

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Drs.h.c.(Univ. Istanbul/Türkei, UMF Iassy, Univ.Athen) M. Classen)

**Die Bestimmung des Desoxypyridinolin/Kreatinin-Quotienten bei Seniorenheimbewohnern
als Screening-Untersuchung auf einen gesteigerten Knochenabbau**

Alexandra Elisabeth Lettner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

II. Medizinische Klinik und Poliklinik
der Technischen Universität München
Klinikum rechts der Isar
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. Drs.h.c.(Univ. Istanbul/Türkei, UMF Iassy, Univ.Athen) M. Classen)

**Die Bestimmung des Desoxypyridinolin/Kreatinin-Quotienten bei Seniorenheimbewohnern
als Screening-Untersuchung auf einen gesteigerten Knochenabbau**

Alexandra Elisabeth Lettner

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ. -Prof. Dr. Dr.h.c. (UMF Temeschburg) P. Bottermann, i.R.
2. Privatdozent Dr. P. B. Lupp
3. Univ.- Prof. Dr .D. Jeschke (mündliche Prüfung)

Die Dissertation wurde am 11.12.2000 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 16.05.2001 angenommen.

Für einen sehr geschätzten Freund

Einleitung	1
Definition der Osteoporose	1
Aufbau des Knochens	3
Arten der Osteoporose	4
Ursachen der Osteoporose; Risikofaktoren	6
Knochendichtebestimmung und biochemische Marker des Knochenstoffwechsels	7
Prävention und Therapie	9
Zielsetzung	10
Methoden	12
Probanden	12
Zeit	12
Proben	12
Nachweis von freiem DPD im Urin	13
Inhalt des Testbesteckes	13
Vorbereitung der Proben und Reagentien	14
Testdurchführung	14
Testauswertung	15
Kreatininbestimmung im Urin	18
Testprinzip	18
Testcharakteristika	19
Probenvorbereitung	19
Ergebnisse	21
Alter der Männer mit den DPD/Kreatinin- Werten	21
Alter der Frauen mit den DPD/Kreatinin-Werten	22
Männer: Alter mit DPD/Kreatinin Crosslinks	23
Frauen: Alter mit DPD/Kreatinin Crosslinks	24
Frauen mit spezifischer Osteoporose- Medikation	25

Frauen: Alter mit DPD/Kreatinin-Werten	26
Frauen ohne Osteoporose-Medikation	26
Diskussion	27
Warum DPD-Bestimmung?	28
Nachweis von Kalzium im Urin	28
Alkalische Phosphatase	28
Osteokalzin	29
Prokollagen I Extension Peptide	29
Hydroxyproline (OH-Prolin)	30
DPD-Crosslinks	30
Medikamentöse Maßnahmen bei Osteoporose.	
Folgerungen aus den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen	34
Östrogene	38
Fluorsalze	39
Kalzitinin	41
Bisphosphonate	41
Die Niere und ihre den Knochenstoffwechsel regulierende Hormone	43
Die Nierenfunktion im Alter	44
Erhöhte DPD Ausscheidung im Rahmen einer kompensierten Retention der Niereninsuffizienz?	45
Zusammenfassung	47
Anhang	50
Literaturverzeichnis	52

Einleitung

Der Osteoporose als einer typischen Erkrankung des Alters, vor allem alter Frauen, wurde jahrzehntelang in der Medizin wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Der „Witwenbuckel“ und der „Gang am Stock“ galten als zwangsläufige Folge des Alterns. Daß es sich dabei um eine Erkrankung des Knochens und nicht um eine Alterserscheinung handelt, wurde erst im Laufe der letzten beiden Dekaden klar.

Das Skelettsystem und sein Stoffwechsel wurden lange Zeit in der medizinischen Forschung vernachlässigt. Erst in den letzten 30 Jahren wurde dem Knochen, seinem Stoffwechsel und der häufigsten Erkrankung, der Osteoporose, mehr Aufmerksamkeit zuteil [Kunczik u. Ringe 1994, B854].

Definition der Osteoporose

Im ursprünglichen Sinne des Wortes ist Osteoporose ein pathologisch-anatomischer Begriff. Mit ihm wurde das Aussehen der Spongiosa in tabula beschrieben. Von der Sektion „Calziumregulierende Hormone und Knochenstoffwechsel“ (CRHUKS) der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie wurde 1988 [Esch 1988 69 f.] eine mehr an klinischen Gesichtspunkten orientierte Klassifikation gegeben und Osteoporose als ein mit Frakturen einhergehender Verlust bzw. eine mit Frakturen einhergehende Verminderung von Knochenmasse, Knochenstruktur und Knochenfunktion bezeichnet. Unter mehr praktisch ausgerichteten Gesichtspunkten läßt sich die Osteoporose entsprechend der Abnahme der Knochenmasse und der Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens, wodurch der Knochen insgesamt spröder und für Frakturen anfälliger wird, in mehrere Stadien unterteilen:

- A. Altersassoziierter Knochenmasseverlust („Osteopenie“)
- B. Präklinische Osteoporose mit potentieller Frakturgefährdung
- C. Manifeste Osteoporose mit eingetretenen Frakturen

Dem entspricht die anlässlich einer Consensus-Development-Konferenz 1990 [Conference report Consensus Development Conference 1991, 114-117] in Kopenhagen gegebene Definition, die anlässlich einer weiteren Consensus-Development-Konferenz 1993 [Consensus Development Conference. 1993, 646-650] in Hongkong bestätigt wurde. Diese Definition lautet: Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by low

bone mass and microarchitectural deterioration of bone tissue with a consequent increase in bone fragility and susceptibility to fracture. Beim „World Congress of Osteoporosis“ 1996 in Amsterdam wurde anlässlich einer weiteren Consensus-Konferenz in Anlehnung an einen Vorschlag von Kanis [Kanis 1994, 368-381] die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung definiert, die durch niedrige Knochenmasse und mikroarchitektonische Verschlechterung von Knochengewebe charakterisiert ist, wodurch es zu einer erhöhten Knochenbrüchigkeit und Frakturanfälligkeit kommt. Die Einteilung der Osteoporose wird dabei an Hand von Meßwerte bei der Knochendichtemessung getroffen.

1. Manifeste Osteoporose: BMD >2.5 Standardabweichungen (SD) unterhalb des mittleren Wertes der spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen und das Vorhandensein von Frakturen
2. Osteoporose: BMD >2.5 SD unterhalb des mittleren Wertes der spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen
3. Niedrige Knochenmasse (oder Osteopenie): BMD zwischen -1 und -2.5 SD der mittleren spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen
4. Normal: BMD nicht niedriger als 1 SD unterhalb der mittleren spezifischen Knochenmasse von jungen normalen Frauen

Angesichts dieser Definitionen wird deutlich, daß der Osteoporose morphologische und funktionelle Veränderungen der Knochenstruktur zugrunde liegen. Die Festigkeit des Knochens ist wesentlich abhängig von der vorhandenen Knochenmasse. Während der Wachstumsphase kommt es zu einer Zunahme der Gesamtknochenmasse. Etwa um das 30. bis 35. Lebensjahr wird die maximale Knochenmasse erreicht. Anschließend kommt es dann zu einem langsamen, aber stetigen Verlust der Knochenmasse [Garnero et al.1996, 337 f.] [Riggs u. Melton 1986, 1676].

Unterschreitet die Knochenmasse eine gewisse Grenze, steigt die Frakturgefährdung bei Bagatelltraumen an. Letztlich orientiert sich die Definition der verschiedenen Stadien der Osteoporose (Definition von Amsterdam) an Parametern der Knochenmasse.

Üblicherweise entsteht eine Osteoporose im ausgereiften Skelett dadurch, daß die natürliche Balance zwischen Knochenanbau und Knochenabbau gestört ist [Kanis 1996, 1].

Aufbau des Knochens

An den Knochen bzw. das Skelettsystem werden zwei Hauptforderungen gestellt. Es soll ein Maximum an Festigkeit mit einem Minimum an Material erreicht werden. Um diesen Forderungen gerecht zu werden, besteht der Knochen aus zwei Anteilen: der Kortikalis, die 80% des Knochens im menschlichen Skelett ausmacht, und der Spongiosa. Die Ausrichtung der Spongiosabälkchen erfolgt unter dem Einfluß von Biegebeanspruchung und Druckbeanspruchung. Dadurch werden Zugbündel und Spongiosadruckbündel ausgebildet, die zur Stabilität des Knochens beitragen [Leonhardt 1990, 146] [Risteli et al. 1993,635] [Kanis 1994, 1].

Der Hauptanteil der Knochenmatrix besteht aus Kollagen vom Typ I. Bei der Bildung der Kollageneinheiten, die jeweils aus zwei alpha-1- und einer alpha-2-Kette bestehen, folgt als posttranslationale Modifikation die Hydroxylierung von Prolin und Lysin [Dörner 1999, 469-470] [Kanis 1996, 2 f.].

Das beim Kollagenabbau freiwerdende Hydroxylysin und Hydroxyprolin kann vom Organismus nicht für den Aufbau neuer Proteinstrukturen verwandt werden [Seibel et al. 1992, 264] [Garnero u. Delmas 1996, 5].

Hydroxylysin und Hydroxyprolin werden im Urin ausgeschieden. Die Ausscheidung von Hydroxylysin und Hydroxyprolin im Urin gibt daher einen Einblick in den Knochenabbau bzw. Knochenumsatz [Eyre 1992, 470A-B] [The Lancet 1992, 278].

Hydroxylysin und Hydroxyprolin sind jedoch keine spezifischen Knochenmarker, da etwa 20% des Kollagens im Organismus extraossär, z.B. in der Haut, gefunden werden [Eyre et al. 1983, 380, 388] [Risteli et al. 1993, 635, 639]. Einen besseren Einblick in den Knochenabbau gibt die Bestimmung der Ausscheidung von sogenannten Crosslinks im Urin [Eyre et al. 1988, 495, 498 f.] [Seibel et al.1992, 263, 270] [Robins et al. 1994 1643 f.]. Bei den Crosslinks handelt es sich um bestimmte Proteine, die für die Quervernetzung der Kollagenfibrillen sorgen. Beim Abbau des Kollagenmoleküls werden diese Proteine freigesetzt. Desoxypyridinoline sind spezifisch für das Knochenkollagen. Ihre Bestimmung ist daher besonders geeignet, um Einblick in den Knochenstoffwechsel zu bekommen [Robins et al. 1991, 310] [Kanis 1996, 2, 3] [Seibel et al. 1992, 263, 264] [Garnero et al.1996, 338]. Sie werden im Urin in einer freien und peptidgebundenen Form im Verhältnis von etwa 40:60 ausgeschieden. Ihre Bestimmung hat

sich als eine für den Knochenabbau spezifische und sensitive Methode herausgestellt [Greiling, Gressner 1995, 1103] [Garnero u. Delmas 1996, 5].

Störungen im Knochenstoffwechsel sind dort am besten zu erkennen, wo der Knochen die größte Austauschfläche bietet, also im trabekulären System. Deshalb wird bei metabolischen Knochenerkrankungen wie der Osteoporose zuerst der spongiöse Knochen abgebaut [Kanis 1994, 3].

Entsprechend der mechanischen Belastung der Spongiosa kommt es zunächst zu einer Rarefizierung der Knochenbälkchen, die der Quervernetzung dienen und somit für die Steifigkeit des Gesamtsystems verantwortlich sind. Die der direkten Zug- und Druckbelastung unterliegenden Strukturen bleiben dagegen länger erhalten, so daß der osteoporotische Knochen als eine Struktur mit longitudinal angeordneten Knochenbälkchen imponiert. Knochenaufbau und -abbau werden durch Osteoblasten und Osteoklasten bewirkt.

Aufgabe der Osteoblasten ist die Produktion von Kollagen Typ I und Osteocalcin als Bestandteile der Knochenmatrix, die Produktion von Wachstumsfaktoren sowie die Regulation der Knochenresorption [Garnero u. Delmas 1996, 2]. Im Gegensatz zu den Osteoklasten exprimieren die Osteoblasten Rezeptoren für PTH und Calcitriol. PTH stimuliert nicht direkt die Osteoklasten; vielmehr werden die Osteoklasten durch parakrine Hormone der Osteoblasten stimuliert. Auf diese Weise wird das Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten in der „metabolic bone unit“ geprägt [Garnero u. Delmas 1996, 2]. Nur ein geordnetes Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten gewährleistet einen physiologischen Knochenumbau. Der Endzustand eines osteoporotischen Knochenumbaus ist die Knochenatrophie [Dörner 1999, 469 f.] [Kanis 1996, 12-15].

Arten der Osteoporose

Es gibt mehrere Einteilungsmöglichkeiten für die Osteoporose.

Die erste Variante teilt die Osteoporose nach der Knochenstoffwechselaktivität in eine high- und eine low-turnover Osteoporose ein [Dambacher et al. 1992, 726]. Im Rahmen der Knochenanbau- und -abbauvorgänge überwiegt bis zum 30. – 35. Lebensjahr der Knochenanbau. Vom 30. – 35. Lebensjahr halten sich An- und Abbauvorgänge die Waage. Im weiteren Verlauf des Lebens überwiegen dann die Abbauvorgänge, so

daß es zu einem langsamen Verlust der Knochenmasse kommt. Diese An- und Abbauvorgänge können langsam (low-turnover) oder schnell (high-turnover) erfolgen. Entsprechend läßt sich eine high-turnover und eine low-turnover Osteoporose unterscheiden [Kanis 1996, 24].

Von einer high-turnover Osteoporose wird gesprochen, wenn die Anbauvorgänge nicht mehr in gleicher Geschwindigkeit wie die Abbauvorgänge erfolgen, wodurch die Gesamtbilanz negativ wird.

Bei einer low-turnover Osteoporose ist der Gesamtumsatz verlangsamt. Die Anbauvorgänge erfolgen jedoch noch langsamer als die Abbauvorgänge, so daß wiederum eine negative Gesamtskelettbilanz resultiert.

Eine klassische high-turnover Situation liegt bei der Hyperthyreose vor [Harvey et al. 1991, 1189]. Sowohl Abbau- als auch Anbauvorgänge sind im Rahmen des allgemeinen Hypermetabolismus beschleunigt. Nur bei sehr schwerer und lang anhaltender Hyperthyreose kommt es jedoch zu einer Osteoporose, da dann die Anbauvorgänge mit den Abbauvorgängen nicht mehr Schritt halten können.

Eine weitere typische high-turnover Situation liegt in der Menopause bei Erlöschen der Ovarialfunktion vor [Garton et al. 1996, 553, 568] [Garnero et al. 1996, 337 f.]. Es kommt zu einer zwei- bis dreifachen Zunahme der Geschwindigkeit des Knochenstoffwechsels. Diese Knochenstoffwechselsteigerung hält ca. 5-10 Jahre an. Während dieser Phase kommt es regelhaft zu einem Knochenmasseverlust, da die Abbauvorgänge bilanzmäßig überwiegen. Der Knochenverlust beträgt bis zu 3% pro Jahr.

Bei etwa einem Viertel der Frauen ist der Knochenumsatz jedoch derart gesteigert, daß es zu einem besonders starken Verlust an Knochenmasse kommt, der bis zu 10% pro Jahr betragen kann. Bei diesen Frauen wird von „fast-losern“ gesprochen. Klinisch manifeste Osteoporosen, die während der ersten zehn Jahre der Menopause auftreten, sind daher üblicherweise high-turnover Osteoporosen bei „fast-loser“ Patientinnen.

Von den menopausalen Osteoporosen werden die senilen Osteoporosen abgegrenzt, die nach allgemeiner Annahme low-turnover Osteoporosen darstellen [Herold et al. 1997, 617]. Die menopausale oder perimenopausale Osteoporose wird auch als Typ-I-Osteoporose, die senile Osteoporose als Typ-II-Osteoporose bezeichnet [Dambacher et al. 1998, 16]. Der gesteigerte Knochenumsatz bei perimenopausaler oder Typ-I-Osteoporose wirkt sich vorwiegend auf die Spongiosa aus. Bei der senilen oder Typ-II-Osteo-

porose werden dagegen Kortikalis und Spongiosa gleichermaßen abgebaut [Herold et al. 1997, 618]. Die perimenopausale Osteoporose ist daher klinisch überwiegend durch Wirbelkörperfrakturen gekennzeichnet, während es bei der senilen Osteoporose neben Wirbelkörperfrakturen vermehrt zu Schenkelhals- und Radiusfrakturen bei Bagatelltraumen (sogenannter „Sturz aus gleicher Höhe“) kommt.

Ursachen der Osteoporose; Risikofaktoren

Klinisch werden die Osteoporosen in primäre und sekundäre Osteoporosen unterteilt. Unter dem Begriff der „primären Osteoporose“ werden die peri- bzw. postmenopausale Osteoporose und die senile Osteoporose subsumiert. Von sekundären Osteoporosen wird gesprochen, wenn es sich um Osteoporosen im Gefolge wohldefinierter Krankheitsbilder handelt [Dambacher et al. 1992, 725] [Gärtner u. Götte 1998, 1].

Zu den sekundären Osteoporosen zählen die

1. endokrinologisch bedingten Osteoporosen
 - Sexualhormonmangel: bei der Frau durch länger anhaltende Zyklusstörungen und Ovariectomie, beim Mann durch Testosteronmangel, z.B. bei traumatischem Hodenverlust
 - Glukokortikoidexzeß
 - Hyperthyreose
 - Hyperparathyreoidismus
2. im Rahmen komplexer Osteopathien auftretenden Osteoporosen
 - gastroenterologische Ursachen (Malnutrition, Malabsorption, Malassimilation, Nahrungsmittelunverträglichkeiten)
 - besondere Formen der renalen Osteopathien
3. im Rahmen neoplastischer Erkrankungen auftretenden Osteoporosen (multiples Myelom, Mastozytose, myeloproliferative Erkrankungen) [Pecherstorfer et al. 1997, 3743]
4. Osteoporosen bei chronisch-entzündlichen Erkrankungen (chronische Polyarthrit, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen)
5. im Rahmen hereditärer Erkrankungen auftretenden Osteoporosen (Osteogenesis imperfecta und andere Kollagenerkrankungen)

6. Osteoporosen bei Reduktion der statischen Kräfte am Knochen
(Immobilisation, Schwerelosigkeit [Dambacher u. Rügsegger 1994, 41]).

