

Journal für
Mineralstoffwechsel

Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen

Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Wissenschaftliche Herbsttagung der
Österreichischen Gesellschaft zur
Erforschung des Knochens und
Mineralstoffwechsels (ÖEGKM) 26.
und 27. November 2010, Wien**

Abstracts von Vorträgen und Postern

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2010; 17 (Sonderheft 2), 3-15

Homepage:

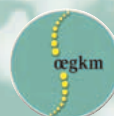
**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**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



Wissenschaftliche Herbsttagung der Österreichischen Gesellschaft zur Erforschung des Knochens und Mineralstoffwechsels (ÖGEKM)

26. und 27. November 2010, Wien

Abstracts von Vorträgen und Postern*

Pharmakologisch simulierte Hypoxie in der Regeneration von Knochen und parodontalem Weichgewebe – Einblicke durch In-vitro-Modelle

H. Agis, G. Watzek, R. Gruber

Abteilung für Orale Chirurgie, Medizinische Universität Wien und Austrian Cluster for Tissue Regeneration, Österreich

Die Gefäßneubildung ist essenziell für Knochenregeneration und Wundheilung. Die Entstehung neuer Gefäße wird durch die Reduktion des Sauerstoffpartialdrucks ausgelöst. Ein rezenter Ansatz zur Förderung der Regeneration von Knochen und Weichgewebe ist die pharmakologische Simulation von Hypoxie durch so genannte „small molecules“. Studien über die Wirkung der „small molecules“ in der Oralen Chirurgie und der parodontalen Regeneration liegen nicht vor. In dieser In-vitro-Studie untersuchten wir die Wirkung von „small molecules“ auf Zellen des Parodonts in Bezug auf mögliche anabole und katabole Effekte. Hierzu stimulierten wir zuerst parodontale Fibroblasten mit den „small molecules“ Desferrioxamin, Dimethylxaloylglycin, L-Mimosin und Kobaltchlorid. Es zeigte sich, dass die Behandlung mit „small molecules“ die Produktion von proangiogenem „Vascular Endothelial Growth Factor“ (VEGF) steigert. Weiterführende Untersuchungen zeigten, dass „small molecules“ die inflammatorische Antwort der Zellen unbeeinflusst lassen, jedoch deren proteolytische Aktivität reduzieren. Wir untersuchten weiters den Einfluss der „small molecules“ auf die Bildung und Resorptionsaktivität von Osteoklasten. Hier zeigte sich, dass „small molecules“ die Osteoklastogenese sowie die Resorptionsaktivität reduzieren können. Zusammengefasst weisen unsere Daten darauf hin, dass „small molecules“ sowohl die proangiogene Kapazität parodontaler Zellen steigern, als auch deren katabole Aktivität reduzieren können. Zusätzlich hemmen „small molecules“ die Genese und Aktivität von Osteoklasten. Ob diese anabolen und antikatabolen Effekte der „small molecules“ zusammen zu einer Förderung der parodontalen Regeneration führen, ist derzeit Gegenstand präklinischer Studien.

Die Aktivierung des β 2-adrenergen Rezeptors hat eine antimitogene Wirkung auf parodontale Fibroblasten

H. Agis, R. Gruber, M. Leimer, S. Rechinger, G. Watzek

Abteilung für Orale Chirurgie, Medizinische Universität Wien und Austrian Cluster for Tissue Regeneration, Österreich

Chronischer Stress ist mit katabolen Prozessen assoziiert. Stress führt zur Ausschüttung von Katecholaminen, die an Rezeptoren des β -adrenergen Systems binden. Im Parodont sind Fibroblasten potenzielle Zielzellen von Katecholaminen. Deren Antwort auf diese „Stressfaktoren“ ist jedoch unbekannt. Wir vermuten, dass die Aktivierung des β -adrenergen Systems auch eine katabole Wirkung

auf parodontale Fibroblasten ausübt. Um diese Annahme zu überprüfen, wurden Fibroblasten der Gingiva und des parodontalen Ligaments mit Agonisten (u. a. Salbutamol) und Antagonisten (u. a. Propranolol) des β -adrenergen Systems inkubiert – alleine und in Gegenwart von „platelet-derived growth factor-BB“ (PDGF-BB). Gemessen wurde der Einfluss auf Proliferation, Proteinsynthese und Zellmigration parodontaler Fibroblasten. Unsere Daten zeigen, dass PDGF-BB die Proliferation, die Proteinsynthese und die Zellmigration von parodontalen Fibroblasten steigert. Die durch PDGF-BB induzierte Steigerung der Proliferation wird durch Salbutamol reduziert, nicht jedoch die Steigerung von Proteinsynthese und Zellmigration. Propranolol führt zu einer Reduktion der Wirkung von Salbutamol auf die PDGF-BB-induzierte Proliferation. Die vorliegenden Daten unterstützen die Vermutung, dass die proliferative Wirkung von PDGF-BB durch Stressfaktoren unterdrückt werden kann. Dieser Mechanismus kann theoretisch zu katabolen Veränderungen im parodontalen und periimplantären Gewebe beitragen.

Yearly Bone Mineral Density Increase of 2 % Caused by Permanent Hypoparathyroidism Despite TSH- Suppressive Therapy

K. Amrein, H. Dobnig, H.-P. Dimai, A. Fahrleitner-Pammer

Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Permanent hypoparathyroidism is a rare complication of thyroid surgery seen in approximately 0.2–2.5 % of patients. Numerous studies have shown increased bone mineral density (BMD) in hypoparathyroid patients but few have investigated changes in BMD over time. To date, there are no longitudinal reports available on the development of BMD in premenopausal women with postsurgical hypoparathyroidism who at the same time receive suppressive thyroxine therapy.

Case Report A 36 year-old woman with intermittent paresthesia presented to the endocrinology outpatient department in 2004. She had undergone total thyroidectomy with cervical lymphadenectomy because of papillary thyroid cancer 3 years earlier. At the time of presentation, lab analysis revealed hypocalcemia and hyperphosphatemia explained by hypoparathyroidism. Bone turnover markers were low throughout the entire observation period (Table 1). The patient received levothyroxine as TSH-suppressive therapy (100–160 μ g daily). Aftercare included dual energy x-ray absorptiometry (DXA) scans. They revealed a continuous yearly BMD increase of almost 2 % at the lumbar spine and 1 % at the hip (Figure 1).

Discussion To the best of our knowledge, this is the first reported case of a premenopausal woman who demonstrated a significant increase in BMD during a 6-year follow-up period despite TSH-suppressive treatment and an already high-normal baseline BMD. Apparently, PTH is the key regulator for normal bone turnover and the withdrawal of endogenous PTH seems to result in abnormal cancellous bone architecture despite higher bone volume and an increased trabecular and cortical width when compared to age- and sex-matched controls. Recent histomorphometric studies have improved our understanding of the influence of hypoparathyroidism on bone structure. However, bone remodelling space seems to be

*Reihung alphabetisch nach Erstautor

reduced corresponding to suppressed bone formation rate and reduced mineralising surface – this might be the explanation for the low bone markers found in our patient.

While there are promising results on teriparatide and intact parathyroid hormone therapy, hypoparathyroidism remains the last endocrinopathy not routinely treated by substitution of the missing hormone.

Metabolic Bone Disease in Vitamin D – Deficient Critically Ill Medical Patients

K. Amrein¹, H. Sourij¹, T. Pieber¹, H.-P. Dimai¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, S. Amrein², H. Dobnig¹

¹Department of Internal Medicine; ²Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Metabolic bone disease is common in critically ill patients and might compromise long-term outcome. However, data on fracture risk after critical illness are lacking. Vitamin D deficiency, hypocalcemia and acute immobilization conditions present in the majority of critically ill patients, may contribute to altered bone metabolism. Currently, vitamin D supplementation is limited to low vitamin D doses in parenteral nutrition (200 IU cholecalciferol) according to nutrition guidelines. No RCT has prospectively evaluated a high-dose vitamin D supplementation protocol on vitamin D status and bone metabolism in the critically ill.

Objective To assess bone turnover in an intensive care setting in a randomized controlled trial comparing placebo with a cholecalciferol loading dose over a one-week observation period.

Methods Markers of bone metabolism (OC, osteocalcin, β -CTx, bALP, C-terminal telopeptide of type I collagen, bone specific alkaline phosphatase, TRAP, tartrate resistant acid phosphatase) were

assessed in critically ill patients at the medical ICU with vitamin D deficiency ($25[\text{OH}]\text{D} \leq 20 \text{ ng/ml}$). Analyses were repeated at day 3 and 7 after 540,000 IU of cholecalciferol or matched placebo given enterally.

Results 25 critically ill patients with an expected ICU stay of > 48 hours were included (76 % male, mean age $62 \pm 16 \text{ y}$, 84 % mechanically ventilated). Bone turnover was accelerated indicating bone loss and further deterioration during ICU stay. Calcium levels increased significantly in the vitamin D group only (Table 2).

Conclusion Accelerated bone turnover with increased bone resorption is frequent in patients in the medical ICU. Intravenous bisphosphonates have been suggested to mitigate rapid and severe bone loss in patients at risk, but only few small studies have been conducted. Correction of vitamin D deficiency might be a prerequisite in order to avoid hypocalcemia in this vulnerable population. Further research is needed to study therapeutic options and the effect on outcome parameters.

Physical Activity is Superior to Body Mass Index in Modulating Bone Mineral Density in Healthy Adults

K. Amrein¹, S. Amrein², A. Amegah², V. Pill¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, H.-P. Dimai¹, H. Dobnig¹

¹Department of Internal Medicine; ²Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Obesity and physical inactivity are on the rise worldwide. Despite increased cardiovascular morbidity and mortality, a high body mass index (BMI) is considered to be osteoprotective. The current recommendation given by the American College of Sports Medicine is to spend at least 1000 kcal weekly during physical activity for optimal health benefits.

Objective To test the correlation between physical activity, body composition and bone mineral density in healthy volunteers.

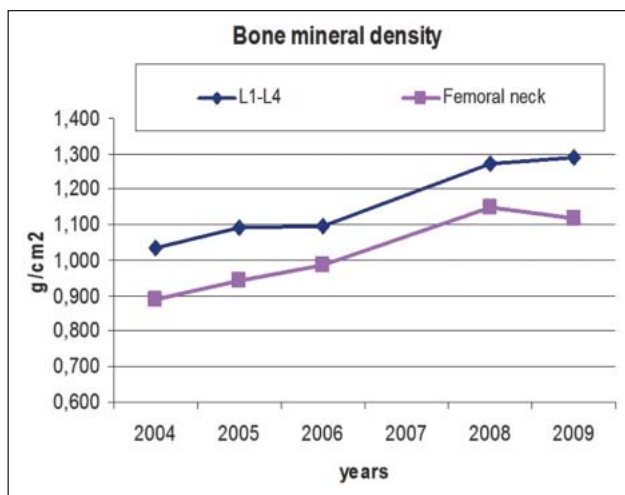


Figure 1: K. Amrein et al. Bone mineral density at the lumbar spine increased over the years from 1.168 g/cm² in 2004 to 1.291 g/cm² in 2009 – reflecting an absolute increase in bone mass of 11 %. BMD at the total hip increased from 1.086 g/cm² at baseline to 1.149 g/cm² in 2009, corresponding to an overall increase of 6 %.

Table 2: K. Amrein et al. Biochemical markers of bone turnover during the 7-day observational period. * p < 0.05 compared to baseline.

