

Aus der Medizinischen Klinik - Innenstadt  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke

**Analyse der Knochendichte bei  
doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern  
im longitudinalen Verlauf**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Lynn Wanie  
aus  
München  
2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Landgraf

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. R. Bartl

Mitbetreuung durch den  
promovierten Mitarbeiter: Dr. med. F.X. Hierl

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. M. Reiser,  
FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 28.05.2009

## Inhaltsverzeichnis

Gliederungspunkt	Seite
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>1</b>
<u>1.1 Osteoporose</u> .....	<b>1</b>
1.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie.....	1
1.1.1.1 Definition.....	1
1.1.1.2 Epidemiologie.....	2
1.1.1.3 Ätiologie.....	3
1.1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels.....	4
1.1.2.1 Knochenfunktion, -aufbau.....	4
1.1.2.2 Knochenresorption und –formation.....	7
1.1.3 Diagnostik der Osteoporose.....	9
1.1.3.1 Labormedizinische Diagnostik.....	9
1.1.3.2 Radiologische Diagnostik.....	14
1.1.3.2.1 Konventionelle Röntgenuntersuchung.....	14
1.1.3.2.2 Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA).....	15
1.1.3.2.3 Quantitative Computertomographie.....	17
1.1.4 Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei Typ-1-Diabetikern mit.....	18
Nieren- bzw. Pankreas- und Nierentransplantation	
<u>1.2 Typ-1-Diabetes mellitus</u> .....	<b>20</b>
1.2.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie.....	20
1.2.1.1 Definition.....	20
1.2.1.2 Epidemiologie.....	20
1.2.1.3 Ätiologie.....	21
1.2.2 Auswirkungen des Typ-1-Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel.....	21
<u>1.3 Pankreas- / Nierentransplantation</u> .....	<b>23</b>
1.3.1 Indikation, Erfolgsquote.....	23

1.3.2	Stoffwechsel nach Pankreas-/Nierentransplantation bei Typ-1-Diabetikern.....	24
	und Auswirkungen auf die sekundären Komplikationen des Diabetes mellitus	
1.3.2.1	Diabetische Nephropathie.....	26
1.3.2.2	Diabetische Neuropathie.....	26
1.3.2.3	Diabetische Retinopathie.....	26
1.3.2.4	Mikrozirkulation.....	27
1.3.2.5	Diabetische Makroangiopathie.....	27
1.3.3	Immunsuppression und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel.....	28
1.3.3.1	Glukokortikoide.....	28
1.3.3.2	Cyclosporin A.....	30
1.3.3.3	Tacrolimus (FK 506).....	31
1.3.3.4	Azathioprin.....	32
1.3.3.5	Mycophenolat Mofetil.....	32
	<u>1.4 Zielsetzung der Arbeit</u> .....	33
	<b>2. Material und Methoden</b> .....	<b>34</b>
	<u>2.1 Studiendesign</u> .....	34
	<u>2.2 Patientenkollektiv/Knochendichtemesswerte</u> .....	35
2.2.1	Patientenkollektiv/Knochendichtemesswerte insgesamt.....	35
2.2.2	Selektionskriterien für Personen und Messwerte für die statistische.....	36
	Datenanalyse	
	<u>2.3 Abhängige Variable: Knochendichte</u> .....	36
2.3.1	Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA).....	36
2.3.2	Quantitative Computertomographie (QCT).....	37
	<u>2.4 Unabhängige Variablen</u> .....	37
2.4.1	Basisinformationen.....	37
2.4.1.1	Alter/Geschlecht.....	37
2.4.1.2	Diabetes-, Dialysedauer.....	37
2.4.1.3	Degenerative Veränderungen im LWS-Bereich.....	38

2.4.1.4	Monate.....	38
2.4.2	Laborparameter.....	38
2.4.3	Medikamentöse Therapie.....	40
2.4.3.1	Glukokortikoide/Immunsuppressiva .....	40
2.4.3.2	Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der Osteoporose.....	41
<u>2.5 Statistische Auswertung.....</u>		41
2.5.1	Deskriptive Datenanalyse.....	41
2.5.2	Datenanalyse anhand eines linearen gemischten Modells.....	42
<b>3. Ergebnisse.....</b>		<b>46</b>
<u>3.1 Patientencharakteristik.....</u>		46
3.1.1	Patientencharakteristik der Therapiemodelle.....	46
3.1.1.1	Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängigen Variable..... „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	46
3.1.1.2	Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable..... „Ca- Hydroxyapatitgehalt“	47
3.1.2	Patientencharakteristik der Labormodelle.....	48
3.1.2.1	Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige..... Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	48
3.1.2.2	Patientencharakteristik des Labormodells der abhängigen Variable..... „Ca-Hydroxyapatitgehalt“	49
<u>3.2 Deskriptiven Datenanalyse.....</u>		51
3.2.1	Veranschaulichung einiger Basisinformationen in Zusammenhang..... mit dem DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert	51
3.2.1.1	Geschlecht.....	51
3.2.1.2	Degenerative Veränderungen im LWS-Bereich.....	53
3.2.2	Therapieschema in Zusammenhang mit dem DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert.....	55
3.2.2.1	Glukokortikoide.....	55
3.2.2.2	Immunsuppressiva.....	57
3.2.2.3	Kalzium und Vitamin D.....	59
3.2.2.4	Bisphosphonate.....	62

3.2.3	Basisinformationen und medikamentöse Therapie in Zusammenhang..... mit dem Ca-Hydroxyapatitgehalt	62
3.2.4	Laborparameter des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige..... Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	63
3.2.4.1	Kreatinin/HbA1c.....	63
3.2.4.2	Kalzium (eiweißkorrigiert).....	66
3.2.4.3	25-OH-Vitamin D3.....	67
3.2.4.4	γGT/Alkalische Phosphatase.....	68
3.2.4.5	Parathormon (intakt).....	70
3.2.4.6	Korrelationen einzelner Laborparameter.....	70
3.2.5	Laborparameter und deren Korrelationen des Patientenkollektivs..... „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“	71
3.2.6	Darstellung der abhängigen Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ ..... über die Zeit	72
 <u>3.3 Ergebnisse der statistischen Datenauswertung anhand eines</u> .....		 74
<u>linearen gemischten Modells</u>		
3.3.1	Statistische Ergebnisse der Therapiemodelle.....	74
3.3.1.1	Modell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“ .....	74
3.3.1.2	Modell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“ .....	76
3.3.1.3	Modell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“ .....	77
3.3.2	Statistische Ergebnisse der Labormodelle.....	79
3.3.2.1	Modell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“.....	79
3.3.2.2	Modell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“ .....	80
3.3.2.3	Modell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“ .....	81
3.3.3	Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der einzelnen..... Modellvarianten	83
 <b>4. Diskussion.....</b>		 <b>84</b>
 <u>4.1 Einfluss der jeweiligen Basisinformation auf die Knochendichtemesswerte.....</u>		 84
4.1.1	Einfluss des Alters bzw. des Geschlechts auf die Knochendichtemesswerte....	84
4.1.2	Einfluss der Diabetes- bzw. der Dialysedauer auf die..... Knochendichtemesswerte	86

4.1.3	Einfluss degenerativer Veränderungen im LWS-Bereich auf die mittels DEXA ermittelten Knochendichtemesswerte	88
4.1.4	Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand nach der Transplantation und den Knochendichtemesswerten	89
<b>4.2</b>	<b><u>Zusammenhang zwischen den einzelnen Laborparametern und den Knochendichtemesswerten</u></b>	<b>91</b>
<b>4.3</b>	<b><u>Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Knochendichtemesswerte</u></b>	<b>92</b>
4.3.1	Einfluss der Therapie mit Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva auf die Knochendichtemesswerte	92
4.3.2	Einfluss der zur medikamentösen Prophylaxe und Therapie der Osteoporose verabreichten Medikamente auf die Knochendichtemesswerte	95
<b>4.4</b>	<b><u>Statistische Datenanalyse</u></b>	<b>97</b>
<b>4.5</b>	<b><u>Ausblick</u></b>	<b>99</b>
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>101</b>
<b>6.</b>	<b>Quellenangaben</b>	<b>104</b>
<b>6.1</b>	<b><u>Literaturverzeichnis</u></b>	<b>104</b>
<b>6.2</b>	<b><u>Tabellenverzeichnis</u></b>	<b>122</b>
<b>6.3</b>	<b><u>Abbildungsverzeichnis</u></b>	<b>125</b>
<b>7.</b>	<b>Anhang</b>	<b>127</b>
<b>7.1</b>	<b><u>Abkürzungen</u></b>	<b>127</b>
<b>7.2</b>	<b><u>Danksagung</u></b>	<b>129</b>
<b>7.3</b>	<b><u>Lebenslauf</u></b>	<b>130</b>

## 1. Einleitung

### 1.1 Osteoporose

#### 1.1.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie

##### 1.1.1.1 Definition

Im Jahr 1993 wurde die Osteoporose auf der Consensus Development Conference nach pathophysiologischen Kriterien wie folgt definiert:

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist“ [7].

1994 wurde obige Definition durch eine operationale Definition der World Health Organisation (WHO), die sich an der Knochendichte (BMD, engl. bone mineral density) orientierte, ergänzt.

Die BMD wird mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA) (siehe Punkt „1.1.3.2.2 Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA)“) an der Lendenwirbelsäule und/oder dem proximalen Femur gemessen und kann als Standardabweichung (= standard deviation = SD) in Bezug zu einem Vergleichskollektiv angegeben werden.

Dabei steht der sogenannte T-Wert für die Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte bzw. der „Peak Bone Mass“ (PBM) gesunder Frauen im Alter von 30 Jahren. Der Begriff „Peak Bone Mass“ stammt aus der Osteodensitometrie. Er gibt den Maximalwert der Knochenmineraldichte an, den ein knochengesunder Erwachsener mit etwa 30 Jahren erreicht. Die peak bone mass entspricht einer Knochenmineraldichte von 100%. Nach WHO stellt ein T-Wert bis  $> -1$  SD einen Normalbefund dar, wohingegen man bei einem T-Wert von  $-1,0$  SD bis  $> -2,5$  SD bereits von einer Osteopenie spricht.

Ab einem T-Wert von  $\leq -2,5$  liegt definitionsgemäß eine Osteoporose vor. Bei einer klinisch manifesten Osteoporose müssen zusätzlich zu einem T-Wert von  $\leq -2,5$  eine oder mehrere Frakturen aufgetreten sein [222].

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die WHO-Definition der Osteoporose.

Definition	Knochendichte
Normalbefund	T-Wert: $> -1,0$ SD
Osteopenie	T-Wert: $-1,0$ bis $> -2,5$ SD
Osteoporose	T-Wert: $\leq -2,5$ SD
Manifeste Osteoporose	T-Wert: $\leq -2,5$ SD und Nachweis einer oder mehrerer osteoporosetypischer Fraktur(en)

Tab.1: WHO-Definition der Osteoporose (1994)

Zu beachten ist, dass die operationale Definition der WHO nur für postmenopausale Frauen und Männer, die älter als 50 Jahre sind, und unter Ausschluss anderer Erkrankungen, wie z.B. der Osteomalazie zutrifft.

Hinzu kommt, dass die durch DEXA ermittelten T-Werte von den T-Werten, die mittels anderer Knochendichtemessverfahren oder an anderen Messorten als der Lendenwirbelsäule oder dem proximalen Femur gemessen wurden, zum Teil voneinander abweichen können [57].

#### 1.1.1.2 Epidemiologie

Die WHO hat die Osteoporose zu einer der zehn häufigsten Volkskrankheiten erklärt, die aufgrund ihrer Folgekosten zunehmend sozialmedizinische und sozioökonomische Bedeutung erlangt.

Man nimmt an, dass in Deutschland vier bis sechs Millionen Menschen an Osteoporose erkrankt sind, wovon sich jedoch nur 20% in medizinischer Behandlung befinden [78]. Es muss folglich davon ausgegangen werden, dass die Dunkelziffer der unterdiagnostizierten und untertherapierten, an Osteoporose erkrankten Patienten trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie hoch ist. Dies liegt vor allem daran, dass die Osteoporose meist erst im Endstadium in Form von Folgekomplikationen wie den osteoporosetypischen Frakturen klinisch in Erscheinung tritt.

Zudem kann von einer steigenden Prävalenz berichtet werden, die einerseits auf die demographische Entwicklung unserer Gesellschaft mit zunehmender Lebenserwartung und dem damit verbundenen Anstieg chronischer Erkrankungen des Alters, wie der primären postmenopausalen und senilen Osteoporose, zurückgeführt werden kann. Andererseits machen sich z.B. unter anderem die verbesserten Langzeiterfolge in der Transplantationsmedizin und die damit verbundenen negativen Auswirkungen der medikamentösen, immunsuppressiven Nachbehandlung auf den Knochenstoffwechsel bemerkbar. So erleiden Untersuchungen zufolge 30% der organtransplantierten Patienten unter immunsuppressiver Medikation innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation eine osteoporotisch bedingte Fraktur [148]. Besondere Bedeutung erhalten die osteoporosetypischen Frakturen des Schenkelhalses, der Wirbelsäule und des distalen Radius, da sie erheblich die Lebensqualität einschränken können und aufgrund ihrer Folgekosten von sozioökonomischem Interesse sind. Das Lebenszeitrisiko, eine durch Osteoporose bedingte Fraktur zu erleiden, beträgt für Frauen 40–50% und für Männer 13–22% [109].

Die durch Frakturversorgung, Therapie und Rehabilitation entstehenden Kosten belaufen sich für Deutschland derzeit auf fünf Milliarden Euro pro Jahr und man rechnet sogar mit einer Verdopplung der Kosten bis ins Jahr 2030 [78].

### 1.1.1.3 Ätiologie

Die Osteoporose wird je nach Ausdehnung des Skelettbefalls in eine lokalisierte und eine generalisierte Form eingeteilt. Die lokalisierte Osteoporose entsteht meist auf dem Boden einer trophischen Störung, z.B. im Verlauf eines Sudeck-Syndroms.

Unter dem Begriff der generalisierten Osteoporose werden pathogenetisch zwei Unterformen zusammengefasst: zum einen die Form der primären Osteoporose (95%), zu der die idiopathische Osteoporose (juvenil, adult, prämenopausal, präsenil), die postmenopausale Osteoporose (Typ 1) und die senile Osteoporose (Typ 2) zählen; zum anderen die Form der sekundären Osteoporose (5%), bei der die Osteoporose als Folge einer anderen Grunderkrankung auftritt.

Wie der Name „idiopathisch“ schon besagt, bleibt die Ätiologie der idiopathischen Osteoporose bis heute ungeklärt. Sie tritt bei beiden Geschlechtern, vor allem bei Kindern und jungen Erwachsenen auf.

Bei der postmenopausalen Osteoporose handelt es sich um die am häufigsten auftretende Form der Osteoporose. Sie betrifft Frauen in einem Alter von 50 bis 70 Jahren und beruht auf dem während der Menopause entstehenden Östrogenmangel, der sich negativ auf das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau auswirkt.

Der Knochenverlust, der stärker trabekulär als kortikal stattfindet, führt als Spätkomplikation meist zu Frakturen der Wirbelkörper, da diese einen hohen trabekulären Knochenanteil aufweisen.

Die senile Osteoporose betrifft sowohl Frauen als auch Männer in einem Verhältnis von 2:1. Sie tritt ab einem Alter von über 70 Jahren auf und hat verschiedene ätiologische Ursachen, wie z.B. den Alterungsprozeß, Bewegungsmangel und einen Mangel an Calcium und/oder Vitamin D.

