

Aus dem Forschungslabor für Osteologie und Rheumatologie, Wiesbaden
Leiter: Prof. Dr. Dr. Elmar Keck

Kombinationstherapie der primären Osteoporose des Mannes

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Gerrit Ruprecht Beckmann

2003

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.: Univ. Prof. Dr. med. dent. Wolfgang H.-M. Raab
Dekan

Referent: Prof. Dr. Dr. Elmar Keck

Koreferent: Prof. Dr. Peter Goretzki

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG	1
1.1	Knochenphysiologie	1
1.1.1	Osteoblasten	2
1.1.2	Osteozyten	4
1.1.3	Osteoklasten	5
1.1.4	Basic Multicellular Units	7
1.2	Osteoporose des Mannes	8
1.2.1	Definition	8
1.2.2	Pathophysiologie	8
1.2.3	Einteilung	10
1.2.4	Diagnostik	11
1.2.4.1	<i>Anamnese</i>	11
1.2.4.2	<i>Klinik</i>	12
1.2.4.3	<i>Radiologie</i>	13
1.2.4.4	<i>Labor</i>	16
1.2.5	Epidemiologie	18
1.3	Therapie	21
1.3.1	Osteoanabole Therapie	21
1.3.1.1	<i>Fluoride</i>	21
1.3.1.2	<i>Parathormon (PTH)</i>	23
1.3.1.3	<i>Strontium</i>	25
1.3.1.4	<i>Calcium und Vitamin D₃</i>	26
1.3.2	Osteoklastenhemmende Therapie	27
1.3.2.1	<i>Sexualhormonersatztherapie</i>	27
1.3.2.2	<i>Calcitonin</i>	29
1.3.2.3	<i>Bisphosphonate</i>	30
1.3.3	Körperliche Belastung und Osteoporosegymnastik	35
1.4	Entwicklung eines kombinierten Therapiekonzepts für die primäre Osteoporose des Mannes	38
2	FRAGESTELLUNG	40
3	MATERIAL UND METHODEN	41
3.1	Patienten	41
3.1.1	Einschlusskriterien	41
3.1.2	Ausschlusskriterien	41
3.2	Untersuchungen und erhobene Daten	43
3.2.1	Erstuntersuchung	43
3.2.2	Kontrolluntersuchungen	46
3.3	Therapie und Gruppeneinteilung	46
3.4	Dokumentation und Statistik	48

4	ERGEBNISSE	49
4.1	Ausgangswerte	49
4.2	Altersverteilung	50
4.3	Nebenwirkungen.....	50
4.4	High-Turnover-Osteoporosen	51
4.5	Knochendichtemessungen	52
4.6	Knochenumbauparameter	62
4.7	Frakturverteilung.....	68
4.8	Körpergröße.....	69
4.9	Einzelbeispiele.....	70
4.9.1	Patient 94	71
4.9.2	Patient 10	75
4.9.3	Patient 103	79
4.9.4	Patient 26	83
4.9.5	Patient 52	87
4.9.6	Patient 16	91
4.9.7	Patient 6	95
4.9.8	Patient 7	99
5	DISKUSSION	104
6	ZUSAMMENFASSUNG	113
7	LITERATURVERZEICHNIS	117
8	ABKÜRZUNGEN	135
9	LEBENS LAUF	137



1 Einleitung

1.1 Knochenphysiologie

Eine wesentliche Voraussetzung für die physiologischen Mechanismen ist ein Verständnis der Funktionen des Skeletts. Strukturell muss der Knochen als Angriffspunkt der Muskulatur und als Schutz der inneren Organe und des Knochenmarkes dienen und er muss fähig sein, sich dem ändernden physikalischen Stress anzupassen. Metabolisch dient der Knochen als Speicher, nicht nur für Calcium und Phosphat, sondern auch für andere Ionen wie Magnesium und Natrium und als homöostatisches Puffersystem, um Ionenexzesse abzufangen (Rodan GA, 1998).

Um den strukturellen und metabolischen Anforderungen gerecht zu werden, ist der Knochen kein statisches Gewebe. Er wird ständig umgebaut, um den sich ändernden Anforderungen optimal angepasst zu sein. Das heißt: so stabil wie nötig und so leicht wie möglich.

Dies wird durch eine Bauweise, bestehend aus einer Kombination aus dichtem kortikalem Knochen und schwammartigem trabekulärem Knochen, erreicht, die Energieverbrauch für die Beschleunigung unnötig schwerer Massen vermeidet. So hat der Knochen einen hohen Volumenanteil an Hohlräumen und Trabekeln, deren Verlauf entlang der Hauptbelastungslinien, den Trajektorien, ausgerichtet ist. Gleichzeitig besitzt der Knochen durch diese Bauweise eine besonders große Oberfläche, was dem schnellen Stoffaustausch zugute kommt. Der größte Teil des Stoffaustausches findet an der trabekulären und der endostalen Knochenoberfläche statt. Dennoch kann auch die periostale Oberfläche des kortikalen Knochens mit einbezogen sein, wie die Zeichen einer subperiostalen Knochenresorption bei schwerem Hyperparathyreoidismus beweisen.

Die extrazelluläre Matrix des Knochens, die den weitaus größeren Teil ausmacht, besteht zu 2/3 aus Calciumhydroxylapatit ($10\text{Ca}_5[\text{PO}_4]_6[\text{OH}]_2$) und anderen Calciumphosphaten. Diese Mineralien, die aus prismenförmigen, schlanken Kristallen mit hexagonaler Grundfläche bestehen, verleihen dem Knochen eine hohe Kompressionsfähigkeit. Die Speicherfunktion findet darin Ausdruck, dass 99% des körpereigenen Calcium, 90% des Phosphats, 80% des Karbonats, 80% des Citrat, 60% des Magnesiums und 35% des Natriums im Skelett gespeichert werden. All diese Ionen können bei Defiziten freigesetzt und bei Überschüssen aufgenommen werden. Wasserstoffionen werden bei der Bildung von Hydroxylapatit aus zirkulierendem Ca^{2+} und HPO_4^{2-} freigesetzt. Bei einem Wasserstoffionenüberschuß kann dieser durch Demineralisation abgepuffert werden, wobei Karbonat und Phosphat entstehen. Weiterhin gibt es einige knochenaf-

fine Elemente, wie z.B. Aluminium, Fluor, Blei und Strontium. Die Ablagerung dieser Elemente im Knochen kann vor Weichteilschäden schützen, beeinflusst aber wahrscheinlich die Funktion von Knochenzellen (Mundy GR, 1999).

1/3 der extrazellulären Matrix besteht aus organischer Substanz, die wiederum zu 90% aus Typ-I-Kollagen besteht. Typ-I-Kollagen setzt sich zusammen aus zwei α_1 - und einer α_2 -Kette, die miteinander zu einer engen Tripelhelix verdrillt sind. Die Kollagenmoleküle werden durch kovalente intra- und intermolekulare Cross-Links verstärkt und in gleichmäßigen Fasern angeordnet. Diesem Anteil an kollagenen Fasern verdankt der Knochen seine Zugfestigkeit. Die anderen 10% der organischen Substanz setzen sich aus einer großen Anzahl unterschiedlicher Proteine zusammen, zu denen u.a. Ca^{2+} -bindende Proteine und Proteoglykane gehören.

Circa 5% der organischen Matrix sind nicht-kollagenen Ursprungs und ebenfalls wichtig für die physikalischen und chemischen Eigenschaften des Knochens. Die Proteoglykane des Knochens sind von niedrigerem Molekulargewicht und kompakter als die des Knorpels. Es kommen auch kleine Mengen an Proteolipiden vor, die Komplexe mit Calciumphosphat bilden können. Zudem beinhalten die nicht-kollagenen Proteine das calciumbindende Osteocalcin und das Osteonectin, welches Calcium an Kollagen bindet. So können die Proteolipide und das Osteonectin die Mineralisation fördern, während das Osteocalcin in vitro die Formierung von Hydroxylapatitkristallen verlangsamt und somit einen hemmenden Effekt auf die Mineralisation hat (Mundy GR, 1999).

Darüber hinaus enthält die extrazelluläre Matrix Induktorsubstanzen (Zytokine, Knochenwachstumsfaktoren), welche die Differenzierung und die Funktion von Zellen im Knochen kontrollieren (Bingmann D, 1994).

Gebildet werden die extrazellulären Bestandteile in erster Linie von den osteoanabolen Zellen, den Osteoblasten. Deren Gegenspieler sind die osteokatabolen Osteoklasten. Des Weiteren gibt es die Osteozyten, die aus den Osteoblasten hervorgehen.

1.1.1 Osteoblasten

Osteoblasten stellen eine heterogene Familie von Zellen dar, die aus Vorläuferzellen des Periosts oder des Knochenmarkstromas hervorgehen.

Zu dieser Familie gehören die reifen Osteoblasten, welche Bestandteile der Knochenmatrix synthetisieren, Osteozyten, welche in den Knochen eingebettet sind und über ein System von Knochenkanälen miteinander kommunizieren, und die Bone Lining Cells, welche die Knochenoberfläche bedecken. Die Zellen der Osteoblastenlinie ent-

wickeln sich aus einer mesenchymalen Stammzelle, aus der sich auch Adipozyten, Retikulozyten, Fibroblasten und Chondrozyten differenzieren (Owen M, 1985).

Der reife Osteoblast ist eine plumpe polygonale Zelle mit einem exzentrischen Zellkern, einem ausgeprägten Golgi-Apparat und einem reichhaltigen rauen endoplasmatischen Retikulum, was auf seine intensive Stoffwechselaktivität hinweist.

Osteoblasten synthetisieren die Kollagenmatrix, indem sie Prokollagen und Proteoglykane sezernieren. Auf der abgewandten Seite nehmen sie Calcium und Phosphat auf und geben es in Kristallform an die neugebildete Grundsubstanz ab. Diese organische, noch nicht verkalkte Grundsubstanz wird Osteoid genannt. Nach etwa zwei Tagen wird das Osteoid durch Hydroxylapatitkristallbildung mineralisiert. Auf diese Weise wächst die Knochenschicht um 1-2 $\mu\text{m}/\text{Tag}$.

Des Weiteren sezernieren die Osteoblasten noch weitere Proteine, wie Osteopontin, Knochensialoproteine und Osteonectin. Das Osteopontin, das auch von Osteoklasten gebildet wird, trägt mehrere calciumbindende Stellen. Es besitzt die Fähigkeit Osteoklasten über eine spezielle RGD-Aminosäuresequenz (Arg-Gly-Asp) an die Knochenmatrix zu binden. Hierdurch kommt es zu einer Aktivierung der Osteoklasten mit einer Abnahme des intrazellulären Calcium und einer Aktivierung des Phosphoinositolzyklus (Miyachi A, 1991). Auch die Knochensialoproteine können sich über diese spezielle RGD-Aminosäuresequenz an Knochenzellen binden, ihre genaue Funktion ist jedoch noch unbekannt. Das Osteonectin dient der Bindung von Calcium an Kollagen und fördert so die Mineralisation (Mundy GR, 1999).

Nach Beendigung ihrer synthetischen Aktivität schließen sich die Osteoblasten entweder in ihrer eigenen Matrix als Osteozyten ein, oder sie bleiben als Lining Cells oder ruhende Osteoblasten auf der Knochenoberfläche, wo sie wieder aktiviert werden können. Ein Großteil der Osteoblasten stirbt jedoch ab.

Wie schon erwähnt produzieren Osteoblasten die meisten Bestandteile der Knochenmatrix, einige Proteine werden jedoch von der Matrix aus der Umgebung aufgenommen, wie z.B. das α_2 HS-Glykoprotein und Albumin.

Osteoblasten synthetisieren das knochenspezifische Isoenzym der alkalischen Phosphatase und setzen es systemisch frei. Infolgedessen korreliert dieses Isoenzym im Serum mit der Osteoblastenaktivität. Osteocalcin wird ebenfalls in den Kreislauf freigesetzt und dient als weiterer Marker für die Aktivität der Osteoblasten.

Osteoblasten besitzen Rezeptoren für PTH und 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, Östrogen, Testosteron und für systemische Wachstumsfaktoren, zu denen auch die Interleukine gehören. Anscheinend sind sie die Hauptquelle für autokrine Faktoren, welche den lokalen Knochenumbau regulieren, aber auch in den Knochen eingebaut werden. Zu diesen gehören Transforming Growth Factor β (TGF β), Platelet-derived Growth Factor

(PDGF), Insulin-like Growth Factor (IGF) (Hauschka PV, 1986) und auch die Prostaglandine.

1.1.2 Osteozyten

Die Osteozyten entstehen aus den Osteoblasten, nachdem diese ihre Matrixsynthese eingestellt haben, und sind in die mineralisierte Knochenmatrix eingebettet.

Von allen Knochenzellen sind sie am zahlreichsten, so gibt es im Skelett zehn mal mehr Osteozyten als Osteoblasten (Parfitt AM, 1977).

Sie stehen untereinander und mit den zentralen Blutgefäßen in den Haversschen-Kanälen über zahlreiche zytoplasmatische Ausläufer, die in den Knochenkanälchen verlaufen, in Verbindung. Auf diese Weise kommunizieren sie miteinander und stellen ihre Ver- und Entsorgung sicher.

Den Osteozyten wird eine zentrale Rolle in der Übersetzung mechanischer Stimuli in das Signal zur Knochenneubildung zugewiesen. Diese Mechanotransduktion ist ein komplexer Mechanismus, der von vielen Mediatoren, wie z.B. PTH, Connective Tissue Growth Factor (CTGF), TGF- β und extrazellulärem Ca^{2+} , beeinflusst zu sein scheint (Yamashiro T, 2001; Mikuni-Takagaki Y, 1999).

Man weiß bis jetzt, dass junge Osteozyten auf Dehnungsreize als Frühantwort cAMP und als Spätantwort IGF und Osteocalcin ausschütten (Mikuni-Takagaki Y, 1999).

Weiterhin sollen Osteozyten bei Gewichtsbelastung des Skelettsystems Mediatoren wie z.B. TGF β über ihre Fortsätze freisetzen. Heino et al. (Heino TJ, 2002) konnten beispielsweise in einem Experiment zeigen, dass TGF- β einen hemmenden Einfluss auf die osteoklastäre Knochenresorption hat. Dieser Effekt wird in Anwesenheit von Östrogen sogar noch verstärkt. Heino et al. schließen daraus, dass Osteozyten durch ihre TGF- β -Ausschüttung die Osteoklastenaktivität beeinflussen können. Wie genau die mechanischen Reize von den Osteozyten in osteoanabole Antworten umgesetzt werden ist jedoch noch größtenteils unbekannt.

Bei fehlender mechanischer Stimulation (fehlende Verbiegung) des Knochens können Osteoblasten absterben (Scharla SH, 1999).

Bei den Bone Lining Cells handelt es sich um Osteoblasten, welche die Knochenoberfläche bedecken. Gemeinsam bilden Osteozyten und Bone Lining Cells eine Membran, die eine den Knochen umspülende "Knochenflüssigkeit" von der extrazellulären Flüssigkeit trennt. Die Bone Lining Cells halten dabei das Calcium in der Extrazellulärflüssigkeit und sättigen es so auf. So können sie wahrscheinlich kurzfristige Schwankungen der extrazellulären Calciumkonzentration abpuffern (Parfitt AM, 1987).

1.1.3 Osteoklasten

Osteoklasten sind mehrkernige Zellen, die der Monozyten-/Makrophagen-Zelllinie entstammen und durch Fusion ihrer mononukleären Vorläufer entstehen (Kahn AJ, 1975). Mundy (Mundy GR, 1999) beschreibt ein Modell der Osteoklastenentwicklung, das auf verschiedenen eigenen und fremden Studien basiert. Demnach wird eine Vorläuferzelle aus der Monozyten-Makrophagenzelllinie durch den Colony Stimulating Factor-1 (CSF-1), den Colony Stimulating Factor für Granulo- und Monozyten (GM-CSF) und andere Zytokine, zu denen wahrscheinlich auch Interleukin-6 und Interleukin-3 gehören, stimuliert. Aus den Colony Forming Units der Granulo- und Monozyten (CFU-GM) bildet sich durch CSF-1-Einfluß ein Promonozyt, welcher der Vorläufer von mononukleären Phagozyten und Osteoklasten ist. Dieser Promonozyt proliferiert und differenziert sich entlang der Makrophagenzellreihe und bildet letztendlich einen Makrophagen, oder er kann dem Osteoklastenpfad folgen und einen Prä-Osteoklasten bilden, je nachdem, welchen Faktoren er ausgesetzt wurde.

Diese frühen Prä-Osteoklasten können weiter proliferieren und im peripheren Blutkreislauf zirkulieren. Ihre Bildung kann durch PTH, 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, TGF α und Epidermal Growth Factor (EGF) stimuliert und durch Calcitonin gehemmt werden. Ihre Konzentration ist im Falle einer primären Hyperthyreose, eines M. Paget oder in anderen Situationen mit gesteigerter Knochenresorption erhöht.

Die darauf folgenden späten Prä-Osteoklasten besitzen ein verringertes Proliferationspotential und exprimieren weniger Monozytenantigene. Gelangen die späten Prä-Osteoklasten in den Knochen, beginnen sie osteoklastentypische Antigene zu exprimieren und sich mit anderen Prä-Osteoklasten zu fusionieren.

Studien zeigten, dass bei dieser Fusion das Zellbindungsmolekül E-Cadherin eine wichtige Rolle spielt, da es vom Osteoklasten während der Verschmelzung exprimiert wird und neutralisierende E-Cadherin-Antikörper die Osteoklastenbildung unterdrücken (Mbalaviele G, 1995).

Man findet Osteoklasten auf der endostalen Knochenoberfläche, in den Haversschen Kanälen und gelegentlich auch auf der periostalen Knochenoberfläche.

Sie sind große, mehrkernige Zellen mit bis zu 100 Zellkernen bei pathologischen Knochenstoffwechselsituationen. Normalerweise besitzen sie jedoch weniger als 10 Nuclei. Das osteoklastäre Zytoplasma beinhaltet reichlich Mitochondrien, viele Lysosomen und relativ wenig raues endoplasmatisches Retikulum.

Ein einzigartiges Kennzeichen der Osteoklasten ist die gefaltete Zellmembran (Ruffled Border) auf der Seite der aktiven Resorption. Diese ist von einer ringförmigen Versiegelungszone umgeben, in der die Zellmembran durch spezielle Matrixproteine eng mit der Knochenoberfläche verbunden ist. Das Ziel ist den Osteoklasten an die Knochen-

oberfläche zu binden und eine hohe Konzentration an Wasserstoffionen und lysosomalen Enzymen zwischen der gefalteten Zellmembran und dem Knochen aufrecht zu halten. Die Wasserstoffionen werden innerhalb der Zelle durch eine Karboanhydrase Typ II gebildet und über eine Protonenpumpe durch die Ruffled Border nach außen befördert. Die sezernierten H^+ -Ionen sind nicht nur für die Mobilisierung von Mineralien wichtig, sondern sie aktivieren auch die proteolytischen Enzyme, welche die Knochenmatrix zersetzen. Bei diesen Enzymen handelt es sich größtenteils um Kollagenasen, z.B. die Matrix-Metalloproteinase-1 (Delaisse JM, 1993), oder auch Kathepsin K, eine Protease (Drake FH, 1996). Dadurch gleicht die Ruffled Border einem riesigen, nach außen verlagerten Phagolysosom (Baron A, 1983).

Mit der osteoklastären Knochenresorption ist auch eine gesteigerte Synthese von Hyaluronsäure assoziiert.

An der Stelle der Knochenresorption entsteht eine Vertiefung in der Knochenoberfläche, die sogenannte Howship-Lakune.

Besondere Integrine der osteoklastären Zellmembran dienen der Haftung der Osteoklasten, indem sie sich mit Molekülen der Knochenmatrix über eine spezielle RGD-Aminosäuresequenz (Arg-Gly-Asp), wie sie z.B. Osteopontin besitzt, verbinden. Dies wiederum führt zur Aktivierung der Osteoklasten, zur Akkumulation von intrazellulärem Calcium und zur Aktivierung des Phosphoinositolzyklus (Miyachi A, 1991). Auch Typ-I-Kollagen und Knochensialoprotein II besitzen besagte RGD-Aminosäuresequenz, sodass sie ebenfalls als integrinbindende Proteine agieren könnten.

Neuere Studien (Chambers T, 2002 Hofbauer LC, 2002) beschäftigten sich mit dem Einfluss von RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand) auf Osteoklasten. RANKL stellt ein Mitglied der TNF-Ligandenfamilie dar und wird von Osteoblasten, Knochenmarkstromazellen und aktivierten Lymphozyten exprimiert. Sein spezifischer Rezeptor RANK befindet sich auf den Osteoklasten und eine Bindung an RANK induziert eine gesteigerte Differenzierung und Aktivierung sowie eine Apoptosehemmung der Osteoklasten. Auf diese Weise können die Osteoblasten Einfluss auf die Osteoklastenaktivität nehmen. Osteoprotegerin (OPG), ein lösliches Mitglied der TNF-Rezeptorfamilie, blockiert die Interaktion von RANKL mit RANK. So schützt OPG vor einer gesteigerten Knochenresorption durch RANK-Aktivierung. Da RANKL und OPG auch von Zellen des Immunsystems produziert werden, spielen diese beiden Mediatoren eine wichtige Rolle bei der Interaktion des Immunsystems und des Knochenstoffwechsels. Auch osteotrope Tumore scheinen ihre Effekte auf den Knochen über das RANKL-OPG-System zu entfalten, und so eröffnen sich auch hier neue Therapiemöglichkeiten durch die Gabe von OPG (Hofbauer LC, 2002).

Nicht nur RANKL sondern auch $\text{TNF-}\alpha$ kann die Osteoklastenbildung induzieren, besonders in Anwesenheit von $\text{TGF-}\beta$. So beschreibt Chambers (Chambers T, 2002), dass $\text{TNF-}\alpha$ sowohl die Bildung von Phagozyten- als auch von Osteoklastenvorläufern induzieren kann. Welchem Pfad der Vorläufer dann weiter folgt hängt von der An- oder Abwesenheit von Cofactoren (wie z.B. Interferone oder eben $\text{TGF-}\beta$) ab.

$\text{TNF-}\alpha$ kann seinen Einfluss auf die Knochenresorption auf mehreren Wegen ausüben. Einerseits kann er die Expressierung von RANKL durch Osteoblasten induzieren und direkt die Differenzierung von Osteoklastenvorstufen stimulieren, andererseits kann $\text{TNF-}\alpha$ die Knochenresorption in reifen Osteoklasten in Abwesenheit von Osteoblasten steigern. Dafür ist es ebenso potent wie RANKL. Zudem wirken die beiden Mediatoren auch noch synergistisch. Dabei ist die erforderliche Konzentration, die nötig ist um die Osteoklastenaktivität zu steigern, eine Größenordnung niedriger als die Konzentration, die für eine Steigerung der Osteoklastendifferenzierung benötigt wird.

1.1.4 Basic Multicellular Units

Der Knochenresorption folgt wiederum die Knochenformation, welche den resorbierten Knochen ersetzt. Resorption und Formation laufen nebeneinander ab und sind im Normalfall miteinander ausbalanciert, es entstehen weder Netto-Verlust noch -Zunahme. Dieser ständige Umbau geschieht in sogenannten Basic Multicellular Units (BMUs), von denen ein Mensch etwa 2.6 bis 3 Millionen besitzt. Die Lebensdauer einer solchen Einheit beträgt zwischen 160 und 200 Tagen. Der Knochenumbau beginnt immer mit einer etwa 20 Tage dauernden resorptiven Phase durch die Osteoklasten. Diese Phase wird durch ein entsprechendes körperliches Signal, eine körperliche Belastung oder Entlastung oder ein systemisches oder lokales Hormon ausgelöst. Anschließend werden in einer Umschaltphase die Osteoblasten informiert. Sie wandern in die Resorptionslakunen ein und beginnen mit der Osteoidsynthese. Diese knochenaufbauende Phase dauert etwa 120 bis 150 Tage (Keck E, 2001b).

Die Abfolge von Resorption und Formation ähnelt der von Entzündung und Gewebeerersatz und könnte entwicklungsgeschichtlich mit diesem Prozess verwandt sein. Osteoklasten entstehen aus der gleichen Zelllinie wie Makrophagen und Monozyten, und beide Prozesse werden von den gleichen Zytokinen reguliert: Prostaglandin E (PGE), Interleukin-1 und 6 (IL-1, -6), Tumor-Nekrose-Faktor- α ($\text{TNF-}\alpha$) und verwandte Moleküle, evtl. Leukotriene und ähnliche (Pacifci R, 1998).

1.2 Osteoporose des Mannes

1.2.1 Definition

Die Osteoporose wird als eine systemische Skelettkrankheit definiert, die durch eine niedrige Knochenmasse, eine gestörte Mikroarchitektur des Knochengewebes und eine erhöhte Knochenbrüchigkeit bzw. ein erhöhtes Fraktur-Risiko gekennzeichnet ist (Consensus Development Conference, Amsterdam 1996).

Folgende Krankheitsdefinition, die streng genommen nur für Frauen gilt, aber auch bei Männern Anwendung findet, wurde von der Weltgesundheitsorganisation veröffentlicht:

“Werte für den Knochenmineralgehalt, die innerhalb einer Standardabweichung (SD) um die Peak Bone Mass (der entsprechenden Normalpopulation) streuen, gelten als normal; weicht der Knochenmineralgehalt um mehr als $-2,5$ SD vom Mittelwert ab, spricht man von Osteoporose, wobei man Messergebnisse, die zwischen -1 und $-2,5$ SD liegen, als Osteopenie bezeichnet“ (The WHO Study Group, 1994). Mit der Peak Bone Mass ist hierbei das Maximum an Knochenmineralgehalt gemeint, dass mit ungefähr 30 Jahren erreicht wird. Diese Definition erscheint jedoch unzureichend, da die Osteoporose nicht alleine über die erniedrigte Knochendichte beschrieben werden kann. So überschneidet sie sich mit gänzlich anderen Krankheitsbildern. Schließlich kann beispielsweise im Falle einer Osteomalazie oder einer Osteogenesis imperfecta bei einer Knochendichtemessung eine ebenso erniedrigte Knochenmasse auftreten. Um die Osteoporose von solchen Krankheiten zu differenzieren müssen noch zusätzlich die Klinik, Röntgenbilder, CT, MRT und labortechnische Untersuchungen des Knochenhaushaltes in Betracht gezogen werden.

Osteopenie ist ein Überbegriff für alle Krankheiten, die mit einer erniedrigten Knochenmasse einhergehen, und kann meines Erachtens nicht für eine im unteren Normbereich liegende normale Knochenmasse benutzt werden, wie es von der WHO-Definition vorgeschlagen wird.

1.2.2 Pathophysiologie

Durch den Verlust an Knochenmasse kommt es auch zu einer Störung der Mikroarchitektur des Knochens mit einer daraus resultierenden Abnahme der Knochenfestigkeit und Zunahme der Frakturanfälligkeit. Der Prozess beginnt mit einer Reduktion der Knochendichte (BMD) und manifestiert sich später mit Niedrig-Trauma-Frakturen der Hüfte, der Wirbelkörper und des distalen Radius.

Im Vergleich zu Frauen besitzen Männer eine geringere Knochenfragilität. Dies hat verschiedene Gründe. Zum einen erreichen Männer eine höhere Peak Bone Mass und Knochengröße. So fanden Gilsanz et al. (Gilsanz V, 1994) heraus, dass Männer einen um ca. 34% größeren Wirbelkörperquerschnitt als Frauen besitzen, während die Knochendichten sowohl trabekulär als auch kortikal bei beiden Geschlechtern gleich sind. Die höhere Festigkeit der männlichen Wirbelkörper beruht also auf der Größe, nicht auf der Dichte der Knochen. Dies trifft aber nicht nur auf die Wirbelkörper, sondern auch auf das Femur zu. Männer und Frauen besitzen einen gleichen Durchmesser der Femurkortikalis. Beim Mann resultiert dieser Durchmesser jedoch mehr auf einen periostalen Anbau als bei der Frau. Bei der Frau wiederum herrscht im Vergleich zum Mann ein verstärkter endostaler Anbau. So erreichen Männer einen höheren Femurdurchmesser als Frauen, was in einer höheren Knochenfestigkeit bei gleicher Kortikalisweite resultiert (Seeman E, 1999). Ein weiterer Grund für die bessere Knochenfestigkeit bei Männern ist ein prozentual geringerer Knochenmasseverlust im Alter.

Der Verlust an Knochenmasse entsteht durch ein Ungleichgewicht zwischen Knochenresorption und Knochenformation, wobei die Resorption überwiegt. Aufgrund der größeren Oberfläche ist hiervon zuerst immer der trabekuläre vor dem kortikalen Knochen betroffen. Es scheint jedoch einen Unterschied im trabekulären Abbau zwischen Männern und Frauen zu geben: bei Männern werden die einzelnen Trabekel lediglich dünner, während bei Frauen Perforationen in den Trabekeln auftreten und sich ihre Anzahl verringert (Seeman E, 1999). Auch dies wirkt sich auf die unterschiedliche Knochenfestigkeit aus.

Folglich ist die Inzidenz der Osteoporose bei Männern niedriger als bei Frauen. Somit fallen auch nur ca. 1/3 aller Schenkelhalsfrakturen auf männliche Patienten (Legrand E, 2000). Bei den Wirbelkörperfrakturen hingegen sieht es anders aus. Eine europaweite Studie zeigte, dass die Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen bei Männern und Frauen gleich und im Alter zwischen 50-64 Jahren bei Männern sogar höher ist (O'Neil TW, 1996). Dies könnte dadurch verursacht sein, dass Männer größeren Traumata ausgesetzt sind und ihre Wirbelfrakturen somit traumatischer Natur sind. Weiterhin zeigte die Studie eine starke Schwankung des Frakturverhältnisses zwischen Mann und Frau in den verschiedenen europäischen Ländern, was darauf schließen lässt, dass auch exogene und genetische Faktoren eine große Rolle spielen.

1.2.3 Einteilung

Die Osteoporosen werden grundsätzlich in primäre und sekundäre Formen unterteilt. Zu den primären Formen gehören die Osteoporosen, bei denen eine anderweitige Ursache ausgeschlossen werden kann, wie es z. B. bei den juvenilen Osteoporosen der Fall ist. Alles andere wird zu den sekundären Osteoporosen gezählt. Diesen sekundären Formen der Osteoporose können viele Ätiologien zu Grunde liegen, so z.B. endokrine, genetische oder iatrogene. Eine Auflistung findet sich in Tabelle 1.

Tab. 1 Ursachen sekundärer Osteoporosen

<p>I. endokrine Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. M. Cushing b. Hypogonadismus c. Hyperthyreose d. Hyperparathyreoidismus e. Diabetes mellitus f. Akromegalie 	<p>III. iatrogene Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Glukokortikoidtherapie b. Heparin c. Chemotherapie d. GnRH-Agonisten-Therapie
<p>II. genetische Ursachen</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Osteogenesis imperfecta b. Homocystinurie c. Ehlers-Danlos-Syndrom d. Marfan Syndrom e. M. Gaucher und andere Glykogenspeicherkrankheiten f. Sichelzellanämie g. Thalassämien 	<p>IV. sonstige</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Alkohol b. Multiples Myelom c. gastrointestinale Erkrankungen d. chronische Lebererkrankungen e. Rheumatoide Arthritis f. chronisch obstruktive Lungenerkrankungen g. Mangelernährung i. Amyloidose j. Immobilisation, Schwerelosigkeit

Bei den sekundären Osteoporosen wird oft zwischen Typ I und II unterschieden.

Typ I: spongiosabetonter Knochenmasseverlust, Manifestation am Stammskelett durch Wirbelkörperfraktur (z.B. postmenopausale Osteoporose), betrifft Frauen sechsmal häufiger als Männer (Burckhardt P, 1989).

Typ II: generalisierter Spongiosa und Kompakta betreffender Knochenmasseverlust, Manifestation auch an langen Röhrenknochen durch Schenkelhalsfraktur, Radiusfraktur (z.B. senile Osteoporose).

Diese sich an der Form des Knochenverlusts orientierende Einteilung darf jedoch nicht dazu genutzt werden auf die Ätiologie der Osteoporose zu schließen. Schließlich können die beiden genannten Typen verschiedene Stadien ein und derselben Osteoporose sein. So könnte nach der Definition eine senile Osteoporose auch eine spät erkannte postmenopausale Osteoporose sein.

Zudem gibt es auch noch eine qualitative Einteilung in High- und Low-Turnover-Osteoporosen. Bei der High-Turnover-Osteoporose sind Knochenformation und Knochenresorption beschleunigt, wobei die Resorption aber überwiegt. Bei der Low-Turnover-Osteoporose sind Formation und Resorption verlangsamt, wobei ebenfalls die Resorption wieder überwiegt. In beiden Fällen kommt es zu einem Nettoverlust.

Kruse und Kuhlencordt (Kruse HP, 1980) fanden in einer Studie mit 108 sowohl weiblichen als auch männlichen Patienten heraus, dass im Falle einer primären Osteoporose die Knochenresorption die Knochenformation keinesfalls immer übertreffen muss. So befanden sich in ihrer Studie lediglich 26% der Patienten in einer Phase überwiegender Resorption, aber 27% in einer Phase überwiegender Formation und 47% im Gleichgewicht zwischen Resorption und Formation. Kruse und Kuhlencordt führten dies auf einen 3-phasigen Ablauf der primären Osteoporose zurück, mit einer initialen Phase negativer Knochenbilanz, einer darauffolgenden Phase konstant niedriger Knochendichte und einer abschliessenden Phase mit positiver Knochenbilanz. Die Patienten befanden sich also entweder in einer dieser drei Phasen oder sie litten unter einer sekundären Osteoporose mit bis dahin noch nicht erkannter Ursache.

1.2.4 Diagnostik

Ein äußerst wichtiges Kriterium in der Behandlung der Osteoporose ist die frühzeitige Diagnose, damit die Therapie vor der ersten Fraktur begonnen werden kann. Ist vor dem Therapiebeginn bereits eine Fraktur eingetreten, so ist nur eine Defektheilung möglich. Je früher der Knochenabbau aufgehalten werden kann, desto geringer ist der bereits eingetretene Schaden der Mikroarchitektur und desto größer ist die Chance die maximale Knochenstabilität wieder herzustellen.

1.2.4.1 Anamnese

Die Anamnese sollte eine eingehende Schmerzanamnese zur Beurteilung eventuell vorhandener Frakturen beinhalten. Weiterhin sollte nach der maximalen erinnerbaren Körpergröße oder direkt nach einem Körpergrößenverlust gefragt werden. Kann der Patient sich an die maximal erreichte Körpergröße nicht erinnern, so kann man sie aus der Spannweite der Arme oder der doppelten Unterlänge (oberer Rand des oberen Schambeinastes bis zum Boden) abschätzen.

Der wichtigste Teil der Anamnese, besonders bei der Früherkennung der Osteoporose, ist jedoch die Suche nach vorhandenen Risikofaktoren. Das Ziel ist sekundäre Formen der Osteoporose aufzudecken und Art und Umfang der weiteren Untersuchungen zu bestimmen. Eine Auflistung der anamnestisch zu erfassenden Punkte befindet sich in Tabelle 2.

Tab. 2 Anamnestisch zu erfragende Informationen und Risikofaktoren

- bestehende oder vorausgegangene osteoporoseassoziierte Erkrankungen (s. Tab. 1)
 - familiäres Vorkommen von Osteoporose
 - Medikamenteneinnahme (Corticosteroide, Antiepileptika, Schilddrüsenhormontherapie, GnRH-Analoga)
 - Ernährungsgewohnheiten (besonders Calciumversorgung)
 - exzessiver Nikotin-/Alkoholkonsum
 - körperliche Aktivität, Immobilisation
 - bei Frauen: Beginn der Menopause, Hormonsubstitution?
 - niedriges Körpergewicht (BMI < 18kg/m²)
-

1.2.4.2 Klinik

Die klinische Erscheinung der Osteoporose wird von den auftretenden Frakturen bestimmt. So steht z.B. bei einer Wirbelkörperfraktur, zu der es schon beim Heben leichter Gegenständen kommen kann, ein akuter Schmerz im Vordergrund. Diesem akuten Schmerz folgt ein chronischer, insbesondere im Wirbelsäulenbereich, bedingt durch schon- und fehllaltungsinduzierte Muskelverspannungen. Dem akuten Schmerzereignis kann ein chronischer Schmerz über Jahre vorausgehen, möglicherweise bedingt durch Mikrofrakturen mit Einblutungen, Ödemen und konsekutivem Periost- und Endostschmerz. Bei mehreren Wirbelkörperfrakturereignissen stellt sich allmählich ein chronischer, oft tiefer und bohrender Schmerz ein, der in die Rippen, das Abdomen, und die Gliedmaßen ausstrahlt. Durch die konsekutive Höhenminderung werden die Patienten kleiner. Es kommt zur Ausbildung einer zunehmenden Brustwirbelsäulenkyphose und verstärkter Halswirbelsäulen- und Lendenwirbelsäulenlordose. Die untere Thoraxapertur nähert sich dem Becken, das Abdomen wölbt sich vor und es kommt zur Hautfaltenbildung am Rücken (sog. Tannenbaumeffekt). Diese Höhenminderung kann derart starke Ausmaße annehmen, dass es zu Deformationen des knöchernen Thorax mit daraus folgender Einschränkung der kardiorespiratorischen Funktion kommen kann. Kuhlencordt und Kruse (Kuhlencordt F und Kruse HP, 1985) be-

schrrieben beispielsweise einen männlichen Patienten mit malignen primären Osteoporose, der nach einem Größenverlust von 30 cm in acht Jahren an einer kardiorespiratorischen Insuffizienz als Folge der Thoraxdeformität im Alter von 24 Jahren verstarb.

1.2.4.3 Radiologie

Die Osteoporose kann diagnostisch durch ein Wirbelsäulenübersichtsröntgenbild verifiziert werden. In einer lateralen Aufnahme sind zuerst einmal die Wirbelkörperfrakturen erkennbar, wobei drei verschiedene Frakturtypen nach ihren Formen unterschieden werden: Keilwirbel, Fischwirbel und Plattwirbel. Die Wirbelkörperfrakturen werden als eine bestimmte Höhenminderung des ventralen, medialen oder dorsalen Vertikaldurchmessers um mindestens 20% definiert (Legrand E, 2000). Manche Studien orientieren sich auch an der etwas komplizierteren McCloskey-Kanis-Methode (O'Neill TW, 1996; Ismail AA, 1999). Hierbei wird eine erwartete dorsale Wirbelhöhe (H_{pred}) für jeden Wirbelkörper aus den benachbarten vier Wirbelkörpern berechnet. Dieser Wert wird dann mit der tatsächlich gemessenen ventralen (H_a), medialen (H_m) und dorsalen (H_p) Wirbelhöhe in Bezug gesetzt. Eine Fraktur liegt dann unter den folgenden Gesichtspunkten vor (McCloskey EV, 1993):

1. H_a/H_p vermindert und $H_a/H_{pred} < 3$ SD unter dem Referenzwert (Keilwirbel)
2. H_m/H_p vermindert und $H_m/H_{pred} < 3$ SD unter dem Referenzwert (Fischwirbel)
3. H_a/H_p vermindert und $H_p/H_{pred} < 3$ SD unter dem Referenzwert (Plattwirbel).

Der von Minne (Minne HW, 1988) entwickelte Spine-Deformity-Index (SDI) stützt sich auf die Beobachtung, dass die Höhen aller Wirbelkörper in einem bestimmten Verhältnis zueinander stehen. Zeigt dieses Verhältnis zwischen zwei Wirbelkörpern eine Abweichung von der Norm, so spricht dies für eine Höhenminderung oder Fraktur in einem der beiden Wirbelkörper. Da BWK 4 äußerst selten von osteoporotischen Frakturen betroffen ist, werden die vordere, mittlere und hintere Höhe der Wirbelkörper BWK 5 bis LWK 5 mit der jeweiligen Höhe von BWK 4 in Relation gesetzt. Dieses Relation wird dann mit der bei der Normalbevölkerung gefundenen Relation verglichen. Dies erlaubt sowohl eine Identifizierung frakturierter Wirbelkörper, als auch eine Aussage über das Ausmaß der Deformierung des Wirbelkörpers durch die Fraktur (Sauer P, 1991).

Außerdem kann auf einem Röntgenbild der Substanzverlust theoretisch anhand der vermehrten Strahlentransparenz und der Vergrößerung der Knochenstruktur erkannt werden. Diese beiden Kriterien sind aber nur eingeschränkt verwendbar und stark von der Erfahrung des Betrachters abhängig, der eine Osteoporose erst ab einem Sub-

stanzverlust von mindestens 30% erkennen kann (Dambacher MA, 1991). Somit ist dieses Verfahren heute nicht mehr zulässig. Lediglich der Singh-Index kann zur halb-quantitativen Messung des Substanzverlustes im Schenkelhalsbereich genutzt werden. Der Singh-Index beruht auf einer röntgenologischen Beurteilung der Trabekelstrukturen im Schenkelhalsbereich und teilt das Verschwinden der wichtigen Trajektorien in sechs Grade ein (Kreitner KF, 1998).

Besteht nun anhand von Röntgenaufnahmen, eingetretenen Frakturen oder Risikofaktoren der Verdacht auf eine Osteoporose, kann diese nur mit quantitativen Messungen des Mineralsalzgehaltes der Knochen verifiziert werden. Hierzu stehen heute im Wesentlichen zwei Methoden zur Verfügung: die Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) und die quantitative Computertomographie (QCT).

1. DXA: Bei diesen beiden Verfahren werden zwei verschiedene Energiespektren um 38-40 und um 70-75 keV genutzt, deren Differenz repräsentativ für den Kalksalzgehalt ist. Damit wird der sogenannten Weichteilverunreinigung entgegengewirkt. Die beiden Energiespektren werden von einer Röntgenröhre entweder durch eine entsprechende Filterung oder eine gepulste Doppelspannung erzeugt. Aus der gemessenen Absorption generieren die Geräte einen Wert für die Knochenmasse ($g(\text{HA})$ oder $g(\text{HA})/\text{cm}$), welcher in einen Knochendichtewert "der gemessenen Fläche ($g(\text{HA})/\text{cm}^2$)" umgerechnet wird. HA steht hierbei für das Hydroxylapatit. Die Bildung eines Dichtewertes g/cm^3 aus der bei der DXA gemessenen Absorption ist jedoch physikalisch nicht möglich. Um einen echten Knochendichtewert in g/cm^3 zu bekommen, fehlt der DXA-Methode die dritte Messdimension, und zwar die in der Richtung des Röntgenstrahls. Die von der DXA angegebenen Knochendichtewerte sind also keine echten Dichtewerte. Auch Frakturen können das Ergebnis der DXA-Messung verfälschen. Der Gebrauch dieses Wertes ist jedoch weit verbreitet und wurde, um vergleichbar zu bleiben, auch von uns verwendet.
2. QCT: Hierbei wird der dieser Methode eigene Vorzug ausgenutzt, sehr geringe Dichteunterschiede im Gewebe quantitativ präzise zu erfassen. Die fächerförmigen Röntgenstrahlen werden durch bestimmte Abschnitte eines Wirbelkörpers (überwiegend L1 bis L4) gesandt, die austretende, nichtabsorbierte Strahlendosis wird mit Detektoren gemessen. Die Messwerte können digital verarbeitet werden. Das Verfahren ermöglicht, die Spongiosa getrennt von der Kompakta zu messen. Es werden also reine Spongiosadichtewerte eruiert, wodurch die Messmethode äußerst empfindlich wird. Diese Methode kann an einem gewöhnlichen CT-Gerät mit einem Spezialprogramm durchgeführt werden. Stand die BMD-Messung mit dem CT früher noch in der Kritik aufgrund der hohen Strahlenbelastung und der bei der Single-energy-Technik durch das Knochenmarkfett nach unten verfälschten Werte,

ist das Verfahren inzwischen stark verfeinert worden. Der Fettfehler kann durch den Einsatz der Dual-energy-Technik korrigiert werden, was aber eine hohe Strahlenbelastung mit sich bringt. Die Strahlendosis konnte jedoch durch moderne Geräte verringert werden. So zeigten Untersuchungen von Kasperczyk et al. (Kasperczyk A, 1991), dass die QCT-Dosis nur ca. 10% der natürlichen Hintergrundstrahlung eines Jahres entspricht. Auch Kalender (Kalender WA, 1991) kam zu ähnlich günstigen Ergebnissen mit etwa 30 μSv für die QCT bei niedrigen KV- und mAs-Werten und noch einmal 30 μSv für das notwendige Topogramm bei einer jährlichen Hintergrundstrahlenbelastung von etwa 2400 μSv . Im Unterschied zur DXA kann die QCT einen Volumenwert der Knochendichte (g/cm^3) liefern.

Im Vergleich ist die Strahlenbelastung bei der DXA am geringsten, ihre relevante Knochenmarksdosis ist um den Faktor 1000 niedriger als bei der QCT. Der Vorteil der QCT besteht jedoch in der besseren Reproduzierbarkeit.

Die gemessenen Knochendichtewerte werden normalerweise in Form von Standardabweichungen in Bezug zu Referenzdaten gesetzt. Der T-Score bezeichnet dabei die Standardabweichungen im Verhältnis zu einem Vergleichskollektiv junger Erwachsener, während der Z-Score die Standardabweichungen im Verhältnis zu den Referenzwerten einer alters- und geschlechtsidentischen Vergleichsgruppe bezeichnet. Eine Osteopenie besteht definitionsgemäß ab einem T-Score von $-2,5$. Hielte man sich an diese Definition, so müsste im Alter von etwa 70 Jahren die Hälfte der Bevölkerung behandelt werden, da die Fraktur-Risiko-Grenze im Alter von etwa 55 Jahren den Normbereich schneidet. Aus diesem Grunde muss gefordert werden, dass ab dem Alter von 55 Jahren zur Therapieindikation der Z-Score kleiner als $-2,0$ sein muss. Ein Problem, das bisher nicht allgemein verbindlich gelöst wurde, besteht darin, was mit Patienten geschehen sollte, die unterhalb der Fraktur-Risiko-Grenze, aber noch im altersentsprechenden Normbereich liegen. Eine Möglichkeit aus diesem Dilemma zu entkommen wäre, nur die Patienten zu therapieren, die ein Zusatzrisiko aufweisen. Hierzu zählen eine High-Turnover-Situation oder eine Fraktur ohne ausreichenden Grund.

Da der Gradient des Frakturrisikos im Verhältnis zur Knochendichte kontinuierlich ist, kann aber kein Schwellenwert angegeben werden, unter dem eine Fraktur auftreten wird oder über dem sie nicht auftreten wird. Es wird damit gerechnet, dass eine Zunahme des negativen T-Scores um 1 mit einer 1,5- bis 3-fachen Zunahme des Frakturrisikos verbunden ist (Compston JE, 1995; Cummings SR, 1993).

Der Nachteil aller erwähnten Messverfahren liegt darin, dass weder die Werte der einzelnen Verfahren untereinander noch die Werte einzelner, vom Prinzip her gleicher Untersuchungsgeräte miteinander verglichen werden können (Andresen R, 1994;

Faulkner KG, 1996). Zur groben Vergleichbarkeit wurden mittlerweile Umrechnungsfaktoren erstellt, die in der Praxis jedoch kaum Anwendung finden.

Zur vergleichbaren Eichung ist das European Spine Phantom entwickelt worden (Genant HK, 1994; Pearson J, 1995).

1.2.4.4 Labor

Die primäre Osteoporose zeigt im Labor keine Auffälligkeiten und ist im wesentlichen eine Ausschlussdiagnose. Deshalb sollte die Labordiagnostik alle differentialdiagnostisch in Frage kommenden Ursachen abdecken. Zur primären Labordiagnostik gehören somit BSG, CRP, Blutbild, Calcium und Phosphat im Serum, Calcium im 24h-Urin, alkalische Phosphatase, Kreatinin, γ -GT, Serum-Elektrophorese und Protein im Urin (Ausschluss von Neoplasmen). Deuten die so gewonnenen Werte auf eine sekundäre Ursache hin, kann in einem zweiten Schritt nach Tabelle 3 verfahren werden, um die vermutete Ursache zu bestätigen.

Tab. 3 Labordiagnostik bei Verdacht auf sekundäre Osteoporose

primäre Erkrankung	Labordiagnostik
Hyperparathyreoidismus	intakte PTH
Hyperthyreose	basale TSH
Hypercortisolismus	Cortisol-Tagesprofil, Dexamethason-Suppressionstest
Hypogonadismus	Testosteron, morgens
Nierenfunktionsstörungen	Intakte PTH, 25-OH D ₃
Absorptionsstörungen	25-OH D ₃ , 1,25(OH) ₂ D ₃ , Eisen, Gliadin-Antikörper, H ₂ -Atemtest
Multiples Myelom	Immunelektrophorese, Leichtketten im Urin

Zur Beschreibung des Knochenumbaus werden Marker für den Knochenauf- und -abbau genutzt (Tabelle 4). Anhand dieser Marker kann ein Urteil über die Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität gefällt werden, was dem Therapieentscheid und der Verlaufsbeobachtung dient. Diese Marker sind entweder Enzyme, die an der Knochenformation oder -resorption beteiligt sind, oder Nebenprodukte, die bei einem dieser Prozesse anfallen.

Für die Knochenformation haben sich das knochenspezifische Isoenzym der alkalischen Phosphatase (KnaP) (Dresner-Pollak R, 2000; Taylor AK, 1994; Gonelli S, 1996) und das Osteocalcin (Price PA, 1980; Garnero P, 1996) durchgesetzt, beide sind Mar-

ker der Osteoblastenaktivität. Ein weiterer Marker für den Knochenaufbau ist auch das C-terminale Propeptid des Typ I Kollagens (CICP), welches bei der Matrixsynthese anfällt (Eriksen EF, 1993).

Als Parameter für die Knochenresorption werden hauptsächlich verschiedene Abbauprodukte des Typ I Kollagens genutzt. Die Typ-I-Kollagenmoleküle werden durch Querverbindungen (=Crosslinks) im Bereich der terminalen, nicht helikalen Regionen (=Telozeptid) quervernetzt. Die carboxyterminalen Teloceptide zweier α 1-Ketten sind über ein Pyridinum-Crosslink mit der helikalen Region einer α 1- oder α 2-Kette quervernetzt. Sie werden als Pyridinolin-Crosslinks (PD) bzw. Desoxypyridinolin-Crosslinks (DPD) seit Ende der 80er Jahre im Urin nachgewiesen und als Knochenabbauparameter genutzt (Takahashi M, 1996).

Tab. 4 Laborparameter zur Knochenstoffwechsellage

Marker für den Knochenaufbau

1. Osteoblastenaktivität
 - knochenspezifisches Isoenzym der alkalischen Phosphatase
 - Osteocalcin
2. Kollagensynthese
 - C-terminales Propeptid des Typ I Kollagens

Marker für den Knochenabbau

1. Osteoklastenaktivität
 - tartratresistente saure Phosphatase
2. Kollagenabbau
 - Pyridinolin
 - Desoxypyridinolin
 - CTx
 - NTx
 - Crosslaps

Die durch die Crosslinks quervernetzten Teloceptide werden nach ihrem Ende der Helix als carboxyterminales Teloceptid (CTx) oder aminoterminal Teloceptid (NTx) bezeichnet und ebenfalls als Knochenabbaumarker verwendet.

Außerdem kann noch ein weiteres Folgeprodukt aus dem Abbau des carboxyterminalen Teloceptids nachgewiesen werden:

das Crosslaps-Peptid. Auch dieses Crosslaps-Peptid wird neuerdings als Parameter für die Knochenresorption genutzt (Nakayama H, 1997).