	Day 0	Day 3	Day 7
β-CTx, 0.06–0.35 ng/ml			
Placebo group	0.68	0.89	0.97*
Vitamin D group	0.57	0.76	0.81*
Osteocalcin, 1.0–35.0 ng/ml			
Placebo group	13.7	15.1	13.9
Vitamin D group	17.9	19.9	20.3
bALP, 7.5–20.6 U/l			
Placebo group	20.9	23.3	28.0*
Vitamin D group	19.0	21.6	23.4
TRAP, 2.59–4.03 $\mu\text{g/l}$			
Placebo group	2.25	2.67	2.99*
Vitamin D group	2.12	2.58	2.97*
Ionized calcium, mmol/l			
Placebo group	1.02	1.04	1.09
Vitamin D group	1.07	1.13*	1.17*

Table 1: K. Amrein et al. Parameters reflecting thyroid suppressive therapy, mineral metabolism and bone turnover; * was measured in an external lab (< 0.1 $\mu\text{IU/ml}$ suppressed).

	Normal range	Mar 04	Apr 05	Jun 06	Aug 07	Aug 08	Dec 09
TSH, $\mu\text{IU/ml}$	0.1–4.0	0.01	0.00	0.00*	0.00	0.07*	1.04
Levothyroxine dosage, $\mu\text{g/d}$	–	160	160	160	150	125	100
PTH, pg/ml	15–65	1.4	4.2	8.8	6.8	5.5	7.9
Serum calcium, mmol/l	2.2–2.65	1.80	2.24	2.11	2.23	2.18	2.06
Ionized calcium, mmol/l	1.15–1.35	0.84	0.89	0.98	1.03	0.99	0.93
Serum phosphate, mmol/l	0.84–1.54	1.71	1.65	1.66	1.58	1.47	1.40
Osteocalcin, ng/ml	1.0–35.0	7.0	6.5	14.8	11.2	6.8	9.8
β -Crosslaps, ng/ml	0.03–0.44	0.03	0.05	0.17	0.09	0.02	0.06

TSH = thyroid-stimulating hormone, PTH = parathyroid hormone

Table 3: K. Amrein et al. Anthropometric and demographic characteristics of the participants.

	Q 1	Q 2	Q 3	Q 4
kcal spent weekly during exercise (median)	0*	814*	1495*	2816
Age	44.4	42.7	44.6	44.9
Female gender, %	27	24	27	25
kg	85.3*	83.3*	81.8	77.1
BMI	27.5*	27.0*	26.5	25.0
LBM, %	65.8*	66.6*	68.5*	72.2
Body fat, %	31.8*	30.7*	28.8*	24.7
Android fat, %	40.8*	40.5*	38.2*	31.2
Gynoid fat, %	36.9*	35.2*	33.7*	29.6
BMD, lumbar spine, g/cm ²	1.099*	1.210	1.254	1.252
BMD, lumbar spine, T-Score	-0.730*	-0.130	0.218	0.233

* p < 0.05 compared to Q4. BMI = body mass index, LBM = lean body mass, BMD = bone mineral density

Methods Body composition including lean body mass (LBM) and bone mineral density (BMD) was measured by DXA (GE-Lunar) cross-sectionally in 163 healthy volunteers aged 44 ± 9 years. Results were correlated to various aspects of physical activity. The Metabolic Equivalent of Task (MET) was used to compare the energy cost of specific physical activities among participants. It is defined as the ratio of energy consumption compared to the metabolic rate during rest (< 3 corresponding to a light, 3–6 a moderate and > 6 strenuous physical activity). Type, frequency and intensity of the participants' physical activity were recorded in detail and calculated in MET-hours and kcal per week. Based on MET-hours per week, the population was then divided into quartiles, Q1 being the least and Q4 being the most physically active quartile.

Results Compared to Q1, individuals of Q4 had a lower BMI, lower body weight and less total body fat but a higher LBM. BMD was significantly lower in the physically inactive quartile compared to all other quartiles. Details are given in Table 3. Predictors of LBM were (in decreasing strength) BMI, gender, age, total serum testosterone, MET-hours per week and 25(OH)-vitamin D levels.

Conclusion More physically active participants demonstrated a more favourable body composition with lower body weight, BMI, fat mass and higher LBM. Surprisingly, participants with higher BMI revealed lower BMD readings, suggesting that physical activity is of greater benefit compared to pure mechanical loading by weight on bone mass.

Fallbericht: Umstellung der Therapie auf Parathyroidhormon 1–84 bei progredienter Osteoporose unter mehrjähriger Bisphosphonattherapie – kostensparend?

S. Beer, S. Aczél, C. H. Saely, H. Drexel
Abteilung für Innere Medizin, Landeskrankenhaus Feldkirch, Österreich

Case A 64-year old woman with progressive osteoporosis under several years of treatment with bisphosphonates.

Summary A postmenopausal woman with a history of osteoporosis for several years continued to sustain severe fractures after initiation of therapy with bisphosphonates (BP). As a result of a car accident with craniocerebral trauma the patient had only been mobile with rollator or wheel chair for prolonged time. The patient presented with substantial pain symptoms with progressive osteoporosis despite high-dosed treatment with bisphosphonates. Therefore, bisphosphonate therapy was discontinued and treatment with parathyroid hormone 1–84 (PTH 1–84) was initiated. After only 3 months of treatment pain symptoms and mobility had improved considerably. Within one year of initiation of treatment the patient was essentially free of complaints and mobile with a walker. As a

finding of particular interest, the patient has not sustained any new fractures after starting parathyroid hormone treatment although having experienced a number of falls.

Zusammenfassung Eine postmenopausale Frau, bei der bereits seit mehreren Jahren eine Osteoporose bekannt war, erlitt auch nach der Einstellung auf Bisphosphonate (BP) weiterhin schwere Frakturen. Aufgrund eines Autounfalls mit Schädelhirntrauma war sie seit Längerem nur mit dem Rollator bzw. Rollstuhl mobil. Aktuell bestand trotz hochdosierter analgetischer Therapie eine ausgeprägte Schmerzsymptomatik bei progredienter Osteoporose. Aufgrund dessen wurde die Bisphosphonattherapie beendet und eine Behandlung mit Parathyroidhormon 1–84 (PTH 1–84) begonnen. Bereits 3 Monate später hatten sich Schmerzsymptomatik und Mobilität deutlich gebessert. Ein Jahr nach der Initiierung der Behandlung war die Patientin annähernd beschwerdefrei und mit dem Gehrad mobil. Von besonderem Interesse ist, dass seit Beginn der PTH-1–84-Gabe keine Frakturen mehr auftraten, obwohl die Patientin mehrmals zu Sturz kam.

Vergleich von hochauflösender peripherer QCT und Mikro-CT bei der Erfassung der Knochenmikrostruktur

J. Deutschmann^{1,2}, J. Patsch^{1,2}, A. Valentinitzsch¹, H. Resch³, M. Mousavi⁴, P. Pietschmann², G. W. Weber⁵, F. Kainberger¹

¹Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie, Universitätsklinik für Radiologie; ²Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung, Zentrum für Pathophysiologie, Infektiologie und Immunologie, Medizinische Universität Wien; ³VINforce, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Akademisches Lehrkrankenhaus der Medizinischen Universität Wien; ⁴Abteilung für Unfallchirurgie und Sporttraumatologie, Sozialmedizinisches Zentrum Ost-Donauspital, Wien; ⁵Department für Anthropologie, Universität Wien, Österreich

Zielsetzung Vergleich der Möglichkeiten zur qualitativen und quantitativen Beurteilung der Knochenmikrostruktur mit 3 High-end-Modalitäten des Research Network Osteology (RNO) Vienna, einem interdisziplinären wissenschaftlichen Netzwerk, das sich die multimodale Erforschung von Knochenbiologie, -morphologie und -mikrostruktur zum Ziel gesetzt hat.

Material und Methoden Drei Knochenproben aus Hüftköpfen von Männern mit osteoporotischer Hüftfraktur (n = 1) und Osteoarthritis der Hüfte (n = 2) wurden mit einem HR-pQCT („high resolution peripheral quantitative computer tomography“, Scanco XtremeCT) bei einer Auflösung von 41 µm Voxelgröße untersucht. Zudem wurden dieselben Knochenproben mit dem Goldstandard Mikro-CT (Scanco µCT 40) und einer neuen Mikro-CT-Methode (Viscom X8060 NDT) jeweils mit einer Auflösung von 20 µm gescannt.

Die Bildqualität der eingesetzten Modalitäten wurde visuell beurteilt, quantitative Parameter der Knochenmikrostruktur wurden anhand der mittleren absoluten Differenzen der Methoden verglichen.

Ergebnisse Alle 3 Methoden lieferten Bilder mit hohem Signal-Rausch-Verhältnis, wodurch eine qualitative Beurteilung des trabekulären Knochens möglich war.

Der quantitative Vergleich von HR-pQCT und Scanco µCT 40 zeigte eine Überschätzung des trabekulären Knochenvolumens (+15 %) und der Trabekeldicke (+33,1 %) sowie eine Unterschätzung der Trabekelanzahl durch das HR-pQCT. Das Viscom X8060 NDT bietet zurzeit noch keine Möglichkeiten zur quantitativen Analyse der Knochenmikrostruktur.

Diskussion HR-pQCT und Mikro-CT liefern zum Teil unterschiedliche Ergebnisse bei Ex-vivo-Untersuchungen der Knochenmikrostruktur, vermutlich begründet durch die unterschiedlichen Auflösungen und Partialvolumeneffekte. Das Viscom-System liefert eine mit dem Goldstandard-Mikro-CT vergleichbare Bildqualität, jedoch keine Möglichkeiten für standardisierte quantitative Mikrostrukturauswertungen.

Quantification of Gradient Changes in Trabecular Microstructure of the Distal Radius

L. Fischer¹, J. Patsch², J. Deutschmann², A. Valentinitzsch¹, C. Schüller-Weidekamm², G. Langs³, F. Kainberger²

¹CIR Lab; ²Department of Radiology, Medical University Vienna, Austria; ³CSAIL, Massachusetts Institute of Technology, Massachusetts, United States

Purpose To quantify the visually observed proximal/distal-gradient of trabecular microstructure in HR-pQCT images of the distal radius.

Methods and Materials 5 osteoporotic patients (2 male and 3 female, T-score < 2.5 hip and/or spine) were examined with a HR-pQCT scanner (Scanco XtremeCT) at a resolution of 82 µm. We used a double-stack protocol with 1.5 mm overlap. The resulting entire scan volume (220 slices, 16.5 mm) was divided into a proximal, middle and distal subregion, respectively. The manufacturer's evaluation algorithm was applied to quantify trabecular bone volume/tissue volume (BV/TV), trabecular number (Tb.N), trabecular thickness (Tb.Th) and trabecular separation (Tb.Sp). The regional variations were calculated as the mean absolute differences (%) between the subregions and the full volume. The significance of these differences was evaluated using Kruskal-Wallis tests.

Results As expected, we found the most pronounced differences between the proximal and the distal subregion (proximal: -17 % BV/TV, -11 % Tb.N, -9 % Tb.Th, +21 % Tb.Sp). However, the differences did not reach statistical significance.

Conclusion Performing diligent subregion analyses of HR-pQCT images of the distal radius, we found visible, gradient-like and according statistical trend changes in trabecular microstructure. Advanced in-house image analysis techniques should be able to optimize our quantitative approaches in the future. Our observations might lead to reflections for improvement of the current rigid scanning protocol, which does not take individual forearm lengths into account. However, the study power needs to be increased.