Da die senile Osteoporose sowohl den trabekulären als auch den kortikalen Anteil des Knochens betrifft, treten die osteoporosebedingten Frakturen vor allem an den Röhrenknochen wie z.B. dem Schenkelhals des Femurs, dem proximalen Humerus und dem distalen Radius auf.

Bei der Diagnose einer Osteoporose muss immer eine sekundäre Osteoporose ausgeschlossen werden und die Ursache abgeklärt werden [96].

Tabelle 2 stellt Begleiterkrankungen und Ursachen für eine sekundäre Osteoporose vor.

<b>Begleiterkrankungen/Lebensumstände</b>
Endokrinologie <i>z.B. Diabetes mellitus Typ I, moderat auch Typ II, Hypo-/Hyperthyreose, Hyperparathyreoidismus, Osteomalazie, Hypogonadismus, Cushing-Syndrom</i>
Systemisch entzündliche Erkrankungen <i>z.B. rheumatoide Arthritis, M. Bechterew, chronisch entzündliche Darmerkrankungen</i>
Malabsorptionssyndrome <i>z.B. Sprue, M. Crohn, Zustand nach Gastrektomie, Perniziosa, Pankreasinsuffizienz, Laktoseintolleranz</i>
Sturzkrankheit <i>Erkrankungen, die extrinsische, synkopale und lokomotorisch-postural verursachte Stürze fördern</i>
Nierenerkrankungen <i>z.B. Niereninsuffizienz, tubuläre Störungen, Nierensteine</i>
Maligne Erkrankungen <i>z.B. multiples Myelom, therapieassoziierte Osteoporose bei hormonablativen Maßnahmen</i>
Medikamente (besonders bei chronisch entzündlichen Erkrankungen und nach Organtransplantation) und Genußmittel <i>Glukokortikoide (&gt; 7,5 mg/Tag Prednison Äquivalent&gt;6 Monate); Antiepileptika; Alkoholismus</i>

Tab. 2: Begleiterkrankungen und Ursachen für eine sekundäre Osteoporose

## 1.1.2 Physiologie des Knochenstoffwechsels

### 1.1.2.1 Knochenfunktion, -aufbau

Der Knochen ist ein stoffwechselaktives Gewebe, das verschiedenste Funktionen erfüllt.

Einerseits bildet der Knochen zusammen mit Muskeln und Gelenken den Bewegungsapparat, dient dem Schutz innerer Organe und beherbergt das Knochenmark, den Ort der Blutbildung; andererseits ist er der Speicher von Ionen wie Kalzium, Magnesium, Phosphor und Natrium, der mit dem Extrazellularraum im Gleichgewicht steht [98].

Histologisch gesehen kann man zwei Knochenarten unterscheiden: Geflecht- und Lamellenknochen.

Der Geflechtknochen spielt vor allem während der Knochenneubildung eine Rolle. Er ist beim Erwachsenen fast vollständig durch Lamellenknochen ersetzt und kommt nur noch vereinzelt z.B. in den Alveolarfortsätzen der Zähne und in den Nähten der Schädelknochen vor.

Makroskopisch lässt sich bei einem Lamellenknochen die außen liegende, kompakte Substantia Compacta von der innen liegenden, trabekulären Substantia Spongiosa unterscheiden.

Mikroskopisch erkennt man aus Kollagenfasern und Matrix bestehende 3-7 µm dicke Lamellen, die sich um einen zentralen, Blutgefäße und Nerven enthaltenden Kanal, den so genannten Havers-Kanal, winden. Havers-Kanal und Lamellen werden zusammen als Osteon oder Havers-System bezeichnet. Osteone stehen über meist schräg zu dem Havers-Kanal verlaufende Volkmann-Kanäle mit der Knochenmarkshöhle, dem Periost, sowie untereinander in Verbindung [78, 115].

## **Knochenmatrix**

Der extrazelluläre Anteil des Knochens setzt sich aus zwei Komponenten zusammen:

### 1. Mineralphase

Die Mineralphase macht 65% der Knochenmasse aus und ist vor allem für die Härte des Knochens verantwortlich. Sie setzt sich hauptsächlich aus Calcium, Phosphat und Kohlendioxid (Verhältnis 10:6:1) in Form von Hydroxyapatitkristallen ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ) zusammen [64]. In kleineren Mengen kommen Kalziumphosphat, Bikarbonat, Zitrat sowie Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze vor [115].

### 2. Organische Matrix

Die organische Matrix setzt sich zu 90% aus Kollagen zusammen: davon zu > 95% aus Kollagen I und zu < 5% aus Kollagen V [64]. Das Kollagen sorgt für die hohe Widerstandsfähigkeit des Knochens gegenüber Zugkräften.

Den übrigen Anteil bilden Proteoglykane und Glykoproteine (z.B. Osteocalcin, Sialoprotein), die zum Teil die Mineralisation und die Bindung zwischen Mineralphase und Matrix regulieren [115].

## **Knochenzellen**

Es lassen sich drei Knochenzellarten unterscheiden:

### 1. Osteoblasten

Die Osteoblasten befinden sich ausschließlich an der Knochenoberfläche. Sie stammen von mesenchymalen Stammzellen ab, aus denen sie sich unter dem Einfluss spezifischer nukleärer Transkriptionsfaktoren wie dem CBFA1 (= Core-Binding-Factor A1) und von Wachstumsfaktoren wie dem IHH (=Indian Hedgehog) differenzieren. Es gibt noch zahlreiche andere wachstumsregulierende Faktoren, wie den transformierenden Wachstumsfaktor (TGF) $\beta$  Typ I und II, den sauren (AFGF) und den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor (BFGF), den aus den Thrombozyten stammenden Wachstumsfaktor (PDGF) sowie die insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (IGFs) I und II, die Einfluss auf die Osteoblastenfunktion haben. Der genaue Vorgang der Differenzierung ist jedoch noch unbekannt. Aktive Osteoblasten besitzen an ihrer Oberfläche Rezeptoren für das Nebenschilddrüsenhormon PTH und das aktive 1,25-Dihydroxyvitamin D und zeichnen sich durch die Anwesenheit einer spezifischen Knochenisoform der Alkalischen Phosphatase aus [98].

Die Osteoblasten, die reich an Zellorganellen wie dem Golgi-Apparat und dem rauen endoplasmatischen Retikulum sind, synthetisieren die organische Knochenmatrix, die ohne vorherige Speicherung an ihrer Zelloberfläche freigesetzt wird [115].

Die Mineralisation der noch unverkalkten Knochenmatrix (= Osteoid) findet unmittelbar nach der Sekretion statt (primäre Mineralisation), wird aber erst nach mehreren Wochen vollendet (sekundäre Mineralisation) [98].

Die genaue Regulation des Mineralisationsvorganges ist noch nicht bekannt.

Osteoblasten gehen entweder mittels Apoptose zugrunde oder wandeln sich in Osteozyten oder „lining cells“ (engl.= Linienzellen) um. Bei den Linienzellen handelt es sich um flache, lang gestreckte Zellen, die spärlich mit Organellen versehen sind. Sie befinden sich entlang der endostalen Oberfläche und bilden zusammen mit dem Endost eine schützende Schicht an der Knochenoberfläche. Die Linienzellen spielen eine Rolle bei der Einleitung des Knochenumbaus [64, 98].

## 2. Osteozyten

Durch die Knochenmatrixproduktion werden die Osteoblasten eingemauert. Nach ein paar Tagen sind sie vollständig von mineralisiertem Knochen umgeben und werden als Osteozyten bezeichnet [186]. Im Vergleich zu den im aktiven Zustand kubischen Osteoblasten sind die Zellen spindelförmig und weisen ein verringertes, raues endoplasmatisches Retikulum und einen kleineren Golgi-Apparat auf [115].

Osteozyten sind die am zahlreichsten vorkommenden Zellen im Knochen [64].

In den eingemauerten Lakunen liegend strecken sie ihre Zellfortsätze in Kanalikuli aus, über die sie mittels Gap Junctions mit anderen Osteozyten und den an der Knochenoberfläche liegenden Osteoblasten kommunizieren können [85].

Über die Gap Junctions findet der Stoffaustausch von Metaboliten und Signalstoffen statt. Ein Stoffaustausch zwischen Osteozyten, mineralisierter Matrix und Blutgefäßen ist über den Raum, der sich zwischen Osteozyten/-fortsätzen und der mineralisierten Knochenmatrix befindet, möglich [115].

Die genaue Funktion der Osteozyten, die im Gegensatz zu ihren Vorläuferzellen, den Osteoblasten, keine Knochenmatrix produzieren, bleibt bis heute zu großen Teilen ungeklärt. Man geht davon aus, dass sie als eine Art Mechanosensor fungieren, der die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten mittels Transformation mechanischer Stimuli in zelluläre Signale moduliert [1, 115].

## 3. Osteoklasten

Die Aufgabe der Osteoklasten besteht in der Resorption des mineralisierten Knochens.

Diese mehrkernigen, zum mononukleären Phagozytensystem (MPS) zählenden Zellen stammen von den hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ab [98, 115, 139]. Man nimmt an, dass die Vorläufer der Osteoklasten aus dem Knochenmark oder dem zirkulierenden Blut in den Knochen einwandern, sich dort zu einzelligen Präosteoklasten differenzieren, um dann zu mehrkernigen Osteoklasten zu fusionieren [204].

An dem Vorgang der Differenzierung sind zahlreiche Mediatoren wie zum Beispiel der von Osteoblasten produzierte Makrophagen stimulierende Faktor (M-CSF) beteiligt.

Besondere Bedeutung kommt der Interaktion zwischen Osteoblasten und Osteoklasten zu. Osteoblasten und Osteoblastenvorläuferzellen binden mit dem membranständigen Liganden namens RANKL an den Rezeptor RANK, der auf der Zelloberfläche der Osteoklasten und ihren Vorläufern exprimiert wird.

Sowohl der Rezeptor RANK als auch sein Ligand RANKL gehören zu der Tumor-Necrosis-Factor-(TNF)- und der Tumor-Necrosis-Factor-Rezeptor-(TNFR)-Familie. Kommt es zur Interaktion zwischen dem RANK-Rezeptor und RANKL-Liganden, wird eine Signalkaskade ausgelöst, die zur Aktivierung und Differenzierung der Osteoklasten führt [44, 64, 98, 139]. Die Interaktion zwischen dem RANKL-Liganden und dem RANK-Rezeptor und somit die Osteoklastogenese und die Knochenresorption kann durch das zirkulierende Glykoprotein namens Osteoprotegerin unterbunden werden, das mit dem eigentlichen Rezeptor RANK um die Bindung von RANKL konkurriert, jedoch als frei lösliches Protein nicht in der Lage ist die folgende Signalkaskade auszulösen [64, 98, 192].

Osteoklasten sind reich an Zellorganellen. Sie besitzen zahlreiche Mitochondrien und Lysosomen.

An der dem Knochen zugewandten Seite ist die Zellmembran mehrfach gefaltet und bildet sogenannte „ruffled border“ aus.

Die „ruffled border“ werden von einem Bereich umgeben, der keine Organellen, jedoch zahlreich Mikrofilamente besitzt. Dieser Bereich („clear zone“ oder „sealing zone“ genannt) verbindet den Osteoklasten mit dem Knochen und dichtet die Resorptionslakune ab, die einen extrazellulären Raum zwischen Knochen und „ruffled border“ darstellt.

Die Membran der „ruffled border“ enthält eine V-ATPase, ein Enzym, das durch Verschmelzung der Prälysosomen mit der Membran in die Zelloberfläche eingebaut wird und mittels Protonentransport zu einer Ansäuerung der Resorptionslakune führt.

Durch die Ansäuerung kommt es zu der Demineralisierung der Knochenmatrix. Die verbleibenden Kollagenfibrillen werden mittels von den Lysosomen in die Resorptionslakune sezernierten Kollagenasen und Kathepsinen, deren Wirkoptimum im sauren Milieu liegt, abgebaut [115, 139].

#### 1.1.2.2 Knochenresorption und –formation

Bis zum Abschluss der Wachstumsphase steht die Bildung neuer Knochensubstanz durch die Aktivität verschiedener Wachstums- und Differenzierungsfaktoren im Mittelpunkt. Da Knochen ein dynamisches Gewebe ist, wird der Stoffwechsel mit dem Ende der Wachstumsphase jedoch keineswegs eingestellt. Um den mechanischen Anforderungen gerecht zu

werden und die Kalziumhomöostase aufrechtzuerhalten, finden im Knochen ein Leben lang Umbauvorgänge, auch Remodeling genannt, statt.

Das Remodeling läuft nach einem festen, zeitlichen und örtlichen Schema ab. Zuerst wird die Knochensubstanz durch Osteoklasten abgebaut, um später wieder von Osteoblasten angebaut zu werden. Obwohl der kortikale Knochenanteil 75% des Gesamtvolumens beträgt, werden nur 5% des kortikalen Knochengewebes, jedoch 20% des trabekulären Knochengewebes pro Jahr durch Remodeling erneuert, da das Oberflächen-Volumen-Verhältnis des trabekulären Knochens größer ist [65]. Die Abstimmung von Knochenresorption und Knochenformation ist zur Aufrechterhaltung der Skelettbilanz notwendig und wird als „coupling“ bezeichnet. Von „uncoupling“ spricht man, wenn z.B. die Knochenresorptionsrate den Knochenanbau überschreitet und über einen zunehmenden Knochenverlust zu Osteoporose führt [168]. Das Remodeling wird von kleinen Knochenumbaueinheiten ausgeführt. Die an der endostalen Oberfläche liegenden Knochenumbaueinheiten setzen sich aus einer bestimmten Anzahl von Osteoblasten und Osteoklasten zusammen und werden auch „basic multicellular unit“ (BMU) bezeichnet [187]. Insgesamt geht man davon aus, dass im menschlichen Skelett 35 Millionen BMU vorkommen, von denen pro Jahr drei bis vier Millionen aktiv sind, was bedeuten würde, dass das Skelett alle zehn Jahre komplett erneuert wird [65]. Der von einer BMU neu gebildete Knochen wird „bone structural unit“ (BSU) genannt [187]. Der Vorgang des Remodeling lässt sich in fünf Phasen unterteilen. Aus einer Ruhephase des Knochenstoffwechsels heraus wird durch bisher unbekannte Faktoren die Aktivierungsphase eingeleitet. In der Aktivierungsphase kommt es durch die Linienzellen zur Aktivierung der Knochenoberfläche. Hierfür ziehen sich die Linienzellen zurück und legen mittels Kollagenasen, die die endostale Membran abbauen, die mineralisierte Knochenoberfläche frei. Die freiliegende, mineralisierte Knochenoberfläche lockt Osteoklasten aus den umliegenden Blutgefäßen an, die mit der Resorptionsphase beginnen, indem sie die mineralisierte Matrix abbauen [65]. Durch die Resorption der mineralisierten Matrix kommt es zur Freisetzung von Wachstumsfaktoren, wie dem transforming growth factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), dem platelet derived growth factor (PDGF) und dem insulin like growth factor I und II (IGF-I und II), die mittels Chemotaxis Preosteoblasten anlocken und zu ihrer Differenzierung beitragen [141]. Die nach ein paar Tagen ausdifferenzierten Osteoblasten beginnen schließlich mit der Osteoidsynthese, der sich ungefähr 30 Tage später die Mineralisationphase anschließt. Ist nach ca. 90 Tagen beim trabekulären Knochen und ca. 130 Tagen beim kortikalen Knochen die Mineralisation abgeschlossen, kann der Zyklus von vorne mit der Ruhephase beginnen.