Die Spezifität der Crosslinks PD und DPD als auch der quervernetzten Teloceptide NTx und CTx und der Crosslaps resultiert daraus, dass sie zum Zeitpunkt der Kollagensynthese noch nicht bestehen, sondern erst bei der post-translationalen Modifikation der Kollagenmoleküle auftreten (Takahashi M, 1996).

Da sie über die Nieren ausgeschieden werden, können sie, meist über ELISAs, im Urin nachgewiesen werden. Zahlreiche Studien beschäftigten sich mit der Anwendbarkeit dieser einzelnen Kollagenbruchstücke als Indikator für den Status der Knochenresorption und bestätigten ihnen eine ausreichende Spezifität und Sensitivität (Christgau S, 1998; Okabe R, 2001; Peichl P, 2001; Seyedin SM, 1993; Robins SP, 1994; Ross PD,

1998). Momentan scheinen jedoch DPD und NTx die Parameter der Wahl zu sein (Swaminathan R, 2001).

Als direkten Marker für die Osteoklastenaktivität gibt es noch die tartratresistente saure Phosphatase (TRAP), die jedoch den anderen Resorptionsmarkern unterlegen scheint (Swaminathan R, 2001).

1.2.5 Epidemiologie

Insgesamt steht über die Epidemiologie der Osteoporose des Mannes noch wenig Literatur zur Verfügung. Zudem stützen sich die meisten epidemiologischen Aussagen über die Osteoporose des Mannes auf Frakturinzidenzen und lassen die Osteoporosedefinition der WHO, die sich an der Knochendichte orientiert (s. Kap 1.2.1), außer Betracht.

Aussagen über die Epidemiologie der vertebrealen Frakturen sind aber schwer zu treffen. Einerseits variieren die Definitionen über die Diagnose einer vertebrealen Deformität durch eine laterale Röntgenaufnahme der Wirbelsäule, andererseits bleibt ein signifikanter Anteil der Wirbelkörperfrakturen asymptomatisch.

So beschreiben Cooper et al. (Cooper C, 1992) beispielsweise, dass die Inzidenz vertebrealer Frakturen bei Männern mittleren Alters niedriger als bei Frauen ist, sich bis zum Alter von 80 Jahren jedoch der Inzidenz bei Frauen angleicht.

In der europäischen Multicenter-Studie (EVOS) trat sowohl bei Männern als auch bei Frauen eine mittlere Prävalenz der vertebrealen Frakturen von 12% auf. Im Alter von 50-65 Jahren wiesen die Männer jedoch eine höhere Prävalenz als die Frauen auf, ab einem Alter von über 65 Jahren war das Verhältnis umgekehrt. Die Problematik bei der Definition vertebrealer Deformitäten wurde in dieser Studie durch die simultane Verwendung des Mc-Closkey- und des Eastell-Methode deutlich, wobei sich unterschiedliche Frakturprävalenzen ergaben (O'Neill TW, 1996). Rechnet man die Ergebnisse der EVOS-Studie auf die deutsche Bevölkerung hoch, so zeigt sich, dass in Deutschland etwa 800.000 der Männer im Alter zwischen 50 und 79 Jahren von einer Osteoporose mit Wirbelkörperfraktur betroffen sind (Felsenberg D, 1998).

Von den Schenkelhals-Frakturen entfallen etwa 30% auf die Männer (Seeman E, 1995).

Weber (Weber K, 2002) zufolge liegt das life-time-risk für eine osteoporotische Fraktur bei schätzungsweise 13-25%.

Orientiert man sich bei der Diagnose an den Richtlinien der WHO, leiden in den USA 6% der Männer an einer Osteoporose und 47% an einer Osteopenie. Wendet man

beim gleichen Kollektiv die Referenzwerte der Frauen an, so haben nur knapp 4% der Männer eine Osteoporose und 33% eine Osteopenie (Looker AC, 1997). In beiden Fällen ist der Anteil der Männer mit einer Osteoporose oder reduzierter Knochenmasse an der Gesamtbevölkerung beträchtlich.

Ein wesentlicher Grund, warum die Inzidenz der Osteoporose geringer als bei Frauen ist, ist natürlich die höhere erreichte Peak Bone Mass. Hinzu kommt noch das Fehlen einer Menopause beim Mann. Der Testosteronspiegel fällt im Alter zwar ab, jedoch später und langsamer als der Östrogenspiegel der Frau. Aus diesem Grund entwickeln Männer eine Osteoporose hypogonadalen Ursprungs ungefähr zehn Jahre später als Frauen die postmenopausale Osteoporose (Bilezikian JP, 1999). Weitere Gründe für die niedrigere Inzidenz osteoporotischer Frakturen könnten die geringere Fallneigung bei Männern und deren bereits erwähnte höhere Knochenfestigkeit aufgrund des größeren Durchmessers sein (Gilsanz V, 1994 und Seeman E, 1999).

Die Angaben der Literatur über den Anteil der sekundären Osteoporosen an der Gesamtinzidenz der Osteoporosen schwankt zwischen 30 und 60 %. Zu den Hauptursachen dieser sekundären Osteoporosen gehören bei den Männern Steroidbehandlung, Hypogonadismus und bei jungen Männern vor allem übermäßiger Alkoholkonsum (Ebeling PR, 1998; Kanis JA, 1995; Semler J, 1998; Scane AC, 1993). Auf den unteren Rängen folgen dann Hyperkalzurie, Spondylitis ankylosans und Hyperthyreose. In einer von Frieling und Kruse (Frieling I und Kruse HP, 1996) veröffentlichten Studie, in der die Ätiologien der Osteoporosen von 305 Patienten einer osteologischen Ambulanz verglichen wurden, konnte bei 73% die Diagnose einer primären Osteoporose gestellt werden. Bei den 27% mit einer sekundären Form stellten die Steroidbehandlung, der Hypogonadismus und intestinale Erkrankungen die Hauptursachen (90% der Fälle mit sekundärer Osteoporose) dar. Frieling und Kruse räumten jedoch ein, dass die Verteilung aufgrund des speziellen Patientenkontexts einer osteologischen Ambulanz nicht repräsentativ sei. Somit schwankt der Anteil der primären Osteoporose zwischen 40-70%.

In der Praxis von Prof. Dr. Dr. Keck handelte es sich bei 50% der Männer mit einer Osteoporose um die primäre Form. Die Reihenfolge der sekundären Osteoporosen verlief von Hypogonadismus über Hyperkalzurie, Cortisontherapie (vornehmlich entzündliche Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und Asthma) und Magen-Darm-OPs.

Die Verteilungen der einzelnen Osteoporoseformen sind aber natürlich vom Patientenkontext der jeweiligen Praxis abhängig. Um genauere Aussagen über die Verteilung der Pathogenesen der Osteoporose des Mannes zu treffen, sind somit noch größere Studien erforderlich.

1.3 Therapie

1.3.1 Osteoanabole Therapie

1.3.1.1 Fluoride

Die einzigen osteoanabolen Substanzen, die zur Zeit auf dem Markt sind, sind Natriummonofluorophosphat und Natriumfluorid. Sie stimulieren wie keine andere Substanz die Osteoblastenproliferation und damit die Knochenmatrixneubildung. Diskutiert wird eine Hemmung der Phosphotyrosylphosphatase des Osteoblasten und eine Beeinflussung der Signaltransduktionskaskade über eine Steigerung der Tyrosin-Protein-Phosphorylierung mit Induzierung der Zellproliferation durch Wachstumsfaktoren. Da die Wirkung der Fluoride in einer Osteoblastenaktivierung liegt, ist ihr Effekt am trabekulären Knochen am größten. Mit der alleinigen Osteoidbildung kommt es aber nicht automatisch zu einer Zunahme der Knochendichte. Das neu gebildete Osteoid muss dann noch mineralisiert werden. Deshalb ist immer auf eine ausreichende Calcium- und Vitamin D₃-Versorgung zu achten.

Studien, die den Effekt von Fluoriden auf die Knochenmasse und die Qualität des neu gebildeten Knochens untersucht haben, kommen jedoch zu unterschiedlichen Ergebnissen. Riggs und Mitarbeiter (Riggs BL, 1990) veröffentlichten Ergebnisse, die einen hochsignifikanten Anstieg von 8,2% pro Jahr an Knochendichte in der Wirbelsäule der Verumgruppe (75 mg Natriumfluorid/d), allerdings keine Abnahme der Wirbelkörperfrakturen zeigten. Die Zahl der peripheren Frakturen war in der behandelten Gruppe sogar höher als in der Placebogruppe. Hierbei wurde jedoch der Fehler gemacht, dass die Fälle, in denen Lower-Limb-Pains (Schmerzen in den unteren Extremitäten) auftraten, als Fraktur gezählt wurden. Diese Schmerzen resultierten aber wahrscheinlich nur aus Mikrofrakturen, welche durch die starke Osteoidbildung bei einem gleichzeitigen Mineralisationsmangel des neuen Osteoids verursacht wurden.

Pak (Pak CY, 1996) hingegen veröffentlichte Ergebnisse mit einer Minderung der Rate der Wirbelkörperfrakturen in einer Größenordnung von 70% im Endpunkt und einer Zunahme der Knochenmasse von 5% pro Jahr. Verabreicht wurden 2x25 mg slow releasing Natriumfluorid pro Tag, wobei nach jeweils 12 Monaten eine zweimonatige Therapiepause eingelegt wurde.

Einen ähnlichen Effekt erzielte auch eine Studie von Reginster (Reginster JY, 1998), in der 100 Frauen mit Osteoporose über 4 Jahre hinweg mit Natriummonofluorophosphat (20 mg Fluoridäquivalent) plus 1000 mg Calcium behandelt wurden. Jedoch fand hier nur eine Knochendichtezunahme der Wirbelsäule von etwa 2,5% pro Jahr statt. Am

Schenkelhals zeigte sich keine Wirkung. Die Rate neu aufgetretener Wirbelkörperfrakturen lag um 7,6% niedriger als in einer nur mit Calcium therapierten Gruppe.

Ringe und Mitarbeiter (Ringe JD, 1998) untersuchten den Effekt von Natriummonofluorophosphat (15 mg Fluoridäquivalent/d für 3 Monate, dann einen Monate Pause) in einer dreijährigen Studie an 64 Männern mit einer primären Osteoporose. Sowohl Verum- als auch Placebogruppe erhielt zusätzlich 950-1000 mg Calcium pro Tag. Im Gegensatz zur Calcium-Gruppe nahm in der Fluorid-Calcium-Gruppe die Knochendichte allerorts zu (zwischen +1,8% und +8,8%), während die vertebrale Frakturrate im Vergleich zur Calciumgruppe signifikant abnahm.

Semler (Semler J, 1998) veröffentlichte Zuwachsraten des LWS-Knochenmineralgehalts von durchschnittlich 3% (1,5% am Schenkelhals) pro Jahr bei männlichen Osteoporotikern, die sich im Immanuel Krankenhaus in Berlin in Behandlung befanden.

Eine Studie von v. Tirpitz (von Tirpitz C, 2000) zeigte sogar eine Zunahme der Knochendichte der Wirbelsäule in einer Patientengruppe mit cortisoninduzierter Osteoporose. Die mit 500 mg Calcium, 1000 IE Vitamin D₃ und 25 mg Fluoridäquivalent therapierte Gruppe zeigte einen Anstieg des Z-Scores von -1,39 auf -0,65 innerhalb eines Jahres.

Eine Gruppe um Hagenauer (Hagenauer D, 2000) fasste elf Studien, die sich mit der Fluoridtherapie beschäftigten, in einer Metaanalyse zusammen. Auch sie bestätigten eine Zunahme der Knochendichte der LWS, und zwar um 16,1% in 4 Jahren (4,0% pro Jahr). Jedoch fanden sie auch eine signifikante Zunahme der nichtvertebralen Frakturen und der gastrointestinalen Nebenwirkungen nach 4 Jahren, was meist bei der Verabreichung hoher Dosen und non-slow-release Fluoriden auftrat.

Aufgrund der höheren Inzidenz der Osteoporose bei Frauen beschäftigten sich bisher die meisten Studien mit reinen Frauenkollektiven. Studien, die sich nur auf männliche Patienten konzentrieren sind noch selten, allerdings zeigen die Arbeiten von Ringe und Semler (Ringe JD, 1998; Semler J, 1998), dass Fluoride bei Männern ähnlich wirksam sind wie bei Frauen.

Bei der Fluoridtherapie muss also darauf geachtet werden, dass ausreichend Calcium und Vitamin D₃ zur Mineralisation des gebildeten Osteoids vorhanden ist, um unmineralisierte Osteoidsäume zu vermeiden. Wird nicht genug Calcium zugeführt, kann es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und dadurch zu einem erhöhten Knochen turnover kommen. Die Folge ist ein unerwünschter Abbau vollwertigen Knochens.

Des Weiteren scheint es sinnvoll, die Fluoridtherapie möglichst früh zu beginnen, bevor die Mikroarchitektur des Knochens zu stark geschädigt ist, da nur die vorhandenen

Trabekel verstärkt und nur selten neue trabekuläre Verknüpfungen hergestellt werden können.

Bei höheren Fluoriddosen treten neben dem erwünschten Effekt der Matrixbildung Mineralisationsdefekte mit Verzögerung der Mineralisation und eine Veränderung der Knochenkristallstruktur auf. Das Fluorapatit ist für das Gitternetz zu groß und sprengt die geordnete Kollagenfibrillenstruktur (Lau K, 1998). Dabei gibt es eine Korrelation zwischen der Höhe der Fluoriddosis und der Menge an Knochen minderer Qualität (Fratzl P, 1998).

Das Wirkfenster für Fluoridionen liegt etwa zwischen 15 und 30 mg pro Tag, wobei das Ziel ein Maximum an Stimulation der Osteoblasten und ein Minimum an Fluorideinbau in den Knochen ist. Dabei muss die Bioverfügbarkeit des verwendeten Fluoridsalzes beachtet werden. Natriumfluorid und Calcium sollten nicht zusammen eingenommen werden, dagegen wird die Absorptionsrate von Natriummonofluorophosphat durch Calcium nicht beeinflusst (Keck E, 2001b).

Der maximale Fluoridwirkspiegel von Natriumfluorid und Dinatriummonofluorophosphat wird 30 Minuten nach Einnahme erreicht (Hüfner M, 1998). Dadurch kommt es zu hohen postresorptiven Konzentrationsspitzen und einem darauffolgenden Abfall der Serumkonzentration. Diese hohen postresorptiven Spitzen erhöhen den Einbau von Fluorid in den Knochen ohne für die Osteoblastenstimulation notwendig zu sein. Durch Verwendung von Retardpräparaten, die morgens und abends verabreicht werden, kann dieses Resorptionsprofil wesentlich geglättet werden (Pak CYC, 1998).

Kommt es während der Fluoridtherapie zu Schmerzen in den belasteten, großen Gelenken, ist dies ein Zeichen dafür, dass es zu einer Untermineralisierung des neu gebildeten Osteoids gekommen ist. Die Fluoridtherapie sollte hier unter Weitergabe von Calcium und Vitamin D₃ für 4 bis 6 Wochen unterbrochen werden. Nach Abklingen der Schmerzen wird empfohlen mit der Hälfte der alten Fluoriddosis weiter zu therapieren (Keck E, 2001b).

Eine Fluorose tritt unter den heute durchgeführten, niedrig dosierten Fluoridtherapien praktisch nicht mehr auf.

1.3.1.2 Parathormon (PTH)

Es ist schon seit langem bekannt, dass das Zielorgan des Parathormons im Knochen der Osteoblast und nicht der Osteoklast ist, sodass PTH, wenn es intermittierend und in niedrigen Dosen verabreicht wird, primär osteoanabol wirkt (Parsons JA, 1972).

Dieser osteoanabole Effekt wird durch eine Stimulierung der Typ-I-Kollagen-Synthese über lokale Insulin-like-Growth-Factor-Ausschüttung (IGF) bewirkt (Canalis E, 1989).

Erfolgreiche Studien wurden mit verschiedenen Längen des n-terminalen PTH, wie PTH(1-34), PTH(1-38) oder dem intakten Peptid PTH(1-84) (Mosekilde L, 1991), durchgeführt.

Gegenstand vieler Studien ist das Parathormonfragment PTH(1-34). So stellte Reeve (Reeve J, 1980) 1980 eine Zunahme des trabekulären Knochenvolumens um 70% bei 21 Patienten fest, denen er über 6-24 Monate hinweg täglich PTH(1-34) subkutan injiziert hatte. Bilezikian (Bilezikian JP, 2001) verabreichte 10 Männern mit einer primären Osteoporose über 18 Monate PTH und verzeichnete eine mittlere Zunahme der Knochenmasse um 13,5%.

Ebenso effektiv zeigte sich das Parathyroidhormone-related protein(1-36) [(PTHrP(1-36))] (Stewart AF, 1996).

Eine Studie von Dempster (Dempster DW, 2001) und Mitarbeitern zeigte dagegen nicht nur eine Verbesserung der spongiösen Mikroarchitektur, sondern auch einen positiven Effekt auf den Kortikalknochen.

Auch in der PTH-Therapie zeigte eine zusätzliche Gabe von Vitamin D₃ durch die verbesserte intestinale Calciumaufnahme einen additiven Effekt (Slovik DM, 1986).

Doch die PTH-Therapie zeigt nicht nur positive Ergebnisse in histomorphometrischer Hinsicht, auch die Frakturaten werden positiv beeinflusst. In einer Studie, die 1637 Frauen mit vorausgegangenem Wirbelkörperfrakturen einschloss, wurden täglich 20 oder 40 µg PTH 1-34 oder Placebo über einen mittleren Zeitraum von 21 Monaten verabreicht. In den PTH-Gruppen traten in 5 bzw. 4% der Fälle, in der Placebogruppe in 14% der Fälle neue Wirbelkörperfrakturen auf (Neer RM, 2001).

Mittlerweile werden kleinere PTH-Analoga entwickelt, die ebenso effektiv wie z.B. PTH 1-34 sind, aber wahrscheinlich in geringerem Maße Hyperkalzämien, die Hauptnebenwirkung der PTH-Therapie, induzieren (Morley P, 2001).

Ein Problem der PTH-Therapie ist die schlechte orale Bioverfügbarkeit, weswegen das PTH bis jetzt immer injiziert werden musste. Auch auf diesem Gebiet gibt es bereits Fortschritte. So entwickelten Leone-Bay und Mitarbeiter (Leone-Bay A, 2001) ein Trägermolekül für PTH (4-MOAC) und testeten es mit Erfolg an Ratten und Affen, so dass auf diesem Gebiet weitere Entwicklungen in Richtung eines oral verabreichbaren PTH-Präparates erwartet werden können.

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen verursacht eine konstant hohe Dosierung von PTH eine Zunahme des Knochenbaus mit Überwiegen der osteoklastischen Knochenresorption. Dies wird hauptsächlich in der Spongiosa des Achsenskeletts beobachtet (Mundy GR, 1999).

Nur bei einer länger dauernden Erhöhung des PTH überwiegt dieser osteoklastische Effekt. Aus diesem Grund vermag PTH, als osteoanaboles Medikament in der Osteoporosetherapie eingesetzt, die vertebrale, die femorale und die Gesamtknochenmasse des Körpers zu erhöhen und das Risiko vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen zu vermindern.

1.3.1.3 Strontium

Das Spurenelement Strontium, welches chemisch eng mit Calcium verwandt ist, hat ebenfalls einen pharmakologischen Effekt auf den Knochen, wenn es in höheren als für die normale Zellphysiologie notwendigen Konzentrationen vorhanden ist.

Durch eine Verabreichung von Strontium konnte bisher bei ovariektomierten Ratten ein knochenprotektiver Effekt gezeigt werden (Marie PJ, 1993). Weitere In-vivo-Untersuchungen an gesunden Mäusen zeigten eine Zunahme der vertebralen Knochenmasse, die aus einer Stimulierung der Knochenneubildung und einer Hemmung des Knochenabbaus zu resultieren scheint (Delannoy P, 2002). Diese Studien konzentrierten sich auf das Strontiumsalz S12911. Somit wäre Strontium die bisher einzige Substanz, die gleichzeitig sowohl osteoblastenstimulierend als auch osteoklastenhemmend wirkt. Der osteoanabole Effekt scheint laut einer Studie von Canalis et al. (Canalis E, 1996) aus einer verstärkten Zellteilung der Osteoblasten und einer erhöhten Kollagen- und Proteinsynthese durch diese zu resultieren.

Negative Effekte auf die Hydroxylapatit-Kristallstruktur aufgrund der Substitution des Calcium durch Strontium konnten in einer Studie mit Affen nicht nachgewiesen werden (Boivin G, 1996).

Strontium befindet sich derzeit in der klinischen Erprobung bei Patienten mit Osteoporose.

An der STRATOS-Studie (STRontium Administraion for Treatment of Osteoporosis) nahmen 353 Frauen mit mindestens einer vertebralen Fraktur und einer lumbalen BMD mit einem T-Score < -2,4 teil. Alle Patientinnen erhielten Calcium, Vitamin D₃ und entweder Strontiumranelat oder Plazebo. Das Strontiumranelat wurde dabei in unterschiedlichen Dosierungen (0,5g, 1g oder 2g pro Tag) verabreicht. Die höchsten Zuwachsraten der vertebralen BMD von 3% pro Jahr wurden dabei mit 2g Strontiumranelat pro Tag erreicht (Meunier PJ, 2002). In der PREVOS-Studie (PREvention of Osteoporosis) wurde gesunden, postmenopausalen Frauen zusätzlich zu Calcium täglich Strontiumranelat in einer Dosierung von 0,125, 0,5 oder 1g täglich oder Plazebo verab-

reicht. Hierbei stellte sich eine Dosis von täglich 1g als optimal heraus, um einem postmenopausalen Knochenverlust vorzubeugen (IOF- Presseveröffentlichung, 2002). Des Weiteren wurden vorläufige Ergebnisse der laufenden SOTI-Studie (Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention) veröffentlicht. Diese multinationale, prospektive, randomisierte, plazebokontrollierte Doppelblind-Studie beurteilt den therapeutischen Effekt von täglich 2g Strontiumranelat in der Behandlung der schweren postmenopausalen Osteoporose mit mindestens einer vorangegangenen Wirbelkörperfraktur. Die bisherigen Ergebnisse zeigen eine Reduktion des Risikos eine neue Wirbelkörperfraktur zu erleiden um 41 % (IOF- Presseveröffentlichung, 2002).

Alle diese Ergebnisse basieren auf weiblichen Kollektiven, es besteht jedoch kein Grund zur Annahme, dass Strontium bei der Behandlung der Osteoporose des Mannes nicht ähnlich gute Ergebnisse erzielen sollte.

1.3.1.4 Calcium und Vitamin D₃

Calcium ist essentiell für den Knochen, und nur durch eine ausreichende Calciumkonzentration am Ort der Biomineralisation kann diese eingeleitet werden. Eine aktuelle Metaanalyse von 139 Untersuchungen der letzten Jahre zum Zusammenhang von Calciumaufnahme und Knochengesundheit bestätigt die knochenprotektive Wirkung einer ausreichenden Calciumzufuhr (Heaney RP, 2000). Der absolute Calciumbedarf ist in den unterschiedlichen Lebensabschnitten deutlich unterschiedlich und steigt von etwa 400 mg im Neugeborenenalter bis auf 1500 mg im Jugendlichen- und Erwachsenenalter an. Die Anforderungen des Körpers an die Calciumversorgung werden im wirklichen Leben jedoch nicht gedeckt, da die durchschnittliche Calciumzufuhr in Deutschland pro Tag bei etwa 580 mg liegt, und insbesondere im Zeitraum bis zum 35. Lebensjahr, in dem der Knochen aufgebaut wird, ein absoluter Calciummangel besteht (Keck E, 2001a).

Calcium wird im Falle einer Osteoporose am häufigsten verschrieben. Als alleiniges Therapeutikum verschrieben dient Calcium eher dazu, den Knochenverlust abzubremsen, als ihn vollkommen aufzuhalten. Calcium dient hauptsächlich als Adjuvans für andere Therapien und sorgt für eine ausreichende Mineralisierung der neu gebildeten Knochenmatrix.

Ein Mangel an Vitamin D₃ (Hypovitaminose) und vor allem eine reduzierte Synthese von aktivem Vitamin D₃ (1,25(OH)₂D₃; Calcitriol) in den Nieren und im Knochen (1 α -Hydroxylase-Defizit) können Auslöser einer Osteoporose sein, ebenso ein relativer Vitamin-D₃-Mangel bei einem Mangel an Rezeptoren bzw. Rezeptoraffinität für das

aktiviert Vitamin D₃ in den Zielorganen (Gastrointestinaltrakt, Knochen und Nebenschilddrüsen) (Dambacher MA, 1996). Um die normale Vitamin D₃-Aktivität zu erhalten, kommt es relativ häufig zu einem Anstieg des Parathormons und somit zu einem erhöhten Knochenabbau. Des Weiteren führt ein Mangel an 1,25(OH)₂D zu verminderter Produktion des Transforming-Growth-Factor TGF-β, d.h. Osteoblastenproduktion, -differenzierung und -metabolismus werden gehemmt und damit die Knochenformation reduziert.

Ein weiteres Zielorgan für das aktive Vitamin D₃ ist der Muskel. Studien zeigten, dass Vitamin D₃ die Kontraktionskraft des Muskels beeinflusst und ein Mangel an Vitamin D₃, wie er im Alter auftreten kann, Ursache für eine verminderte Muskelkraft sein kann (Bischoff HA, 1999 und Bischoff HA, 2000). Diese verminderte Muskelkraft verursacht wiederum eine erhöhte Sturzneigung mit erhöhter Frakturgefahr.

Die Calcium- und Vitamin-D-Gaben richten sich immer nach der individuellen Calciumbilanz des einzelnen Patienten. Die generalisierte Aussage, dass durchweg jeder Patient mit einer Osteoporose 1000 mg Calcium und 1000 E Vitamin D₃ bekommen soll, ist in sich nicht schlüssig. Bei Osteoporosen aufgrund einer idiopathischen Hyperkalzurie dürfen weder Calcium noch Vitamin D₃ eingesetzt werden, da sich hierdurch die Hyperkalzurie noch verstärken würde und die Gefahr einer Nephrolithiasis droht.

Im Normalfall genügt die Gabe von etwa 1000 mg Calcium (Kanis JA, 1997) und 1000 E Vitamin D₃, um den täglichen Calcium- Vitamin-D-Bedarf zu decken. Hierzu gibt es eine Reihe von Calcium- und Vitamin-D-Präparaten; auch Kombinationspräparate sind auf dem Markt und können zwecks besserer Compliance bevorzugt gegeben werden. Bei eventueller Unverträglichkeit auf das jeweilige Anion kann zwischen Calciumlactat, Calciumgluconat oder Calciumcarbonat gewählt werden.

Geachtet werden sollte immer darauf, dass das Calcium, welches als Brausetablette eingenommen wird, schlückchenweise über 3-4 Stunden verteilt einzunehmen ist (Keck E, 2001b).

1.3.2 Osteoklastenhemmende Therapie

1.3.2.1 Sexualhormonersatztherapie

Die dem Effekt der Androgentherapie zu Grunde liegenden Mechanismen sind wahrscheinlich multifaktoriell. Androgenrezeptoren wurden auf Osteoblasten gefunden, was nahe legt, dass Androgene einen direkten, lokalen Effekt auf den Knochenmetabolismus haben (Orwoll ES, 1991; Abu EO, 1997). Zusätzlich haben in vitro Studien ge-

zeigt, dass Androgene direkt die Osteoblastendifferenzierung stimulieren können. Dies unterstreicht einen direkten Einfluss des Testosterons auf die Osteoblastenfunktion und die Knochenbildung (Kasperk CH, 1989).

Die Knochenresorption kann durch Testosteron entweder über eine Modulation der lokalen Produktion osteoklastenregulierender Interleukine und anderer Zytokine, oder über eine Veränderung der osteoklastären Antwort auf zirkulierende calciumregulierende Hormone beeinflusst werden. Bei einem Testosteronmangel führt eine erhöhte Interleukin-6-Produktion zu einer verstärkten Osteoklastogenese und einer vermehrten Knochenresorption (Manolagas SC, 1995). Diese Studien zeigen, dass Androgene die Knochenresorption über eine Hemmung der Osteoklastenaktivität bremsen können.

Andere Studien legen nahe, dass Androgene einen permissiven Effekt auf Wachstumsfaktoren wie IGF-1 im Knorpelmetabolismus besitzen (Itagane Y, 1991).

Somit regulieren Androgene den Knochenstoffwechsel wahrscheinlich über komplexe Mechanismen, sowohl auf der Seite der Osteoblasten als auch auf der Seite der Osteoklasten.

Auch Östrogene spielen eine wichtige Rolle in der Knochenreifung und im Knochenumbau. Beim Mann entsteht das meiste Östrogen durch periphere Aromatisierung aus Testosteron, es kann aber auch durch lokale Aromatase gebildet werden (Vittek J, 1974). Die Bedeutung des Östrogens für die Knochenmineralisierung wurde auch durch zwei klinische Studien verdeutlicht, die sich mit zwei Männern mit einem Aromatasemangel bzw. einer Mutation im Östrogenrezeptor-Gen beschäftigten. In beiden Fällen wurde eine verzögerte Skelettreifung mit Osteoporose und inkomplettem Epiphysenfugenschluss beobachtet (Smith EP, 1995).

Die Therapie mit Testosteron bei hypogonadalen Männern mit Osteoporose kann zu einer verstärkten Calciumabsorption und somit zu einer verbesserten Calciumbilanz und Knochenmineralisierung führen. Die verstärkte Calciumabsorption wird dabei wahrscheinlich durch den unter der Testosterontherapie beobachteten Calcitriolanstieg verursacht (Francis RM, 1992).

Ein weiterer Effekt der Testosterongabe ist die vermehrte Ausschüttung von Wachstumshormon und IGF-1, wodurch zusätzlich die Knochenbildung angeregt wird (Sahlin, 1994; Baum, 1996).

Dies alles macht es leicht verständlich, dass bei hypogonadalen Männern mit einer Abnahme der Knochendichte zu rechnen ist. In einem solchen Falle ist es auf jeden Fall sinnvoll, Testosteron zu verabreichen, wie auch eine Studie von Katznelson (Katznelson L, 1996) gezeigt hat. Hier wurde 29 hypogonadalen Männern über 18 Monate hinweg Testosteron verabreicht, und es kam zu einer mittleren Zunahme der vertebra- len Knochendichte um 5%.

1.3.2.2 Calcitonin

Calcitonin ist, in pharmakologischen Dosen verabreicht, ein Hemmer der Knochenresorption, und dies ist der Hauptgrund für den Gebrauch in der Osteoporosebehandlung. Es wird entweder als Nasalspray oder als subkutane Injektion appliziert.

Als Nasenspray verabreicht wurde Calcitonin in einer Studie mit insgesamt über 1000 Teilnehmern überprüft. Von drei Gruppen mit unterschiedlichen Dosierungen konnte eine Senkung der Wirbelkörperfrakturrate um 36% lediglich in der Gruppe mit der Dosis von 200 IE gezeigt werden, nicht aber in den Gruppen mit der niedrigsten (100 IE) bzw. höchsten Dosis (400 IE) (Chesnut CH, 2000). Overgaard et al. (Overgaard K, 1992) veröffentlichten 1992 eine entsprechende Studie und fanden nach Gabe von 200 IE nasal verabreichten Calcitonins eine signifikante Zunahme der Knochendichte um 3%. Auch die Wirbelkörperfrakturen nahmen signifikant ab, jedoch wurden bei dieser Berechnung die Ergebnisse der drei Behandlungsgruppen (50, 100 und 200 IE) zusammengenommen und der Placebogruppe gegenübergestellt.

Zusätzlich zu der knochenprotektiven Funktion besitzt Calcitonin auch noch einen analgetischen Effekt und ist somit eine attraktive Option für die Akutbehandlung bei vertebrealen Frakturen, besonders wenn der Patient immobilisiert ist (Pun KK, 1989 und Lyritis GP, 1997).

Es sind verschiedene Calcitonine für die Osteoporosetherapie erhältlich, wie z.B. Schweine-Calcitonin, Lachs-Calcitonin oder humanes Calcitonin.

Calcitonin hemmt direkt die Osteoklasten über deren Calcitoninrezeptoren.

Es sollte in einer Dosierung von 100 IE (200 IE wenn nasal verabreicht) pro Tag gegeben werden, bis sich die Knochenabbauparameter normalisiert haben. Dabei ist folgendes Vorgehen besonders wirksam: in den ersten 2 Wochen sollte täglich Calcitonin gegeben werden, dann 3x pro Woche für weitere 2-3 Wochen und anschließend 2x pro Woche eine ebensolche Zeitspanne lang. Der Sinn dieser alternierenden Gabe von Calcitonin liegt darin, dass bei einer täglichen Gabe die Calcitoninrezeptoren auf den Osteoklasten internalisiert werden und sich der Osteoklast so unangreifbar für weiteres Calcitonin macht. Durch die alternierende Gabe können die Rezeptoren wieder exprimiert werden (Keck E, 1991).

Die einzige absolute Kontraindikation ist die Allergie, welche aber äußerst selten vorkommt. Bei parenteraler Verabreichung kommt es zu dosisabhängigen Nebenwirkungen, von denen die häufigste Übelkeit ist. Sie tritt bei ca. 30% aller Patienten kurz nach der Injektion auf (Kanis JA, 1997). Andere, seltener auftretende Symptome sind Hitze wallungen, Erbrechen und Diarrhoe. Nasal wird das Calcitonin besser vertragen, es kommt nur in 5% der Fälle zu Nebenwirkungen.

1.3.2.3 Bisphosphonate

Bisphosphonate entstanden aus der Entdeckung, dass Pyrophosphate sowohl die Bildung als auch die Auflösung von Calciumphosphatkristallen hemmen (Fleisch, 1966). Sie unterscheiden sich von den Pyrophosphaten durch eine Kohlenstoffbrücke anstelle der Sauerstoffbrücke. An das Kohlenstoffatom können unterschiedliche Seitenketten angehängt werden, die sich unterschiedlich auf die biologischen Eigenschaften, Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität auswirken (Abb. 1).

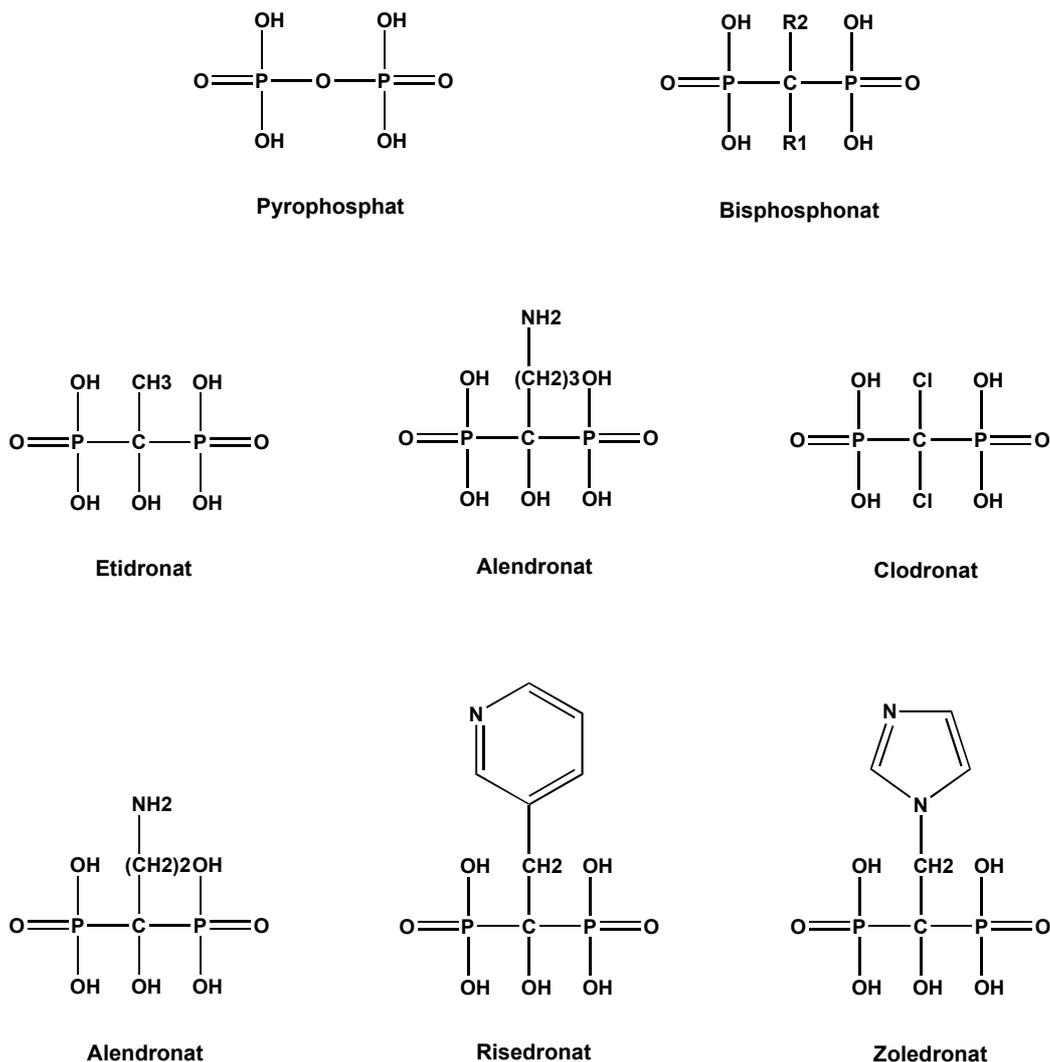


Abb. 1 Chemische Struktur von Pyrophosphat und verschiedenen Bisphosphonaten

So wird die Fähigkeit, sich an Hydroxylapatit zu binden durch eine Hydroxylgruppe in der R₁-Position erhöht (Russel RGG, 1999). Die R₂-Kette ist für die antiresorptive Potenz verantwortlich. Besonders Bisphosphonate, die ein Stickstoffatom in dieser Kette

enthalten, sind wirksamer als Bisphosphonate ohne Stickstoffatom. Aus dieser Erkenntnis heraus entstanden zuerst Bisphosphonate, die ein einfaches Stickstoffatom an einer Alkylkette enthalten, wie z.B. Alendronat und Pamidronat. Deren antiresorptive Potenz ist 10-100 mal größer als die des ursprünglichen Etidronats (Shinoda H, 1983). Die in der Entwicklung folgenden Bisphosphonate mit der größten Wirksamkeit sind Bisphosphonate, die ein Stickstoffatom in einem heterozyklischen Ring enthalten (z.B. Risedronat und Zoledronat). Sie sind sogar bis zu 10.000 mal potenter als Etidronat (Fleisch H, 1998).

Bisphosphonate besitzen am Knochen zwei fundamentale Funktionen: Hemmung der Kalzifizierung und Hemmung der Knochenresorption.

Die erste Funktion geschieht durch eine Hemmung der Aggregation der Hydroxylapatitkristalle. Sie wird in der Industrie und Medizin z.B. zur Hemmung der Zahnsteinbildung in Zahnpasta und zur Hemmung der Kalkbildung in Waschmitteln genutzt. Bei den älteren Bisphosphonaten, wie z.B. Etidronat, liegen die Wirkungsbereiche der Kristallisationshemmung und der Resorptionshemmung nah beieinander. Da der Effekt der Kristallisationshemmung im Falle der Osteoporose jedoch unerwünscht ist, zielte die Entwicklung neuerer Bisphosphonate auf eine Einschränkung dieser physikochemischen Nebenwirkung bei gleichzeitiger Potenzierung der biologischen, antiresorptiven Wirkung. Dies geschah durch die obengenannte Einführung von Stickstoffatomen in die R₂-Seitenkette.

Die antiresorptive Wirkung entsteht durch die Akkumulation von Bisphosphonaten im Kontaktbereich zwischen Osteoklast und mineralisiertem Knochen (Raue F, 1999). Wie anschliessend die Knochenresorption durch den Osteoklast unterdrückt wird, ist im Detail noch nicht bekannt. Möglicherweise kommt es zu einer Verminderung der Anzahl der Osteoklasten durch Apoptose und zu einer Verminderung ihrer zellulären Leistungen wie z.B. Proteinsynthese, H⁺-Ionen-Produktion und Hemmung der Protein-Tyrosin-Phosphatase (Rodan GA, 1998, Skorey K, 1997, Zimbolo Z, 1995). Ein deutliches Zeichen für die verminderte Aktivität der Osteoklasten ist der Mangel an gefalteter Zellmembran (Ruffled Border) (Sato M, 1991). Neuere Untersuchungen zeigen, dass Bisphosphonate auch indirekt über die Osteoblasten auf die Osteoklasten einwirken (Vitté C, 1996). Eine Bisphosphonatbehandlung von Osteoblasten fördert die Sekretion von Zytokinen, die auch unter physiologischen Bedingungen von Osteoblasten ausgeschüttet werden und die Osteoklastenrekrutierung hemmen. Raue (Raue F, 1999) vermutet, dass die akute Wirkung der Bisphosphonate durch einen direkten negativen Effekt auf die Osteoklasten zu erklären ist, während die chronische Wirkung eher durch Vermittlung der Osteoblasten stattfindet. In einer Studie von Tsuchimoto et al. (Tsuchimoto M, 1994) wurde unter Alendronateinfluss eine verstärkte Synthese von Kno-

chenmatrixproteinen, Osteocalcin und Kollagen registriert, was auf einen direkten Effekt der Bisphosphonate auf die Knochenneubildung durch Osteoblasten schließen lässt.

Neueste Studien von Viereck et al. (Viereck V, 2002) weisen auf eine gesteigerte Osteoprotegerinproduktion der Osteoblasten unter Bisphosphonateinfluss hin. So konnte die OPG-Produktion von mit Pamidronat bzw. Zoledronat behandelten Osteoblastenkulturen um das 6-fache gesteigert werden. Wie schon erwähnt neutralisiert Osteoprotegerin RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand), welcher essentiell für die Osteoklastenaktivität und -differenzierung ist. So könnte der inhibitorische Einfluss der Bisphosphonate auf die Osteoklasten über die Osteoblasten erklärt werden.

Durch den Rückgang des Knochenabbaus mit einer Abnahme der Tiefe der osteoklastären Resorptionslakunen bei möglichst ungestörtem Knochenanbau kommt es zu einer Zunahme der Calciumbilanz mit Anstieg der Knochenmasse. Deshalb sind die Bisphosphonate auch im Falle eines erhöhten Knochenumsatzes besonders wirksam. Der erhöhte Knochenabbau wird gebremst, während der ebenfalls erhöhte Knochenanbau ungestört weiterlaufen kann, bis auch er durch Rückkopplungsmechanismen abnimmt. Dies lässt sich auch am Verlauf der Knochenmarker beobachten: es kommt zu einem signifikanten Rückgang der erhöhten Resorptionsmarker (Desoxypyridinolin im Urin). Dies geschieht laut einer Studie an postmenopausalen Frauen von Tucci (Tucci JR, 1996) innerhalb von 3 Monaten mit einem zusätzlichen Rückgang der Formationsmarker (Alkalische Phosphatase, Osteocalcin) innerhalb von 6 Monaten (Tucci JR, 1996). Nach praxiseigenen Beobachtungen an postmenopausalen Frauen mit einer High-Turnover-Phase kommt es bereits innerhalb der ersten 4 Wochen zum Rückgang der Resorptionsmarker, während die Formationsmarker nicht signifikant ansteigen (Keck E, 1998). Die Wirksamkeit der Bisphosphonate, besonders von Etidronat und Alendronat, bei den verschiedenen Osteoporoseformen wurde inzwischen durch diverse Studien bewiesen (Tab. 5). Dabei wurde Etidronat meistens in Zyklen mit dazwischen liegenden Pausen verabreicht. Das Ziel war, die osteoklastenhemmende Therapie auf den Knochenumbauzyklus abzustimmen und so die BMUs zu synchronisieren (Russel RGG, 1998). Bis auf die Arbeit von Adachi et al. (Adachi JD, 1997), der sowohl Männer als auch Frauen beobachtete, basieren all diese Studien auf rein weiblichen Kollektiven.

Tab. 5 Studien zur Wirksamkeit verschiedener Bisphosphonate

Autor	Jahr	Bisphosphonat	Dosis (mg/d)	BMD-Zuwachs der LWS pro Jahr (%)	Abnahme der LWS-Frakturrate gegenüber Plazebo (%)
Watts NB	1990	Etidronat	400 (zykl.)	2,1	~50
Adachi JD	1997	Etidronat	400 (zykl.)	0,61	85
Storm T	1996	Etidronat	400 (zykl.)	1,8 (BMC)	~50
Libermann UA	1995	Alendronat	10	2,9	48
Black DM	1996	Alendronat	5-10	2,1	47
Cummings SR	1998	Alendronat	5-10	2,1	44
Hosking D	1998	Alendronat	5	1,3	
Pols HAP	1999	Alendronat	10	4,9	47
Reid IR	1994	Pamidronat	150	3,5	~54
Giannini S	1993	Clodronat	400 (zykl.)	3,9	
Harris ST	1999	Risedronat	5	5,4	65

Sich nur auf Männer beziehende Studien gibt es erst wenige, jedoch zeigen auch diese, dass der Effekt der Bisphosphonate bei Männern dem bei Frauen entspricht (Tab. 6). So zeigten Anderson et al. (Anderson FH, 1997), dass die Verabreichung von 400 mg Etidronat für 14 Tage mit anschließend 500 mg Calciumcitrat für 76 Tage bei einer Gruppe von 42 Männern eine Zunahme der Knochendichte um 3,2% pro Jahr bewirkte. Auch Studien mit Alendronat bei Männern zeigten Ergebnisse, die den Untersuchungen mit weiblichen Patientinnen gleichen, und zwar mit Knochendichtezunahmen zwischen 2,7 und 5,1%.

Tab. 6 Studien zur Wirksamkeit verschiedener Bisphosphonate bei Männern

Literatur	Jahr	Bisphosphonat	Dosis (mg)	BMD-Zuwachs der LWS pro Jahr (%)
Anderson FH	1997	Etidronat	400 (zykl.)	3,2
Orwoll E	2000	Alendronat	10	3,6
Weber TJ	2001	Alendronat	10	2,7
Ringe JD	2001	Alendronat	10	5,1

Aufgrund dieser Wirkungen sind einige der Bisphosphonate im klinischen Gebrauch für die Behandlung und Prävention von Osteoporose, M. Paget, tumorinduzierte Hyperkalzämie, Knochenmetastasen und anderen Knochenerkrankungen (Rodan GA, 1998). Die mit der Bisphosphonattherapie verbundene Reduktion des Frakturrisikos ist laut Kruse (Kruse HP, 1999) jedoch weniger auf die Zunahme des Knochenvolumens und einen höheren Mineralisationsgrad zurückzuführen, sondern hauptsächlich durch den Erhalt der trabekulären Mikroarchitektur bei Verhinderung der osteoklastären Trabekelperforation verursacht. So können die Bisphosphonate bei geringen Zuwächsen der Knochenmasse das Frakturrisiko vergleichsweise stark verringern.

Die intestinale Resorption der Bisphosphonate ist gering, nur etwa 1-5% der applizierten Dosis werden resorbiert (Raue F, 1999). Verursacht wird dies teilweise durch ihre geringe Lipophilie, was den transzellulären Transport behindert, und teilweise durch ihre hohe negative Ladung, was den parazellulären Transport beeinträchtigt. Auch der pH-Wert im Magen spielt eine Rolle, ein niedriger pH-Wert blockiert die Aufnahme der Bisphosphonate (Gertz BJ, 1995). Weiterhin bilden sie einen unlöslichen Chelatkomplex mit Calcium, was ebenso die intestinale Aufnahme erschwert (Fleisch H, 1998). Dies ist wahrscheinlich auch ein Grund dafür, dass die Nahrungsaufnahme vor und nach der Bisphosphonateinnahme einen so großen Einfluss auf die orale Verfügbarkeit hat. Es wird empfohlen Bisphosphonate morgens direkt nach dem Aufstehen einzunehmen und danach für mindestens 30 Minuten nüchtern zu bleiben (Gertz BJ, 1995).

Von der absorbierten Menge an Bisphosphonat werden 20-80% in den ersten Stunden im Knochen gespeichert, der Rest wird unverändert über die Nieren ausgeschieden (Russel GG, 1999 und Lin JH, 1996). Dabei wird der größte Teil glomerulär filtriert, ein geringer Teil jedoch auch tubulär sezerniert (Troehler U, 1975). Die Aufnahme von Bisphosphonate im Knochen geschieht linear und kann im Falle von Alendronat in einer Studie von Lin et al. (Lin JH, 1992) nicht gesättigt werden. Die Verteilung der Bisphosphonate im Knochen wird von der Blutversorgung bestimmt und konzentriert sich auf Orte mit verstärktem Knochenumbau. Die im Knochen gespeicherten Bisphosphonate haben eine Halbwertszeit von Monaten bis Jahren. Die Länge dieser Halbwertszeit wird von der Aktivität des Knochenumbaus bestimmt, da die Bisphosphonate nur aus dem resorbierten Knochen freigesetzt werden (Lin JH, 1996). Eine verbreitete Nebenwirkung, die bei der parenteralen Gabe von Etidronat, Clodronat oder Tiludronat beobachtet wurde, ist ein vorübergehender Anstieg der Körpertemperatur um 1-2°C oder mehr mit grippeähnlichen Symptomen. Nach ungefähr 3 Tagen sind diese Symptome meist wieder abgeklungen und treten auch bei fortgesetzter oder wiederaufgenommener Therapie nicht erneut auf (Adami S, 1987). Der Mechanismus, der diesem Effekt zugrunde liegt und einer Akute-Phase-Reaktion ähnelt, basiert wahrscheinlich auf einer Stimulation der Makrophagen mit Freisetzung von IL-6 und TNF α (Schweitzer DH, 1995 und Sauty A, 1996).

Die orale Verabreichung von Bisphosphonaten kann von ösophagealen und gastrointestinalen Nebenwirkungen wie Übelkeit, Dyspepsie, Erbrechen, Magenschmerzen, Durchfall und manchmal sogar Ulzerationen begleitet sein. Diese Nebenwirkungen treten aber meist nur bei Verabreichung größerer Mengen oder größerer Tabletten auf, wie es bei den weniger wirksamen Bisphosphonaten (Clodronat) nötig ist (Adami S, 1996), und können durch Einnahme der Tabletten mit Wasser und anschließender auf-

rechter Haltung (um einen gastroösophagealen Reflux zu vermeiden) verhindert werden (Fleisch H, 1998). Das Etidronat besitzt aufgrund der Hydroxylgruppe in der Seitengruppe deutlich weniger unerwünschte Nebenwirkungen.

1.3.3 Körperliche Belastung und Osteoporosegymnastik

Osteoporotische Frakturen resultieren nicht nur aus der verminderten Knochendichte, sondern auch aus der erhöhten Sturzhäufigkeit im Alter und der mechanischen Besonderheiten der häufigen Stürze aus Standhöhe auf die Seite. Dabei werden von Runge (Runge M, 2002) drei unterschiedliche Sturzsituationen unterschieden:

- Synkopaler Sturz: Bewusstseinsverlust oder Bewusstseinsstörung
- Extrinsischer Sturz: Kraft von außen führt zum Unfall
- Intrinsischer lokomotorischer Sturz: eine normalerweise beherrschte Alltagsaktivität wird nicht mehr bewältigt; Hinweis auf Störung von Gehfähigkeit und Haltungskontrolle

Um die Sturzgefährdeten zu identifizieren und so eine effektivere Prävention betreiben zu können, fordert Runge die Untersuchung der Merkmale, die die neuro-muskulo-skelettale Einheit beeinträchtigen und so mit der Zunahme der Sturzinzidenz korrelieren. Mit neuro-muskulo-skelettaler Einheit ist hier die komplexe Interaktion zwischen dem Halte- und Bewegungssystem (Knochen, Gelenke und Muskeln) und dem übergeordneten ZNS gemeint. Das Rückkopplungssystem besteht dabei aus Propriozeptoren, Nozizeptoren, den Sinnesorganen (Auge und Ohr) und dem afferenten Nervensystem. Über das efferente Nervensystem verbindet das ZNS Muskelkraft, Gelenkbewegung und Koordination (Abendroth K, 2002).