Mineral Heterogeneity has a Minor Influence on the Apparent Elastic Properties of Human Cancellous Bone: A SRµCT-Based Finite Element Study

T. Gross¹, D. H. Pahr¹, F. Peyrin², P. K. Zysset¹

¹Vienna University of Technology, Austria; ²European Synchrotron Radiation Facility, Grenoble, France

At the tissue level, the local degree of mineralization in human cancellous bone is heterogeneous due to constant remodeling. As the tissue mechanical properties of cancellous bone depend on the mineral concentration, heterogeneous mineralization may contribute to the bone's stiffness and strength. Previous studies showed that incorporation of mineral heterogeneities in computational models leads to a reduction in apparent stiffness [1, 2]. However, the extent of this reduction is not clear and varies from 2 to 20 % depending on the mineral distribution model. A limitation of all existing studies is the usage of either hypothetical mineral distributions or mineral distributions measured by means of micro computed tomography (µCT) systems, which are known to have a reduced capability to resolve differences in mineral content due to beam hardening effects. Therefore, the goal of this study was to investigate the influence of mineral heterogeneity on the apparent elastic properties using synchrotron radiation micro computed tomography (SRµCT) scans and high-resolution micromechanical finite element (µFE) models.

The study was performed on 40 samples of fresh femoral cancellous bone biopsies excised from 9 female and 21 male cadavers (age 45–95). The specimens were scanned with an isotropic spatial resolution of 10.3 µm and an X-ray energy of 24 keV using a SRµCT scanning system (ESRF, ID19 High-resolution Diffraction Topography Beamline). Heterogeneous FE models were created by converting all image voxels above a fixed threshold (15 % calcium concentration) into isotropic eight-node hexahedral finite elements

and assigning each element a tissue modulus dependent on the calcium content of the corresponding voxel [3]. Homogeneous models were created by assigning all elements in the model a uniform tissue modulus which was equal to the mean tissue modulus of the corresponding heterogeneous model. The apparent elastic properties of both model types were evaluated by performing FE simulations of 6 independent load cases under kinematic boundary conditions.

Conversion of the SRµCT gray value information into tissue mechanical properties led to an average tissue modulus of 12.2 ± 0.8 GPa. The tissue modulus for the heterogeneous models ranged from 5.4 to 23.5 GPa and the average intraspecimen tissue modulus coefficient of variation (COV) was 20.6 ± 1.7 . Comparison of the norm of the stiffness tensors revealed that homogeneous models significantly ($p < 0.05$) overestimated the elastic properties of heterogeneous models by 2.2 ± 0.8 %. Variation of modeling parameters (resolution, threshold, calcium content-tissue modulus relationship) led to a maximum overestimation of average apparent stiffness of homogeneous models of 4.7 ± 2.4 %. A significant negative correlation was found between mean calcium content and differences between homogeneous and heterogeneous models.

SRµCT-based heterogeneous and homogeneous finite element models with a resolution of 10 µm were used to quantify the effects of heterogeneous mineralization on the apparent elastic properties of human cancellous bone. The accuracy of the SRµCT measures allowed an accurate description of local differences in bone mineral content. The bone mineral density distribution (BMDD) in this study was similar to the reference BMDD reported in [4]. The conversion technique used to create heterogeneous µFE models led to an average tissue modulus of 12.2 GPa which is in good agreement with a nanoindentation study of wet cancellous bone from the femoral neck [5]. The effects of mineral heterogeneity were quantified by comparing the apparent elastic properties of homogeneous and heterogeneous models. Incorporation of mineral heterogeneity led to a decrease of apparent stiffness in the range of 1–4 %. Variation of modeling parameters did not affect the overestimation of homogeneous models to a great extent. Therefore, we conclude that the mineral heterogeneity only has a minor influence on the apparent elastic properties of human cancellous bone.

References:

1. Jaasma MJ, Bayraktar HH, Niebur GL, et al. Biomechanical effects of intraspecimen variations in tissue modulus for trabecular bone. *J Biomech* 2002; 35: 237–46.
2. Renders GA, Mulder L, Langenbach GE, et al. Biomechanical effect of mineral heterogeneity in trabecular bone. *J Biomech* 2008; 42: 2793–8.
3. Currey JD. The effect of porosity and mineral content on the Young's modulus of elasticity of compact bone. *J Biomech* 1988; 21: 131–9.
4. Roschger P, Paschalis EP, Fratzl P, et al. Bone mineralization density distribution in health and disease. *Bone* 2008; 42: 456–66.
5. Zysset PK, Guo XE, Hoffler CE, et al. Elastic modulus and hardness of cortical and trabecular bone lamellae measured by nanoindentation in the human femur. *J Biomech* 1999; 32: 1005–12.

Transforming Growth Factor-β fördert die Expression von Sklerostin bei parodontalen Fibroblasten

M. Gruber, H. Agis, G. Watzek, R. Gruber

Abteilung für Orale Chirurgie, Medizinische Universität Wien und Austrian Cluster for Tissue Regeneration, Österreich

Sklerostin ist ein zentraler Regulator der Knochenneubildung, indem es durch Bindung an LRP5/6 den Wnt-Signalweg blockiert. Sklerostin wird auch im Zahnhalteapparat, dem so genannten Parodont, exprimiert. Sklerostin ist möglicherweise an jenen Prozessen beteiligt, die den Erhalt der Zähne ermöglichen, aber pathophysiologische Wirkungen sind nicht auszuschließen. Die Frage nach der Regulation der Expression kann als erster Schritt zum Verständnis der Wirkung von Sklerostin angesehen werden.

Basierend auf dieser Frage wurden Fibroblasten des parodontalen Gewebes isoliert und mit verschiedenen Wachstumsfaktoren, die im Parodont vorkommen, inkubiert. Untersucht wurde die Veränderung der Produktion von Sklerostin auf mRNA- und Proteinebene.

Um eine mögliche autokrine Wirkung aufzuzeigen, wurden die Fibroblasten mit Sklerostin inkubiert.

Wir konnten zeigen, dass TGF- β die Produktion von Sklerostin bei Fibroblasten der Gingiva und des parodontalen Ligaments steigert. Die Erhöhung der Produktion durch TGF- β erfolgte zeitabhängig. Die Steigerung der Translation durch TGF- β wurde nach 24 Stunden messbar. Untersuchungen zur Steigerung der Transkription von Sklerostin laufen noch. Andere Wachstumsfaktoren wie PDGF-BB und bFGF zeigten hingegen keine Wirkung. Nun interessierte uns, ob rekombinantes Sklerostin auch einen Einfluss auf die Zellfunktion ausübt. Sklerostin hatte keinen Effekt auf die Proliferation und die Proteinsynthese der parodontalen Fibroblasten. Das Migrationsverhalten von parodontalen Fibroblasten wurde ebenfalls nicht beeinflusst.

Die Expression von Sklerostin unterliegt demnach einer Regulation durch TGF- β , also einem parodontalen Wachstumsfaktor. Sklerostin könnte demnach eine funktionelle Bedeutung in Zahnhalteapparat haben. Diese Annahme ist insofern interessant, da zukünftige Therapien mit den anti-SOST-Antikörper eine mögliche Auswirkung auf das Parodont haben.

Atypical Subtrochanteric Fracture in a Female Patient with Osteoporosis and Bisphosphonate Therapy over 15 Years

J. Haschka, F. Kühne, H. Resch, C. Muschitz, T. Pirker
II. Medical Department, Krankenhaus Barmherzige Schwestern (St. Vincent Hospital), Academic Teaching Hospital, Medical University of Vienna, Vinforce Study Group, Vienna, Austria

Atypical fractures under long-term treatment with bisphosphonates have been reported, although no causal connection has been known. The suppression of bone turnover with poor bone metabolism and consequently deterioration of architecture has been suggested.

In our case we describe the course of radiologic, clinical and biochemical results of a 75-year-old patient, who has been treated with oral bisphosphonates for 15 years. The patient was referred to our osteoporosis clinic in the St. Vincent Hospital Vienna, because of pain in the right femur without any history of trauma. A microfracture in the subtrochanteric region of the proximal femur was detected by X-ray and MRI. The bone biopsy of this lesion showed an osteitis as a secondary reaction of the microfracture. Secondary causes and other systemic diseases could be excluded by thorough clinical work up.

After maintaining the bisphosphonate therapy for further 5 years the pain reoccurred and despite of physical rest the patient suffered from a fragility fracture of the subtrochanteric region described years before. Consequently a surgical intervention with gamma nail was performed. Bisphosphonate treatment was stopped and an osteoinductive treatment was initiated. Presently, the pathogenesis subtrochanteric fragility fractures is under debate, but there seems to be coherence between bone architecture after long-term treatment with bisphosphonates and unusual fractures in the proximal femur.

Towards an Automated Detection of Osteoclasts in Cultures Using a Combined Image-processing and Machine-learning Strategy

A. Heindl^{1,2}, M. Schepelmann¹, M. Pilz¹, A. Nussbaumer^{1,3}, P. Pietschmann¹, R. Rogojanu⁴, T. Thalhammer¹, A. Seewald², I. Ellinger¹
¹Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center for Pathophysiology, Immunology and Infectiology; ²Laura-Bassi Center, Medical University of Vienna; ³Seewald Solutions, Vienna; ⁴TissueGnostics GmbH, Vienna, Austria

Abstract Osteoclast cultures are a model to study influences of compounds on the growth and function of bone osteoclast cells. Analyzing these multinuclear cells with complex shape and textures is still a challenging task for currently available image-processing software, therefore quantification in this domain is usually a painsta-

kingly manual process. We aim to develop an automated quantification system to address this specific quantification task. Images are automatically acquired via TissueFAXS (acquisition software by TissueGnostics GmbH) using a 40 \times lens. The single field of views is then combined via stitching, resulting in a high-resolution seamless image of the whole slide. Due to the lack of publicly available marked up images, experts have manually marked up osteoclasts to generate ground-truth data. These markups are then used for evaluation, assuring that the generated result of the automated system corresponds with the experts' opinion. Reusing the same ground-truth data, a classifier is currently developed to recognize osteoclasts by their specific nuclei shape and texture without the requirement for a specific osteoclast staining. Candidate nuclei blob shapes are obtained and characterized by appropriate features such as eccentricity, area, mean intensity, standard deviation of intensities, a and b axis of an inscribed ellipse and so on. This data is then processed via machine learning methods to obtain a model which distinguishes between osteoclast nuclei and non-osteoclast nuclei. After training the classifier on our data, it can be applied to future cultures as well.

The novel image-analysis software developed in the course of this project will allow automatic investigations on the influence of various compounds on osteoclast formation and growth.

Supported by the FFG Bridge-Project [818094].

Das Doktoratsprogramm „Bone and Joint Regeneration“ – Informationen aus erster Hand

B. Hirschegger, H. Agis, R. Gruber
Abteilung für Orale Chirurgie, Medizinische Universität Wien, Österreich

Das Doktoratsprogramm „Bone and Joint Regeneration“ wird seit 2006 an der Medizinischen Universität Wien in Zusammenarbeit mit dem Ludwig-Boltzmann-Institut (LBI) für Experimentelle und Klinische Traumatologie und dem LBI für Osteologie durchgeführt. Es richtet sich an Absolventen der Medizin, Zahnmedizin sowie anderer naturwissenschaftlicher und technischer Disziplinen. Ziel des Doktoratsprogramms ist die Befähigung zu selbständiger wissenschaftlicher Arbeit im weiten Bereich der muskuloskelettalen Erkrankungen.