Das Gleichgewicht zwischen Knochenresorption und -formation wird von zahlreichen Faktoren beeinflusst. Dazu zählen genetische, mechanische, vaskuläre, nervale, nutritive, hormonelle und lokale Faktoren. Zu den lokalen Faktoren gehören Wachstumsfaktoren, Matrixproteine und Zytokine [65].

Von diesen zahlreichen Faktoren werden unter Punkt „1.2.2“ speziell die Auswirkungen des Typ-1-Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel und unter Punkt „1.3.3“ die Auswirkungen der immunsuppressiven medikamentösen Therapie auf den Knochenstoffwechsel analysiert.

### 1.1.3 Diagnostik der Osteoporose

#### 1.1.3.1 Labormedizinische Diagnostik

Bei den primären Osteoporoseformen findet man meist unauffällige Befunde im Blut und im Urin. Daher erlangt die laborchemische Untersuchung vor allem Bedeutung bei der Differentialdiagnostik und dem Ausschluss sekundärer Osteoporosen.

Das labormedizinische Basisprogramm umfasst die Bestimmung der in Tabelle 3 zusammengefassten Parameter:

Untersuchungsgut	Laborparameter	
Serum/EDTA-Blut	Kalzium	
	Phosphat	
	Alkalische Phosphatase (ALP)	
	Kreatinin	
	Harnstoff	
	GPT	
	Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)	
	Blutbild	
	Serumeiweißelektrophorese	
	C-reaktives Protein (CRP)	
	Blutglukose	
	24-h-Sammelurin	Gesamteiweiß
		Kalzium
Phosphat		

Tab. 3: Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose  
1.Stufe: orientierende Untersuchung

Bei Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose können fakultativ zusätzlich die in Tabelle 4 zusammengefassten Parameter bestimmt werden:

Untersuchungsgut	Laborparameter
Serum	Parathormon (PTH)
	Calcitonin
	25-Hydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>
	Kortisol
	TSH
	Testosteron, LH, FSH
	Tumormarker (wie z.B. PSA)
Serum/Urin	Immunfixationselektrophorese
Knochenmark	Knochenmarkzytologie

Tab. 4: Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose  
2.Stufe: fakultative Untersuchungen

Mit Hilfe der Bestimmung von biochemischen Markern des Knochenanbaus und des Knochenabbaus im Blut oder im Urin ist es möglich, Rückschlüsse auf die Knochenumbaurate zu ziehen.

Diese so genannten Knochenmarker spiegeln den dynamischen Knochenstoffwechsel (Knochenformation und –resorption) wider, sagen jedoch nichts über den aktuellen Stand der Knochenmasse und über die Veränderungen an kortikalem oder trabekulärem Knochen bzw. an den verschiedenen Lokalisationen des Skeletts aus.

Daher müssen die Knochenmarker immer im Zusammenhang mit anderen klinischen Ergebnissen und bildgebenden Verfahren gesehen werden.

Mit den herkömmlichen Methoden der Knochendichtemessung (siehe Punkt „1.1.3.2 Radiologische Diagnostik“) benötigte man bisher Jahre, um eine Minderung der Knochendichte zu diagnostizieren. Dank der Knochenmarker ist es heutzutage möglich, Veränderungen der anabolen und katabolen Stoffwechsellage innerhalb weniger Monate aufzuzeigen [37]. Sie dienen somit vor allem der Therapie- und Verlaufskontrolle. Wie fast alle klinisch chemischen Marker unterliegen sie zahlreichen, zum Teil beeinflussbaren (z.B. zirkadianer Rhythmus, Nahrungsaufnahme, körperliche Aktivität), zum Teil unbeeinflussbaren (z.B. Alter, Geschlecht, Menopausenstatus, Nierenfunktion, Medikamenteneinnahme) präanalytischen Einflüssen. Daher ist es wichtig, die Patienten aufzuklären und auf eine standardisierte Proben-gewinnung und Labordiagnostik zu achten [183].

Die Knochenstoffwechsellmarker lassen sich in zwei Gruppen unterteilen:

### **1. Knochenformationsmarker**

Knochenformationsmarker sind direkte oder indirekte Produkte aktiver Osteoblasten. Sie werden während den verschiedenen Phasen der Osteoblastenentwicklung produziert und kennzeichnen verschiedene Aspekte der Osteoblastenfunktion und der Knochenformation.

Die Knochenformationsmarker können alle anhand von Serum oder Plasma bestimmt werden [43].

Zu den Knochenformationsmarkern zählen:

#### Alkalische Phosphatase

Die Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase (ALP) setzt sich aus einer Gruppe von Isoenzymen zusammen, die aus verschiedenen Geweben stammen. Man unterscheidet die gewebeunspezifische (aus Leber, Niere und Knochen), die intestinale, die plazentäre und die plazentaähnliche alkalische Phosphatase.

Bei lebergesunden Erwachsenen entfallen ca. 50% der Gesamtaktivität der ALP auf die Leber, während die restlichen 50% auf den Knochen zurückzuführen sind [80].

Die Bestimmung der Gesamt-ALP ist einfach und kostengünstig, ihre Aussagekraft bezüglich des Knochenstoffwechsels jedoch eingeschränkt.

Sensitiver und spezifischer ist die Bestimmung der an der Osteoblastenoberfläche exprimierten, knochenspezifischen ALP (bone AP bzw. B-ALP) mittels Immunoassay, auch wenn die Bestimmung der B-ALP noch eine Kreuzreaktivität von 16% mit der Leber-ALP Phosphatase aufweist [74].

Ein großer Vorteil liegt darin, dass der Abbau der B-ALP ausschließlich in der Leber erfolgt und somit eine Einschränkung der Nierenfunktion bei nierenkranken Patienten die Serumkonzentration nicht beeinflusst [183].

### Osteocalcin

Bei Osteocalcin handelt es sich um das neben Kollagen I quantitativ bedeutendste, nichtkollagene Protein der Knochenmatrix, das von Osteoblasten vor allem während der Phase der Matrixmineralisation gebildet wird [183]. Es wird auch Gla-Protein genannt, da es drei Vitamin-K-abhängige  $\gamma$ -Carboxy-Glutaminsäure (glutamin acid) – Reste enthält, die für die Kalzium bindenden Fähigkeiten des Proteins verantwortlich sind [43].

Das Protein wird zu großen Teilen in die Knochenmatrix eingebaut. Der geringere Anteil, der in den Kreislauf gelangt, kann mittels Immunoassays bestimmt werden und gilt als spezifischer Marker für die Osteoblastenfunktion und Knochenformationsrate [183].

Die Elimination des Osteocalcin erfolgt renal. Daher ist bei Patienten mit Nierenerkrankungen darauf zu achten, dass es durch Akkummulation zu falsch hohen Messergebnissen kommen kann [18].

### Propeptide des Typ-I-Prokollagens

Wie bereits unter Punkt „1.1.2.1 Knochenfunktion, -aufbau“ erwähnt, setzt sich die organische Matrix zu 90% aus Kollagenen zusammen: davon zu > 95% aus Kollagen I. Dieses wird von den Osteoblasten in Form von Prokollagen in den Extrazellulärraum sezerniert. Das Prokollagen ist durch eine zusätzliche Signalsequenz und endständige Extensionspeptide gekennzeichnet. Man unterscheidet das carboxy-terminale Propeptid (PICP) vom aminoterminalen Propeptid (PINP).

Extrazellulär werden die Extensionspeptide von spezifischen Endopeptidasen abgespalten und in dem Verhältnis von 1:1 in die Zirkulation freigesetzt, weshalb sie als quantitatives Maß der Kollagen-I-Neubildung angesehen werden. Beide Propeptide werden mittels spezifischer Immunoassays bestimmt [43, 188].

## **2. Knochenresorptionsmarker**

Bei den Knochenresorptionsmarkern handelt es sich zum großen Teil um Abbauprodukte des Knochenkollagens.

Sie werden im Urin, Serum oder Plasma bestimmt.

### Urin-Kalzium

Die Bestimmung des Urin-Kalziums mit Korrektur auf den Kreatininwert ist zwar eine der preiswertesten Untersuchungsmethoden, weist allerdings Mängel auf, da der Kalziumspiegel durch viele Faktoren wie zum Beispiel Diät, Nierenfunktion und Hormone beeinflusst wird [37, 183].

### Hydroxyprolin

Die Aminosäure Hydroxyprolin macht ca. 12-14% aller Aminosäuren in reifen Kollagenmolekülen aus [43].

Sie wird während des Abbaus des Knochenkollagens durch die Osteoklasten freigesetzt und im Urin ausgeschieden, wo sie mittels HPLC-Technik (engl.: high performance liquid chromatographie) quantitativ bestimmt werden kann.

Allerdings erreichen nur ca. 10% des freigesetzten Hydroxyprolins den Urin, da ca. 90% in der Leber verstoffwechselt werden [43, 183].

Heutzutage gilt die Bestimmung des Hydroxyprolins als unspezifischer Parameter der Knochenresorption, da das im Urin gemessene Hydroxyprolin nicht ausschließlich aus dem Anteil des bei der Knochenresorption freigesetzten Kollagens stammt. So entsteht ein großer Teil des im Urin gemessenen Hydroxyprolins beim Abbau von überschüssigem neu synthetisiertem Kollagen oder bei der Metabolisierung von Elastin und dem Komplementfaktor C1q. Des Weiteren kommt Hydroxyprolin auch noch in anderen Geweben wie zum Beispiel der Haut vor oder wird mit der Nahrung (z.B. Gelatine, Fleisch) aufgenommen [43, 183].

### Hydroxypyridinium-Crosslinks

Um die mechanische Stabilität des Knochenkollagens zu gewährleisten, werden extrazellulär die Quervernetzungsbestandteile (= Hydroxypyridinium-Crosslinks) Pyridin und Desoxypyridin in das Kollagenmolekül eingebaut [71, 162].

Während der Knochenresorption kommt es beim Abbau des Kollagenmoleküls zur Freisetzung von Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) in die Blutbahn und schließlich zur Ausscheidung dieser Komponenten im Urin, wo sie mittels HPLC-Technik oder Immunfluoreszenz bestimmt werden können [88].

Im Gegensatz zu Hydroxyprolin wird das Messergebnis der beiden Crosslinks nicht durch neu synthetisiertes Kollagen oder diätetische Faktoren beeinflusst. Zusätzlich zeigen PYD und DPD eine hohe Spezifität für Knochengewebe, da PYD außer im Knochen nur in stoffwechselarmen Geweben wie Knorpel, Bändern und Gefäßen und DPD in Dentin vorkommt [43].

Diese Tatsachen machen sie zu spezifischen Markern des Knochenabbaus, so dass sie derzeit zusammen mit den Telopeptiden (siehe unten) als beste Indikatoren der Knochenresorption angesehen werden [183, 189].

### Telopeptide des Typ-I-Kollagens

Die Quervernetzung im Typ I Kollagenmolekül erfolgt zwischen den Telozeptiden und den Aminosäuren der helikalen Region.

Bei den Telozeptiden handelt es sich um nicht helikale Bereiche an beiden Enden des Kollagenmoleküls. Man unterscheidet zwischen dem amino-(N) und dem carboxy-(C) terminalen Telozeptid (INTP, ICTP) [183].

Wie die Hydroxypyridinium-Crosslinks werden die Telozeptide während der Knochenresorption proteolytisch abgespalten, in die Zirkulation eingeschleust und über die Nieren im Urin ausgeschieden. Die Telozeptide können mit verschiedenen sensitiven Immunoassays im Serum oder Urin bestimmt werden. Dazu zählt der Nachweis des durch Metalloproteasen freigesetzten, carboxyterminalen Typ-I-Kollagen-Telozeptids (CTX-MMP) [179], eines spezifischen Epitops (Oktapeptid) auf dem C-terminalen Telozeptid der  $\alpha$ 1-Kette des Typ-I-Kollagens (CTX-I, „Crosslaps“) [19] und des aminoterminalen Typ-I-Kollagen-Telozeptids (NTX-I, „Osteomark“) [93].

### Tartratresistente saure Phosphatase

Bei der sauren Phosphatase handelt es sich um ein lysosomales Enzym, welches in fünf Isoenzymformen vorkommt. Die einzelnen Isoenzyme stammen überwiegend aus dem Knochen, der Prostata, den Makrophagen, den Blutplättchen, den Erythrozyten und der Milz. Nur eine der sauren Phosphatasen wird nicht durch L(+)-tartrat gehemmt, weshalb sie tartratresistente saure Phosphatase (TRACP) genannt wurde [188]. Von der TRACP existieren die zwei Unterformen 5a und 5b, wovon jedoch nur die Unterform TRACP-5b charakteristisch für die Osteoklasten ist und von ihnen während der Knochenresorption in die Resorptionslaktone freigesetzt wird [131, 183].

Seit kurzem ist es möglich, mittels Immunoassay gezielt nur die Isoform 5b zu erfassen, so dass die Bestimmung der TRAP zukünftig als guter Indikator für die Osteoklastenaktivität angesehen werden kann [43, 92].

Tabelle 5 gibt einen Überblick über die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels.

<b>KenngroÙe</b>	<b>Abkürzung</b>	<b>Material</b>	<b>Hauptquelle</b>
<b>Knochenformationsmarker</b>			
Alkalische Phosphatase	ALP	Serum	Knochen, Leber
Knochenspezifische ALP	BALP	Serum	Osteoblast
Osteocalcin	OC	Serum	Osteoblast
Carboxyterminales Propeptid des Typ-I-Prokollagens	PICP	Serum	Knochen, Osteoblast
Aminoternales Propeptid des Typ-I-Prokollagens	PINP	Serum	Knochen, Osteoblast
<b>Knochenresorptionsmarker</b>			
Hydroxyprolin	Hyp	Urin	Kollagen, Bindegewebe
Tartrat-resistente saure Phosphatase	TRAP	Serum, Plasma	Osteoblast
Pyridinoline	PYD	Urin, Serum	Kollagen, Knochen, Knorpel
Desoxypyridinoline	DPD	Urin, Serum	Kollagen, Knochen, Dentin
Carboxyterminale quervernetzte Telopeptide des Typ-I-Kollagen	CTX (ICTP)	Urin, Serum	Kollagen, Knochen
Aminoternale quervernetzte Telopeptide des Typ-I-Kollagen	NTX (INTP)	Urin, Serum	Kollagen, Knochen
Bone Sialoprotein	BSP	Serum	Osteoblast

Tab. 5: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels

### 1.1.3.2 Radiologische Diagnostik

Mit Hilfe der Labordiagnostik ist es möglich, Rückschlüsse auf den Knochenstoffwechsel zu ziehen. Jedoch sagen die Messergebnisse nichts über den aktuellen Stand der Knochendichte aus. Daher stellen die verschiedenen radiologischen Methoden eine wichtige Ergänzung in der Diagnostik der Osteoporose dar.

#### 1.1.3.2.1 Konventionelle Röntgenuntersuchung

Die konventionelle Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule (LWS) in zwei Ebenen gehört auch heute noch zu der Basisdiagnostik der Osteoporose. Ergänzend können je nach klinischem Bild Aufnahmen der Halswirbelsäule (HWS) und Brustwirbelsäule (BWS), des Beckens und der Extremitäten angefertigt werden [13].

Anhand des Röntgenbildes ist es möglich, eine Abnahme der Knochendichte, eine Änderung der Trabekelstruktur, eine Verdünnung der Kortikalis, Wirbelkörperdeformierungen und Frakturen nachzuweisen.

So kommt es durch eine Abnahme der für die mechanische Stabilität weniger wichtigen horizontalen Trabekel und bedingt durch das Überwiegen der vertikalen Trabekel zu einer Längsstreifung der Wirbelkörper. Die fortschreitende Rarifizierung der Trabekel führt dazu, dass die Wirbelkörper durch die Dominanz der Kortikalis einem Bilderrahmen bzw. einer leeren Box („empty box“) ähneln.