Runge schlägt zur Untersuchung dieser neuro-muskulo-skelettale Regulation einige Assessment-Methoden vor:

- Chair-Rising-Test zur Untersuchung der Muskelleistung (5maliges schnellstmögliches Aufstehen und Setzen mit einem Stuhl üblicher Höhe)
- Tandemstand und Tandemgang zur Untersuchung der seitlichen Stabilität und Balance
- Beurteilung des Gehens
- Beurteilung des Visus
- Medikamentenanamnese (Multimedikation ab 4 und mehr Medikamenten und positiv mit Stürzen korrelierte Medikamente, besonders Benzodiazepine, Neuroleptika und trizyklische Antidepressiva und Antidepressiva vom SSRI-Typ)

- Beurteilung eventueller kognitiver Einschränkungen
- Sturzanamnese.

Durch eine solche Untersuchung kann nicht nur eine Vorhersage lokomotorischer Stürze gemacht werden, sondern auch die zukünftige Pflegebedürftigkeit beurteilt werden.

In Studien, die den Effekt eines Muskeltrainings bei älteren Personen untersuchten, konnte eine Verbesserung der Koordination und des Gleichgewichtsgefühls und eine Zunahme der Muskelmasse beobachtet werden, was zu einer Abnahme der Sturzhäufigkeit führte (Bravo G, 1996; Nelson ME, 1994; Province MA, 1995).

Zudem hat körperliche Belastung einen direkten positiven Effekt auf die Knochenform und auch auf die Knochenmasse. So schreibt Runge (Runge M, 2002): "Die Form folgt der Funktion. Wenn die Masse genetisch (mit)bestimmt ist, durch Hormone und Ernährung modifiziert wird, ist die Form des Knochens und damit seine Festigkeit Resultat seiner mechanischen Beanspruchung." Und tatsächlich zeigt sich nach intensiver sportlicher Betätigung sowohl eine Zunahme der Knochendichte am Oberschenkel (Bassej EJ, 1994) als auch an der Wirbelsäule (Kohrt WM, 1995). Dabei scheint die Art der körperlichen Aktivität jedoch eine große Rolle zu spielen. Kerr et al. (Kerr D, 1996) verglichen die Effekte von Krafttraining (wenige Wiederholungen mit hohem Kraftaufwand) mit denen von Ausdauertraining (viele Wiederholungen mit geringem Kraftaufwand) und es stellte sich heraus, dass es beim Krafttraining zu höheren Knochendichtezunahmen kam. Es kommt demnach nicht auf die Häufigkeit der Wiederholungen an, sondern auf den maximalen Stress, dem der Knochen ausgesetzt wird. Dieser maximale Stress ist nötig, um die Reizschwelle des Knochens zu überschreiten, die einen zusätzlichen Knochenaufbau bewirkt. Die neu gewonnene Knochenfestigkeit verringert die vorher aufgetretenen Biegekräfte, sodass die Reizschwelle zum weiteren Knochenaufbau nicht mehr überschritten werden kann (Schoenau E und Frost HM, 2002). Der Knochenaufbau scheint dabei an den Stellen der größten Belastung auch am intensivsten zu sein, was einer eventuellen Fraktur an diesen Stellen des größten Stresses besonders entgegenwirkt (Keck E, 2001a). Die Aussage von Schoenau und Frost (Schoenau E und Frost HM, 2002), dass 40% der postnatalen Knochenfestigkeit durch die mechanischen Belastung bestimmt werden, macht deutlich, wie wichtig die körperliche Aktivität bei der Verhinderung von osteoporotischen Frakturen ist. Durch dieses sogenannte "Bone-Muscle-Unit" gibt es eine direkte Beziehung zwischen Muskelkraft und Knochenfestigkeit.

Basierend auf der Aussage von Drinkwater (Drinkwater BL, 1994), dass Personen mit eher niedrigem alltäglichen Aktivitätsniveau als Reaktion auf körperliche Belastung eine deutlichere Verbesserung der Knochendichte aufweisen als körperlich Aktive, stellte Kemmler (Kemmler W, 2000) die Hypothese auf, dass Personen mit einem ho-

hen Aktivitätsniveau in der Vergangenheit kaum von einer weiteren Belastungssteigerung profitieren, da ihre ossäre Anpassung auf Belastung schon ausgereizt sei.

Körperliche Belastung und sportliches Training gelten also als eine der zentralen Säulen der Prävention und Therapie der Osteoporose.

1.4 Entwicklung eines kombinierten Therapiekonzepts für die primäre Osteoporose des Mannes

Um eine sinnvolle, dem aktuellen Kenntnisstand entsprechende Therapie bei diagnostizierter Osteoporose einleiten zu können, werden zuerst einmal Informationen benötigt. Diese beinhalten Risikofaktoren, aktuelle und frühere Körpermaße, Röntgenbilder und eine Knochendichtemessung. Laborparameter werden benötigt zur Differentialdiagnose, zur Unterscheidung von primären und sekundären (Tab. 2) und High- und Low-Turnover- Osteoporosen (Tab. 3). Zudem sollte eine Bestimmung der Calciumausscheidung im 24h-Urin durchgeführt werden, da einerseits die Osteoporose bei Hyperkalzurie von den anderen abgegrenzt werden muss, und andererseits nur so eine individuelle Aussage über den Calcium- und Vitamin-D₃-Bedarf des einzelnen Patienten ermöglicht wird.

Die Therapie der primären Osteoporose richtet sich nach sehr einfachen Grundsätzen. Eine Grundvoraussetzung für die Zunahme von Knochenmasse ist ausreichend vorhandenes Osteoid. Liegt eine Osteoporose mit hohem Knochenumsatz vor, sollte dieser zunächst gebremst werden. Hierzu sind Calcitonine und Bisphosphonate geeignet. Ist der hohe Knochenumsatz gebremst oder liegt von Anfang an eine Osteoporose mit niedrigem Knochenumsatz vor, sollte ein knocheninduktives Kombinationsschema begonnen werden. Liegt die Knochenmasse im erniedrigten Bereich, muss eine Osteoblastenstimulation zur Osteoidsynthese erfolgen. Hierzu können Fluoride oder intermittierend PTH genutzt werden. Erst dieses Osteoid kann durch Calcium und Vitamin D₃ und dessen Metabolite mineralisiert werden. Eine alleinige Gabe von Fluoriden oder Calcium und Vitamin D₃ wäre sinnlos, da im ersten Fall nur eine Osteomalazie induziert würde und im zweiten Fall kein Osteoid zur Mineralisation zur Verfügung stünde. Zusätzlich sollte wiederum der Knochenabbau mit Bisphosphonaten oder Calcitonin gebremst werden.

Einen weiteren positiven Gesichtspunkt dieser Kombinationstherapie stellte Kruse dar (Kruse HP, 1999). So kommen durch dieses Schema die unterschiedlichen Effekte der Fluoride und der Bisphosphonate auf die trabekuläre Mikroarchitektur und das Knochenvolumen zum Tragen. Die Bisphosphonate bewirken (alleine verabreicht) gerade im ersten Jahr einen starken Knochenmassezuwachs, der bei einem initial hohen Knochenumsatz besonders ausgeprägt ist. Danach stellt sich aufgrund des dann geringeren Knochenumsatzes ein langsamerer Zuwachs der Knochenmasse ein. Die damit verbundene, im Vergleich zum Knochenzuwachs relative hohe Reduktion des Frakturrisikos ist durch die Abnahme der Resorptionslakunen und deren Tiefe bedingt. So bewirken die Bisphosphonate den Erhalt der, für die Knochenfestigkeit essentiellen,

Trabekel. Dass der Zuwachs an Knochenmasse gerade im ersten Jahr besonders ausgeprägt ist und dann schwächer wird, liegt an der Reduzierung der Aktivierungsfrequenz der BMUs. Da aber auch die Knochenneubildung durch die BMUs stattfindet, ist sie bei der alleinigen Bisphosphonattherapie limitiert. Dies ist für die Bisphosphonate typisch. Dagegen stimulieren die Fluoride die Osteoblasten, beeinflussen die BMUs aber nicht. Dadurch können sie über einen längeren Zeitraum für einen konstanten Massezuwachs sorgen. Die Fluoride haben jedoch keinen Einfluss auf die Trabekelperforation und können somit auch nicht das Frakturrisiko in dem Maße senken. Gerade bei hoher Aktivierungsfrequenz der BMUs bleibt das Perforationsrisiko der Trabekel, im Falle einer alleinigen Fluoridtherapie, unverändert hoch und kann nur durch eine langfristige Therapie mit Verdickung der vorhandenen Trabekelstrukturen reduziert werden (Kruse HP, 1998).

Durch den kombinierten Einsatz von Bisphosphonaten und Fluoriden können also die Nachteile des einen Agens durch das andere kompensiert werden. Die Kombinationstherapie müsste also schnell die Zerstörung der Trabekelstrukturen aufhalten können und auch langfristig zu einem konstanten Knochenmassezuwachs führen.

Jedwede Osteoporosetherapie sollte nach Möglichkeit durch eine Steigerung der körperlichen Aktivität, wie z.B. Schwimmen, spazieren gehen oder Fitnessprogramme, und eine tägliche Osteoporosegymnastik von etwa 2mal 15 Minuten unterstützt werden.

2 Fragestellung

Ziel der Arbeit war es rückblickend die Ergebnisse des pathophysiologisch orientierten Therapiekonzepts bei der primären Osteoporose des Mannes, wie es seit Jahren in der Praxis von Prof. Dr. Dr. Keck in Wiesbaden durchgeführt wird, zu untersuchen und mit den Ergebnissen anderer Studien zu vergleichen.

Als Erfolgskriterium sollte die Zunahme der Knochenmasse (BMC) und der Knochen-dichte (BMD) dienen. Des Weiteren sollten der stimulierende Therapieeffekt auf die Osteoblastenaktivität, gemessen an einem Anstieg der knochenspezifischen alkali-schen Phosphatase, und der hemmende Therapieeffekt auf die Osteoblastenaktivität, gemessen an einem Absinken des Desoxypyridinols, beobachtet werden. Dabei wur-de ein Anstieg der KnaP bei Einnahme von Fluoriden und ein Absinken des DPD bei Einnahme von Bisphosphonaten erwartet.

Zusätzlich sollte der Einfluss von High-Turnover-Phasen auf den Therapieerfolg unter-sucht werden.

Außerdem sollten der Verlauf der körperlichen Aktivität und deren eventueller Einfluss auf die Knochenmasse und -dichte, das Auftreten neuer Frakturen und Körpergrößen-abnahmen dokumentiert werden.

Die Dosierung der Medikamente wurde zunächst in der Höhe gewählt , die sich in Stu-dien beim Menschen als effektiv erwiesen hatte und zugleich nicht toxisch und ohne schwere Nebenwirkungen war. Im weiteren Behandlungsverlauf wurden dann die Do-sierungen anhand der Knochenumbauparameter den individuellen Knochenstoffwech-selsituationen angepasst.

3 Material und Methoden

3.1 Patienten

Bei den Patienten handelt es sich um 103 nicht ausgewählte Männer, die sich zwischen 1994 und 2001 in der Praxis von Prof. Dr. Dr. Keck in Wiesbaden in Behandlung befanden. Der überwiegende Anteil der Patienten wurde zur primären Diagnostik und Therapie überwiesen, einige wurden aber schon mit unterschiedlichen Medikationen vorbehandelt und stellten sich wegen fehlenden oder ungenügenden Therapieerfolges vor.

3.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie waren das männliche Geschlecht und das Vorliegen einer primären Osteoporose, mit oder ohne bestehender Fraktur.

Bei der Definition der Osteoporose hielt man sich an die Beschreibung der WHO, wobei eine Osteoporose ab einem T-Score der Knochendichtemessung von mehr als $-2,5$ besteht (The WHO Study Group, 1994). Es wurden allerdings auch Patienten mit im unteren Normbereich liegender Knochenmasse (T-Score -1 bis $-2,5$) und erhöhten Knochenabbauparametern, wie DPD und PD in die Studie miteingeschlossen, da bei ihnen ein weiterer Knochenmasseverlust erwartet werden konnte.

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 9 angegeben.

3.1.2 Ausschlusskriterien

Ein primäres Ziel der Erstuntersuchung war die Suche nach Ursachen sekundärer Osteoporosen (siehe Tab. 1) und natürlich der Ausschluss von Krankheitsbildern, die auf den ersten Blick eine Osteoporose imitieren können, wie Osteomalazie oder Osteogenesis imperfecta. Zunächst wurden durch eine eingehende Anamnese Hinweise auf eventuelle Ursachen der verminderten Knochendichte gesucht. Darauf folgte die klinische Untersuchung, bei der mit Hinsicht auf die Differentialdiagnose auf Merkmale geachtet wurde, die auf eine sekundäre Osteoporose verursachende Krankheit hinweisen (z.B. cushingoider Habitus, Lymphknotenschwellungen bei chronisch lymphatischer Leukämie). Schließlich folgte die Labordiagnostik mit Bestimmung von BSG,

CRP, Blutbild, Calcium und Phosphat im Serum, Calcium im 24h-Urin, alkalische Phosphatase, Kreatinin, γ -GT, Serum-Elektrophorese, Protein im Urin, TSH, PTH und Testosteron, zur Bestimmung sekundärer Ursachen (siehe Tabelle 1+3). Wies einer dieser Parameter auf eine sekundäre Ursache hin, so wurde der Patient von der Studie ausgeschlossen.

3.2 Untersuchungen und erhobene Daten

3.2.1 Erstuntersuchung

Die Erstuntersuchung umfasste eine eingehende Anamnese, eine körperliche Untersuchung, eine Begutachtung mitgebrachter Röntgenbilder, bzw. Neuanfertigung von Röntgenbildern, eine Messung der Knochendichte und eine labortechnische Untersuchung relevanter Parameter.

Bei der Anamnese wurde besonders geachtet auf:

- familiäre Belastung
- bestehende oder vorhergegangene osteoporoseassoziierte Erkrankungen
- Medikamenteneinnahme
- Alkohol- und Nikotinkonsum
- Ernährungsgewohnheiten
- körperliche Aktivität
- maximale erinnerte Körpergröße
- Frakturen
- Schmerzanamnese, besonders der Wirbelsäule

Bei der körperlichen Untersuchung wurden das Körpergewicht, die aktuelle Körpergröße, die Unterlänge (oberer Rand des oberen Schambeinastes bis zum Boden) und die Spannweite gemessen. Die doppelte Unterlänge und die Spannweite dienen dabei als Anhaltspunkte der maximal erreichten Körpergröße. Aus der maximal erreichten und der aktuellen Körpergröße wurde der Größenverlust errechnet. Aus der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) nach der Formel $\text{Gewicht(kg)}/\text{Größe(m)}^2$ errechnet. Zudem wurde die Wirbelsäule auf eventuell vorhandene Fehlstellungen, die durch Wirbelkörperfrakturen verursacht sein könnten, wie z.B. eine verstärkte Kyphose der Brustwirbelsäule oder eine Hyperlordose der Lendenwirbelsäule, untersucht.

Mitgebrachte und neuangefertigte Röntgenbilder (meist der Wirbelsäule in anterior-posteriorem und lateralem Strahlengang) wurden auf Frakturen, Höhenminderungen der Wirbelkörper und charakteristische Röntgenzeichen der Osteoporose untersucht.

Anschließend wurde eine Bestimmung der Knochendichte und –masse der Lendenwirbelkörper 2 bis 4 durchgeführt. Die Messung erfolgte mit einem Lunar DPX-Gerät bei antero-posteriorem Strahlengang. Werksangaben zufolge besitzt das DPX-Gerät bei Messungen in der Wirbelsäuleregion eine Präzision mit einem Variationskoeffizienten von 1%. Bei Vergleichsmessungen an vorher geeichten Phantomen stellte sich eine hohe Messgenauigkeit mit einer geringen Abweichung (innerhalb 1%) vom tatsächli-

chen Knochengewicht heraus (Mazess R, 1989). Die Knochenmasse wurde in Gramm Hydroxylapatit (gHA), die Knochendichte als Gramm Hydroxylapatit pro Quadratcentimeter (gHA/cm²) angegeben. Da sich manche Studien auf die Knochenmasse (BMC) und manche auf die Knochendichte (BMD) beschränken und um unsere Ergebnisse besser mit bestehenden Studien vergleichen zu können, wurden von uns sowohl BMC als auch BMD dokumentiert. Zusätzlich wurden noch der T- und Z-Score dokumentiert. Dabei wurden über den gesamten Untersuchungszeitraum sämtliche Messungen von der selben Person durchgeführt, um Abweichungen durch unterschiedliche Mess- und Analysemethoden (z.B. Patientenpositionierung und Bestimmung der Region of Interest) zu vermeiden. Die Frakturrisikogrenze (T-Score gleich $-2,5$) wurde dabei eigenen Ergebnissen zu Grunde bei 45 gHA festgesetzt. Das Normkollektiv bestand zur Ermittlung dieses Wertes aus 250 gesunden Männern. Dabei ergab sich ein Median von 56,5 gHA und eine Normbereich von 45-68 gHA. Bei einer Abweichung der Knochenmasse um $-1SD$ wird mit einer Zunahme des Frakturrisikos um 10% gerechnet (Compston JE, 1995).

Die Laborparameter wurden vormittags abgenommen. Folgende Werte wurden bestimmt: Blutkörperchengeschwindigkeit (BSG), C-reaktives Protein (CRP), Cortisol, thyreoideastimulierendes Hormon (TSH), Luteinisierungshormon (LH), follikelstimulierendes Hormon (FSH), Testosteron, Calcium im 24-h-Urin, knochenspezifisches Isoenzym der alkalischen Phosphatase (KnaP), C-terminales Peptid des Typ I Prokollagens (CICP), Desoxypyridinolin (DPD), Pyridinolin (PD). Bis auf das Testosteron und das Calcium im 24-h-Urin wurden alle Parameter im praxiseigenen Labor bestimmt. Die Werte für Testosteron und Calcium im 24-h-Urin wurden im Labor von Dr. Riegel in Wiesbaden bestimmt. Die für das Patientenkollektiv geltenden Normwerte sind aus Tabelle 7 zu entnehmen.

Tab. 7 Normwerte der ermittelten Laborparameter

Laborparameter	Normwerte
BSG	unter 20 i.d. ersten 60 Minuten
CRP	<5 mg/l
Cortisol	5-23 µg/dl
TSH	0,3-4 µIU/l
LH	5-15 mIU/l
FSH	5-15 mIU/l
Testosteron	281-905 ng/dl
Ca im 24-h-Urin	2,5-8,5 mmol
KnaP	≤ 23 IU/l
CICP	≤ 120 ng/ml
DPD	≤ 7 nmol/mmol Kreatinin
PD	≤ 23 nmol/mmol Kreatinin

Eine Auflistung der verwendeten kommerziell erhältlichen Kits und deren Meßmethoden findet sich in Tabelle 8.

Tab. 8 Meßmethodik und Testbezeichnungen

Laborparameter	Methode	Testname und Hersteller
BSG	Sed-tainer	Becton-Dickinson
CRP	Immunoturbimetrie	"Turbiquant", Dade Behring Marburg GmbH, Marburg
Cortisol	Chemiluminiszenz-Immunoassay	"Cortisol", Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA
TSH	Chemiluminiszenz-Immunoassay	"TSH-Third Generation", Nichols Institute Diagnostics, Nijmegen, Niederlande
LH	Enzymimmunoassay	"IMx LH", Abbot GmbH, Wiesbaden
FSH	Enzymimmunoassay	"IMx FSH", Abbot GmbH, Wiesbaden
Testosteron	Chemiluminiszenz-Immunoassay	"Testosteron", Bayer, Leverkusen
Ca im 24-h-Urin	photometrischer Farbttest	"Arsenazo3-Methode", Olympus, Hamburg
KnaP	Enzymimmunoassay	"Alkphase-B", Metra Biosystems GmbH, Osnabrück
CICP	Enzymimmunoassay	"Prolagen-C [®] -IEMA", Metra Biosystems GmbH, Osnabrück
DPD	Enzymimmunoassay	"Pyrilinks [™] -D-EIA", Metra Biosystems GmbH, Osnabrück
PD	Enzymimmunoassay	"Pyrilinks [™] -II-EIA", Metra Biosystems GmbH, Osnabrück
Kreatinin	Jaffé-Reaktion	Kreatinin-EIA, Metra Biosystems GmbH, Osnabrück

3.2.2 Kontrolluntersuchungen

Nach Möglichkeit stellten sich alle Patienten alle 6 Monate zu einer Kontrolluntersuchung in der Praxis vor. Die tatsächlichen Abstände der Kontrolluntersuchungen unterlagen aber gewissen Schwankungen, was einerseits daran lag, dass es in einer Praxis nicht immer möglich ist Patienten genau alle 6 Monate wiedereinzubestellen, und andererseits daran, dass manche Patienten die vorher abgemachten Termine nicht einhalten konnten.

Genau wie bei der Erstvorstellung wurde eine eingehende Anamnese erhoben, deren Schwerpunkt auf neu aufgetretenen Schmerzen oder Frakturen, der durchgeführten Gymnastik und körperlichen Aktivität, und eventuell aufgetretenen Nebenwirkungen der Medikation lag.

Die durchgeführte Osteoporosegymnastik und Erhöhung der körperlichen Aktivität durch beispielsweise Schwimmen, Fahrradfahren oder Spazieren gehen wurden als "Aktivität" dokumentiert. Die Aktivität wurde als "hoch" eingestuft wenn die Osteoporosegymnastik mindestens 5 mal pro Woche durchgeführt wurde und 3 mal pro Woche andere körperliche Aktivitäten ausgeführt wurden. Wurde die Osteoporosegymnastik zwischen 3 und 5 mal pro Woche durchgeführt und andere körperliche Aktivitäten weniger als 3 mal pro Woche ausgeführt, so wurde die Aktivität als "mittel" eingestuft. Eine Aktivitätseinstufung als "gering" ergab sich bei Ausführung der Osteoporosegymnastik an weniger als 3 Tagen pro Woche und keiner regelmäßigen anderen körperlichen Aktivität.

Es wurden wiederholt mitgebrachte Röntgenbilder eventueller Frakturen begutachtet.

Wie bei der Erstuntersuchung wurde bei jeder Kontrolluntersuchung eine erneute Knochendichtemessung und eine Kontrolle der in Tabelle 7 aufgeführten Laborparameter durchgeführt.

3.3 Therapie und Gruppeneinteilung

Bei allen Patienten wurde zunächst eine ausreichende Calciumversorgung sichergestellt. Das heißt, dass fast alle Patienten Calcium und Vitamin D₃ verabreicht bekamen. Bei einigen Patienten wurde jedoch auf eine Calcium- und/oder Vitamin-D₃-Gabe verzichtet, da bei ihnen die Calciumausscheidung im 24h-Urin im oberen Referenzbereich lag.

Bei 8 Patienten blieb es bei der Verabreichung von Calcium und Vitamin D₃, da sie persönlich oder ihr Hausarzt die Behandlung mit Fluoriden oder Bisphosphonaten ab-

lehnten. Diese Therapie mit lediglich Calcium und Vitamin D₃ wird im Folgenden als "Basis-Therapie" bezeichnet. Im Durchschnitt wurden in der Gruppe "Basis-Therapie" eine tägliche Calciummenge von $688,6 \pm 57,3$ mg (MW \pm SEM) und eine tägliche Vitamin-D₃-Menge von $823,7 \pm 54,5$ IE (MW \pm SEM) eingenommen.

Als nächster Therapieschritt wurde eine Therapie mit Fluoriden zum Knochenaufbau eingeleitet. Bei einigen Patienten (n=25) blieb es bei dieser Therapie, da entweder eine Therapie mit Bisphosphonaten aufgrund der erniedrigten Knochenabbauparameter nicht nötig war oder weil dies vom Patienten oder dessen Hausarzt abgelehnt wurde. Diese Therapie, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃ und Fluorid, wurde als "3er-Therapie" bezeichnet. In dieser Gruppe betrug die durchschnittliche, täglich eingenommene Fluoriddosis $26,3 \pm 0,8$ mg Fluoridäquivalent (MW \pm SEM). Zusätzlich wurden noch täglich $520,5 \pm 39,8$ mg Calcium (MW \pm SEM) und $788,8 \pm 34,4$ IE Vitamin D₃ (MW \pm SEM) eingenommen.

Die meisten Patienten (n=70) erhielten jedoch zusätzlich noch ein Bisphosphonat, um den Knochenabbau zu bremsen. Bei dem Bisphosphonat handelte es sich entweder um Etidronat oder um Alendronat. Diese Therapie, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃, Fluorid und Bisphosphonat, wurde als "4er-Therapie" bezeichnet. Die durchschnittlich eingenommene tägliche Bisphosphonatdosis betrug $397,0 \pm 1,5$ mg Etidronat, bzw. $9,9 \pm 0,1$ mg Alendronat. Die täglich eingenommene Fluoriddosis betrug durchschnittlich $30,8 \pm 0,7$ mg Fluoridäquivalent (MW \pm SEM). Zusätzlich wurden noch täglich $406,8 \pm 26,3$ mg Calcium (MW \pm SEM) und $592,8 \pm 22,3$ IE Vitamin D₃ (MW \pm SEM) eingenommen.

Zur medikamentösen Calciumversorgung ist zu sagen, dass bei etwa 84% aller Patienten anhand der Calciumausscheidung im 24h-Urin eine Verabreichung von Calcium und Vitamin D₃ nötig war. Bei den restlichen 16% erschien dies aufgrund der im oberen Normbereich liegenden Calciumausscheidung nicht notwendig.

So entstanden drei verschiedene Therapiegruppen: die Basis-Therapie-Gruppe, die 3er-Therapie-Gruppe und die 4er-Therapie-Gruppe. Diese drei Gruppen wurden getrennt ausgewertet und miteinander verglichen.

Die Patienten wurden ausführlich über die empfohlene Art der Einnahme und die eventuellen Nebenwirkungen der einzelnen Medikamente hingewiesen. So wurde geraten die Calciumpräparate, sofern sie in Brausetablettenform waren, schlückchenweise über den Tag verteilt zu trinken. Die Bisphosphonate sollten auf nüchternen Magen mit einer anschließenden 60-minütigen Nüchternphase eingenommen werden. Dabei wurden die Patienten angehalten, das Alendronat morgens einzunehmen und sich für 30 Minuten nicht hinzulegen, während das Etidronat abends eingenommen wurde.

3.4 Dokumentation und Statistik

Die Rohdaten des Patientenkollektivs wurden in Microsoft Excel 2000 (Microsoft Corporation) eingegeben und verwaltet. Fast sämtliche Berechnungen wurden mit Excel 2000 durchgeführt.

Die Werte der Knochendichtemessungen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung wurden als 100% angesehen und die Veränderungen prozentual auf diesen Wert bezogen. Von diesen Prozentwerten wurden für die einzelnen Kontrolluntersuchungsabschnitte die Mittelwerte und Standardfehler ermittelt.

Zur Berechnung der Signifikanz wurden die erforderlichen Daten in SPSS 10.0 für Windows importiert. Mit SPSS wurde zur Ermittlung der Signifikanz der Parameterveränderungen ein gepaarter Student t-Test durchgeführt.

Aufgrund der variierenden Untersuchungsabstände wurden die Kontrolluntersuchungen bei der Therapiegruppenbetrachtung in Halbjahresabstände zusammengefasst. So sind beispielsweise im Kontrollzeitpunkt "6 Monate" alle Kontrolluntersuchungen nach 4 bis 9 Monaten und im Kontrollzeitpunkt "12 Monate" alle Untersuchungen nach 10 bis 15 Monaten zusammengefasst. Dennoch konnte in den kleineren Beobachtungsgruppen nicht verhindert werden, dass bei manchen Kontrolluntersuchungen durch die im Zeitverlauf abnehmenden Patientenzahlen Datenlücken entstanden.

In den Betrachtungen der Einzelbeispiele sind die Untersuchungswerte wiederum den genauen Zeitpunkten in Monaten zugeordnet.

Da es sich hier um eine retrospektive Studie handelt und sich nicht alle Patienten seit gleich langer Zeit bei uns in Behandlung befinden, sind die Untersuchungszeiträume unterschiedlich lang. Hierdurch sinkt bei den gruppeninternen Darstellungen der verschiedenen Parameter die Anzahl der dargestellten Patienten im Laufe der Zeit ab. Die abnehmenden Fallzahlen sind also nicht durch Therapieabbrüche bedingt, sondern die unterschiedlichen Zeitpunkte des Therapiebeginns mit daraus resultierenden unterschiedlich langen Therapiedauern.

4 Ergebnisse

4.1 Ausgangswerte

In Tabelle 9 sind die während der Erstuntersuchung festgehaltenen Daten aller 103 Patienten dargestellt. Angegeben ist der Mittelwert (MW) plus/minus Standardabweichung (SD).

Tab. 9 Ausgangsdaten der Erstuntersuchung aller Patienten

	MW ± SD
Alter (Jahre)	52,8 ± 11,3
Beobachtungszeitraum (Monate)	40,2 ± 20,2
Größe (cm)	173,36 ± 7,13
max. Größe (cm)	175,38 ± 6,62
Größenverlust (cm)	1,96 ± 2,41
BMI (kg/m²)	25,82 ± 3,55
Untertlänge (cm)	89,35 ± 4,51
Spannweite (cm)	179,74 ± 8,43
BMC L2-L4 (g(HA))	40,82 ± 7,81
BMD L2-L4 (g(HA)/cm²)	0,90 ± 0,13
Cortisol (µg/dl)	22,7 ± 28,9
TSH (µIU/l)	0,92 ± 0,80
LH (mIU/l)	4,72 ± 3,25
FSH (mIU/l)	7,56 ± 6,88
Testosteron (ng/dl)	427,0 ± 154,9
Ca im 24h-Urin (mmol)	5,50 ± 2,64
KnaP (IU/l)	21,76 ± 9,27
CICP (ng/ml)	99,75 ± 43,97
DPD (nmol/mmol Krea)	4,15 ± 2,53
PD (nmol/mmol Krea)	21,82 ± 9,56

4.2 Altersverteilung

In der Abbildung 2 sind die Altersverteilungen der einzelnen Therapiegruppen im Vergleich zum Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung dargestellt. Das mittlere Alter betrug in der Gruppe Basistherapie $51,25 \pm 9,77$ Jahren, in der Gruppe 3er-Therapie $54,96 \pm 10,98$ Jahre und in der Gruppe 4er-Therapie $52,17 \pm 11,46$ Jahre (Mittelwert \pm Standardabweichung).

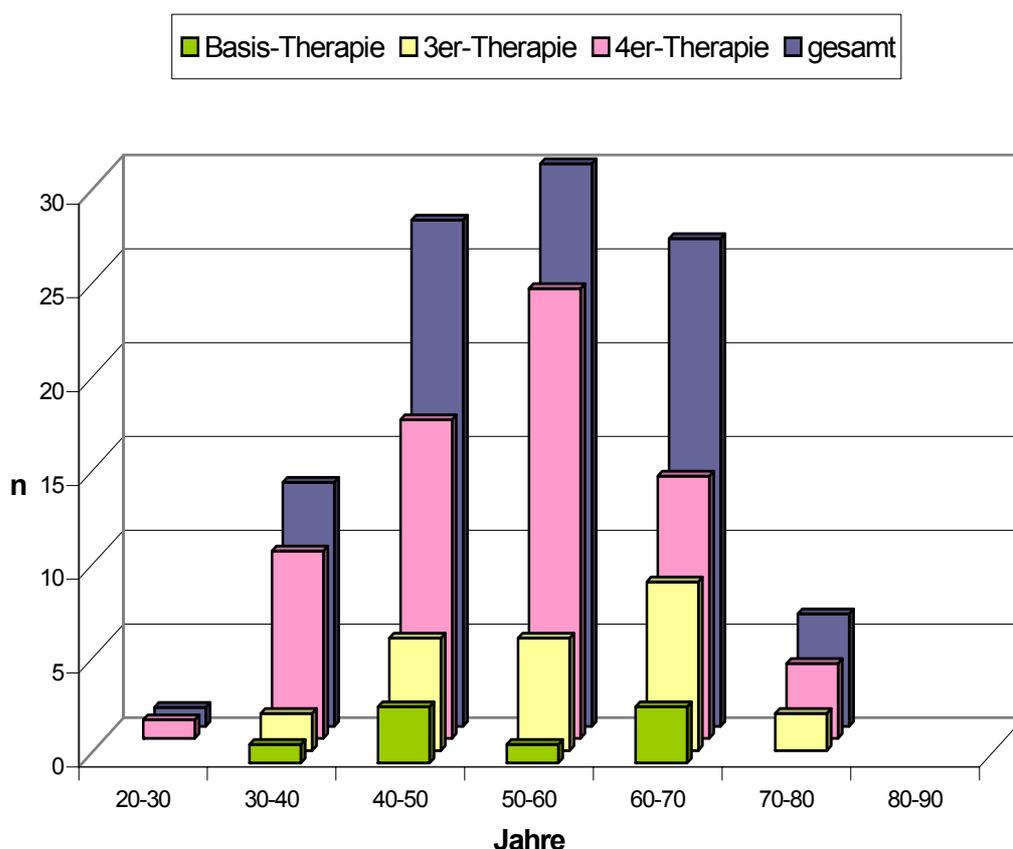


Abb. 2 Altersverteilung der verschiedenen Therapiegruppen

4.3 Nebenwirkungen

Keiner der Patienten berichtete über schwerwiegende Nebenwirkungen. Traten unerwünschte Nebenwirkungen auf, so waren diese nur leicht und von kurzer Dauer und führten in keinem Fall zu einem Abbruch der Therapie. Auf eine genauere Dokumentation wurde deshalb verzichtet.

4.4 High-Turnover-Osteoporosen

In Tabelle 10 ist die Anzahl n der Patienten mit einer High-Turnover-Osteoporose oder einer Low-Turnover-Osteoporose zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung angegeben. Eine High-Turnover-Situation wurde diagnostiziert, wenn das DPD im Urin einen Wert ≥ 7 nmol/mmol Kreatinin erreichte. Demnach befanden sich 9,7% aller Patienten bei Beginn der Behandlung in einer High-Turnover-Situation.

Tab. 10 Anzahl der Patienten mit High- oder Low-Turnover-Osteoporose

	High-Turnover	Low-Turnover
Anzahl (n)	10	93

4.5 Knochendichtemessungen

Die Abbildung 3 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochenmasse in der mit der Basistherapie, bestehend aus Calcium und Vitamin D₃, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Von den insgesamt 8 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen 7 in der Kontrollmessung nach 6 Monaten, aber nur noch einer in der Kontrollmessung nach 60 Monaten. Die Veränderung der Knochenmasse in der Gruppe "Basistherapie" betrug im Durchschnitt $-0,09 \pm 0,65\%$ pro Jahr (MW \pm SEM). Der maximal erreichte Wert in dieser Gruppe betrug $3,18\%$ pro Jahr, der minimal erreichte Wert $-2,67\%$ pro Jahr. Die prozentuale Abnahme war selbst nach Vernachlässigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume in der Gruppe Basistherapie nicht signifikant ($p > 0,05$) (gepaarter Student t-test).

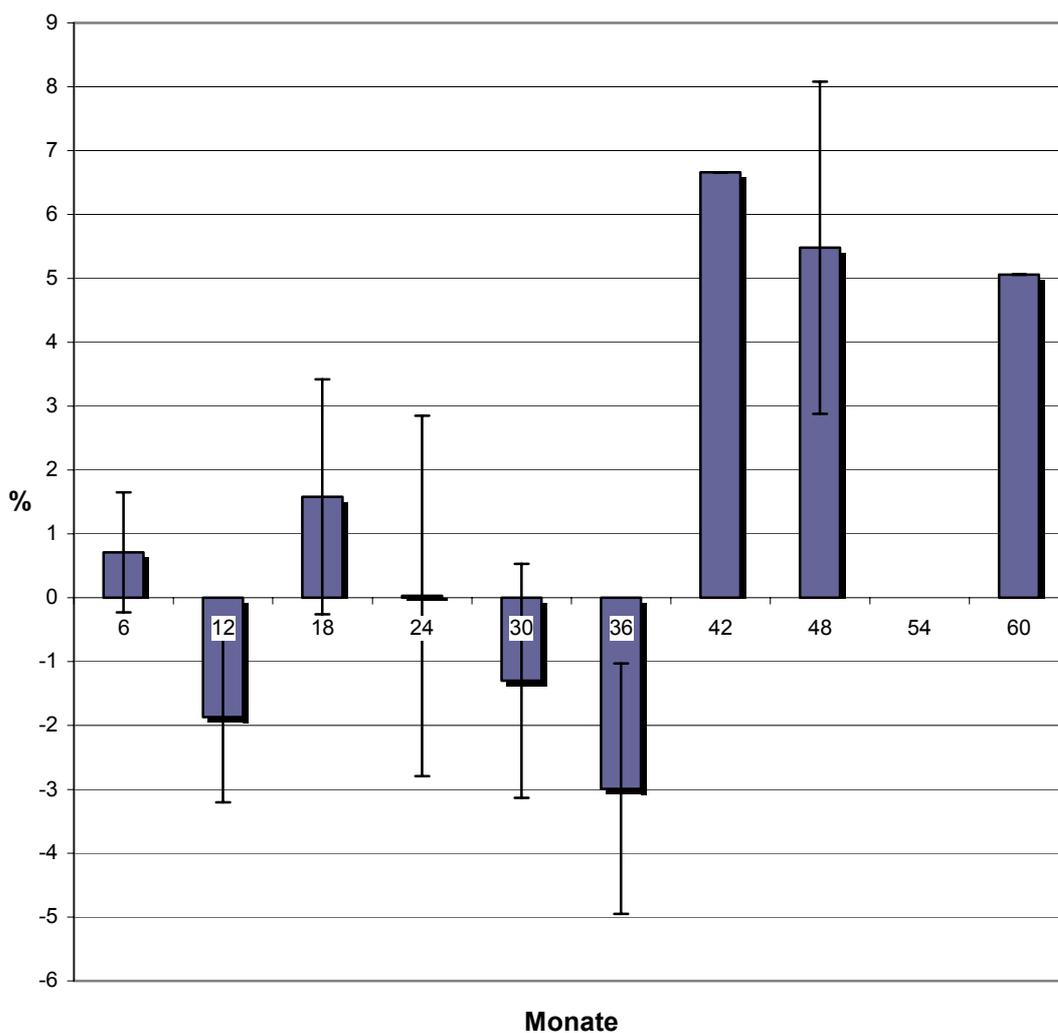


Abb. 3 Prozentuale Veränderung des BMC unter Basistherapie

Die Abbildung 4 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochendichte in der mit der Basistherapie, bestehend aus Calcium und Vitamin D₃, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Von den insgesamt 8 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen 7 in der Kontrollmessung nach 6 Monaten, aber nur noch einer in der Kontrollmessung nach 60 Monaten. Die Veränderung der Knochendichte in der Gruppe "Basistherapie" betrug im Durchschnitt $-0,1 \pm 0,65\%$ pro Jahr (MW ± SEM). Der maximal erreichte Wert in dieser Gruppe betrug 3,17% pro Jahr, der minimal erreichte Wert $-2,66\%$ pro Jahr. Die prozentuale Abnahme war selbst nach Vernachlässigung der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume in der Gruppe Basistherapie nicht signifikant ($p > 0,05$) (gepaarter Student t-test).

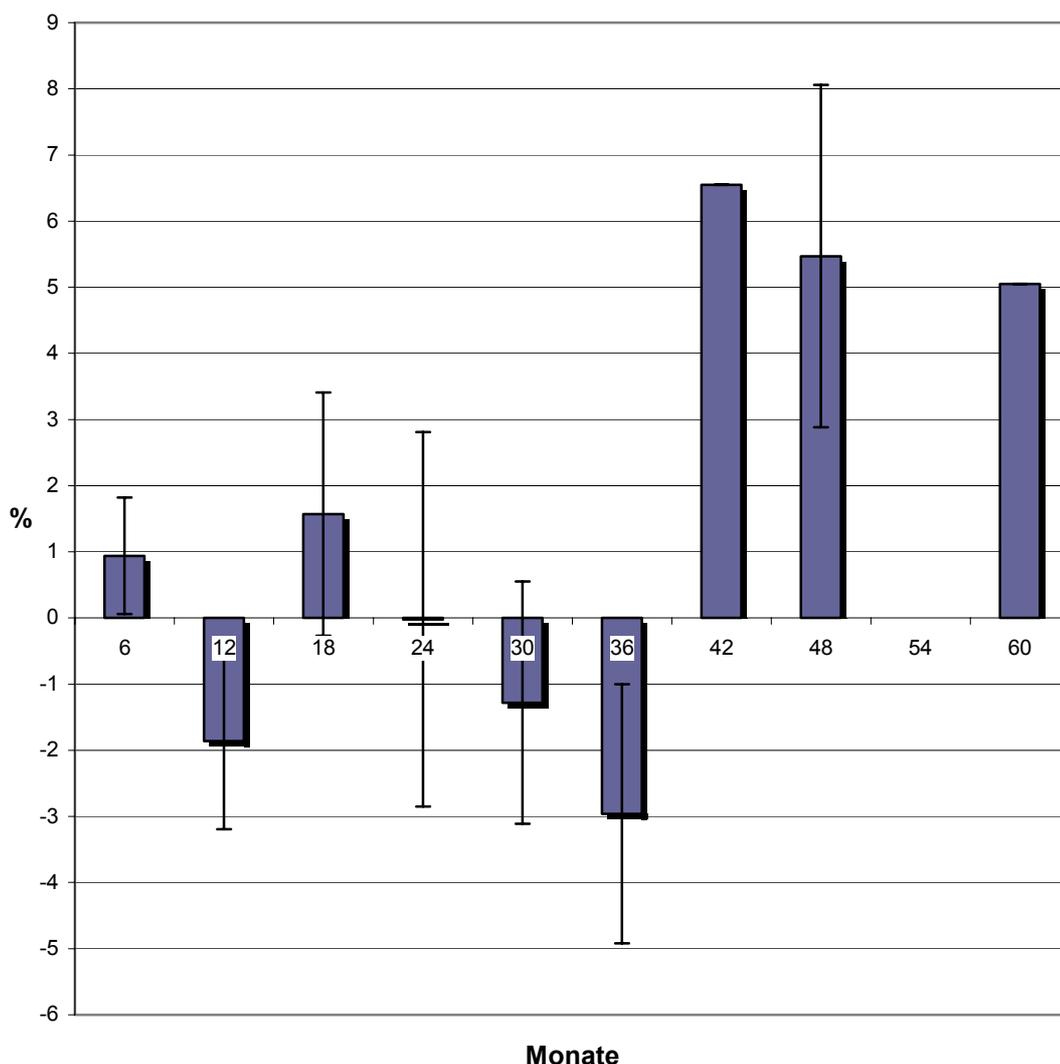


Abb. 4 Prozentuale Veränderung der BMD unter Basistherapie

Die Abbildung 5 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochenmasse in der mit der 3er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃ und Fluoriden, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Von den insgesamt 25 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen 21 in der Kontrollmessung nach 6 Monaten, aber nur noch 5 in der Kontrollmessung nach 60 Monaten. Die Zunahme der Knochenmasse in der Gruppe 3er-Therapie betrug $4,30 \pm 0,73\%$ pro Jahr (MW ± SEM). Der maximal erreichte Wert in dieser Gruppe betrug $15,34\%$ pro Jahr, der minimal erreichte Wert $-5,36\%$ pro Jahr. Der prozentuale Anstieg war höchst signifikant ($p < 0,0001$) (gepaarter Student t-Test).

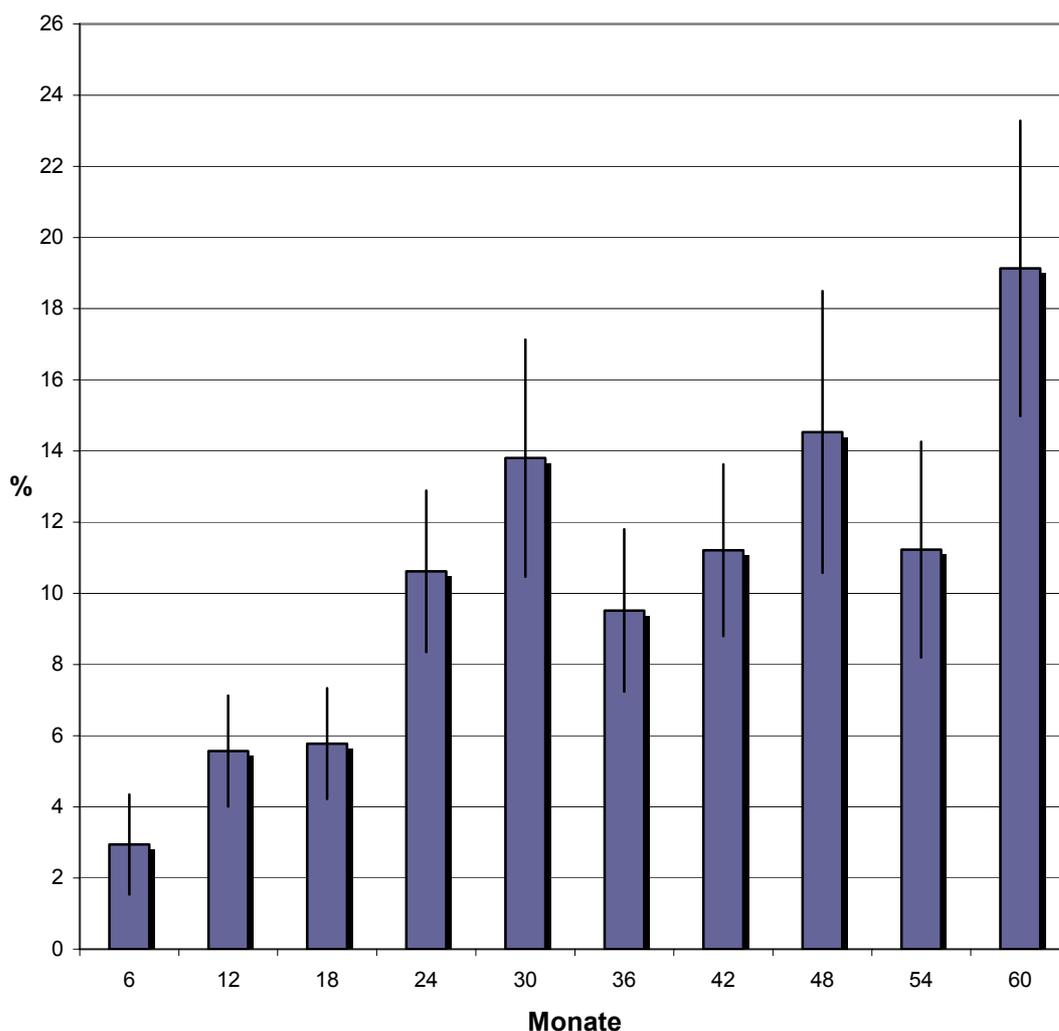


Abb. 5 Prozentuale Veränderung des BMC unter 3er-Therapie

Die Abbildung 6 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochendichte in der mit der 3er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃ und Fluoriden, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Von den insgesamt 25 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen 21 in der Kontrollmessung nach 6 Monaten, aber nur noch 5 in der Kontrollmessung nach 60 Monaten. Die Zunahme der Knochendichte in der Gruppe 3er-Therapie betrug $4,36 \pm 0,78\%$ pro Jahr (MW \pm SEM). Der maximal erreichte Wert in dieser Gruppe betrug $15,37\%$ pro Jahr, der minimal erreichte Wert $-5,23\%$ pro Jahr. Der prozentuale Anstieg war höchst signifikant ($p < 0,0001$) (gepaarter Student t-Test).

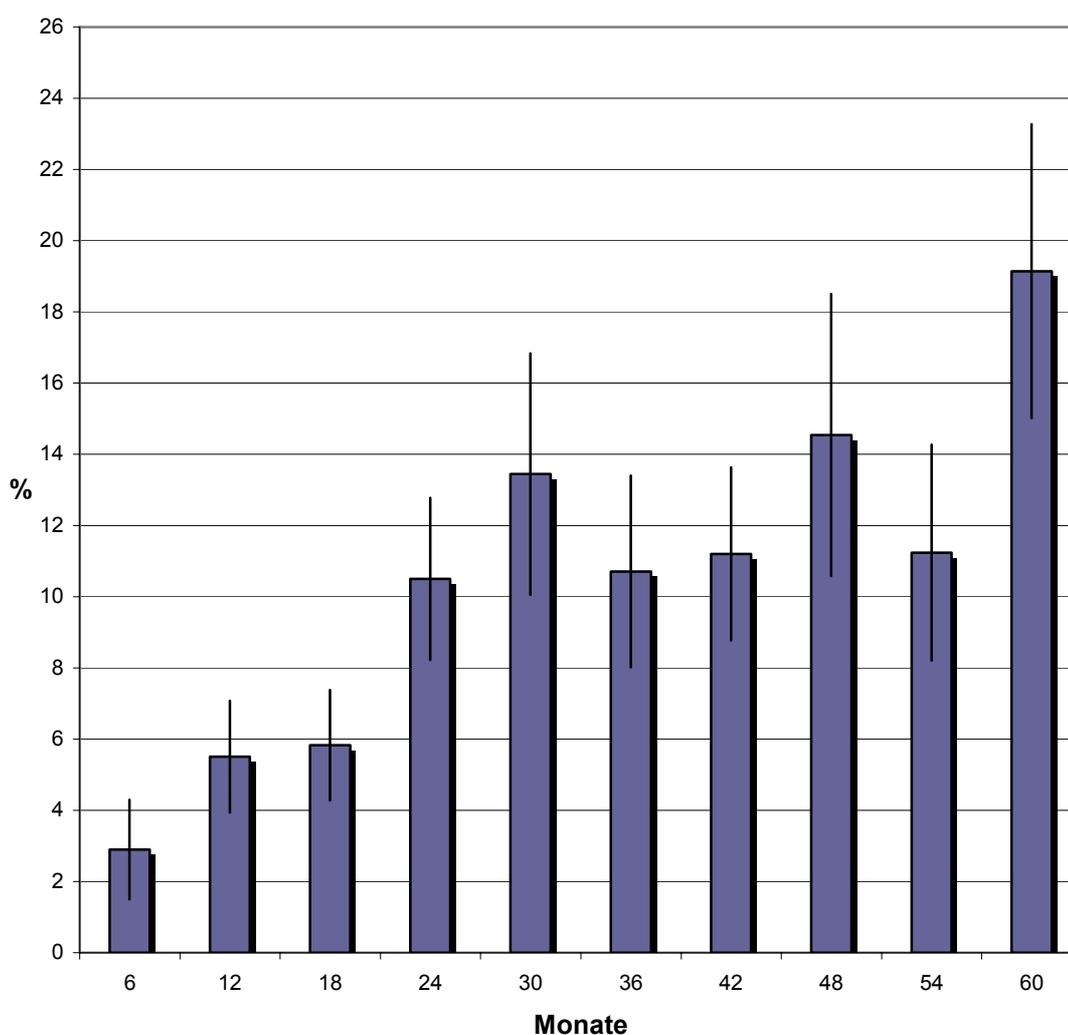


Abb. 6 Prozentuale Veränderung der BMD unter 3er-Therapie

Die Abbildung 7 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochenmasse in der mit der 4er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃, Fluoriden und Bisphosphonat, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Von den insgesamt 70 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen 57 in der Kontrollmessung nach 6 Monaten, aber nur noch 8 in der Kontrollmessung nach 72 Monaten. Die Zunahme der Knochenmasse in der Gruppe 4er-Therapie betrug $5,10 \pm 0,37\%$ pro Jahr (MW ± SEM). Der maximal erreichte Wert in dieser Gruppe betrug $14,00\%$ pro Jahr, der minimal erreichte Wert $-1,16\%$ pro Jahr. Der prozentuale Anstieg war höchst signifikant ($p < 0,0001$) (gepaarter Student t-Test).