In 6 Semestern werden Lehrveranstaltungen im Ausmaß von 38 Semesterstunden angeboten, die das praktische und theoretische Arbeiten an der Dissertation begleiten. Insgesamt werden damit 180 ECTS-Punkte erreicht. Besonderer Wert wird auf Interdisziplinarität gelegt, insbesondere im Bezug auf die Themenwahl und die theoretische und praktische Bildung der Studierenden. Die Interdisziplinarität zeigt sich auch in der Wahl des Dissertationskomitees, bestehend aus einem Betreuer und 2 weiteren Mitgliedern, die gemeinsam mit den Studierenden den Dissertationsplan erstellen. Betreuer können „Principal Investigators“ und „Junior Supervisors“ sein. „Principal Investigators“ verfügen über Erfahrung in der Betreuung von Studierenden, sind Initiatoren aktiver wissenschaftlicher Forschungsprogramme sowie erfolgreich in der Akquise von Forschungsförderung. „Junior Supervisors“ sind zukünftige „Principal Investigators“, die bereits erfolgreich wissenschaftlich arbeiten. „Lecturers“ unterstützen das Programm durch Lehrveranstaltungen in ihrem Forschungsbereich.

Derzeitig sind 45 Studierende im Doktoratsprogramm aktiv. Drei Studierende haben das Programm abgeschlossen und 3 Dissertationen befinden sich im Stadium der Begutachtung. Betreut werde die Studierenden von 18 „Principal Investigators“, 6 „Junior Supervisors“ und 5 „Lecturers“. Neben den beiden LBIs sind 8 Abteilungen der Medizinischen Universität Wien an der Ausrichtung des Programms beteiligt. Die Absolventen erhalten den Titel „Doctor scientiae medicinae“ (Dr. scient. med). Derzeit laufen Bestrebungen, die Voraussetzungen für die Verleihung des Titels „Doctor of Philosophy“ (PhD) zu schaffen.

Gene Amplification and Epigenetic Modifications: Mechanisms behind Unbalanced Expression of the Proto-oncogene CYP24A1 in Colorectal Tumors

J. Höbaus, T. Nittke, T. Manhardt, D. Hummel, E. Kallay
 Department of Pathophysiology and Allergy Research, Center of Pathophysiology, Infectiology and Immunology, Medical University of Vienna, Austria

A deficit in vitamin D is likely to increase the risk of colon, breast, prostate, and other malignancies. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ is the metabolically most active form of vitamin D. The proto-oncogene 25-hydroxyvitamin D₃ 24 hydroxylase (CYP24A1) rapidly degrades 1,25-D₃, thereby restricting its proapoptotic, antitumorigenic, anti-proliferative effects. Overexpression of CYP24A1 and a gain of the CYP24A1-encoding chromosome arm 20q was observed in different neoplasias, e.g. colon.

Our aim is to determine whether elevated basal CYP24A1 gene expression is due to gene amplification, epigenetic regulation, or post-transcriptional modification (splice variants). CYP24A1 mRNA was indeed upregulated in the majority of colon tumor samples compared with adjacent normal mucosa. Over 40 % of studied tumor samples show a twofold or higher increase in copy number compared with adjacent mucosa. In Caco2 colon cancer cells expressing low to zero basal CYP24A1 levels the proximal promoter region was methylated, while in Coga13, a cell line with high basal CYP24A1 expression, we found no indication of methylation. Methylation status of the promoter region of CYP24A1 in human colon cancer samples is under investigation. So far more than 50 % of the analyzed samples show methylation of the promoter region in mucosa but no methylation in tumor samples.

Our data suggest that both gene amplification and promoter methylation are mechanisms contributing to the deregulation of CYP24A1 gene expression in colorectal tumorigenesis.

Characterization of Breast Cancer Stem Cells and their Responsiveness to Zoledronic Acid and Anti-RANKL Antibody

W. Karl^{1,2}, A. Fahrleitner-Pammer², N. Dandachi¹, J. Strutz¹, N. Rapp¹, T. Pieber², H. Samonigg¹, M. Balic¹

¹Division of Oncology; ²Division of Endocrinology and Nuclear Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction, Background and Aims Breast cancer is the most common neoplastic disease in women, and although the mortality rate has declined in recent years, it still represents a major health problem in the USA, Europe and around the world. Bone marrow is the single most common site of breast cancer metastases, and up to 80 % of patients with recurrent tumors will develop bony metastases at some point during evolution of their disease. The underlying hypothesis is that RANK/RANKL/OPG plays an important role in dissemination, survival and possibly differentiation/proliferation induction of tumor cells, particularly putative breast cancer stem cells to and in bone marrow, and addition of bisphosphonate or Denosumab, human monoclonal antibody against RANKL has direct antitumor effect. Specific aims of the project are the determination of the expression patterns of RANKL, OPG and RANK on breast cancer cell lines grown in adherent conditions vs. grown as mammospheres, treatment of mammospheres and non adherent cell cultures with bisphosphonates and denosumab to determine the effect on growth and cells gene expression signature.

Material and Methods We have established mammosphere cultures from breast cancer cell lines MCF7 and SUM159. Different approaches were evaluated to obtain potent cells, inclusive aspiration of floating cells from the supernatant of adherent cell cultures. TaqMan® Gene Expression Assays with predesigned validated gene specific primers and probes help to perform quantitative gene expression in the 7900HT Real-Time PCR System (Applied Biosystems). These established real time PCR protocols will be used for analysis of our cell cultures.

We have obtained preliminary results on expression of RANK and RANKL on breast cancer cells from several breast cancer cell lines. These results were generated using either immunohistochemistry or immunofluorescence on cytopspins prepared from adherent cell cultures and cells grown in non-adherent conditions forming mammospheres.

Conclusion The analysis of in vivo model of putative breast cancer stem cells may provide a powerful tool to analyse the mechanisms of interaction of putative breast cancer stem cells with bisphosphonate or Denosumab. Such characterization in model system and early stage breast cancer patients could help defining therapeutic targets on cells that are regarded as the very cause of relapse and metastasis and therefore cause of death in breast cancer patients.

Treatment with Antiresorptive Agents and PTH and the Effects on Bone Turnover in Female Wistar Rats

W. Karl¹, H. Dobnig¹, T. R. Pieber¹, D. Wagner², K. Amrein¹, H. P. Dimai¹, A. Ferstl-Rohrbacher¹, J. Gerdova¹, A. Fahrleitner-Pammer¹

¹Department of Endocrinology; ²Department of Transplantation Surgery, Medical University Graz, Austria

Introduction, Background and Aims Data of bone markers expression by quantitative PCR were compared with results from histomorphometry.

Tibiae from female Wistar rats (Harlan laboratories) were obtained for RNA extraction and histomorphometry that allows assessment of bone turnover, bone quality (micro-architecture, texture of the bone matrix, micro-damage and presence of mineralization defects) and dynamic cell activities.

The aim of this project is to establish qPCR of metabolic gene products and histomorphometry as an additional diagnostic tool to serum data in research of events and disorders in bone metabolism.

Material and Methods Six month-old Wistar rats (Harlan Laboratories) were ovariectomized (OVX) and sham operated (SHO) to determine important markers of bone metabolism compared to histomorphometric dates.

From 12 SHO rats, 6 were treated with antiresorptive agent (zoledronic acid; 100 µg/kg), the other group with placebo. The 12 OVX rats were treated with anabolic hPTH (6) and placebo (6). Formation markers (osteocalcin, bone specific alkaline phosphatase, collagen 1 type alpha) resemble the osteoblast activity and resorption markers (tartrate resistant acid phosphatase type 5b, cathepsin K, IL6) reflecting osteoclast activity. In addition to remodeling markers we observed the effects of different treatments on 3 enzymes of the vitamin D metabolism (VDR, 24OHase, 1-alpha-hydroxylase).

Results Real time-PCR results show promising correlation in-between each other as well as to histomorphometric results.

RANKL correlates highly significant to OPG, representing the key regulators of bone metabolism. RANKL/OPG ratio show high correlation to resorption and formation markers as well as to histomorphometric indices.

Conclusion In our population correlations between standard bone markers in local expression and histomorphometric results were found.

RT-PCR delivers a highly significant relation between the local expression of RANKL, OPG and several remodelling markers, moreover the RANKL/OPG ratio predicts the local activity of the markers. Histomorphometry results accomplish these data and may lead to a better understanding of bone metabolism.

The Effect of Cement Material Properties and Filling Patterns on the Stiffness, Strength and Endplate Load Transfer in Vertebroplasty

M. Kinzl, D. H. Pahr

Institute of Lightweight Design and Structural Biomechanics, Vienna University of Technology, Austria

Vertebroplasty is able to restore stiffness and strength of fractured vertebral bodies, and mostly leads to immediate and lasting pain relief. Of concern however are the increased rate of adjacent vertebral fractures and refractures of insufficient augmented vertebrae. The objectives of this study were to investigate how material properties and filling patterns of standard as well as more compliant low-modulus bone cement affect apparent stiffness, strength and endplate pressure distribution of augmented vertebral body sections compared to the non-augmented state. 39 human thoracolumbar vertebral body sections were prepared by removing cortical endplates and posterior elements. All specimens were scanned with a HR-pQCT before and after augmentation. In a first step, all vertebral body sections were compressed in the elastic range. After augmentation with standard and low-modulus cement they were tested again in the elastic range with pressure sensitive films placed between them and both loading plates, to measure the contact pressure distribution. In a second step, all specimens were loaded until failure. A calibration law between the applied pressure value and gray-value of the scanned films was determined to compute the average pressure inside the trabecular and cement region. Cement distributions were classified into fillings connecting both endplates (endplate-to-endplate fillings) and fillings touching only one endplate (partial filling). Augmented apparent stiffness was compared to the non-augmented state and apparent strength to a non-augmented reference group. Vertebral bodies with endplate-to-endplate fillings were 33 % stiffer and 49 % stronger with standard cement and 27 % stiffer and 32 % stronger with low-modulus cement. No strengthening and only minimal stiffening was observed for partial fillings. The highest pressure occurred above and below the posterior wall and the cement region. In contrast the anterior cortical shell and trabecular bone close to the cement region were only minimally loaded. The average pressure in the cement region was 15 % lower for the low-modulus cement compared to the standard cement. In conclusion, endplate-to-endplate augmentation with low-modulus cement strengthened vertebral bodies in the same way as standard cement with the benefit of reduced endplate pressure above and below the cement region.

Der akute Charcot-Fuß wird häufig verspätet diagnostiziert und damit eine adäquate Therapie zu spät eingeleitet – ein Fallbericht

G. Köhler, G. Bock, A. Fahrleitner-Pammer, J. Mader, T. R. Pieber
Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz, Österreich

Einleitung Im Rahmen der diabetischen Polyneuropathie kann es ein- oder beidseitig zum Auftreten einer Osteoarthropathie des Fußes kommen.

Material und Methoden Im März 2009 bemerkte ein 51-jähriger Typ-2-Diabetiker eine Schwellung, Rötung und Schmerzen im rechten Mittelfuß ohne wesentliches Trauma, Fieber oder Schüttelfrost. Beim ersten ärztlichen Kontakt wurden dem Patienten Einlagen für Spreiz-/Senkfüße verordnet, obwohl das MR zu diesem Zeitpunkt bereits ein Knochenmarksödem und einen Zusammenbruch des Fußgewölbes zeigte. Durch die verordneten Einlagen entwickelte der Patient ein plantares Ulkus und in Folge eine Fußphlegmone, weshalb eine chirurgische Notfallintervention mit Spaltung und Drainage des betroffenen Fußes notwendig wurde. Im Rahmen der Diskussion bezüglich einer Amputation wurde der Patient an unserer diabetischen Fußambulanz im Juni 2009 vorgestellt. Klinische Präsentation zum Zeitpunkt der Vorstellung: stark geschwollener, geröteter, überwärmter Fuß mit 4 Ulzerationen. Monofilament: beidseits negativ, Vibrationsempfinden im Stimmgabelversuch: beidseits 0/8.