Das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken, wird neben den klassischen Risikofaktoren wie weibliches Geschlecht, kaukasische oder asiatische Herkunft, Östrogenmangel und frühe Menopause durch beeinflussbare Risikofaktoren noch verstärkt. Zu diesen zählen: Bewegungsmangel (10%), geringe Kalziumaufnahme (22%), hagerer Körperbau (11%), reichlicher Konsum von Kaffee (22%), Nikotinabusus (18%), Alkoholabusus (5%), überreichliche Zufuhr von tierischem Eiweiß (7%) [Dambacher et al. 1992, 725].

Knochendichtebestimmung und biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

Zur quantitativen Erfassung der Knochendichte werden die Dual energy absorptiometry (DXA-Geräte) und die quantitative Computertomographie (QCT) verwendet. Mit der DXA-Methode können Wirbelsäulen-, Femur- und auch Ganzkörpermessungen durchgeführt werden, mit der QCT-Methode Messungen an der Wirbelsäule und als pQCT peripher an Radius und Tibia.

Die QCT-Technik hat den Vorteil, daß zwischen Spongiosa und Kompakta direkt unterschieden werden kann [Genant et al. 1996, 10]. Außerdem erlaubt die pQCT eine Beurteilung der Mikroarchitektur des Knochens. Von Vorteil ist die hohe Reproduzierbarkeit der pQCT, die bei einem gemischten Kollektiv bei 0,3% liegt, so daß Veränderungen von weniger als 1% erfaßt werden können. Sie erlaubt deshalb bei zweimaliger Messung innerhalb weniger Monate eine Unterscheidung von slow- und fast-losern [Dambacher u. Rügsegger 1994, 38] [Petersen et al. 1996, 311] [Dambacher et al. 1998, 15].

Seit einiger Zeit stehen neue, biochemische Marker zur Verfügung, die Auskunft über Knochenresorption und Knochenformation im Körper geben können. Als Marker der Knochenresorption dienen die quantitative Bestimmung der Ausscheidung von Kalzium, Hydroxyprolin und Hydroxylysin im Urin, die Ausscheidung der Pyridinium-Crosslinks und die Bestimmung der tartratresistenten sauren Phosphatase im Serum [Garnero u. Delmas 1996, 3 f.]. Die beiden Pyridinium-Crosslinks Pyridinolin (PYD)

und Desoxypyridinolin (DPD) finden sich beide im ausgereiften Kollagen. Ihre biochemische Entstehung wurde schon oben beschrieben.

PYD findet man in Knochen, Knorpel und vielen Weichteilgeweben, während DPD hauptsächlich im Knochenkollagen vorkommt. Obwohl das Verhältnis von PYD/DPD-Ausscheidung im Urin dem PYD/DPD-Verhältnis im Knochen meist sehr ähnlich ist (beide stammen hauptsächlich aus dem Knochen), zeigte sich bei einigen Erkrankungen, wie z.B. bei der rheumatoiden Arthritis, eine signifikante Zunahme der PYD-Ausscheidung, so daß PYD daher auch aus anderen Quellen als dem Knochen stammen kann. [Black et al.1989, 641]. Aus diesem Grunde wird die Bestimmung der DPD-Crosslinks als ein für die Knochenresorption spezifischer und hochempfindlicher biochemischer Marker bevorzugt [Robins et al 1994, 1643, 1644] [Eyre 1992, 470A, 470B] [Seibel et al. 1992, 263] [Seyedin et al. 1993, 635]. Die hohe Sensitivität und Spezifität hängt damit zusammen, daß diese Marker nicht in der Leber metabolisiert werden [Bettica et al.1992, 2314] und von diätetischen Einflüssen unabhängig sind [Colwell et al. 1990, 590 f.].

Zuerst konnten die Crosslinks nur mittels HPLC bestimmt werden; dabei wird die Gesamtmenge an Crosslinks im hydrolysierten Urin gemessen [Robins et al. 1994, 1644]. Der Nachteil dieser Methode liegt darin, daß sie aufwendige Vorbehandlungen und Reinigungsschritte der Urinproben voraussetzt.

Da 40% der Crosslinks in freier Form ausgeschieden werden und das Verhältnis von freien zu peptidgebundenen Crosslinks bei vielen Erkrankungen gleich ist, ergibt eine Messung der freien Crosslinks dieselbe Information wie die Messung der Gesamtmenge [Robins et al.1991,C642] [Garnero, Delmas 1996, 5].

Die Entwicklung eines Immunoassays, der mit polyklonalen Antikörpern arbeitet und freies DPD erkennt und in der Routineverwendung einfacher durchzuführen ist, hat die HPLC-Methode weitgehend abgelöst [Seyedin et al.1993, 635] [Robins 1994, 1647 f.].

Prävention und Therapie

Eine Osteoporose-Therapie sollte idealerweise bereits vor Eintreten der ersten Fraktur beginnen. Aber auch bei bereits eingetretenen Frakturen und fortgeschrittener Osteoporose kann eine medikamentöse Osteoporose-Behandlung das Fortschreiten der Erkrankung und das Auftreten weiterer Frakturen vermindern und die subjektive Symptomatik mit Schmerzen etc. auch bei hochbetagten Personen deutlich verbessern [Shiraki et al. 1993, 223] [Minne H. 1998, 1].

Als sogenannte Basistherapie werden Kalzium und Vitamin D eingesetzt [Menczel J. et al. 1994, 246] [Dawson-Hughes et al. 1997, 670, 674 f.]. Da postmenopausal durch den Östrogenmangel die enterale Kalziumresorption abnimmt und dadurch der Kalziumbedarf ansteigt, muß der gesteigerte Kalziumbedarf entweder durch eine geeignete Umstellung in der Ernährung (viel Milch und Milchprodukte) gedeckt werden, oder es muß eine entsprechende medikamentöse Ergänzung erfolgen [Scharla 1997, 1390 ff.].

Sodann ist der Bedarf an Vitamin D in unseren Breitengraden vor allem während der Wintermonate nicht ausreichend abgedeckt. Durch die ungenügende Sonneneinstrahlung in der Zeit von November bis März und die ungenügende Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung empfehlen sich medikamentöse Zusatzmaßnahmen [Scharla et al. 1996, 290, 291]. Hierzu kann zwischen Vitamin D-Präparaten und den aktiven Vitamin D-Metaboliten gewählt werden [Scharla, Ziegler 1994, 849].

Die Wirkung von Sexualhormonen, d.h. der positive Effekt von Östrogenen auf den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der Osteoklastenaktivität, ist bekannt.

Der Einsatz von Östrogenen ist bis ins hohe Alter gerechtfertigt [Christiansen, Riis 1990, 1090 f.].

Eine weitere, die Osteoklastenaktivität hemmende Substanzgruppe sind die Bisphosphonate. Fluorsalze hingegen wirken auf den Knochen anabol [CRHUKS 1997]. Sie induzieren in den Osteoblasten Wachstumsfaktoren. Wenn Fluorpräparate langfristig verabreicht werden, können sie durch Knochenapposition vorhandene Trabekel verstärken. Die Aktivität der Osteoklasten wird nicht gehemmt, so daß das Frakturrisiko – in geringem Maße – abnimmt [Kruse 1998, 58] [Scharla 1997, 1393].

Zielsetzung

Die Altersstruktur wird sich in den nächsten Jahrzehnten deutlich ändern, die durchschnittliche Lebenserwartung zunehmen. Demzufolge werden auch die typischen Alterserkrankungen zunehmen. Die häufigste Erkrankung des menschlichen Skeletts im Alter ist die Osteoporose. Ihre Folgekomplikationen wie diverse Frakturen bis hin zur Immobilisation und Pflegebedürftigkeit sind neben den Nachteilen für die Betroffenen auch mit erheblichen Kosten für das Sozialsystem verbunden. Deshalb sollte der Schwerpunkt der Behandlung der Osteoporose idealerweise auf Früherkennung und Prävention liegen [Deris 1998, 30-33] [Ringe 1996, 99,101] [Kunczik u. Ringe 1994, B854].

Typischerweise wurde eine Osteoporose früher erst dann erkannt, wenn die erste Fraktur eingetreten war. Heute gibt es verschiedene Untersuchungsmethoden, eine Osteoporose frühzeitig, noch vor Eintritt der ersten Fraktur, festzustellen. Im Vordergrund steht die Knochendichtemessung. Sie ist jedoch apparativtechnisch aufwendig und teuer [Dambacher et al.1992, 724] [Genant et al. 1996, 13] [Miller 1996, 66].

Einfacher durchzuführen sind die Bestimmungen biochemischer Marker. So lassen sich mit dem DPD/Kreatinin-Quotienten Hinweise auf einen gesteigerten Knochenabbau gewinnen.

Bis vor kurzem ging man davon aus, daß der Knochenstoffwechsel nur in den ersten zehn bis fünfzehn Jahren postmenopausal erhöht ist („high-turnover“) und dann im Alter wieder abnimmt. Neuere Studien von Dambacher und Garnero ergaben jedoch Hinweise, daß auch im fortgeschrittenen Alter ein gesteigerter Knochenstoffwechsel vorliegen kann und ein beträchtlicher Anteil der Altersosteoporosen als high-turnover Osteoporosen anzusehen sind [Dambacher et al. 1998, 20] [Garnero 1996, 153]. Dies würde ein Umdenken bei den gängigen Therapiestrategien bedingen. Unter der allgemeinen Annahme, daß es sich bei senilen Osteoporosen um low-turnover Osteoporosen handelt, wird derzeit eine Therapie mit knochenanbaufördernden Substanzen, so z.B. Fluoriden, befürwortet [Dambacher u. Rügsegger 1994, 38].

Falls jedoch ein beträchtlicher Anteil der Altersosteoporosen high-turnover Osteoporosen sein sollten, wäre es sinnvoller, mit Knochenabbauhemmern, so z.B. Bisphosphonaten, zu behandeln.

Wenn, wie die Untersuchungen von Dambacher gezeigt haben, manifeste Osteoporosen auch im Alter Folge eines high-turnover bzw. beschleunigten Knochenabbaus sind, muß man annehmen, daß bei einem beträchtlichen Anteil älterer Menschen in der asymptomatischen Phase einer Osteoporose vor Eintritt klinischer Symptome ein gesteigerter Knochenabbau besteht [Dambacher et al.1998, 20]. In welchem Ausmaß mit einem gesteigerten Knochenabbau bei älteren Menschen gerechnet werden muß, ist jedoch bislang unbekannt.

Zielsetzung dieser Arbeit war es daher, hierüber Aufschluß zu gewinnen. Aus diesem Grunde wurden klinisch gesund erscheinende, rüstige Bewohner eines Seniorenheims untersucht. Mit der einfach durchzuführenden Bestimmung der DPD-Ausscheidung im Urin wurde im Sinne einer Screening-Untersuchung versucht, Einblick in das Ausmaß des Knochenabbaus zu gewinnen.

Methoden

Probanden

Das Angebot zur Teilnahme an dieser Studie erfolgte durch einen einleitenden Vortrag über die Osteoporose-Erkrankung und über zwei Flugblätter, die an alle 500 Bewohner des Seniorenheimes verteilt wurden. Das erste Flugblatt enthielt eine kurze Beschreibung der Studie, das zweite Flugblatt genaue Angaben zur Urinabgabe, wie Zeitpunkt der Verteilung der Urinsammelgefäße, Gewinnung des Spot-Urins (Urin gesammelt nach 6:00 Uhr morgens) und das Abholdatum der Urinproben. Zusammen mit den Uringefäßen wurde ein einfach gehaltener Fragebogen ausgeteilt.

Als Einschlußkriterien sollten die Probanden klinisch gesund sein, aktiv am Leben teilnehmen und mindestens das 65. Lebensjahr erreicht haben.

An der Studie nahmen schließlich 232 Bewohner im Alter zwischen 65 und 97 Jahren des Seniorenheims Kieferngarten des BRK in München teil.

Die Zahl der Frauen betrug $n=190$, die der Männer $n=42$.

Zeit

Die Verteilung der Fragebögen und Urinbecher und die Einsammlung der Urinproben fand innerhalb von zwei Tagen im Frühjahr 1998 statt.

Proben

Bei dem Urin handelte es sich um Spot-Urin. Alle Proben wurden zwischen 8:00 und 10:00 Uhr mit dem jeweiligen Fragebogen eingesammelt.

Der Urin wurde bei $2-4^{\circ}\text{C}$ kühl aufbewahrt und innerhalb von max. 36 Stunden nach der Gewinnung bei -20°C ohne Additive bis zur Bestimmung eingefroren. Die Untersuchung wurde anonymisiert durchgeführt. Die Zuordnung von Urinprobe und Fragebogen erfolgte über eine Code-Nummer.

Zu jedem Urinsammelgefäß wurde ein Fragebogen ausgeteilt, der nach Geschlecht, Alter, einer früheren Osteoporose-Diagnose, nach Medikamenten gegen Osteoporose und nach sonstigen Medikamenten fragte.

Keiner der Probanden wurde aufgrund des Fragebogens von der Studie ausgeschlossen.

Nachweis von freiem DPD im Urin

Freies DPD im Urin wurde mittels eines Radioimmunoassays (Gamma-BCT DPD RIA, Immunodiagnostic Systems Limited, Boldon UK, bezogen über Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie MBH, Hamburg, Deutschland, Kat.-Nr.: UK 110 11) bestimmt.

Das Testprinzip beruht darauf, daß radioaktiv markiertes (125 I) DPD mit unmarkiertem DPD aus der Probe um die Bindungsstelle von an die Röhrchenwand gebundenen Anti-DPD-Antikörpern konkurriert.

Nach einer Inkubationszeit von 2 Stunden werden ungebundene Bestandteile aus dem Röhrchen entfernt und die verbleibende Radioaktivität des an die Antikörper der Röhrchenwand gebundenen, radioaktiv markierten DPD in einem Gamma-Counter gemessen. Die gemessene Radioaktivität ist umgekehrt proportional zur DPD-Konzentration im Urin [Robins et al. 1994, 1643-1649].

Inhalt des Testbesteckes

1. Antikörperbeschichtete Röhrchen (Coated Tubes)

Die Röhrchen waren mit monoklonalen Anti-DPD-Antikörpern beschichtet.

2. DPD Standards (A-F)

Je 0,25 ml, DPD in Phosphatpuffer, 1:10 mit Phosphatpuffer verdünnen

Konzentrationen:

Standard	A	B	C	D	E	F
Konzentration [nmol/l]	0	3	10	30	100	300

3. DPD-Kontrolle

Je 0,25 ml, DPD in Phosphatpuffer, 1:10 mit Phosphat verdünnt

4. ¹²⁵I-Tracer

21 ml, gebrauchsfertig,

¹²⁵I-DPD in Phosphatpuffer, enthält BSA

und 0,05 % Natriumazid,

Radioaktivität < 259 kBq (= 7 µCi)

5. Phosphatpuffer = Assay-Puffer

25 ml gebrauchsfertig,

enthält BSA Tween 20 und 0,05 % Natriumazid

6. Waschkonzentrat

50 ml, konzentriert (1:20 mit Aqua dest.)

verdünnen, enthält Phosphatpuffer

Vorbereitung der Proben und Reagentien

Standards, Kontrollen und Proben wurden vor dem Einsatz im Assay 1:10 verdünnt. Dazu wurde 50µl Standard, Kontrolle bzw. Probe in ein Röhrchen pipettiert und mit 450µl Assay Puffer vermischt. Die Waschlösung wurde durch Zugabe von 950µl Aqua dest. zum Inhalt der Waschkonzentratflasche (50ml) hergestellt. Die übrigen Reagentien des Assays wurden vor dem Einsatz im Test unter Vermeidung von Schaumbildung gemischt. Die antikörperbeschichteten Teströhrchen (Coated Tubes) hatten nach Gebrauchsanweisung Raumtemperatur, die verdünnte Waschlösung und der ¹²⁵I-Tracer eine Temperatur von 2-8°C.

Testdurchführung

Die beschrifteten Teströhrchen wurden in das Testgestell eingesetzt, danach wurden jeweils 100µl der verdünnten Standards, Kontrolle und Proben im Doppeltansatz auf den Grund der entsprechenden Teströhrchen pipettiert. Um eine Assaydrift zu vermeiden, geschah dies innerhalb von 30 min. Als nächstes folgten 200µl ¹²⁵I-Tracer, die ebenfalls in alle Röhrchen inklusive zweier zusätzlicher Teströhrchen (für die Total Counts) pipettiert wurden. Vorsichtig wurden die verschiedenen Lösungen unter Vermeidung von Schaumbildung gemischt und 2 Stunden bei 2-8°C inkubiert.

Danach goß man den Überstand ab und ließ die Röhren 2-3 Minuten auf einer saugfähigen Unterlage auslaufen. Anhaftende Tropfen wurden durch vorsichtiges Anklopfen aus den Röhren entfernt.

4 ml kalte (2-8°C) verdünnte Waschlösung wurde mit einer Multipette zugefügt und wie oben beschrieben ausgeleert. Die Röhren waren nicht länger als 1,5 Minuten mit der Waschlösung gefüllt und zum Dekantieren des Überstandes liefen sie für 3-5 Minuten aus. Alle Röhren wurden mindestens 1 Minute im Gamma-Counter gemessen. Zur Anwendung kam ein Gerät der Firma Berthold, der Multi-Crystal Gamma Counter LB 2102.

Testauswertung

Die prozentuale Bindung (B/B0 %) aller Standards, Kontrollen und Proben wurden nach genauer Vorgabe wie folgt berechnet:

Eine Standardkurve wurde auf halblogarithmischem Papier erstellt. Dazu wurde B/B0 % auf der Ordinate (y-Achse) gegen die Konzentration des DPD [nmol/l] auf der Abszisse (x-Achse) aufgetragen. Aus der Kurve können für die Proben aus dem errechneten B/B0% die dazugehörigen DPD-Konzentrationen in nmol/l abgelesen werden. Die Tabelle 1 gibt Standartwerte an.

Tabelle 1

Konzentration des Antigens [nM/l]	Mittlere cpm	B/B0%
0	12832,6	100,00
3	11249,5	87,66
10	9087,8	70,82
30	6117,7	47,67
100	3036,4	23,66
300	1347,4	10,50

Die prozentuale Bindung (B/BO%) aller Standards, Kontrollen und Proben werden wie folgt berechnet:

$$\text{B/BO\%} = \frac{\text{(mittlere cpm Standard, Probe oder Kontrolle)} \times 100}{\text{(mittlere cpm des 0 Standards)}}$$

Die Abbildung 1 gibt die dazugehörige typische Eichkurve wieder.