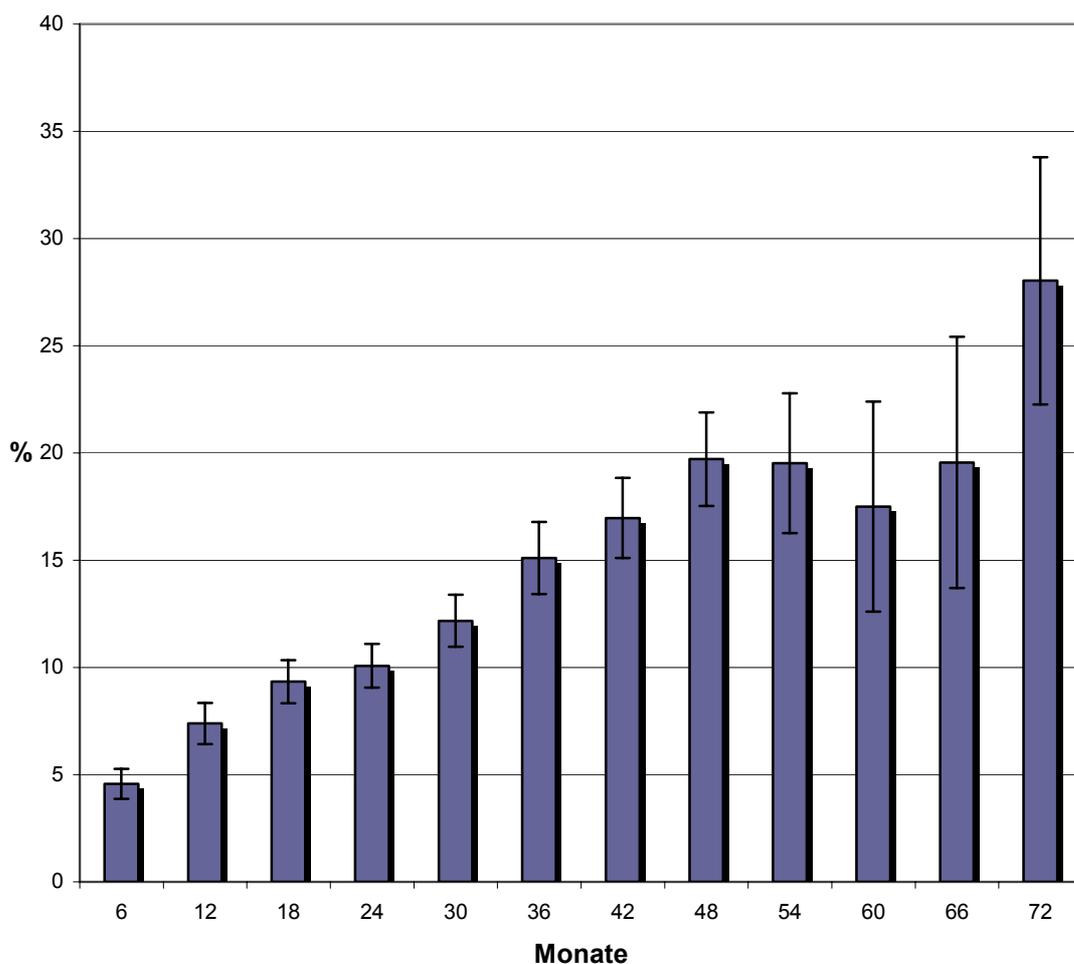


Abb. 7 Prozentuale Veränderung des BMC unter 4er-Kombination

Die Abbildung 8 zeigt die prozentualen Veränderungen der Knochendichte in der mit der 4er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃, Fluoriden und Bisphosphonat, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Von den insgesamt 70 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen 57 in der Kontrollmessung nach 6 Monaten, aber nur noch 8 in der Kontrollmessung nach 72 Monaten. Die Zunahme der Knochendichte in der Gruppe 4er-Therapie betrug im Durchschnitt $5,82 \pm 0,42\%$ pro Jahr (MW ± SEM). Der maximal erreichte Wert in dieser Gruppe betrug $17,82\%$ pro Jahr, der minimal erreichte Wert $-4,86\%$ pro Jahr. Der prozentuale Anstieg war höchst signifikant ($p < 0,0001$) (gepaarter Student t-Test).

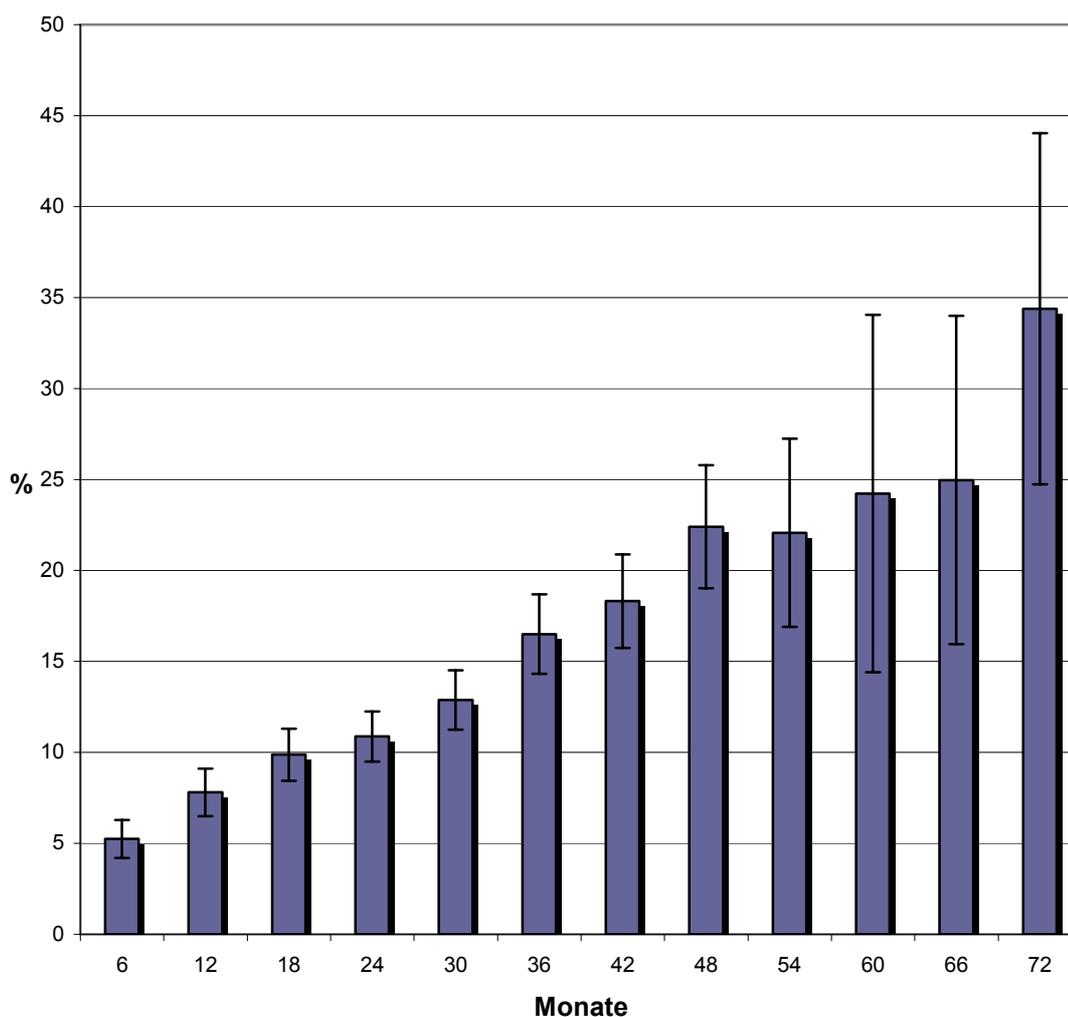


Abb. 8 Prozentuale Zunahme der BMD unter 4er-Kombination

In der Abbildung 10 sind die prozentualen Veränderungen der Knochenmasse der Patienten mit einer High-Turnover-Phase (n=3) denen der Patienten ohne eine High-Turnover-Phase (n=22) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung innerhalb der Gruppe „3er-Therapie“ gegenübergestellt. Angegeben ist der Mittelwert (MW). Bei den Patienten mit einer High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochenmasse um $4,18 \pm 0,68\%$ (MW \pm SEM). Bei den Patienten ohne High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochenmasse um $4,38 \pm 1,29\%$ (MW \pm SEM).

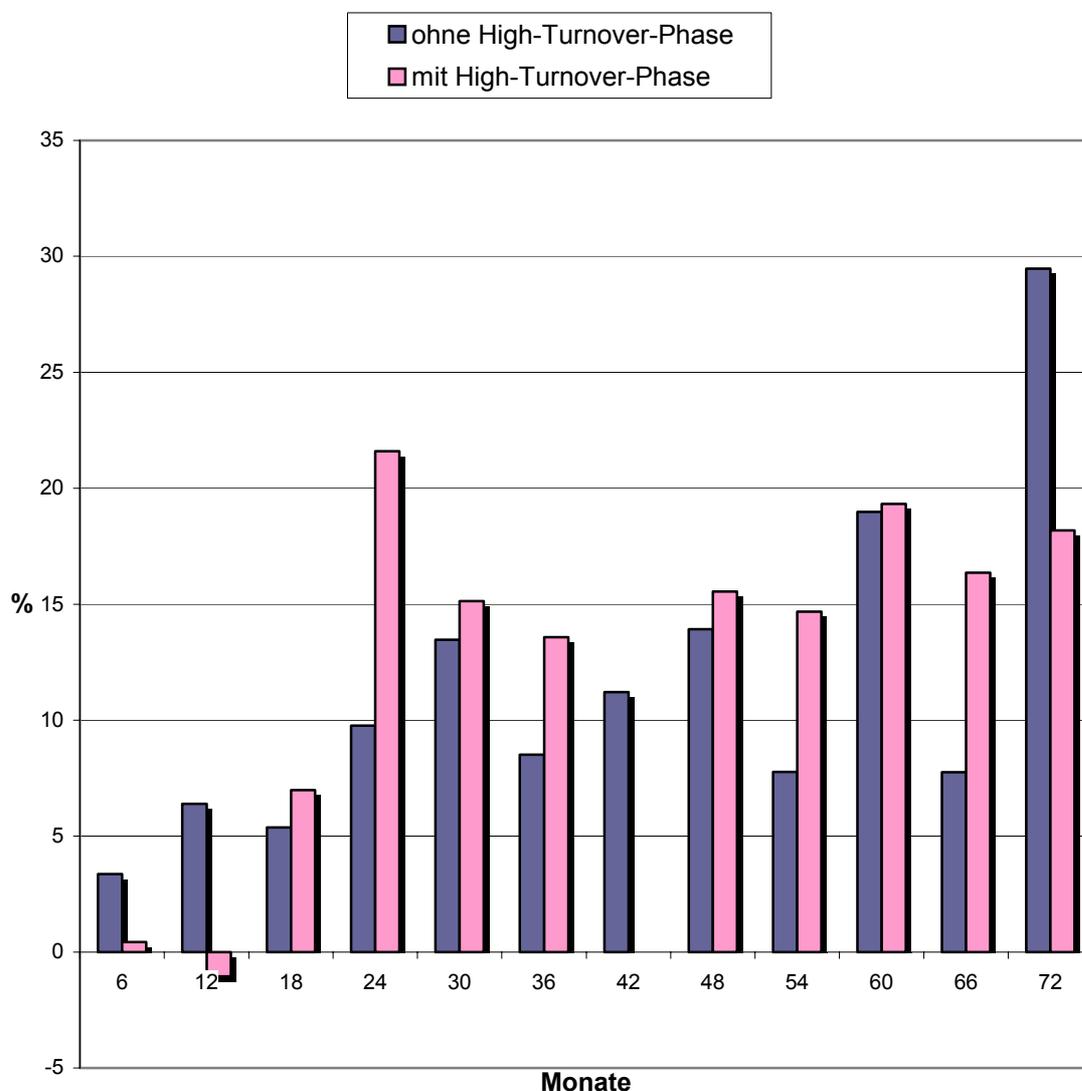


Abb. 9 Prozentuale Veränderung des BMC in der Gruppe „3er-Kombination“ mit und ohne High-Turnover-Phase während der Erstuntersuchung

In der Abbildung 11 sind die prozentualen Veränderungen der Knochendichte der Patienten mit einer High-Turnover-Phase (n=3) denen der Patienten ohne eine High-Turnover-Phase (n=22) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung innerhalb der Gruppe "3er-Therapie" gegenübergestellt. Angegeben ist der Mittelwert (MW). Bei den Patienten mit einer High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochendichte um $4,17 \pm 0,68\%$ (MW \pm SEM). Bei den Patienten ohne High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochendichte um $4,48 \pm 0,89\%$ (MW \pm SEM).

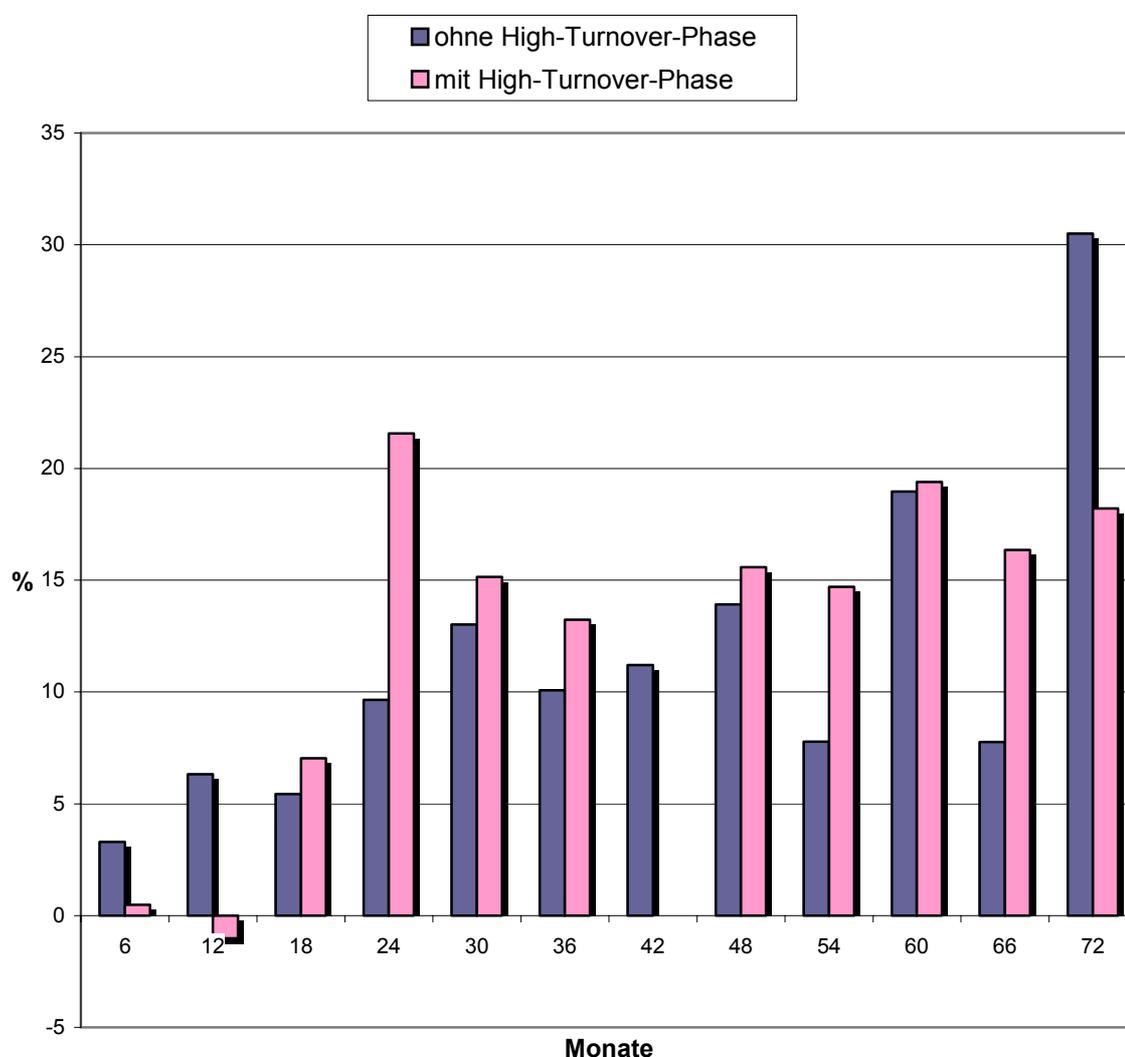


Abb. 10 Prozentuale Veränderung der BMD in der Gruppe "3er-Kombination" mit und ohne High-Turnover-Phase während der Erstuntersuchung

In der Abbildung 12 sind die prozentualen Veränderungen der Knochenmasse der Patienten mit einer High-Turnover-Phase (n=7) denen der Patienten ohne eine High-Turnover-Phase (n=63) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung innerhalb der Gruppe "4er-Therapie" gegenübergestellt. Angegeben ist der Mittelwert (MW). Bei den Patienten mit einer High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochenmasse um $7,71 \pm 1,11\%$ (MW \pm SEM). Bei den Patienten ohne High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochenmasse um $4,62 \pm 0,37\%$ (MW \pm SEM).

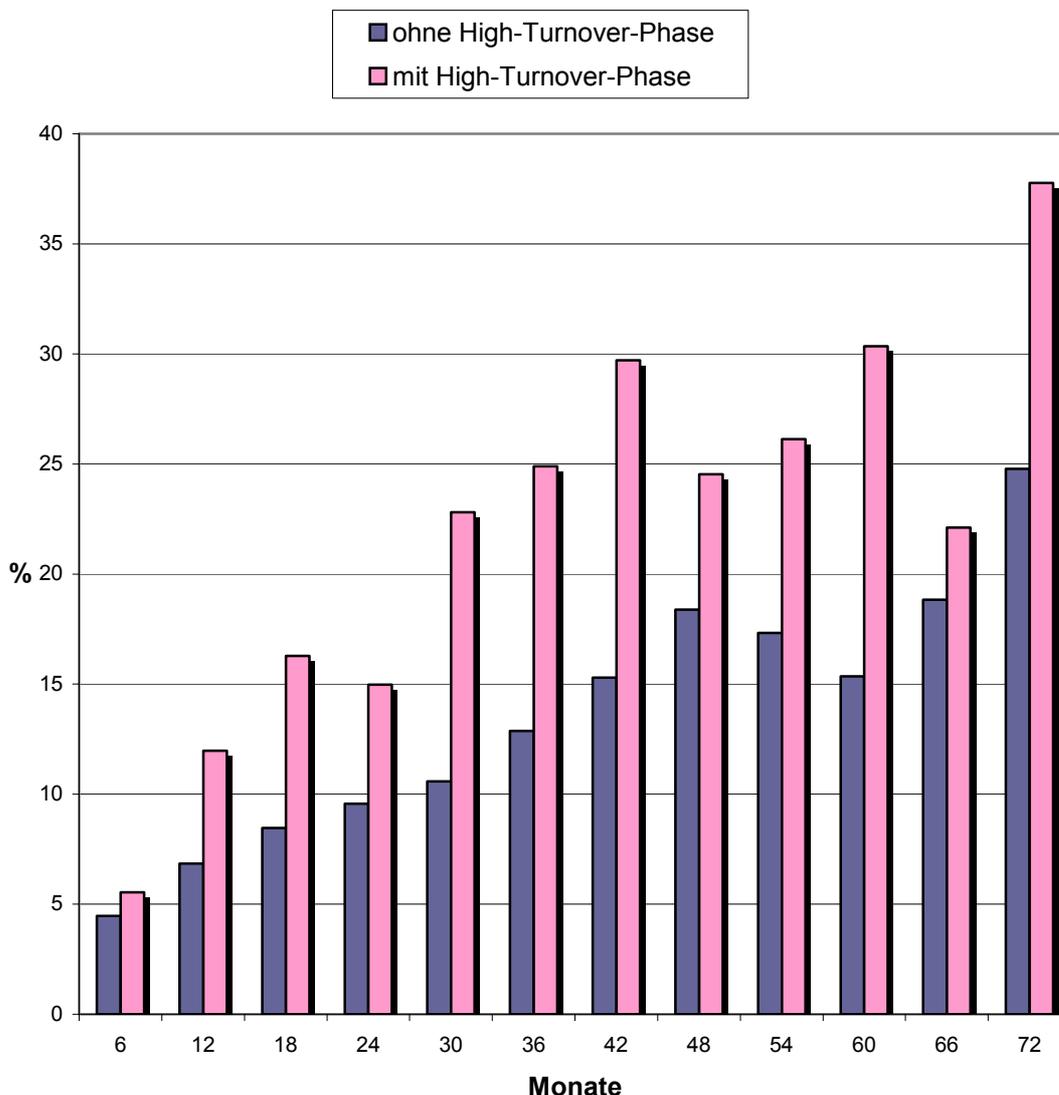


Abb. 11 Prozentuale Veränderung des BMC in der Gruppe "4er-Kombination" mit und ohne High-Turnover-Phase während der Erstuntersuchung

In der Abbildung 13 sind die prozentualen Veränderungen der Knochendichte der Patienten mit einer High-Turnover-Phase (n=7) denen der Patienten ohne eine High-Turnover-Phase (n=63) zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung innerhalb der Gruppe "4er-Therapie" gegenübergestellt. Angegeben ist der Mittelwert (MW). Bei den Patienten mit einer High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochendichte um $7,74 \pm 1,11\%$ (MW \pm SEM). Bei den Patienten ohne High-Turnover-Phase zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung ergab sich eine mittlere jährliche Zunahme der Knochendichte um $5,50 \pm 0,43\%$ (MW \pm SEM).

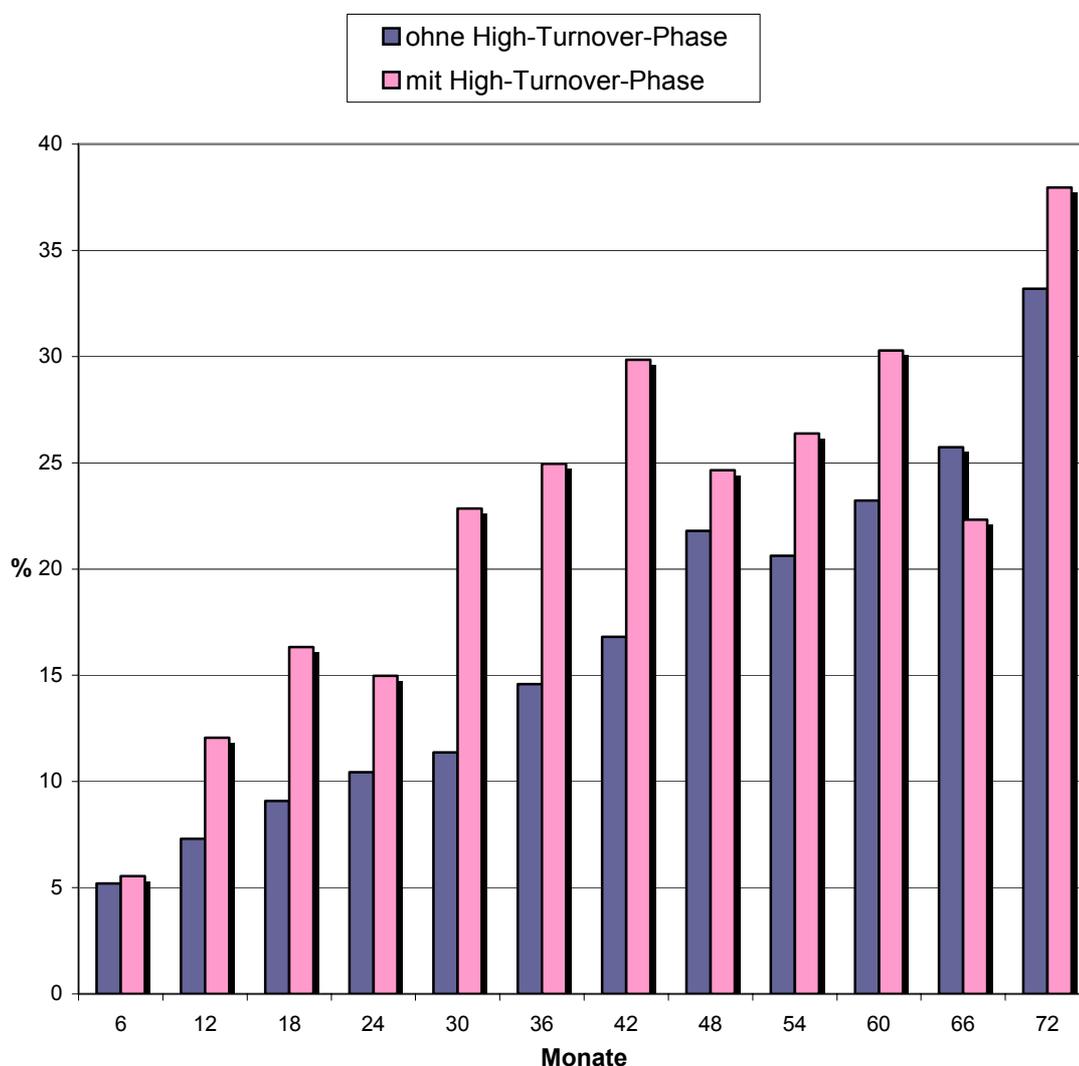


Abb. 12 Prozentuale Veränderung der BMD in der Gruppe "4er-Kombination" mit und ohne High-Turnover-Phase während der Erstuntersuchung

4.6 Knochenbauparameter

Die Abbildung 14 zeigt den Verlauf der knochenspezifische alkalische Phosphatase in der mit der Basistherapie, bestehend aus Calcium und Vitamin D₃, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Aufgrund der zu den späteren Messpunkten abnehmenden Fallzahlen ist der Parameter KnaP nur bis t=36 Monate dargestellt. Von den insgesamt 8 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen nur noch 5 in der Kontrollmessung nach 36 Monaten. Unter Vernachlässigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume ergab sich von der Erstuntersuchung zur letzten Kontrolluntersuchung keine signifikante Veränderung ($p > 0,05$) (Student t-Test). Auch bei alleiniger Betrachtung der ersten 6 Monate war die Abnahme der KnaP nicht signifikant ($p > 0,05$) (Student t-Test).

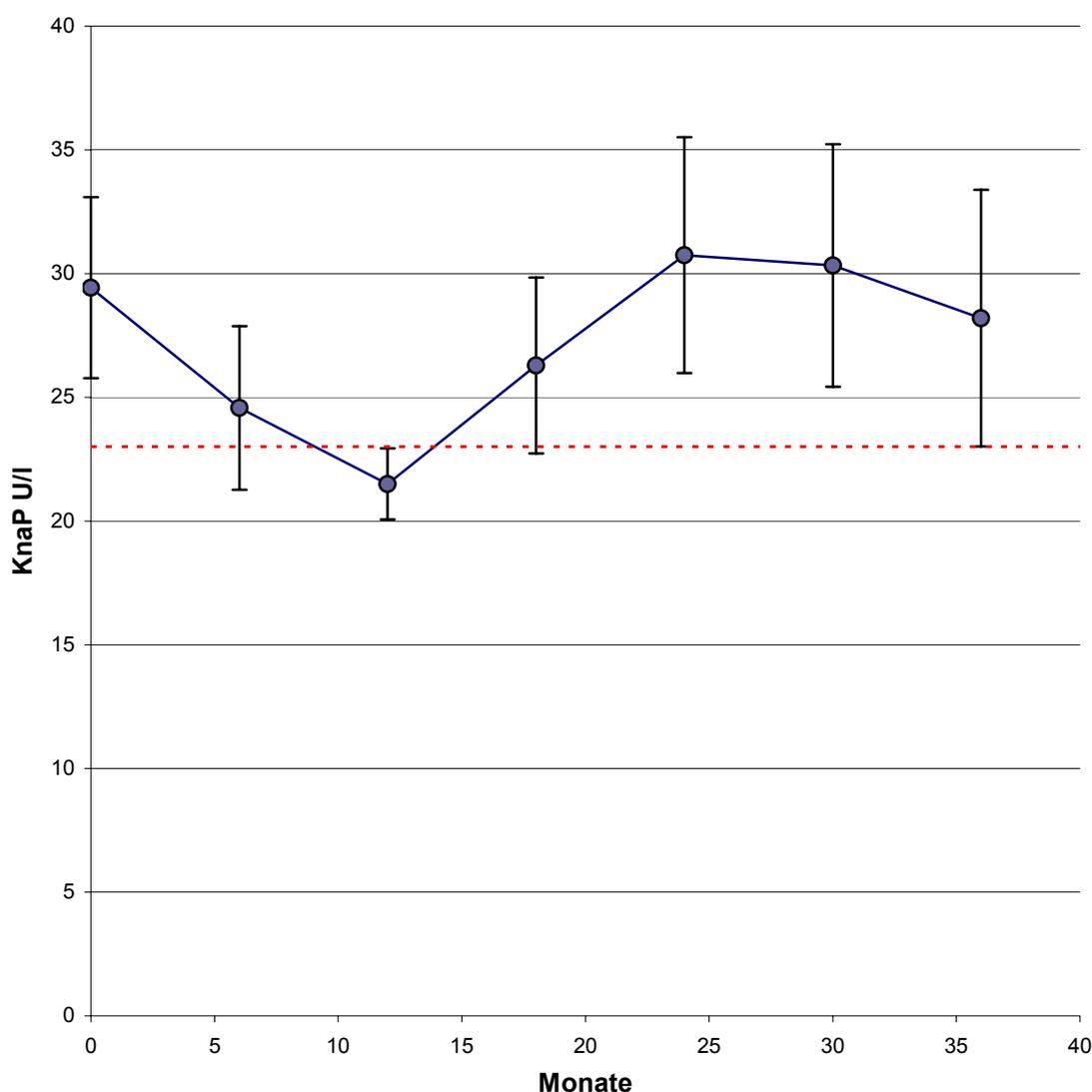


Abb. 13 Verlauf des Parameters knochenspezifische alkalische Phosphatase in der Gruppe "Basistherapie" (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/l)

Die Abbildung 15 zeigt den Verlauf der knochenspezifische alkalische Phosphatase in der mit der 3er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃ und Fluoriden, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Aufgrund der zu den späteren Messpunkten abnehmenden Fallzahlen ist der Parameter KnaP nur bis t=72 Monate dargestellt. Von den insgesamt 25 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen nur noch 5 in der Kontrollmessung nach 72 Monaten. Unter Vernachlässigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume ergab sich von der Erstuntersuchung zur letzten Kontrolluntersuchung keine signifikante Veränderung ($p > 0,05$). Auch bei alleiniger Betrachtung der ersten 6 Monate war der Zuwachs nicht signifikant ($p > 0,05$) (Student t-Test).

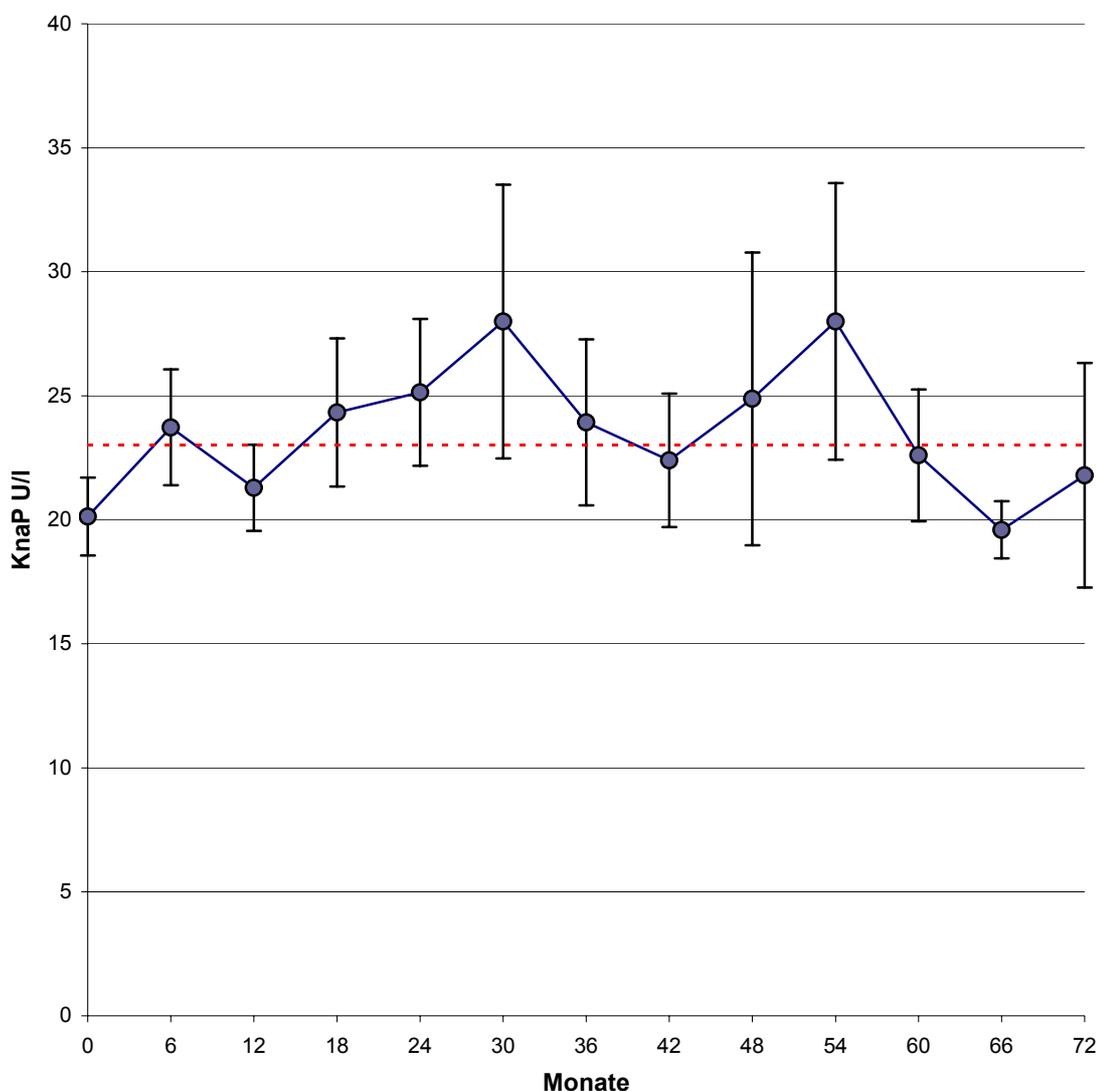


Abb. 14 Verlauf des Parameters knochenspezifische alkalische Phosphatase in der Gruppe "3er-Therapie" (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/l)

Die Abbildung 16 zeigt den Verlauf der knochenspezifische alkalische Phosphatase in der mit der 4er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃, Fluorid und Bisphosphonat, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Aufgrund der zu den späteren Messpunkten abnehmenden Fallzahlen ist der Parameter KnaP nur bis t=72 Monate dargestellt. Von den insgesamt 70 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen nur noch 8 in der Kontrollmessung nach 72 Monaten. Unter Vernachlässigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume ergab sich von der Erstuntersuchung zur letzten Kontrolluntersuchung keine signifikante Veränderung ($p > 0,05$). Auch bei alleiniger Betrachtung der ersten 6 Monate war die Veränderung der KnaP nicht signifikant ($p > 0,05$) (Student t-Test), jedoch war die Tendenz steigend.

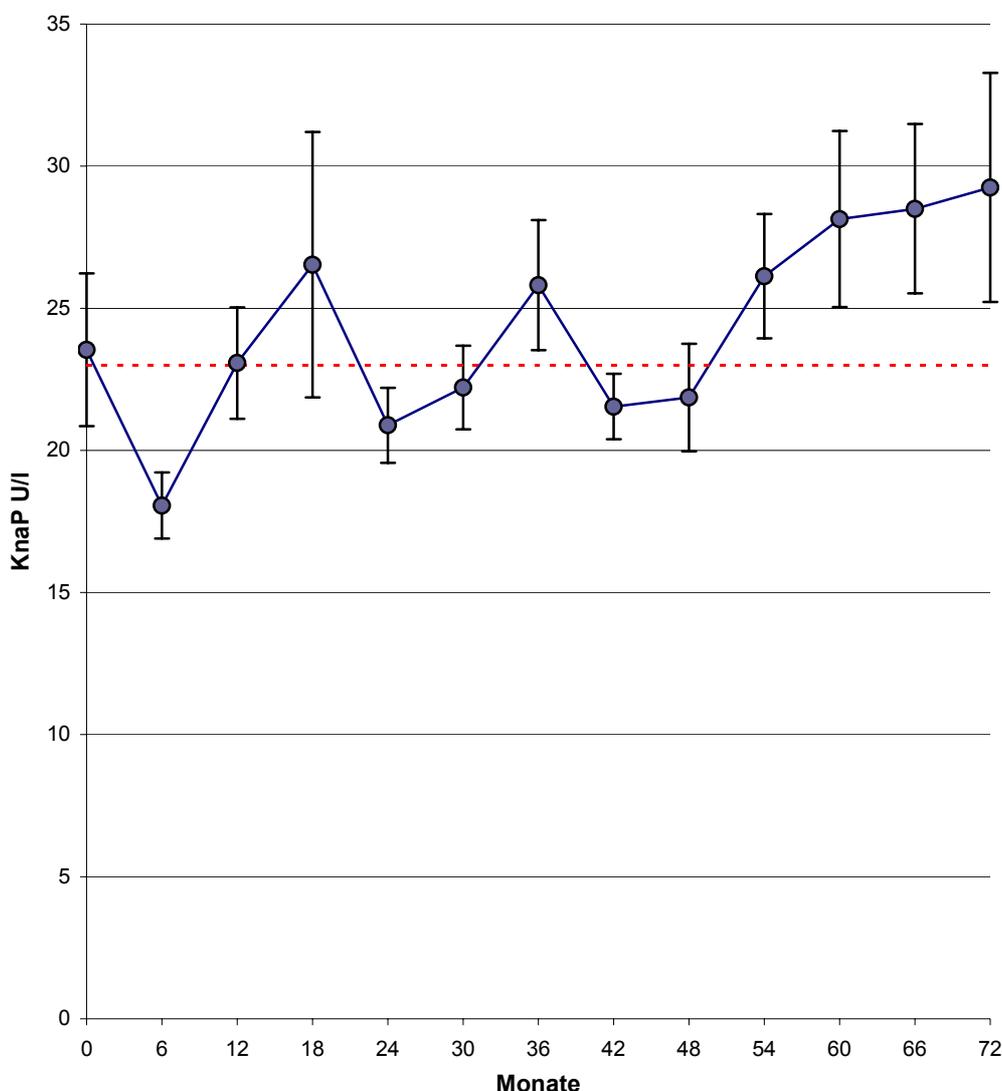


Abb. 15 Verlauf des Parameters knochenspezifische alkalische Phosphatase in der Gruppe "4er-Therapie" (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/l)

Die Abbildung 17 zeigt den Verlauf des Desoxypyridinols in der mit der Basistherapie, bestehend aus Calcium und Vitamin D₃ behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Aufgrund der zu den späteren Messpunkten abnehmenden Fallzahlen ist der Parameter DPD nur bis t=36 Monate dargestellt. Von den insgesamt 8 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen nur noch 5 in der Kontrollmessung nach 36 Monaten. Unter Vernachlässigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume ergab sich von der Erstuntersuchung zur letzten Kontrolluntersuchung keine signifikante Veränderung ($p > 0,05$). Auch bei alleiniger Betrachtung der ersten 6 Monate war die Abnahme des DPD nicht signifikant ($p > 0,05$) (Student t-Test).

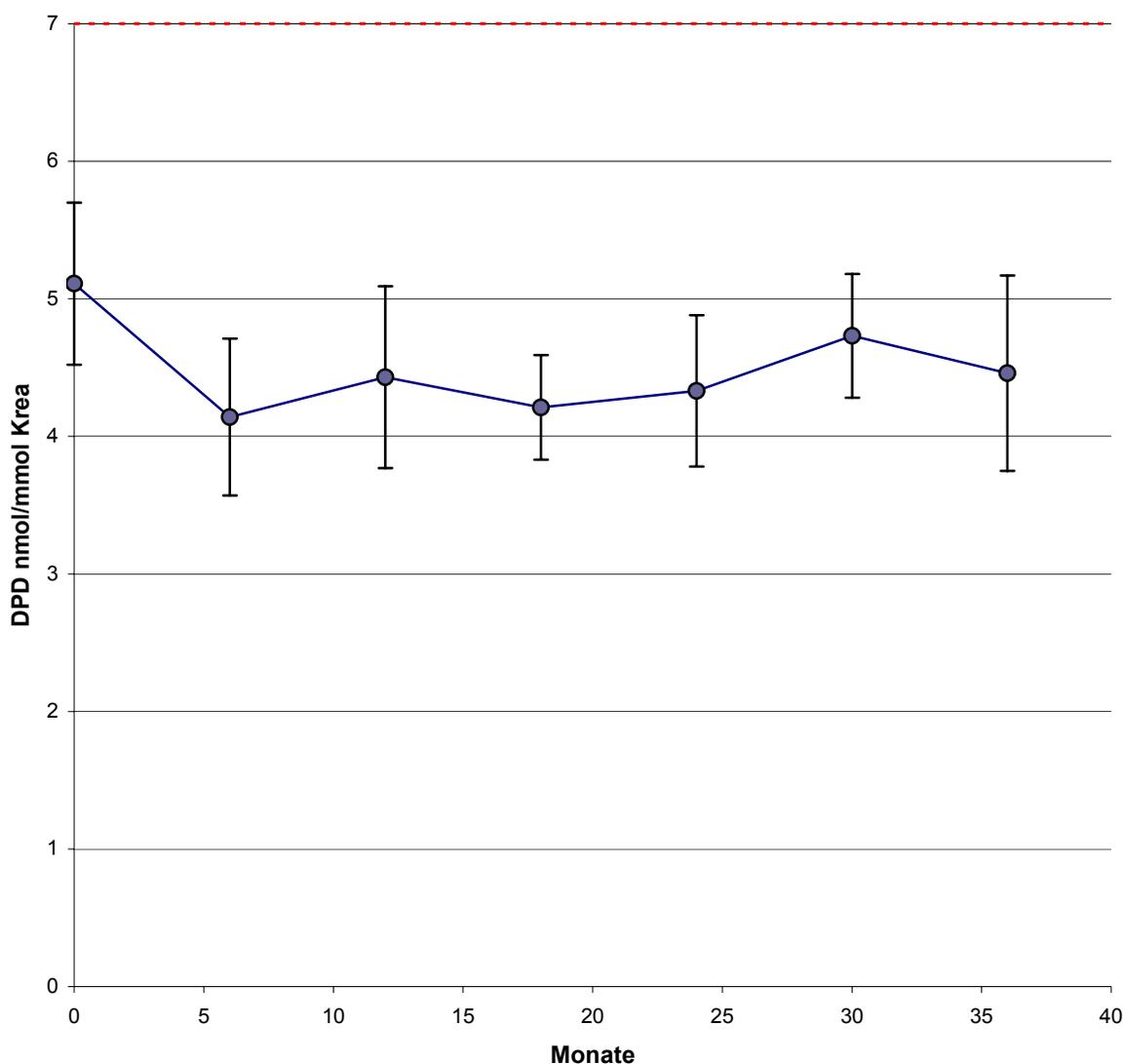


Abb. 16 Verlauf des Parameters Desoxypyridinolin in der Gruppe "Basistherapie" (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

Die Abbildung 18 zeigt den Verlauf des Desoxyypyridinolins in der mit der 3er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃ und Fluoriden, behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Aufgrund der zu den späteren Messpunkten abnehmenden Fallzahlen ist der Parameter DPD nur bis t=72 Monate dargestellt. Von den insgesamt 25 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen nur noch 5 in der Kontrollmessung nach 72 Monaten. Unter Vernachlässigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume ergab sich von der Erstuntersuchung zur letzten Kontrolluntersuchung keine signifikante Veränderung ($p > 0,05$). Betrachtet man nur die ersten 6 Monate, so war die Abnahme des DPD in diesem Zeitraum signifikant ($p < 0,05$) (Student t-Test).

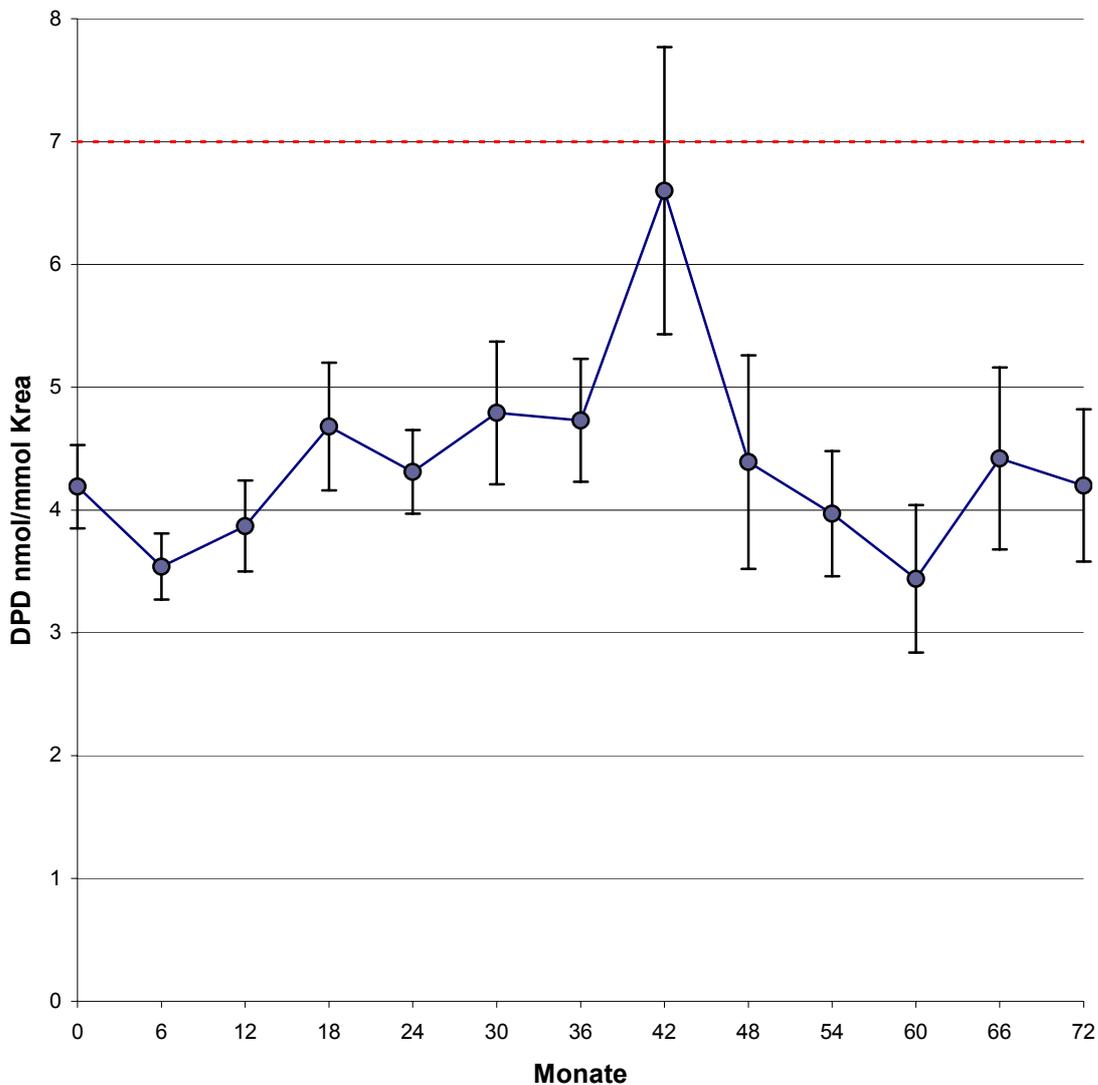


Abb. 17 Verlauf des Parameters Desoxyypyridinolin in der Gruppe "3er-Therapie" (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

Die Abbildung 19 zeigt den Verlauf des Desoxypyridinols in der mit der 4er-Kombination, bestehend aus Calcium, Vitamin D₃, Fluorid und Bisphosphonat behandelten Patientengruppe. Angegeben ist der Mittelwert (MW) \pm Standardfehler des Mittelwerts (SEM). Aufgrund der zu den späteren Messpunkten abnehmenden Fallzahlen ist der Parameter DPD nur bis t=72 Monate dargestellt. Von den insgesamt 70 dieser Gruppe zugehörigen Patienten erscheinen nur noch 8 in der Kontrollmessung nach 72 Monaten. Unter Vernachlässigung der unterschiedlich langen Beobachtungszeiträume ergab sich von der Erstuntersuchung zur letzten Kontrolluntersuchung keine signifikante Veränderung ($p > 0,05$). Auch bei alleiniger Betrachtung der ersten 6 Monate war die Abnahme des DPD nicht signifikant ($p > 0,05$) (Student t-Test).