Im weiteren Verlauf kommt es aufgrund der zunehmenden Reduktion der Knochenmasse zur statischen Insuffizienz mit Frakturen und Knochendeformierungen wie Keil- und Fischwirbelbildung. Da zwischen der Osteoporose des Stammskeletts und der der Extremitäten keine enge Beziehung besteht, lassen die Untersuchungsergebnisse der Wirbelsäule keine Rückschlüsse auf das periphere Skelett zu. Am proximalen Femur kann durch die Beurteilung der Spongiosaarchitektur (Singh-Index) der Schweregrad der Osteoporose bestimmt werden. Zur Frühdiagnose der Osteoporose ist die Röntgenaufnahme jedoch ungeeignet, da ein Knochendichteverlust erst ab einer Minderung der mineralisierten Knochenmasse von ca. 30% diagnostiziert werden kann [122].

Dazu kommt, dass die Beurteilung der Knochendichte im konventionellen Röntgenbild einer Vielzahl von Einflussfaktoren, wie zum Beispiel Belichtungsparametern, Überlagerungen (Luft, Weichteile) und subjektiven bzw. untersuchungsabhängigen Kriterien, unterliegt.

Allerdings spielt die Röntgenaufnahme eine wichtige Rolle bei der Frakturerkennung, der Differentialdiagnose und der Nachkontrolle [79] und dient im Vorfeld der Knochendichtemessung mittels anderer Untersuchungsverfahren (siehe Punkt „1.1.3.2 Radiologische Diagnostik“) als diagnostisches Mittel, um Höhenminderungen von Wirbelkörpern, Kallusbildungen, Spondylophyten oder wirbelsäulennahe Verkalkungen auszuschließen, die die Messergebnisse beeinflussen können [122].

#### 1.1.3.2.2 Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA)

Das Prinzip der Absorptiometrie beruht auf der Messung der Absorption monochromatischer Strahlung beim Durchtritt durch Knochen- bzw. Weichteilgewebe. Grundlage bietet das Schwächungsgesetz für monochromatische Strahlung:

$$I = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot d}$$

$I$  = Strahlungsintensität nach Durchstrahlung eines Absorbers

$I_0$  = Strahlungsintensität ohne Absorber

$\mu$  = linearer Schwächungskoeffizient

$d$  = Schichtdicke eines Absorbers

Die Anfänge der Knochendichtemessung liegen in der Single-Photon-Absorptiometrie (SPA), bei der mit Hilfe einer I-125 Radionuklidquelle und eines NaI-Szintillationsdetektors die Absorption der Photonenstrahlung im Bereich des Unterarms gemessen wurde. Dabei musste

der Arm in einem Wassertank positioniert werden, um die aufgrund des ovalären Durchmessers des Unterarms divergierenden Weichteilschichtdicken auszugleichen [178].

Ende der sechziger Jahre wurde die Dual-Photon-Absorptiometrie (DPA) entwickelt [77].

Der Vorteil dieser Methode lag in der Verwendung einer Radionuklidquelle mit zwei Energiepeaks (meist Gadolinium-153 = Gd 153), so dass die störende Überlagerung des Achsen skeletts durch Weichteile methodisch eliminiert werden konnte. Die Messungen waren an der Wirbelsäule, dem Schenkelhals und als Ganzkörpermessung möglich [178].

Als Nachteil bei der Verwendung von Radionuklidquellen stellten sich die abnehmende Präzision der Messergebnisse aufgrund der mit der Zeit abnehmenden Radionuklidaktivität heraus [55].

Der Durchbruch gelang Ende der achtziger Jahre mit Einführung der DEXA, die als eine Variante der DPA gilt, jedoch anstelle einer Radionuklidquelle Röntgenstrahlen mit zwei verschiedenen Energieniveaus als Strahlenquelle verwendet und somit ebenfalls die Korrektur für unterschiedliche Dicken überlagernder Weichteilstrukturen erlaubt. Sie gilt heute als eine von der WHO anerkannte Standardmethode zur messtechnischen Definition der Osteoporose (siehe Punkt „1.1.1.1 Definition“).

Der Vorteil der DEXA liegt in der Verwendung einer Röntgenröhre als Energiequelle, die einen wesentlich höheren Photonenfluss als eine Radionuklidquelle erreicht und somit bei kürzeren Messzeiten und niedrigerer Strahlenbelastung eine bessere Auflösung und höhere Präzision aufweist [178].

Heutzutage wird die DEXA-Messung routinemäßig an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur durchgeführt und als Methode der Wahl zur Durchführung der Basisdiagnostik empfohlen [57, 79].

Gemessen wird die Flächendichte des Knochenmineralgehaltes, die in  $\text{g}/\text{cm}^2$  angegeben und mit den Werten eines Referenzkollektivs verglichen wird.

Dabei gibt der Z-Wert die Standardabweichung (= standard deviation = SD) unterhalb des Mittelwertes eines altersgleichen Referenzkollektivs und der T-Wert die Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes bei 30jährigen Gesunden an [96].

Die Funktion der DEXA liegt in der Abschätzung des Gesamtfrakturrisikos und der Therapieeffizienz pharmakologischer Maßnahmen [57].

Ein Nachteil der DEXA besteht in der Tatsache, dass im posterior-anterioren Strahlengang an der LWS degenerative Veränderungen wie Osteophyten, Aortenkalzifikationen und Kalzifikationen an Gelenken und Bändern mitgemessen werden und zu falsch hohen Ergebnissen führen können.

Alternativ ist es möglich die Messung im lateralen Strahlengang durchzuführen, was aufgrund von Überlagerungen durch Rippen oder Beckenkamm jedoch nicht bei allen Patienten

möglich ist und im Vergleich zu der Messung im posterior-anterioren Strahlengang eine geringere Spezifität besitzt [79].

#### 1.1.3.2.3 Quantitative Computertomographie (QCT)

Neben der DEXA stellt die quantitative Computertomographie das Standardverfahren der Knochendichtemessung dar. Der große Vorteil des QCT gegenüber der DEXA liegt in der Möglichkeit der selektiven Messung von Kompakta und Spongiosa.

Des Weiteren wird die Messmethode nicht durch extraossäre Kalzifikationen und überlagernde Gewebe beeinflusst. Jedoch weist sie eine höhere Strahlenbelastung auf (QCT: 50-100  $\mu\text{Sv}$ , DXA: 1  $\mu\text{Sv}$ ) [175].

Gemessen wird entweder mittels Ganzkörpertomographen an der Lendenwirbelsäule oder mit kompakten CT-Scannern an peripheren Messorten wie dem Unterarm (= peripheres QCT = pQCT). Dabei können Messungen mit einer Strahlenenergie (= Single-Energy QCT = SEQCT) von Messungen mit zwei Strahlenenergien (= Dual-Energy QCT = DEQCT) unterschieden werden. Hintergrund der verschiedenen Techniken ist die Abhängigkeit des Messergebnisses von dem mit dem Alter ansteigenden Fettgehalt des Wirbelkörpermarks (sog. Fettfehler) [136]. Die Idee der DEQCT war, den Fettfehler durch eine zweite CT-Aufnahme mit unterschiedlicher Röntgenenergie zu korrigieren.

Allerdings stellte sich heraus, dass die niedrigere Genauigkeit der SEQCT durch die Verfügbarkeit von Normkollektiven, die den gleichen Fehlerquellen unterliegen, relativiert werden kann. Somit wurde die Methode der DEQCT, die eine höhere Strahlenbelastung und eine geringere Präzision aufweist und zudem noch einen gesteigerten apparativen Aufwand mit sich bringt, im klinischen Alltag wieder verlassen und wird heute nur noch in der Forschung eingesetzt [175].

Die QCT erlaubt als einziges Messverfahren die dreidimensionale Zuordnung eines Messortes. Durch die Mitmessung eines Kalibrierungsphantomes ist es möglich, den mittleren Hounsfield Wert anhand einer erstellten Eichgeraden in den absoluten Volumenwert der Knochendichte umzurechnen [178]. Gemessen wird die als Knochenmineraldichte (= BMD = bone mineral density) bezeichnete Konzentration des Knochenmineralgehaltes innerhalb einer definierten Auswerteregion (= ROI = region of interest). Die gemessene BMD wird in  $\text{mg}/\text{cm}^3$  angegeben [60].

Da die bei der DEXA-Methode übliche Einteilung der Messwerte in T- und Z-Score für die QCT nicht validiert ist, werden die Absolutwerte angegeben.

Nach Studien von Felsenberg und Gowin spricht man bei der SEQCT-Untersuchung bei einem Knochendichtewert von  $< 80 \text{ mg HA}/\text{cm}^3$  von einer Osteoporose, bei einem Messer-

gebnis von 80-120 mg HA/cm<sup>3</sup> von einer Osteopenie. Eine normale Knochendichte liegt bei Werten > 120 mg HA/cm<sup>3</sup>.

Die Werte der DEQCT-Untersuchung werden entsprechend mit < 70 mg HA/cm<sup>3</sup> (Osteoporose), 70-110 mg HA/cm<sup>3</sup> (Osteopenie) und > 110 mg HA/cm<sup>3</sup> (normale Knochendichte) angegeben [63].

#### 1.1.4 Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei Typ-1-Diabetikern mit Nieren- bzw. Pankreas- und Nierentransplantation

Das Risiko eines doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikers (unter doppeltransplantiert ist die Transplantation von Niere und Pankreas zu verstehen) für vertebrale und non-vertebrale Frakturen des peripheren Skeletts ist mit 49% innerhalb der ersten vier bis fünf Jahre nach einer Transplantation sehr hoch [34, 218]. In einer Studie mit 31 IDDM (= insulin dependent diabetes mellitus) Patienten wurde innerhalb des ersten Jahres nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation bei mehr als 50% der Patienten eine erniedrigte Knochendichte diagnostiziert [194]. Der größte Knochendichteverlust findet dabei innerhalb der ersten sechs bis zwölf Monate nach der Transplantation statt [193].

Das Frakturrisiko nach alleiniger Nierentransplantation ist ebenfalls erhöht [56, 169] und wird für die ersten fünf Jahren nach der Transplantation mit 7-11% in der Literatur angegeben [218].

Die Osteodystrophie und das erhöhte Frakturrisiko sind multifaktoriell und nicht nur auf die immunsuppressive Therapie, sondern auch auf die Grunderkrankung selbst und ihre Komplikationen zurückzuführen (siehe Punkt „1.2.2 Auswirkungen des Typ-1-Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel“ und „1.3.2 Stoffwechsel nach Pankreas-/Nierentransplantation bei Typ-1-Diabetikern und Auswirkungen auf die sekundären Komplikationen des Diabetes mellitus“) [194].

Da die Folgen einer Fraktur für den Patienten und das Gesundheitssystem verheerend sein können und eventuell durch Immobilität und Invalidität die Lebensqualität trotz erfolgreicher Transplantation erheblich beeinträchtigen, kommt der Prävention und der Therapie der Osteopenie bzw. Osteoporose eine besondere Bedeutung zu. Trotz der Bedeutung dieses Themas gibt es bis heute keine systematischen Untersuchungen zu diesem Problem. Allerdings wurden auf der Basis des aktuell verfügbaren Kenntnisstandes von der National Kidney Foundation die K/DOQI-Guidelines erstellt, die Empfehlungen für diagnostische und prophylaktische bzw. therapeutische Maßnahmen enthalten [8].

Zur Prophylaxe ist es wichtig, den osteologischen Hochrisikopatienten vor geplanter Transplantation bereits anhand von Anamnese, biometrischen Parametern, Laboruntersuchungen und radiologischen Untersuchungen zu identifizieren und den zu erwartenden Knochenmas-

severlust und die hohe Frakturinzidenz durch therapeutische Interventionen vor oder spätestens zum Zeitpunkt der Transplantation zu verhindern oder zumindest positiv zu beeinflussen.

Dabei muss die Therapie nach individuellen Gesichtspunkten, wie dem Osteopeniegrad, dem Osteopathietyp, dem Turnover-Status, der PTH-Aktivität, dem Vitamin-D-Status und dem Kalzium-Phosphathaushalt, gestaltet werden [104].

Nach der Transplantation müssen die Risikofaktoren für die Post-Transplantations-Osteopathie/Osteoporose durch die weiter oben genannten Massnahmen weiterhin überprüft werden. Der Skelettstatus sollte mittels Osteodensitometrie zum Zeitpunkt der Transplantation, sechs Monate danach und schließlich jährlich überwacht werden.

Allgemein gilt, dass die Glukokortikoiddosis so niedrig wie möglich gehalten werden und je nach klinischer Situation so bald wie möglich reduziert werden sollte.

Zur Prophylaxe der Post-Transplantations-Osteopathie/-Osteoporose sollten alle Patienten - bis auf die mit Hyperkalzämie - 400-600 I.E. Vitamin-D (entweder Cholecalciferol oder Ergocalciferol oder alternativ 0,25-050 µg/Tag Calcitriol oder Alphacalcidol) erhalten und eine suffiziente Kalziumsubstitution von 1000 mg/Tag bzw. 1500 mg/Tag bei postmenopausalen Frauen gesichert sein.

Um die positive Kalziumbilanz zu gewährleisten, sollte beim Einsatz von Diuretika zu Gunsten der kalziumsparenden Thiazide auf Schleifendiuretika verzichtet werden.

Der Einsatz von antiresorptiven Bisphosphonaten (Osteoklastenhemmer) wurde lange Zeit aufgrund mangelnder Studien kontrovers diskutiert. Nach den K/DOQI Guidelines wird heute eine Therapie mit Bisphosphonaten bei folgenden Hoch-Risikogruppen empfohlen: Patienten mit vorbestehenden Frakturen und schwerer Osteoporose (BMD > 2,5 SD), Diabetiker, Patienten mit Zustand nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation und postmenopausale Frauen [8].

Aufgrund der Komplexität der Erkrankung müssen viele weitere Risikofaktoren, die einen Einfluss auf die Post-Transplantations-Osteoporose haben, behandelt werden. Dazu gehören: Hormonsubstitution bei hypogonadalen Patienten, Normalisierung der Schilddrüsenfunktion, Einstellung der Post-Transplantations-Hypophosphatämie und Hypomagnesiämie und die Korrektur eines persistierenden Hyperparathyreoidismus. Des Weiteren ist auf eine Nikotinkarenz und körperliche Betätigung zu achten [8, 218].

## 1.2 Typ-1-Diabetes mellitus

### 1.2.1 Definition, Epidemiologie, Ätiologie

#### 1.2.1.1 Definition

Diabetes mellitus (DM) (griech. διαβαίνειν „hindurchgehen“ und lat. mellitus „honigsüß“) ist die Bezeichnung für eine Gruppe metabolischer Erkrankungen, die phänotypisch mit einer Hyperglykämie einhergehen. Der Typ-1-Diabetes mellitus stellt eine Unterform dar, bei der es infolge einer Betazelldestruktion des Pankreas in der Regel zu absolutem Insulinmangel kommt [10]. Infolge der chronischen Hyperglykämie kommt es zu Mikroangiopathie mit Folgeerkrankungen vor allem an Augen, Nieren und Nervensystem sowie zu Makroangiopathie, die vor allem Folgeerkrankungen an Herz, Gehirn und peripheren Arterien hervorruft [117].

