osteoporosis influences the early period of fracture healing in a rat osteoporotic model. *Bone* 2001; 28: 80–6.
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ, 3rd. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279–302.
- Niemenen S, Nurmi M, Satokari K. Healing of femoral neck fractures; influence of fracture reduction and age. *Ann Chir Gynaecol* 1981; 70: 26–31.
- Hee HT, Wong HP, Low YP, Myers L. Predictors of outcome of floating knee injuries in adults: 89 patients followed for 2–12 years. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 385–94.
- Meyer RA, Jr., Tsahakis PJ, Martin DF, Banks DM, Harrow ME, Kiebzak GM. Age and ovariectomy impair both the normalization of mechanical properties and the accretion of mineral by the fracture callus in rats. *J Orthop Res* 2001; 19: 428–35.
- Lu C, Miclau T, Hu D, Hansen E, Tsui K, Puttlitz C, Marcucio RS. Cellular basis for age-related changes in fracture repair. *J Orthop Res* 2005; 23: 1300–7.
- O'Driscoll SW, Saris DB, Ito Y, Fitzsimmons JS. The chondrogenic potential of periosteum decreases with age. *J Orthop Res* 2001; 19: 95–103.
- D'Ipollito G, Schiller PC, Ricordi C, Roos BA, Howard GA. Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1115–22.
- Rivard A, Fabre JE, Silver M, Chen D, Murohara T, Kearney M, Magner M, Asahara T, Isner JM. Age-dependent impairment of angiogenesis. *Circulation* 1999; 99: 111–20.
- Stenderup K, Justesen J, Clausen C, Kassem M. Aging is associated with decreased maximal life span and accelerated senescence of bone marrow stromal cells. *Bone* 2003; 33: 919–26.
- Shiels MJ, Mastro AM, Gay CV. The effect of donor age on the sensitivity of osteoblasts to the proliferative effects of TGF(beta) and 1,25(OH(2)) vitamin D(3). *Life Sci* 2002; 70: 2967–75.
- Akune T, Ohba S, Kamekura S, Yamaguchi M, Chung UI, Kubota N, Terauchi Y, Harada Y, Azuma Y, Nakamura K, Kadowaki T, Kawaguchi H. PPARgamma insufficiency enhances osteogenesis through osteoblast formation from bone marrow progenitors. *J Clin Invest* 2004; 113: 846–55.
- Pfeilschifter J, Diel I, Scheppach B, Bretz A, Krempien R, Erdmann J, Schmid G, Reske N, Bismar H, Seck T, Krempien B, Ziegler R. Concentration of transforming growth factor beta in human bone tissue: relationship to age, menopause, bone turnover, and bone volume. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 716–30.
- Meyer RA, Jr., Meyer MH, Tenholder M, Wondracek S, Wasserman R, Gargues P. Gene expression in older rats with delayed union of femoral fractures. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85A: 1243–54.
- Street J, Bao M, deGuzman L, Bunting S, Peale FV, Jr., Ferrara N, Steinmetz H, Hoeffel J, Cleland JL, Daugherty A, van Bruggen N, Redmond HP, Carano RA, Filvaroff EH. Vascular endothelial growth factor stimulates bone repair by promoting angiogenesis and bone turnover. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 9656–61.
- Huang YC, Kaigler D, Rice KG, Krebsbach PH, Mooney DJ. Combined angiogenic and osteogenic factor delivery enhances bone marrow stromal cell-driven bone regeneration. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 848–57.
- Fuerst G, Tangl S, Gruber R, Gahleitner A, Sanroman F, Watzek G. Bone formation following sinus grafting with autogenous bone-derived cells and bovine bone mineral in minipigs: preliminary findings. *Clin Oral Implants Res* 2004; 15: 733–40.
- Cancedda R, Bianchi G, Derubeis A, Quarto R. Cell therapy for bone disease: a review of current status. *Stem Cells* 2003; 21: 610–9.
- Gruber R, Kandler B, Holzmann P, Vogeled-Kadletz M, Losert U, Fischer MB, Watzek G. Bone marrow stromal cells can provide a local environment that favors migration and formation of tubular structures of endothelial cells. *Tissue Eng* 2005; 11: 896–903.
- Alkhiary YM, Gerstenfeld LC, Krall E, Westmore M, Sato M, Mitlak BH, Einhorn TA. Enhancement of experimental fracture-healing by systemic administration of recombinant human parathyroid hormone (PTH 1–34). *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 731–41.
- Termaat MF, Den Boer FC, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ. Bone morphogenetic proteins. Development and clinical efficacy in the treatment of fractures and bone defects. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1367–78.
- Furst G, Gruber R, Tangl S, Zechner W, Haas R, Mailath G, Sanroman F, Watzek G. Sinus grafting with autogenous platelet-rich plasma and bovine hydroxyapatite. A histomorphometric study in minipigs. *Clin Oral Implants Res* 2003; 14: 500–8.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)