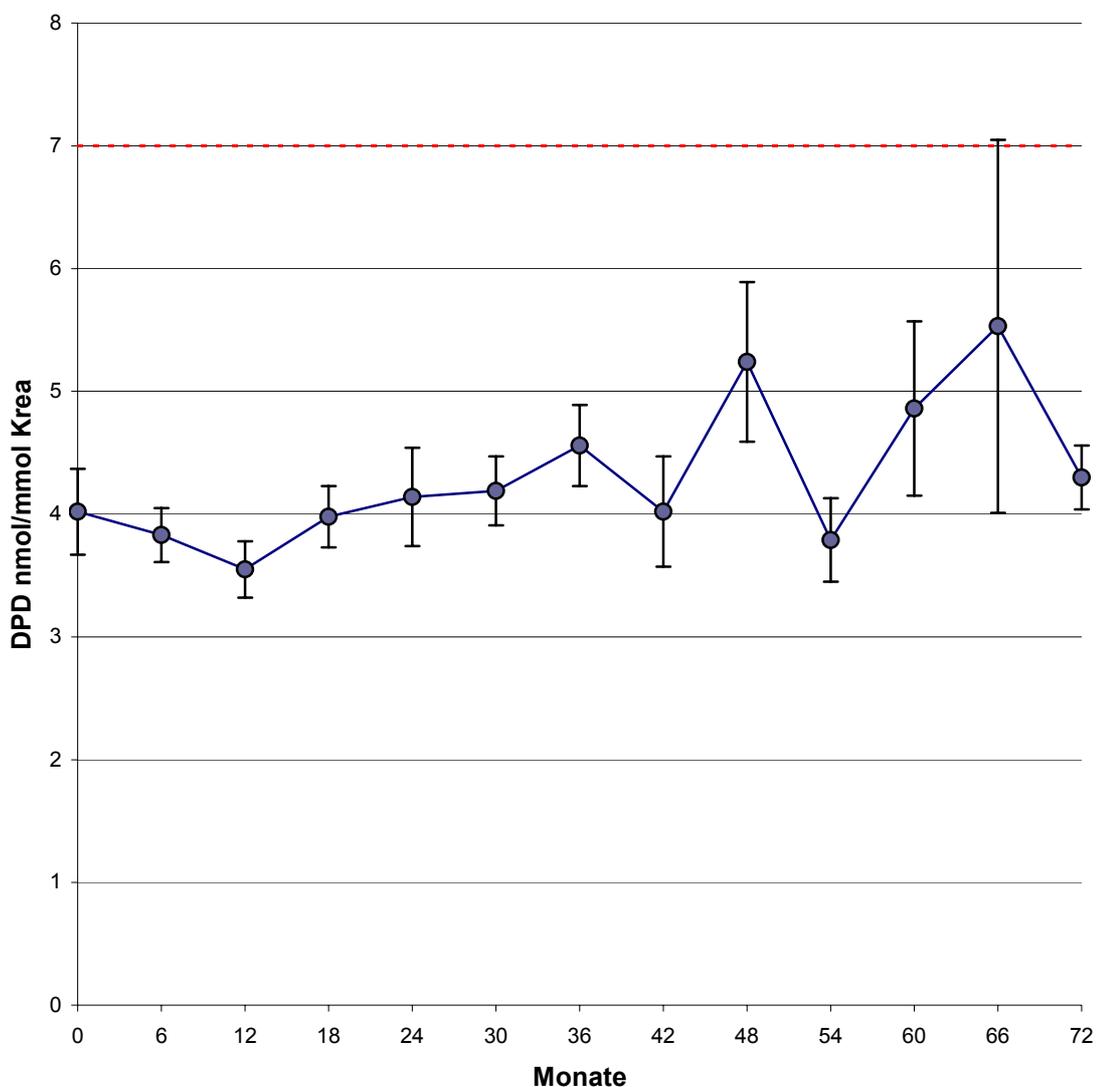


Abb. 18 Verlauf des Parameters Desoxypyridinolin in der Gruppe "4er-Therapie" (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.7 Frakturverteilung

In Tabelle 12 sind die Fallzahlen der bei Beobachtungsbeginn vorhandenen und der während des Beobachtungszeitraumes neu aufgetretenen osteoporotischen Frakturen angegeben. Dabei wird die Anzahl von Patienten mit Frakturen von der absoluten Anzahl an vorhandenen Frakturen unterschieden. Hierbei muss beachtet werden, dass manche Patienten mehr als nur einen Frakturtyp aufwiesen. So kann in Tabelle 11 ein Patient in mehreren Frakturzeilen auftauchen.

Die meisten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung diagnostizierten Frakturen lagen im Bereich der BWS (61 Frakturen bei 29 Patienten) und der LWS (49 Frakturen bei 25 Patienten). Ansonsten lagen noch 12 Rippenfrakturen bei 4 Patienten und eine Schenkelhalsfraktur vor. Somit hatten bis zum Therapiebeginn schon 41% aller Patienten eine osteoporotische Fraktur erfahren.

Bei insgesamt 4 Patienten traten zusammen 9 neue Frakturen auf. Dies waren ein Patient mit einer Schenkelhalsfraktur, ein Patient mit einer Unterarmfraktur, ein Patient mit 2 BWK-Frakturen und ein Patient mit 2 BWK- und 3 LWK-Frakturen, wobei nur einer von ihnen zum Untersuchungsbeginn noch frakturfrei war. Alle diese Patienten gehören zu der Gruppe "4er-Therapie. Aufgrund der geringen Patientenzahlen lassen sich hieraus jedoch keine statistischen Aussagen über eine Risikozunahme oder -reduktion in den einzelnen Therapiegruppen machen.

Tab. 11 Prävalenz osteoporotischer Frakturen bei Erstuntersuchung und Inzidenz neuer osteoporotischer Frakturen während des Beobachtungszeitraums (absolute Frakturen /Anzahl Patienten mit Frakturen (%))

	Basistherapie	3er-Therapie	4er-Therapie	alle Gruppen
BWK EU	8 / 1 (12,5)	6 / 5 (20,0)	47 / 23 (32,9)	61 / 29 (28,2)
neu	0 / 0	0 / 0	4 / 2 (2,9)	4 / 2 (1,9)
LWK EU	0 / 0	5 / 4 (16,0)	41 / 21 (30,0)	49 / 25 (24,3)
neu	0 / 0	0 / 0	3 / 1 (1,4)	3 / 1 (1,0)
Schenkelhals EU	0 / 0	0 / 0	1 / 1 (1,4)	1 / 1 (1,0)
neu	0 / 0	0 / 0	1 / 1 (1,4)	1 / 1 (1,0)
Radius EU	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
neu	0 / 0	0 / 0	1 / 1 (1,4)	1 / 1 (1,0)
Rippen EU	0 / 0	5 / 1 (4,0)	12 / 4 (5,7)	17 / 5 (4,9)
neu	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
alle Frakturen EU	8 / 1 (12,5)	16 / 8 (32,0)	101 / 33 (47,1)	125 / 42 (40,8)
neu	0 / 0	0 / 0	9 / 4 (5,7)	9 / 4 (3,9)

4.8 Körpergröße

Wie schon in Tabelle 8 angegeben betrug die mittlere Körpergröße bei der Erstuntersuchung $173,36 \pm 7,13$ cm (MW \pm SD) und die maximale erinnerbare Körpergröße $175,38 \pm 6,62$ cm (MW \pm SD). Dies bedeutet eine mittlere Reduktion der Körpergröße um $1,96 \pm 2,41$ cm (MW \pm SD). Nach Anwendung des gepaarten Student t-Tests stellt sich die Veränderung der Größe als höchst signifikant heraus ($p < 0,0001$).

Die Veränderungen der Körpergröße unter den einzelnen Therapien sind in Abbildung 20 dargestellt. Für die Gruppen "Basistherapie" und "3er-Therapie" ergab sich ein weiterer Größenverlust von $-0,06 \pm 0,2$ cm bzw. $-0,27 \pm 0,13$ cm (MW \pm SEM), wobei jedoch nur der Größenverlust in der Gruppe "3er-Therapie" leicht signifikant war ($p < 0,05$) (gepaarter Student t-Test). Bei der Gruppe "4er-Therapie" ergab sich ein leichter Größengewinn von $0,03 \pm 0,301$ cm (MW \pm SEM) der jedoch nicht signifikant war (gepaarter Student t-Test).

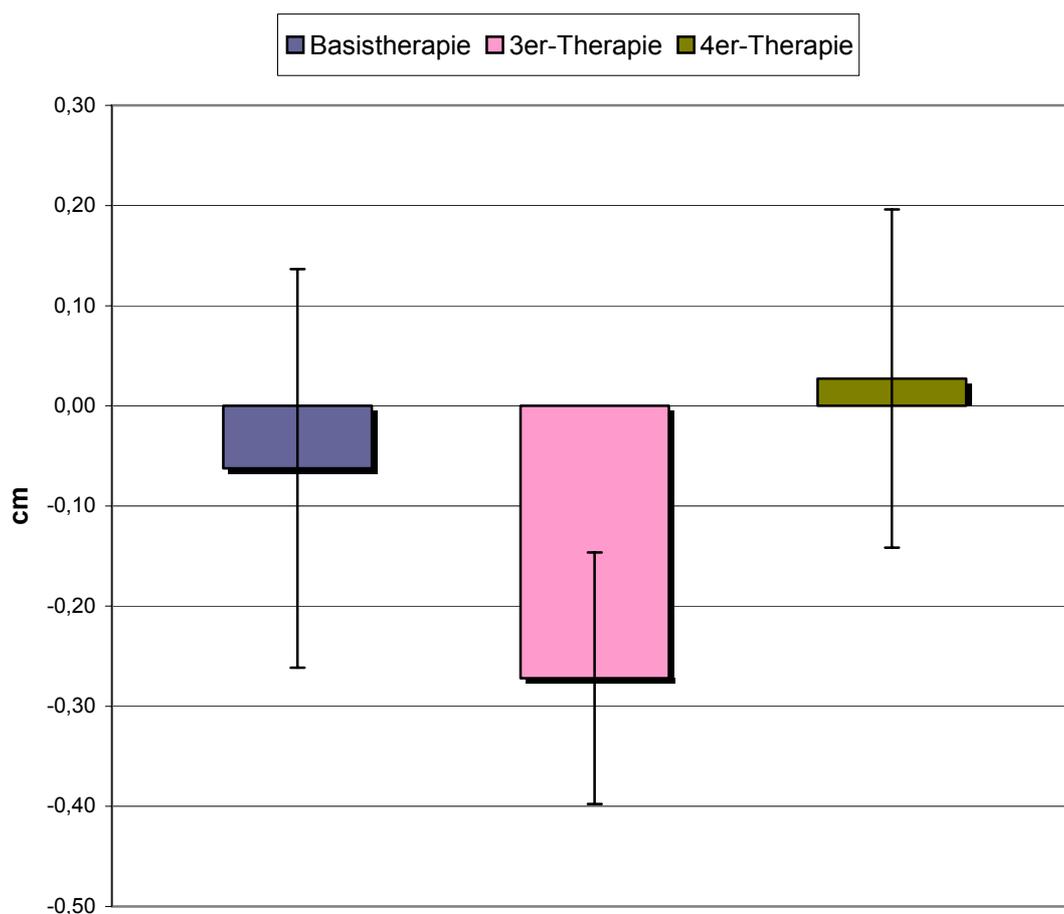


Abb. 19 Veränderung der Körpergröße der einzelnen Therapiegruppen in cm

4.9 Einzelbeispiele

Um darzustellen wie unterschiedlich und teilweise auch von der Erwartung abweichend die Therapieverläufe bei einzelnen Patienten sein können, sind im Folgenden verschiedene Einzelbeispiele aufgeführt. Auf diese Patienten soll etwas genauer eingegangen und der Verlauf ihrer Therapie diskutiert werden. Dabei wurden Patienten ausgewählt, die verschiedene Kombinationen von eingeleiteter Therapie, Verlauf der Knochenbauparameter und Knochendichtezuwachs oder –abnahme aufweisen.

4.9.1 Patient 94

Therapie: 3er-Kombination

Labor: KnaP und DPD steigen parallel an

Knochendichte: Zunahme um 3,7%/a

Bei Patient 94 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 66 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 40,89 g(HA) und einer Knochendichte von 0,891 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score von -2,91 und einem Z-Score von -2,19. Bis zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung hatte der Patient schon eine BWK- und eine LWK-Fraktur erlitten. Der bis dahin aufgetretene Größenverlust betrug 6 cm und der Patient war bei Beginn der Behandlung 177 cm groß. Die Laborparameter mit einer KnaP von 29 IU/l und einem DPD von 4,4 nmol/mmol Krea wiesen auf eine leicht erhöhte Osteoblastenaktivität und eine im Normbereich liegende Knochenresorption hin. Anhand dieser Laborparameter wurde eine osteoblasteninduktive 3er-Therapie mit täglich 1000 mg Calcium, 1000 IE Vitamin D₃ und 22,6 mg Fluorid eingeleitet, welche über 49 Monate fortgeführt wurde.

In Abb. 21 ist der Verlauf der körperlichen Aktivität dargestellt. Es wird deutlich, dass Patient 94 größtenteils keine regelmäßige Osteoporosegymnastik durchführte und auch sonst die körperliche Aktivität nicht wie empfohlen erhöhte.

Es trat ein weiterer Körpergrößenverlust von 2 cm auf, es kam aber zu keinen weiteren Frakturen.

Die Abbildungen 22 und 23 zeigen die Zunahme von BMC und BMD von anfangs 40,89 g(HA), bzw. 0,891 g(HA)/cm², auf 47,09 g(HA), bzw. 1,026 g(HA)/cm², nach 49 Monaten. Zwischenzeitlich (nach 37 Monaten) lagen BMC und BMD sogar bei 52,62 g(HA), bzw. 1,174 g(HA)/cm², nahmen dann aber wieder ein wenig ab. Insgesamt nahmen BMC und BMD um 15,2% zu, was einer Zunahme von 3,7% pro Jahr entspricht.

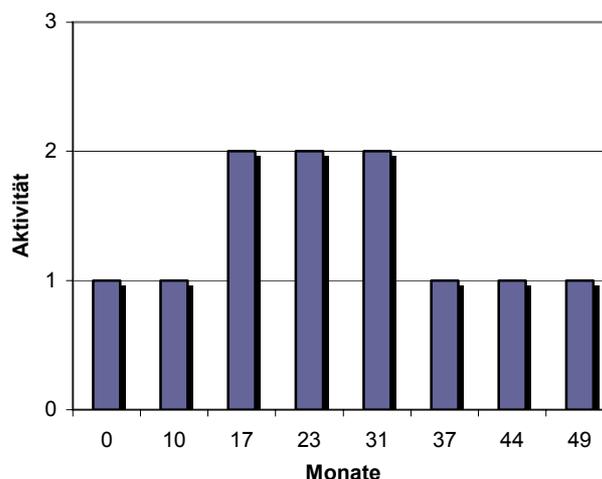


Abb. 20 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 94, (1=gering, 2=mittel, 3=hoch)

Die beiden Knochenbauparameter, dargestellt in Abb. 24 und 25, verliefen zunächst nahezu parallel mit einem leichten Abfall innerhalb der ersten 10 Monate und einem darauffolgenden starken Anstieg, was für eine intensive Aktivierung des Knochenbaus durch das Fluorid spricht. Hierbei scheint es zu einem Netto-Überwiegen des osteoblastären Aufbaus zu kommen, da in diesem Zeitraum die Knochendichte zunahm. Nach 37 Monaten kam es jedoch zu einem starken Abfall der KnaP, während sich das DPD weiterhin oberhalb des Referenzbereiches, und somit im High-Turnover-Bereich hielt. Der Knochenaufbau war also plötzlich wieder vermindert, während der Knochenabbau weiterhin stark aktiviert blieb. Dies ist wahrscheinlich die Erklärung für den parallel hierzu eingetretenen, erneuten Knochendichteverlust, während der plötzliche Abfall der KnaP ungeklärt bleibt, schließlich lag sie bei der nächsten Kontrolle wieder im alten hohen Bereich. Eine weitere Ursache für den Knochendichteverlust am Ende des Beobachtungszeitraumes könnte auch die nicht mehr durchgeführte Osteoporosegymnastik und Aktivitätssteigerung sein.

Zuletzt lag der T-Score der Knochendichtemessung bei $-1,78$.

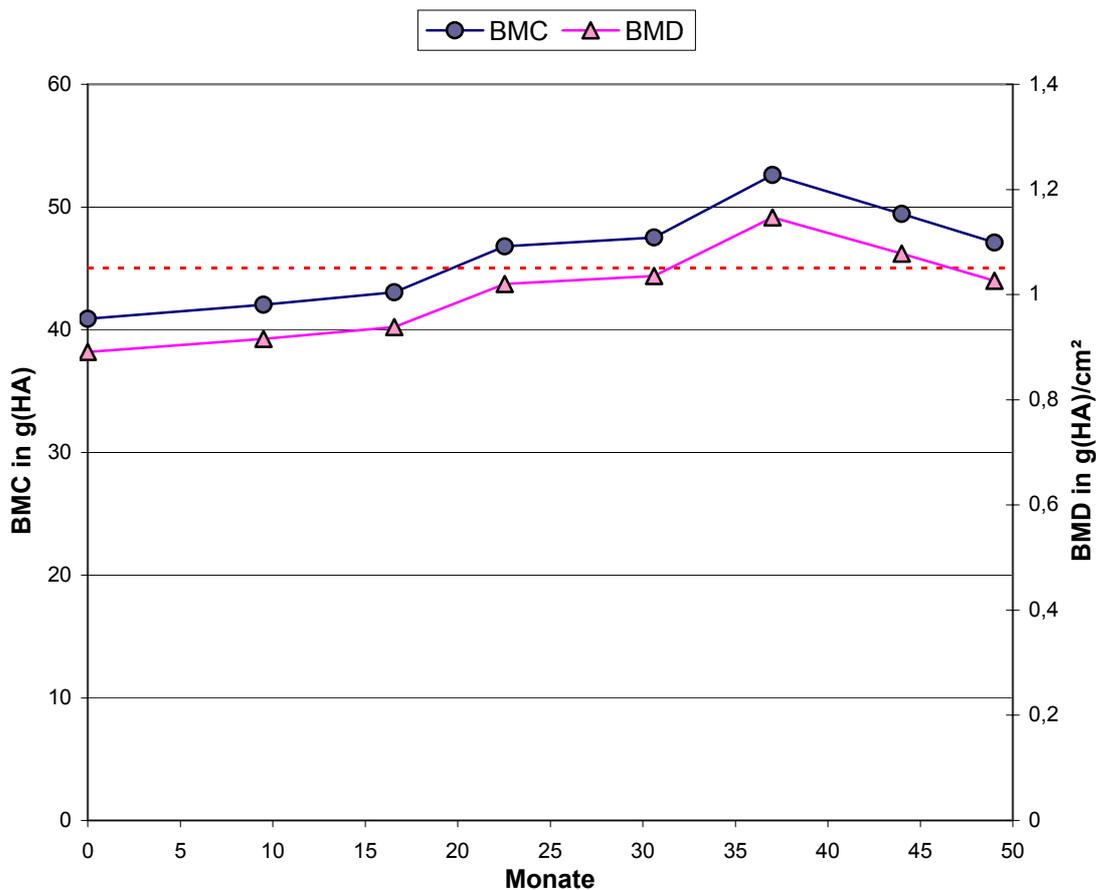


Abb. 21 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 94 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

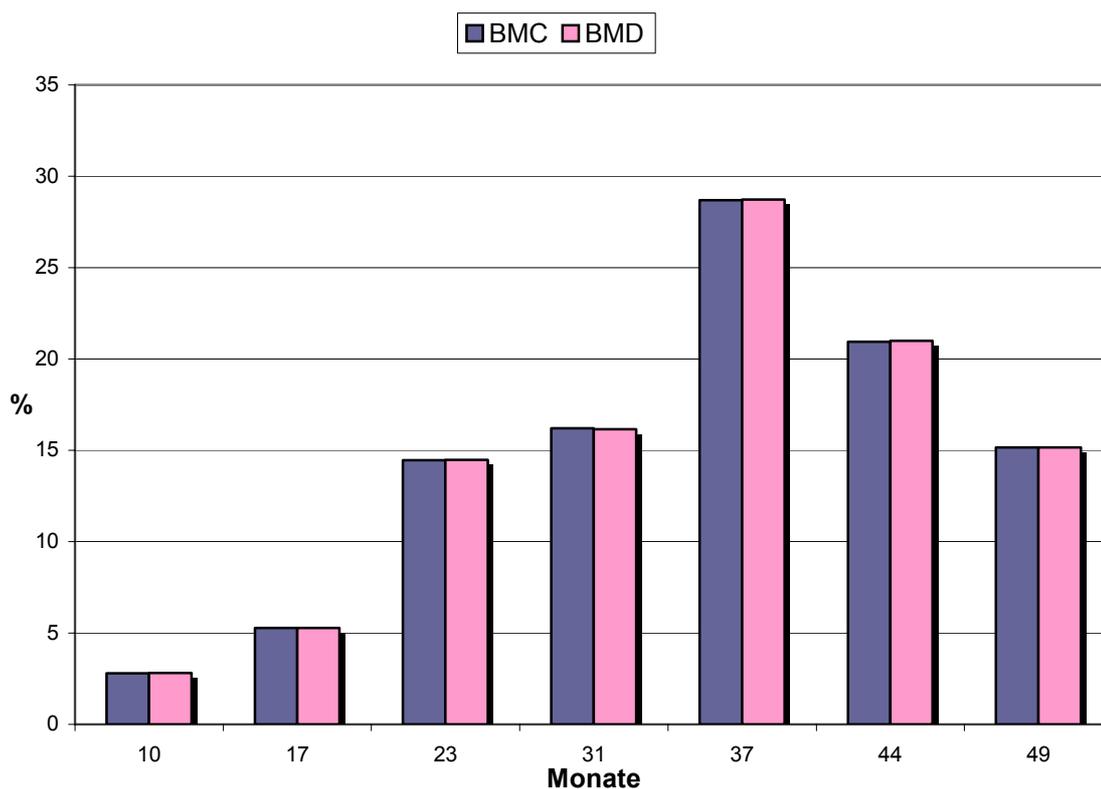


Abb. 22 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 94

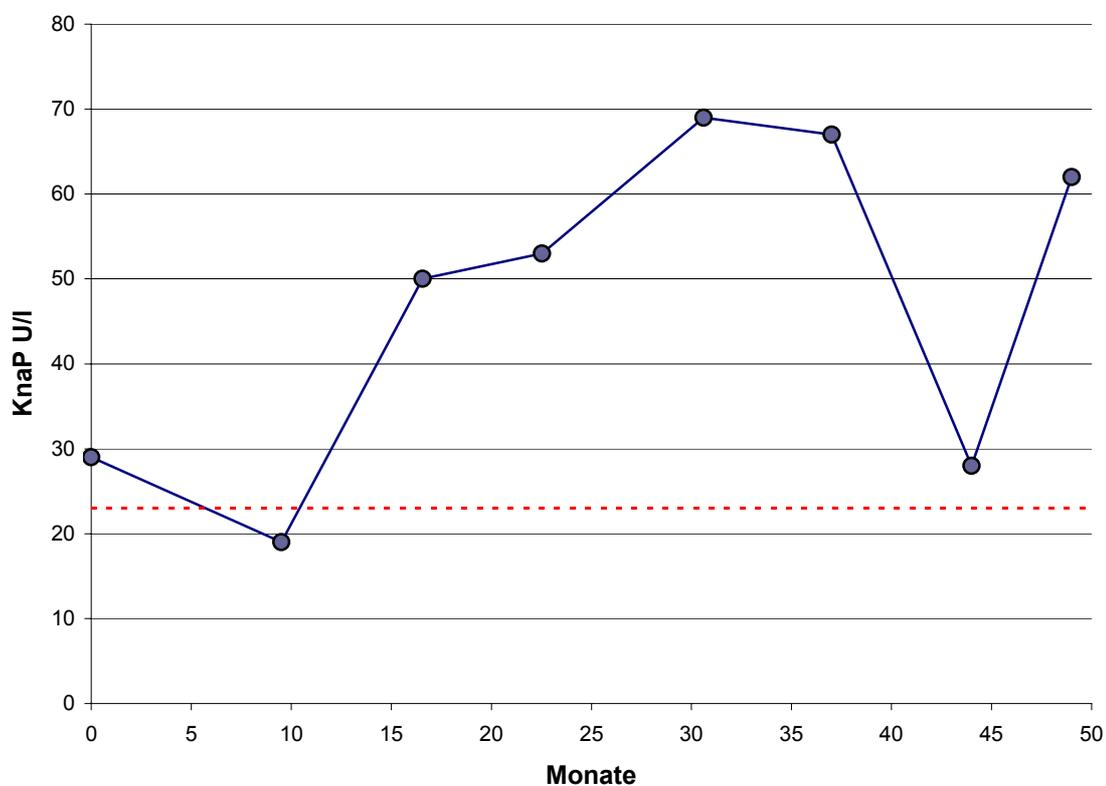


Abb. 23 Verlauf der KnaP in U/I bei Pat. 94 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/I)

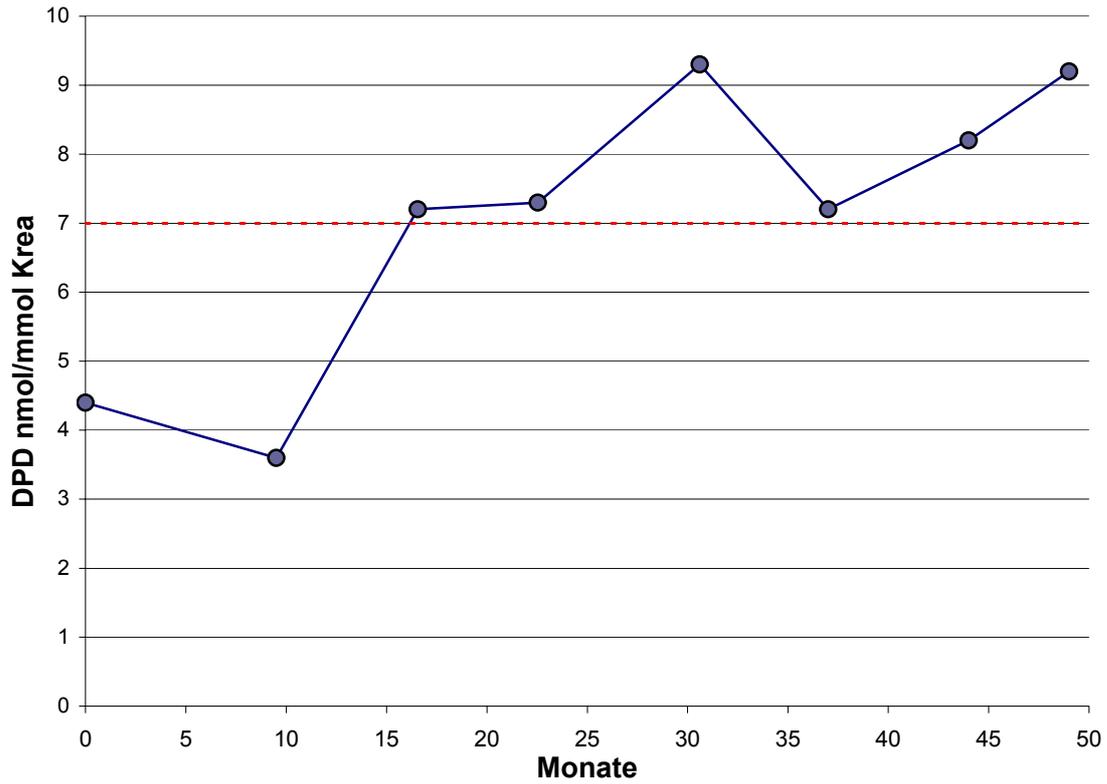


Abb. 24 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 94 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.2 Patient 10

Therapie: erst 3er-, dann 4er-Kombination

Labor: KnaP steigt an, DPD fällt ab

Knochendichte: Zunahme um 7,3%/a

Bei Patient 10 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 73 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 33,5 g(HA) und einer Knochendichte von 0,851 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score von -3,24 und einem Z-Score von -2,26. Bis zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung hatte der Patient schon drei BWK- und zwei LWK-Frakturen erlitten. Der bis dahin aufgetretene Größenverlust betrug 3 cm und der Patient war bei Beginn der Behandlung 167 cm groß.

In Abbildung 26 ist der Verlauf der körperlichen Aktivität dargestellt. Demnach hat Patient 10 bis auf in den ersten 7 Monaten mindestens 5 mal wöchentlich eine Osteoporosegymnastik und zusätzlich andere Aktivitäten wie Schwimmen oder Fahrradfahren an 3 Tagen in der Woche durchgeführt.

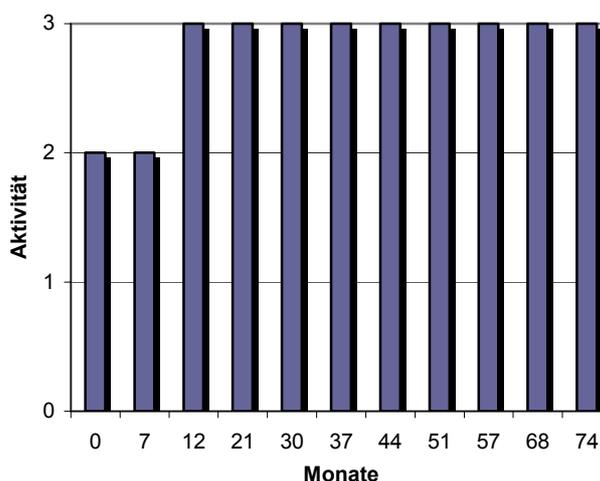


Abb. 25 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 10, (1=gering, 2=mittel, 3=hoch)

Bei der Erstuntersuchung präsentierte Patient 10 sich mit einer KnaP

von 11 U/l und einem DPD von 7,5 nmol/mmol Krea, was auf eine High-Turnover-Phase vor allem mit einer verstärkten Knochenresorption hinwies. Dennoch wurde der Patient auf eigenen Wunsch zunächst lediglich mit einer 3er-Therapie, bestehend aus 1000 mg Calcium, 1000 IE Vitamin D₃ und 40 mg Fluorid, behandelt.

Nach 7 Monaten zeigten sich sowohl KnaP als auch DPD erhöht (Abb. 29 und 30), während die Knochendichte unverändert war (Abb. 27 und 28). Daraufhin wurden zur Bremsung des Knochenabbaus zusätzlich 400 mg Etidronat verabreicht. Der Erfolg dieser 4er-Kombination spiegelt sich sowohl in den Laborparametern als auch in den Knochendichtewerten wider. Bereits nach den nächsten 5 Monaten zeigte sich ein wesentlicher Anstieg von BMC und BMD um über 20%, während das DPD in den unteren Normbereich abgefallen war. Die KnaP stieg weiterhin leicht an. Insgesamt steigerten

sich BMC und BMD von anfangs 33,5 g(HA), bzw. 0,851 g(HA)/cm², auf 48,38 g(HA), bzw. 1,232 g(HA)/cm², nach 74 Monaten. Dies ist ein Zuwachs von 44,4%, bzw. 44,8%, was einer jährlichen Zunahme von 7,2%, bzw. 7,3%, entspricht. Der T-Score verbesserte sich vom anfänglichen Wert von -3,24 auf -0,06.

Es traten keine weiteren Frakturen auf und es wurde kein zusätzlicher Größenverlust beobachtet.

Somit reichte auch in diesem Fall eine alleinige Aktivierung der Osteoblasten nicht aus um neuen Knochen aufzubauen. Zuerst musste die erhöhte Knochenresorption der Osteoklasten abgebremst werden, damit die stimulierten Osteoblasten vermehrt Knochen aufbauen können. Dies wurde wiederum durch eine intensive Osteoporosegymnastik und verstärkte körperliche Aktivität unterstützt.

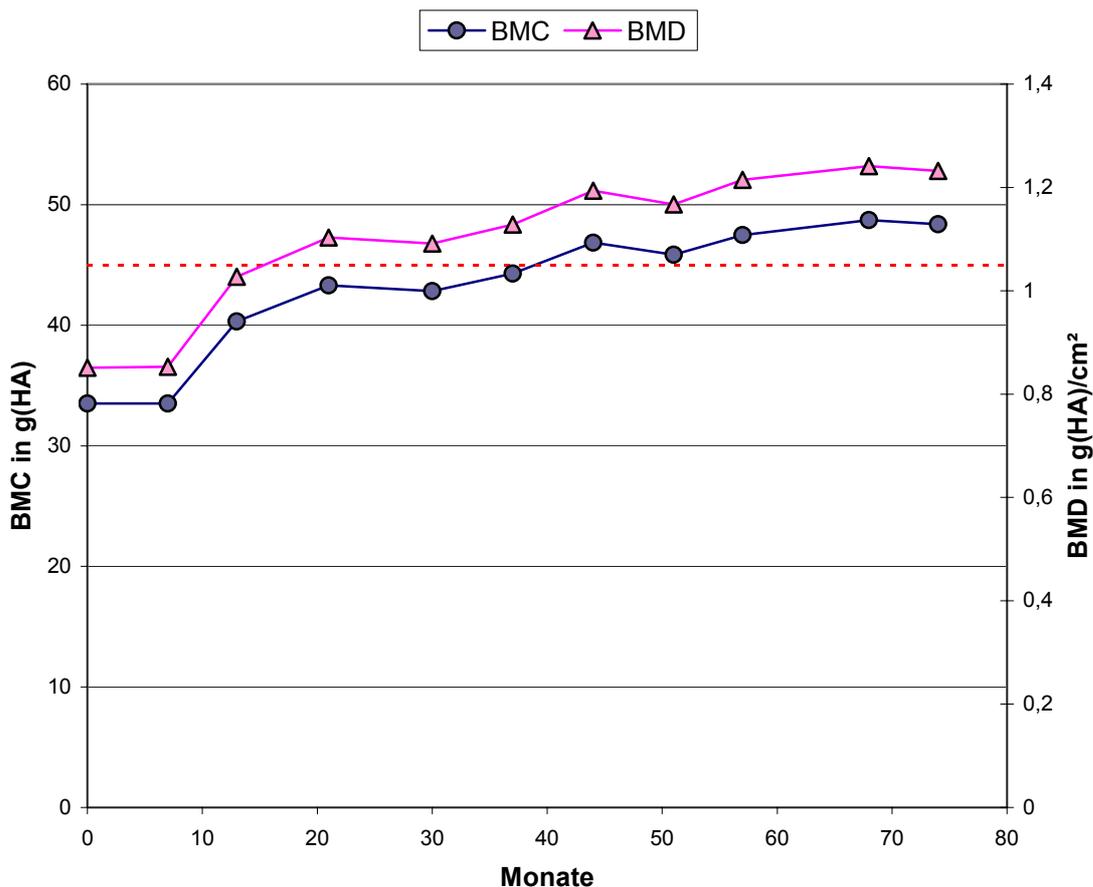


Abb. 26 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 10 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

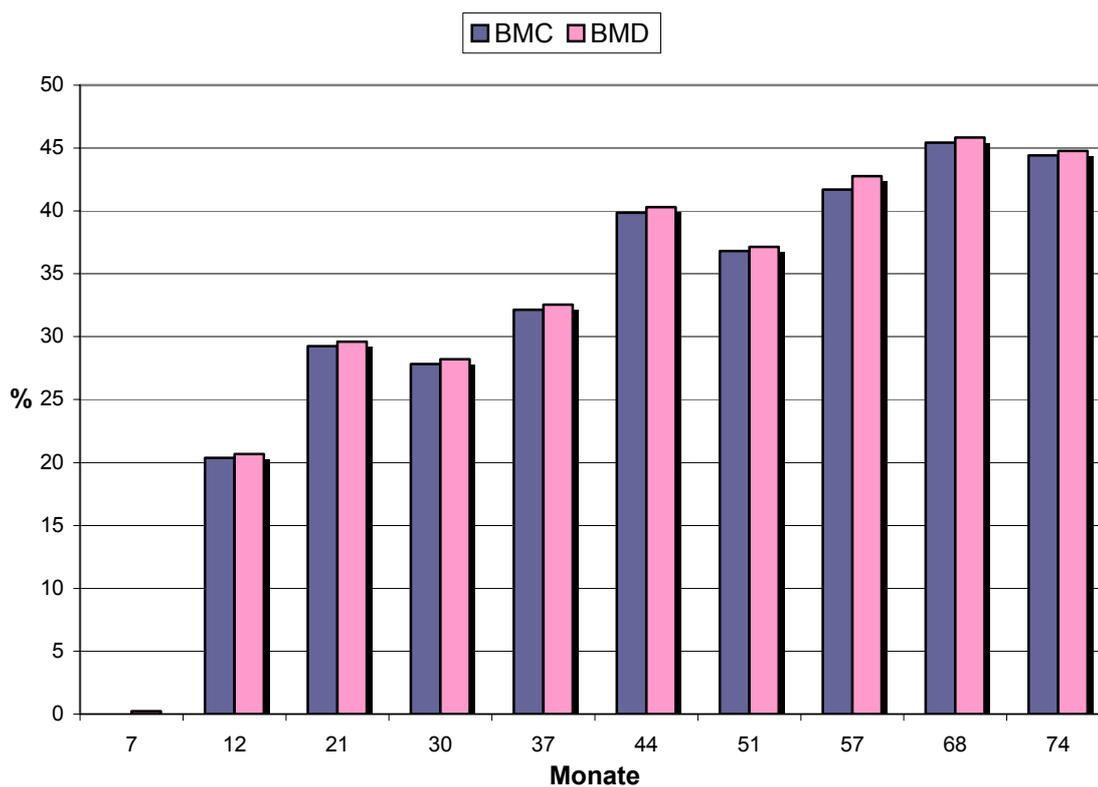


Abb. 27 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 10

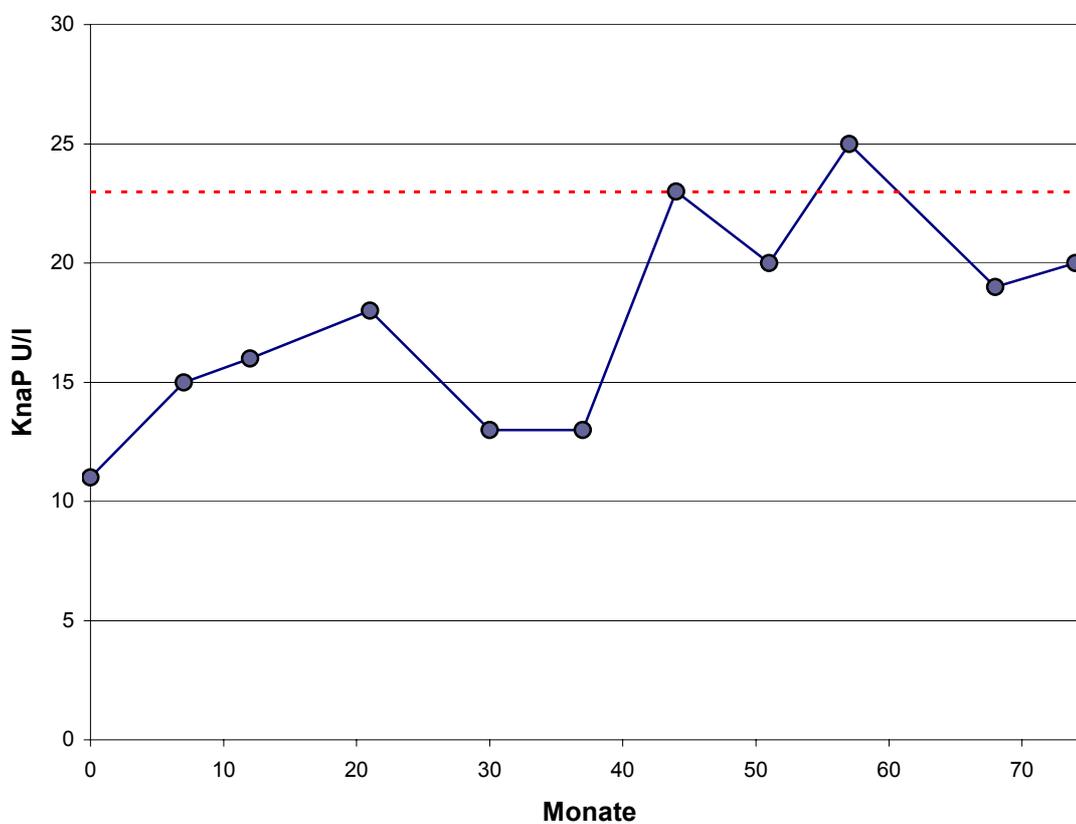


Abb. 28 Verlauf der KnaP in U/l bei Pat. 10 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/l)

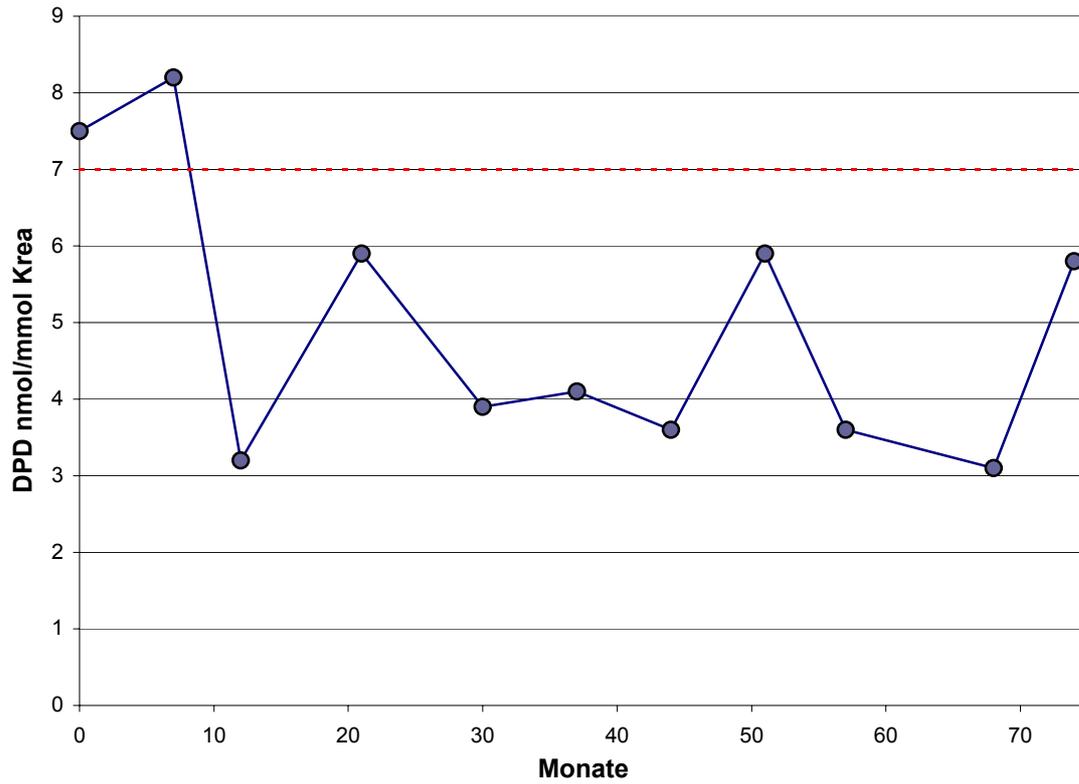


Abb. 29 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 10 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.3 Patient 103

Therapie: 4er-Kombination

Labor: KnaP steigt an, DPD fällt ab

Knochendichte: Zunahme um 10,2%/a

Bei Patient 103 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 67 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 39,85 g(HA) und einer Knochendichte von 0,965 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score -2,29 und einem Z-Score -1,36. Laut WHO-Definition ist dies zwar noch eine Osteopenie, jedoch liegt der Knochenmassewert unterhalb der von uns ermittelten Frakturrisikogrenze von 45 g/HA. Zudem hatte der 156 cm große Patient bei Behandlungsbeginn bereits 9 cm seiner maximalen Körpergröße verloren und es war schon zu vier LWK -Frakturen gekommen.

Aufgrund der bei Beginn bestehenden High-Turnover-Phase (DPD= 8,2 nmol/mmol Krea) wurde eine 4er-Therapie mit täglich durchschnittlich 1200 mg Calcium, 1000 IE Vitamin D₃, 22,6 mg Fluorid und 10 mg Alendronat eingeleitet.

In Abbildung 31 ist der Verlauf der körperlichen Aktivität dargestellt. Demnach erhöhte Patient 103 zwar seine körperliche Aktivität und führte eine Osteoporosegymnastik durch, jedoch tat er dies bis zum 24. Monat nur in mittlerem Maße.

Als Reaktion auf die knocheninduktive Fluoridtherapie zeigte sich ein Anstieg der KnaP (Abb. 34)

von 14 U/l auf 21 U/l innerhalb der ersten 9 Monate. Auch im weiteren Verlauf stieg die KnaP stetig an. Umgekehrt verhielt es sich mit dem DPD (Abb. 35), welches als Reaktion auf die osteoklastenhemmende Bisphosphonattherapie von 8,2 nmol/mmol Krea in den unteren Referenzbereich abfiel um sich bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes bei Werten um 2,5 nmol/mmol Krea einzupendeln. Die Laborparameter sprachen also für die erwünschte Osteoblastenaktivierung und Osteoklastenhemmung.

Als Resultat stiegen BMC und BMD, dargestellt in Abb. 32 und 33, von anfangs 39,85 g(HA), bzw. 0,965 g(HA)/cm², auf 47,97 g(HA), bzw. 1,161 g(HA)/cm², nach 24 Mona-

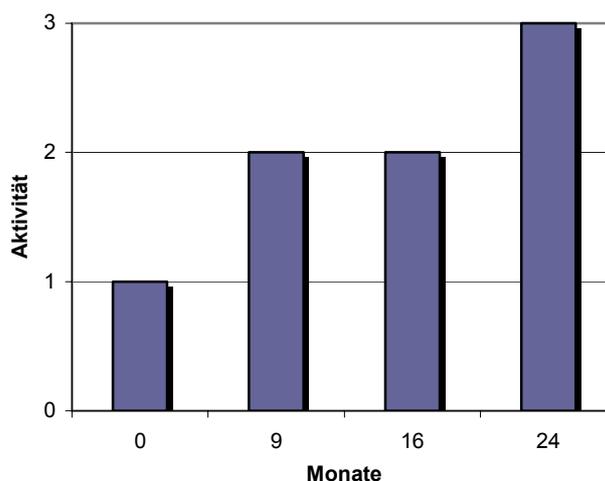


Abb. 30 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 103, (1=gering, 2=mittel, 3=hoch)

ten an. Dies ist ein Zuwachs von 20,4%, bzw. 20,3%, was einer jährlichen Zunahme von 10,2% entspricht.

In diesem Fall verlief die Therapie also genau nach Plan mit einer anhand der Laborparameter ablesbaren Erhöhung der vorerst zu niedrigen Osteoblastenaktivität und einer Hemmung der zu starken Osteoklastenaktivität. Das Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels wurde also zugunsten der Osteoblasten verschoben, was in einer Zunahme von Knochenmasse und -dichte resultierte. Der T-Score stieg auf -2,29 einen Wert von -0,66. So trat zwar ein weiterer Körpergrößenverlust von 1 cm auf, es kam aber zu keinen weiteren Frakturen.

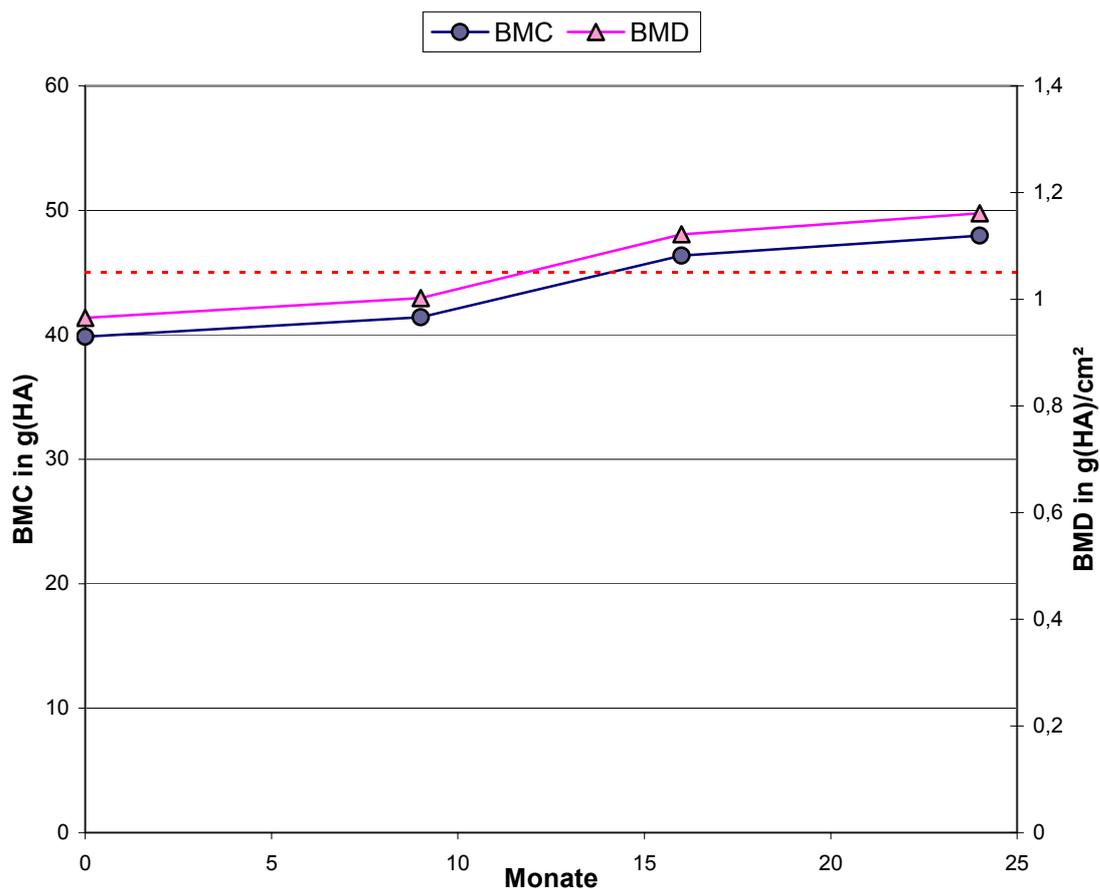


Abb. 31 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 103 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

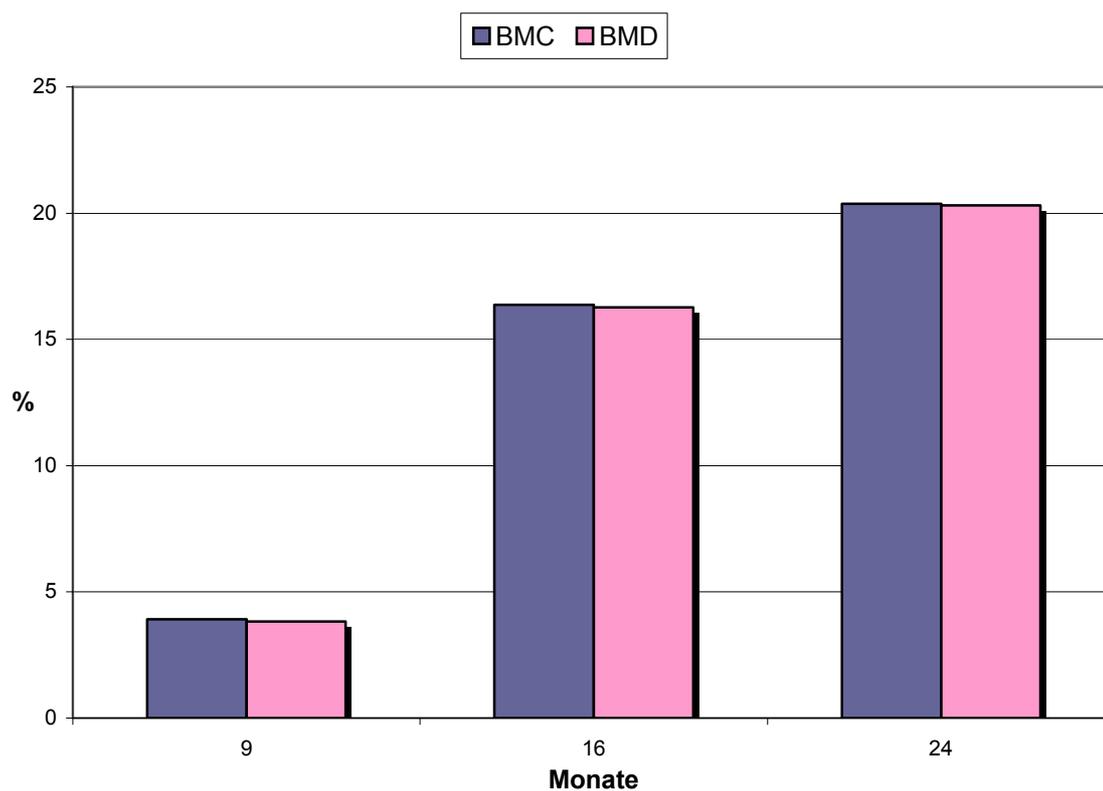


Abb. 32 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 103

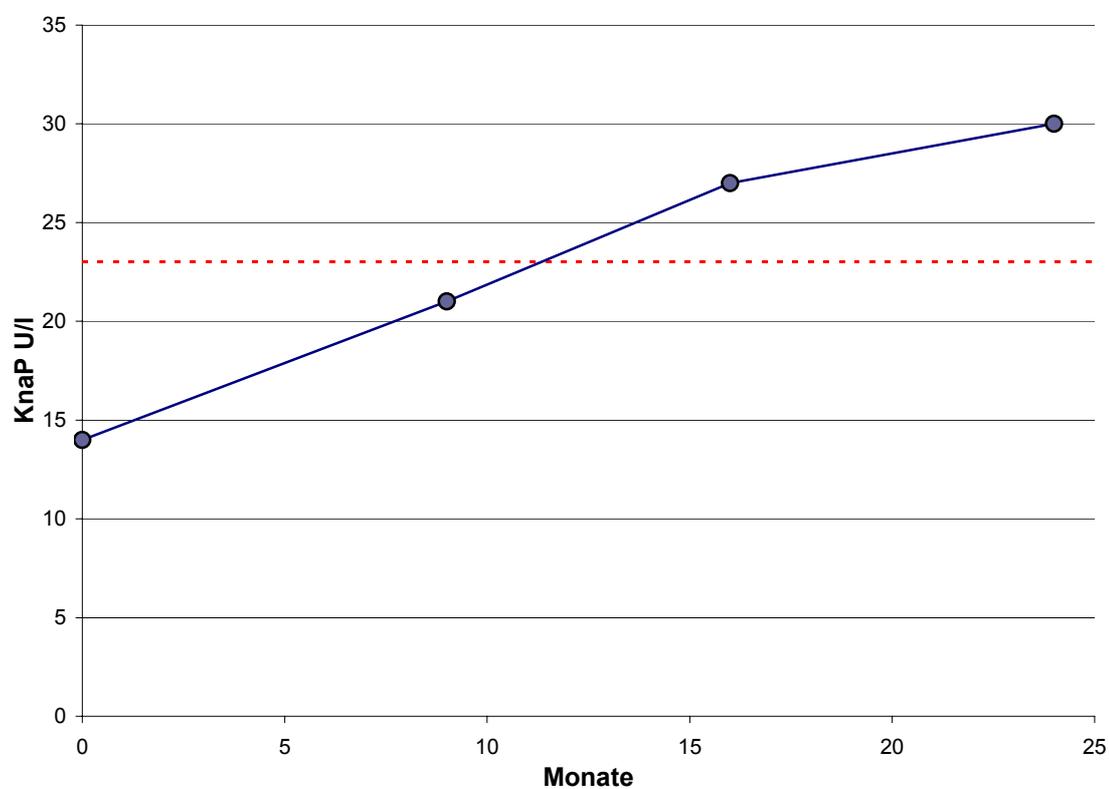


Abb. 33 Verlauf der KnaP in U/l bei Pat. 103 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/l)

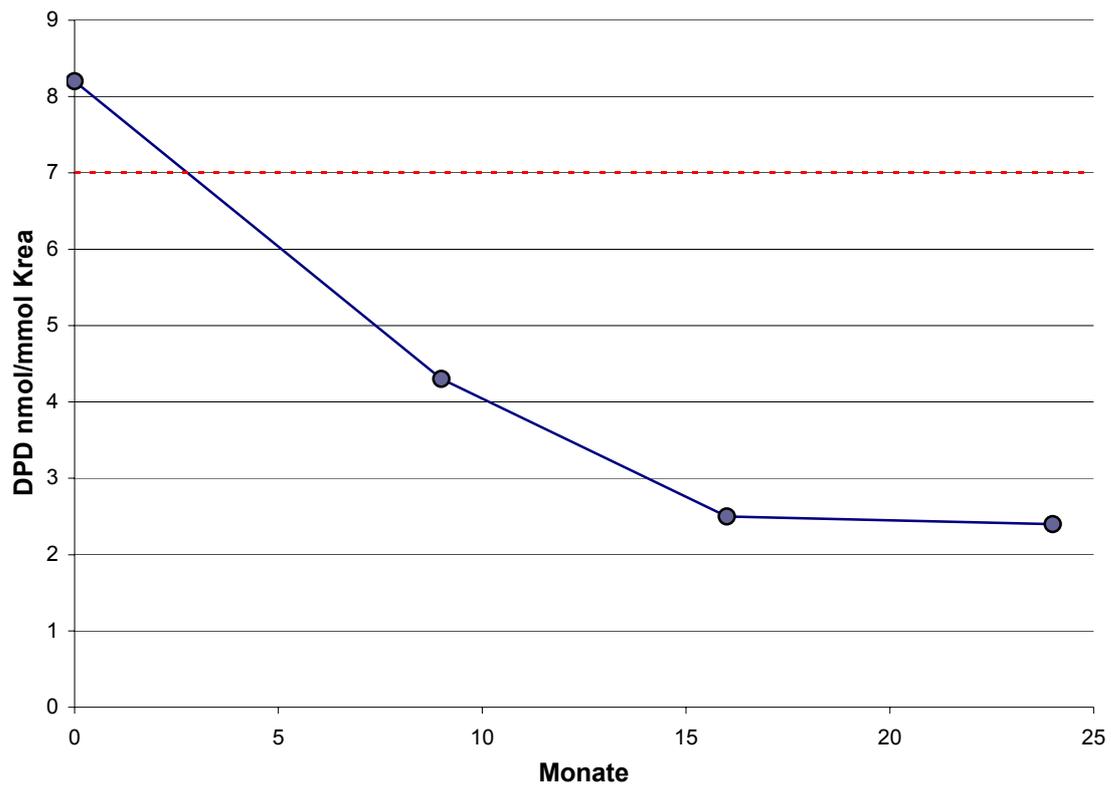


Abb. 34 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 103 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.4 Patient 26

Therapie: 4er-Kombination ohne Calcium

Labor: KnaP und DPD stark erhöht, fallen unter Therapie ab

Knochendichte: Zunahme um 6,7%/a bei hoher Ausgangsknochendichte

Bei Patient 26 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 58 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 57,02 g(HA) und einer Knochendichte von 1,127 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score von -0,95 und einem Z-Score von -0,36, also Werten, die an sich nicht behandlungsbedürftig sind. Allerdings befand sich der Patient in einem Zustand extrem erhöhten Knochenumbaus (KnaP= 74 IU/l, DPD= 22 nmol/mmol Krea), was mit einem baldigen weiteren Knochenmasseverlust im Rahmen einer High-Turnover-Osteoporose rechnen ließ. Außerdem waren zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung bereits eine BWK-Fraktur und vier LWK-Frakturen aufgetreten. Der Patient war bei Beginn der Behandlung 170 cm groß und hatte schon einen Größenverlust von 2 cm erfahren.