#### 1.2.1.2 Epidemiologie

Weltweit konnte in den letzten Jahren eine Zunahme der Erkrankungshäufigkeit an Diabetes mellitus verzeichnet werden. Man nimmt an, dass sich die weltweite Prävalenz des Diabetes mellitus vom Jahr 2000 bis zum Jahr 2030 circa verdoppeln wird (d.h., dass weltweit die Anzahl der an Diabetes mellitus erkrankten Patienten von 171 auf 366 Millionen ansteigen wird) [223]. Dabei nimmt sowohl die Prävalenz des Typ-1-Diabetes mellitus als auch des Typ-2-Diabetes mellitus zu. Aufgrund der Verbreitung von Adipositas und Bewegungsmangel in unserer Gesellschaft wird allerdings ein überproportionaler Anstieg des Typ-2-Diabetes mellitus erwartet.

Bei der Inzidenz können große geographische Unterschiede beobachtet werden, da das Erkrankungsrisiko für Typ-1-Diabetes mellitus vermutlich auf so genannte Hochrisiko-HLA-Allele zurückzuführen ist, die bei den jeweiligen ethnischen Gruppen in den unterschiedlichen geographischen Regionen vorkommen. Skandinavien hat die höchste Typ-1-Diabetes mellitus Inzidenz (Finnland: Inzidenz 35 auf 100 000 jährlich). Im Mittelfeld liegen Nordeuropa und die USA (Inzidenz 8-17 auf 100 000 jährlich). Die Inzidenz im pazifischen Raum ist wesentlich niedriger (in Japan und China 1-3 auf 100 000 jährlich) [10].

Durch den Anstieg von Inzidenz und Prävalenz und durch die immer besseren Therapiemöglichkeiten des Diabetes mellitus und der damit verbundenen höheren Lebenserwartung werden die Kosten für das Gesundheitssystem infolge der diabetischen Spätkomplikationen unweigerlich zunehmen.

### 1.2.1.3 Ätiologie

Beim Typ-1-Diabetes mellitus kommt es zu einer progredienten Zerstörung der insulinproduzierenden  $\beta$ -Zellen in den Langerhansschen Inseln des Pankreas mit konsekutivem Insulinmangel. Er betrifft vor allem Kinder und Jugendliche, kann jedoch auch im späteren Lebensalter auftreten.

Meist beginnt er abrupt und macht sich durch die typischen Symptome wie Polyurie, Polydypsie, Ketoazidose und Gewichtsverlust bemerkbar.

Man unterteilt den Typ-1-Diabetes mellitus je nach Ätiologie in zwei Unterformen:

die immunologisch vermittelte (Typ-1A) und die idiopathische (Typ-1B) Form.

Beim Typ-1A kommt es infolge einer immunologischen Zerstörung der  $\beta$ -Zellen zu einem nachfolgenden Insulinmangel. Die Autoantikörper (Inselzellantikörper (ICA), Insulinautoantikörper (IAA), Autoantikörper gegen Glutamat-Decarboxylase der B-Zelle (GAD65A) und Autoantikörper gegen Tyrosinphosphatase (IA-2A)) können im Serum nachgewiesen werden [10, 117]. Bei der Ätiologie spielen genetische Faktoren und Umweltfaktoren eine Rolle [38].

So weisen ca. 20% der Typ-1-Diabetiker eine positive Familienanamnese und >90% eine charakteristische HLA-Assoziation (HLA-DR3 und/oder DR4) auf [96].

Bei dem mit hoher Penetranz vererbbaaren Typ-1B-Diabetes mellitus ist der Erkrankungsmechanismus bisher noch nicht geklärt. Der Typ-1B ist in Deutschland eher selten anzutreffen und betrifft vor allem Patienten afroamerikanischer oder asiatischer Herkunft [10, 117].

### 1.2.2 Auswirkungen des Typ-1-Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel

Das Risiko eines pankreas- und nierentransplantierten Typ-1-Diabetikers für vertebrale und non-vertebrale Frakturen des peripheren Skeletts sowie für eine Osteopenie/Osteoporose ist, wie bereits weiter oben beschrieben, sehr hoch.

Dabei ist die erniedrigte Knochendichte nicht nur auf die immunsuppressive Therapie und den Knochenstoffwechsel nach der Transplantation, sondern auch auf die Grunderkrankung -Typ-1-Diabetes mellitus- selbst zurückzuführen.

Typ-1-Diabetiker weisen im Gegensatz zu Nichtdiabetikern bereits vor der Transplantation eine erniedrigte Knochendichte als Folge des Typ-1-Diabetes mellitus auf und starten somit schon mit einer schlechteren Ausgangsknochenmasse in die Transplantation [11, 87, 121, 138, 214]. Die bei Typ-1-Diabetes mellitus bereits vor der Transplantation beobachtete Osteoporose ist meist kortikal betont [193].

Der genaue Pathomechanismus der Knochenstoffwechselstörungen sowie der Zusammenhang von niedriger BMD und Frakturrisiko bei Diabetes mellitus ist bis heute noch nicht geklärt, jedoch werden viele Einflussfaktoren als Ursache diskutiert.

Als ein Einflussfaktor gilt der frühe Erkrankungsbeginn des Typ-1-Diabetikers, der in der Regel in der Kindheit, Jugend oder im frühen Erwachsenenalter liegt.

Somit tritt schon in jungen Jahren ein Mangel an Insulin und IGF-1 auf, die beide eine osteoanabole Wirkung auf den Knochenstoffwechsel haben [29, 107]. Des Weiteren kommt es bei Typ-1-Diabetikern zu einer verringerten Knochenformation unbekannter Ätiologie [107, 121]. Dies führt dazu, dass nur ein unteroptimaler Knochenmassezuwachs mit zu niedriger Peak Bone Mass (engl.: Spitzenknochenmasse) erreicht wird [103].

Der zusätzliche negative Einfluss eines schlecht eingestellten Blutzuckerspiegels wird diskutiert. Es wird vermutet, dass es infolge der Hyperglykämie durch einen erhöhten Spiegel an AGEs (= Advanced glycation endproducts = nicht enzymatisch glykosylierte Proteine) im Knochenkollagen zu einer verringerten Widerstandskraft des Knochens kommt [147, 225].

Im Laufe der Erkrankung kommen die Spätkomplikationen des Diabetes mellitus hinzu. Nach durchschnittlich ca. 15-20 Jahren Krankheitsdauer tritt infolge der Mikroangiopathie eine diabetische Nephropathie auf, die zu Eiweißverlust bis hin zur dialysepflichtigen Niereninsuffizienz führen kann [96, 103].

Im Rahmen der Niereninsuffizienz kommt es aufgrund einer langjährigen negativen Kalziumbilanz, eines Phosphatüberschusses, eines Vitamin-D-Mangels ( $25\text{OH-D}_3$ ,  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ), der Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus, einer metabolischen Azidose, eines urämischen Hypogonadismus und dialysespezifischer Faktoren (z.B. Aluminium-Überladung, regelmäßige Heparinexposition) zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels (renale Osteopathie) [25, 96, 103].

Dabei liegt bei Typ-1-Diabetikern häufiger die ungünstige Low turnover Osteopathie (adynamische Osteopathie: relativer Hypoparathyreoidismus, das Plasma-PTH ist, bezogen auf den erniedrigten Knochenumsatz, inadäquat erniedrigt) vor [105, 172].

Als weiterer Risikofaktor für eine höhere Frakturrate wird das diabetische neuroangiopathische Fußsyndrom angesehen, das bei ca. 15% der Diabetiker im Verlauf der Erkrankung auftritt [96].

Des Weiteren kommt es infolge der sensomotorischen Polyneuropathie zu einer Fehlbelastung und daraus resultierend zu repetitiven Mikrotraumen (Ermüdungsfrakturen) des Fußskeletts [103]. Im fortgeschrittenen Stadium kann es zu der Ausbildung einer diabetisch-neuropathischen Osteoarthropathie (= Charcot-Fuß) mit akuter Demineralisation des peripheren Skeletts (Unterschenkel, Sprunggelenk, Fußwurzel- und Mittelfußknochen) kommen. Beim Vollbild findet man makroskopische Knochen- und Gelenksveränderungen sowie Subluxationen und Dislokationen, die auf Dauer zu Frakturen führen können. Die genaue Ätiologie des Charcot-Fußes ist noch nicht bekannt [108].

Des Weiteren kann es im Rahmen des diabetischen Fußsyndroms durch den verminderten Blutfluß in den unteren Extremitäten bei PAVK (= periphere arterielle Verschlusskrankheit) zu einer Verringerung der Knochendichte kommen [149].

Zusätzlich weisen Diabetiker ein erhöhtes Sturz- und Stolperrisiko auf. Dies ist auf eine Gangunsicherheit infolge sensibler Ataxie, Fußdeformitäten und Fußläsionen und einen eingeschränkten Visus bei diabetischer Retinopathie und Katarakt zurückzuführen [103].

In zahlreichen Studien wurde zudem der Einfluß eines veränderten Vitamin-D Haushaltes und einer Kalziurie bzw. einer verminderten intestinalen Kalziumabsorption auf die Osteoporoseentstehung beim Typ-1-Diabetiker diskutiert. Die Studien sind jedoch in ihren Aussagen zum Teil widersprüchlich, was unter anderem auf unterschiedliche Studienbedingungen zurückzuführen ist [29].

Es ist nicht zuletzt aufgrund konträrer Studienergebnisse schwierig, einen kompletten Überblick über die Pathophysiologie der diabetischen Knochenerkrankung zu geben. Wichtig ist, dass kein einzelner Mechanismus für die verminderte Knochendichte und das erhöhte Frakturrisiko verantwortlich gemacht werden kann, sondern viele Faktoren an der Pathogenese mitwirken.

### 1.3 Pankreas-/Nierentransplantation

#### 1.3.1 Indikation, Erfolgsquote

Diabetes mellitus ist eine chronische Erkrankung, die mit einer hohen Komplikationsrate im Verlauf des Lebens vergesellschaftet ist.

In den westlichen Ländern stellt die diabetische Nephropathie die wichtigste Ursache für die terminale Niereninsuffizienz dar und ist zusätzlich eine der führenden Ursachen für die Diabetes-assoziierte Morbidität und Mortalität.

In dem Zeitraum von 1990 bis 1995 ist in Deutschland der Anteil der Diabetiker, die einer Nierenersatztherapie bedurften, von 36% auf 59% angestiegen [10].

In der Todesursachenstatistik liegt die Niereninsuffizienz bei Diabetikern mit > 40% nur knapp hinter dem Myokardinfarkt mit 55% [96].

Als klassische Therapieoption gilt bei urämischen Typ-1-Diabetikern die simultane Pankreas- und Nierentransplantation (SPK = „simultaneous pancreas kidney“) [47, 70].

In 70-90% der Fälle wird die Transplantation von Pankreas und Niere simultan durchgeführt. Es besteht jedoch auch die Möglichkeit der Pankreastransplantation nach einer Nierentransplantation (PAK = „pancreas after kidney“) oder einer singulären Pankreastransplantation (PTA = „pancreas transplantation alone“). Die beiden zuletzt genannten Verfahren erlangen zunehmend an Bedeutung, was bei der PAK auf die ansteigende Zahl an Lebendnieren-

spenden und bei der PTA auf einen erweiterten Indikationsbereich bei deutlich besseren Organüberlebensraten zurückzuführen ist [46]. Die Indikationen für die unterschiedlichen Operationsverfahren sind Tabelle 6 zu entnehmen. Die 1-Jahres-Patientenüberlebensrate bei simultaner Pankreas- und Nierentransplantation wird in dem International Pancreas Transplant Registry (<http://www.med.umn.edu/IPTR/home.html>) mit 95%, die 1-Jahres-Überlebensrate der Transplantatniere mit 89-92% und des Pankreas mit 85-87% angegeben. Bei der PAK liegen die 1-Jahres-Patientenüberlebensraten bei 78-85% und die der PTA bei 76% [84].

Durch die Verbesserung der operativen Techniken, der perioperativen Betreuung der Patienten, dem Einsatz neuer Immunsuppressiva und den besseren Organ- und Patientenüberlebensraten hat sich die in den sechziger Jahren zum ersten Mal durchgeführte Pankreas-transplantation zu einer erfolgreichen therapeutischen Maßnahme entwickelt.

Tabelle 6 gibt einen Überblick über diskutierte und gesicherte Indikationen zur Pankreas- bzw. Pankreas- und Nierentransplantation.

	Krankheitszustand		Transplantationsmodus
<b>Indikationen</b>	Typ 1 Diabetes mellitus	(Prä)terminale Niereninsuffizienz	SPK oder PAK (Lebendspende)
		Extrem instabiler Diabetes	PTA
		Hypoglykämiewahrnehmungsverlust	PTA
<b>Diskutierte Indikationen</b>		Beginnende Nephropathie	PTA
		Schwere Polyneuropathie	PTA
	Typ 2 Diabetes mellitus	Mit terminaler Niereninsuffizienz	SPK oder PAK (Lebendspende)

SPK“simultaneous pancreas kidney“,PAK“pancreas after kidney“,PTA“pancreas transplantation allone”

Tab. 6: Diskutierte und gesicherte Indikationen zur Pankreas bzw. Pankreas- und Nierentransplantation

### 1.3.2 Stoffwechsel nach Pankreas-/Nierentransplantation bei Typ-1-Diabetikern und Auswirkungen auf die sekundären Komplikationen des Diabetes mellitus

Dank der simultanen Pankreas-Nierentransplantation ist es heutzutage in den meisten Fällen möglich, niereninsuffizienten Typ-1-Diabetikern wieder eine bessere Lebensqualität ohne Insulininjektionen und Dialyseabhängigkeit zu ermöglichen [127, 174].

Durch eine erfolgreiche Transplantation wird eine Veränderung der Stoffwechsellage erreicht, welche Auswirkungen auf die klassischen Sekundärkomplikationen des Typ-1-Diabetes mellitus und auf weitere Organfunktionen, wie z.B. die Lungenfunktion hat [49].

Infolge einer erfolgreichen Pankreastransplantation kommt es zu einer euglykämien Stoffwechsellage und einer Normalisierung des HbA1c-Wertes [48, 208, 215]. Dabei erweisen sich die positiven Stoffwechselergebnisse über einen langen Zeitraum hin als stabil. So konnten Dieterle et al. über einen Zeitraum von 10 Jahren nach erfolgreicher Pankreastransplantation bei Typ-1-Diabetikern einen stabilen Glukosestoffwechsel beobachten [48].

Ein verzögertes Eintreten der Normoglykämie kann bei der Transplantation eines kleinen Pankreas in einen verhältnismäßig zu großen Empfänger, bei der Beeinträchtigung des Transplantats während des Transportes oder des Versterbens des Spenders, bei einer arteriellen oder venösen Thrombose des Transplantates, bei einer Pankreatitis oder einer akuten Abstoßungsepisode auftreten.

Innerhalb der ersten sechs Monate nach der Transplantation kann es zu einer transienten Hyperglykämie kommen, die durch eine chronische Abstoßungsreaktion, eine Pankreatitis, eine Insulinresistenz mit Gewichtszunahme oder durch Effekte der Immunsuppression hervorgerufen werden kann. Bei fortbestehender Hyperglykämie sollte die Ursache abgeklärt werden [133].

Nach der Transplantation wird bei den Patienten in der Regel eine Hyperinsulinämie beobachtet. Einerseits wird dieses Phänomen auf das Operationsverfahren zurückgeführt. Durch den venösen Anschluss des Pankreastransplantates über die V.iliaca bzw. die V.cava inferior an den systemischen Kreislauf entfällt der physiologische „First Pass Effect“ der Leber und größere Mengen Insulin gelangen in den zentralen Kreislauf. Durch den heutzutage möglichen Anschluss des venösen Blutes des Pankreas an die Pfortader (portale Drainage) kann dieser Effekt umgangen werden [45].