Ergebnisse Aufgrund der vorliegenden Befunde wurde die Diagnose eines akuten Charcot-Fußes mit Entwicklung einer Fußphlegmone aufgrund eines Ulkus durch inadäquate Therapie gestellt. Die zuvor eingeleitete Antibiose wurde bis zur Heilung des plantaren Ulkus fortgesetzt (10/2009). Eine pAVK konnte nicht nachgewiesen werden. Initial erfolgte die Druckentlastung mittels Rollstuhl. Nach Abschwellung des Fußes erhielt der Patient zur weiterhin notwendigen Druckentlastung einen Vollkontaktgips in Zweischalentechnik bis zur Stabilisierung der Charcot-Osteoarthropathie (02/2010), danach wurden orthopädische Maßschuhe verordnet.

Schlussfolgerung Eine nicht adäquate Therapie eines akuten Charcot-Fußes kann mit schweren Komplikationen wie Ulzerationen, Infektionen und hohem Risiko für Amputationen verbunden sein, weshalb bei Diabetikern mit Neuropathie auch immer an die Entwicklung einer Osteoarthropathie gedacht werden sollte.

Stellenwert der Hyperkyphose im Management der Osteoporose

H. Mayr

Institut für Rheumatologie, Baden, Österreich

Die Fehllhaltung bei Osteoporose wird sowohl von Ärzten (in Praxis und Forschung) als auch Patienten stark vernachlässigt – zu Unrecht, wie die vorhandenen Fakten zeigen.

Im Rahmen der Osteoporose finden Wirbelkörperfrakturen viel Aufmerksamkeit. Sie sind aber nicht mit der Fehllhaltung ident. Schneider et al. zeigten an 1407 Bewohnern von Rancho Bernardo, dass nur ein Drittel der Kohorte mit der stärksten Brustkyphose eine Wirbelfraktur aufweist [1]. Allerdings haben die Personen mit Wirbelfrakturen einen im Durchschnitt 10° höheren Cobb-Winkel als diejenigen ohne Frakturen. Auch der Ausdruck Witwenbuckel hält der Überprüfung nicht stand. Kado et al. zeigten, dass 44 % der Männer, aber nur 22 % der Frauen in der Tertile mit der stärksten Kyphose zu finden waren [2].

Die verstärkte Brustkyphose ist nicht nur kosmetisch störend, sie wird mit einer großen Anzahl von nachteiligen Gesundheitsfolgen in Zusammenhang gebracht [3].

Neben Häufung peripherer, vertebraler und Sternumstressfrakturen wird ein erhöhtes Sturzrisiko als Folge der Fehllhaltung diskutiert. Für die Verursachung von pulmonalen Erkrankungen, der gastroösophagealen Refluxkrankheit [4], Vaginal- und Uterusprolaps, verminderter Lebensqualität und Einschränkung der funktionalen Gesundheit gibt es Hinweise, aber noch keine sicheren Beweise. Erstaunlicherweise gibt es kaum Daten zum chronischen Osteoporoseschmerz nach Wirbelfrakturen. Die Mortalität steigt mit jeder Zunahme der Kyphose um eine SD um 50 %, allerdings nur, wenn gleichzeitig mindestens eine Wirbelfraktur vorliegt [5]. Wichtige Vorarbeiten stammen von Itoi und Sinaki [6], die die Rolle der tatsächlichen Zunahme der Rückenmuskelstreckkraft und der vorbestehenden Hyperkyphose auf das Outcome der krankengymnastischen Rundrückenbehandlung klärten.

Die Kyphose kann durch Heilgymnastik um etwa 5° reduziert werden [7]. Dieselbe Studie zeigt auch die Vernachlässigung der Haltung durch die Patienten. Nur ein Viertel der Patienten zeigte eine 100%ige Therapieadhärenz, ein Viertel übte überhaupt nicht. Auch Katzmann et al. und Pawlowksy et al. verwendeten ein Übungsprogramm, das neben der Rückenmuskelkraft auch die Haltungsbewusstheit ansprach [8, 9]. Sie konnten eine ähnliche Reduktion der Kyphose erzielen, die auch noch ein Jahr nach Abschluss der Intervention anhielt. Für Patienten, die entweder nicht üben können oder wollen, zeigten Pfeifer et al. [10, 11], dass mit dem Tragen einer speziellen Orthese ebenfalls eine Reduktion der Kyphose von etwa 5° erzielt werden konnte. Sie zeigten auch, dass die vermutlichen Folgen der Kyphose, wie Schmerz, Balancestörung und Atembehinderung, durch das Tragen der Orthese vermindert wurden.

Die verstärkte Brustkyphose ist ein Merkmal der Osteoporose, das mit nachteiligen gesundheitlichen Folgen verbunden zu sein scheint. Sie ist beeinflussbar und verdient daher mehr Aufmerksamkeit in Wissenschaft und Praxis.

Literatur:

1. Schneider DL, von Mühlen D, Barrett-Connor E, et al. Kyphosis does not equal vertebral fractures: the Rancho Bernardo study. *J Rheumatol* 2004; 31: 747–52.
2. Kado DM, Huang MH, Karlamangla AS, et al. Hyperkyphotic posture predicts mortality in older community-dwelling men and women: a prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2004; 52: 1662–7.
3. Kado DM, Prenovost K, Crandall C, et al. Narrative Review: Hyperkyphosis in older persons. *Ann Intern Med* 2007; 147: 330–8.
4. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Sasaki H, et al. Impact of spinal kyphosis on gastroesophageal reflux disease symptoms in patients with osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2009; 20: 1193–8.
5. Kado DM, Lui LY, Ensrud KE, et al. Hyperkyphosis predicts mortality independent of vertebral osteoporosis in older women. *Ann Intern Med* 2009; 150: 681–7.
6. Itoi E, Sinaki M. Effect of back-strengthening exercise on posture in healthy women 49 to 65 years of age. *Mayo Clin Proc* 1994; 69: 1054–9.
7. Ball JM, Cagle P, Johnson BE, et al. Spinal extension exercises prevent natural progression of kyphosis. *Osteoporosis Int* 2009 20: 481–9.
8. Katzmann W, Sellmeyer DE, Stewart AL, et al. Changes in flexed posture, musculoskeletal impairments, and physical performance after group exercise in community-dwelling older women. *Arch Phys Med Rehabil* 2007; 88: 192–9.
9. Pawlowsky S, Hamel KA, Katzman WB, et al. Stability of kyphosis, strength, and physical performance gains 1 year after a group exercise program in community-dwelling hyperkyphotic older women. *Arch Phys Med Rehabil* 2009; 90: 358–61.
10. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, et al. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 177–86.
11. Pfeifer M. Die Rückenorthesen Spinomed und Spinomed active verbessern Körperhaltung, Muskelkraft und Lebensqualität bei Frauen mit Osteoporose: Eine prospektive und randomisierte Studie. *Osteologie* 2005, Basel.

Knochenstruktur bei Rachitis: Analyse von historischem Knochenmaterial mittels „High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography“

R. Mukaddam¹, J. Deutschmann¹, J. Patsch^{1,2}, S. Mukaddam¹, F. Kainberger², B. Patzak³, M. Pretterklieber⁴, P. Pietschmann¹
¹Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung; ²Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie; ⁴Institut für Anatomie, Medizinische Universität Wien; ³Pathologisch-Anatomisches Bundesmuseum Wien, Österreich

Hintergrund Die Rachitis ist eine skeletale Kinderkrankheit, welche sich im Erwachsenenalter als Osteomalazie manifestiert. Aufgrund eines Vitamin-D-Mangels oder anderer Ursachen kommt es zu einer gestörten Mineralisation des Knochens. Da die Erkrankung heute in unseren Breiten relativ selten geworden ist, war es das Ziel der vorliegenden Arbeit, aufgrund von historischem Skelettmaterial die Knochenstruktur bei Rachitis zu untersuchen.

Material und Methode Es wurden 9 Knochenpräparate des Femurs im Alter zwischen einem und 25 Jahren aus dem Pathologisch-Anatomischen Bundesmuseum in Wien gemessen. Zur Kontrolle standen uns 9 weitere Knochen aus dem Anatomischen Institut Wien zur Verfügung. Für die Strukturanalyse wurde ein HR-pQCT (XtremeCT, Scanco Medical) mit einer Auflösung von 82 µm verwendet, mit dem neben der Knochendichte eine quantitative Strukturanalyse erstellt wurde. Durch die 3-dimensionale hochauflösende Bildqualität des XtremeCT war es uns möglich, die Dicke und Anzahl der Trabekel sowie deren Abstände voneinander zu vermessen. Bei dieser Analyse wurden pathologisch veränderte Regionen der Femora mit gesunden Kontrollknochen verglichen. Außerdem wurden die Knochen mit dem herkömmlichen CT (Siemens) gemessen.

Ergebnisse Bei den Rachitispräparaten war die Trabekelanzahl tendenziell erhöht. Die Trabekeldicke, die trabekuläre sowie die kortikale Knochendichte waren statistisch signifikant vermindert. Die Trabekelabstände waren in den rachitischen gegenüber den Kontrollknochen zwar nicht statistisch signifikant unterschiedlich, im Vergleich mit Normwerten aus der Literatur jedoch bei Rachitis erhöht.

Conclusio Die Erkenntnisse der signifikanten Verminderung der Trabekeldicke und der trabekulären Knochendichte mit den Mes-

sungen des HR-pQCT könnten für die weitere Erforschung der Rachitis von Bedeutung sein.

Diese Arbeit wurde im Rahmen des Research Network Osteology Vienna durchgeführt.

Knochenstruktur bei Morbus Paget: Analyse von historischem Knochenmaterial mittels „High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography“

S. Mukaddam¹, J. Deutschmann¹, J. Patsch^{1,2}, R. Mukaddam¹, F. Kainberger², B. Patzak³, M. Pretterklieber⁴, P. Pietschmann¹
¹Institut für Pathophysiologie und Allergieforschung; ²Klinische Abteilung für Neuroradiologie und Muskuloskeletale Radiologie; ⁴Institut für Anatomie, Medizinische Universität Wien; ³Pathologisch-Anatomisches Bundesmuseum Wien, Österreich

Hintergrund Beim Morbus Paget, welcher auch als Osteodystrophia deformans bezeichnet wird, handelt es sich um eine lokalisierte Knochenkrankung mit erhöhtem Knochenstoffwechsel. Durch den meist deutlich gesteigerten Knochenumbau ist die Knochenqualität vermindert. Ziel der Studie war es, die Knochenarchitektur bei Morbus Paget im Vergleich zu gesunden Knochen zu untersuchen.

Material und Methoden Zur Untersuchung der Knochenarchitektur wurden 8 gesunde Tibiae aus dem Anatomischen Institut (Medizinische Universität Wien) und 8 Tibiae mit der Diagnose Morbus Paget aus dem Pathologisch-Anatomischen Bundesmuseum (Wien) mittels „High Resolution peripheral Quantitative Computed Tomography (HR-pQCT, XtremeCT; Scanco Medical, Schweiz) untersucht. Durch diese Methode können wichtige Strukturparameter wie die Anzahl, Dicke und Abstände der Trabekel sowie die Dicke der Kortikalis analysiert werden.

Ergebnisse Die statistische Prüfung ergab keine signifikanten Unterschiede der Parameter „Trabecular Number“, „Trabecular Thickness“ und „Trabecular Separation“; allerdings fand sich bei Morbus Paget eine tendenziell höhere Trabekeldicke. Bei den vom Morbus Paget befallenen Knochen war die Kortikalisdicke signifikant höher als bei den Kontrollknochen.