Um den stark beschleunigten Knochenumbau abzubremsen wurde Patient 26 über 38 Monate mit einer 4er-Therapie ohne Calcium behandelt. Diese bestand aus täglich 500 IE Vitamin D₃, 22,6 mg Fluorid und 400 mg Etidronat. Calcium wurde aufgrund der im oberen Referenzbereich liegenden Calciumausscheidung im 24h-Urin (9,85 mmol bei Erstuntersuchung) nicht verabreicht.

In Abbildung 36 ist die körperliche Aktivität von Patient 26 dargestellt. Demnach gelang es dem Patienten während des Großteils der Beobachtungszeitraumes 5 mal wöchentlich eine Osteoporosegymnastik durchzuführen und die allgemeine Aktivität erhöht zu halten.

Als Reaktion auf die 4er-Therapie fiel die KnaP (Abb. 39) zwar ab, hielt

sich aber fast während des gesamten Beobachtungszeitraumes oberhalb des Referenzbereiches, was auf eine weiterhin erhöhte osteoblastäre Aktivität schließen lässt. Ähnlich verhielt es sich mit dem DPD (Abb. 40), welches zwar abfiel, aber immer in der

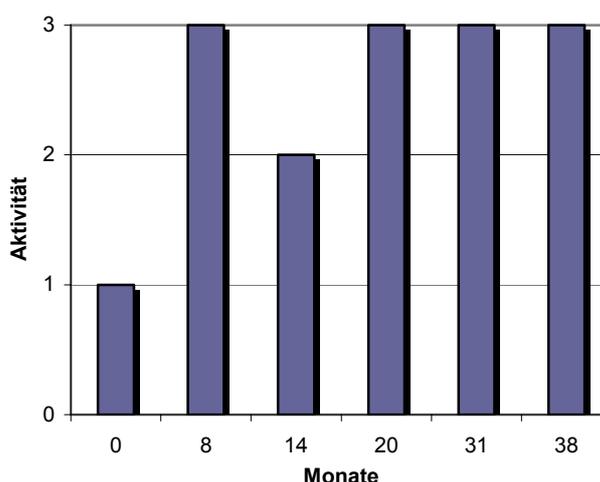


Abb. 35 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 26, (1 = gering, 2 = mittel, 3 = hoch)

Nähe des oberen Referenzbereiches oder darüber blieb. Der beschleunigte osteoklastäre Knochenabbau wurde also durch den Einsatz des Bisphosphonats gebremst, während der ebenfalls erhöhte osteoblastäre Knochenanbau durch die Fluoridgabe weiter unterstützt wurde.

Der Erfolg der Therapie zeigt sich deutlich im Verlauf von Knochenmasse und -dichte (Abb. 37 und 38). So stiegen BMC und BMD innerhalb von 38 Monaten von anfangs 57,02 g(HA), bzw. 1,127 g(HA)/cm², auf 69,58 g(HA), bzw. 1,375 g(HA)/cm², an. Dieser Zuwachs von insgesamt 22% entspricht 7% pro Jahr. Es ist also selbst bei einer relativ hohen Ausgangsknochen-dichte durchaus noch möglich weiteren Knochen aufzubauen. Es traten keine weiteren Frakturen und kein weiterer Körpergrößenverlust auf.

In diesem Fall wäre es zudem noch interessant gewesen zu sehen, wie sich die KnaP ohne den osteoblastenstimulierenden Einfluss des Fluorids verhalten hätte, und wie sich dies auf Knochenmasse und -dichte ausgewirkt hätte. Vermutlich wäre die Osteoblastenaktivität als Folge Osteoklastenhemmung wesentlich weiter abgefallen, was zu einem geringeren Knochenzuwachs geführt hätte.

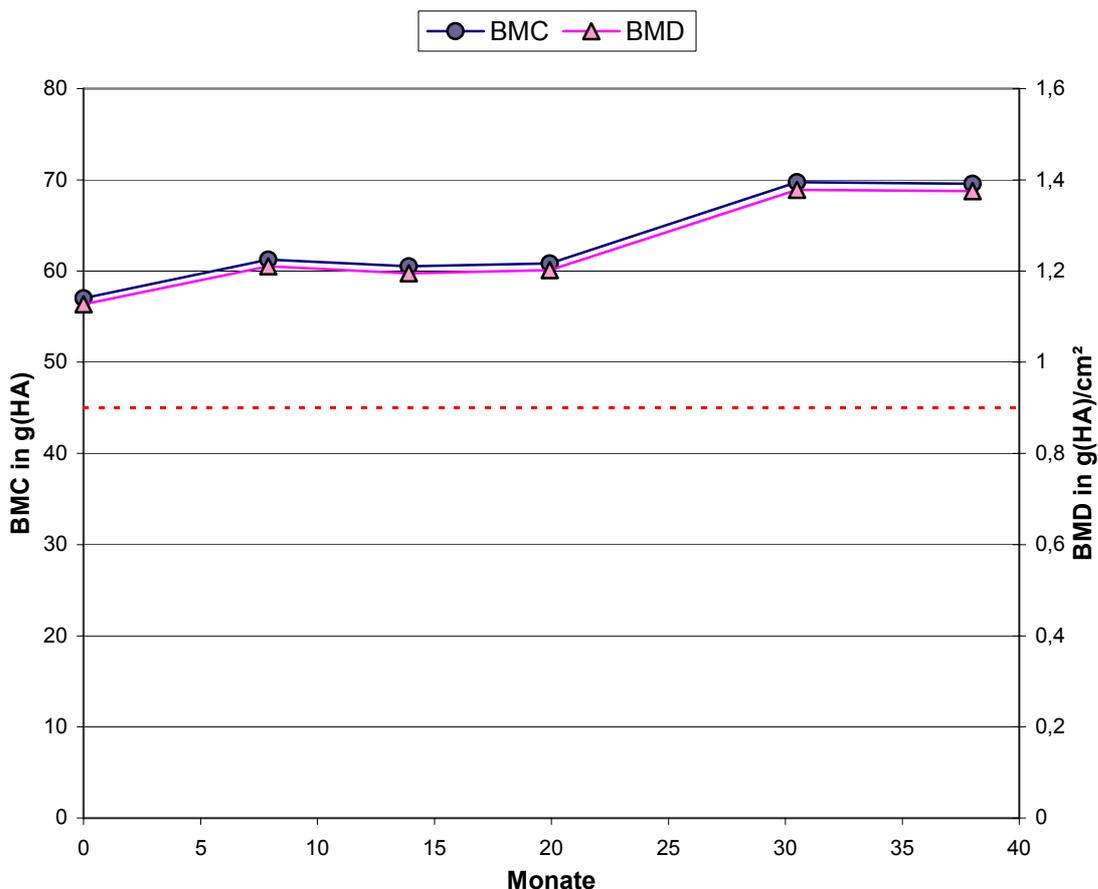


Abb. 36 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 26 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

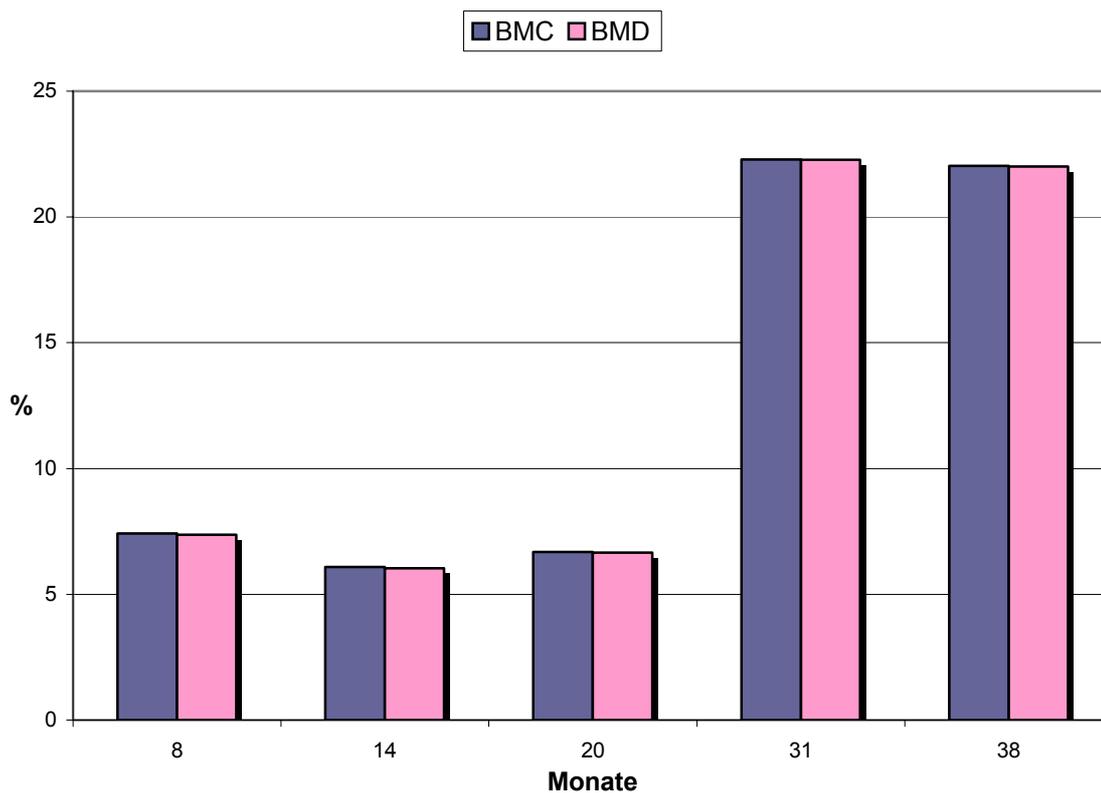


Abb. 37 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 26

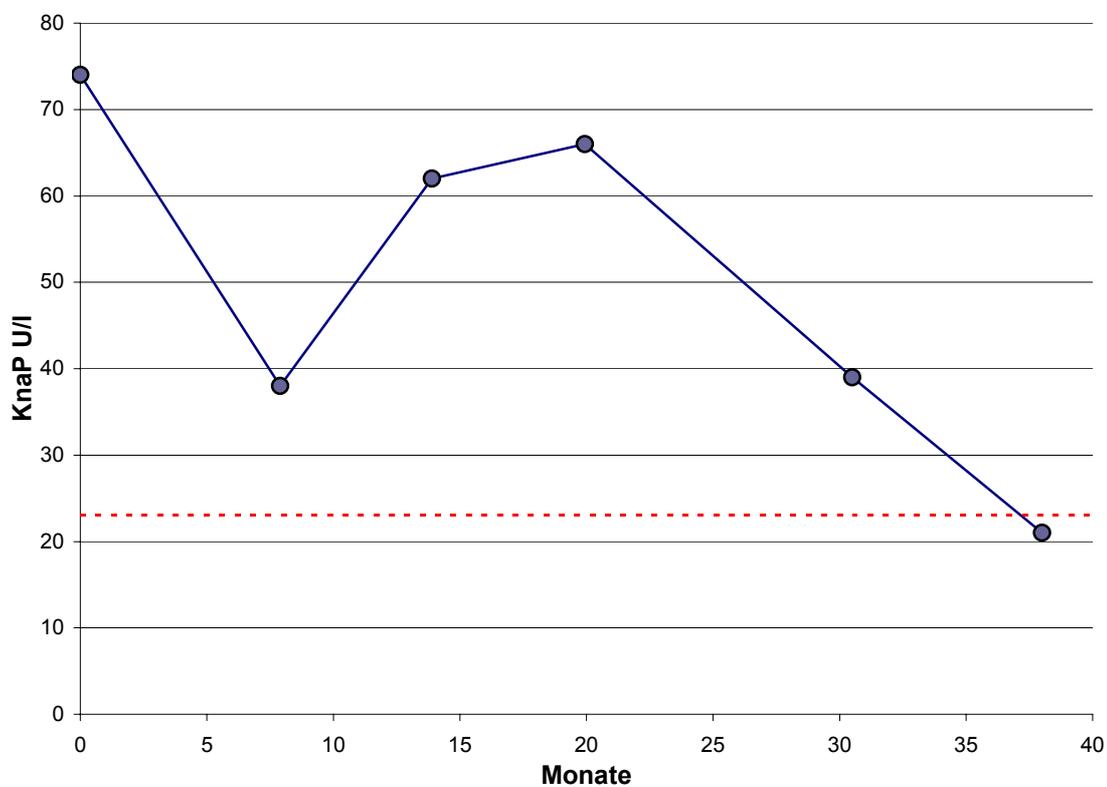


Abb. 38 Verlauf der KnaP in U/I bei Pat. 26 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/I)

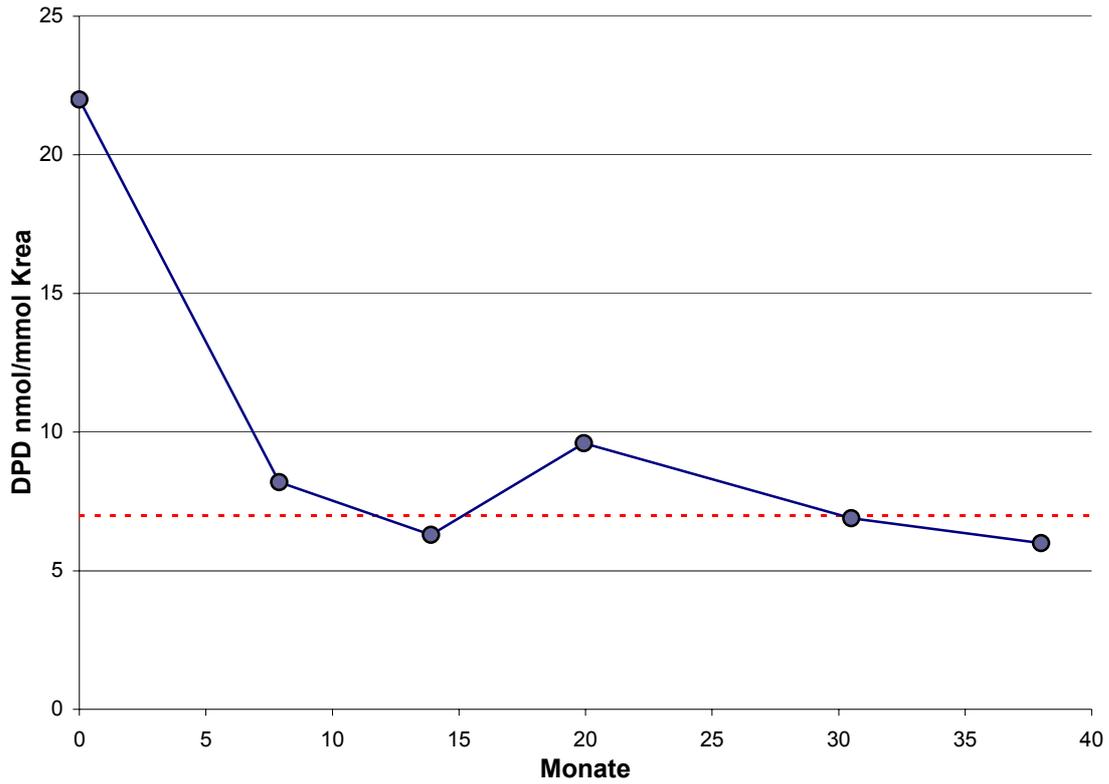


Abb. 39 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 26 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.5 Patient 52

Therapie: 4er-Kombination trotz niedrigem DPD

Labor: KnaP steigt, DPD bleibt niedrig

Knochendichte: Zunahme um 8,9%/a

Bei Patient 52 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 59 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 36,88 g(HA) und einer Knochendichte von 0,825g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score von -3,46 und einem Z-Score von -2,76. Der Patient war bei Beginn der Aufzeichnungen 168 cm groß, und es war bis dahin weder zu einem Größenverlust, noch zu einer Fraktur gekommen. Die KnaP war mit 26 U/l oberhalb ihres Normbereichs, während das DPD mit 2,1 nmol/mmol Krea im unteren Normbereich lag. Dennoch wurde eine 4er-Therapie mit täglich 22,6 mg Fluorid und 400 mg Etidronat eingeleitet. Auf eine Gabe von Calcium und Vitamin D₃ wurde aufgrund einer im Normbereich liegenden Calciumausschüttung im 24h-Urin verzichtet.

In Abbildung 41 ist der Verlauf der körperlichen Aktivität über den 33 Monate dauernden Beobachtungszeitraum festgehalten. Somit führt Patient 52 über den gesamten Zeitraum eine intensive Osteoporosegymnastik durch und hielt seine körperliche Aktivität erhöht.

Im weiteren Verlauf der Therapie wurden weder eine Fraktur noch ein Verlust an Körpergröße beobachtet.

Die Verläufe der Knochenumbauparameter (Abb. 44 und 45) zeigen, dass es durch die Kombination aus Fluorid und Bisphosphonat gelang die KnaP weiter zu erhöhen, während das DPD im unteren bis mittleren Normbereich gehalten wurde. Die osteoblastäre Aktivität und somit die Osteoidablage wurden also gesteigert und der osteoklastäre Knochenabbau auf niedrigem Level gehalten.

Der Erfolg wird im Verlauf von BMC und BMD (Abb. 42 und 43) deutlich. BMC und BMD stiegen von anfänglichen 36,88 g/(HA), bzw. 0,825 g(HA)/cm², auf 45,89 g(HA), bzw. 1,027 g(HA)/cm², nach 33 Monaten an. Dieser Zuwachs um 24,4%, bzw. 24,5 %

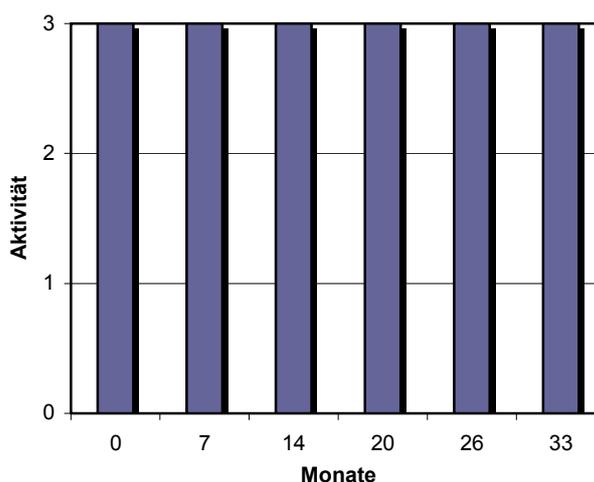


Abb. 40 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 52, (1=gering, 2=mittel, 3=hoch)

entspricht einer jährlichen Zunahme von 8,9%. Damit liegt Patient 52 sogar weit über dem Durchschnitt.

Anhand dieses Beispiels soll verdeutlicht werden, dass für einen erfolgreichen Einsatz eines Bisphosphonats nicht unbedingt ein erhöhter Knochenabbau, erkennbar am erhöhten DPD, vorhanden sein muss. Das Bisphosphonat kann auch dazu dienen, die erniedrigte Knochenresorption weiter unten zu halten, während die osteoblastäre Knochenneubildung durch Fluoridgabe unterstützt wird. Das Bisphosphonat verhindert in diesem Fall die durch die Kopplung mit den aktivierten Osteoblasten drohende Osteoklastenaktivierung.

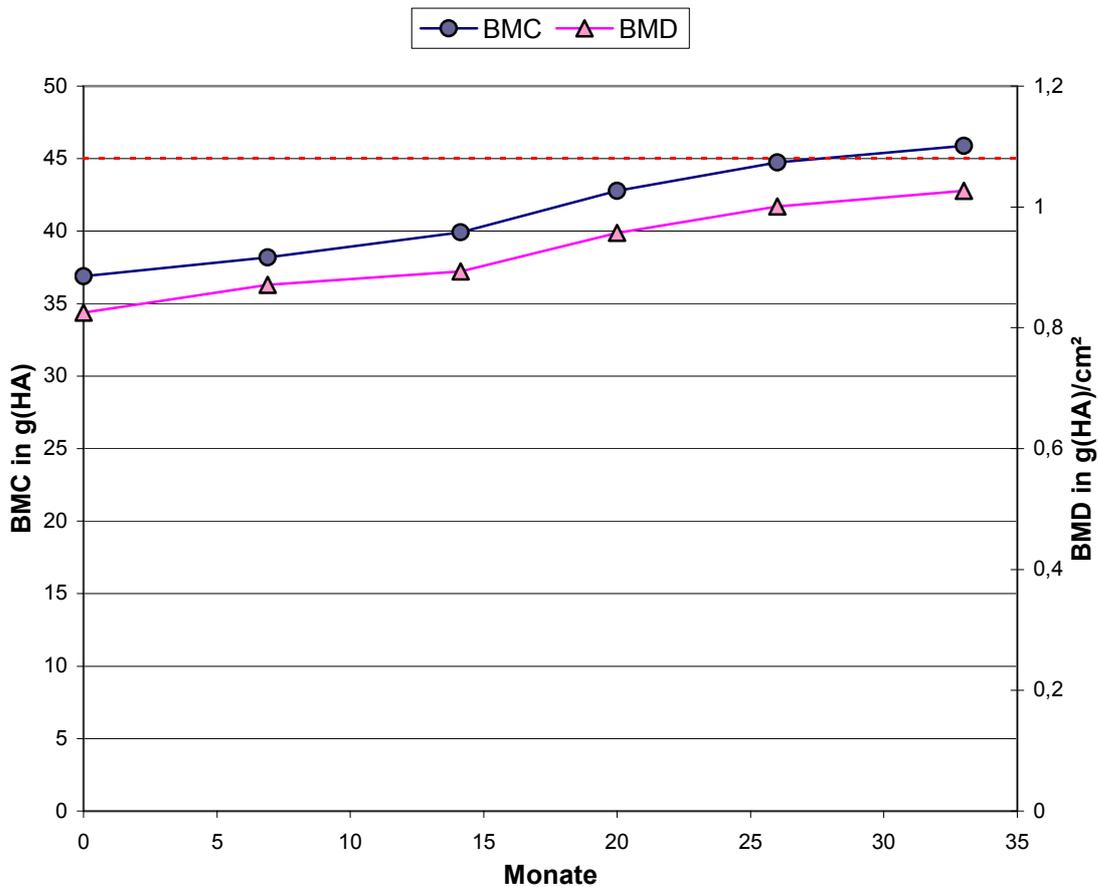


Abb. 41 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 52 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

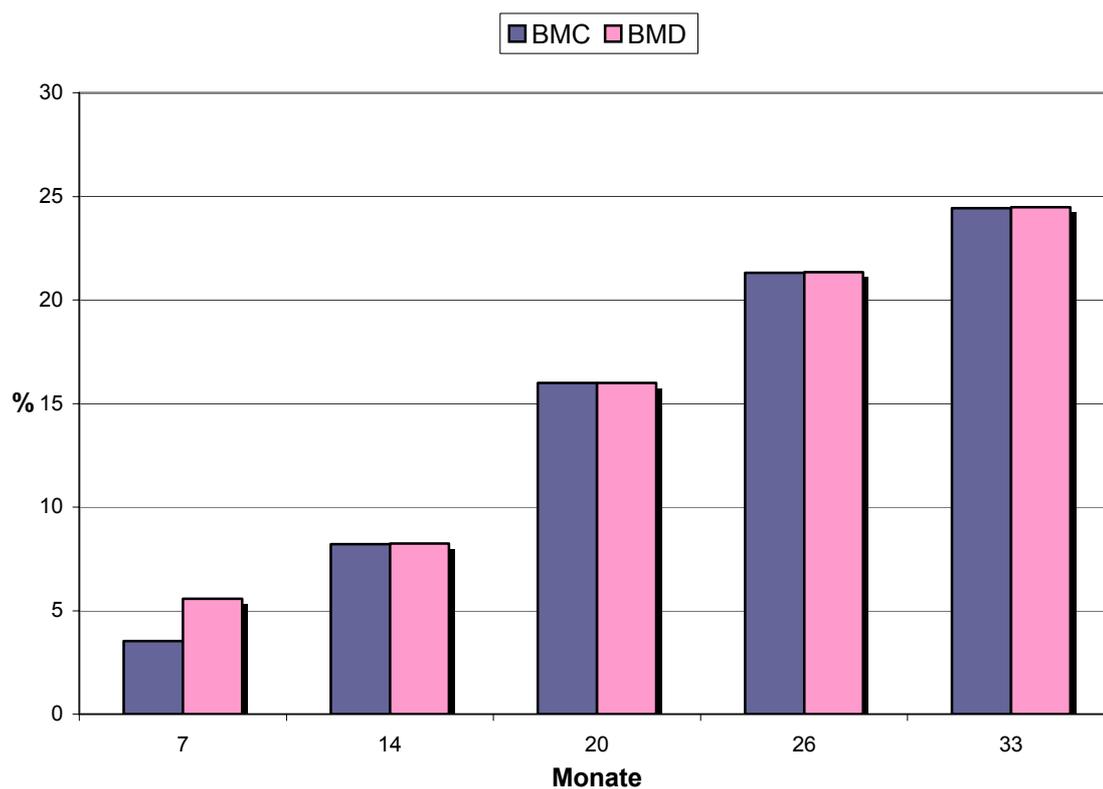


Abb. 42 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 52

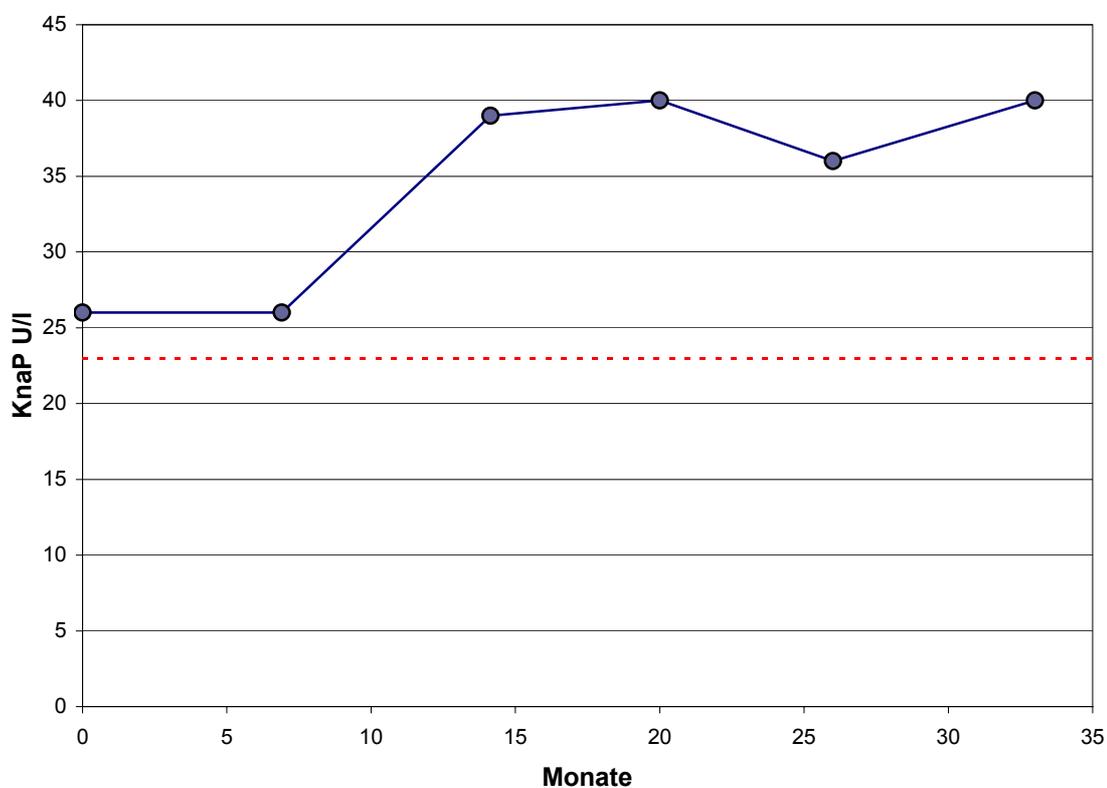


Abb. 43 Verlauf der KnaP in U/I bei Pat. 52 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/I)

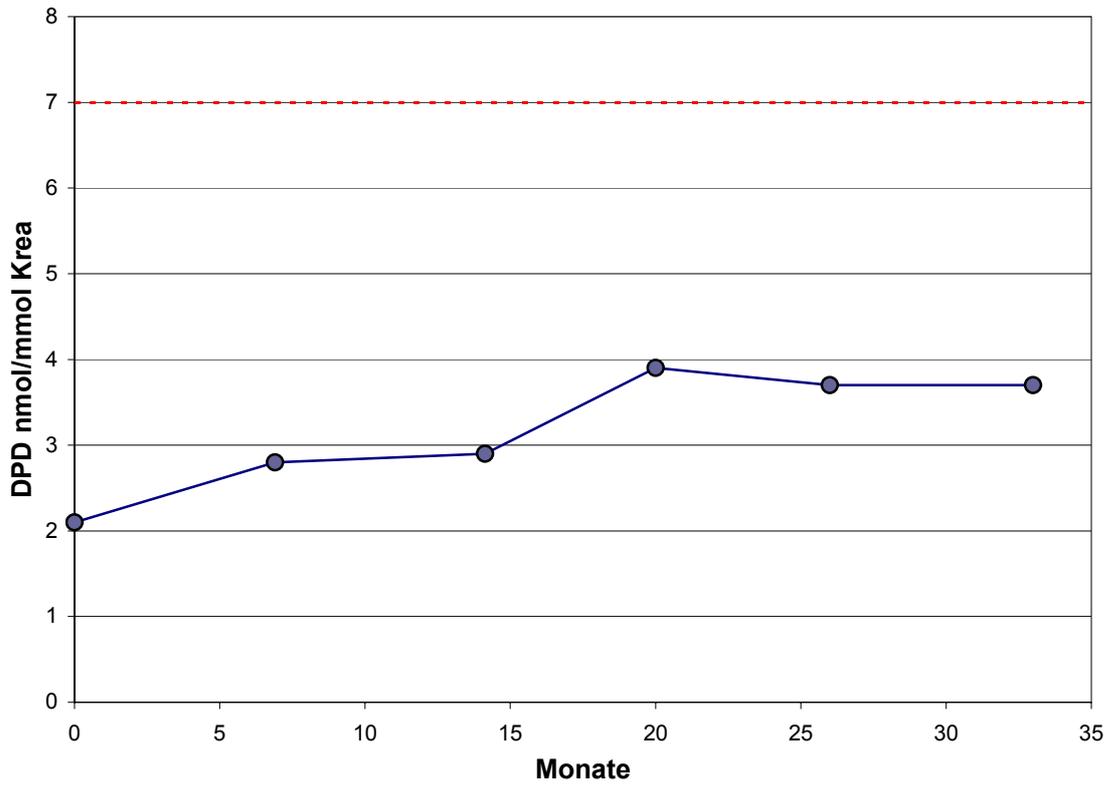


Abb. 44 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 52 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.6 Patient 16

Therapie: 4er-Kombination ohne Calcium und Vitamin D₃

Labor: KnaP schwankt, bleibt oberhalb des Referenzbereiches, DPD sinkt

Knochendichte: Zunahme um 5,2%/a

Bei Patient 16 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 31 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 28,37 g(HA) und einer Knochendichte von 0,819 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score von -3,51 und einem Z-Score von -3,11. Dieser Patient besaß also eine gerade in diesem Alter sehr niedrige Knochendichte. Dadurch war es auch schon zu 2 LWK-Frakturen gekommen. Da bei der Erstuntersuchung sowohl die KnaP (27 U/l) als auch das DPD (7,1 nmol/mmol Krea) oberhalb ihres Referenzbereiches lagen, wurde eine 4er-Theapie mit täglich 25 mg Fluorid und 400 mg Etidronat eingeleitet. In diesem Fall wurde jedoch auf eine Gabe von Calcium und Vitamin D₃ verzichtet, da die Calciumausscheidung von 8,5 mmol im 24h-Urin bei der Erstuntersuchung auf eine ausreichende Calciumversorgung schließen ließ.

Der Verlauf der körperlichen Aktivität, dargestellt in Abbildung 46 zeigt, dass zwar Osteoporosegymnastik und allgemeine Aktivitätssteigerung durchgeführt wurden, dies bis auf in den ersten 7 Monaten aber nicht regelmäßig geschah.

Anhand der Knochenumbauparameter (Abb. 49 und 50) lässt sich erkennen, dass die Osteoblastenaktivität gesteigert blieb (KnaP meist oberhalb der Normbe-

reiches) während die Osteoklastenaktivität gebremst wurde (DPD fällt in den Normbereich zurück). Dies spiegelt sich auch im Knochenaufbau wider (Abb. 47 und 48). So stiegen BMC und BMD von anfangs 28,37 g(HA), bzw. 0,819 g(HA)/cm², auf 37,2 g(HA), bzw. 1,074 g(HA)/cm², an. Dieser prozentuale Zuwachs von 31,1% in 72 Monaten entspricht einer jährlichen Zunahme von 5,2%.

Anhand dieses Beispiels wird also deutlich, dass eine grundsätzliche Verabreichung Calcium und Vitamin D₃ nicht nötig ist, sondern vielmehr von der individuellen Calciumversorgung des Patienten abhängt. In diesem Fall musste lediglich der osteoklastäre

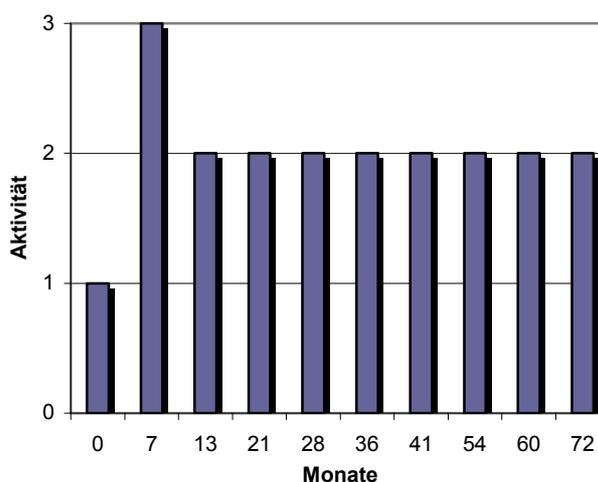


Abb. 45 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 16 (1= gering, 2= mittel, 3= hoch)

Knochenabbau gebremst werden und verstärkt neues Osteoid gebildet werden. Für dessen anschließende Kalzifizierung stand dem Patienten selbst genügend Calcium zur Verfügung.

Es wäre lediglich ab dem 41. Monat ein weiterer Knochendichtezuwachs wünschenswert gewesen. Mit einem T-Score von $-1,09$ befand sich der Patient zu diesem Zeitpunkt zwar außerhalb der Osteoporosedefinition der WHO, jedoch sollte es das Ziel sein, dem Patienten eine möglichst hohe Ausgangsknochendichte zum eventuellen Absetzen der Therapie zu verschaffen. Der ab diesem Zeitpunkt ausbleibende Therapiefortschritt könnte in der mangelnden Osteoporosegymnastik und körperlichen Aktivität begründet sein. Vielleicht hätte auch eine Dosissteigerung des Fluorids einen weiteren Fortschritt gebracht, wobei die KnaP jedoch auch schon so auf eine gesteigerte Osteoblastenaktivität hinweist.

Letztendlich kam es zu keiner weiteren Fraktur und auch ein Größenverlust wurde nicht beobachtet.

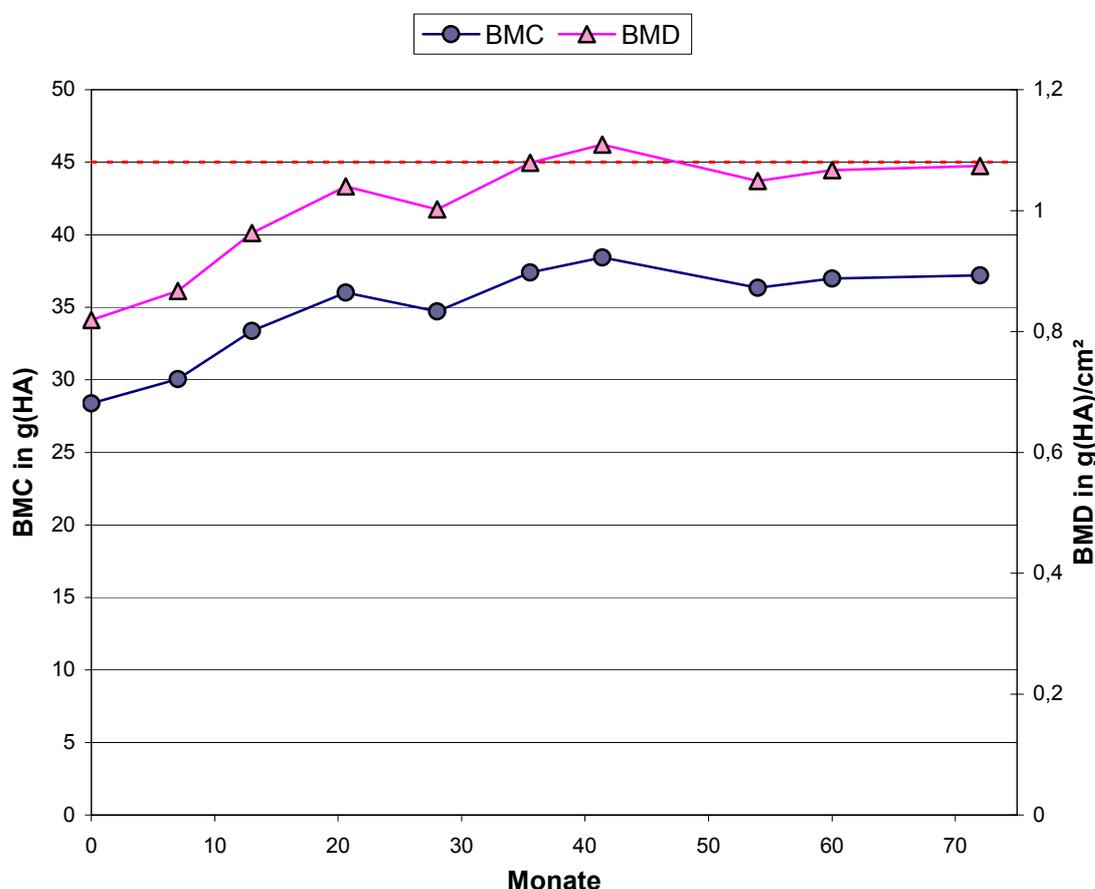


Abb. 46 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Patient 16 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

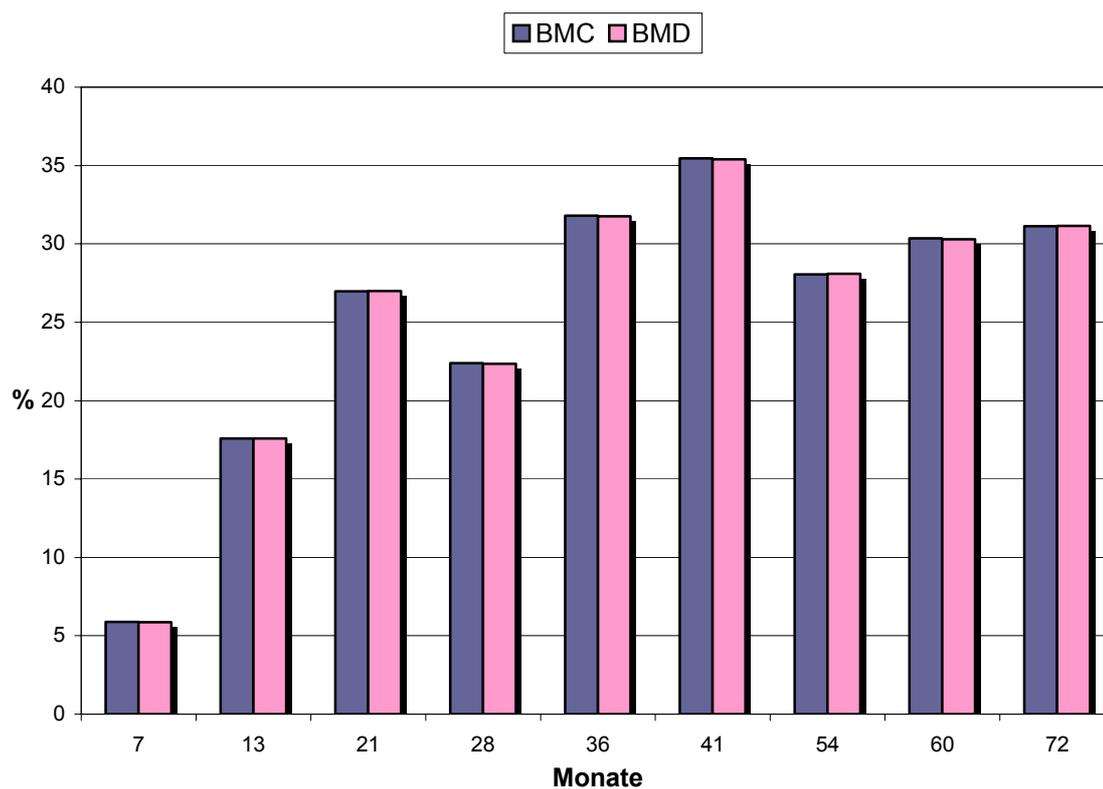


Abb. 47 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 16

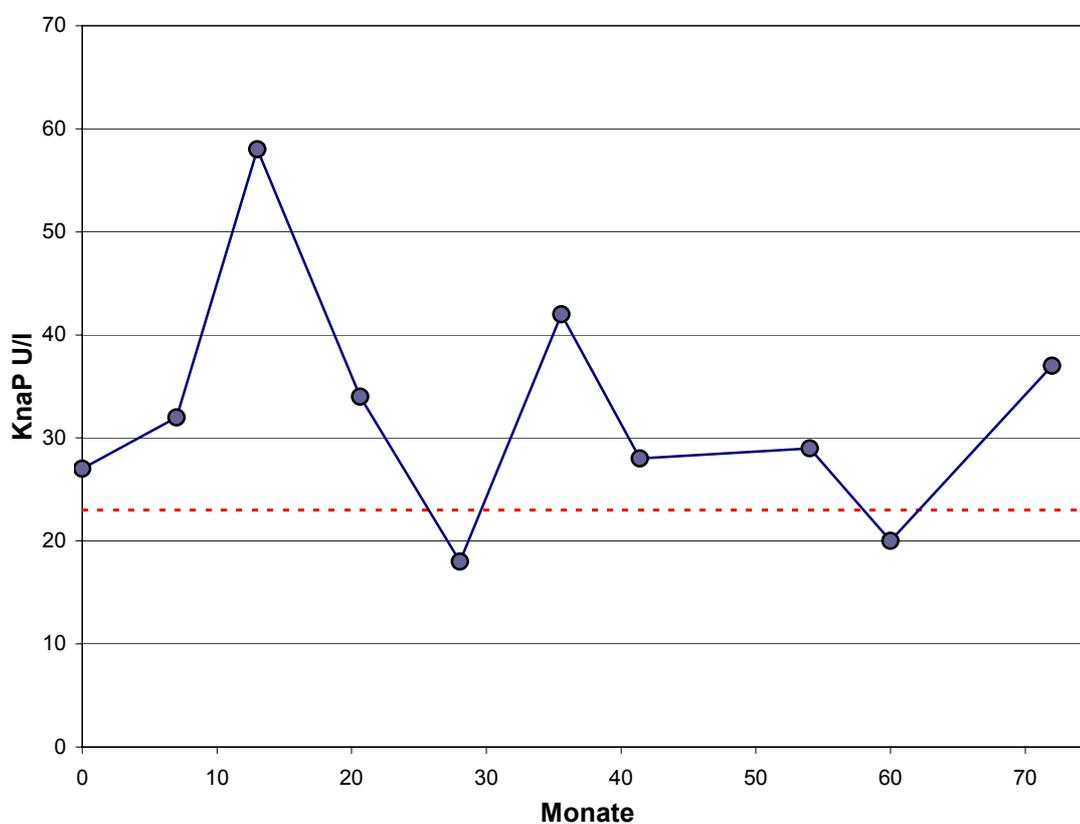


Abb. 48 Verlauf der KnaP in U/I bei Pat. 16 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/I)

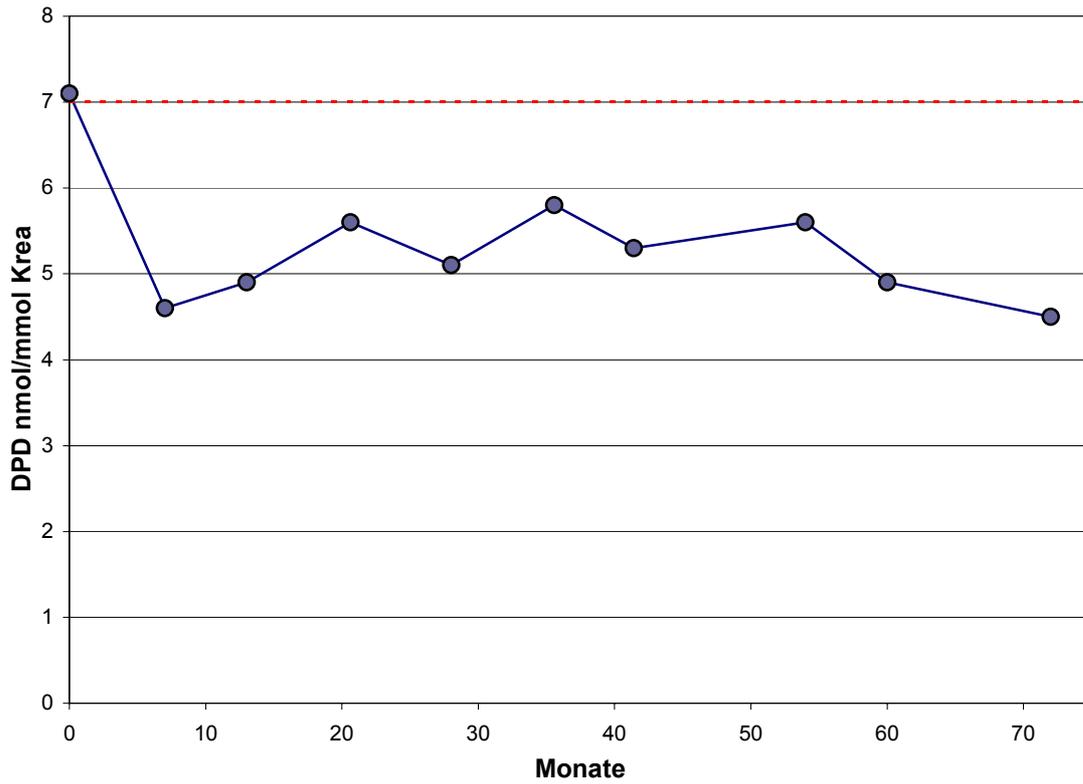


Abb. 49 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 16 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.7 Patient 6

Therapie: 4er-Kombination

Labor: KnaP steigt, DPD fällt

Knochendichte: Differenz zwischen BMC (9,8%/a) und BMD (17,8%/a)

Bei Patient 6 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 40 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 19,08 g(HA) und einer Knochendichte von 0,43 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score <-5,0 und einem Z-Score <-4,5, also einer äußerst schweren Osteoporose. Dementsprechend hatte der Patient bis zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung schon eine Schenkelhalsfraktur, fünf BWK-Frakturen und vier LWK-Frakturen erlitten. Der bis dahin aufgetretene Größenverlust betrug 7 cm und der Patient war bei Beginn der Behandlung 163 cm groß.