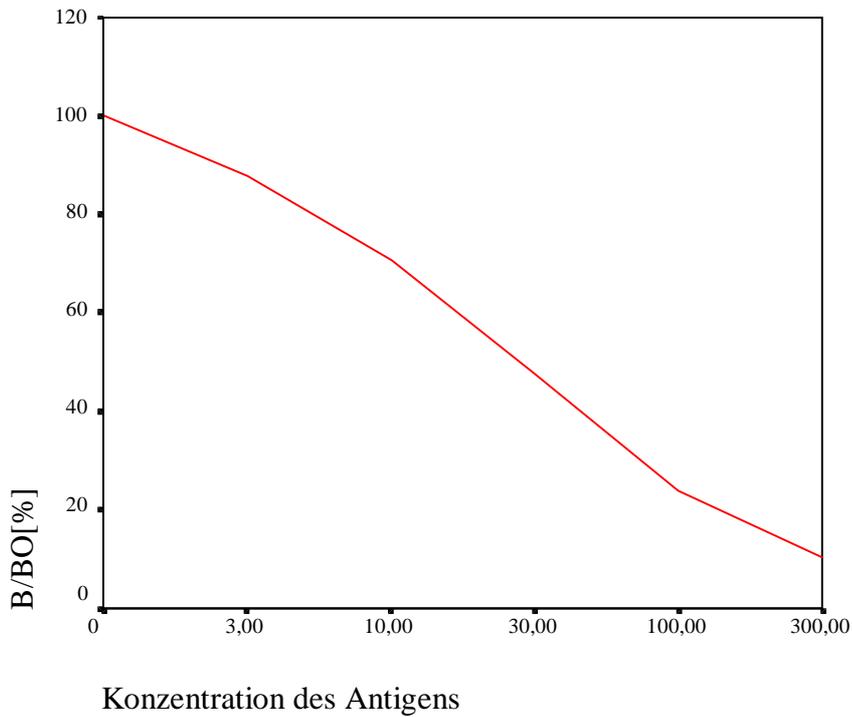


Abb.1: Standardkurve: y-Achse: B/BO=%, x-Achse: Konzentration des DPD [nmol/l]

Zur Spezifität wurden vom Hersteller die in Tabelle 2 wiedergegebenen Angaben gemacht.

Tabelle 2: Testcharakteristika: Spezifität

Analyt	Kreuzreaktivität
Freies DPD	100 %
Pyridinolin	< 1 %
PYD/DPD Peptide	
> 1000 Dalton	< 2,5 %
> 3500 Dalton	< 2,5 %

Die Sensitivität, definiert als Null-Standard, abzüglich 2 SD, liegt bei <2nmol/l.

Die Angaben des Herstellers zur Präzision finden sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Testcharakteristika: Sensitivität

Probe	n	Mittelwert [nmol/l]	VK
1	18	18,5	5,3
2	18	41,9	3,9
3	18	163,0	4,0

Wir selbst fanden die in Tabelle 4 und Tabelle 5 wiedergegebenen Intra-Assay- und Inter-Assay-Variationen.

Tabelle 4: Intra-Assay

Probe	n	Mittelwert [nmol/l]	SD	VK
1	10	100,15	5,22	5,21
2	10	6,71	0,64	9,5

Tabelle 5: Inter-Assay

Probe	n	Mittelwert [nmol/l]	VK
1	31	10,4	8,5
2	31	24,1	6,7
3	31	42,5	7,6
4	31	94,7	8,1

Kreatininbestimmung im Urin

Die Bestimmung der Kreatinin-Konzentration im Urin erfolgte mit dem enzymatischen Farbttest Kreatinin PAP der Firma Boehringer Mannheim GmbH, Deutschland [Siedel, H. J. et al. : Clin. Chem 30 (1984)].

Testprinzip

Die Methode beruht auf folgendem Testprinzip:

Kreatinin wird mit Hilfe der Kreatininkinase in Kreatin umgewandelt. Kreatin wird durch die Kreatinase in Sarcosin und Harnstoff umgewandelt. Sarcosin und Wasser und Sauerstoff werden daraufhin in HCHO und H₂O₂ verwandelt. Als letzter Schritt folgt die Umwandlung von H₂O₂ und 2,4,6-Tribrom-3 Hydroxybenzoesäure.

Da die Referenzbereiche auf dem Beipackzettel der Firma Boehringer Mannheim GmbH nur für Serum bzw. Plasma und 24h-Urin angegeben waren, die Kreatininbestimmung jedoch mit Spot-Urin erfolgte, wurde zur Qualitätskontrolle Urin der Firma CIBA-CORNING verwendet.

Eingesetzt wurden Kontroll-Urine der Firma CIBA-CORNING (jetzt Biorath), Urine 1, 2 (Art. Nr. 904100), der von Männern und nicht schwangeren Frauen hergestellt worden ist. Die Erwartungswerte der Urine galten für die Kreatinin-Methode nach Jaffe. Nach Angaben des Herstellers liegen die Werte für Krea Pap 0,2 Stellen unter denen der Jaffe-Methode. Das Probenmaterial war Urin, der davor maximal vier Wochen bei -20°C aufbewahrt worden war.

Zur Qualitätskontrolle der Kreatinine wurde für den Normbereich Precinorm U, für den pathologischen Bereich Precipath eingesetzt.

Die Verdünnungsgrenze lag bei 510 nm bei 15 mg/dl bzw. 1780 µmol/l.

Der Packungsinhalt setzt sich wie folgt zusammen:

104 ml Puffer/chromogen	Flasche 1
5 Flaschen Enzyme/4-Aminophenazon	Flasche 2
5 Reagenztabletten Creatinase	Flasche 3
3 ml Creatinin Standard	Flasche 4

Um die analytische Präzision beim Pipettieren zu gewährleisten, wurden zwei Probemessungen mit 20 µl Urin und 500 µl Biuret am Photometer mit einer Wellenlänge von 510 nm durchgeführt.

Der erste Probendurchlauf bestand aus n=16, der Mittelwert betrug 258, die Standardabweichung 1,83 der Variationskoeffizient lag bei 0,71.

Der zweite Probendurchlauf bestand aus n=19, der Mittelwert betrug 257,32 die Standardabweichung 2,38 der Variationskoeffizient lag bei 0,92.

Testcharakteristika

Da die DPD-Konzentration von der Menge des ausgeschiedenen Urins abhängig ist, müssen die für die DPD-Konzentration erhaltenen Werte auf einen Bezugspunkt korrigiert werden. Dies geschieht, indem die DPD-Werte [nmol/l] auf die Kreatinin-Werte bezogen werden.

Die DPD-Ergebnisse werden als nmol/l DPD, bezogen auf mmol/l Kreatinin, angegeben.

Die Referenzwerte lagen bei erwachsenen Männern zwischen 2,5 und 5,5, bei erwachsenen Frauen zwischen 2,5 und 6,5 nmol DPD/l pro mmol Kreatinin/l.

Eine Altersbereichsangabe der männlichen und weiblichen Probanden liegt nicht vor.

Probenvorbereitung

Der Urin wurde 1:20 mit destilliertem Wasser verdünnt (50µl Urin mit 1ml Aqua dest.) und in Reaktionsgefäßen in das Rec gestellt. Einmal pro Serie wurden die Reagenzleerwerte für Reaktionsgemisch I und II (E RLI und E RLII) mitgeführt. Dazu ist im Pipettierschema anstelle von Probe destilliertes Wasser eingesetzt worden. Für jede Serie genügte eine Standard-Messung. Der Standard wurde hierbei wie eine Probe eingesetzt. Zusätzlich liefen zur Qualitätskontrolle in jeder Serie Precinorm, Precipath und eine Urinkontrolle mit.

Reaktionsgemisch I (Flasche 1 Puffer/Chromogen und Flasche 2 Enzyme/4-Aminophenazon) wurde zur oberen Reaktionsgefäßreihe hinzugefügt, Reaktionsgemisch II (Flaschen 1 und 2 + Creatininase-Tablette) zur unteren Reihe.

Die Materialien wurden gut gemischt und bei 20-25°C inkubiert. Innerhalb der nächsten 30 Minuten wurden daraufhin die Extinktionen von Probe (E Probe) und Proben-Leerwert (EPL) mit einem Spektralphotometer der Firma Cecil 594 Double Beam-Spektrophotometer bei 510nm gemessen.

Die Berechnungsformel sah folgendermaßen aus:

$$\underline{(E \text{ Probe} - E \text{ RL II}) - (E \text{ PL} - E \text{ RL I}) = \Delta E \text{ Probe [mg/dl]}}$$

Die Ergebnisse wurden automatisch berechnet. Da von jeder Probe zwei Messungen gemacht wurden, bestand die Möglichkeit, falls Wert I und Wert II zu weit voneinander differierten, durch handschriftliche Berechnungen mit dem Taschenrechner den Wert $\Delta E \text{ Probe}$ nach oben stehender Formel neu zu berechnen. Dazu wurde jeweils der zweite Wert verwandt, um die Verschleppungsungenauigkeiten der vorhergehenden Probenmessungen auszuschließen.

Da die DPD-Messungen nur in bezug zu Kreatinin in mmol/l angegeben werden, schloß sich als nächster Rechnungsschritt die Umrechnung von mg/l in mmol/l an.

Die Formel: $C = 42 * \Delta E \text{ Proben} / \Delta E \text{ Standard}$

Hierbei ist 42 die Verdünnung.

Die Ergebnisse der DPD-Berechnung und die der Kreatinine wurden einigermaßen zeitgleich erstellt, so daß der letzte Rechnungsschritt DPD nmol/l / Kreatinin mmol/l im Anschluß gemacht werden konnte.

Ergebnisse

232 klinisch gesunde und rüstige Bewohner eines Seniorenwohnheimes, die alle aktiv am Leben teilnehmen konnten, wurden untersucht. Die Zahl der ursprünglich abgegebenen Urinproben war größer, jedoch waren bei einem Teil der Urinproben die dazugehörigen Fragebögen entweder nicht abgegeben oder unvollständig ausgefüllt worden, so daß diese Urine verworfen werden mußten. Insgesamt lagen bei 190 Frauen und 42 Männern Urinproben und zugehörige Fragebogen vor. Die Probanden gaben einmalig einen Spontanurin ab, der meist der erste Morgenurin war.

Mehrmalige Urinprobenuntersuchungen waren aus technischen Gründen nicht möglich.

Das Alter der 190 Frauen lag zwischen 68 und 97 Jahren, der Mittelwert bei 84,09 und der Medianwert bei 84.

Das Alter der 42 Männer lag zwischen 72 und 97 Jahren, der Mittelwert bei 85,19 und der Medianwert bei 85.

Die Abbildungen 2 und 3 zeigen die in 5 Jahresabschnitten zusammengefaßten Werte der DPD/Kreatinin-Quotienten der Männer und Frauen. Eine 82 Jahre alte Frau lag mit ihrem DPD/Kreatinin-Quotienten von 42,55 nmol/mmol so weit außerhalb der Skalierung der Abbildung, daß dieser Wert nicht in der Abbildung enthalten ist und sich nur in der Einzelwerttabelle findet.

Tabelle 6: Alter der Männer mit den DPD/Kreatinin-Werten.

Alter	DPD/Kreatinin [nmol/mmol]						
72	4,69	82	3,06	85	5,3	89	5,74
75	4,16	82	3,91	85	2,49	89	7,97
77	3,54	82	6,52	86	6,53	91	4,87
78	2,25	83	5,54	86	4,87	92	5,81
79	2,86	83	3,01	87	2,99	93	6,31
81	4,5	83	5,18	87	5,32	93	4,65
81	3,43	83	4,73	87	5,85	93	6,12
82	5,33	85	3,3	88	5,44	94	4,37
82	4,87	85	4,43	89	2,95	97	6,57
82	3,1	85	4,05	89	4,77		
82	2,49	85	9,19	89	9,53		

Tabelle 7: Alter der Frauen mit den DPD/Kreatinin-Werten.

Alter	DPD/Kreatinin [nmol/mmol]								
68	4,15	77	4,65	80	4,73	82	5,27	83	4,59
69	2,83	77	2,99	80	4,73	82	3,56	83	5,5
70	5,33	77	5,34	80	5,4	82	4,78	84	7,19
70	9,03	77	3,75	80	3,4	82	5,03	84	7,45
72	5,95	78	2,7	80	5,77	82	4,92	84	6,07
72	6,82	78	4,11	80	6,26	82	5,5	84	10,84
73	4,46	78	4,7	81	4,21	82	4,32	84	6,62
74	4,93	78	7,49	81	5,61	82	42,55	84	7,61
74	4,89	78	7,5	81	5,52	82	7,77	84	5,1
74	5,7	78	4,77	81	3,98	82	6,47	84	4,8
75	4,57	78	5,07	81	3,81	82	5,89	84	5,23
75	5,57	79	6,74	81	5,11	82	4	84	4,88
75	5,23	79	4,34	81	4,13	83	5,34	84	3,62
76	9,18	79	4,67	81	7,2	83	5,25	84	4,25
76	5,34	79	11,18	81	5,85	83	4,52	84	4,64
76	4,42	79	6,87	81	4,7	83	4,16	84	7,41
77	7,82	79	5,26	81	2,28	83	3,1	84	7,25
77	7,22	79	7,72	82	5,45	83	4,34	84	7,23
77	6,85	79	20,98	82	4,87	83	6,89	84	8,91
Alter	DPD/Kreatinin [nmol/mmol]								
84	3,84	86	8,63	87	7,03	88	9,93	91	7,78
85	13,47	86	6,86	87	7,89	88	7,77	91	9,45
85	5	86	6,85	87	7,81	89	4,84	91	18,02
85	5,46	86	7,36	87	8,8	89	5,26	91	4,79
85	4,8	86	7,08	87	6,82	89	6,21	91	7,95
85	3,32	86	8,36	87	2,6	89	5,72	91	7,27
85	5,98	86	3,66	87	9,52	89	3,78	92	6,42
85	5,2	87	3,23	87	5,62	89	4,34	92	4,79
85	7,38	87	6,28	88	10,78	89	4,32	92	7,07
85	3,26	87	3,08	88	5,02	89	6,04	93	10,41
85	3,12	87	6,27	88	6,87	89	9,99	94	3,87
86	5,97	87	6,23	88	6,41	89	7,77	94	10,31
86	4,85	87	4,38	88	7,79	89	6,49	94	3,47
86	5,42	87	5,04	88	5,1	90	5,96	94	4,96
86	6,45	87	5,31	88	5,28	90	5,14	94	5,43
86	5,74	87	4,05	88	7,77	90	5,73	95	5,12
86	3,1	87	3,27	88	4,18	90	5,78	96	15,79
86	8,58	87	6,94	88	10,68	90	5,27	96	8,61
86	6,85	87	7,15	88	8,84	90	9,03	97	20,76

In den Grafiken rot eingezeichnet sind die Grenzen der Referenzwerte für den Normbereich die von der Gesellschaft für Immunchemie und Immunbiologie MBH in Hamburg übernommen worden sind. Diese Werte wurden bei 86 Männern und 281 erwachsenen Frauen ermittelt. Der Normbereich (Mittelwert \pm 2 SD) lag zwischen 2,5 und 6,5 DPD/Kreatinin [nmol/mmol] bei Frauen und 2,5-5,5 DPD/Kreatinin [nmol/mmol] bei Männern.

Legt man diese Normbereiche zugrunde, so liegt bei 66 der 190 Frauen (34,7%) und bei 12 der 42 Männer (28,5%) der DPD/Kreatinin-Quotient über der oberen Normgrenze. Bei anderen Studien von Robin et al. wurden teilweise andere Referenzwerte angegeben.

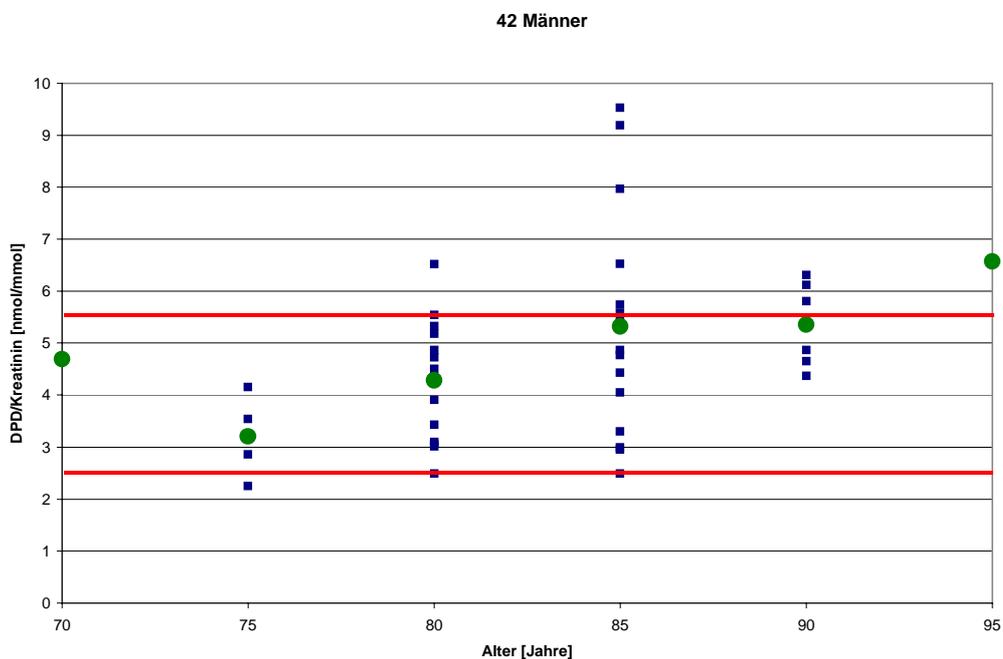


Abb.2: Männer: Alter mit DPD/Kreatinin Crosslinks

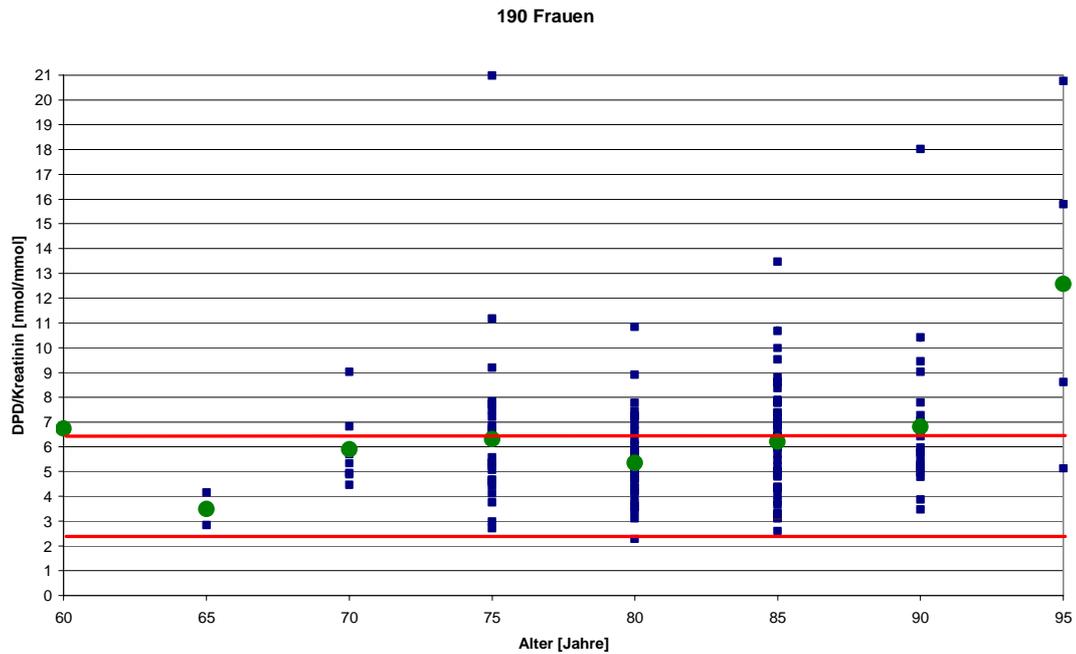


Abb.3: Frauen: Alter mit DPD/Kreatinin Crosslinks

Vergleicht man die Mittelwerte der in 5 Jahresabschnitte zusammengefaßten Altersgruppen, so erkennt man bei den Männern einen Anstieg der Mittelwerte mit zunehmendem Alter. Bei den Frauen ist diese Tendenz nicht zu erkennen.