Andererseits wird die Hyperinsulinämie mit der unter immunsuppressiver Medikation und unter Glukokortikoidtherapie entwickelten peripheren Insulinresistenz mit reaktiver Hypersekretion in Zusammenhang gebracht [45, 165].

Als weiterer Einflussfaktor auf den Insulinhaushalt wird die postoperative Denervierung des Pankreastransplantates diskutiert, da bei nicht transplantierten Patienten bei Hyperinsulinämie die pankreatische Insulinsekretion neural inhibiert wird [17, 145].

Interessant ist die Frage, inwiefern sich die veränderte Stoffwechselsituation auf die Entwicklung, bzw. das Fortschreiten bereits bestehender diabetischer Sekundärkomplikationen auswirkt.

Allgemein kann man sagen, dass es relativ schwierig ist, eine genaue Aussage darüber zu treffen, zu welchen Veränderungen es durch die verbesserte Stoffwechsellage kommt, da die zum Zeitpunkt der Pankreas-Nierentransplantation bestehenden Sekundärkomplikationen in ihrem Ausprägungsgrad von Patient zu Patient sehr unterschiedlich und zum Teil sogar irreversibel sein können.

Hinzu kommt, dass sich eine Verbesserung der Komplikationen teilweise erst nach einem relativ langen Beobachtungszeitraum von ca. fünf Jahren oder länger bemerkbar macht [99]. Die bisher zu diesem Thema gewonnenen Ergebnisse werden im Folgenden kurz dargestellt.

### 1.3.2.1 Diabetische Nephropathie

Im Falle einer alleinigen Nierentransplantation oder bei nachlassender Funktion des Pankreastransplantates nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation wird bei Diabetes-Patienten meist ein Rezidiv der diabetischen Nephropathie der Spenderniere beobachtet. Hingegen konnte bei simultaner Pankreas-Nierentransplantation in einer Studie von Lefrançois et al. ein präventiver Effekt bezüglich der diabetischen Nephropathie beobachtet werden [137].

Fioretto et al. konnten bei Typ-1-Diabetikern mit leichter bis fortgeschrittener diabetischer Nephropathie, jedoch ohne Urämie zehn Jahre nach alleiniger Pankreas-Transplantation sogar eine Rückbildung der renalen Läsionen infolge der euglykämien Stoffwechsellage beobachten [67].

### 1.3.2.2 Diabetische Neuropathie

Die diabetische Neuropathie entsteht sowohl infolge einer Urämie, als auch infolge einer diabetischen Stoffwechsellage [124, 133, 211]. Diese Erkenntnis beruht nicht zuletzt auf der Tatsache, dass bei Typ-1-Diabetikern eine Verbesserung der sensorischen/motorischen Neuropathie sowohl nach alleiniger Nierentransplantation als auch nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation festgestellt werden konnte [5, 132, 146, 155, 156, 177, 196, 197].

Im Langzeitverlauf erwies sich jedoch die anfängliche Verbesserung der Symptomatik bei den Nierentransplantierten nach einiger Zeit als rückläufig, was auf die größere Bedeutung der euglykämien Stoffwechsellage schließen lässt [154, 158, 196, 197].

Die Auswirkungen der veränderten Stoffwechsellage auf die autonome Neuropathie sind wesentlich schwieriger zu quantifizieren. Meist bedarf es oft Jahre, bis es zu einer Rückbildung der Symptomatik kommt. Hinzu kommt, dass die Verbesserung der Symptome meist nicht so deutlich wie bei der peripheren Polyneuropathie ist [133].

In einigen Studien konnte jedoch eine Verbesserung der Variation der Herzrate, der Magenentleerungsgeschwindigkeit, der vasomotorischen Funktion und der autonomen Funktionen beobachtet werden [30, 94, 158, 161, 197].

### 1.3.2.3 Diabetische Retinopathie

Die Prävalenz der diabetischen Retinopathie bei Typ-1-Diabetikern, die sich zu einer Pankreastransplantation vorstellen, ist sehr hoch.

Ein großer Anteil der Patienten wurde bereits mittels panretinaler Laserkoagulation behandelt [35]. Daher ist es schwierig zu differenzieren, ob die Stagnation der Erkrankung auf die

veränderte Stoffwechsellage nach der Transplantation oder auf die Lasertherapie zurückzuführen ist.

Dennoch konnte in einigen Studien bei Pankreas transplantierten Typ-1-Diabetikern eine Stabilisierung der diabetischen Retinopathie oder sogar eine leichte Regression beobachtet werden [35, 75, 76, 120, 132, 170].

#### 1.3.2.4 Mikrozirkulation

Im Verlauf einer Diabeteserkrankung kommt es meist zu schwerwiegenden Veränderungen in der Mikrozirkulation der Haut. Infektionen und eine schlechte Wundheilung – vor allem an den unteren Extremitäten - können die Folge sein [50, 81, 185]. Mit Hilfe von nicht invasiven Methoden, wie z.B. der Laser-Doppler-Fluxmetrie, dem Laser-Speckle-Verfahren, der Telethermographie, der intravitalem Kapillarmikroskopie und der Messung des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks, konnte in verschiedenen Studien eine Verbesserung der Mikrozirkulation nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation nachgewiesen werden. Es wird von einer Zunahme des transkutanen Sauerstoffpartialdrucks, der vaskulären Reaktivität, des vaskulären Ruhe- und Spitzenflusses, einem Anstieg der Hauttemperatur und einer veränderten mikrovaskulären Permeabilität berichtet [2, 3, 33, 58, 111, 112, 132].

#### 1.3.2.5 Diabetische Makroangiopathie

Das Risiko für das Fortschreiten der diabetischen Makroangiopathie nach einer Transplantation unterliegt - wie die meisten der Sekundärkomplikationen des Diabetes mellitus - einer Vielzahl an Einflussfaktoren. So spielen z.B. die genetische Prädisposition für Hypertonie oder Dyslipidämie, die verwendeten Immunsuppressiva und ihre Dosierung, der BMI (engl. = Body Mass Index), der Nikotinabusus etc. eine Rolle. Es ist folglich nicht erstaunlich, dass in mehreren Studien von einer Progredienz der makrovaskulären Erkrankungen, wie z.B. der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit, der koronaren Herzerkrankung und der arteriellen Verschlusskrankheit der cerebralen Arterien, trotz einer wiedererlangten Glukohomöostase und einer verbesserten Nierenfunktion nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation berichtet wird [16, 119, 151, 157, 160].

Von Vorteil hinsichtlich des Fortschreitens der diabetischen Makropathie kann jedoch eine simultane Pankreas-Nierentransplantation gegenüber einer alleinigen Nierentransplantation sein. So beobachteten Biesenbach et al. in einer Studie nach der Transplantation ein langsames Fortschreiten der makrovaskulären Erkrankungen bei doppeltransplantierten im Vergleich zu nierentransplantierten Patienten [15]. Zudem weisen doppeltransplantierte Patienten eine geringere Mortalität infolge kardiovaskulärer Ereignisse im Vergleich zu nieren-

transplantierten Patienten auf [128, 129]. Dies wird unter anderem auf das durch die Doppeltransplantation verbesserte kardiovaskuläre Risikoprofil zurückgeführt [209]. Nach einer simultanen Pankreas-Nierentransplantation wurden unter anderem ein günstigeres Serum-Lipidprofil [69, 134, 135, 205, 209] als auch niedrigere Blutdruckwerte [59, 100, 130, 209] ermittelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass mit Hilfe einer simultanen Pankreas-Nierentransplantation ein im Vergleich zu vor der Transplantation verbessertes kardiovaskuläres Risikoprofil erlangt werden kann, die Progredienz der diabetischen Makroangiopathie jedoch nicht verhindert werden kann [16].

### 1.3.3 Immunsuppression und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel

Die Organtransplantation wird heutzutage immer öfter zur Therapie von End-Organ-Schäden eingesetzt. Verbesserungen in der Transplantationstechnik und der immunsuppressiven Therapie haben in den letzten Jahren zu einer höheren Überlebensrate bei transplantierten Patienten geführt. Dadurch treten jedoch immer mehr die Langzeitkomplikationen nach der Transplantation ins Blickfeld der Medizin. Die infolge der immunsuppressiven Therapie entstehende sekundäre Osteoporose ist eine dieser Komplikationen.

#### 1.3.3.1 Glukokortikoide

Bereits im Jahre 1932 beschrieb Cushing den negativen Einfluss von Glukokortikoiden auf den Knochenstoffwechsel und das gesteigerte Frakturrisiko bei Patienten mit adrenaler Hyperplasie. Heutzutage werden synthetische Derivate des physiologischen Cortisols nach der Organtransplantation mit hoher Effizienz sowohl zur Prophylaxe als auch zur Therapie von Rejektionen eingesetzt. Allerdings hat die Einnahme von Glukokortikoiden auch Nebenwirkungen und gilt inzwischen als eine der häufigsten Ursachen der sekundären Osteoporose [164]. In verschiedenen prospektiven Studien wird das Risiko einer unter Langzeittherapie entwickelten glukokortikoid-induzierten Osteoporose mit 30-50% angegeben [144].

Die Pathophysiologie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose ist komplex. Es kommt sowohl zu einer direkten, als auch zu einer indirekten Beeinflussung des Knochenstoffwechsels:

#### **Direkte Beeinflussung des Knochenstoffwechsels**

Unter dem Einfluss der Glukokortikoidtherapie kommt es zu einer reduzierten Knochenformation und einer gesteigerten Knochenresorption [212].

Die reduzierte Knochenformation beruht auf der direkten Beeinflussung der Osteoblasten durch die Glukokortikoide.

Es kommt zu einer verminderten Replikation präosteoblastischer Zellen, einer verringerten Osteoblastogenese und der Induktion der Apoptose der Osteoblasten [219].

Des Weiteren führt die Glukokortikoidtherapie zu einer verminderten Typ-1-Kollagensynthese und zusätzlich zu einer gesteigerten Expression der Kollagenase 3, die einen vermehrten Abbau des Typ-1-Kollagens bewirkt [27].

Zusätzlichen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel üben die Glukokortikoide über verschiedene Wachstumsfaktoren und ihre Bindungsproteine aus.

So kommt es zu einer verminderten Synthese von IGF-1 (insulin-like growth factor 1) und von IGFBP-1,3,4 und 5 (insulin-like growth factor binding protein) [42, 163].

IGF-1 fördert physiologischer Weise die Mitose der Knochenzellen, steigert die Kollagensynthese, verringert die Expression der Kollagenase 3 und wirkt somit entgegengesetzt zu den Glukokortikoiden. IGFBP-5 hat einen steigernden Effekt auf die Aktivität des IGF-1 und somit einen positiven Einfluss auf die Knochenformation [28].

Eine direkte Auswirkung der Glukokortikoide auf den osteoanabol wirkenden IGF-2 ist nicht bekannt. Jedoch kommt es zu einer vermehrten Expression von IGFBP-6, das IGF-2 bindet und seine Wirkung hemmt [27].

Zusätzlich wird durch die Glukokortikoide die Wirkung von TGF- $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) beeinflusst. TGF- $\beta$  stimuliert die Knochenkollagensynthese, die Knochenmatrixbildung und modifiziert die Replikation der Knochenzellen [31].

Die Mechanismen, die unter Glukokortikoidtherapie zu einer gesteigerten Knochenresorption führen, sind noch nicht eindeutig geklärt.

Aktuellere Studien gehen von einer gesteigerten Osteoklastogenese infolge einer Glukokortikoid vermittelten, verminderten Osteoprotegerin-Produktion und einer gesteigerten Expression des Rezeptors RANK (siehe Punkt „1.1.2.1 Knochenfunktion, -aufbau“) aus [97, 181].

Es bedarf jedoch weiterer Langzeitstudien, um die Rolle des Osteoprotegerins auf die unter Glukokortikoidtherapie gesteigerte Knochenresorption zu klären.

### **Indirekte Beeinflussung des Knochenstoffwechsels**

Unter der Glukokortikoidtherapie wurde eine verminderte intestinale Kalziumabsorption und eine gesteigerte renale Exkretion von Kalzium beobachtet [118, 206].

Der genaue Pathomechanismus ist jedoch unbekannt. Es wird allerdings eine direkte, Vitamin-D unabhängige Wirkung der Glukokortikoide auf die verschiedenen Gewebe diskutiert.

Eine Erhöhung des Parathormonspiegels infolge der erniedrigten Kalziumkonzentration konnte nicht in allen Studien nachgewiesen werden [95].

So werden erhöhte Parathormonspiegel nicht als typisches Merkmal bei Patienten mit Glukokortikoideinnahme angesehen. Es wurde jedoch ein unter Glukokortikoidtherapie gesteigertes Ansprechen der Osteoblasten auf Parathormon durch eine vermehrte Expression von Parathormonrezeptoren an ihrer Zelloberfläche nachgewiesen [216]. Der Vitamin-D-Serum-Spiegel scheint durch die Steroide relativ unbeeinflusst zu bleiben [91]. So konnten Hahn et al. keine Veränderung in der Konzentration des 25-Hydroxyvitamin D und des 24,25-Dihydroxyvitamin D und nur einen leichten Anstieg der 1,25-Dihydroxyvitamin D Konzentration unter Glukokortikoideinnahme im Serum beobachten [90]. Einige der Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel unter Glukokortikoidtherapie können auf die Änderungen im Sexualhormonhaushalt zurückgeführt werden.

Infolge der Glukokortikoid induzierten Suppression von Nebennierenrinde und der Hypophysen-Gonaden-Achse kommt es zu einer zum Teil erheblichen Reduktion an zirkulierenden Androgenen und Östrogenen [184].

So konnte eine unter Glukokortikoidtherapie reduzierte testikuläre Testosteronsynthese und eine verminderte ovarielle Östrogenproduktion nachgewiesen werden [53, 101].

#### 1.3.3.2 Cyclosporin A

Anfang der achtziger Jahre kam es mit der Einführung des Cyclosporin A in das Regime der Immunsuppressiva zu einer deutlichen Reduktion der Abstoßungsepisoden und einer verlängerten Patientenüberlebensrate nach der Transplantation.

Die immunsuppressive Wirkung des Cyclosporins beruht auf der selektiven Hemmung der Bildung von Lymphokinen -wie z.B. Interleukin-2- die an der Aktivierung von T-Lymphozyten beteiligt sind. Dazu bindet Cyclosporin an den cytosolischen Rezeptor Cyclophilin. Dieser Komplex hemmt die Proteinphosphatase Calcineurin und blockiert die Signaltransduktion des Antigenrezeptors, wodurch es durch die ausbleibende Aktivierung von verschiedenen Transkriptionsfaktoren zu einer verminderten Synthese von Cytokinen in den T-Lymphozyten kommt [116].

Da Cyclosporin A das Immunsystem beeinflusst und man annimmt, dass das Immunsystem den Knochenstoffwechsel auf einem lokalen Niveau kontrolliert, geht man davon aus, dass es neben den Glukokortikoiden seinen Anteil an der Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels nach der Transplantation trägt [210].

So fanden Buchinsky et al. in einer ihrer Studien heraus, dass es bei Ratten, die einen T-Zelldefekt aufwiesen, unter der Therapie mit Cyclosporin A zu keiner Osteopenie kam, was für eine Beteiligung der T-Zellen bei der Cyclosporin A induzierten Osteopenie spricht [24].

Der genaue Zusammenhang zwischen der Therapie mit Cyclosporin A und der daraus resultierenden Osteopenie ist bis heute jedoch nicht bekannt.