Patient 6 wurde über 88 Monate mit einer 4er-Therapie behandelt. Diese bestand aus täglich durchschnittlich 1029 mg Calcium, 1000 IE Vitamin D₃, 30,63 mg Fluorid und bis zum 30. Monat 400 mg Etidronat, ab dann wurden 10 mg Alendronat eingenommen.

In Abbildung 51 ist die körperliche Aktivität von Patient 6 dargestellt. Demnach führte er über fast den gesamten Zeitraum eine Osteoporosegymnastik durch und hielt die allgemeine Aktivität erhöht. Lediglich bei den Kontrolluntersuchungen nach 14 und 54 Monaten berichtete er dies nicht ganz regelmäßig zu tun.

Im Laufe der 88-monatigen Behandlung wurde der Patient um weitere 4 cm kleiner. An Frakturen

trat zwischen dem 54. und 60. Monat eine weitere Schenkelhalsfraktur nach Sturz von einem Fahrrad auf. Es kam aber zu keinen weiteren Wirbelkörperfrakturen.

Die KnaP, dargestellt in Abb. 54, begann bei einem Wert von 19 U/l und stieg nach Beginn der Therapie relativ stetig an. Im weiteren Verlauf war sie zwar Schwankungen unterworfen, hielt sich aber auf einem erhöhten Level von meist über 30 U/l, also oberhalb des Referenzbereiches von ≤23 U/l. Das DPD (Abb. 55) als Parameter der oste-

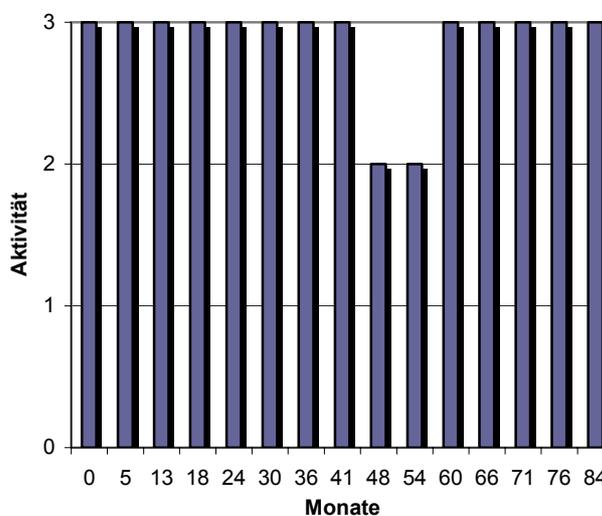


Abb. 50 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 6, (1 = gering, 2 = mittel, 3 = hoch)

oklastären Knochenresorption fiel über den gesamten Zeitraum gesehen ab, war aber über den relativ langen Verlauf betrachtet starken Schwankungen unterworfen. Nach 60 Monaten deutete es mit einem Wert von 8,1 nmol/mmol Krea sogar eine High-Turnover-Situation an (Zeitpunkt der Schenkelhalsfraktur!). Die vorhandenen Werte wiesen jedoch insgesamt einen Trend nach unten auf.

Die Abbildungen 52 und 53 zeigen die kontinuierliche Zunahme von BMC und BMD. So stieg der BMC von anfangs 19,08 g(HA) auf 32,74 g(HA) nach 88 Monaten. Insgesamt nahm der BMC um 71,59% zu, was einer Zunahme von 9,8% pro Jahr entspricht. Die BMD nahm mit einem Zuwachs von insgesamt 130,7%, von 0,43 g(HA)/cm² auf 0,99 g(HA)/cm², sogar noch mehr zu. Dies entspricht einem jährlichen Knochendichtezuwachs von 17,8%. Sieht man sich die Kurven von Knochenmasse und Knochendichte an, so wird deutlich, dass diese Differenz zwischen den beiden Werten hauptsächlich in den ersten 5 Monaten entstand. Verantwortlich hierfür könnten ein weiteres Zusammensintern der bereits bestehenden Frakturen oder neue Mikrofrakturen sein. Hierdurch könnte es im Rahmen der Messung zu Verfälschungen der BMD nach oben gekommen sein. Ein weiteres Zusammensintern würde auch den gemessenen Größenverlust von 4 cm trotz intensiver körperlicher Aktivität erklären. Eindeutige Wirbelkörperfrakturen konnten unter der Therapie jedoch nicht festgestellt werden, lediglich eine erneute Schenkelhalsfraktur zwischen dem 54. und 60. Monat.

Die Ergebnisse dieser Knochendichtemessungen sind also mit Vorsicht zu interpretieren. Ein so hoher Knochendichtegewinn ist bei einem Patienten mit einer wahrscheinlich schon stark reduzierten Trabekelstruktur selbst bei optimalen Therapiebedingungen nur schwer vorstellbar. Der wirklich vonstatten gegangene Knochengewinn ist wahrscheinlich eher im Bereich der BMC-Zunahme von 9,8% jährlich zu suchen. Die extrem hohen Werte der Knochendichte sind wohl eher durch eine Kombination aus Zusammensinterung und tatsächlicher Knochendichtezunahme zu erklären.

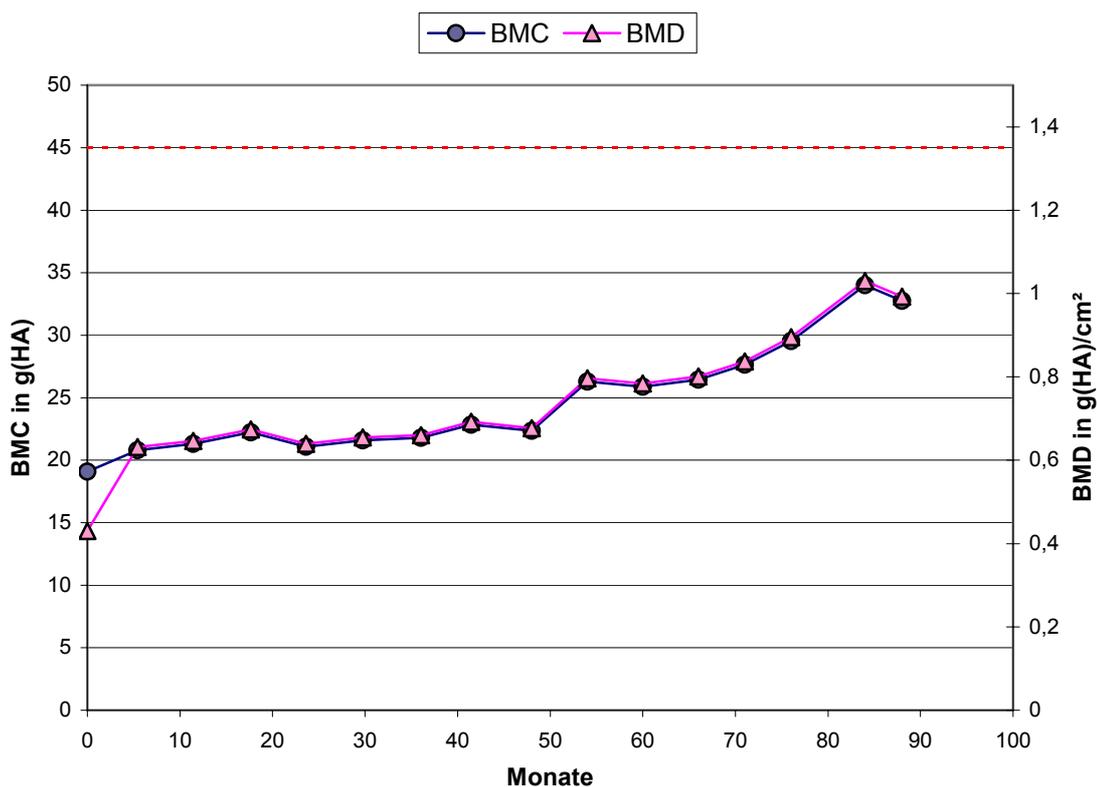


Abb. 51 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 6 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

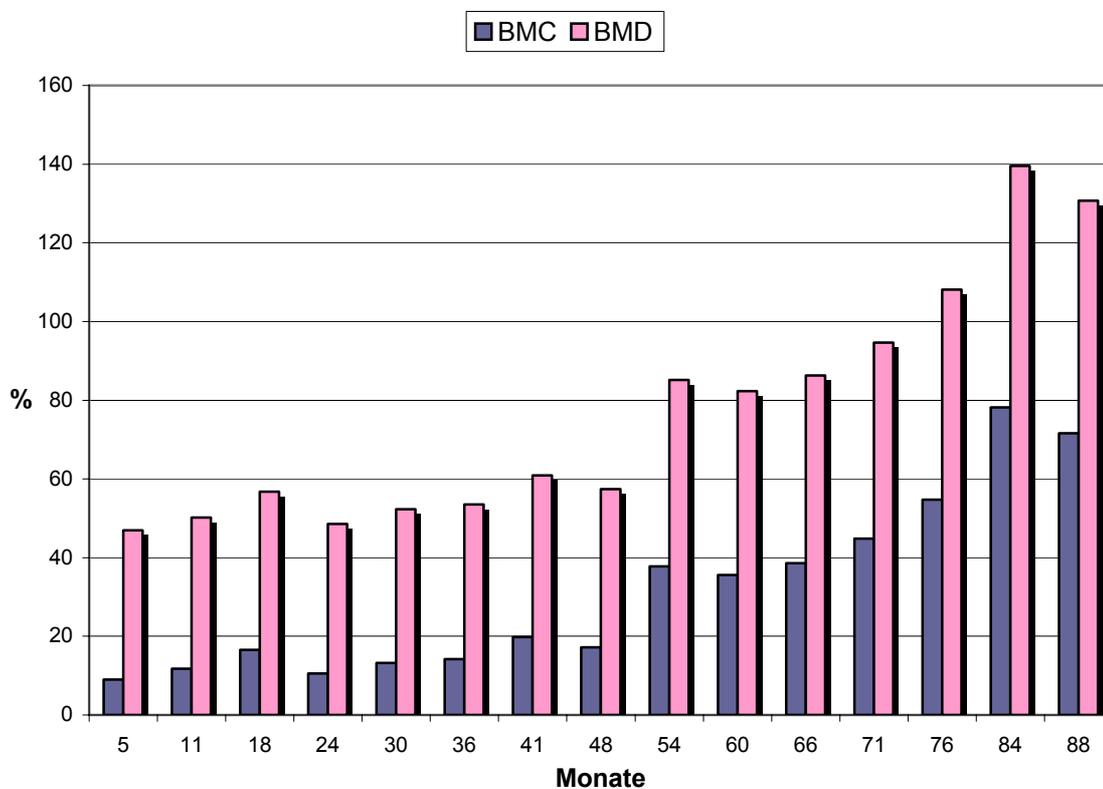


Abb. 52 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 6

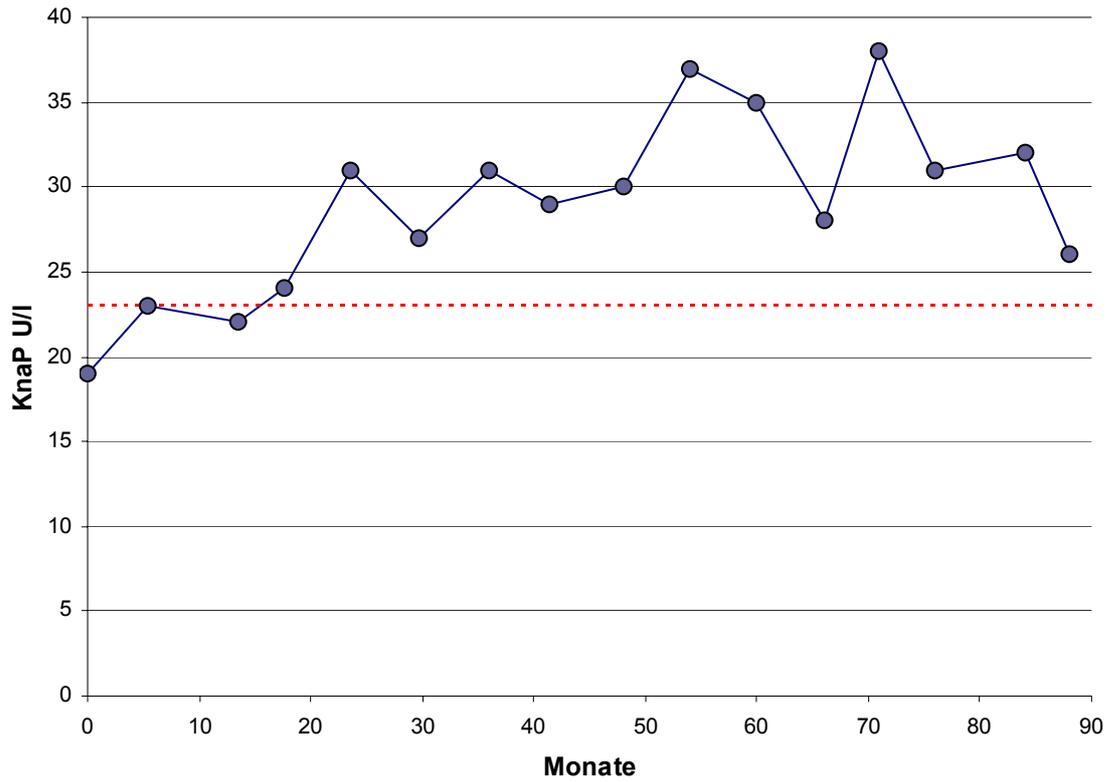


Abb. 53 Verlauf der KnaP in U/I bei Pat. 6 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/I)

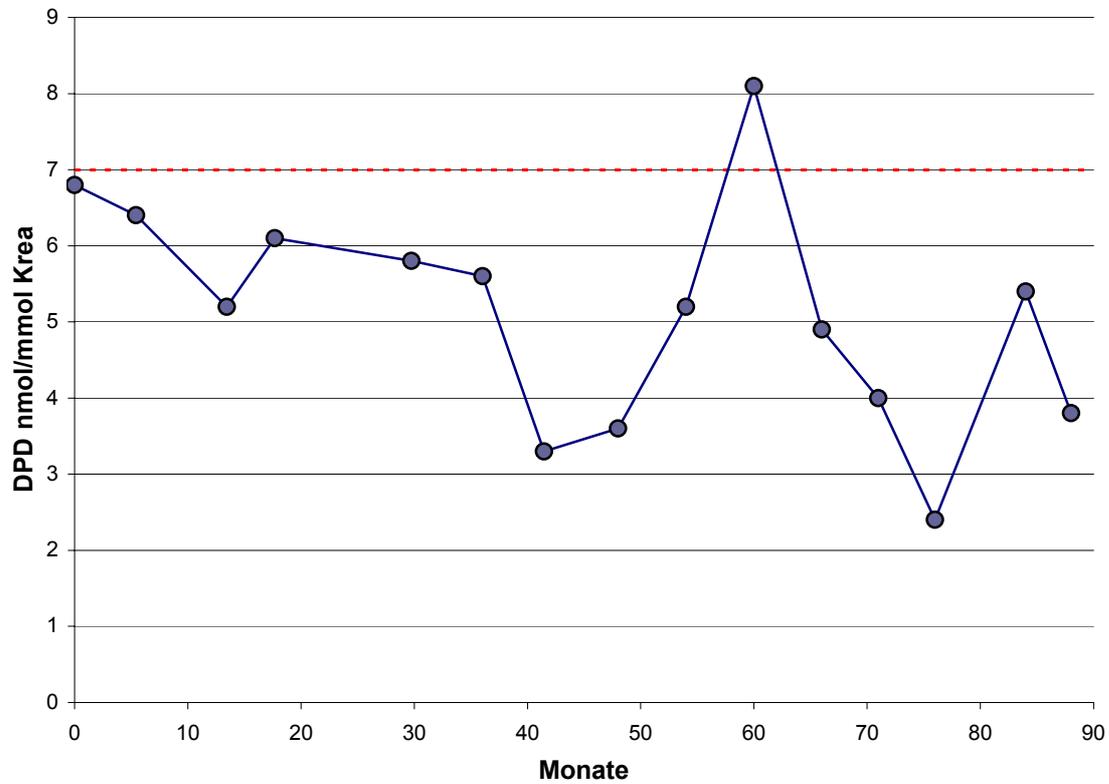


Abb. 54 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 6 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

4.9.8 Patient 7

Therapie: 4er-Kombination

Labor: KnaP steigt, DPD fällt in den Referenzbereich zurück

Knochendichte: nimmt um 1,7%/a ab

Bei Patient 7 handelt es sich um einen zur Erstuntersuchung 42 Jahre alten Mann mit einer Knochenmasse von 33,02 g(HA) und einer Knochendichte von 0,753 g(HA)/cm². Dies entspricht einem T-Score $-4,05$ und einem Z-Score $-3,75$. Der Patient war bei Beginn der Behandlung 179 cm groß und hatte noch keinen Größenverlust, aber eine LWK-Fraktur und vier Rippenfrakturen erfahren.

Aufgrund des im High-Turnover-Bereich liegenden DPD wurde eine 4er-Therapie eingeleitet. Diese bestand aus täglich durchschnittlich 481 IE Vitamin D₃, 55 mg Fluorid und 400 mg Etidronat und wurde über 79 Monate fortgeführt. Ab dem 42. Monat wurden noch zusätzlich 500 mg Calcium eingenommen.

In Abbildung 56 ist die körperliche Aktivität von Patient 7 dargestellt. Demnach führte der Patient über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Osteoporosegymnastik durch und hielt seine allgemeine Aktivität erhöht.

Die durchgeführte 4er-Therapie

beinhaltete mit 55 mg eine relativ hohe Fluoriddosis. Mit dieser Therapie konnte die KnaP (Abb. 59) auch oberhalb des Referenzbereiches gehalten werden. Das DPD (Abb. 60) wurde von einem einer High-Turnover-Phase entsprechenden Wert (7,1 nmol/mmol Krea) in den Referenzbereich herabgesenkt. Diese Veränderungen der Laborparameter zusammen mit der intensiven körperlichen Aktivität hätten eigentlich einen Zuwachs an Knochenmasse und -dichte (Abb. 57 und 58) erwarten lassen. Stattdessen nahmen BMC und BMD von anfangs 33,02 g(HA), bzw. 0,753 g(HA)/cm², auf 29,22 g(HA), bzw. 0,667 g(HA)/cm², nach 79 Monaten ab. Dies entspricht einem Verlust von 11,5%, bzw. 11,4%, in 79 Monaten. Die Knochendichte nahm also durchschnittlich um weitere 1,7% pro Jahr ab. Bei Beobachtung der Knochenumbauparameter würde man zumindest in den letzten 20 Monaten der Behandlung einen gewissen

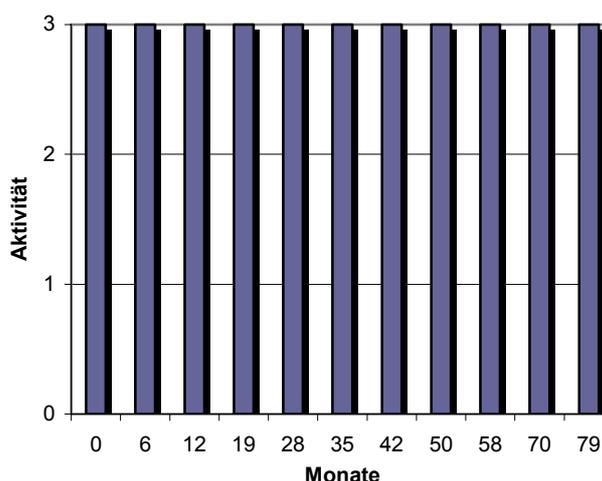


Abb. 55 Verlauf der körperlichen Aktivität von Pat. 7, (1=gering, 2=mittel, 3=hoch)

Knochenaufbau erwarten, da hier die KnaP stark erhöht ist, während das DPD wieder in den unteren Referenzbereich abfällt. Als Ursache für diesen ausgebliebenen Knochenaufbau könnte bei dieser fortgeschrittenen Osteoporose die bereits zerstörte Mikroarchitektur des Knochens mit einem Mangel an Trabekeln sein. Bekanntlich können ja nur vorhandene Trabekel verstärkt aber keine neuen trabekulären Verknüpfungen hergestellt werden. Eine andere Erklärung für den ausgebliebenen Erfolg der Therapie könnte eine mangelnde Compliance des Patienten sein, da er sich mit einem Rentenbegehren in der Praxis vorstellte. Die auffällig intensive Durchführung der Osteoporosegymnastik und die gute körperliche Aktivität könnten also nicht der Wahrheit entsprechen, da wir uns in diesem Aspekt auf die wahrheitsgetreuen Angaben der Patienten verlassen mussten. Es könnte sogar sein, dass in diesem Fall die medikamentöse Therapie durch Nichteinnahme absichtlich manipuliert wurde, denn eigentlich wäre bei gewissenhaft durchgeführter Therapie ein größerer Knochenmassezuwachs zu erwarten gewesen. Dennoch hätte anhand der Knochenumbauparameter ein Knochenzuwachs erwartet werden können.

Zumindest wurde ein weiterer Körpergrößenverlust nicht beobachtet, es kam jedoch zu einer Unterarmfraktur.

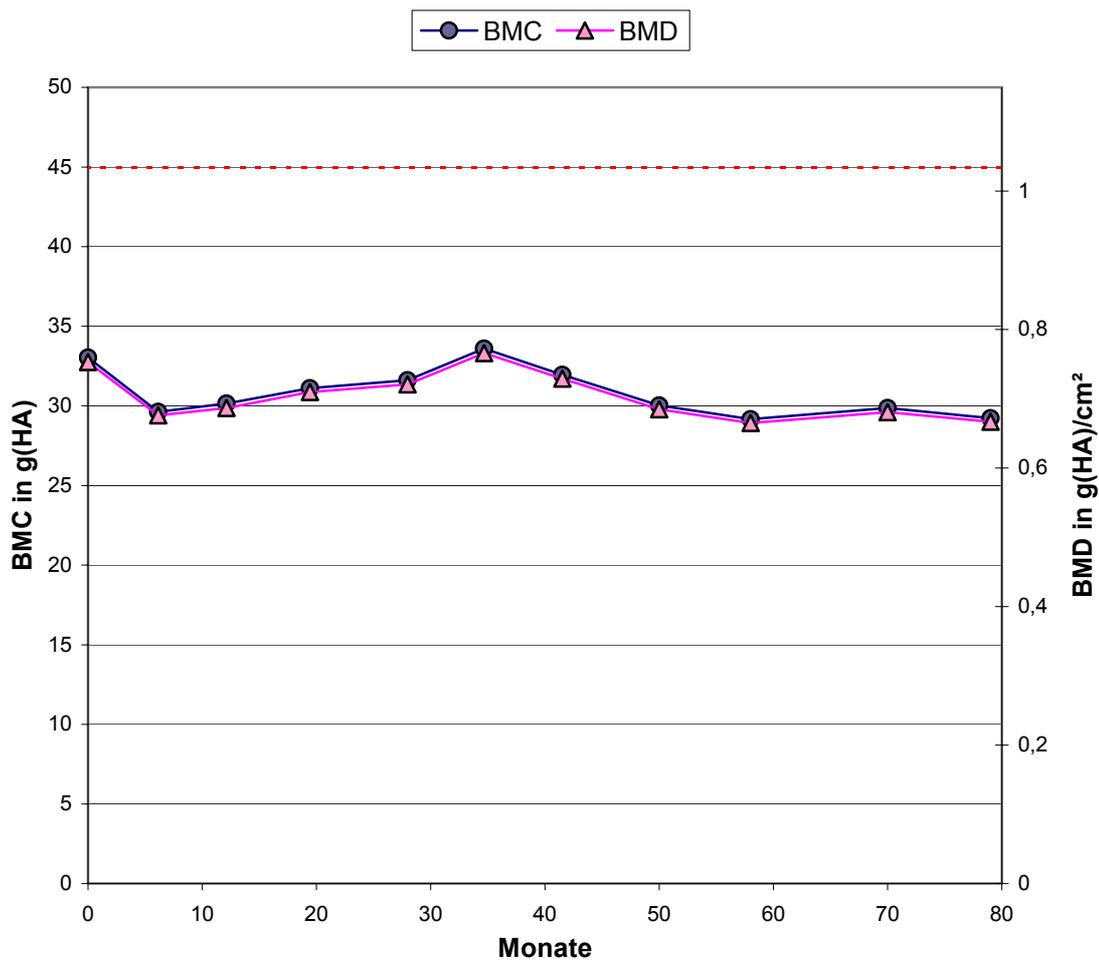


Abb. 56 Verlauf von BMC in g(HA) und BMD in g(HA)/cm² bei Pat. 7 (rote Linie: Frakturrisikogrenze = 45 g(HA))

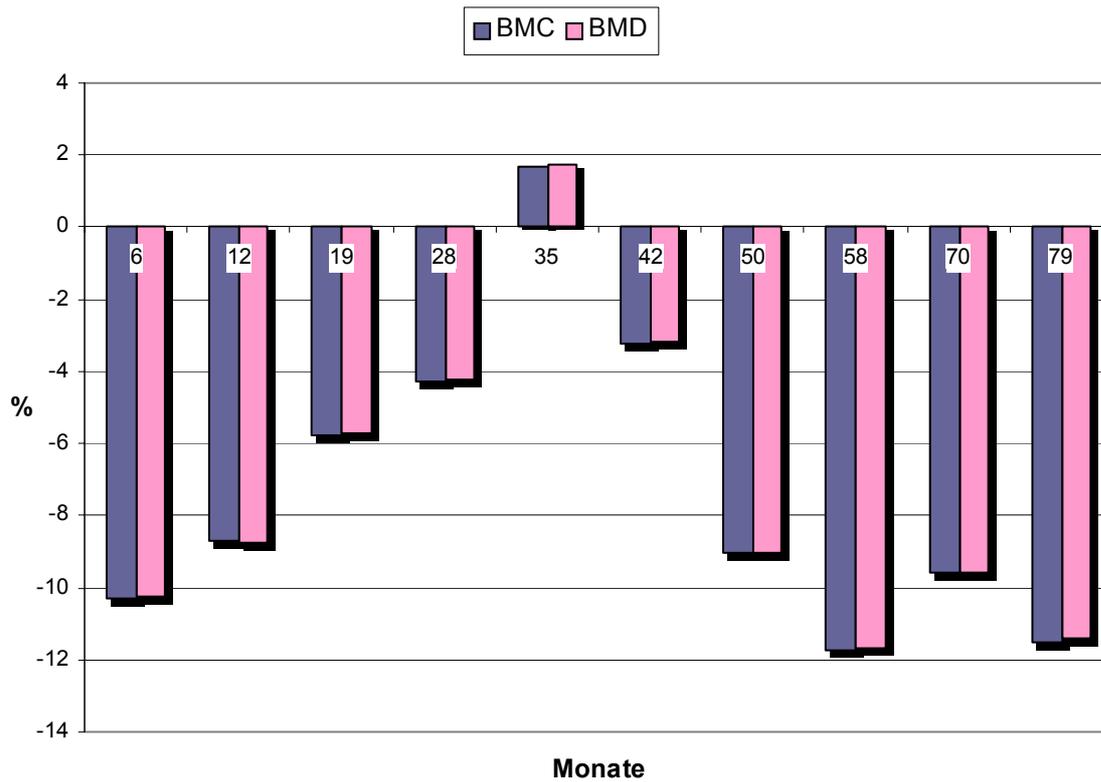


Abb. 57 Vergleich der prozentualen Veränderungen von BMC und BMD bei Pat. 7

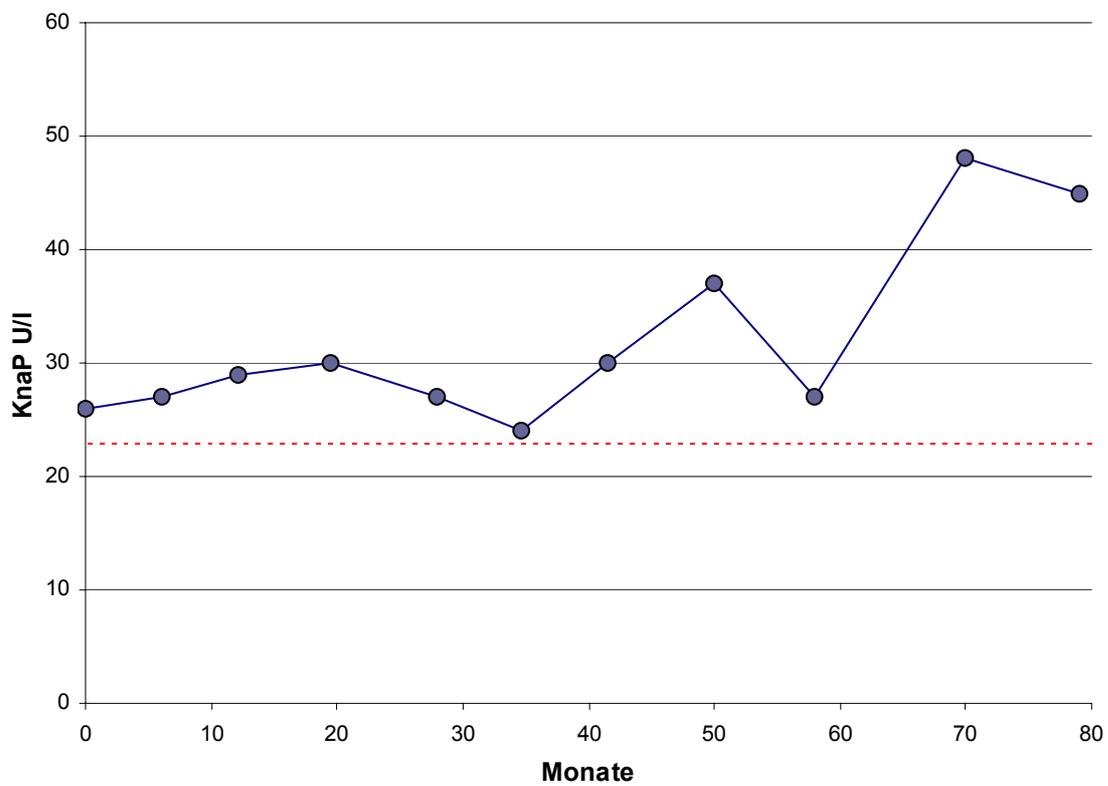


Abb. 58 Verlauf der KnaP in U/I bei Pat. 7 (rote Linie: Normbereich ≤ 23 U/I)

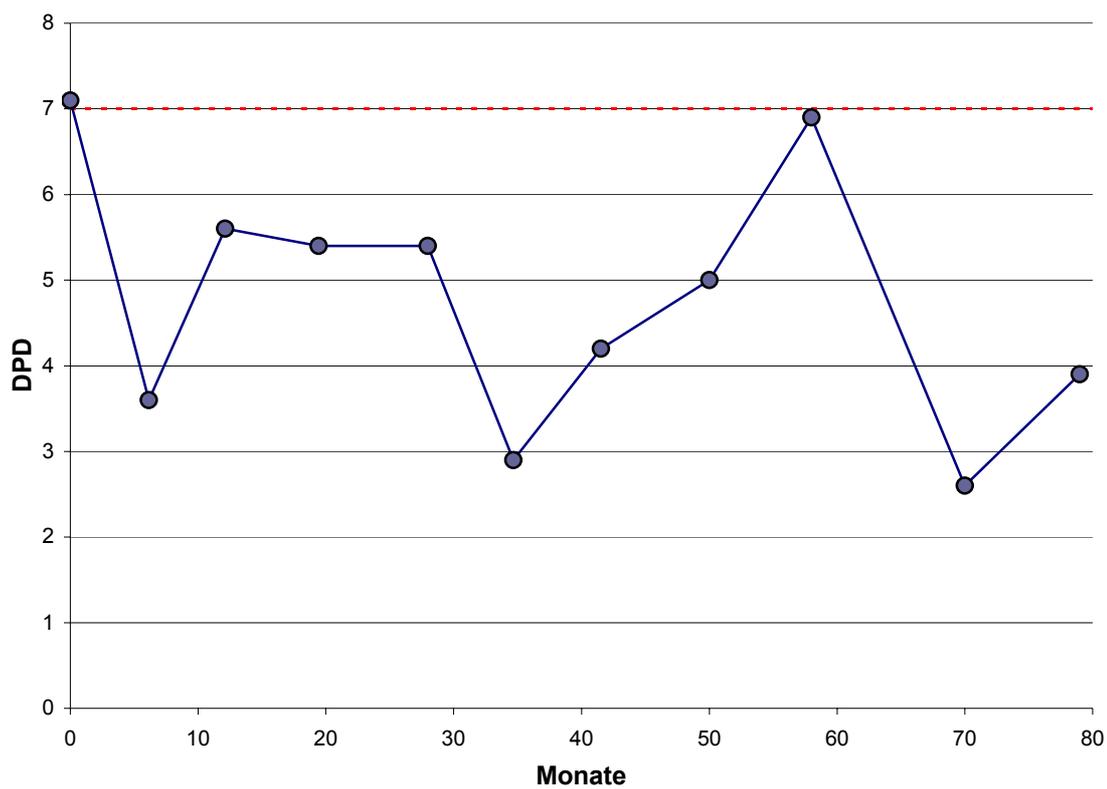


Abb. 59 Verlauf des DPD in nmol/mmol Krea bei Pat. 7 (rote Linie: Normbereich ≤ 7 nmol/mmol Krea)

5 Diskussion

Mit der vorliegenden interventionellen Studie sollte untersucht werden, ob es im Falle einer primären Osteoporose beim Mann durch ein pathophysiologisch orientiertes Therapiekonzept möglich ist, Knochenmasse aufzubauen. Zudem sollte gezeigt werden, ob dieses Konzept Vorteile gegenüber den in bisherigen Studien genutzten Methoden, bei denen entweder nur Fluoride oder nur Bisphosphonate gegeben wurden, besitzt.

Das Therapiekonzept orientierte sich dabei an folgenden Grundannahmen:

1. Liegt eine Osteoporose mit hohem Knochenumsatz vor, sollte dieser zuerst gebremst werden. Hierzu sind Bisphosphonate am besten geeignet (Anderson FH, 1997; Orwoll E 2000; Weber TJ 2000; Ringe JD 2001).
2. Ist der hohe Knochenumsatz gebremst oder liegt von Anfang an eine Osteoporose mit niedrigem Knochenumsatz vor, sollte ein knocheninduktives Therapieschema begonnen werden.
3. Um Knochen aufzubauen, muss zuerst eine Osteoidsynthese durch Osteoblastenstimulation erfolgen. Hierzu sind Fluoride am besten geeignet (Pak CY, 1996; Ringe JD, 1998).
4. Erst wenn Osteoid gebildet wurde, kann durch dessen Mineralisation funktionsfähiger Knochen gebildet werden. Hierzu muss eine ausreichende Calciumversorgung gewährleistet sein, welche durch Calcium- und Vitamin D₃-Gabe unterstützt werden kann.
5. Als Parameter für die Osteoklastenaktivität (Knochenabbau) ist das Desoxyypyridinolin geeignet (Ross PD, 1998; Robins SP, 1994).
6. Als Parameter für die Osteoblastenaktivität (Osteoidsynthese) ist die knochenspezifische alkalische Phosphatase geeignet (Dresner-Pollak R, 2000; Taylor AK, 1994, Gonelli S, 1996).
7. Als Parameter für die Calciumversorgung des Patienten dient das Calcium im 24h-Urin.
8. Zusätzlich zu der medikamentösen Therapie ist eine mechanische Stimulation des Knochens durch eine gezielte Osteoporosegymnastik und eine Steigerung der körperlichen Aktivität notwendig.

Die Aussagekraft der Ergebnisse der vorliegenden Studie muss jedoch unter dem Gesichtspunkt betrachtet werden, dass es sich um eine retrospektive Studie mit all ihren Problemen handelt. Auch konnte die genaue Durchführung der Osteoporosegymnastik und die Steigerung der körperlichen Aktivität nicht überprüft werden und so musste man sich auf die Aussagen der Patienten verlassen.

Das Ziel der Therapie war, einen signifikanten Anstieg der Knochenmasse und -dichte zu erreichen.

Die 8 Patienten der Gruppe "Basistherapie" nahmen im Durchschnitt eine tägliche Calciummenge von $688,6 \pm 57,3$ mg (MW \pm SEM) und eine tägliche Vitamin-D₃-Menge von $823,7 \pm 54,5$ IE (MW \pm SEM) ein. In dieser Gruppe kam es nur zu einem Verlust an Knochenmasse (BMC) um $-0,09 \pm 0,65\%$ pro Jahr (MW \pm SEM). Auch die Knochen-dichte fiel um $-0,1 \pm 0,65\%$ pro Jahr (MW \pm SEM) ab. Diese Ergebnisse waren nicht signifikant. Es kam also zu keiner nennenswerten Zunahme der Knochenmasse und -dichte, jedoch wurde einem weiteren Verlust entgegengewirkt. Somit wird die knochenprotektive Wirkung, welche die von Heaney (Heaney RP, 2000) durchgeführte Metaanalyse von 139 Studien postulierte, unterstützt.

Wie erwartet, zeigte sich auch kein signifikanter Effekt der Basistherapie auf die Laborparameter KnaP und DPD. Die KnaP zeigte zwar einen diskreten Anstieg, der jedoch nicht signifikant war. Auch die leichte Abnahme der DPD war nicht signifikant.

Obwohl die Knochendichte im Mittel nicht weiter abnahm, kam es aber zu einem weiteren Größenverlust innerhalb der Gruppe "Basistherapie". Dieser betrug lediglich $0,06 \pm 0,2$ cm (MW \pm SEM) und war nicht signifikant.

Es kam zu keinen weiteren Frakturen, allerdings lässt sich aufgrund der geringen Patientenzahl keine Aussage über eine Senkung der Frakturnrate ableiten.

Bei Betrachtung der 8 mit Calcium und Vitamin D₃ behandelten Patienten zeigt sich demnach, dass diese Therapieform zwar dazu geeignet sein kann, einen weiteren Verlust an Knochenmasse und -dichte aufzuhalten, sie jedoch nicht zu einem Knochenmassezuwachs verhilft.

Die 25 Patienten der Gruppe "3er-Therapie" nahmen durchschnittlich $520,5 \pm 39,8$ mg Calcium, $788,8 \pm 34,4$ IE Vitamin D₃ und $26,3 \pm 0,8$ mg Fluoridäquivalent (MW \pm SEM) am Tag ein. Damit lag die tägliche Dosis im empfohlenen Wirkfenster von 15 bis 30 mg um eine maximale Osteoblastenstimulation und einen minimalen Fluorideinbau in den Knochen zu erreichen (Keck E, 2001b). Keiner der Patienten berichtete über unerwünschte Nebenwirkungen.

Die Zunahme der Knochenmasse betrug $4,30 \pm 0,73\%$ pro Jahr (MW \pm SEM) und war höchst signifikant ($p < 0,0001$). Einen ähnlichen Wert ergab der Anstieg der Knochendichte mit $4,36 \pm 0,78\%$ pro Jahr (MW \pm SEM). Auch dieser Zuwachs war höchst signifikant ($p < 0,0001$). Somit übertraf der Gewinn an Knochendichte die Ergebnisse der von Reginster (Reginster JY, 1998) durchgeführten Studie, in der bei postmenopausalen Frauen ein Zuwachs von 2,5% pro Jahr erreicht wurde. Allerdings ist diese Studie auf-

grund des weiblichen Patientenkollektivs nicht direkt vergleichbar. Andere Studien, in denen den unseren ähnliche oder höhere Zuwachsraten erzielt wurden, z.B. Hagenauer (Hagenauer D, 2000) mit 4,025% oder Riggs (Riggs BL, 1990) mit 8,2% pro Jahr, waren allerdings mit vermehrten nichtvertebralen Frakturen verbunden. Verantwortlich hierfür könnte die hohe Dosierung der Fluoride gewesen sein.

Um einen wirklichen Vergleich haben zu können müssen jedoch an Männern durchgeführte Studien herangezogen werden. Leider sind bis jetzt die einzigen vergleichbaren Arbeiten die von Ringe (Ringe JD, 1998) an 64 Männern mit primärer Osteoporose durchgeführte Studie mit einem signifikanten Zuwachs der Knochendichte (zwischen +0,6% und +2,9% pro Jahr) und einer Senkung der Frakturrate der Wirbelsäule, und die von Semler (Semler J, 1998) veröffentlichten Ergebnisse mit Zuwachsraten von 3% an der LWS und 1,5% am Schenkelhals.

Bei der Betrachtung der Knochenumbauparameter KnaP und DPD vom Zeitpunkt der Erstuntersuchung bis zur letzten Kontrolluntersuchung fällt auf, dass es auf die gesamte Gruppe bezogen keine signifikanten Veränderungen gab. Das Ziel der Fluoridtherapie ist es die Osteoblasten zu einer gesteigerten Osteoidproduktion durch ihre Proliferation und Aktivierung zu bringen. Dieser Effekt sollte sich schon innerhalb der ersten 6 Monate einstellen. Wenn man nun nur die ersten 6 Monate der Therapie betrachtet, so ergab sich für die KnaP zwar ein Anstieg, der allerdings ebenfalls nicht signifikant war. Durch die enge Kopplung von Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität hätte man auch einen Anstieg des DPD als Parameter für die Osteoklastenaktivität erwarten können. Stattdessen fiel das DPD in den ersten 6 Monaten signifikant ab.

Bei Betrachtung der gesamten Gruppe scheint die Bedeutung der KnaP als Verlaufparameter der Osteoblastenaktivität also recht fraglich.

Trotz der Zunahme der Knochenmasse und -dichte kam es zu einem weiteren Größenverlust von $0,27 \pm 0,13$ cm (MW \pm SEM) innerhalb der Gruppe "3er-Therapie". Diese Veränderung der Körpergröße innerhalb der Gruppe "3er-Therapie" wies eine leichte Signifikanz auf ($p < 0,05$). Da aber keine weiteren Frakturen in dieser Gruppe auftraten, kann der Größenverlust nicht hierauf zurückgeführt werden. Vielmehr scheint eine mit dem Alter zunehmend schlechte Haltung für die zudem äußerst geringe Abnahme verantwortlich zu sein.

Bei genereller Betrachtung der 25 mit Calcium, Vitamin D₃ und Fluoriden behandelten Patienten ist also ein deutlich positiver Effekt auf Knochenmasse und -dichte erkennbar. Eine Aussage über eine Senkung der Frakturrate kann aufgrund der kleinen Patientenzahl nicht gemacht werden.

Die von den 70 der Gruppe "4er-Therapie" zugehörigen Patienten nahmen im Durchschnitt $406,8 \pm 26,3$ mg, $592,8 \pm 22,3$ IE Vitamin D₃, $30,8 \pm 0,7$ mg Fluoridäquivalent und $397,0 \pm 1,5$ mg Etidronat, bzw. $9,9 \pm 0,1$ mg Alendronat (MW \pm SEM) ein. Damit lag die eingenommene tägliche Fluoriddosis über der mittleren Dosis der Gruppe "3er-Therapie" ($30,8$ v. $26,3$ mg). Ursache hierfür könnte die in Einzelfällen auftretende Hemmung der Osteoblasten durch das verabreichte Bisphosphonat über die Kopplung zwischen Osteoblasten und Osteoklasten sein. So wäre anhand der reduzierten KnaP eine stärkere Stimulation der Osteoblasten durch höhere Fluoriddosen nötig.

Durch die eingehende Instruktion der Patienten über die Art und Weise der Medikamenteneinnahme kam es zu keinen nennenswerten Nebenwirkungen.

Der Anstieg der Knochenmasse in der Gruppe "4er-Therapie" betrug $5,10 \pm 0,37\%$ pro Jahr (MW \pm SEM) und war höchst signifikant ($p < 0,0001$). Ähnlich hoch fiel die Zunahme der Knochendichte mit $5,82 \pm 0,42\%$ pro Jahr (MW \pm SEM) aus. Auch diese Veränderung war höchst signifikant ($p < 0,0001$).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit Studien, bei denen lediglich Fluoride oder Bisphosphonate gegeben wurden, so fällt auf, dass durch die Kombinationstherapie ein noch höherer Gewinn an Knochenmasse zu erzielen ist. Bei den an Männern durchgeführten Studien mit Bisphosphonaten (siehe Tab. 6) konnten meist nur Zuwachsraten unterhalb von 4% pro Jahr erreicht werden (Anderson FH, 1997; Orwoll E, 2000; Weber TJ, 2001). Lediglich Ringe (Ringe JD, 2001) erreichte mit einer Verabreichung von 10 mg Alendronat ein ähnlich gutes Ergebnis von 5,1% (BMD) pro Jahr, jedoch dauerte diese Studie nur 24 Monate. Bei einer längeren Beobachtung wäre hier wahrscheinlich auch die für die Bisphosphonate übliche Stagnation des Knochenzuwachses nach dem ersten Jahr ins Gewicht gefallen. Auch bei den zahlreicheren an Frauen durchgeführten Studien (Tab. 5) lagen die Zuwachsraten größtenteils unterhalb der 4%. Hier konnten Pols (Pols HAP, 1999) mit 10 mg Alendronat und einem BMD-Zuwachs von 4,9% pro Jahr und Harris (Harris ST, 1999) mit 5 mg Risedronat und einem BMD-Zuwachs von 5,4% pro Jahr die besten Ergebnisse vorlegen.

Die Knochenumbauparameter KnaP und DPD zeigten unter der 4er-Therapie auf die gesamte Gruppe bezogen keine signifikanten Veränderungen. Ähnlich wie bei der 3er-Therapie hätte man hier einen Anstieg der KnaP durch die gesteigerte Osteoblastenaktivität erwartet. In den ersten 6 Monaten kam es sogar zu einem Abfall, der aber nicht signifikant war. Danach tendierte die KnaP-Kurve zwar nach oben, erreichte aber ebenfalls keine Signifikanz bei Vergleich der Anfangs- und Endpunkte.

Durch den hemmenden Einfluss der Bisphosphonate auf die Osteoklasten hätte man mit einem signifikanten Abfall des DPD als Knochenabbauparameter schon nach 4

Wochen gerechnet. Jedoch war weder in den ersten 6 Monaten noch über den gesamten Untersuchungszeitraum eine signifikante Veränderung feststellbar.

Betrachtet man jedoch die Laborparameter bei den aufgeführten Einzelpatienten, so zeigen sie doch oft deutliche Tendenzen, die den Therapieverlauf widerspiegeln. Bei den Patienten 10, 103, 6 und 7 traten sowohl der gewünschte Anstieg der KnaP als auch die Abnahme des DPD als Zeichen des verstärkten Matrixaufbaus und der verminderten Knochenresorption auf. Besonders schön ist der Verlauf der Laborparameter im Einklang mit der Therapie bei Patient 10 zu sehen. Hier stiegen zunächst sowohl KnaP als auch DPD als Antwort auf die osteoblastenaktivierende Fluoridtherapie an, wobei das DPD die durch Kopplung entstandene gleichzeitige Osteoklastenaktivierung verdeutlicht. Nach der zusätzlichen Gabe des Bisphosphonats fiel das DPD wie erwünscht in den Normbereich zurück. Die Beispiele der Patienten 26 und 16 zeigen, dass die Antwort der KnaP auf eine erfolgreiche 4er-Therapie mit Fluorid und Bisphosphonat nicht immer mit einer Erhöhung erfolgen muss. So befanden sich die Osteoblasten im Beispiel von Patient 26, ebenso wie auch die Osteoklasten, in einem Zustand höchster Aktivität (KnaP= 74 U/l). Durch die Kombinationstherapie wurde diese Aktivität zwar verringert, aber immer noch oberhalb der Norm gehalten. Im Beispiel von Patient 16 verhielt es sich ähnlich. Die KnaP stieg zwar anfangs stark an, fiel dann aber auch wieder ab. Dennoch kam es zu einem weiteren Knochenaufbau. Wichtig ist also nur, dass die Osteoblasten weiterhin übernormal aktiviert sind und somit die KnaP als Zeichen dessen oberhalb des Normbereiches bleibt.

Die 4er-Therapie-Gruppe war die einzige Gruppe, in der neue Frakturen auftraten (s. Tab. 9).

Auffällig war, dass 3 der 4 Patienten mit neu aufgetretenen Frakturen bereits vor Therapiebeginn eine Fraktur aufwiesen. Wahrscheinlich war bei diesen Patienten das Frakturrisiko durch eine frakturbedingt gestörte Statik erhöht. Zudem besaßen die Patienten mit neuen Frakturen nicht notwendigerweise auch eine a priori unterdurchschnittliche Knochendichte im Verhältnis zu den anderen. So lagen die Knochendichten von zwei Patienten (die aufgeführten Patienten 6 und 7) zwar mit 0,673 g(HA)/cm², bzw. 0,43 g(HA)/cm², was einem T-Score <-4,5 entspricht, weit im Bereich einer schweren Osteoporose, allerdings hatten die beiden anderen Patienten mit 0,901 g(HA)/cm² (T-Score= -2,82) und 1,095 g(HA)/cm² (T-Score= -1,21) eine im Vergleich zum Patientenkollektiv durchschnittliche bzw. überdurchschnittliche Knochendichte. Eine statistische Aussage über die Frakturrate und ihre eventuelle Senkung lässt sich aufgrund der kleinen Patientenanzahl und einem fehlenden Kontrollkollektiv aus diesen Ergebnissen jedoch nicht ableiten.

Die Beobachtung der Körpergröße innerhalb der Gruppe "4er-Therapie" ergab im Durchschnitt keinen weiteren Größenverlust. Es ergab sich sogar ein leichter Größengewinn von $0,03 \pm 0,301$ cm (MW \pm SEM), der aber nicht signifikant ist. Hierfür war wahrscheinlich nicht nur der Zuwachs der Knochendichte verantwortlich, sondern auch die durch die Osteoporosegymnastik und die gesteigerte allgemeine Aktivität verbesserte Körperhaltung.