Tabellen 8 und 9 geben nochmals in der Übersicht die Werte für die Alterverteilung der Gruppen, die Mittelwerte, in der Graphik als grüner Punkt vermerkt, Median und Standardabweichung wieder.

Tabelle 8

Männer

Crosslinks (DPD/Kreatinin nmol/mmol)

Altersgruppe	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
70	1	4,6900	4,6900	
75	4	3,2025	3,2000	0,8277
80	13	4,2823	4,5000	1,2136
85	17	5,3365	5,3000	2,0570
90	6	5,3550	5,3400	0,8254
95	1	6,5700	6,5700	
Insgesamt	42	4,8236	4,7500	1,6703

Tabelle 9:

Frauen

Crosslinks (DPD/Kreatinin nmol/mmol)

Altersgruppe	N	Mittelwert	Median	Standardabweichung
65	2	3,4900	3,4900	0,9334
70	8	5,8888	5,5150	1,4660
75	28	6,3225	5,3000	3,4342
80	58	6,0293	5,1700	5,1054
85	69	6,2500	6,2100	2,1365
90	21	7,0905	5,9600	3,2030
95	4	12,5700	12,2000	7,0387
Insgesamt	190	6,3750	5,5000	3,7622

Im Fragebogen hatten 65 Frauen bei der Frage nach einer bei ihnen früher diagnostizierten Osteoporose mit „Ja“ geantwortet. Bei der Auswertung der Medikamentenanamnese fielen bei 11 Frauen verschiedene osteoporosetypische Medikamente auf. Zwei von ihnen nahmen zusätzlich Kalzium und Vitamin D bzw. nur ein Vitamin D-Präparat ein. 15 Frauen gaben nur eine allgemeinen Osteoporose-Medikation an. Davon wurden 9 Frauen mit Kalzium-Präparaten behandelt, 2 mit Vitamin D-Präparaten, und 4 Frauen nahmen Kombinationspräparate ein. Von 39 Studienteilnehmerinnen wurde keinerlei Therapie angegeben.

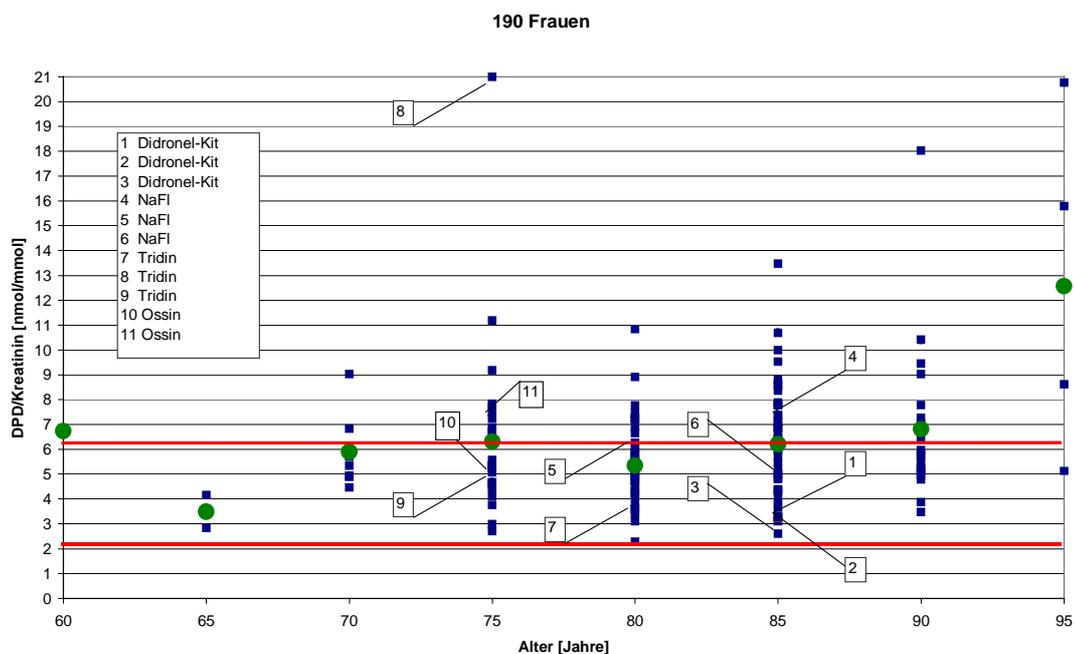


Abb.4: Frauen mit spezifischer Osteoporose- Medikation

Vergleicht man nun in grafischer Darstellung alle 190 Frauen mit den 125 Frauen, die keine Osteoporose angegeben hatten, so ist kein wesentlicher Unterschied zu erkennen.

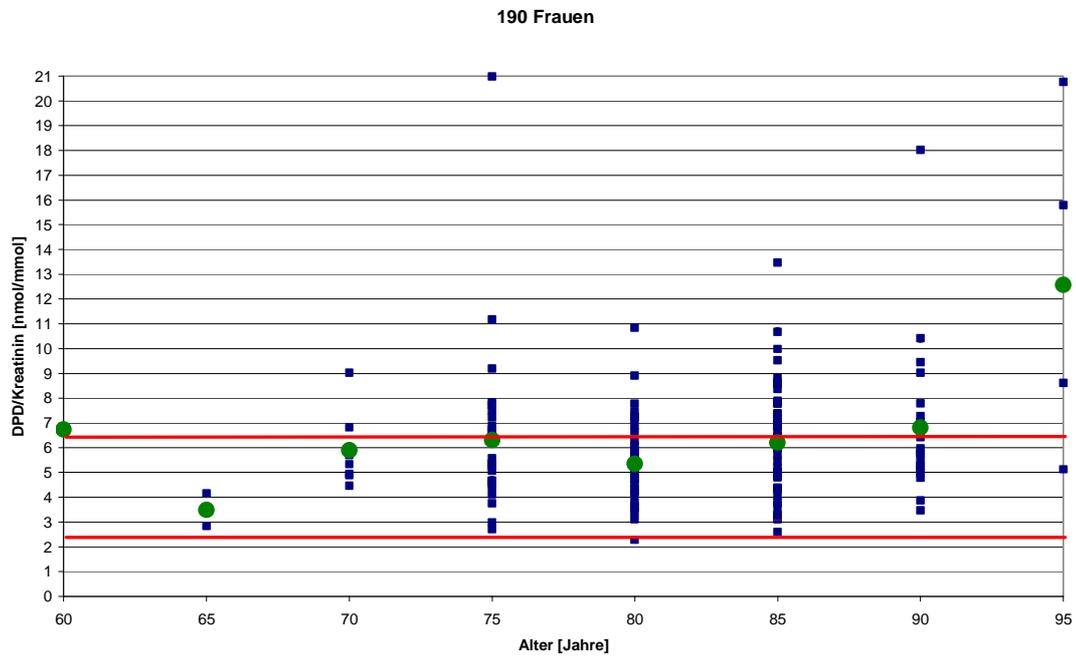


Abb.5: Frauen: Alter mit DPD/Kreatinin-Werten

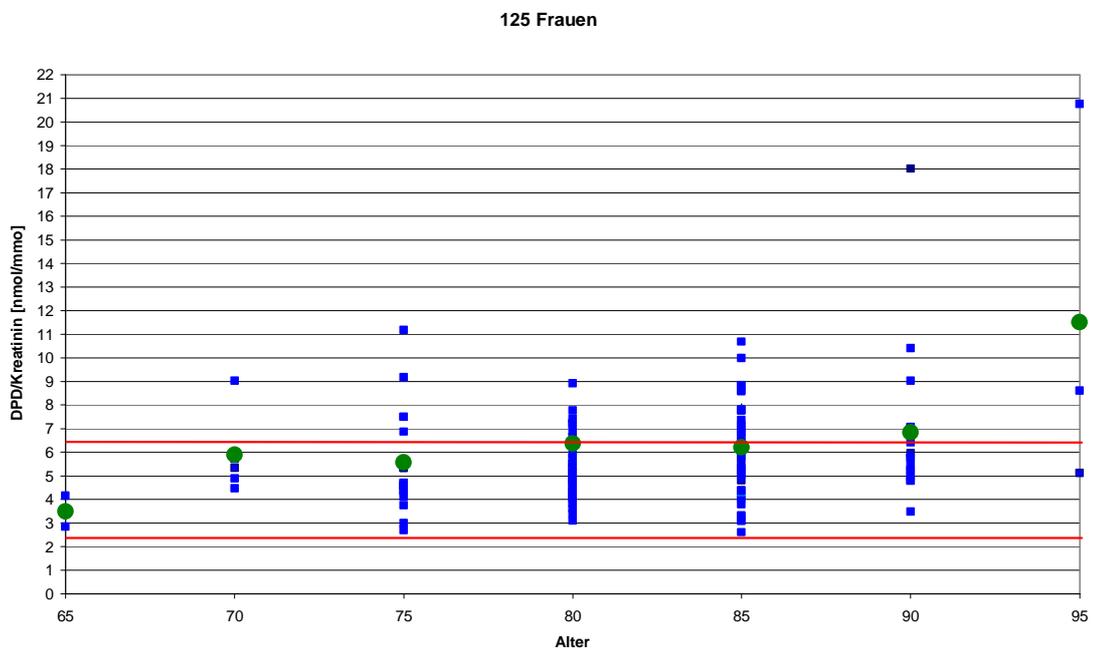


Abb.6: Frauen ohne Osteoporose-Medikation

Diskussion

Nach allgemeiner Ansicht ging man bis jetzt davon aus, daß eine high-turnover Osteoporose typisch für die frühe postmenopausale Osteoporose in den ersten zehn Jahren nach der Menopause ist [Herold 1997, 617]. Man nahm an, daß sich der Knochenstoffwechsel etwa zehn Jahre nach Eintreten der Menopause wieder normalisiert. Nach dieser Zeit auftretende Osteoporosen wurden im Sinne spätmenopausaler oder seniler Osteoporosen als low-turnover Osteoporosen angesehen, bei denen bei normalem oder sogar verlangsamtem Knochenumsatz der Knochenanbau so verlangsamt erfolgt, daß es zu einer negativen Skelettbilanz kommt [Greiling u., Gressner 1995, 1144].

In neueren Studien wird jedoch die Möglichkeit eines gesteigerten Knochenabbaus auch im Senium erörtert.

Dambacher konnte mit der hochsensitiven peripheren Computertomographie (pQCT) durch Verlaufsuntersuchungen bei einem beträchtlichen Anteil älterer Personen mit manifester Osteoporose einen in Relation zur verbleibenden Knochenmasse beschleunigten Knochenabbau, also eine high-turnover Osteoporose feststellen. Die Grenze von high- und low-turnover Osteoporose bzw. von slow- zu fast-losern definiert er als einen Verlust des trabekulären Knochens des Radius von mehr als 3 % pro Jahr [Dambacher et al. 1992, 726] [Dambacher u. Rüegegger 1994, 38]. In seiner Studie hatte die Gruppe mit einem Altersmittelwert von 68 Jahren die geringste Knochendichte und einen Anteil von 75 % an fast-losern [Dambacher et al. 1998, 19 f.]. Garnero fand bei Frauen, bei denen die Menopause 20 Jahre und länger zurücklag, durch Bestimmung von verschiedenen Markern des Knochenan- und Knochenabbaus ebenfalls Hinweise auf einen beschleunigten Knochenstoffwechsel im Alter mit Überwiegen des Knochenabbaus [Garnero et al. 1996, 337].

Bei den hier vorliegenden Untersuchungen wird versucht, anhand der Messung des spezifischen Knochenabbaumarkers Desoxypyridinolin die o. g. Aussage zu überprüfen und Einblick zu gewinnen, wie häufig bei klinisch gesunden älteren Menschen mit einem gesteigerten Knochenabbau bzw. -umsatz zu rechnen ist. Der Einsatz der Bestimmung der DPD-Ausscheidung im Urin soll zusätzlich als mögliche Screening-Untersuchung bei alten Menschen diskutiert werden. Untersucht wurden in dieser

Studie rüstige, aktiv am Leben teilnehmende Senioren, die keinerlei diätetischen Einschränkungen unterlagen.

Warum DPD-Bestimmung?

Es bestehen mehrere Möglichkeiten, Einblick in das Ausmaß der Knochenresorption zu gewinnen. Die den Patienten sicherlich am wenigsten belastende Untersuchung ist der Nachweis von spezifischen Knochenabbauprodukten im Urin mit Hilfe von biochemischen Markern. Dieser indirekte Nachweis erlaubt nicht nur einen Einblick in die Knochenstoffwechselaktivität des gesamten Skeletts (im Gegensatz zur Knochenbiopsie) [Reginster 1996, 27], sondern ermöglicht auch, den Therapieverlauf bei Knochenkrankungen wie der Osteoporose zu beobachten [Seyedin et al.1993, 635].

Nachweis von Kalzium im Urin

Eine erhöhte Ausscheidung von Kalzium im Urin besteht in den ersten 6-10 Jahren nach Eintritt der Menopause, ebenso aber auch bei Patienten mit anderen Knochenerkrankungen. Da sich jedoch der Referenzbereich und der Bereich, in dem eine Osteoporose besteht, stark überlappen, ist die Messung der Kalziumausscheidung im Urin für eine Osteoporose-Diagnose zu ungenau [Kanis 1996, 227].

Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase war bislang der am häufigsten genutzte biochemische Marker bei Knochenerkrankungen. Durch eine gesteigerte Aktivität der Osteoblasten steigen die alkalischen Phosphatasen an [Dörner 1999, 242f.] [Greiling u. Gressner 1995, 1137]. Mehr als die Hälfte der alkalischen Phosphatasen wird beim Gesunden vom Knochen produziert.

Bei Patienten mit Osteoporose können mehrere Faktoren einen Anstieg der alkalischen Phosphatasen bewirken. Zum einen kommt es aufgrund der Menopause zu einer Störung im gesamten Knochenstoffwechsel. Auch lokale Störungen des Knochens wie Frakturen führen zu einem Anstieg, der bis zu mehreren Monaten bestehen bleibt. Die Halbwertszeit der alkalischen Phosphatase des Knochens liegt zwischen 1-2 Tagen, so daß Änderungen in der Osteoblasten-Aktivität recht schnell bemerkt werden können.

Als geeignet hat sich der Nachweis der alkalischen Phosphatase bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Fluoridtherapie herausgestellt [Kanis 1996, 228 f.].

Jedoch ist aufgrund der vielen Möglichkeiten, die zu einem Anstieg der alkalischen Phosphatase führen können, wie z.B. eine einfache Fraktur, die Bestimmung der alkalischen Phosphatase als Screening-Untersuchung für Osteoporosen nicht geeignet.

Osteokalzin

Osteokalzin bindet Kalzium und hat eine große Affinität zu Hydroxyapatit. Es wird ausschließlich von Osteoblasten gebildet.

Histologische Studien zeigten eine signifikante Korrelation zwischen Knochenstoffwechsel und den Serumwerten für Osteokalzin. So fanden sich bei einem erhöhten turnover auch höhere Serumwerte [Delmas et al. 1986, 60]. Der Nachweis von Osteokalzin ist eine sensitivere Methode als der Nachweis von alkalischer Phosphatase oder Hydroxyprolinen. Jedoch unterliegt die Osteokalzinkonzentration starken zirkadianen Schwankungen und steigt bei Nierenversagen an, da Osteokalzin teilweise in den Nieren verstoffwechselt wird. Es korreliert nicht mit der Alkalischen Phosphatase und kann zur Abklärung bei unklarer AP-Erhöhung eingesetzt werden [Dörner 1999, 474]. Ungenauigkeiten in der mit Rinderantikörpern arbeitenden Assay-Methode bringen zudem einen Verlust der Sensitivität mit sich [Kanis 1996, 231].

Prokollagen I Extension Peptide

Wie schon erwähnt, enthält Knochen Kollagen vom Typ I. Dieses Kollagen ist aus einer Tripelhelix aufgebaut, welches aus 3 kolinear angeordneten Polypepidketten (alpha-Ketten), besteht. Die alpha-Ketten sind gekennzeichnet durch einen hohen Glycin- sowie Prolin- und Hydroxyprolinegehalt. Beim Kollagen Typ I finden sich zwei 1-alpha Ketten und eine 2-alpha Kette.

Für den Nachweis im Radioimmunoassay reagieren Antikörper mit dem prokollagenen carboxyterminalen Propeptid (PICP) und dem aminoterminalen Propeptid (PINP) [Greiling u. Gressner 1995, 1096 f.] [Kanis 1996, 232].

Diese Marker geben vermutlich einen guten Hinweis auf die Aktivität der Knochenbildung bei Patienten mit Osteoporose. So kommt es zu einer Abnahme der Werte bei der Behandlung mit Östrogenen und Kortikosteroiden. Da jedoch die Werte von prä-

und postmenopausalen Frauen überlappen und auch mit den Werten anderer Knochenmarker nicht übereinstimmen, somit keine einheitlichen Laborergebnisse vorliegen, sollte die biologische Wertigkeit dieser Parameter zunächst genauer überprüft werden [Kanis 1996, 232].