Conclusio Die HR-pQCT stellt eine viel versprechende Methode zur Analyse der Knochenstruktur von historischem Skelettmaterial mit metabolischen Knochenkrankungen dar.

Diese Arbeit wurde im Rahmen des Research Network Osteology Vienna durchgeführt.

Effect of Odanacatib on Bone Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Women with Low Bone Mineral Density: Year-4 Results

H. Resch¹, H. Bone², J. Eisman³, D. Hosking⁴, B. Langdahl⁵, I. Reid⁶, N. Binkley⁷, J. R. Portales⁸, R. Petrovic⁹, C. Hustad¹⁰, C. DaSilva¹⁰, A. Santora¹⁰, A. Lombardi¹⁰

¹St. Vincent Hospital, Vienna, Austria; ²Michigan Bone and Mineral Center, Detroit, Michigan, USA; ³Garvan Institute of Medical Research, St Vincent’s Hospital, University of New South Wales, Sydney, Australia; ⁴Nottingham City Hospital, Nottingham, United Kingdom; ⁵Department of Endocrinology, Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark; ⁶University of Auckland, Auckland, New Zealand; ⁷Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile; ⁸Department of Endocrinology, School of Medicine, Osteoporosis Clinical Center and Research Program and Institute on Aging, University of Wisconsin, Madison, Wisconsin, USA; ⁹Merck Research Laboratories, Brussels, Belgium; ¹⁰Merck Research Laboratories, Rahway, New Jersey, USA

The selective cathepsin-K inhibitor odanacatib (ODN) reduced bone resorption markers and progressively increased bone mineral density (BMD) during 3 years of treatment in a Phase 2b study. This study was extended for 2 additional years to further assess ODN efficacy and long-term safety.

In the 2-year base study, postmenopausal women with BMD T-scores between -2.0 and -3.5 at the lumbar spine, femoral neck, trochanter or total hip received placebo or ODN at 3, 10, 25 or 50 mg weekly. In year 3, participants were re-randomized to ODN 50 mg weekly or placebo. In years 4/5, women who received placebo or 3 mg ODN in years 1/2 and placebo in year 3 were switched to 50 mg ODN for years 4/5; all others continued with their year-3 regimen. 141 women entered the extension, and 133 completed 4 years. Endpoints were BMD at the lumbar spine (primary), total hip and hip subregions, and 1/3 radius; levels of biochemical bone turnover markers; and assessments of safety.

Overall, 100 women received 50 mg ODN during year 4 and 41 received placebo. Continuous treatment with 50 mg ODN for 4 years induced significant BMD increases from baseline at the spine (10.7 %), total hip (8.3 %), femoral neck (8.9 %), and trochanter (10.3 %) and maintained BMD (-0.1 %) at the 1/3 radius; BMD changes from year 3 were 2.8 % (spine), 2.5 % (total hip), 3.9 % (femoral neck), and 2.9 % (trochanter). Serum CTx remained low at year 4 (-41 %), whereas BSAP was relatively unchanged (-2 %) from baseline. Women who received active treatment for 2 years and switched to placebo for 2 years experienced bone loss, with BMD near baseline for most sites and decreased by 4.5 % at the 1/3 radius at the end of year 4. Levels of bone turnover markers in women who discontinued active treatment after 2 years rose in the first month off-treatment, but all levels returned to baseline by the end of year 4. ODN was generally well tolerated.

In summary, 4 years of ODN treatment increased lumbar spine and hip BMD and was generally well tolerated in postmenopausal women with low bone mass. Bone formation markers remained relatively unaffected. Discontinuation of ODN after 2 years of treatment was promptly followed by resolution of effects on bone turnover and density such that BMD and bone biomarker levels at year 4 were at or near baseline.

Relationship between the Presence of Microcracks and Osteoclast Activity In Vitro

M. Rumpler

Ludwig-Boltzmann-Institute of Osteology, Hanusch Hospital of WGKK and AUVA Trauma Center, Vienna, Austria

Microcracks arise in bone as a result of physiological loading and their accumulation is supposed to increase bone fragility. Therefore the body has developed repair mechanisms to remove them, which is suggested to happen in a process called targeted bone remodelling.

In this study we examine the role of human osteoclasts in this process focusing on their potential to sense the presence of microcracks, since toposensitivity is a big issue for other cell types, e.g. osteoblasts. We investigated the direct relationship between osteoclast resorption and microcrack position in an *in vitro* system. The results clearly demonstrate that osteoclasts are able to resorb dentin but their resorption process is definitively not influenced by the presence of microcracks or micro-scratches in the mineralized tissue specimen – neither resorption initialization nor resorption progression – as verified by quantitative as well as qualitative data analyses. This means that – at least in our *in vitro* assay – osteoclasts are not sensing the physical appearance of microcracks due to missing toposensitivity. Thus, it is very likely that osteoclasts need to be embedded in a signalling network of other cells in order to contribute to targeted bone remodelling, but based on our data, we can exclude that toposensitivity of osteoclasts does this job.

Frakturanamnese bei Patienten mit osteoporotischer Refraktur

E. Sampl, A. Fahrleitner-Pammer

Klinische Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel, Medizinische Universität Graz, Österreich

Hintergrund Eine vertebrale wie auch non-vertebrale Fraktur stellt sowohl bei Frauen als auch bei Männern einen der stärksten unabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten von Refrakturen dar.

Methoden Im Rahmen des Fracture-Liaison-Dienstes (FLD) wurden an den unfallchirurgischen Abteilungen in der Steiermark von Oktober 2009 bis Juli 2010 584 Patienten mit einer osteoporotischen Fraktur erfasst. Anhand der elektronischen Krankengeschichte sowie der Anamnese wurden bei diesen Patienten die Vorerkrankungen – insbesondere das Auftreten von osteoporotischen Frakturen – erhoben.

Ergebnisse Von den 584 Patienten waren 480 (82 %) weiblich und 104 (18 %) männlich. Das mittlere Patientenalter betrug $79 \pm 7,9$ Jahre. Mehr als die Hälfte der Patienten (56 %) hatte zumindest eine Vorfaktur in der Anamnese. Bei 27 % ($n = 156$) handelte es sich beim aktuellen Aufenthalt bereits um die mindestens dritte Fraktur. In der männlichen Studienpopulation war der Anteil an Patienten mit einer vorbestehenden Fraktur mit 37 % im Vergleich zu 61 % (Frauen) signifikant niedriger ($p = 0,000$). Kein Zusammenhang zeigte sich zwischen dem Patientenalter und dem Vorliegen einer prävalenten Fraktur. In unserem Studienkollektiv gab es 598 Vorfakturen (148 Wirbelkörper, 133 Radius, 56 Humerus, 50 Rippe, 47 Schenkelhals, 42 Knöchel, 37 Becken, 21 peritrochantär, 64 sonstige). Der Anteil an Patienten mit prävalenten Frakturen war im Kollektiv mit hüftgelenksnahen Frakturen im Vergleich zu den übrigen Lokalisationen (Radius, Humerus, Wirbelkörper) mit 52 % vs. 64 % signifikant geringer ($p = 0,011$).

Schlussfolgerung Die hohe Refrakturnrate in unserem Patientenkollektiv unterstreicht die Dringlichkeit, Patienten nach einer Fraktur eine Osteoporoseabklärung bzw. -therapie zukommen zu lassen.

Influences on Murine Osteoclast Formation and their Automated Detection by a Novel Image Analysis Software

M. Schepelmann¹, A. Heindl^{1,2}, A. Seewald², A. Nussbaumer^{1,3}, M. Pilz^{1,4}, G. Bises¹, M. Svoboda¹, R. Rogojanu^{1,5}, P. Pietschmann¹, I. Ellinger¹, T. Thalhammer¹

¹Department of Pathophysiology and Allergy Research; ³Institute of Specific Prophylaxis and Tropical Medicine, Center for Pathophysiology, Immunology and Infectiology; ⁴Clinic of Orthopedics, Medical University of Vienna; ²Seewald Solutions, Vienna; ⁵TissueGnostics GmbH, Vienna, Austria

Multinucleated, bone resorbing osteoclasts develop from hemopoietic cells of the monocyte-macrophage lineage. Although osteoclasts share many characteristics with monocyte-macrophage precursors (e.g. calcitonin receptor), there are differences in the expression of surface antigens (e.g. macrophage antigen F4/80) that unambiguously distinguish these 2 cell types. To establish an automated image analysis system for the quantitative evaluation of multinucleated cells in culture, osteoclast-like cells (OCL) were cultured from mouse bone marrow in a medium containing RANKL (receptor activator of nuclear factor κ B) and M-CSF (macrophage colony stimulating factor) for 7 days. These conditions enable a reproducible *in vitro* development of OCLs among other bone marrow-derived cells suitable for further analysis on the TissueFAXS automated epifluorescence microscope (TissueGnostics GmbH, Austria). OCLs (3 or more nuclei) are identified and made visible by antibodies against the calcitonin receptor and microtubuli. An antibody directed against F4/80 macrophage marker allows discrimination of precursor cells from mature OCLs. The novel quantitative *in silico* method currently in development allows quantification of OCLs among other cells in the same culture, using state-of-the-art image and machine-learning technologies. The implemented classification criteria in this system provide an automated quantification that models the knowledge of different domain experts and it leads to reproducible and observer-independent results. With this system, we currently assess growth of OCLs influenced either by the hormone melatonin – previously show to prevent osteoporosis in ovariectomized rats –, or by 2 polyphenols from grapes, piceatannol and resveratrol. Preliminary results indicate that OCL-formation is almost completely abolished by physiological doses of melatonin (nM). Both polyphenols inhibit growth of OCLs and its precursor cells at μ M concentrations. Because melatonin and plant polyphenols are widely ap-

plied as over-the-counter drugs, this is of special interest especially for elderly persons who are often affected by osteoporosis.

Supported by the FFG Bridge-Project [818094].

Vitamin D: Rescue for Many, Threat for Some?

C. Schnedl¹, A. Fahrleitner-Pammer¹, H. P. Dimai¹, G. Schilcher², K. Amrein¹

¹Division of Endocrinology and Metabolism; ²Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Medical University of Graz, Austria

Introduction Despite the high prevalence of vitamin D deficiency and epidemiological associations with cardiovascular and autoimmune diseases, cancer, tuberculosis and even mortality [1], the risk of hypercalcaemia induced by vitamin D supplementation under certain conditions should not be neglected.

Case Report We report a case of calcitriol-mediated hypercalcaemia in an apparently healthy individual. A 26-year-old obese woman with a BMI of 48.4 kg/m² was transferred to the endocrinology outpatient clinic for evaluation of metabolic syndrome prior to bariatric surgery. Severe vitamin D deficiency was noted and the patient received an oral loading dose of 180,000 IU of cholecalciferol followed by 2,000 IU daily.

Six weeks later, the patient presented at the nephrology outpatient clinic with asymptomatic hypercalcaemia and hypercalciuria. Laboratory testing demonstrated an increased 1,25(OH)₂D and suppressed parathyroid hormone level (Table 4).

In the ensuing work-up, stage I sarcoidosis was diagnosed by chest X-ray. High angiotensin converting enzyme (176.7 U/l [20–70]) and cytologic samples from bronchoscopy with typical histopathologic findings confirmed the diagnosis of sarcoidosis. Five weeks after withdrawal of oral cholecalciferol, calcium levels had normalised (Table 4).