Es gestaltet sich in der Praxis schwer, den isolierten Einfluss des Cyclosporin A auf den Knochenstoffwechsel darzustellen, da es im klinischen Alltag meist in Kombination mit anderen Medikamenten eingesetzt wird und es bisher nur wenige Daten zu einer Monotherapie mit Cyclosporin A gibt.

Hinzu kommt, dass sich Ergebnisse aus in vivo und in vitro Studien teilweise widersprechen. In verschiedenen frühen in vitro Studien wurde gezeigt, dass Cyclosporin A eine verminderte Knochenresorption bewirkt, was zu der Annahme führte, dass es einen protektiven Effekt auf den Knochen haben könnte [36, 203].

Diese Annahme konnte jedoch durch in vivo Studien widerlegt werden. So kam es in vivo sowohl zu einer Steigerung der Knochenresorption als auch der Knochenformation und als Zeichen des gesteigerten Knochenumbaus zu einem Anstieg der Osteocalcin Konzentration im Serum [39, 153, 182]. Untersuchungen an Ratten zeigten eine den Knochen beeinträchtigende „high-turnover“ Osteopathie, die sich von Dosis und Therapiedauer abhängig erwies und vor allem zu trabekulär betontem Knochenmasseverlust führte [153, 182, 210].

Ob Cyclosporin A eine indirekte Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels über einen veränderten Sexualhormonhaushalt bewirkt, ist bislang nicht geklärt. So wurden einerseits unter der Therapie mit Cyclosporin A abhängig von der Dosis erniedrigte Testosteronspiegel gefunden [199], andererseits konnte die Verabreichung von Testosteron eine Osteopenie nicht verhindern [21].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass es noch weiterer Studien bedarf, um den genauen Zusammenhang zwischen der Therapie mit Cyclosporin A und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel zu klären.

#### 1.3.3.3 Tacrolimus (FK506)

Bei Tacrolimus handelt es sich um ein Makrolid, das wie Cyclosporin A an einen zytosolischen Rezeptor bindet, der zu den Immunosophilinen gehört. Es hemmt vor allem die Aktivierung von T-Lymphozyten und ähnelt somit in seinem molekularen Wirkungsmechanismus dem Cyclosporin A [116].

Die Datenlage zu den Auswirkungen von Tacrolimus auf den Knochenstoffwechsel ist noch schlechter als zu Cyclosporin A.

Die Ursache liegt, wie schon weiter oben beschrieben, vor allem in der Problematik der Beurteilbarkeit der Auswirkungen der einzelnen Pharmaka auf den Knochenstoffwechsel, die zu meist als Kombinationstherapie zusammen mit Glukokortikoiden verabreicht werden.

Zusätzlich kommt bei den immunsupremierten Patienten meist eine Osteopenie infolge der Grunderkrankung hinzu.

In verschiedenen in vivo Studien an Ratten konnte jedoch eine Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels durch Tacrolimus beobachtet werden.

So wiesen Cvetcovic et al. in einer Studie, die die Langzeitauswirkung einer Therapie mit Cyclosporin A, oder Cyclosporin G, oder Tacrolimus auf den Knochenstoffwechsel bei Ratten untersucht, unter allen drei Medikamenten eine gesteigerte Knochenformation und –resorption sowie eine Reduktion des trabekulären Knochenanteils nach. Dabei war der beobachtete Effekt unter Tacrolimus am stärksten ausgeprägt [39].

Inoue et al. konnten hingegen in einer Vergleichsstudie an mit Cyclosporin A oder Tacrolimus behandelten Ratten eine geringer ausgeprägte Osteopenie des Femurs bei den mit Tacrolimus behandelten Ratten beobachten [106].

In aktuelleren Studien konnte auch beim Menschen eine unter der Therapie mit Tacrolimus verminderte Knochendichte nachgewiesen werden [150, 201].

Der genaue Pathomechanismus der Interaktion von Tacrolimus mit dem Knochenstoffwechsel ist noch nicht geklärt; es wird aber vermutet, dass er dem des Cyclosporin A ähnelt.

#### 1.3.3.4 Azathioprin

Bei Azathioprin handelt es sich um einen Antimetabolit. Antimetabolite werden aufgrund ihrer Strukturähnlichkeit in Nucleinsäuren eingebaut, sind aber nicht funktionstüchtig und stören als falscher Baustein ihre Funktion, was schließlich zum Zelltod führt [116].

Über die Wirkung von Azathioprin am Knochen ist bisher wenig bekannt. In einer Studie an Ratten konnten Bryer et al. eine verbesserte Aktivität der Osteoblasten unter Azathioprintherapie nachweisen, was sie aus den erhöhten Osteocalcin-Werten schlossen. Azathioprin führte in dieser Studie weder zu einem Knochenmasseverlust noch zu einer anderweitigen Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels [23].

#### 1.3.3.5 Mycophenolat Mofetil

Der aktive Metabolit des Mycophenolat Mofetil ist die Mycophenolsäure, die die Inosinmonophosphat-Dehydrogenase, ein Schlüsselenzym bei der De-novo-Synthese von Purinen, hemmt. Dadurch kommt es zu einer selektiven Proliferationshemmung der Lymphozyten, da diese den Wiederverwertungsstoffwechsel nicht nutzen können [116].

Die Auswirkungen von Mycophenolat Mofetil auf den Knochenstoffwechsel sind bisher noch nicht ausreichend erforscht. In einer zeitlich sehr beschränkten Studie von 28 Tagen an mit Mycophenolat Mofetil behandelten Ratten konnte kein Knochenmasseverlust beobachtet werden. Jedoch kam es zu einem Absinken des Osteocalcins, was in Langzeituntersuchungen abgeklärt werden muss [51].

#### 1.4 Zielsetzung der Arbeit

Das erhöhte Osteoporose- und Frakturrisiko nach einer Organtransplantation ist durch die Fortschritte in der Transplantationsmedizin und der damit verbundenen verbesserten Langzeitüberlebensrate zu einem verbreiteten Problem geworden.

Eine besondere Gruppe stellen Typ-1-Diabetiker dar, da sie infolge ihrer Grunderkrankung meist vor der Transplantation bereits eine erniedrigte Knochendichte aufweisen (siehe Punkt 1.2.2 Auswirkungen des Typ-1-Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel). Einerseits wirkt sich die immunsuppressive Therapie nach der Transplantation zusätzlich negativ auf die Knochendichte aus. Andererseits wird durch die Transplantation eine Verbesserung der urämischen und der diabetischen Stoffwechsellage und somit ein positiver Einfluss auf die Knochendichte erreicht.

Bisher liegen nur wenige Studien bezüglich der longitudinalen Entwicklung der Knochendichte bei Typ-1-Diabetikern mit Zustand nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation vor.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, anhand eines Patientenkollektivs von Typ-1-Diabetikern den longitudinalen Verlauf der Knochendichte nach einer Pankreas- und Nierentransplantation bzw. alleiniger Nierentransplantation zu untersuchen.

Zusätzlich sollte der Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Knochendichte geprüft werden, und es sollte geklärt werden, ob sich anhand von bestimmten Laborparametern Rückschlüsse auf die Knochendichte ziehen lassen.

## 2. Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine statistische, retrospektive Datenanalyse. Als Datenquelle dienten die Patientenakten der Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München (Lehrstuhl für Endokrinologie/Diabetologie - Stoffwechselerkrankungen; Direktor: Prof. Dr. med. M. Reincke). Es sollten möglichst alle Knochendichtemessungen der pankreas- und nierentransplantierten bzw. der nur nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker, die in der Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München in den letzten Jahren betreut wurden, erfasst werden.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von März 1993 bis einschließlich April 2005.

Vorraussetzung zur Aufnahme der Patienten in die Studie war, dass sie zum ersten Mal in ihrem Leben ein Transplantat erhielten und die Transplantatfunktion im Beobachtungszeitraum stabil war.

Die Patienten stammten aus dem gesamten Bundesgebiet und reisten für Transplantatfunktionstests, Knochendichtemessungen etc. an.

Da es sich neben dieser logistischen Problematik um eine heterogene und sehr komplexe Patientengruppe handelte, war eine kongruente und äquidistante Datenerhebung schwierig, zumal eine individuell abgestimmte Diagnostik in Abhängigkeit der klinischen Symptomatik nötig war. Diese zeitliche und zahlenmäßige Inkongruenz der verschiedenen Messparameter war limitierend für die Möglichkeiten der Datenauswertung (siehe Punkt „2.5.2 Datenanalyse anhand eines linearen gemischten Modells“).

Die Knochendichtemessungen erfolgten mittels DEXA und/oder QCT.

Die zeitgleich zu den Knochendichtemessungen bestimmten Laborparameter wurden zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels und als Indikator für die Transplantatfunktion verwendet. Die Art der Immunsuppression sowie die medikamentöse Osteoporosetherapie bzw. -prophylaxe wurden dokumentiert.

Des Weiteren wurden die Diabetesdauer und die Behandlungsdauer an der Dialyse vor der Transplantation, das Geschlecht, das Alter und das Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich berücksichtigt.

Weitere Einflussparameter des Knochenstoffwechsels wie z.B. Hormonstatus, Nikotinabusus, Bewegungsmangel bzw. Immobilisation, nutritive Faktoren und die jeweilige Einnahmedauer bzw. die verabreichte Dosis der einzelnen Medikamente konnten bei der Datenanalyse nicht berücksichtigt werden, da aufgrund des retrospektiven Studiendesigns

diesbezüglich nicht zeitgleich zu jeder Knochendichtemessung aktuell erhobene Informationen vorlagen.

## 2.2 Patientenkollektiv/Knochendichtemesswerte

### 2.2.1 Patientenkollektiv/Knochendichtemesswerte insgesamt

Insgesamt wurden die Daten von 101 Patienten erfasst:

88 Nieren-/Pankreastransplantierte und 13 Patienten mit Nierentransplantation.

Das Kollektiv der pankreas- und nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker beinhaltet nur Patienten, bei denen beide Organe simultan transplantiert wurden. Das Kollektiv der nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker umfasst auch Personen, bei denen es innerhalb von sechs Monaten nach einer simultanen Pankreas- und Nierentransplantation zu einem Verlust des Pankreastransplantates kam.

Die Knochendichte der Patienten wurde mittels QCT und/oder DEXA ermittelt. Bei einigen Patienten wurde im zeitlichen Verlauf mehrmals die Knochendichte bestimmt, so dass sich mehr Knochendichte-Messwerte ergaben, als Patienten in der Studie eingeschlossen waren.

Insgesamt liegen 151 DEXA-Messungen der LWS von 77 Patienten sowie 22 DEXA-Messungen des Femurs von 16 Patienten und 121 QCT-Messungen von 74 Patienten aus dem Patientenkollektiv der 88 Pankreas- und Nierentransplantierten-Typ-1-Diabetiker vor. Des Weiteren waren 22 DEXA-Messungen der LWS von 11 Patienten, eine DEXA-Messung des Femurs von einem Patienten und 22 QCT-Messungen von zwölf Patienten aus dem Patientenkollektiv der 13 nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker vorhanden.

Tabelle 7 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten und der mittels DEXA bzw. QCT ermittelten Messwerte.

	Anzahl der Patienten insgesamt	Anzahl der Patienten mit DEXA-Messungen an der LWS	Anzahl der DEXA-Messungen an der LWS	Anzahl der Patienten mit QCT-Messungen	Anzahl der QCT-Messungen
<b>Doppel-Tx</b>	88	77	151	74	121
<b>Nieren-Tx</b>	13	11	22	12	22

Tab. 7: Anzahl der Patienten und der Knochendichtemessungen mittels DEXA/QCT insgesamt

Da bei der statistischen Auswertung der Daten nicht das gesamte Patientenkollektiv bzw. alle vorliegenden Messwerte betrachtet wurden, wird in dem nachfolgenden Punkt näher auf die Selektionskriterien für Personen und Messwerte eingegangen.

## 2.2.2 Selektionskriterien für Personen und Messwerte für die statistische Datenanalyse

Die mittels DEXA bzw. QCT bestimmte Knochendichte sollte im longitudinalen Verlauf analysiert werden. Daher wurden nur die Patienten in die weitere Auswertung aufgenommen, bei denen mindestens zwei Knochendichtemessungen mittels DEXA bzw. QCT vorlagen und bei denen die Datenlage der unabhängigen Variablen vollständig war.

Da das Patientenkollektiv der nierentransplantierten Personen mit insgesamt nur sechs Individuen, die mindestens zwei Knochendichtemessungen mittels DEXA bzw. fünf Individuen, die mindestens zwei Knochendichtemessungen mittels QCT aufwiesen, zu klein war, um eine statistisch repräsentative Auswertung vorzunehmen, wurden nur die pankreas- und nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker bei der Auswertung berücksichtigt.

## 2.3 Abhängige Variable: Knochendichte

Die radiologischen Untersuchungen wurden alle im Institut für radiologische Diagnostik des Klinikums der LMU München, Innenstadt (Leitung: Prof. Dr. med. K. Hahn, Prof. Dr. med. K.J. Pfeifer) durchgeführt.

Initial und im Verlauf wurde vor jeder Knochendichtemessung mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA) eine konventionelle Röntgenaufnahme der BWS und der LWS in zwei Ebenen angefertigt. Diese Aufnahme diente zum Ausschluss degenerativer Veränderungen im LWS-Bereich, die zu einem falsch hohen Untersuchungsergebnis der Knochendichte mittels DEXA führen können (siehe Punkt „1.1.3.2.2 Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA)“).

Knochendichtemesswerte aus Untersuchungen vor der Transplantation standen nicht zu Verfügung.

### 2.3.1 Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA)

Die Bestimmung der Knochendichte erfolgte im posterior-anterioren Strahlengang mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie an den Geräten der Marke Lunar Expert oder Hologic 1000.

Gemessen wurde an der Lendenwirbelsäule, in der Regel LWK 1-4, und bei degenerativen Veränderungen, die eine Beurteilung der Messergebnisse des mittleren Knochenmineral-salzgehaltes an der Lendenwirbelsäule erschwerten, zusätzlich am Femurhals.

Der bei der Knochendichtemessung ermittelte Wert wurde als standardisierter T-Wert und Z-Wert aufgeführt.

Der T-Wert stellt die Standardabweichung (= Standard Deviation = SD) unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren dar.

Der Z-Wert gibt die Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte eines altersgleichen Referenzkollektivs an.

Für die Beurteilung der Knochendichte wurde die WHO-Definition der Osteoporose aus dem Jahre 1994 (siehe Punkt „1.1.1.1 Definition“) verwendet.

### 2.3.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

Zur Osteodensitometrie wurden in der Regel zwei bis drei Wirbelkörper des Lendenwirbelsäulenbereiches herangezogen.

In der Mitte der jeweiligen Lendenwirbelkörper wurde ein CT-Schnitt angefertigt und daraus die trabekuläre Knochenmineralsalzdichte bestimmt. Die ermittelte Knochendichte wurde in mg Ca-Hydroxyapatit/ml bzw. mg/cm<sup>3</sup> angegeben.

## 2.4 Unabhängige Variablen

### 2.4.1 Basisinformationen

#### 2.4.1.1 Alter/Geschlecht

Das Alter wurde jeweils zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung bestimmt und in Jahren angegeben.

Diese Variable wurde nur bei der Messung der Knochendichte mittels QCT in die statistische Auswertung aufgenommen, da die Variable „Alter“ bei der Knochendichtemessung mittels DEXA bereits in Form des DPX-T- bzw. DPX-Z-Wertes Berücksichtigung findet.

Das Geschlecht wurde jeweils mit männlich bzw. weiblich kodiert.