Hydroxyproline (OH-Prolin)

Die Bestimmung der Hydroxyprolinausscheidung im Urin war der am zweithäufigsten genutzte biochemische Marker für Erkrankungen des Skelettsystems.

4-Hydroxyprolin ist ein natürliches Isomer von Hydroxyprolin und fällt bei der Kollagen-Synthese an. Da Kollagen zu ca. 80% im Knochen und zu ca. 20% in der Haut vorliegt, stammt der Großteil der Hydroxyproline, die im Urin ausgeschieden werden, aus diesen Geweben. Bei einer Zunahme des Knochenstoffwechsels kommt es somit auch zu einer gesteigerten Ausscheidung von Hydroxyprolin im Urin [Beardsworth et al. 1990, 671] [Uebelhart et al. 1990, 88].

Der Nachteil der Hydroxyprolin-Messung liegt zum einen in der aufwendigen Laboranalytik, zum anderen in der Abhängigkeit von diätetischen Einflüssen [Dörner 1999, 475]. So müssen in der Nahrung vor der Urinsammlung zur Hydroxyprolin-Bestimmung kollagenhaltige Produkte wie Fleisch und mit Gelatine zubereitete Nahrungsmittel vermieden werden [Greiling u. Gressner 1995, 1140] [Kanis 1996, 213]. Aus diesen Gründen hat der Nachweis von Hydroxyprolin im Urin wie die alkalische Phosphatase eine geringe Sensitivität und Spezifität, vor allem bei der Diagnose leichter Formen einer Osteoporose.

DPD-Crosslinks

Die 3-Hydroxypyridinium-Reste sind die Haupt-Crosslinks des ausgereiften Kollagens. Desoxypyridinolin (DPD) ist der Hauptbestandteil und stammt aus den drei Resten der Hydroxylysine, während Pyridinolin (PYD) aus 2 Hydroxylysin und einem Lysin-Rest entstehen [Kanis 1996, 233]. Sie sind kollagenspezifische Produkte, die beim Abbau des Knochens freigesetzt werden. Dies geschieht durch lysosomale Enzyme, die von den Osteoklasten in den Extrazellularraum abgegeben werden [Dörner 1999, 475].

Gewählt wurde die Bestimmung von DPD-Crosslinks, da diese fast ausschließlich in Knochenkollagen vorkommen und sich nur in vernachlässigbar kleinen Mengen im

Dentin, im Gefäßwandkollagen (Aorta) und im Sehnenkollagen finden [Seibel et al. 1992, 264].

PYD hingegen findet sich außer im Knochenkollagen auch im Knorpel und anderen Weichteilen [Robins 1994, 1643] [Kanis 1996, 233] [Seibel et al. 1992, 264]. Außerdem steigen die PYD's bei bestimmten Krankheiten, z.B. rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis, an und verändern so die DPD/PYD ratio, die normalerweise im Knochen und Urin fast gleich ist [Black et al. 1989, 641].

Die DPD-Crosslinks werden mittlerweile als die sensitivsten und spezifischsten Marker zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels angesehen. Sie eignen sich demnach auch sehr gut zur Therapiekontrolle der Osteoporose [Robins et al. 1991, 314] [Robins 1993, 1647].

Ein Grund ihrer Spezifität liegt darin, daß sie im Gegensatz zu Hydroxyprolinen von diätetischen Faktoren völlig unbeeinflusst sind. Jedoch unterliegt die Ausscheidung der DPD's tageszeitlichen Schwankungen; die Werte sind in den Morgenstunden am höchsten [Seibel et al. 1992, 265]. Deshalb sollte auf eine zeitgleiche Probengewinnung geachtet werden.

Eine Ausscheidung von 10 nmol DPD-Crosslinks entspricht ungefähr einem Abbau von 170 mg Knochengewebe [Kanis 1996, 233].

Der Nachweis erfolgte bis vor einiger Zeit mit der High-Performance-Liquid-Chromatography-Methode (HPLC), die als Goldstandard angesehen wurde, jedoch zeitaufwendig und teuer ist [Robins et al. 1994, 1648] [Seibel et al. 1998, 269] [Pecherstorfer et al. 1997, 3743].

Als weitaus billiger [Seibel 1998, 270] und schneller (3 Stunden) in der Handhabung, da der Urin nicht vorbehandelt werden muß, erwies sich in einer Studie von Robins der Einsatz eines Immunoassays, das freies DPD im Urin nachweist. 40% der Crosslinks werden im Urin in freier Form ausgeschieden, die restlichen 60% sind an Fragmente von Kollagen-Peptiden gebunden [Pecherstorfer et al. 1997, 3743] [Kanis 1996, 233] [Robins 1994, 1647].

Die durchschnittlichen Werte der DPD-Ausscheidung nehmen Studien zufolge um 60-80 % nach der natürlichen Menopause oder Oophorektomie zu und fallen nach einer die Knochenresorption hemmenden Therapie wie z.B. einer Hormonsubstitution, wieder ab. Diese Erkenntnis und die Tatsache, daß es signifikante Korrelationen zwischen

Crosslink-Werten und histologischen Knochenuntersuchungen bei Frauen mit Osteoporose gibt, läßt die DPD`s als einen guten Marker für die Knochenresorption gelten.

Nach Kanis verhält sich freies DPD allerdings umgekehrt proportional zum Knochenstoffwechsel, so daß bei postmenopausalen Frauen die Fraktion niedrig ist. Dieses widerspricht jedoch verschiedenen Studien, die eine erhöhte Ausscheidung der DPD-Crosslinks mit einem gesteigerten Knochenstoffwechsel gleichsetzen [Robins et al., 1994, 1647].

Die hier vorliegenden Untersuchungen haben gezeigt, daß die Ausscheidung der DPD`s nicht nur postmenopausal erhöht ist, sondern bis ins hohe Alter erhöht bleiben kann. Garnero kam ebenfalls zu dem Ergebnis, daß der Knochenstoffwechsel auch bei alten Menschen über 75 Jahren erhöht bleiben kann, da die typischen Knochenmarker (CTX, NTX) [Hanson et al.1992, 1251] am Anfang der Menopause angestiegen waren und bis zu 40 Jahren postmenopausal erhöht blieben. Da ein hoher Knochenstoffwechsel mit einer geringen Knochenmasse vergesellschaftet ist [Garnero 1996, 337], war dies eine Determinante für die Knochenmasse im Alter. Außerdem zeigte er, daß die Knochenmasse prämenopausal und in der frühen Menopause von der peak-bone-mass bestimmt wird und erst im Laufe der Menopause der Knochenverlust verstärkt durch den gesteigerten Knochenstoffwechsel begründet ist.

Diese Arbeit widerlegt die allgemeine Meinung, daß der Knochenverlust im Alter auf einer Verminderung der Knochenneubildung beruht. Dambacher wies bereits mit der pQCT nach, daß für das Ausmaß der Osteoporose der Verlust des trabekulären und nicht des kortikalen Knochens maßgeblich ist. Biochemische Marker ermöglichen diese Unterscheidung nicht. So kann ein relativ großer trabekulärer Knochenverlust durch unverändert hohe kortikale Massen maskiert werden.

An biochemische Markeruntersuchungen sollten sich deshalb immer noch weitere Untersuchungen wie z. B. die pQCT anschließen.

Aufgrund ihres Alters (> 65 Jahre) wird bei Männern bzw. mehr als 10 Jahre postmenopausal bei Frauen nach gängiger Lehrmeinung eine low-turnover Osteoporose bzw. eine senile Osteoporose angenommen [Herold 1997, 617]. Von den 190 Seniorinnen hatten 11, wie die nachträgliche Auswertung ergab, nicht angegeben, wegen einer Osteoporose spezifisch behandelt worden zu sein. Diese Probandinnen waren fälschlich in die Studie miteinbezogen worden (Abb. 2). Sie dürften jedoch aufgrund der geringen Zahl das

Ergebnis kaum verfälschen. Unter einer spezifischen Behandlung wurde die Medikation mit Fluoriden und Bisphosphonaten verstanden.

Das wichtigste Ziel bei der medikamentösen Behandlung der Osteoporose sollte eine Senkung des Frakturrisikos und somit eine Verringerung der osteoporotisch bedingten Frakturen sein. Eine Zunahme der Knochendichte stellt jedoch kein ausreichendes Kriterium für die Verminderung des Frakturrisikos dar, da eine Zunahme der Knochendichte nicht zwangsläufig eine Zunahme der mechanischen Stabilität bedeutet [Scharla 1997, 1390].

Die Osteoporose sollte deshalb so früh wie möglich erkannt werden, um die Therapie möglichst vor der ersten osteoporotisch bedingten Fraktur zu beginnen. Deswegen ist es wichtig, gefährdete Personen möglichst frühzeitig durch Screening-Untersuchungen zu erkennen. Screening-Untersuchungen sollen einfach, billig und vor allem nicht belastend oder belästigend für die untersuchten Personen sein. Hier bietet sich die Bestimmung der DPD-Ausscheidung im Spontanurin zur Erfassung eines gesteigerten Knochenabbaues als einfache und nicht belastende Untersuchung gerade bei älteren Menschen als geeignet an.

Medikamentöse Maßnahmen bei Osteoporose.

Folgerungen aus den hier vorliegenden Untersuchungsergebnissen

Nach übereinstimmender Meinung besteht die Basistherapie in der Behandlung der Osteoporose aus Kalzium und Vitamin D. Therapeutisch gehört eine Kalziumsupplementierung zu der wichtigsten, nicht auf einer Hormon-Ersatz-Therapie beruhenden Behandlung der Osteoporose [Kanis, 1996, 325]. Kalzium und Phosphat sind die wichtigsten Bestandteile des Knochenminerals. Da der menschliche Körper täglich ca. 300 mg Kalzium über Urin, Stuhl, Schweiß etc. verliert und die enterale Absorptionsquote nur 20-30 % beträgt, müssen mit der Nahrung ungefähr 800-1200 mg, bei postmenopausalen Frauen ca. 1500 mg durch die Nahrung zugeführt werden, um den täglichen Bedarf zu decken. Der erhöhte Bedarf bei postmenopausalen Frauen hängt mit einer verschlechterten Effektivität der enteralen Kalziumabsorption aufgrund des Östrogenmangels [Scharla 1997, 1390] und einer erniedrigten Vitamin D-Konzentration im Körper zusammen [Tilyard et al. 1992, 357] [Garton et al. 1996, 568].

Inwieweit Kalziumsupplementation in der ersten Lebenshälfte zu einer Verbesserung der peak-bone-mass führt, ist noch nicht ganz geklärt [Kanis 1996, 325]. Jedoch kommt es bei einer Kalzium-Ersatz-Therapie in der zweiten Lebenshälfte zu einer Verringerung des Knochenverlustes und zu einem Abfall der PTH-Konzentration im Vergleich zur Placebo-Gabe [Reid et al. 1993, 460]. Die Verminderung des Knochenmasseverlustes bezieht sich sowohl auf den kortikalen als auch auf den spongiösen Knochen [Kanis 1996, 325]. Auch nahm die Ausscheidung von Hydroxyprolinen und Desoxypyridinolenin [McKane et al. 1996, 1699] bei Kalzium-Supplementierung ab.

Die meisten Studien bestätigen, daß durch eine hohe Kalziumzufuhr auch die durch Osteoporose bedingte Frakturrate sinkt. Da ältere Menschen oftmals einen ernährungsbedingten Kalziummangel aufweisen, sollte eine nutritive Optimierung der Kalziumzufuhr gegebenenfalls auch durch medikamentöse Maßnahmen erfolgen. Dies trifft auch für diejenigen Patienten zu, die aufgrund einer Laktose-Unverträglichkeit kalziumhaltige Milchprodukte nicht zu sich nehmen können [Scharla 1997, 1390].

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Behandlung der Osteoporose ist die Aufrechterhaltung eines ausreichend hohen Vitamin D-Gehaltes im Organismus. Der Vollstän-

digkeit halber wird hier eine Zusammenfassung über den Stoffwechsel des Vitamin D gegeben.

Bekannterweise kann Vitamin D im Körper selber produziert werden. In der Haut entsteht durch eine photochemische Reaktion aus dem Vorläufer 7-Dehydrocholesterol das Vitamin D₃ (= Colecalciferol). Exogen kann das Vitamin D₃ entweder über tierische Nahrung (z. B. Fischleberöle und Eidotter) oder pflanzliche Nahrung (Vitamin D₂ = Ergocalciferol) zugeführt werden. Im Blut ist Vitamin D₃ an Vitamin D₃ bindendes Globulin (DBP) gebunden. In der Leber wird es zu 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ metabolisiert. Dieser Schritt ist in hohem Maße substratabhängig, so daß die 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Konzentration im Plasma oder Serum ein guter Parameter für die Versorgung des Organismus mit Vitamin D₃ ist.

25-Hydroxy-Vitamin-D₃ wird in der Niere zu 1-alpha, 25-Dihydroxy-Vitamin D₃ (Calcitriol) hydroxyliert, das die aktive Form der Vitamin D₃-Metaboliten darstellt. Das dafür verantwortliche Enzym, die 1-alpha-Hydroxylase, wird von PTH und der Plasmakonzentration von Kalzium und Phosphat reguliert. Calcitriol entfaltet seine Hauptwirkung an den klassischen Zielorganen (Darm, Niere, Knochen), um die Kalzium-Homöostase im Körper aufrechtzuerhalten. So stimuliert es im Darm die Kalziumabsorption aus der Nahrung und in der Niere die Rückresorption von Kalzium und Phosphat aus dem Glomerulumfiltrat [Kreuzig 1994, 311 f.] [Reichel et al. 1989, 981].

Am Skelett stimulieren Calcitriol und seine Metaboliten die Knochenneubildung und Matrixmineralisierung, wobei hohe pharmakologische Dosen zwar die Knochenmatrixbildung stimulieren, die Mineralisation jedoch hemmen [Scharla, Ziegler 1994, 847 f.].

Ein Mangel an Vitamin D₃ führt zu einer verminderten enteralen Kalziumabsorption und damit zu einem Anstieg des Parathormons. Dieser sekundäre Hyperparathyreoidismus führt zu einer Zunahme der Entmineralisierung des Knochens und damit zu einer Zunahme des Frakturrisikos.

Es weisen demnach alle Studien darauf hin, daß schon ein subklinischer Vitamin D₃-Mangel das Risiko einer Osteoporose erhöht [Scharla und Ziegler 1994, 848].

Die Vitamin D₃-Werte sind aufgrund der nördlicheren Breitenlage in Deutschland und eines damit verbundenen geringen UV-B-Anteils im Sonnenlicht, der für die Synthese von Vitamin D in der Haut notwendig ist, jahreszeitlichen Schwankungen unterworfen. In der Zeit von Oktober bis März kann in unseren Regionen in der Haut somit kein Vitamin D gebildet werden [Scharla, 1997, 1391].

Im Sommer werden im Serum 25-Hydroxyvitamin D₃-Werte von 27 ± 10 ng/ml und im Winter Werte von 17 ± 9 ng/ml gemessen [Scharla et al. 1996, 289]. Da die Ergänzung von Vitamin D₃ durch die Nahrung, besonders im süddeutschen Raum, durch den geringeren Verzehr an Hochseefischen und Fischölen eher limitiert ist, kommt es schon bei der Durchschnittsbevölkerung zu einem verbreiteten Vitamin D-Mangel. Dieser Mangel an Vitamin D wirkt sich nun unterschiedlich auf den Organismus, abhängig von Geschlecht und Alter, aus.

So zeigen Frauen im Gegensatz zu Männern eine signifikante, positive, aber unterschiedliche Korrelation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin-D₃-Spiegel und der proximalen Femur Knochendichte im Winter ($r=0,21$, $p<0,05$) und im Sommer ($r=0,36$, $p<0,01$) auf [Scharla et al. 1996, 290]. Ebenso gibt es eine inverse Korrelation zwischen 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ im Sommer und der DPD-Ausscheidung bei Frauen im Sommer ($r=-0,32$, $p<0,02$) und im Winter ($r=-0,024$, $p<0,02$). Demnach scheint schon ein subklinischer Vitamin D-Mangel zu einer gesteigerten Knochenresorption zu führen. Studien ergaben bei Frauen zwischen 50 und 80 Jahren einen statistischen Zusammenhang zwischen der Vitamin D₃-Versorgung und der Knochendichte am Schenkelhals [Scharla et al. 1996, 291].

Unabhängig von der exogenen Vitamin D-Versorgung des Organismus sollte auch die Frage der Auswirkung des Alters auf den Knochenstoffwechsel und insbesondere der Vitamin D-Versorgung gestellt werden. In einer Studie von 1986 zeigte sich, daß bei Männern bis 65 Jahren das Alter keinen Einfluß auf die Konzentration von 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ hat. Erst danach kommt es zu einer signifikanten Abnahme.

Bei Frauen hingegen steigt der 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃-Spiegel bis zum 65. Lebensjahr stetig leicht an, um danach rapide abzusinken. Konsequenterweise steigt dadurch bei beiden Geschlechtern die Serumkonzentration von PTH nach dem 65. Lebensjahr signifikant an, was wiederum die Möglichkeit des daraus resultierenden gesteigerten Knochenverlustes erklärt [Epstein et al. 1986, 421, 423] [Ebeling et al. 1992, 177 f.].

Die Gabe von Vitamin D wirkt sich nicht nur positiv auf eine Senkung der Frakturrate durch Regulation des Knochenhormonhaushaltes aus. Sie bewirkt durch Steigerung der Muskelkraft und Verbesserung der neuromuskulären Innervation auch eine Verbesserung der Koordination des Bewegungsablaufes und dadurch Abnahme der Frakturaten [Bischoff et al. 1999, 54] [Bischoff et al. 2000, 39].

Die medikamentöse Substitution stellt die geeignete Therapieform dar [Scharla 1997, 1391 f.] In einer Studie wurden 301 Frauen mit Osteoporose nach der Menopause mit 1 µg Calcitriol oder mit 1 µg 1-alpha-Hydroxy-Vitamin D₃ täglich behandelt. Es fand sich eine deutlich niedrigere Frakturrate als vor der Therapie [Scharla, Ziegler 1994, 849].