Discussion Vitamin D deficiency has a high prevalence, especially in obese individuals [2] but also in patients with respiratory insufficiency [3–4]. Although vitamin D supplementation has a low-risk profile and a broad therapeutic window, we suggest that the wide spread use of vitamin D should be questioned. There are currently no large prospective randomized controlled trials that show a beneficial effect in healthy individuals. Calcitriol-induced hypercalcaemia can occur in sarcoidosis when macrophages are challenged with sudden availability of the substrate 25(OH)D due to the 1- α -hydroxylase activity in the lung [4].

We think it is important to carefully weigh the risk/benefit-ratio and consider the risk of hypercalcaemia in apparently healthy patients on vitamin D therapy. Therefore, calcium levels should be checked under vitamin D supplementation as hypercalcaemia very likely is asymptomatic.

References:

- Adams JS, Hewison M. Update in vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 471–8.
- McGill AT, Stewart JM, Lithander FE, et al. Relationships of low serum vitamin D3 with anthropometry and markers of the metabolic syndrome and diabetes in overweight and obesity. *Nutr J* 2008; 7: 4.
- Kunisaki KM, Niewoehner DE, Singh RJ, et al. Vitamin D status and longitudinal lung function decline in the lung health study. *Eur Respir J* 2010 [Epub ahead of print].
- Burke RR, Rybicki BA, Rao DS. Calcium and vitamin d in sarcoidosis: how to assess and manage. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31: 474–84.

Table 4: C. Schnedl et al. Blood values.

	Normal Range	March 10	May 10	June 10
Serum calcium, mmol/l	2.2–2.65	2.23	3.12	2.44
Urinary calcium, mmol/24 hrs	< 8	na	16.25	na
25(OH)D, ng/ml	> 30	11.7	na	59.1
1,25(OH) ₂ D, pmol/l	39–193	70	409	242
PTH, pg/ml	15–65	50.7	5.6	8.3

25(OH)D = 25-Hydroxyvitamin D-level, 1,25(OH)₂D = 1,25-Dihydroxyvitamin D-level, PTH = parathyroid hormone, na = not available

The Skeleton and the Cellular Immune System of Multiparous Sows are Protected from Effects of Ovariectomy and Calcium Deprivation

W. Sipos¹, E. Kralicek¹, M. Rauner², C. Duvigneau³, H. L. Worliczek⁴, D. Schamall⁵, R. Hartl³, I. Sommerfeld-Stur⁶, E. Dall'Ara⁷, P. Varga⁷, H. Resch⁸, P. Zysset⁷, P. Pietschmann⁵

¹Clinic for Swine; ³Institute of Medical Chemistry; ⁴Institute of Parasitology; ⁶Institute of Animal Breeding and Genetics, University of Veterinary Medicine Vienna, Austria; ²Department of Medicine III, Technical University of Dresden, Germany; ⁵Institute of Pathophysiology, Medical University Vienna; ⁷Institute of Lightweight Design and Structural Biomechanics, Technical University of Vienna; ⁸II. Medical Department, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern, Vienna, Austria

Background Research in osteoporosis, which is a complex systemic disease, demands suitable large animal models. For this purpose, sheep as well as pigs have been utilized. In pigs, most research has been done in growing minipigs, which probably are not ideal models for postmenopausal osteoporosis. Therefore, our aim was to analyse the effects of ovariectomy (OVX) and calcium deprivation on multiparous Large White sows to evaluate the feasibility of this presumptive osteoporosis model.

Material and Methods 32 animals were randomly assigned to 4 groups in a cross design with OVX vs Sham and physiological calcium supplementation (0.75 % calcium) vs dietary calcium deprivation (0.3 % calcium). The observation period was 10 months with blood sampling every 2 months for hematological and FACS analyses of leucocyte subpopulations, cytokine mRNA expression profile analyses by real-time PCR, and biochemical bone marker measurements by ELISA. At termination of the experiment animals were sacrificed. Samples of trabecular bone of distal radius, proximal tibia, and sixth lumbar vertebra were subjected to μ CT imaging and ashed afterwards. DXA scans of the proximal femora were performed with prepared bones being placed in a water bath for mimicking soft tissue.

Results Analyses of bone marker and cytokine profile kinetics as well as distribution of leucocyte subpopulations revealed no meaningful trends over the course of the experiment in general or differences between the 4 groups, but serum marker titers or numbers of cell subpopulations only slightly undulated from one time point of investigation to the next and thus gave no evidence of any OVX- or calcium shortage-induced change in bone metabolism or immune status. Also, the morphometrical and densitometrical analyses showed no evidence of any impact of OVX or calcium deprivation on bone microstructure or density.

Conclusion In conclusion the skeleton of adult conventional sows is protected from effects of OVX and calcium deprivation. Hence, these animals do not appear to be a suitable model for investigations concerning postmenopausal osteoporosis but could be used to identify factors that protect bone from calcium or estrogen deficiency. Moreover, this study additionally provides valuable information about yet unknown physiological data on bone metabolism and cellular immune parameters in adult sows.

Supported by Austrian Science Fund, Project No. 20337

Homocysteins doppelte Rolle in der Behinderung der Bildung einer stabilen Knochenmatrix

R. Thaler, M. Agsten, S. Spitzer, E. P. Paschalis, H. Karlic, K. Klaushofer, F. Varga

Ludwig-Boltzmann-Institut für Osteologie am Hanusch-Krankenhaus der WGKK und AUVA Trauma Center Meidling, 4. Medizinische Abteilung, Hanusch-Krankenhaus, Wien, Österreich

Homocysteinämie ist eine Stoffwechselstörung, welche mit einem erhöhten Risiko für arteriosklerotische und thromboembolische Erkrankungen, aber auch mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko in Verbindung gebracht wird. Die Rolle der Interleukine in der Entstehung dieser Erkrankungen wird in der Literatur intensiv diskutiert. Die Aktivität des Enzyms Lysyloxidase (Lox), welches die

Quervernetzung von Kollagen und Elastin katalysiert und dadurch für die Bildung einer stabilen extrazellulären Knochenmatrix (ECM) verantwortlich ist, wird durch Homocystein (Hcys) inhibiert. Wie wir kürzlich zeigen konnten, behindert Hcys die Kollagenquervernetzungen nicht nur durch Inhibieren der Lox-Aktivität, sondern auch, indem es die Expression dieses Enzyms verringert. Die vorliegende Arbeit untersucht den Mechanismus, der für die Hcys-abhängige Unterdrückung der Lox-Genexpression verantwortlich ist.

MC3T3-E1 Präosteoblasten wurden kultiviert, mit unterschiedlichen Hcys-Konzentrationen und Inhibitoren für Proteinkinase und DNA-Methylierung behandelt. Nach 3, 7 und 14 Kulturtagen wurde die mRNA extrahiert, die genomweite Genexpression mittels „Gene-Chip“ untersucht und mittels qRT-PCR überprüft. Weiters wurden Proteine isoliert und deren Expression mittels Immunoblots oder ELISA analysiert. Die Regulation der Expression von Dnmt1 durch Fli1 wurde mittels Chromatin-Immunoprecipitation und durch Reportergenkonstrukte nachgewiesen. Der Methylierungszustand des Lox-Promotors wurde mittels Methylcytosin-Immunoprecipitation und anschließender qRT-PCR bestimmt.

Die Auswertung von Gene-Arrays, qRT-PCRs ELISA und Western Blots ergab eine Hcys-abhängige Stimulierung von Interleukin- (IL-) 6 und von Genen des IL-6/JAK2- (Janus Kinase 2-) Signalwegs in präosteoblastären MC3T3-E1-Zellen. Weiters wurde eine positive Regulierung von Genen, die für die epigenetische DNA-Methylierung (DNA- [cytosine-5-] methyltransferases [Dnmts] und Helicase lymphoid-specific [Hells]) verantwortlich sind, beobachtet. Eine über Hcys, IL-6 und JAK2 verlaufende Stimulierung des Transkriptionsfaktors Fli1 (Friend leukemia virus integration 1) war für den Anstieg der Dnmt1-Expression verantwortlich.

DNA-Methylierungsanalysen des Lox-Promotors ergaben eine erhöhte DNA-Methylierung in Hcys-behandelten MC3T3-E1-Zellen. Die erhöhte DNA-Methylierung war für die Repression der Expression von Lox durch Hcys verantwortlich. Die Inhibierung des IL-6/JAK2-Signalwegs oder der DNA-Methylierung hob die Hcys-bedingte Repression der Lox-Expression wieder auf.

In dieser Arbeit zeigen wir, dass Hcys die Expression von IL-6, das bekannterweise den Knochenstoffwechsel via Osteoklasten beeinflusst, in Osteoblasten stimuliert. Weiters unterdrückt Hcys via IL-6, JAK2, Fli1 und Dnmt1 die Expression von Lox durch epigenetische DNA-Methylierung. Ein neuer Aspekt stellt dar, wie Hcys die Ausbildung einer stabilen Knochenmatrix vermindert und die Bedeutung epigenetischer Prozesse in der Knochenentwicklung unterstreicht.

Assessment of Cartilage Contact Forces Acting on the Scaphoid Using a Finite Element Model

P. Varga¹, P. Schefzig², E. Unger², P. K. Zysset¹, W. Mayr², A. Klostermann², J. Erhart³

¹Institute of Lightweight Design and Structural Biomechanics, Vienna University of Technology; ²Center of Biomedical Engineering and Physics; ³Department of Trauma Surgery, Medical University of Vienna, Austria

Introduction The scaphoid is the most frequently fractured carpal bone. Besides causing problems in wrist stability and mechanical function, a dislocated scaphoid fracture may interrupt blood supply which can lead to necrosis of the proximal fragment. Treatment of severe scaphoid fractures includes various screws and fixation de-

vices, stiffness of which influences the process of bone healing. Therefore it is essential to know the interfragmentary forces and moments acting on the fractured scaphoid and that the screw has to withstand. The aim of this study was to evaluate the forces acting on the intact scaphoid bone in various wrist positions using a finite element model.

Materials and Methods A human cadaver forearm was prepared and scanned with HR-pQCT (XtremeCT, Scanco Medical AG) in 7 distinct wrist positions while simulating muscle forces with weights attached to 7 muscle groups. The specimen was then dissected and the individual wrist bones were scanned in air using a microCT instrument (microCT40, Scanco Medical AG) to acquire the detailed spatial geometry of the articular cartilage. These images were registered to the HR-pQCT scans using rigid image registration and three-dimensional finite element meshes of the cartilage layers were created. Contact analysis was performed to resolve the stresses occurring in the cartilage by enforcing kinematics of the rigid bones. These stresses were integrated over the contact areas corresponding to the distinct bones to calculate the contact forces acting on the scaphoid.

Results The magnitudes of the computed forces acting on the scaphoid are summarized in table 5.

Discussion The magnitude of the contact pressures assessed in this work compared with a previous study [1]. The positions of the carpal bones in different positions of the wrist were identified with very high accuracy (~0.1 mm). This information may contribute to the understanding of carpal kinematics. The main limitation of this study is that only one forearm was included and therefore the results cannot be extrapolated to a larger population. Furthermore, inclusion of the ligament forces is currently in progress and will provide the forces and moments applied on the intact scaphoid for the various wrist positions. These will finally allow for the calculation of inter-fragmentary forces and moments for different osteotomy configurations simulating various fracture cases and will provide the basis of evaluating existing fixation techniques as well as designing new ones.

References:

1. Ezquerro F, Jiménez S, Pérez A, et al. The influence of wire positioning upon the initial stability of scaphoid fractures fixed using Kirschner wires A finite element study. *Med Eng Phys* 2007; 29: 652–60.