Um den Einfluss einer High-Turnover-Phase zu Beginn der Behandlung herauszuarbeiten wurden innerhalb der beiden Gruppen "3er-Therapie" und "4er-Therapie" die BMC- und BMD-Zuwachsraten der Patienten mit einer solchen High-Turnover-Phase denen ohne High-Turnover-Phase gegenübergestellt. Wir erhofften uns einen positiven Effekt der High-Turnover-Phase in der 4er-Therapiegruppe, da sowohl Osteoklasten als auch Osteoblasten eine hohe Aktivität aufweisen und es durch die Hemmung der Osteoklasten durch das Bisphosphonat zu einem Überwiegen der bereits starken Osteoblastenaktivität kommen sollte.

Bei der Analyse der Knochenzuwachsrate der 3er-Therapie-Gruppe ergab sich noch ein Nachteil der 3 High-Turnover-Patienten gegenüber den anderen 22 Patienten dieser Gruppe. So zeigten sie einen jährlichen Zuwachs des BMC von $4,18 \pm 0,68\%$ gegenüber $4,38 \pm 1,29\%$ (MW \pm SEM). Ähnlich stellte sich der jährliche BMD-Zuwachs mit $4,17 \pm 0,68\%$ gegenüber $4,48 \pm 0,89\%$ dar (MW \pm SEM). Die Unterschiede sind recht gering und die kleinen Fallzahlen erschweren eine Aussage. Jedoch könnte man hieraus schließen, dass im Falle einer Fluoridtherapie eine High-Turnover-Situation zu Beginn keine Vorteile bringt. Dies ist auch verständlich, da bei einer solchen Therapie nichts zum Abbremsen der pathologisch erhöhten osteoklastären Knochenresorption beiträgt.

Stellt man nun innerhalb der zusätzlich mit einem Bisphosphonat behandelten Gruppe "4er-Therapie" die Patienten mit High-Turnover-Phase zu Beginn denen ohne High-Turnover-Phase gegenüber, bestätigt sich der vermutete positive Effekt. So zeigten sie einen jährlichen Zuwachs des BMC von $7,71 \pm 1,11\%$ gegenüber $4,62 \pm 0,37\%$ (MW \pm SEM). Ähnlich stellte sich der jährliche BMD-Zuwachs mit $7,74 \pm 1,11\%$ gegenüber $5,50 \pm 0,43\%$ (MW \pm SEM) dar. Eine High-Turnover-Phase zu Beginn der Therapie scheint also höhere Zuwachsraten aufgrund der bereits hohen Osteoblastenaktivität zu ermöglichen. Es müssen lediglich die Osteoklasten mit einem Bisphosphonat gebremst und die Osteoblastenaktivität mit Fluorid weiter hoch gehalten werden. Verzichtet man auf die Gabe des Fluorids, so könnte es durch die Kopplung zwischen Osteoklasten und Osteoblasten ebenfalls zu einer sekundären Hemmung der Osteoblasten kommen. Somit birgt eine High-Turnover-Osteoporose zwar die Gefahr des rapiden Knochen-

masseverlusts, jedoch kann die verlorene Knochenmasse durch die von vornherein hohe Umbauaktivität auch schneller zurückgewonnen werden.

Wir stellten also fest, dass mit der Kombinationstherapie aus Fluoriden und Bisphosphonat mit zusätzlichem Calcium und Vitamin D₃ hohe Knochendichtezuwachsraten erreicht werden können. Diese Zuwachsraten sind denen bisheriger Studien, die sich entweder nur auf Osteoblasteninduktion durch Fluoride oder auf Osteoklastenhemmung durch Bisphosphonate beschränkten, ebenbürtig oder sogar überlegen. In Einzelfällen konnten sogar fast 50% der bestehenden Knochenmasse binnen 6 Jahren zusätzlich aufgebaut werden.

Die Basistherapie mit lediglich Calcium und Vitamin D₃ erreichte keine Zunahme der Knochendichte, konnte aber einen weiteren Verlust verhindern.

Erst durch die Gabe von zusätzlichem Fluorid konnte ein signifikanter Zuwachs der Knochendichte erreicht werden, der in Einzelfällen mit Zuwachsraten von über 7% pro Jahr die Ergebnisse bestehender Fluoridstudien sogar überragte. Um einen effektiven Knochenaufbau zu erreichen ist also eindeutig die verstärkte Osteoidsynthese durch die Osteoblasten notwendig. Die erhöhte Aktivität der Osteoblasten kann allein mit Calcium und Vitamin D₃ nicht erreicht werden, sondern mit der momentan einzigen auf dem Markt befindlichen osteoanabolen Substanz, dem Fluorid.

Ein weiterer positiver Effekt auf die Knochendichte lässt sich mit der zusätzlichen Osteoklastenhemmung durch Gabe von Bisphosphonaten erzielen. Hier werden im Schnitt Zuwachsraten von über 5% pro Jahr erreicht, in Einzelfällen sogar über 10% pro Jahr. Interessant dabei ist, dass auch bei nicht initial erhöhter Knochenresorption, ablesbar am DPD, durch zusätzliche Bisphosphonatgabe in einigen Fällen überdurchschnittlich hohe Zuwachsraten erzielt werden konnten (s. Pat. 52, S. 88).

Einen günstigen Einfluss scheinen jedoch zu Beginn bestehende High-Turnover-Situationen zu haben. Bei den Patienten mit einer solchen High-Turnover-Phase zeigten sich in der 4er-Therapie-Gruppe höhere Zuwachsraten als bei den Patienten ohne High-Turnover-Phase. Vielleicht könnte dies ein weiterer Therapieansatz sein, bei welchem man zuerst versucht den Patienten in einen High-Turnover-Status zu bringen, um dann lediglich die osteoklastäre Knochenresorption zu bremsen während die osteoblastäre Osteoidablagerung auf dem hohen Level weiterläuft.

Zudem sind eine regelmäßige Durchführung einer Osteoporosegymnastik und eine Erhöhung der allgemeinen körperlichen Aktivität für den Therapieerfolg unerlässlich. So wurde bei der individuellen Beobachtung unserer Patienten schnell deutlich, dass gerade die Patienten, die sich gewissenhaft daran hielten, die besten Zuwachsraten innerhalb ihrer Gruppe erzielten.

Die Situation der hier verwendeten Knochenumbauparameter DPD und KnaP muss differenziert betrachtet werden. Im Kollektiv betrachtet scheinen die verschiedenen Therapien keinen Einfluss auf die beiden Parameter zu haben, und somit wären sie für eine Beurteilung des Therapieverlaufes ungeeignet. Betrachtet man jedoch die Patienten einzeln, so scheinen sie sich bei manchen doch als gute Indikatoren der Knochenstoffwechselsituation zu bewähren (siehe Einzelbeispiele). So kann beispielsweise die KnaP im Rahmen einer Kombinationstherapie aus Fluorid und Bisphosphonat abfallen, aber dennoch im Gegensatz zum DPD oberhalb des Normbereichs bleiben und so auf ein Überwiegen der osteoanabolen gegenüber der osteokatabolen Aktivität hinweisen. Schließlich sind in den Therapiegruppen Patienten mit unterschiedlichen Ausgangspunkten bezüglich ihrer Knochenumbauparameter vereinigt. So kann die osteoblastenstimulierende und osteoklastenhemmende Kombinationstherapie sowohl hohe KnaP-Werte senken als auch niedrige anheben. Das gleiche gilt für das DPD. Sieht man sich nun die gesamte Gruppe an, so heben sich die verschiedenen Effekte auf und es entsteht der Eindruck, die Knochenumbauparameter würden keine Tendenzen aufweisen. Erst bei differenzierter Betrachtung der einzelnen Patienten treten die verschiedenen Effekte in Erscheinung. Hinzu kommt noch, dass es zwischen Osteoblasten und Osteoklasten komplizierte Kopplungsmechanismen gibt (z.B. Osteopontin- und RANKL-System), die eine alleinige Beeinflussung nur des einen Zelltyps schwierig machen.

Die Knochendichtemessung ist und bleibt Dreh- und Angelpunkt der Osteoporosediagnostik. Außer der Fraktur gibt es keine Symptome, die mit der Schwere der Osteoporose assoziiert sind. Eine Fraktur sollte jedoch verhindert werden und die Therapie nicht erst nach eingetretener Fraktur begonnen werden.

Eine Kosten-Benefit-Analyse ist im Falle der Osteoporose sehr komplex, da viele Faktoren, wie z.B. die Kosten des Screenings, der Therapie oder die Folgekosten einer eventuellen Fraktur eine Rolle spielen. Hinzu kommt noch, dass gerade eine solche Analyse für Männer mit diesem Krankheitsbild aufgrund der mangelnden Therapiestudien noch nicht in Sicht ist. Allerdings zeigte Kruse (Kruse HP, 2002) in einer unlängst veröffentlichten Arbeit, in der er anhand der bei Frauen durchgeführten Studien FIT, FOSIT, VERT und HIP die Kosten einer Bisphosphonattherapie mit den Folgekosten eines Knochenbruches verglich, dass diese Behandlung trotz der hohen Kosten (jährlich ca. 600,- €) Einsparungen bringen kann. Ein wichtiger Faktor bei dieser Berechnung ist die Zahl der Patienten, die über einen bestimmten Zeitraum behandelt werden muss, um ein Ereignis (Fraktur) zu verhindern (NNT = number needed to treat). Diese

NNT wird um so kleiner, je höher die Inzidenz der Frakturen in der Kontrollgruppe, also bei den unbehandelten Patienten, ist. Da sich aber gerade die Frakturinzidenzen von Männern und Frauen unterscheiden, und sich deren Verhältnis beim Älterwerden sogar verschiebt, ist es schwierig diese Aussage hinsichtlich der Kostenersparnis zu übertragen. Es bleibt jedoch zu sagen, dass eine nicht eingetretene Fraktur nicht nur eine Kostenersparnis mit sich bringt, sondern dem Patienten viel Leid und eventuell sogar ein früherer Tod erspart wird. Eine Fraktur erhöht schließlich nicht nur die Morbidität, sondern auch die Mortalität des Patienten. Im Vergleich zu den Frauen ist die Mortalität der Männer nach einer Hüft- oder Wirbelfraktur sogar noch größer (Cooper C, 1993).

Um aber die Kosten niedrig zu halten, sollte rechtzeitig die Knochendichte gemessen werden. Fraglich ist nur noch, ab welchem Alter man mit einem solchen Screening beginnen sollte, schließlich gibt es bis jetzt kaum Studien bei Männern, die sich mit diesem Thema beschäftigen. Das mittlere Alter unseres Patientenkollektivs lag bei 53 Jahren. Die Kriterien für ein solches Screening sollten natürlich die Ursachen der sekundären Osteoporosen, wie z.B. Hyperthyreose, Glukokortikoidtherapie und Hypogonadismus mit einschließen. Bei unseren Patienten, die eine primäre Osteoporose hatten, hätte nur eine familiäre Vorbelastung als Indikation zur Knochendichtemessung dienen können. Es gilt also einen Weg zu finden, durch den nicht wahllos bei allen Männern ab einem gewissen Alter die Knochendichte gemessen wird und so unnötige Kosten verursacht werden, der aber auch dazu beiträgt, frakturgefährdete Männer mit einer niedrigen Knochendichte zu selektieren und einer Therapie zuzuleiten.

Eine rechtzeitige Knochendichtemessung wäre auch wünschenswert, um so entweder die schon drohende Fraktur zu verhindern, oder um bei guter Knochendichte die Therapie mit den damit verbundenen Kosten möglichst weit aufzuschieben. Die Therapie sollte bei einer Osteopenie und normalen Knochenumbauparametern aus der kostengünstigen Kombination aus Calcium und Vitamin D₃ bestehen. Erst wenn anhand der Knochendichtewerte eine Osteoporose besteht oder die erhöhten Knochenumbauparameter auf einen baldigen stärkeren Knochenmasseverlust hinweisen, sollte die kostenintensivere Therapie mit Fluoriden und Bisphosphonaten begonnen werden. Letztendlich geht es nicht nur darum, den Patienten wieder auf einen normalen Knochendichtewert zu bringen, sondern den Knochenverlust erst gar nicht zuzulassen. Schließlich kann die einmal zerstörte Mikroarchitektur des Knochens nicht wieder hergestellt werden und somit hat ein Patient, der von einer Osteoporose "genesen" ist immer noch ein höheres Frakturrisiko als ein von vornherein knochengesunder Mensch mit identischen Knochendichtewerten.

6 Zusammenfassung

Das Ziel jeder Osteoporosetherapie ist die Zunahme an Knochenmasse. Der erste Schritt des Aufbaus an Knochenmasse ist die Osteoidbildung durch Osteoblasten. Die Osteoblastenaktivierung geschieht nach heutigem Kenntnisstand am effektivsten durch Fluoride oder Parathormon. Erst dann kann das gebildete Osteoid mineralisiert werden (Calcium und Vitamin D₃). Zusätzlich sollte der osteoklastäre Knochenabbau gebremst werden. Im Falle der primären Osteoporose beim Mann bieten sich hierzu Calcitonin oder Bisphosphonate an. Besonders im Falle einer Osteoporose mit erhöhtem Knochenumsatz (High-Turnover-Osteoporose) sollte zunächst der unverhältnismäßig hohe Knochenabbau normalisiert werden, um dann die knocheninduktive Phase einzuleiten. Als verlässliche Parameter für den Knochenumbau haben sich die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Osteoblastenaktivität) und das Desoxypyridinolin (Osteoklastenaktivität) erwiesen. Zusätzlich muss eine Osteoporosegymnastik durchgeführt und die körperliche Aktivität erhöht werden.

Die vorliegende Arbeit beinhaltet die Ergebnisse einer interventionellen Studie, mit der untersucht werden sollte, ob mit dieser pathophysiologisch orientierten Kombinations-therapie im Falle einer primären Osteoporose beim Mann bessere Knochenzuwachsra-ten als bei bisherigen Studien, die sich lediglich auf Monotherapien beschränken, erzielt werden können.

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob es unter verschiedenen Therapieformen zu einem Zuwachs der Knochenmasse und -dichte kommt, und ob sich der jeweilige Knochenumbau in den Laborparametern widerspiegelt.

Es wurden rückblickend die Daten von 103 sich unterschiedlich lang in der Praxis von Prof. Dr. Dr. Keck in Behandlung befindenden Patienten ausgewertet. Bei allen Patienten war zu Beginn eine primäre Osteoporose (10 davon mit High-Turnover-Situation) anhand von Anamnese, klinischer Untersuchung, Knochendichtemessung (DXA) und Labordiagnostik verifiziert worden. Anschließend wurden sie anhand der Schwere ihrer Osteoporose nach Möglichkeit in 3 Therapiegruppen eingeteilt. In der Basistherapiegruppe wurden lediglich Calcium und Vitamin D₃ verabreicht. In der 3er-Therapiegruppe wurde zusätzlich Fluorid zur Osteoblastenstimulation und verstärkten Osteoidablage gegeben. In der 4er-Therapiegruppe wurde zusätzlich zu Calcium, Vitamin D₃ und Fluorid ein Bisphosphonat zur Bremsung der Knochenresorption verabreicht. Die Ergebnisse der Knochendichte- und Laborparametermessungen der einzelnen Kontrolluntersuchungen wurden dokumentiert und die Veränderungen der Werte von Anfangs- bis Endpunkt der Beobachtung mit denen der anderen Therapiegruppen

verglichen. Zudem wurden die Ergebnisse denen vergleichbarer Studien gegenübergestellt.

Außerdem wurde der Einfluss einer bei Therapiebeginn bestehenden High-Turnover-Situation auf die Knochenzuwachsrate untersucht.

In der mit Calcium und Vitamin D₃ behandelten Gruppe "Basistherapie" (n=8) lag die durchschnittliche Veränderung von sowohl Knochenmasse als auch -dichte bei $-0,1 \pm 0,65\%$ pro Jahr. Diese leichte Abnahme ist nicht signifikant ($p > 0,05$). Es konnte also lediglich ein knochenprotektiver Effekt dieser Therapie erreicht werden. Es kam in dieser Gruppe zu keiner neuen Fraktur und auch ein signifikanter Größenverlust dieser Gruppe wurde nicht beobachtet. Die Knochenumbauparameter KnaP und DPD zeigten sowohl innerhalb der ersten 6 Monate als auch über den gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Veränderungen.

In der mit Calcium, Vitamin D₃ und Fluorid behandelten Gruppe "3er-Therapie" (n=25) wurden ein durchschnittlicher Zuwachs von $4,30 \pm 0,73\%$ an Knochenmasse und $4,36 \pm 0,78\%$ an Knochendichte pro Jahr erreicht, beides höchst signifikante Werte ($p < 0,0001$). Es traten keine weiteren Frakturen auf, jedoch ein leicht signifikanter Körpergrößenverlust von durchschnittlich $0,27 \pm 0,13$ cm. Die Osteoblastenaktivität, gemessen an der KnaP, zeigte weder in den ersten 6 Monaten, noch über den gesamten Beobachtungszeitraum eine signifikante Veränderung. Das DPD fiel lediglich in den ersten 6 Monaten signifikant ab ($p < 0,05$).

Die zusätzlich mit Bisphosphonaten behandelte Gruppe "4er-Therapie" (n=70) erreichte mit durchschnittlich $5,10 \pm 0,37\%$ pro Jahr für die Knochenmasse und $5,82 \pm 0,42\%$ pro Jahr für die Knochendichte die besten Ergebnisse. Auch diese Zuwachsraten waren höchst signifikant ($p < 0,0001$). Allerdings traten nur in dieser Gruppe neue Frakturen während der Behandlung auf. Aufgrund der geringen Patientenzahl und dem Fehlen eines Kontrollkollektivs kann aus den Frakturinzidenzen jedoch keine statistische Aussage gezogen werden. Zu bemerken bleibt lediglich, dass von den insgesamt 70 Patienten dieser Gruppe vier während der Beobachtung Frakturen erlitten, und dass deren Ausgangsknochendichten sowohl im unteren, als auch im mittleren und oberen Drittel des Patientenkollektivs lagen. Es kam zu keiner signifikanten Größenveränderung. Die Knochenumbauparameter KnaP und DPD zeigen weder zu Behandlungsbeginn (erste 6 Monate), noch über den gesamten Behandlungszeitraum signifikante Veränderungen.

Das Fehlen von Tendenzen bei den gruppendurchschnittlichen Knochenumbauparametern ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Ausgangssituationen der einzelnen Patienten, die Kombination von Osteoblastenstimulation und Osteoklastenhemmung und die Kopplungsmechanismen zwischen den beiden Zelltypen zurückzuführen. Eine Beeinflussung des Knochenumbaus war, anhand der KnaP und des DPD, meist nur bei der Betrachtung der einzelnen Patienten erkennbar.

Einen zusätzlichen positiven Effekt auf den therapieinduzierten Knochenzuwachs scheint eine zu Beginn der Therapie bestehende High-Turnover-Situation zu haben. So wiesen in der mit der 4er-Kombination therapierten Gruppe die Patienten mit einer solchen initialen High-Turnover-Phase höhere Knochenzuwachsraten als die Patienten ohne eine solche Phase auf. Im Vergleich waren es $7,71 \pm 1,11\%$ v. $4,62 \pm 0,37\%$ pro Jahr für die Knochenmasse und $7,74 \pm 1,11\%$ v. $5,50 \pm 0,43\%$ pro Jahr für die Knochendichte. Der besonders große Vorteil der High-Turnover-Patienten gegenüber den Low-Turnover-Patienten in der zusätzlich mit Bisphosphonat behandelten Gruppe resultiert aus der bereits bei Beginn der Behandlung bestehenden hohen Osteoblastenaktivität, die bis dahin lediglich der ebenfalls hohen Osteoklastenaktivität unterlegen war. Man muss also durch die Bisphosphonatgabe die Osteoklasten bremsen, um ein Überwiegen der Osteoblastenaktivität zu bewirken. Um eventuelle Rückkopplungsmechanismen zu verhindern, wird die Osteoblastenaktivität durch die Fluoridgabe weiter auf hohem Level gehalten. Die Osteoblasten müssen also nicht erst auf dieses Aktivitätsniveau angehoben werden - im Gegensatz zu den Low-Turnover-Patienten.

Zusammenfassend konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass das pathophysiologisch orientierte Therapiekonzept fähig ist, im Falle einer primären Osteoporose beim Mann Knochen aufzubauen. Hierbei ist es den meisten bisherigen, sich entweder nur mit Fluoriden oder Bisphosphonaten beschäftigenden Studien überlegen. Schlussfolgernd sollte also jeder Patient eine auf seinen jeweiligen Knochenstoffwechsel zugeschnittene Osteoporosetherapie erhalten, die sich nicht nur auf den osteoblastenaktivierenden oder osteoklastenhemmenden Charakter beschränken darf. Dabei sollten abhängig vom Calciumhaushalt Calcium und Vitamin D₃ gegeben werden. Zur Osteoidbildung ist ein osteoanaboles Agens, Fluorid oder zukünftig PTH, nötig. Hierbei sollte das Fluorid im Falle von Gelenkschmerzen als Anzeichen einer übermäßigen Osteoidbildung für 4-6 Wochen abgesetzt werden und danach mit halber Menge weitergegeben werden. Zur zusätzlichen Osteoklastenbremsung sind momentan die Bisphosphonate die beste Wahl. Hierbei ermöglichen die Bisphosphonate der neueren Generation aufgrund ihrer höheren antiresorptiven Potenz eine Dosisreduktion mit den

hiermit verbundenen geringeren unerwünschten Nebenwirkungen, speziell den gastrointestinalen. Gleichzeitig sollte eine tägliche Osteoporosegymnastik durchgeführt werden. Selbstverständlich müssen diese Therapien immer wieder an die augenblickliche Situation des Patienten angepasst werden. Hierzu dienen in der vorliegenden Arbeit die halbjährlichen Kontrollen.

Um die Aussagekraft dieser Ergebnisse zu untermauern, sind weitere Studien nötig, die sich mit diesem kombinierten Therapiekonzept im Falle einer primären Osteoporose beim Mann beschäftigen. Durch größere Fallzahlen könnten dann wahrscheinlich auch Aussagen über eine Senkung der Frakturrate gemacht werden.

7 Literaturverzeichnis

1. Abendroth K. Neuro-muskulo-skelettale Regulation. *Osteologie*. 2002; 11(1): 3-6
2. Abu EO, Horner A, Kusec V, Triffitt JT, Compston JE. The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(10): 3493-7
3. Adachi JD, Bensen WG, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 1997; 337(6): 382-7
4. Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int*. 1987; 41(6): 326-31
5. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Safety*. 1996; 14(3): 158-170
6. Anderson FH, Francis RM, Bishop JC, Rawlings DJ. Effect of intermittent cyclical disodium etidronate therapy on bone mineral density in men with vertebral fractures. *Age Ageing*. 1997; 26(5): 359-65
7. Andresen R, Radmer S, Banzer D, Felsenberg D, Wolf KJ. The quantitative determination of bone mineral content - a system comparison of similarly built computed tomographs. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr*. 1994; 160(3): 260-5
8. Baron A, Vignery A, Horowitz M. Lymphocytes, macrophages and the regulation of bone remodeling. In: Peck WA, ed. *Bone and Mineral Research. Annual 2* (Elsevier: Amsterdam), 1983; 175-242.
9. Bassey EJ, Ramsdale SJ. Increase in femoral bone density in young women following high-impact exercise. *Osteoporos Int*. 1994; 4(2): 72-5
10. Baum HB, Biller BM, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA, Michel TH, Wittink H, Klibanski A. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset

- growth hormone deficiency. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 125(11): 883-90
11. Bilezikian JP. Osteoporosis in Men. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999; 84 (10): 3431-4
 12. Bilezikian JP, Kurland ES. Therapy of male osteoporosis with parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int.* 2001; 69(4): 248-51
 13. Bingmann D. Motorisches System. In: Deetjen P. *Physiologie* (Urban & Schwarzenberg, München), 1994; 145
 14. Bischoff HA, Stahelin HB, Tyndall A. Relationship between muscle strength and vitamin D metabolites: are there therapeutic possibilities in the elderly? *Z Rheumatol.* 2000; 59, Suppl 1: 39-41
 15. Bischoff HA, Stahelin HB, Urscheler N. Muscle strength in the elderly: its relation to vitamin D metabolites. *Arch Phys Med Rehabil.* 1999; 80: 54-8
 16. Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. Randomised trial of effect of aledronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541
 17. Boivin G, Deloffre P, Perrat B, Panczer G, Boudeulle M, Mauras Y, Allain P, Tsouderos Y, Meunier PJ. Strontium distribution and interactions with bone mineral in monkey iliac bone after strontium salt (S 12911) administration. *J Bone Miner Res.* 1996; 11(9): 1302-11
 18. Bravo G, Gauthier P, Roy PM, Payette H, Gaulin P, Harvey M, Peloquin L, Dubois MF. Impact of a 12-month exercise program on the physical and psychological health of osteopenic women. *J Am Geriatr Soc.* 1996 ; 44(7): 756-62
 19. Burckhardt P. The various forms of osteoporosis and their treatment. *Schweiz Med Wochenschr.* 1989 ; 119(50): 1797-805

20. Canalis E, Centrella M, Burch W, McCarthy TL. Insulin-like growth factor I mediates selective anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest.* 1989 ; 83(1): 60-5
21. Canalis E, Hott M, Deloffre P, Tsouderos Y, Marie PJ. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone.* 1996 ; 18(6): 517-23
22. Chambers T. Interactions between RANKL, TNF- α and TNF- β in the regulation of osteoclast formation and function. *Osteologie* 2002; 11, Suppl.1: 24
23. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.* 2000 ; 109(4): 267-76
24. Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, Herling C, Qvist P, Christiansen C. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem.* 1998 ; 44(11): 2290-300
25. Compston JE, Cooper C, Kanis JA. Bone densitometry in clinical practice. *BMJ.* 1995; 310: 1507-1510
26. Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: a population-based study in Rochester, Minnesota, 1985-1989. *J Bone Miner Res.* 1992 ; 7(2): 221-7
27. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol.* 1993 ; 137(9): 1001-5
28. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet.* 1993 ; 341(8837): 72-5

29. Cummings SR, Black DM, Thompson DE et al. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures. *JAMA*. 1998; 280: 2077-2082
30. Dambacher MA, Bröll H. Anamnese und Untersuchungsgang beim osteoporotischen Patienten und Risikopatienten. *Ther Umsch*. 1991; 48: 66-76
31. Dambacher MA, Schacht E. Aktive Vitamin D-Metabolite in der Osteoporose-Therapie auf der Basis neuer Erkenntnisse zur Pathogenese. *Osteologie*. 1998; 7 (1): 5-25
32. Delaisse JM, Eeckhout Y, Neff L et al. (Pro)collagenase (matrix metalloproteinase-1) is present in rodent osteoclasts and in the underlying bone-resorbing compartment. *J Cell Sci*. 1993; 106: 1071-82
33. Delannoy P, Bazot D, Marie PJ. Long-term treatment with strontium ranelate increases vertebral bone mass without deleterious effect in mice. *Metabolism*. 2002; 51(7): 906-11
34. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: a paired biopsy study. *J Bone Miner Res*. 2001; 16(10): 1846-53
35. Drake FH, Dodds RA, James IE et al. Cathepsin K, but not cathepsins B, L or S, is abundantly expressed in human osteoclasts, *J Biol Chem*. 1996; 271: 12511-6
36. Dresner-Pollak R, Mayer M, Hochner-Celiniker D. The decrease in serum bone-specific alkaline phosphatase predicts bone mineral density response to hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*. 2000; 66(2): 104-7
37. Drinkwater BL. Does physical activity play a role in preventing osteoporosis? *Res Q Exerc Sport*. 1994; 65: 197-206
38. Ebeling PR. Osteoporosis in men: New insights into aetiology, pathogenesis, prevention and management. *Drugs Aging*. 1998, 13 (6): 421-434

39. Eriksen EF, Charles P, Melsen F, Mosekilde L, Risteli L, Risteli J. Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(2): 127-32
40. Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR. Discrepancies in normative data between Lunar and Hologix DXA systems. *Osteoporos Int* 1996; 6: 432-436
41. Felsenberg D, Wieland E, Hammermeister C, Armbrecht G, Gowin W, Raspe H. Prevalence of vertebral spinal deformities in women and men in Germany. EVOS group in Germany. *Med Klin.* 1998; 93, Suppl. 2: 31-4
42. Fleisch H, Russel RG, Strautmann F. Effect of pyrophosphate on hydroxyapatite and its implications in calcium homeostasis. *Nature* 1966; 212: 901-3
43. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 1998; 19: 80-1008
44. Francis RM, Peacock M, Aaron JE et al. Osteoporosis in hypogonadal men: role of decreased plasma 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium malabsorption and low bone formation. *Bone.* 1986; 7: 261-268
45. Fratzi P, Mineral Crystals after Fluoride Treatment in Osteoporosis. *Osteologie.* 1998; 7 (3): 130-133
46. Frieling I, Kruse HP. Die Osteoporose des Mannes. *Osteologie.* 1996; 5 (4): 204-209
47. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1996; 59, Suppl. 1: 2-9
48. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* 1995; 58(3): 288-98
49. Giannini S, D'Angelo A, Malvasi L, Castrignano R, Pati T, Tronca R, Liberto L, Nobile M, Crepaldi G. Effects of one-year cyclical treatment with clodronate on postmenopausal bone loss. *Bone.* 1993; 14(2): 137-41

50. Gilsanz V, Boechat MI, Gilsanz R, Loro ML, Roe TF, Goodman WG. Gender differences in vertebral sizes in adults: biomechanical implications. *Radiology*. 1994; 190(3): 678-82
51. Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Monaci G, Campagna MS, Franci MB, Gennari C. Bone alkaline phosphatase measured with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest*. 1996; 26(5): 391-6
52. Haguenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2000; 11(9): 727-38
53. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. Effects of risedronat treatment on vertebral and non vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *JAMA*. 1999; 282: 1344-1352
54. Hauschka PV, Mavrakos AE, Iafrafi MD, Doleman SE, Klagsbrun M. Growth factors in bone matrix. Isolation of multiple types by affinity chromatography on heparin-Sepharose. *J Biol Chem*. 1986; 261(27): 12665-74
55. Heaney RP. Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr*. 2000; 19, Suppl.2: 83S-99S
56. Heino TJ, Hentunen TA, Vaananen HK. Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: Enhancement by estrogen. *J Cell Biochem*. 2002; 85(1): 185-97
57. Hofbauer LC. RANKL und OPG bei inflammatorischen und malignen Knochenerkrankungen. *Osteologie*. 2002; 11, Suppl.1: 25
58. Hosking D, Chilvers CE, Christiansen C, Ravn P, Wasnich R, Ross P, McClung M, Balske A, Thompson D, Daley M, Yates AJ. Prevention of bone loss with alendronate in postmenopausal women under 60 years of age. Early Postmenopausal Intervention Cohort Study Group. *N Engl J Med*. 1998; 338(8): 485-92

59. Hüfner M, Siggelkow H. Fluoridtherapie bei der Osteoporose: Wo stehen wir heute. *Dtsch Med Wschr.* 1998; 123: 713-717
60. Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. *Osteoporos Int.* 1999; 9: 206-213
61. IOF-Presseveröffentlichung 5. Kongresszentrum Lissabon, Portugal, 11. Mai 2002
62. Itagane Y, Inada H, Fujita K, Isshiki G. Interactions between steroid hormones and insulin-like growth factor-I in rabbit chondrocytes. *Endocrinology.* 1991 Mar; 128(3): 1419-24
63. Kahn AJ, Simmons DJ. Investigation of the cell lineage in bone using chimera of chick and quail embryonic tissue. *Nature.* 1975; 258: 325-7
64. Kalender WA. The estimation of the effective dose in bone mineral measurements with photon absorptiometry and computed tomography. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1991; 155(2): 149-54
65. Kanis JA. Osteoporose. Berlin, Wien: Blackwell Wissenschafts-Verlag; 1995: 171-174
66. Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for Diagnosis and Management of Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997; 7: 390-406
67. Kasperczyk A, Freyschmidt J, Well JC, Seeger W. The comparative measurement of the bone marrow dose in quantitative computed tomography (QCT), dual-photon radiography (DPX) and conventional x-rays of the LS. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr.* 1991; 155(2): 155-8
68. Kasperk CH, Wergedal JE, Farley JR, Linkhart TA, Turner RT, Baylink DJ. Androgens directly stimulate proliferation of bone cells in vitro. *Endocrinology.* 1989; 124(3): 1576-8

69. Katznelson L, Finkelstein JS, Schoenfeld DA et al. Increase in bone density and lean body mass during testosterone administration in men with acquired hypogonadism, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81: 4358-4365
70. Keck E. Therapeutisches Viererschema senkt die Frakturrate. *Therapiewoche*. 1991; 41, 25: 1663-1668
71. Keck E, Christ U, Spicher ID. High-Turnover Phasen in Diagnostik und Therapie der postmenopausalen Osteoporose. *Osteologie*. 1998; 7(1): 26-36
72. Keck E (a). Osteoporoseprävention durch Ernährung und Bewegung. *Med Welt*. 2001; 52: 296-300
73. Keck E (b). Therapie der Osteoporose. *Extracta Orthopaedica* 2001; 11: 16-22
74. Kemmler W. Körperliche Belastung und Osteoporose – Einfluss eines intensiven 9-monatigen körperlichen Trainings auf Knochendichte, Gesamtkalzium und Wirbelkörperbreite bei Frauen mit unterschiedlichem Belastungsniveau in der Vergangenheit. *Osteologie*. 2000; 2: 114-123
75. Kerr D, Morton A, Dick I, Prince R. Exercise effects on bone mass in postmenopausal women are site-specific and load-dependent. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(2): 218-25
76. Kohrt WM, Snead DB, Slatopolsky E, Birge SJ Jr. Additive effects of weight-bearing exercise and estrogen on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res*. 1995; 10(9): 1303-11
77. Kreitner KF. Allgemeine Röntgendiagnostik des kranken Knochens. In: Thurn P, Bücheler E, Lackner KJ, Thelen M. *Einführung in die radiologische Diagnostik* (Georg Thieme, Stuttgart), 1998: 65-130
78. Kruse HP, Kuhlencordt F. Pathogenesis and natural course of primary osteoporosis. *Lancet*. 1980; 9: 280-2

79. Kruse HP. Halbiertes Frakturrisiko durch 10% Knochenzuwachs – eine Illusion in der Osteoporosetherapie? Dtsch med Wschr. 1998; 123: 472-7
80. Kruse HP. Bone Volume, Trabecular Microarchitecture, Degree of Mineralisation, and Fracture Risk in Osteoporosis. Osteologie. 1999; 8 (3): 135-138
81. Kruse HP. Evidenzbasierte Medizin und Ökonomie der medikamentösen Osteoporosetherapie. Osteologie. 2002; 11(2): 88-95
82. Kuhlencordt F, Kruse HP. Maligne primäre Osteoporose. Internist. 1985; 26: 511-520
83. Lau K-HW. Molecular mechanisms of action of fluoride on bone cells. J. Bone Miner Res. 1998; 13: 1660-1667
84. Legrand E, Chappard D, Pascaretti C et al. Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. J Bone Miner Res. 2000; 15 (1): 13-19
85. Leone-Bay A, Sato M, Paton D et al. Oral delivery of biologically active parathyroid hormone. Pharm Res. 2001; 18(7): 964-70
86. Libermann UA, Weiss SR, Bröll J et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 1995; 333: 1437-1443
87. Lin JH, Chen IW, Duggan DE. Effects of dose, sex, and age on the disposition of alendronate, a potent antiosteolytic bisphosphonate, in rats. Drug Metab Dispos. 1992; 20(4): 473-8
88. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. Bone. 1996; 18 (2): 75-85
89. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC et al. Prevalence of Low Bone Density in Older U.S. Adults from NHANES III. J Bone Miner Res. 1997; 12 (11): 1761-8

90. Lyritis GP, Paspati I, Karachalios T, Ioakimidis D, Skarantavos G, Lyritis PG. Pain relief from nasal salmon calcitonin in osteoporotic vertebral crush fractures. A double blind, placebo-controlled clinical study. *Acta Orthop Scand.* 1997; 275 (Suppl.): 112-4
91. Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med.* 1995; 332(5): 305-11
92. Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J. Performance evaluation of a dual-energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int.* 1989; 44(3): 228-32
93. Mbalaviele G, Chen H, Boyce BF, Mundy GR, Yoneda T. The role of cadherin in the generation of multinucleated osteoclasts from mononuclear precursors in murine marrow. *J Clin Invest.* 1995; 95(6): 2757-65
94. McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA. The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int.* 1993; 3(3): 138-47
95. Marie PJ, Hott M, Modrowski D, De Pollak C, Guillemain J, Deloffre P, Tsouderos Y. An uncoupling agent containing strontium prevents bone loss by depressing bone resorption and maintaining bone formation in estrogen-deficient rats. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(5): 607-15
96. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenz R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A, Reginster JY. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(5): 2060-6
97. Mikuni-Takagaki Y. Mechanical responses and signal transduction pathways in stretched osteocytes. *J Bone Miner Metab.* 1999; 17(1): 57-60
98. Minne HW, Leidig G, Wuster C, Siromachkostov L, Baldauf G, Bickel R, Sauer P, Lojen M, Ziegler R. A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitate

- vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone Miner.* 1988; 3(4): 335-49
99. Miyauchi A, Alvarez J, Greenfield EM et al. Recognition of osteopontin and related peptides by an $\alpha_v\beta_3$ integrin stimulates immediate cell signals in osteoclasts. *J Biol Chem.* 1991; 266(30): 20369-74.
100. Morley P, Whitfield JF, Willick GE. Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des.* 2001; 7(8): 671-87
101. Mosekilde L, Sogaard CH, Danielsen CC, Topping O. The anabolic effects of human parathyroid hormone (hPTH) on rat vertebral body mass are also reflected in the quality of bone, assessed by biomechanical testing: a comparison study between hPTH-(1-34) and hPTH-(1-84). *Endocrinology.* 1991; 129(1): 421-8
102. Mundy GR. Osteoblasts, bone formation and mineralisation. In: Mundy GR. *Bone remodeling and its disorders* (Dunitz, London); 1999; 30-44
103. Mundy GR. Cellular Mechanisms of bone resorption. In: Mundy GR. *Bone remodeling and its disorders* (Dunitz, London); 1999; 12-29
104. Mundy GR. What can we learn from Bone Biology for the treatment for Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999 (Suppl.); 2: 40-47
105. Nakayama H, Yano T, Sagara Y, Ando K, Kasai Y, Taketani Y. Clinical usefulness of urinary CrossLaps as a sensitive marker of bone metabolism. *Endocr J.* 1997; 44(4): 479-84
106. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2001; 344(19): 1434-41
107. Nelson ME, Fiatarone MA, Morganti CM, Trice I, Greenberg RA, Evans WJ. Effects of high-intensity strength training on multiple risk factors for osteoporotic fractures. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1994; 272(24): 1909-14

108. Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Moriguchi A, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin Chem*. 2001; 47(8): 1410-4
109. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(7): 1010-8
110. Orwoll ES, Stribrska L, Ramsey EE, Keenan EJ. Androgen receptors in osteoblast-like cell lines. *Calcif Tissue Int*. 1991; 49(3): 183-7
111. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med*. 2000; 343(9): 604-10
112. Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ*. 1992; 305(6853): 556-61
113. Owen M. Lineage of osteogenic cells and their relationship to the stromal system. In: Peck WA, ed, *Bone and Mineral Research, Annual 3* (Elsevier:Amsterdam): 1-26
114. Pacifici R. Cytokines, estrogen and postmenopausal osteoporosis-the second decade. *Endocrinology*. 1998; 139: 2659-2661
115. Pak CY, Sakhaee K, Bell NH et al. Comparison of non-randomized trials with slow-release sodium fluoride with a randomized placebo-controlled trial in postmenopausal osteoporosis. *J. Bone Miner Res*. 1996; 11: 160-168
116. Pak CYC. Sustained-Released Sodium Fluoride in the Management of Osteoporosis. *Osteologie*. 1998; 3: 144-150
117. Parfitt AM. The cellular basis of bone turnover and bone loss. *Clin Orthop*. 1977; 127: 236-47

118. Parfitt AM. Bone and plasma calcium homeostasis. *Bone*. 1987; 8, Suppl 1: 1-8
119. Parsons JA, Potts JT. Physiology and chemistry of parathyroid hormone. *Clin Endocrinol Metab*. 1972; 1: 33-78
120. Peichl P, Griesmacherb A, Marteau R, Hejc S, Kumpan W, Muller MM, Broll H. Serum crosslaps in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clin Biochem*. 2001; 34(2): 131-9
121. Pols HAP, Felsenberger D, Hanley DA et al. Multinationale, randomisierte, plazebokontrollierte Studie zu den Wirkungen von Alendronat auf Knochendichte und Frakturrisiko bei postmenopausalen Patientinnen mit geringer Knochenmasse: Ergebnisse der FOSIT-Studie. *Osteoporos Int*. 1999; 9: 461-468
122. Price PA, Parthemore JG, Deftos LJ. New biochemical marker for bone metabolism. Measurement by radioimmunoassay of bone GLA protein in the plasma of normal subjects and patients with bone disease. *J Clin Invest*. 1980; 66(5): 878-83
123. Province MA, Hadley EC, Hornbrook MC, Lipsitz LA, Miller JP, Mulrow CD, Ory MG, Sattin RW, Tinetti ME, Wolf SL. The effects of exercise on falls in elderly patients. A preplanned meta-analysis of the FICSIT Trials. *Frailty and Injuries: Cooperative Studies of Intervention Techniques*. *JAMA*. 1995; 273(17): 1341-7
124. Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther*. 1989; 11(2): 205-9
125. Raue F, Bisphosphonate: ein neues Therapieprinzip bei Kalzium- und Knochenstoffwechselerkrankungen. *Der Internist*. 1999; 40: 448-455
126. Reeve J, Meunier PJ, Parsons JA et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involutional osteoporosis: a multicentre trial. *Br Med J*. 1980; 280 (6228): 1340-4
127. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, Rovati LC, Minne HW, Giacovelli G, Taquet AN, Setnikar I, Collette J, Gosset C. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with

- moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1998; 129(1): 1-8
128. Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994; 79(6): 1595-9
129. Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 1990; 322: 802-809
130. Ringe JD, Dorst A, Kipshoven C, Rovati LC, Setnikar I. Avoidance of vertebral fractures in men with idiopathic osteoporosis by a three year therapy with calcium and low-dose intermittent monofluorophosphate. *Osteoporos Int.* 1998; 8(1): 47-52
131. Ringe JD, Faber H, Dorst A. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: results of a 2-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86(11): 5252-5
132. Robins SP, Woitge H, Hesley R, Ju J, Seyedin S, Seibel MJ. Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(10): 1643-9
133. Rodan GA. Control of Bone Formation and Resorption: Biological and Clinical Perspective. *J Cell Biochem.* 1998; 30-31 (Suppl.): 55-61
134. Rodan GA. Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998; 38: 375-88
135. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(2): 297-302
136. Runge M, Schiessl H, Rittweger J. Klinische Diagnostik des Regelkreises Muskel-Knochen am Unterschenkel. *Osteologie.* 2002; 11(1): 25-37

137. Runge M. Sturzrisiko-Assessment: Diagnostik der neuromuskuloregulären Regulation als notwendiger Bestandteil der Osteoporosediagnostik. *Osteologie*. 2002; 11(1): 10-17
138. Russel RGG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: Pharmacology, Mechanisms of Action and Clinical Uses. *Osteoporos Int*. 1999; Suppl. 2: 66-80
139. Sahlin L, Norstedt G, Eriksson H. Androgen regulation of the insulin-like growth factor-I and the estrogen receptor in rat uterus and liver. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 1994; 51(1-2): 57-66
140. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest*. 1991; 88(6): 2095-105
141. Sauer P, Leidig G, Minne HW, Duckeck G, Schwarz W, Siromachkostov L, Ziegler R. Spine deformity index (SDI) versus other objective procedures of vertebral fracture identification in patients with osteoporosis: a comparative study. *J Bone Miner Res*. 1991; 6(3): 227-38
142. Sauty A, Pecherstorfer M, Zimmer-Roth I et al. Interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha levels after bisphosphonates treatment in vitro and in patients with malignancy. *Bone*. 1996; 18(2): 133-9
143. Scane AC, Sutcliffe AM, Francis RM. Osteoporosis in men. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1993; 7(3): 589-601
144. Scharla SH. Pathophysiologie der Osteoporose. *Osteologie*. 1999; 8: 109-110
145. Schoenau E, Frost HM. The "Bone-Muscle-Unit" in Children and Adolescents. *Calcif Tissue Int*. 2002; 70: 405-407
146. Schweitzer DH, Oostendorp-van de Ruit M, Van der Pluijm G, Lowik CW, Papapoulos SE. Interleukin-6 and the acute phase response during treatment of patients with Paget's disease with the nitrogen-containing bisphosphonate dimethylaminohydroxypropylidene bisphosphonate. *J Bone Miner Res*. 1995; 10(6): 956-62

147. Seeman E. The dilemma of osteoporosis in men. *Am J Med.* 1995; 98(2A): 76S-88S
148. Seeman E. Osteoporosis in men. *Osteoporos Int.* 1999; 9, Suppl.2: 97-110
149. Semler J. Die Osteoporose des Mannes. *Osteologie.* 1998, 7 (Suppl. 1): 103-4
150. Seyedin SM, Kung VT, Daniloff YN, Hesley RP, Gomez B, Nielsen LA, Rosen HN, Zuk RF. Immunoassay for urinary pyridinoline: the new marker of bone resorption. *J Bone Miner Res.* 1993; 8(5): 635-41
151. Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int.* 1983; 35: 87-99
152. Skorey K, Ly HD, Kelly J, Hammond M, Ramachandran C, Huang Z, Gresser MJ, Wang Q. How does alendronate inhibit protein-tyrosine phosphatases? *L Biol Chem.* 1997; 272: 22472-22480
153. Slovik DM, Rosenthal DI, Doppelt SH et al. Restoration of spinal bone in osteoporotic men by treatment with human parathyroid hormone (1-34) and 1,25-dihydroxyvitamin D. *J Bone Miner Res.* 1986; 1(4): 377-81
154. Smith EP, 1994; Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER et al. Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *Endocrinology and Metabolism.* 1995; 80: 3689-3698
155. Stewart AF. PTHrP(1-36) as a skeletal anabolic agent for the treatment of osteoporosis. *Bone.* 1996; 19(4): 303-6
156. Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH. Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol.* 1996; 23: 1560-1564)
157. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta.* 2001; 313(1-2): 95-105

158. Takahashi M, Inoue T. Bone resorption markers. *Rinsho Byori*. 1996; 44(5): 415-22
159. Taylor AK, Lueken SA, Libanati C, Baylink DJ. Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism. *Rheum Dis Clin North Am*. 1994; 20(3): 589-607
160. The WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 1994; 843: 1-129
161. von Tirpitz C, Klaus J, Bruckel J, Rieber A, Scholer A, Adler G, Bohm BO, Reinshagen M. Increase of bone mineral density with sodium fluoride in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000; 12(1): 19-24
162. Troehler U, Bonjour JP, Fleisch H. Renal secretion of diphosphonates in rats. *Kidney Int*. 1975; 8(1): 6-13
163. Tsuchimoto M, Azuma Y, Higuchi O, Sugimoto I, Hirata N, Kiyoki M, Yamamoto I. Alendronate modulates osteogenesis of human osteoblastic cells in vitro. *Jpn J Pharmacol*. 1994; 66: 25-33
164. Tucci JR, Tonino RP, Emkey RD et al. Effect of three years of oral alendronate treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *Am J Med*. 1996; 101(5): 488-501
165. Viereck V, Emons G, Lauck V, Frosch KH, Blaschke S, Grundker C, Hofbauer LC. Bisphosphonates pamidronate and zoledronic acid stimulate osteoprotegerin production by primary human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 291(3): 680-6
166. Vitté C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology*. 1996; 137: 2324-2333

167. Vittek J, Altmann K, Gordon GG, Southren AL, The metabolism of 7alpha-H-testosterone by rat mandibular bone. *Endocrinology*. 1974; 94: 325-329
168. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990; 323(2): 73-9
169. Weber K. Die Osteoporose des Mannes. *MedReport*. 2002; 5: 6
170. Weber TJ, Drezner MK. Effect of alendronate on bone mineral density in male idiopathic osteoporosis. *Metabolism*. 2001; 50(8): 912-5
171. Yamashiro T, Fukunaga T, Kobashi N, Kamioka H, Nakanishi T, Takigawa M, Takano-Yamamoto T. Mechanical stimulation induces CTGF expression in rat osteocytes. *J Dent Res*. 2001 ; 80(2): 461-5
172. Zimolo Z, Wesolowski G, Rodan GA. Acid extrusion is induced by osteoclast attachment to bone. Inhibition by alendronate and calcitonin. *J Clin Invest*. 1995; 96: 2277-2283

8 Abkürzungen

BMC	Bone Mineral Content
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body-Mass-Index
BMU	Basic-Multicellular -Unit
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BWK	Brustwirbelkörper
BWS	Brustwirbelsäule
CFU	Colony-Forming-Unit
CFU-GM	granulo-/monozytopoetisches Colony-Forming-Unit
CICP	carboxyterminales Propeptid des Typ I Kollagens
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Colony-Stimulating-Factor
CTGF	Connective-Tissue-Growth-Factor
CTx	carboxyterminales Telopeptid
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometrie
EGF	Epidermal Growth Factor
ELISA	Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-Assay
EU	Erstuntersuchung
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
γ-GT	Gammaglutamyltransferase
GM-CSF	Granulo-/Monozyten-Colony-Stimulating-Factor
GnRH	Gonadotropin-Releasing-Hormone
HA	Hydroxylapatit
IE	internationale Einheit
IGF	Insulin-like Growth Factor
IL-6	Interleukin-6
IU	International Unit
KnaP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
LH	Luteinisierungshormon
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
Max	Maximum
Min	Minimum
MW	Mittelwert
NNT	number needed to treat
NTx	aminoternales Telopeptid
OPG	Osteoprotegerin
PD	Pyridinolin
PGE	Prostaglandin E
PTH	Parathormon
QCT	quantitative Computertomographie

RANKL	Receptor Activator of Nuclear Factor-KappaB Ligand
SD	Standardabweichung
SDI	Spine-Deformity-Index
SEM	Standardfehler des Mittelwerts
TGF	Transforming-Growth-Factor
TNF α	Tumor-Necrose-Factor α
TRAP	tatratresistente saure Phosphatase

9 Lebenslauf

Am 16. Dezember 1974 wurde ich als dritter Sohn der Eheleute Dr. med. Brigitte Beckmann und Dr. jur. Peter Beckmann in Nordhorn geboren. Von 1980-1985 besuchte die Waldschule in Nordhorn und ab 1985 das Missionsgymnasium St. Antonius in Bardel, wo ich 1994 mein Abiturzeugnis erhielt. Im Herbst 1994 schrieb ich mich an der Medizinischen Hochschule Hannover für das Fach Humanmedizin ein. Dort bestand ich im September 1996 das Physikum, im September 1997 das 1. Staatsexamen und im September 1999 das 2. Staatsexamen. Für den letzten Block des praktischen Jahres wechselte ich im Mai 2001 an die Freie Universität Berlin, wo ich am 7. November 2001 das Abschlussexamen ablegte. Im Frühjahr 2002 erhielt ich meine Approbation als Arzt im Praktikum. Seit Juli 2003 arbeite ich als Arzt im Praktikum in der Orthopädie der Rheumaklinik Bad Bramstedt unter Prof. Wolfgang Rüter.

Danksagung

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Dr. E. Keck, danke ich für die Überlassung des Themas und fördernde Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.