Auch in einer japanischen Studie wurden Frauen mit seniler Osteoporose im Alter von 61 - 88 Jahren über einen Zeitraum von 5 Jahren mit 1-alpha-Hydroxyvitamin D₃ behandelt. Die Frauen bekamen zwischen 0,5 und 1,0 µg/Tag 1-alpha-Hydroxy-Vitamin D₃; die tägliche Kalziumaufnahme lag bei 402 ± 159 mg/Tag. Nach dem Zeitraum von 5 Jahren zeigte sich zwischen der behandelten und der Kontrollgruppe ein Unterschied von 17 % in der Knochendichte des peripheren kortikalen Knochens. Bei keinem der Studienteilnehmer kam es zu einer Hyperkalzämie oder zu Nierensteinen [Shiraki 1993, 223-234].

Vergleichbare Ergebnisse in bezug auf eine Zunahme der Knochendichte fanden sich in mehreren anderen Studien [Menczel et al. 1994, 241-247] [Shiraki 1993, 176-180]. Zumindest fand sich eine signifikante Abnahme der Frakturinzidenz bei mit 1-alpha-Hydroxy-Vitamin D₃ behandelten Frauen mit seniler Osteoporose.

Der Versuch, das Defizit an Sonnenlicht und UV-B-Strahlung durch Höhensonne auszugleichen, wurde in einer Studie bei Seniorenheimbewohnern untersucht, da diese mit ihrem Vitamin D-Gehalt noch weit unter dem der Normalbevölkerung lagen. Es kam jedoch nur zu einer unwesentlichen Änderung der biochemischen Knochenmarker, so daß diese Form der Therapie wohl nicht in Frage kommt.

Neben der Gabe von Vorstufen von Vitamin D-Hormon besteht die Möglichkeit, direkt das aktive Vitamin D-Hormon (Calcitriol) zu verabreichen. Damit umgeht man die strenge Regulation der Bildung von Vitamin D-Hormon im Organismus [Francis et al. 1986, 261]. Durch direkte Gabe von Calcitriol oder eines Prohormons erreicht man auf Gewebesebene höhere Hormonkonzentrationen als durch die Gabe des nativen Vitamin D₃ in üblicher Dosierung. In der Literatur sind jedoch sehr widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der Therapie mit 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol) beschrieben.

Vitamin D steigert nicht nur die Kalziumabsorption im Darm [Ebeling et al. 1992, 176], sondern hat auch direkte anabole Wirkungen am Knochen [Caniggia et al. 1993, 184]. Die Parathormonbildung in der Nebenschilddrüse wird direkt supprimiert [Ebe-

ling et al. 1992, 179]. Des weiteren kann man von einer fraktursenkenden Wirkung auf den Knochen ausgehen, was in plazebokontrollierten Studien nachgewiesen wurde. Jedoch besteht die Gefahr einer Hypercalciämie bei Überdosierung [Nishii et al. 1993, 191] [Scharla und Ziegler 1994, 848f.].

Zusätzlich hat Vitamin D modulierende Einflüsse auf das Immunsystem, was seinen Einsatz bei sekundären Osteoporosen infolge von Autoimmunerkrankungen (chronische Polyarthritis, chronisch entzündliche Darmerkrankungen) interessant macht.

Östrogene

Eine weitere Möglichkeit der medikamentösen Therapie der Osteoporose ist die Gabe von Östrogenen. In der Menopause kommt es infolge des Östrogenmangels zu einer Zunahme der Knochenstoffwechselaktivität mit einer Zunahme der Umbaueinheiten des Knochens. Histologische Studien haben gezeigt, daß eine Östrogentherapie bei der Frau in der Menopause zu einer bis um das 5-fache gesteigerten Zunahme der Umbaueinheiten geführt hat [Kanis 1996, 12]. Der Erfolg der Hormonsubstitution konnte auch durch Messung des Knochenstoffwechsels mit biochemischen Markern bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden. Bei ihnen fiel die Ausscheidung der biochemischen Marker unter der Östrogentherapie wieder auf Werte vor der Menopause [Uebelhart et al. 1991, 367] [Christiansen u. Riis 1990, 1087]. Auch bei Dichtemessungen des Unterarms blieben die Werte unverändert, während sie bei der Kontrollgruppe nach vier Jahren ungefähr um 10 % abgenommen hatte.

Der positive Effekt auf die Knochenmasse und die frakturrisikosenkende Wirkung steht also außer Frage [Christiansen u. Riis 1990, 1090] [Kanis 1996, 289, 281 f.]. Diese Wirkung hält so lange an, wie die Therapie erfolgt und kann auch ohne Bedenken bei Beachtung der Kontraindikationen (Endometriumkarzinom oder Mammakarzinom, Hypertension, Migräne, tiefe Beinvenenthrombose) bis ins hohe Alter erfolgen [Kanis 1996, 289] [Scharla 1997, 1391]. Deshalb sollten bei Frauen, bei denen keine Uterusextirpation erfolgte, Östrogene mit einem Gestagen kombiniert werden, um eine Schleimhauthypertrophie mit einem erhöhten Karzinomrisiko zu vermeiden.

Studien ergaben eine Senkung des Risikos einer Hüftfraktur um 50 % bei der mit Östrogenen behandelten Gruppe. Um so wenig wie möglich an Knochenstruktur am

Beginn der Menopause zu verlieren, sollte die Langzeittherapie so früh wie möglich begonnen werden [Grady et al. 1992, 1036].

Die Framingham-Studie zeigte keinen Unterschied in der Knochendichte von 80jährigen, die während der Menopause eine Hormontherapie erhalten hatten, und von solchen ohne Hormontherapie [Kiel et al. 1987, 1169]. Auch das spricht dafür, daß der Schutz der Hormontherapie nur bis ca. 6 Jahre nach Absetzen anhält [Kanis 1996, 283]. Zum Einsatz kommen Östradiol, Östradiolvalerat und konjugierte Östrogene.

Fluorsalze

Fluorsalze werden in der Therapie der Osteoporose seit mehr als 30 Jahren eingesetzt. Sie gehören zu den wenigen Mitteln, die auf den Knochen eine anabole Wirkung haben. Fluoride finden sich in allen Geweben des menschlichen Körpers, besonders jedoch im Knochen und kalzifizierenden Geweben [Kanis 1996, 368]. In der Therapie der Osteoporose werden Natriummonofluorophosphat oder Natriumfluoride eingesetzt [Scharla 1997, 1395].

Die Wirkungsweise der Fluorsalze beruht auf einer Stimulation der Neubildung von Osteoblasten und einer gesteigerten Knochenmatrixbildung [Kanis 1996, 370] [Scharla 1997, 1393]. Unter einer hochdosierten Fluoridbehandlung kann die Mineralisation der Matrix verlangsamt sein, so daß die Struktur des Knochens eher gewebt als laminär erscheint. Dies könnte eine Erklärung für die gesteigerte Frakturrate bei einer hohen Fluoriddosierung sein [Scharla 1997, 1393]. Studien haben ergeben, daß dieser Effekt bei gleichzeitiger Gabe von Kalzium und Vitamin D₃ jedoch ausbleibt.

Zusätzlich werden Fluoride, höher dosiert und über einen längeren Zeitraum verabreicht, in die Mineralkristalle des Knochens eingebaut. Sie verändern somit die Kristallstruktur negativ. Eine Steigerung der Osteoklastenaktivität kann durch eine parallele Kalziumgabe verhindert werden.

Die Wirkung der Fluoride auf die Knochenmasse wird in verschiedenen Studien unterschiedlich beschrieben. Kanis schreibt von einer Zunahme der Knochenmasse besonders an der Wirbelsäule und zusätzlich von einer Verbesserung des spongiösen Knochens im gesamten Skelett einschließlich des Femurhalses [Kanis 1996, 375], während in einer Studie von Patel zwar eine Zunahme der Knochendichte an der Len-

denwirbelsäule, nicht jedoch am Femurkopf und des peripheren Skelettes beschrieben wird [Patel et al. 1996, 654].

Fest steht, daß sich der anabole Effekt der Fluoride nur auf den spongiösen Knochen bezieht und die fraktursenkende Wirkung an der Wirbelsäule auftritt, an der Kortikalis, zumindest in hohen Dosen, jedoch einen Knochenabbau bewirkt. Die Fluoridsalztherapie kann als Nebenwirkung Gelenkschmerzen im Knöchelbereich und gastrointestinale Beschwerden hervorrufen [Scharla 1997, 1394] [Kanis1996, 380].

Da nicht alle Patienten auf die Gabe von Fluoriden ansprechen, sollte mittels Knochendichtemessung/Röntgen die Wirkung überprüft werden [Scharla 1997, 1394]. Zu beachten ist hier, daß die Messungen an der Wirbelsäule und nicht am peripheren Skelett aus o. g. Gründen erfolgen muß.

Um biochemische Marker als Therapiekontrolle einzusetzen, müßten sich noch Studien hinsichtlich der Ausscheidung von DPD-Crosslinks unter der Fluoridtherapie anschließen, da bis jetzt nur Daten mit Hydroxyprolinen ohne zusätzliche Gabe von Kalzium und Vitamin D vorliegen. Bei der Studie von Dambacher kam es zu einer Steigerung der Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin, während in einer anderen Studie die Ausscheidung der Hydroxyproline unter Fluoridgabe unverändert bleibt [Kanis 1996, 372].

Da Fluoride in erster Linie, wie schon oben beschrieben, einen Knochenmatrix aufbauenden Effekt haben, werden sie bei der Therapie der slow-loser Patienten eingesetzt, also bevorzugt bei der der jetzigen Definition entsprechenden senilen Osteoporose. Da sich in der hier vorliegenden Arbeit jedoch ein möglicher verstärkter Knochenverlust auch im Alter herausgestellt hat, sollte der Behandlungsschwerpunkt auf die Hemmung der Osteoklastentätigkeit durch Bisphosphonate gelegt werden. Wie aus Abbildung 1 ersichtlich, wurden 5 der Probandinnen mit Natrium-Fluoriden behandelt; 2 Probandinnen lagen mit Werten von 7,77 nmol/mmol und 7,72 nmol/mmol DPD/Kreatinin über dem Referenzwert. Drei der Seniorinnen nahmen das Mono-Fluor-Phosphat Tridin ein. Hier lagen zwei mit ihren DPD/Kreatinin Werten im Referenzbereich, eine Probandin mit dem Wert 7,82 nmol/mmol DPD/Kreatinin darüber. Eine Probandin zeigte mit 20,98 nmol/mmol DPD/Kreatinin eine sehr hohe Crosslinks-Ausscheidung.

Kalzitonin

Kalzitonin wird bekanntlich in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse gebildet. Zur medikamentösen Therapie eignet sich das synthetisch hergestellte Lachskalzitinin am besten. Seine Aufgabe liegt in der Hemmung der Knochenresorption und Senkung des Blutkalziumspiegels [Kanis 1996, 330].

Dies geschieht durch Verminderung der Aktivität und Zahl der Osteoklasten und damit einer Hemmung des Knochenabbaus. So kommt es am Anfang der Therapie, wenn die Knochenresorption gehemmt wird und die Knochenneubildung noch funktioniert, zu einer Zunahme der Knochenmasse [Kanis 1996, 331 f.].

Die positive Wirkung des nasalen Kalzitons auf eine Reduktion der Knochenresorption konnte anhand mehrerer Studien nachgewiesen werden [Bijvoet et al. 1968, 876] [Haddad et al. 1970, 282] [Nagant de Deuxchaisnes et al. 1987, 56] [Thamsborg et al. 1993, 232].

Die Studie von Overgaard setzt DPD-Crosslinks als Parameter für die Risikovorhersage, Therapiewahl, Zeitverlauf des Knochenverlustes und Effizienz der Therapie ein [Overgaard und Christiansen 1996, 14 f.]. Während der Erhalt der Knochenmasse nachgewiesen wurde und die analgetisierende Wirkung besonders bei vertebrealen Crush-Frakturen existiert [Kanis 1996, 335], ist die Datenlage hinsichtlich der Senkung der Frakturrate etwas dürftig [Scharla 1997, 1394]. Therapeutisch zum Einsatz kommt Kalzitinin vor allem in der Akutphase von Frakturen und als Schmerzmittel bei Osteoporose. Als Dauertherapie der Osteoporose ist es jedoch nicht geeignet [Scharla 1997, 1394].

Bisphosphonate

Der Haupteffekt der Bisphosphonate beruht auf einer Hemmung der Knochenresorption durch Hemmung der Osteoklastenaktivität. Damit verbunden ist eine geringere Ausscheidung der DPD-Crosslinks [Tobias et al. 1996, 407]. Werden Bisphosphonate in hohen Dosen verabreicht, können sie die Kalzifizierung und Mineralisation von Knochen und Knorpel verhindern [Kanis 1996, 337]. Die im Handel üblichen Präparate sind Etidronat, Clodronat, Alendronat und Pamidronat.

Die Wirkung der verschiedenen Bisphosphonate in bezug auf Knochenresorption ist unterschiedlich, wobei der genaue Wirkungsmechanismus noch nicht genau bekannt ist.

Bisphosphonate hemmen die Differenzierung der Osteoklasten-Vorläuferzellen und die Aktivität der einzelnen Osteoklasten. Durch den Einsatz von Bisphosphonaten nimmt die Gesamtzahl der Knochenumbauplätze ab und schränkt den gesamten Knochenstoffwechsel ein, so daß sich die Zuwachsrate auf ein niedrigeres Maß einpendelt [Kruse 1998, 2].

Da die Bisphosphonate schlecht vom Gastrointestinaltrakt absorbiert werden – die Absorptionsrate liegt zwischen 0,7% und 5 % und nähert sich in Kombination mit Kalzium gegen 0 – muß bei der Einnahme die Kombination mit kalziumhaltigen Nahrungsmitteln unbedingt vermieden werden.

Da die Osteoklasten durch Bisphosphonate in ihrer Aktivität und Entwicklung herabgesetzt werden, nimmt die Zahl der Umbauplätze ab und die Resorptionslakunen werden flacher. Dadurch wird die Gefahr, daß Trabekel perforieren, geringer [Kruse 1998, 3]. Die für die Therapie der Osteoporose in Deutschland derzeit zugelassenen Bisphosphonate sind Alendronat und Etidronat [Scharla 1997, 1395].

Etidronat, ein Bisphosphonat der ersten Generation, hat eine stark mineralisationshemmende Wirkung und sollte deshalb nicht kontinuierlich, sondern zyklisch verabreicht werden [Scharla 1997, 1395]. Es führt zu einer Reduktion der Anzahl von neuen Frakturen im Wirbel- und Trochanter- Bereich [Adachi et al. 1997, 382]. Alendronat führt zu einer Zunahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule am Femurkopf. Die Vermehrung der Knochenmasse war innerhalb des ersten Jahres am größten, nahm aber auch während des zweiten und dritten Jahres zumindest an der kortikalen Seite kontinuierlich zu [Kanis 1996, 349].

Die fraktursenkende Wirkung liegt hier im Bereich des peripheren Skelettes einschließlich dem von Hüftfrakturen [Lieberman et al 1995, 1437] [Black et al. 1996, 1540] [Scharla 1997 1394]. Da es wenig Daten über die Langzeittherapie mit Bisphosphonaten gibt, ist nach drei bis fünf Jahren eine Therapiepause zu empfehlen. Der knochenschützende Effekt bleibt auch nach Absetzen der Bisphosphonate noch einige Zeit erhalten. Die bisherigen histologischen Untersuchungen zeigten keine Schädigung des Knochenumbaus [Storm et al. 1990, 1265].

Orale Amino-Bisphosphonate können als Nebenwirkungen gastrointestinale Irritationen verursachen. Für Alendronat wurde in Einzelfällen eine Ösophagitis bis hin zur Ulkusblutung beschrieben. Andere Nebenwirkungen sind eher selten [Scharla 1997, 1395].

Die drei der Probandinnen, die mit dem Bisphosphonat Etidronat in Form des Didronel-Kits behandelt wurden, lagen mit ihren DPD/Kreatinin-Quotienten von 3,12, 3,26 und 3,66 weit unter dem Referenzwert von 6,5 nmol/mmol.

Die Niere und ihre den Knochenstoffwechsel regulierende Hormone

Eine wichtige Voraussetzung für eine ausreichende Mineralisierung des Knochens ist es, zum einen die Plasma-Kalzium-Konzentration konstant zu halten und zum anderen eine ausgeglichene Kalzium-Phosphat-Bilanz zu gewährleisten. Dies ist vor allem die Aufgabe der kalziumregulierenden Hormone, insbesondere des Parathormons. Das Parathormon wird in der Nebenschilddrüse gebildet und dann ausgeschüttet, wenn die Plasma-Kalzium-Konzentration sinkt. Da nur freies Kalzium in Zellen eindringen und nur die entsprechende Wirkung entfalten kann, ist nur die Konzentration an freiem Kalzium für die Regulation relevant. Gefördert wird die Parathormonausschüttung durch Phosphatüberschuß sowie Adrenalin, herabgesetzt durch massiven Magnesium-Mangel.

Die Wirkungen von PTH zielen auf eine schnelle Steigerung der Plasma-Kalzium-Konzentration ab. PTH fördert die Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen und stimuliert die Kalzium-Resorption im distalen Tubulus der Niere. Kalzium kann jedoch nur mit Phosphat gemeinsam aus dem Knochen mobilisiert werden. Eine Zunahme sowohl der Kalzium- als auch der Phosphatkonzentration im Blut würde jedoch das Ausfällen von Kalzium-phosphat begünstigen. Damit wäre die kalziumsteigernde Wirkung von PTH zunichte gemacht. PTH hemmt daher die renale Rückresorption von Phosphat. Durch die genannten Wirkungen erreicht PTH eine schnelle Korrektur der Plasma-Kalzium-Konzentration. Die Korrektur wird jedoch auf Kosten der Mineralisation des Knochens erzielt, die langfristig wieder ausgeglichen werden muß [Greiling u. Gressner 1995, 1039f.].

PTH stimuliert des weiteren die Bildung von 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Calcitriol) in der Niere. Seine Vorstufe, das 25-Hydroxycholecalciferol wird in der Leber aus Vitamin D₃ gebildet, das wiederum durch Nahrung zugeführt wird oder in der Haut unter UV-Bestrahlung aus 7,8-Dehydrocholesterin entsteht [Greiling u. Gressner 1995, 1044 f.] [Reichel et al. 1989, 980]. Die Bildung des biologisch wirksamen 1,25-Dihydroxycholecalciferols in der Niere wird nicht nur durch PTH, sondern auch durch

einen Mangel an Kalzium und Phosphat stimuliert. Calcitriol fördert in Darm und Niere die Kalzium- und Phosphatresorption bzw. -rückresorption und begünstigt auf diese Weise die Mineralisation des Knochens.