The Predictive Value of OPG Levels for Coronary Artery Disease in Patients Awaiting Liver Transplantation

D. Wagner¹, K. Amrein², W. Karl², H. P. Dimai², D. Kniepeiss¹, F. Iberer¹, K. H. Tscheliessnigg¹, T. Pieber², A. Fahrleitner-Pammer²

¹Department of Surgery, Division of Transplantation; ²Department of Internal Medicine, Division for Endocrinology and Metabolism, Medical University of Graz, Austria

Introduction Coronary artery disease (CAD) is common in patients awaiting liver transplantation (LTX) and it has derived as a limiting factor for patient survival thereafter. CAD is routinely assessed through angiography and cardiac CT in this patient cohort. Predictive parameters for CAD are lacking in these patients. OPG has recently been proposed as predictor for CAD.

Table 5: P. Varga et al. Cartilage contact forces (in N) from the neighbouring bones acting on the scaphoid in different positions of the wrist.

	Neutral	Tot_ext	Part_ext	Tot_flex	Part_flex	Uln_dev	Rad_dev	Neutr_unload
Radius	7.20	25.09	12.80	18.23	17.02	0.00	12.91	2.23
Lunate	0.00	11.76	6.66	20.83	5.15	0.00	13.50	0.12
Capitate	13.91	12.65	9.91	16.16	16.12	16.54	20.44	16.11
Trapeziod	0.00	0.08	0.00	0.00	0.00	0.00	0.20	0.00
Trapezium	2.40	5.34	2.24	11.84	11.55	0.00	11.89	0.97

Tot_ext = total extension, Part_ext = partial extension, Tot_flex = total flexion, Part_flex = partial flexion, Uln_dev = ulnar deviation, Rad_dev = radial deviation, Neutr_unload = neutral, unloaded

Aim of this study was to evaluate OPG as marker for CAD in patients awaiting liver transplantation. The presented study was approved by the ethics committee of the Medical University of Graz.

Patients and Methods 95 patients were included into the present study. Blood samples were obtained after an overnight fast. Laboratory analysis included routine parameters for liver and kidney function, NT-proBNP, OPG and bone resorption and formation markers. CAD was diagnosed through cardiac computed tomography and angiography. Patients were divided into 2 groups according to their cardiac state. OPG, RANKL and NT-pro BNP were compared in these 2 groups.

Results 78 % of the patients presented with CAD, 76 % had elevated OPG levels, NT-proBNP was elevated in 89 % of the patients. Median OPG level was 6.1 pmol/L (2.3–11.5), median NT-proBNP was 211 pg/mL (114–435). χ^2 test showed a significant ($p = 0.005$) correlation between patients with CAD and those with elevated OPG levels. No correlation ($p = 0.242$) between elevated NT-proBNP levels and the occurrence of CAD was evident. OPG levels were significantly higher ($p = 0.03$) in the group of CAD patients as compared to those patients without radiologic or angiographic evidence for CAD (7.4 vs 2.1 pmol/L), whereas NT-proBNP levels were elevated in both groups ($p = 0.152$; 278 vs 289 pg/mL).

Discussion OPG correlated well with the occurrence of CAD in this patient cohort. Elevated OPG levels might contribute to the development of CAD in patients suffering from end stage liver diseases and has to be investigated further. However OPG showed a better prediction for CAD in these patients than established parameters.

Combination Therapy with Ibandronate and Calcitriol is Effective in Patients Following Liver Transplantation (LTX): A Three-year Prospective Controlled Study

D. Wagner¹, H. Dobnig², H. P. Dimai², B. M. Obermayer-Pietsch², K. Amrein², D. Kniepeiss¹, F. Iberer¹, K. H. Tscheliessnigg¹, A. Fahrleitner-Pammer²

¹Department of Surgery, Division for Transplantation; ²Department for Endocrinology and Metabolism, Medical University Graz, Austria

Introduction Transplantation bone disease is a well-known complication in patients after organ transplantation. Aim of this 3-year study was to investigate the influence of a combination therapy of iv. ibandronate and calcitriol on bone metabolism, bone mineral density and fracture status in patients following liver transplantation (LTX).

Patients and Methods 30 osteoporosis patients at least one year after LTX were assigned to the treatment group (IBN), 24 patients served as a control cohort (CTR). IBN patients received quarterly 2 mg ibandronate and daily 0.25–1.5 µg calcitriol. Control patients received daily 1200 mg calcium and 800 IU vitamin D. Laboratory analysis and dual energy absorptiometry (DXA) of the left hip were performed at baseline and every year. All participants underwent an X-ray of the spine at baseline and at study end.

Results The IBN group showed favourable changes in bone metabolism, a significant increase in BMD and a lower fracture incidence than the CTR group.

At baseline, 57 % in the IBN group had vertebral fractures and at study end 7 % had sustained new vertebral fractures. However at study end, in the control group, 23 % had radiological evidence of new vertebral fractures, even though, none had had one at study start.

Conclusion These results clearly indicate that osteoporosis remains an important issue in transplantation aftercare beyond the first 12 months. Antiresorptive treatment following LTX should be considered following transplantation. Because TX patients even with normal BMD are at high fracture risk, they might benefit from antiresorptive treatment.

Anorexia nervosa und Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel

J. Wild, H. Resch

II. Medizinische Abteilung für Osteoporose und Rheumatologie, Krankenhaus Barmherzige Schwestern Wien, Österreich

Einleitung Anorexia nervosa (AN) ist eine psychiatrische Erkrankung, die oftmals zu Osteopenie oder Osteoporose führt. Die Ursache des Knochenverlusts ist unklar und eine multifaktorielle Genese wird vermutet. In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen der AN auf den Knochenstoffwechsel, ein möglicher Effekt der Muskelmasse auf die Knochendichte und Hüftgeometrie sowie mögliche Unterschiede der beiden Subgruppen (restricting und binge/purging-Typ) untersucht.

Methoden Es wurden bei 20 Patientinnen mit AN (22,9 ± 4,3 Jahre) sowie bei 20 altersvergleichbaren gesunden Probandinnen die Knochendichte, Hüftgeometrie und „body composition“ mittels „Dual X-Ray Absorptiometry“ (DXA) gemessen sowie eine Analyse der Knochenstoffwechselfparameter und ein hormoneller Status durchgeführt.

Ergebnisse Die Knochendichte konnte an der Wirbelsäule (L1-L4, AN, 0,99 ± 0,14 g/cm² vs. Kontrollgruppe [KG], 1,20 ± 0,12 g/cm²; $p < 0,0001$) und an der gesamten Hüfte (AN, 0,86 ± 0,13 g/cm² vs. KG, 1,06 ± 0,11 g/cm²; $p < 0,0001$) mit signifikant verminderten Werten gemessen werden. CTX als Knochenresorptionsparameter waren gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erhöht (AN, 0,72 ± 0,40 ng/ml vs. KG, 0,38 ± 0,13 ng/ml; $p = 0,003$), während sich die Knochenformationsparameter (AN, 44,69 ± 30,81 µg/l vs. KG, 40,39 ± 17,93 µg/l) nicht unterschieden. Signifikant verminderte Östradiolspiegel (AN, 16,99 ± 14,09 pg/ml vs. KG, 34,05 ± 27,92 pg/ml; $p = 0,038$) sowie signifikant erhöhte Sammelharn-Kortisolwerte (AN, 71,23 ± 89,56 pg/ml vs. KG, 27,15 ± 18,14; $p = 0,017$) konnten in der AN-Gruppe gemessen werden. Im Vergleich der beiden AN-Subgruppen konnte Prokollagen-1 als einziger signifikant erhöhter Parameter (restr, 29,45 ± 25,34 µg/l vs. binge/purg, 59,94 ± 29,08 µg/l; $p = 0,019$) der binge/purging im Vergleich zur Restricting-Gruppe bestimmt werden. Die Hüftgeometrie ergab in der AN-Gruppe signifikant verminderte Werte der „cross sectional area“ (CSA) (AN, 126,30 ± 18,47 mm² vs. KG, 155,10 ± 27,75 mm², $p = 0,001$) im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Conclusion Eine verminderte Knochendichte sowie ein erhöhter Knochenumsatz mit Uncoupling von Knochenformation und Resorption konnten in der AN-Gruppe nachgewiesen werden – möglicherweise steht dies mit dem erhöhten Kortisolspiegel in Zusammenhang. Des Weiteren fanden sich eine signifikant verminderte Muskelmasse und CSA. Die fehlenden Korrelationen zwischen Muskelmasse und Knochendichte und Hüftgeometrie bei AN, nicht aber in der Kontrollgruppe, lassen sich am ehesten durch die unterschiedlichen Auswirkungen der Stoffwechselfprozesse auf Knochen und Muskelmasse bei Patientinnen mit AN erklären. In den beiden Subgruppen konnten – abgesehen von einer signifikanten Erhöhung des Prokollagens-1 in der binge/purging-Gruppe – keine Unterschiede ermittelt werden.

Changes of Bone Metabolism in Eating Disorders

J. Wild, P. Weiss, H. Resch

Medical Department II, Krankenhaus Barmherzige Schwestern (St. Vincent Hospital), Academic Teaching Hospital of the Medical University Vienna, Austria

Introduction Anorexia nervosa (AN) is a psychiatric disorder and often associated with osteopenia or osteoporosis. The reason for bone loss in AN is still unknown but a multifactorial genesis is suspected. The purpose of this study was to understand the mechanisms involved in bone loss in AN, to investigate the influence of lean mass on bone mineral density and hip geometry and to describe differences between the 2 AN subgroups, AN of the restricting and AN of the binge/purging type.

Methods We prospectively measured bone mineral density, body composition and hip geometry by dual x-ray absorptiometry, as well as

bone metabolism markers and hormonal status in 20 women with AN (mean \pm SD, 22.9 \pm 4.3 yrs) and 20 healthy age-matched controls.

Results Bone mineral density was significantly reduced at the spine (AN, 0.99 \pm 0.14 g/cm² vs. control, 1.20 \pm 0.12 g/cm²; $p < 0.0001$) and hip (AN, 0.86 \pm 0.13 g/cm² vs. control, 1.06 \pm 0.11 g/cm²; $p < 0.0001$) in all patients with AN compared with the controls. AN patients had increased rates of bone resorption (AN, 0.72 \pm 0.40 ng/ml vs. control, 0.38 \pm 0.13 ng/ml; $p = 0.003$) but normal bone formation markers (AN, 44.69 \pm 30.81 μ g/l vs. control, 40.39 \pm 17.93 μ g/l). Significantly reduced estradiol levels (AN, 16.99 \pm 14.09 pg/ml vs. controls 34.05 \pm 27.92 pg/ml; $p = 0.038$) and significantly increased 24 hour urinary cortisol levels (AN, 71.23 \pm 89.56 pg/ml vs. control, 27.15 \pm 18.14; $p = 0.017$) were measured in patients with AN. Increased procollagen 1 (AN-restr, 29.45 \pm 25.34 μ g/l vs. AN binge/purg, 59.94 \pm 29.08 μ g/l; $p = 0.019$) in the

binge/purging group was the only significant difference between the subgroups of AN. Hip geometry especially cross sectional area is significantly reduced in AN patients compared to controls (AN, 126.30 \pm 18.47 mm² vs. controls, 155.10 \pm 27.75 mm², $p = 0.001$).

Conclusio Bone mineral density is significantly reduced in patients with AN. Increased bone metabolism and uncoupling of bone formation and resorption, which could be due to elevated cortisol levels, were noted. Reduced lean mass and CSA as well as a lack of correlation between lean mass and bone mineral density and lean mass and hip geometry were shown in patients with AN. These results suggest different effects of metabolism processes on bone and lean mass in patients with AN probably dependent on nutritional factors and physical activity. Comparing patients with restrictive AN and binge/purging AN no differences were found, despite a significant increase in procollagen 1.

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](#)