Calcitonin ist für die Regulation des Kalzium-Phosphathaushaltes beim Menschen weit weniger bedeutsam als PTH und Calcitriol. Es wird bei Anstieg der Plasma-Kalzium-Konzentration ausgeschüttet und senkt die Plasma-Konzentration von Kalzium und Phosphat durch Hemmung der enteralen und renalen Resorption sowie durch Förderung der Knochenmineralisierung [Greiling u. Gressner 1995, 1048].

Bei einem Überschuß an PTH kommt es durch Mobilisierung von Kalzium aus dem Knochen und durch gesteigerte enterale Absorption zu einem Anstieg der Kalzium-Konzentration im Blut, die - trotz stimulierter renaler Resorption - eine gesteigerte renale Ausscheidung von Kalzium zur Folge hat. Eine Ausfällung von Kalzium im Urin kann dann zu Nierensteinen, der durch PTH stimulierte Knochenabbau und Mineralverlust zu Osteoporose führen. Genauso führt ein Mangel an PTH zu Hypokalzämie und Störungen des Knochenaufbaus.

Ein Mangel an Vitamin D beeinträchtigt die Mineralisierung von Knochen, beim Kind treten typische Knochendeformierungen auf. Aber auch bei Erwachsenen kann Vitamin D-Mangel zur Entmineralisierung der Knochen führen [Deetjen u. Speckmann 1994, 556].

Die Nierenfunktion im Alter

Neben den klassischen Nierenerkrankungen wie Glomerulonephritis, Glomerulosklerose, interstitielle Nephritis und Nephrosklerose durch Hypertonie soll auch das Alter durch eine zunehmende Degeneration der Nephrone zu einer Abnahme der Nierenfunktion führen. Neuere Studien über die Nierenfunktion im Alter haben jedoch gezeigt, daß sich die Leistung der Niere im Alter nicht so stark verändert. Eine Studie, die sich mit der Frage nach Veränderungen der Nierenfunktion im Alter hinsichtlich GFR, Creatinin Clearance, Durchblutung und Stoffwechselfunktion beschäftigte, zeigte, daß sich die GFR im Alter bei 2/3 der Patienten, die im Durchschnitt ein Alter von 68 Jahren aufwiesen, kaum von den jüngeren Probanden unterschied [Fliser et al. 1997, 1200].

Man kann heute davon ausgehen, daß die Veränderungen der Nierenfunktion nur bei komorbiden Gegebenheiten ins Gewicht fallen.

Erhöhte DPD Ausscheidung im Rahmen einer kompensierten Retention der Niereninsuffizienz?

Bei einem progressiven Untergang von funktionsfähigem Nierengewebe, z.B. bei chronischer Glomerulonephritis, diabetischer Nephropathie, interstitieller Nephritis und hypertensiv bedingten vaskulären Nierenschäden kommt es zu einem Untergang des funktionstüchtigen Nierengewebes, insbesondere der Nephrone. Wenn mehr als 60% des funktionstüchtigen Nierengewebes ausgefallen sind, kommt es zu einem Anstieg der Retentionswerte im Blut.

Während es im kompensierten Dauerstadium nur zu einer leichten Einschränkung der Kreatininclearance und der Konzentrationsfähigkeit bei noch normalen Retentionswerten kommt, findet sich im Stadium der kompensierten Retention eine Kreatinin-erhöhung bis 6 mg/dl im Serum. Da die verbleibenden Nephrone mit Hyperfiltration reagieren, steigt auch die Kreatininausscheidung im Urin kompensatorisch an [Herold 1997, 516].

In einer Studie wurden 48 Patienten mit Nierenversagen ohne Zeichen einer Arthritis untersucht. Hier fand sich keine Korrelation zwischen PYD-Ausscheidung und Kreatinin Clearance-Raten noch zwischen der PYD/Kreatinin-ratio und den Markern für einen tubulären Infarkt, der N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) Enzymuria. Genauso fehlte die Korrelation zwischen Crosslinks-Ausscheidung und den Markern für die Nierenfunktion bei den OA/RA-Patienten, von denen viele eine verminderte Nierenfunktion hatten.

Außerdem fehlte jegliche Beziehung zwischen der PYD-Ausscheidung und der glomerulären Filtrationsrate bei Patienten mit Nierenerkrankungen. Ähnliche Parameter fanden sich für die DPD-Ausscheidung.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß es bei Patienten mit Nierenschaden demnach keine signifikante Änderung der DPD-Ausscheidung im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe gibt [Robins et al 1994, 1647] und keine Korrelation zwischen DPD-

Ausscheidung und Kreatinin Clearance-Rate – weder auf glomerulärer noch tubulärer Ebene – existiert [McLaren 1993, 308 f.].

Zusammenfassung

Üblicherweise wird bei der primären Osteoporose zwischen einer postmenopausalen und einer senilen Osteoporose unterschieden. Postmenopausal kommt es zu einem erhöhten Knochenumsatz („high-turnover“) mit vermehrtem Knochenabbau und reaktiv vermehrtem Knochenanbau. Dabei überwiegt aber der Knochenabbau, so daß per saldo eine „negative Skelettbilanz“ resultiert. Die Knochenmasse, gemessen als Knochen-dichte (BMD = bone mineral density) nimmt in den ersten 10 Jahren nach der Menopause um ca. 3 % pro Jahr ab. Danach verlangsamt sich der Knochenabbau wieder. Bei manchen Frauen beträgt der Knochenmasseverlust jedoch bis zu 10 % pro Jahr („fast-loser“). Diese Frauen sind besonders gefährdet, bereits zum 60. - 65. Lebensjahr an einer manifesten Osteoporose mit osteoporotisch bedingten Frakturen zu erkranken. Die im Senium auftretende Osteoporose wird dagegen als „low-turnover“ Osteoporose angesehen. Entsprechend unterscheiden sich die Therapiekonzepte. Während man bei der „high-turnover“ Osteoporose, speziell dem „fast-loser“ Patienten versucht, den per saldo gesteigerten Knochenabbau zu bremsen, versucht man bei der „low-turnover“ Osteoporose des alten Menschen vorwiegend den Knochenanbau zu fördern. Untersuchungen von Dambacher mit Hilfe der quantitativen peripheren Computertomographie (pQCT) haben jedoch gezeigt, daß der Knochenumsatz auch bei hochbetagten Patienten mit manifester Osteoporose, bezogen auf die verbliebene Knochenmasse, relativ gesteigert sein kann. Auch Garnero konnte anhand biochemischer Parameter zeigen, daß der gesteigerte postmenopausale Knochenumsatz bis in das Senium weiter bestehen kann. Die Annahme, das es sich bei der senilen Osteoporose um eine „low-turnover“ Osteoporose handelt und therapeutisch primär ein vermehrter Knochenanbau angestrebt werden sollte, muß daher neu überdacht werden. Diese Erkenntnisse wurden an hochbetagten Personen mit manifester Osteoporose, also bereits eingetretenen Knochenfrakturen gewonnen. Daten über den Knochenumsatz bei betagten, aber klinisch gesunden Personen, bei denen also noch keine manifeste Fraktur besteht, sind dagegen nicht bekannt. Mit Hilfe der Desoxypyridinolin (DPD) - Ausscheidung im Urin wurde bei den hier vorliegenden Untersuchungen versucht, über das Ausmaß des Knochenabbaus Einblick in den Knochenumsatz hochbetagter

Personen zu gewinnen. Die Bestimmung der Ausscheidung von DPD-Crosslinks im Urin gilt derzeit als empfindlichster Parameter zur Beurteilung des Knochenabbaus. In die hier vorliegenden Untersuchungen wurden 232 klinisch gesunde und aktiv am Leben teilnehmende Bewohner eines Seniorenheimes im Alter von 65 bis 97 Jahren einbezogen. 190 Altenheimbewohner waren Frauen, 42 Altenheimbewohner waren Männer. In einem Spot-Urin, vorwiegend dem ersten Morgenurin, wurde die DPD- und Kreatininkonzentration bestimmt und der DPD / Kreatinin-Quotient berechnet. Von den untersuchten 190 Frauen lagen 66 Frauen (34,7 %) mit ihrem DPD / Kreatinin-Quotienten über dem oberen Referenzwert von 5,5 nmol/mmol, der für prämenopausale Frauen gilt. Von den 42 Männern hatten 12 (28,5 %) einen DPD / Kreatinin-Quotienten über dem oberen Referenzwert von 5,6 nmol/mmol, der für erwachsene Männer gilt. Somit lag etwa bei einem Drittel der untersuchten Seniorenheimbewohner eine erhöhte Ausscheidung von DPD-Crosslinks vor. Damit bestätigte sich der Hinweis, daß nicht nur vorübergehend in der Menopause ein erhöhter Knochenumsatz besteht, sondern ein erhöhter Knochenumsatz bis in das hohe Alter anhalten kann. Männer sind gleichermaßen betroffen.

Wenn auch hier mit der Ausscheidung von DPD-Crosslinks nur ein Knochenabbau-marker bestimmt wurde, so läßt sich annehmen, daß dem gesteigerten Abbau bis zu einem gewissen Grade auch ein gesteigerter Anbau gegenübersteht.

Das Frakturrisiko an Schenkelhals und vor allem Wirbelsäule wird durch den trabekulären Knochenverlust bestimmt. Da eine Unterscheidung zwischen kortikalem und trabekulärem Knochenabbau mit biochemischen Parametern jedoch nicht möglich ist, sollte sich an die Untersuchung biochemischer Marker wie der DPD-Ausscheidung immer eine Untersuchung mit der quantitativen peripheren Computertomographie (pQCT) anschließen, mit der zwischen kortikalem und trabekalem Knochenmasseverlust differenziert werden kann, um das Ausmaß der Frakturgefährdung abschätzen zu können.

Das wichtigste Ziel bei der medikamentösen Behandlung der Osteoporose ist nicht ein irgendwie gearteter Zuwachs von Knochenmasse, sondern eine Senkung des Frakturrisikos. Eine alleinige Zunahme der Knochendichte durch Stimulierung von Osteoblasten mit gesteigerter Knochenmatrixbildung, wie sie mit Fluoriden angestrebt wird, stellt jedoch kein ausreichendes Kriterium für die Verminderung des Fraktur-

risikos dar, da eine Zunahme der Knochendichte nicht zwangsläufig mit einer Zunahme der mechanischen Stabilität verbunden sein muß.

Unter Medikamenten wie z. B. Bisphosphonaten kommt es über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität zu einem Rückgang der DPD-Ausscheidung. Einem gesteigerten Verlust von Knochenmasse aufgrund eines gesteigerten Knochenabbaus kann somit entgegen gewirkt werden. Das Konzept einer Therapie mit Fluoriden bei der „senilen“ Osteoporose sollte zugunsten einer Therapie mit Bisphosphonaten neu überdacht werden.

Eine Osteoporose mit bedrohlicher Abnahme der Knochenmasse und Frakturgefährdung sollte möglichst frühzeitig erkannt werden, um mit einer Therapie noch vor Auftreten einer Fraktur d. h. der klinischen Manifestation der Osteoporose beginnen zu können. Screening-Untersuchungen können hier hilfreich sein.

Screening-Untersuchungen sollten einfach, billig und v. a. für die untersuchten Personen nicht belastend sein. Die hier angewandte Bestimmung der DPD-Ausscheidung im Spontanurin zur Erfassung eines gesteigerten Knochenabbaus bietet sich als einfache und nicht belastende Untersuchung gerade bei älteren Personen als geeignete Methode an.

Anhang

Nr.: _____

Fragebogen zur Urinuntersuchung bei Osteoporose

Geschlecht weiblich männlich

Alter _____ Jahre

Ist bei Ihnen eine Osteoporose festgestellt worden?

Nein Ja

Werden Sie deswegen behandelt?

Nein Ja

Falls ja, nehmen Sie Medikamente gegen Osteoporose ein?

Nein

Ja Welche? _____

Nehmen Sie noch andere Medikamente ein?

Literaturverzeichnis

- Adachi J.D., Bensen W.G., Brown J., Hanley D., Hodzman A., Josse R., Kendler D.L., Lentle B., Olszynski W., Ste.-Marie L.-G., Tenenhouse A., Chines A.A.: Intermittent Etidronate Therapy to Prevent Corticosteroid-Induced Osteoporosis.
N Engl J Med 337 (1997) 382-387
- Beardsworth L.J., Eyre D.R., Dickson I.R.: Changes with Age in the Urinary Excretion of Lysyl- and Hydroxylysylpyridinoline, Two New Markers of Bone Collagen Turnover.
J Bone Min Res 5 (1990) 671-675
- Bettica P., Moro L., Robins S.P., Taylor A.K., Talbot J., Singer F.R., Baylink D.J.: Bone Resorption Markers Galactosyl Hydroxylysine, Pyridinium Crosslinks, and Hydroxyproline Compared
Clin Chem 38/11 (1992) 2313-2318
- Bijvoet O.L.M., van der Sluys Veer J.D., Jansen A.P.: Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis or hypercalcaemia.
Lancet 1 (1968) 876-881
- Bischoff H.A., Stahelin H.B., Tyndall A., Theiler R.: Relationship between muscle strength and Vit D metabolites: are there therapeutic possibilities in the elderly?
Z Rheumatol 59 (Suppl.1) (2000) 39-41
- Bischoff H.A., Stahelin H.B., Urscheler N., Ehram R., Vonthein R., Perrig-Chiello P., Tyndall A., Theiler R.: Muscle strength in the elderly: its relation to Vit D metabolite.
Arch Phys Med Rehabil 80 (1999) 54-58
- Black D., Marabani M., Sturrock R.D., Robins S.P.: Urinary excretion of the hydroxypyridinium crosslinks of collagen in patients with rheumatoid arthritis.
Ann Rheum Dis 48 (1989) 641-644
- Black D.M., Cummings S.R., Karpf D.B., Cauly J.A., Thompson D.E., Nevitt M.C., Bauer D.C., Genant H.K., Haskell W.L., Marcus R., Ott S.M., Torner J.C., Quandt S.A., Reiss T.F., Ensrud K.E.: Randomisierte Studie zum Einfluß von Alendronat auf das Frakturrisiko bei Frauen mit schon bestehenden Wirbelfrakturen.
The Lancet 348 (1996) 1535-1541
- Caniggia A., Nuti R., Lore F., Martini G., Frediani B., Giovani S.: Total Body Absorptiometry in Postmenopausal Osteoporosis Patients Treated with 1-alpha Hydroxylated Vitamin D Metabolites.
Osteoporosis Int (Suppl.1) (1993) 181-185
- Christiansen C., Riis B. J.: Five years with continuous oestrogen/progesteron therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding pattern.
Br J Obstet Gynaecol 97 (1990) 1087-1092
- Christiansen C., Riis B.J.: Five years with continuous combined oestrogen / progestogen therapy. Effects on calcium metabolism, lipoproteins, and bleeding patter.
Br J Obstet Gynaecol 97 (1991) 1087-1092

- Colwell A., Eastell R., Assisi A.M., Russel R.G.G.: Effect of Diet on Deoxypyridinolin excretion.
Osteoporosis, Copenhagen: Osteopress ApS (1990) 590-591
- Conference report Consensus Development Conference: Prophylaxis and treatment of osteoporosis
Osteoporosis Int 1 (1991) 114-117
- Consensus Development Conference. Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis
Am J Med 94 (1993) 646-650
- CRHUKS Symposium : Fluoride bei Osteoporose. Fluorid baut auf und Calcium festigt.
Ärzte Zeitung 16 (1998) 1-4
- Dambacher M. A., Wilfert H., Neff M., Rüegsegger P. :Stadieneinteilung der Osteoporose.
Internist 33 (1992) 724-727
- Dambacher M.A., Nejj M., Kissling R., Qin L.: Highly Precise Peripheral Quantitative Computed Tomography for the Evaluation of Bone density, Loss of Bone Density and Structures.
Drugs and Aging 12 Suppl. 1 (1998) 15-24
- Dambacher M.A., Rüegsegger P.: Knochendichtemessung und ihre Indikation .
Der Orthopäde 23 (1994) 38-44
- Dawson-Hughes B., Harris S.S., Krall E. A., Dallal G. E.: Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years od Age or Older
N Engl J Med 337 10 (1997) 670-676
- Delmas P.D., Demiaux B., Malaval L., Chapuy M.C., Meunier P.J.: Serum bone Gla-protein is not asensitive marker of bone turnover in Paget's disease of bone.
Calcif Tissue Int 38 (1986) 60-61
- Deris I., Regionale Expertenkreise Osteoporose. Ein neues Konzept setzt sich durch.
Der Kassenarzt 20 (1998) 31-33
- Dörner K., Battista H.J., BidlingmaierF., Deufel Th., Gibitz H.J., Klingmüller D., Löffler H., Sommer R., Witt I.: Stütz- und Bewegungsapparat.
In: „Klinische Chemie und Hämatologie“,
Dörner K. (Hrsg.), Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1999, 3. Aufl., 469-470
- Dörner K., Battista H.J., BidlingmaierF., Deufel Th., Gibitz H.J., Klingmüller D., Löffler H., Sommer R., Witt I.: Enzyme. Spezielle Enzymdiagnostik. Alkalische Phosphatase.
In: „Klinische Chemie und Hämatologie“
Dörner K. (Hrsg.), Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1999, 3. Aufl., 469-470
- Dörner K., Battista H.J., BidlingmaierF., Deufel Th., Gibitz H.J., Klingmüller D., Löffler H., Sommer R., Witt I.: Stütz- und Bewegungsapparat. Knochenbildung. Osteocalcin.
In: „Klinische Chemie und Hämatologie“
Dörner K. (Hrsg.), Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1999, 3. Aufl., 469-470
- Dörner K., Battista H.J., BidlingmaierF., Deufel Th., Gibitz H.J., Klingmüller D., Löffler H., Sommer R., Witt I.: Stütz- und Bewegungsapparat. Knochenabbau. Hydroxyprolin.

- In: „Klinische Chemie und Hämatologie“
Dörner K. (Hrsg.), Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, 1999, 3. Aufl., 469-470
- Ebeling P.R., Sandgren M.E., DiMugno E.P., Lane A.W., DeLuca H.F., Riggs B.L.:
Evidence of an Age- Related Decrease in Intestinal Responsiveness to Vitamin D:
Relationship between Serum 1,25-Dihydroxyvitamin D₃ and Intestinal Vitamin D
Receptor Concentrations in Normal Women.
J Clin Endocrinol Metab 75 (1992) 176-182
- Epstein S., Bryce G., Hinman J.W., Miller O.N., Riggs B.L., Hui S.L., Johnston C.C.:
The Influence of Age on Bone Mineral Regulating Hormones
Bone 7 (1986) 421-425
- Esch R. D., Minne H., Ringel J. D., Seif F., Ziegler R.: Nomenklatur der Osteoporose.
Endokrinol. Informationen 12 (1988) 69-70
- Eyre D R. , Koob T.J., Van Ness K.P.: Quantitation of Hydrxypyridinium Crosslinks in
Collagen by High- Performance Liquid Chromatoraphy
Anal Biochem 137 (1984) 380-388
- Eyre D.R., Dickson I.R., Van Ness K. : Collagen cross-linking in human bone and
articular cartilage. Age –related changes in the content of mature hydroxypyridinium
residues.
Biochem J 252 (1988) 495-500
- Eyre D.R.: Editorial: New Biomarkers of Bone Resorption
J Clin Endocrinol Metab 74 (1992) 470 A-470 C
- Fliser D., Franek E., Joest M., Block S., Mutschler E., Ritz E.: Renal function in the
elderly: Impact of Hypertension and cardiac function.
Kidney Int 51 (1997) 1196-1204
- Francis R.M., Peacock M., Aaron J.E., Selby P.L., Taylor G.A., Thompson J., Marshall
D.H., Horsman A.: Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25
dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation.
Bone 7 (1986) 261-268
- Garnero P., Delmas P.D.: New Developments in Biochemical Markers for Osteoporosis.
Calcif. Tissue. Int 59 (Suppl 1) (1996) 2-9
- Garnero P., Sornay-Rendu E., Chapuy M.C., Delmas P.D.: Increased Bone Turnover in
Late Postmenopausal Women is a Major Determinant of Osteoporosis
J of Bone and Min Research 11(3) (1996) 337-349
- Garnero P.: Markers of bone resorbtion predict hip fracture in elderly women.
J Bone Miner Research 11/10 (1996) 153-158
- Gärtner R., Götte S.: Diagnostik bei Verdacht auf Osteoporose.
REKO 3 (1998) 1-6
- Garton M., Martin J., New S., Lee S., Loveridge N., Milne J., Reid D., Reid I., Robins
S.: Bone mass and metabolism in women aged 45-55
Clin. Endocrinol. 44 (1996) 563-570
- Genant H.K., Lang T.F., Engelke K., Fuerst T., Glüer C.-C., Majumdar S., Jergas M.:
Advances in the Noninvasive Assessment of Bone Density, Quality, and Structure
Calcif Tissue Int 59 (Suppl.1) (1996) 10-15
- Grady D., Rubin S.M., Pettiti D., Fox C.S., Black D., Ettinger B., Ernster V.L.,
Cummings S.R.: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in

- postmenopausal women
Ann Intern Med 117 (1992) 1016-1037
- Greiling H., Gressner A.M.: Bindegewebe. Bestimmung von Metabolisierungs- bzw. Degradationsprodukten der Bindegewebskomponenten in Körperflüssigkeiten.
In: „Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie“.
Greiling H., Gressner A.M. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New-York, 1995, 3.Auflage, 1103-1104
- Greiling H., Gressner A.M.: Hormone, die den Calcium und Phosphatstoffwechsel regulieren. Parathormon (Parathyrin). Chemie, Biosynthese und Sekretion.
In: „Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie“.
Greiling H., Gressner A.M. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New-York, 1995, 3.Auflage, 1103-1104
- Greiling H., Gressner A.M.: Hormone, die den Calcium und Phosphatstoffwechsel regulieren. Calcitonin.
In: „Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie“.
Greiling H., Gressner A.M. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New-York, 1995, 3.Auflage, 1103-1104
- Greiling H., Gressner A.M.: Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Organ-und Systemerkrankungen. Knochen. Pathobiochemie der Knochenerkrankungen. Klinisch-chemische Diagnostik.
In: „Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie“.
Greiling H., Gressner A.M. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New-York, 1995, 3.Auflage, 1103-1104
- Greiling H., Gressner A.M.: Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Organ-und Systemerkrankungen. Knochen. Spezielle Pathobiochemie und Klinisch-chemische Diagnostik der Knochenerkrankung. Knochenerkrankungen mit vorwiegend defizienter Osteoidbildung.
In: „Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie“.
Greiling H., Gressner A.M. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New-York, 1995, 3.Auflage, 1103-1104
- Greiling H., Gressner A.M.: Pathobiochemie und klinisch-chemische Diagnostik der Organ-und Systemerkrankungen. Bindegewebe. Kollagene.
In: „Lehrbuch der Klinischen Chemie und Pathobiochemie“.
Greiling H., Gressner A.M. (Hrsg.), Schattauer-Verlagsges., Stuttgart-New-York, 1995, 3.Auflage, 1103-1104
- Haddad J.G., Couranz S., Avioli L.V.: Nondialyzable urinary hydroxyproline as an index of bone collagen formation.
J Clin Endocrinol Metab 30 (1970) 282-287
- Hanson D.A., Weiss M.A., Bollen A.M., Maslan S.L., Singer F.R., Eyre D.R.: A specific Immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of Type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine.
J Bone Miner Res 7 (1992) 1251-1258
- Harvey R.D., McHardy K.C., Reid I.W., Paterson F., Bewsher P.D., Cuncan A., Robins S.P.: Measurement of Bone Collagen Degradation in Hyperthyroidism and During Thyroxine Replacement Therapy Using Pyridinium Cross- Links as Specific Urinary Markers.
J Clin Endocrinol Metab 72 (1991) 1189-1194

- Herold G. und Mitarbeiter: Osteoporose.
Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold (Hrsg.) Gerd Herold (1997) 617-620
- Herold G. und Mitarbeiter: Chronische Niereninsuffizienz und Urämie. Innere Medizin. Eine vorlesungsorientierte Darstellung. Gerd Herold (Hrsg.) Gerd Herold (1997) 517-523
- Kanis J. A. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO report. Osteoporosis Int 4 (1994) 368-381
- Kanis J.A.: Assessment of Osteoporosis. Alkaline Phosphatase. In "Textbook of Osteoporosis", Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996, first edition, 226-277
- Kanis J.A.: Assessment of Osteoporosis. Procollagen I extension peptides. In "Textbook of Osteoporosis", Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996, first edition, 226-277
- Kanis J.A.: Assessment of Osteoporosis. Serum and urine calcium. In "Textbook of Osteoporosis", Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996, first edition, 226-277
- Kanis J.A.: Bone Resorption Inhibitors. Calcium In "Textbook of Osteoporosis", Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996, first edition, 226-277
- Kanis J.A.: Maintenance of Bone Mass. Maintenance of Bone Mass. In "Textbook of Osteoporosis", Blackwell Science Ltd, Oxford, 1996, first edition, 226-277
- Kiel D.P., Felson D.T., Anderson J.J., Wilson P.W.F., Moskowitz M.A.: Hip fracture and the use of estrogens in postmenopausal women: the Framingham Study. N Engl J Med 317 (1987) 1169-1174
- Kreuzig Th.: Vitamine. Calciferol (Vitamin D). In „Biochemie. Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog. Kreuzig Th.(Hrsg.), Jungjohann Verlagsges. Neckarsulm, 1994, 8.Auflage, 311-314
- Kruse H.P.: Bisphosphonate und Fluoride in der Osteoporose-Therapie. Trabekelstützen-richtig eingesetzt. MMW Sonderdruck 140 (1998) 58-61
- Kruse H.P.: Trabekelstützen –richtig eingesetzt. Bisphosphonate und Fluoride in der Osteoporose-Therapie. MMV 140 (1998) 58-61
- Kunczik Th., Ringe J.D.: Osteoporose: Eine Herausforderung für die Zukunft. Deutsches Ärzteblatt 91 (1994) B-854-857
- Lang F.: Koordination spezieller Organfunktionen. Physiologie der Hormone. Parathyrin, Calcitriol und Calcitonin. In: „Physiologie“, Deetjen P., Speckmann E.-J.(Hrsg.), Urban & Schwarzenberg, München-Wien-Baltimore, 1994, 2.Auflage, 555-556
- Leonhardt H. Binde und Stützgewebe, Stützgewebe. In: „Taschenlehrbuch der gesamten Anatomie Band 3 .Histologie, Zytologie und

- Mikroanatomie des Menschen“ .
Stuttgart New York, 1990, 8. Aufl., 146
- Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., Rodriguez-Portales J., Downs R.W., Dequeker J., Favus M.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis.
N Engl J Med 333 (1995) 1437-1443
- McKane W.R., Khosla S., Egan K.S., Robins S.P., Burrit M.F., Riggs B.L.: Role of Calcium Intake in Modulating Age-Related Increases in Parathyroid Function and Bone Resorption
J Clin Endocrinol Metab 81 (1996) 1699-1703
- McLaren A.M., Isdale A.H., Whittings P.H., Bird H A., Robins S.P.: Physiological Variations in the Urinary Excretion of Pyridinium Crosslinks of Collagen.
Br J Rheumatology 32 (1993) 307-312
- Menczel J., Foldes, M.D., Steinberg R., Leichter I., Shalita B., Bdolah-Abram T., Kadosh S., Mazor Z., Ladkani D.: Afacalcidol (Alpha D 3) and Calcium in Osteoporosis
Clin Orthop 300 (1994) 241-247
- Miller P.D.: Diagnostische Möglichkeiten für die Vorhersage eines erhöhten Schenkelhalsfraktur-Risikos. KMD-Messung und Interpretation.
In: „Senile Osteoporose. Prävention von Schenkelhalsfrakturen“.
Ringe J.D., Meunier P.J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996 , 61-71
- Minne H.: Osteoporose.: Aktuelle Aspekte zur Osteoporose-Therapie mit Alendronat. Prävention statt Therapie.
MMV Letter 6 (1998) 1-4
- Nagant de Deuxchaisnes C., Devogelaer J.P., Huaux J.P.: New models of administration of salmon calcitonin in Paget's disease. Nasal spray and suppository.
Clin Orthop 217 (1987) 56-71
- Nishii Y., Sato K., Kobayashi T.: The Development of Vitamin D₃ Analogues for the Treatment of Osteoporosis
Osteoporosis Int (Suppl.1) (1993) 190-193
- Overgaard K., Christiansen C.: A New Biochemical Marker of Bone Resorption for Follow-up on Treatment with Nasal Salmon Calcitonin.
Calcif Tissue Int 59 (1996) 12-16
- Patel S., Chan J.K.-M., Hosking D.J.: Fluoride Pharmacokinetics and Changes in Lumbar Spine and Hip Bone Mineral Density.
Bone 19 (1996) 651-655
- Pechersdorfer M., Seibel M.J., Woitge H.W., Horn E., Schuster J., Neuda J., Sagaster P., Köhn H., Bayer P., Thiebaud D., Ludwig H.: Bone Resorption in Multiple Myeloma and in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Quantification by Pyridinium crosslinks of Collagen
Blood 90 (1997) 3743-3750
- Pecherstorfer M., Seibel M.J., Woitge H.W., Horn E., Schuster J., Neuda ., Sagaster P., Köhn H., Bayer P., Thiebaud D., Ludwig H.: Bone Resorption in Multiple Myeloma and in Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Quantification by Urinary Pyridinium Crosslinks of Collagen
Blood 90 (1997) 3743-3750

- Petersen M.M., Jensen N.C., Gehrchen P.M., Nielsen P.K., Nielsen P.T.: Orthopedic Surgical Forum. The Relation Between Trabecular Bone Strength and Bone Mineral Density Assessed by Dual Photon and Dual Energy X- Ray Absorptiometry in the Proximal Tibia.
Calcif Tissue Int 59 (1996) 311-314
- Reginster J.-Y.L.: Harmonization of Clinical Practice Guidelines for the Prevention and treatment of Osteoporosis and Osteopenia in Europe
Calcif Tissue Int 59 (Suppl.1) (1996) 24-29
- Reichel H., Koeffler H.P., Norman A.W.: The Role of the Vitamin D Endocrine System in Health and Disease
N Engl J Med 320 (1989) 980-991
- Reid I.R., Ames R.W., Evans M.C., Gamble G.D., Sharpe S.J.: Effect of Calcium Supplementation on Bone Loss in Postmenopausal women
N Engl J Med 328 (1992) 328-460
- Riggs B.L., Melton L. J.: Medical progress series: involutional osteoporosis.
N Engl J Med 314 (1986) 1676-1686
- Ringe J.D.: Wirbelfrakturen im höheren Lebensalter: Prävention und Therapie.
 In: „Senile Osteoporose. Prävention von Schenkelhalsfrakturen“.
 Ringe J.D., Meunier P.J. (Hrsg.), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1996 , 61-71
- Risteli J., Elomaa I., Niemi S., Novamo A., Risteli L.: Radioimmunoassay for the Pyridinoline Cross- Linked carboxy-Terminal Telopeptide of Type I Collagen: A New Serum Marker of Bone Collagen Degradation
Clin Chem 39/4 (1993) 635-640
- Robins P.R., Woitge H., Helsey R., Ju J. Seyedin S., Seibel M.J.: Direct, Enzyme-Linked Immunoassay for Urinary Deoxypyridinoline as a Specific Marker for Measuring Bone Resorption
J Bone and Miner Research 9(10) (1994) 1643-1649
- Robins P.R., Duncan A., McLaren AM.: Structural specificity of an ELISA for the Collagen crosslink, pyridinoline: implications for the measurement of free pyridinium crosslinks as indices of bone resorption in metabolic bone diseases.
J Bone Miner Res 6 (Suppl 1): C642a
- Robins S.P., Black D., Paterson C. R., Reid D.M. Duncan A., Seibel M.J.: Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases.
Eur J Clin Invest 21 (1991) 310-315
- Scharla S.H. : Medikamente gegen Knochenschwund.
 Der Allgemeinarzt. Kirchheim-Verlag, Mainz 15 (1997) 1390-1399
- Scharla S.H., Scheid-Nave C., Leidig G., Woitge H., Wüster C., Seibel M.J., Ziegler R.: Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: A population- based study
Exp Clin Endocrinol Diabetes 104 (1996) 289-292
- Scharla S.H., Ziegler R.: Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose.
Dtsch med Wschr 119 (1994) 847-851

- Seibel M.J., Simon R.P., Bilezikian J.P.: Urinary Pyridinium Crosslinks of Collagen. Specific Markers of Bone Resorption in Metabolic Bone Disease
Trends Endocrinol Metab 3 (1992) 263-270
- Seibel M.J., Woitge H.W., Auler B., Kissling Ch., Ziegler R.: Freies Desoxypyridinolin im Urin: Vergleich eines neuen automatisierten Chemielumineszenz-Immunoassays mit HPLC und ELISA Techniken
Clin Lab 44 (1998) 269-275
- Seyedin S.M., Kung V. T., Daniloff Y.N., Hesley R.P., Gomez B., Nielsen L.A., Rosen H.N., Zuk R.F.: Rapid Publication. Immunoassay for Urinary Pyridinoline: The New Marker of Bone Resorption.
J Bone Min Res 8 (1993) 635-641
- Shiraki M., Ito H., Orimo H.: The ultra long-term treatment of senile osteoporosis with 1 alpha hydroxyvitamin D₃
Bone and Mineral 20 (1993) 223-234
- Shiraki M.: Treatment of Osteoporosis with Vitamin D₃.
Osteoporosis Int (Suppl.1) (1993) 176-180
- Siedel, H. J., Möllering H., Ziegenhorn, J.:
Clin Chem 30 (1984) 968
- Storm T., Thamsborg G., Steiniche T., Genant H.K., Sorensen O.H.: Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in postmenopausal osteoporosis.
N Engl J Med 322 (1990) 1265-1271
- Thamsborg G., Skousgaard S.G., Daugaard H., Schifter S., Kollerup G., Sorensen O.H.: Acute effects of nasal salmon calcitonin on calcium and metabolism.
Calcif Tissue Int 53 (1993) 232-236
- Tilyard M.W., Spears G.F.S., Thomson J., Dovey S.: Treatment of Postmenopausal Osteoporosis with Calcitriol or Calcium
N Engl J Med 329 (1992) 357-362
- Tobias J.H., Laversuch C.V., Wilson N., Robins S.P.: Neridronate Preferentially Suppresses the Urinary Excretion of Peptide-Bound Deoxypyridinoline in Postmenopausal Women.
Calcif Int 59 (1996) 407-409
- Uebelhart D., Gineyts E., Chapuy M-C., Delmas P.D.: Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease.
Bone and Mineral 8 (1990) 87-96
- Uebelhart D., Schlemmer A., Johansen J.S., Gineyts E., Christiansen C., Delmas P.D.: Effect of Menopause and Hormon Replacement Therapy on the Urinary Excretion of Pyridinium Cross-Links.
J Clin Endocrinol Metab 72 (1991) 367-373

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Peter Bottermann für die Vergabe des Themas, sowie für die intensive und zuverlässige Betreuung, Unterstützung und wissenschaftliche Förderung. Er hat mich stets hilfreich und hervorragend bei der Abfassung der Arbeit unterstützt.

Ebenso möchte ich dem Team im endokrinologischen Labor Prof. Bottermann danken, das mir stets bei allen Fragen sehr hilfsbereit und freundlich zur Seite gestanden ist, sowie mir die Bereitstellung der erforderlichen Geräte ermöglicht hat. Hier gilt mein ganz besonderer Dank Frau Roswitha Ermler.

Der Leitung und allen Bewohnern des Seniorenheimes BRK-München, die sich freundlicherweise an der Studie beteiligt haben, möchte ich nochmals herzlich danken.

Mein Dank geht auch an den Studentenförderungsverein des AGV-München, für die freundliche Unterstützung durch ein Stipendium.

Ebenso danke ich meinen Freunden, die mich auch in tiefster computertechnischer Verzweiflung nie alleine ließen.

Vor allem aber möchte ich meiner Mutter danken, die mir das Studium ermöglicht und mich immer unterstützt hat.

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name:	Lettner
Vornamen:	Alexandra Elisabeth
Geburtsdatum/-ort:	07.04.1972, München
Familienstand:	ledig

Schulbildung:

1978 – 1982	Grundschule an der Oselstrasse
1982 – 1983	Karls-gymnasium, München-Pasing
1983 – 1992	Gerhardinger-Gymnasium
Juni 1992	Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Hochschulbildung:

1992 – 1996	Universität Innsbruck, Studiengang Medizin
1996 – 2000	Technische Universität München
25.03.1997	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München
27.08.1999	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München
09.11.2000	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung in München

Praktisches Jahr:

Oktober 1999 – Dezember 1999	University of Sydney, Innere Medizin
Dezember 1999 – Februar 2000	Klinikum rechts der Isar München
März 2000 – Mai 2000	Krankenhaus München Harlaching, Psychosomatik
Juni 2000 – September 2000	Krankenhaus der Barmherzigen Brüder München, Chirurgie