#### 2.4.1.2 Diabetes-, Dialysedauer

Die Diabetesdauer wurde anhand des Diagnosezeitpunktes der Diabetes mellitus Erkrankung bis zu dem Transplantationsdatum in Jahren berechnet.

Die Dialysedauer gibt die Therapiedauer an der Dialyse vor der Transplantation in Monaten an.

### 2.4.1.3 Degenerative Veränderungen im LWS-Bereich

Wurde bei einem Patienten zu irgendeinem Zeitpunkt eine Knochendichtemessung des Femurs mittels DEXA durchgeführt, so ging man davon aus, dass ab diesem Zeitpunkt degenerative Veränderungen (z.B. Osteophyten, extraossäre Kalzifikationen etc.) im Bereich der LWS bestanden. Dies kann zu falsch hohen Messwerten der an der LWS gemessenen Knochendichte führen. Daher wurden alle Knochendichtemessungen der LWS mittels DEXA ab diesem Datum gekennzeichnet und bei der weiteren Auswertung gesondert betrachtet.

Die Variable „Degenerative Veränderungen im LWS-Bereich“ wurde nur bei der Messung der Knochendichte mittels DEXA berücksichtigt, da das Vorliegen degenerativer Veränderungen keinen Einfluss auf die Messergebnisse der QCT-Untersuchung hat (Vergleiche Punkt „1.1.3.2.3 Quantitative Computertomographie (QCT)“).

### 2.4.1.4 Monate

Unter der Variable „Monate“ wurde der Zeitabstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung in Monaten verstanden.

Anhand dieser Variable sollte ein eventueller zeitlicher Trend der Knochendichtemesswerte identifiziert werden.

## 2.4.2 Laborparameter

Für die Differentialdiagnose der Osteoporose und die Überprüfung des Knochenstoffwechsels wurden Kalzium (eiweißkorrigiert), alkalische Phosphatase, intaktes Parathormon und 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> verwendet. Die  $\gamma$ -GT diente zur Differenzierung der Ursache einer erhöhten alkalischen Phosphatase. Wie bereits unter Punkt „1.1.3.1 Labormedizinische Diagnostik“ beschrieben, setzt sich die Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase aus einer Gruppe von Isoenzymen zusammen, die aus verschiedenen Geweben stammen. Bei lebergesunden Erwachsenen entfallen ca. 50% der Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase auf die Leber, während die restlichen 50% auf den Knochen zurückzuführen sind. Da bei Lebererkrankungen meistens die alkalische Phosphatase zusammen mit der  $\gamma$ -GT oberhalb der Normwerte liegt, bei Knochenstoffwechselerkrankungen in der Regel jedoch nur die alkalische Phosphatase allein erhöht ist, wurde im Rahmen dieser Arbeit davon ausgegangen, dass eine alleinige Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf eine gesteigerte Knochenformation schließen lässt.

Die Bestimmung spezifischer Knochenstoffwechselformer, wie z.B. Osteocalcin, knochenspezifische alkalische Phosphatase, Hydroxyprolin-Crosslinks etc. gehört nicht zu

der klinischen Routinediagnostik. Da aus diesem Grund keine Informationen bezüglich dieser spezifischen Knochenstoffwechselfparameter in den Patientenakten vorlagen, beschränkt sich die Datenauswertung auf die oben genannten Laborparameter.

Die Transplantatfunktion wurde anhand des Kreatinins bzw. des HbA1c bewertet. Vorausgesetzt wurde, dass keiner der Patienten Insulin substituierte. Dabei ging man davon aus, dass ein Kreatininwert von  $< 1,2$  mg/dl und ein HbA1c-Wert von  $< 6,0\%$  für eine gute Transplantatfunktion sprechen.

Die Blutabnahme fand in der Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Klinik–Innenstadt statt. Zur labormedizinischen Beurteilung des Knochenstoffwechsels wurden jene Laborparameter verwendet, deren Bestimmung zeitgleich mit der Knochendichtemessung mittels Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie (DEXA) und/oder Quantitativer Computertomographie (QCT) geschah.

Bis auf das 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>, welches seit 2001 in den Laboratorien des Klinikum Großhaderns der Ludwig-Maximilians-Universität in München bestimmt wird, wurden alle Laborparameter in dem Zentrallabor der Medizinischen Klinik–Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München ermittelt.

Für die Bestimmung von Kalzium, alkalischer Phosphatase,  $\gamma$ -GT und Kreatinin wurde Lithium-Heparin-Blut als Material verwendet.

Zur Ermittlung des HbA1c und des Parathormons (intakt) diente EDTA-Blut. 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> wurde anhand von Serum bestimmt.

Die Bestimmung von Kreatinin, Kalzium, alkalischer Phosphatase und  $\gamma$ -GT wurde bis Ende 2000 mit einem Photometer der Marke Hitachi 917 und ab 2001 mit einem Photometer der Marke Cobas Integra 800 durchgeführt.

25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> wurde sowohl in dem Zentrallabor der Medizinischen Klinik–Innenstadt, als auch in den Laboratorien des Klinikum Großhaderns mittels Radio-Immuno-Assay (= RIA) bestimmt.

Die Werte des Parathormons (intakt) wurden bis Ende 2000 mittels RIA und ab 2001 mittels Immunoassay an einem Gerät der Marke Elecsys 1010 ermittelt.

Die Bestimmung des HbA1c-Wertes erfolgte bis Ende 1999 mit Hilfe der High-Performance-Liquid-Chromatographie (= HPLC). Seit 2001 wurde es photometrisch an einem Gerät der Marke Cobas Integra 700 bestimmt.

Die Referenzbereiche der Laborwerte sind Tabelle 8 zu entnehmen.

Biologische Größe	Referenzbereich	Einheit
Kalzium (eiweißkorrigiert)	2,15-2,60	mmol/l
Alkalische Phosphatase (37°)	< 135	U/l
Gamma-GT (37°)	< 38	U/l
Parathormon (intakt)	15,0 - 65,0	pg/ml
25-OH-Vitamin D3	32 - 100	ng/ml
Kreatinin	0,5 - 1,2	mg/dl
HbA1c	4,0 – 6,0	%

Tab. 8: Referenzbereiche der Laborwerte

### 2.4.3 Medikamentöse Therapie

#### 2.4.3.1 Glukokortikoide/Immunsuppressiva

Es wurden die jeweils zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung verwendeten Immunsuppressiva bei der Datenauswertung berücksichtigt. Dabei wurden generell vier Medikamente in verschiedenen Kombinationen zur Immunsuppression eingesetzt:

- 1) Cyclosporin A (Sandimmun®)
- 2) Tacrolimus (Prograf®)
- 3) Azathioprin (Imurek®)
- 4) Mycophenolat Mofetil (Cell Cept®)

Die Immunsuppression erfolgte entweder dem aktuellen Standard des Transplantationszentrums entsprechend bzw. wurde in Abhängigkeit von anderen Studien bzgl. immunsuppressiver Protokolle durchgeführt.

In der Regel wurde ein Patient mit zwei Immunsuppressiva gleichzeitig behandelt. Die verschiedenen Medikamentenkombinationen wurden in folgenden Untergruppen kodiert:

- 0 = Cyclosporin A + Azathioprin
- 1 = sonstige
- 2 = Cyclosporin A + Mycophenolat Mofetil
- 3 = Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil

Unter sonstige sind diejenigen Kombinationen vermerkt, die nur vereinzelt vorkamen.

Bei der statistischen Auswertung wurde als Vergleichswert die Knochendichte der Patienten herangezogen, die mit der Kombination 3 = Tacrolimus + Mycophenolat Mofetil zum Messzeitpunkt der Knochendichte behandelt wurden.

Zusätzlich erhielten einige der Patienten vor allem im Rahmen der Therapie von Abstoßungssepioden Glukokortikoide.

### 2.4.3.2 Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der Osteoporose

Es wurden die jeweils zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung verwendeten Medikamente zur Osteoporoseprophylaxe bzw. –therapie bei der Datenauswertung berücksichtigt. Dabei wurden generell drei Medikamentengruppen eingesetzt:

- 1) Kalzium
- 2) Vitamin D-Metabolite
- 3) Bisphosphonate

## 2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung und die graphische Darstellung der Daten erfolgte mit dem Computerprogramm „SPSS“ (Version 13.0) für Microsoft Windows und dem Statistikprogramm „R“.

In einem ersten Verfahren wurden die Daten deskriptiv dargestellt. Die weitere Analyse erfolgte mit einem linearen gemischten Modell für longitudinale Daten.

Statistische Signifikanz wurde angenommen, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5% lag ( $p < 0,05$ ).

### 2.5.1 Deskriptive Datenanalyse

Anhand deskriptiver Methoden wurden einige der unabhängigen Variablen in Zusammenhang mit den abhängigen Variablen veranschaulicht und vorgestellt.

Um den Einfluss dichotomer unabhängiger Variablen auf die Knochendichte zu explorieren, wurden Boxplots verwendet. Die Boxplots wurden aus allen vorliegenden Beobachtungen des Patientenkollektivs „Therapie-Modell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ (siehe Punkt „2.5.2 Datenanalyse anhand eines linearen gemischten Modells“) erstellt. Zu beachten ist, dass die Messzeitpunkte nicht äquidistant waren. Zudem war jede Person abhängig von der Anzahl an Knochendichtemessungen, die von ihr vorlagen, mehrmals pro Boxplot vertreten.

Die Laborparameter wurden anhand von Histogrammen dargestellt. Dabei wurden die Histogramme aus allen vorliegenden Beobachtungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ (siehe Punkt „2.5.2 Datenanalyse anhand eines linearen gemischten Modells“) erstellt. Das heißt, in ein Histogramm gingen mehrere Laborparameter einer Person ein. Ziel war es, eine Vorstellung zu gewinnen, in welchen absoluten Dimensionen die vorliegenden Laborwerte im Vergleich zu den Normwerten lagen. Zudem wurde der Korrelationskoeffizient von Kreatinin, Kalzium, 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>, alkali-

scher Phosphatase und intaktem Parathormon gebildet, um etwaige Korrelationen, die das Ergebnis der statistischen Datenauswertung beeinflussen können, festzustellen.

Auf die graphische Darstellung der unabhängigen Variablen des Patientenkollektivs „Therapie-/Labormodell für die abhängige Variable Hydroxyapatitgehalt“ wurde verzichtet. Die Daten wurden in tabellarischer Form aufgeführt.

Für die Illustration der DPX-T- bzw. DPX-Z-Werte einer Zufallsauswahl des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ im longitudinalen Verlauf wurden Spaghetti-Plots verwendet.

### 2.5.2 Datenanalyse anhand eines linearen gemischten Modells

Bei vorliegender Studie handelt es sich um ein longitudinales Studiendesign. Dabei lag eine, wie bereits unter Punkt „2.1 Studiendesign“ erwähnt, zahlenmäßige und zeitliche Inkongruenz zwischen den Messzeitpunkten der Patienten vor. Diese Datenstruktur macht die Anwendung eines allgemeinen linearen Modells oder einer ANOVA (= Analysis of Variance) unmöglich (siehe Punkt „4.4 Statistische Datenanalyse“). Daher wurde für die Auswertung der Daten ein lineares gemischtes Modell mit zufälligen Effekten (= linear mixed effects model) benutzt, bei dem genannte Punkte berücksichtigt werden.

Die Regressionsgleichung des verwendeten Modells lautet:

$$y_i(t) = \beta_0 + \beta_1 * x_{1it} + \dots + \beta_{(k-1)} * x_{(k-1)it} + \beta_k * t_i + b_i + \varepsilon_{it}$$

$y_i(t)$	DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert bzw. Hydroxyapatitgehalt der Person i zum Zeitpunkt t
$\beta_0$	Ausgangsniveau der Knochendichte zum Zeitpunkt der Transplantation (t = 0)
$\beta_1 \dots \beta_{(k-1)}$	Koeffizienten, die den Einfluss der unabhängigen Variablen angeben
$\beta_k$	Koeffizient für den Einfluss der Zeit
$x_{1it} \dots x_{(k-1)it}$	Wert der unabhängigen Variable 1 bis k-1 der Person i, t Monate nach der Transplantation
$b_i \sim N(0, \tau^2)$	individuelles Niveau der jeweiligen Person i
$\varepsilon_{it} \sim N(0, R^2)$	Variation einer Person um ihren individuellen Erwartungswert

Bei diesem Modell wird für jeden Studienteilnehmer ein eigener Parameter „ $b_i$ “ eingeführt. Die einzelnen „ $b_i$ 's“ werden nicht geschätzt, sondern adjustiert. Es muss nur ein Varianzparameter „ $\tau^2$ “ geschätzt werden.

Die einzelnen „ $b_i$ 's“ können als individuelles Niveau der entsprechenden Person betrachtet werden. Alle Variablen wirken zwar auf jede Person gleich, jedoch ausgehend von ihrem individuellen Niveau. Soll nun „ $y_i$ “ prognostiziert werden, so muss dieses individuelle Niveau mit einbezogen werden. Dies macht den absoluten Vergleich von zwei Personen schwierig, da sie meist unterschiedliche „ $b_i$ 's“ haben. Möchte man eine Variable über zwei Personen hinweg interpretieren, so braucht man daher zwei Personen mit gleichem „ $b_i$ “. Innerhalb einer Person ist die Interpretation aber unproblematisch [68].

### **Unterteilung der Variablen auf zwei verschiedene Modellvarianten**

Verschiedene Gründe führten zu der Unterteilung der unabhängigen Variablen auf zwei Modellvarianten.

Einer der Gründe bestand darin, dass zwischen manchen der Variablen, wie z.B. der Kalziumeinnahme und dem Kalziumlaborwert, lineare Abhängigkeiten vermutet wurden. Hinzu kam, dass im Vergleich zu der Anzahl an Knochendichtemesswerten sehr viele unabhängige Variablen vorlagen. Um Signifikanzen zu erreichen, müssten die einzelnen Variablen daher einen sehr großen Effekt haben. Des Weiteren war die medikamentöse Therapie zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen im Gegensatz zu den Laborparametern immer lückenlos nachvollziehbar. Da nur die Knochendichtemesswerte mit vollständigen Angaben zu den unabhängigen Variablen in die Auswertung aufgenommen wurden, ergaben sich bei getrennter Betrachtung des Therapieschemas und der Laborparameter mehr Beobachtungen bezüglich der Knochendichte und der medikamentösen Therapie.

Aus diesen Gründen wurden zwei Modellvarianten entworfen: eines für das Therapieschema (= Therapiemodell) und eines für die Laborparameter (= Labormodell).

Die Variante „Therapiemodell“ beinhaltet die unabhängigen Variablen „Immunsuppressiva/Glukokortikoide“ und „Medikamentöse Prophylaxe und Therapie der Osteoporose“. Die Variante „Labormodell“ beinhaltet die verschiedenen Laborparameter. Zusätzlich wurden die jeweiligen Basisinformationen wie Alter (nur bei Knochendichtemesswerten, die mittels QCT bestimmt wurden), Geschlecht, Dialyse- und Diabetesdauer, degenerative Veränderungen im LWS-Bereich (nur bei Knochendichtemesswerten, die mittels DEXA bestimmt wurden) aufgenommen. Des Weiteren wurde der Abstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung (= Monate) berücksichtigt, um einen evtl. zeitlichen Trend der Knochendichtemesswerte zu identifizieren. Pro Modellvariante ergaben sich für die abhängigen Variablen DPX-T bzw. DPX-Z-Wert und Ca-Hydroxyapatitgehalt insgesamt drei Modelle.

Abbildung 1 dient der Veranschaulichung der Variante „Therapiemodell“ mit den jeweiligen abhängigen und unabhängigen Variablen:

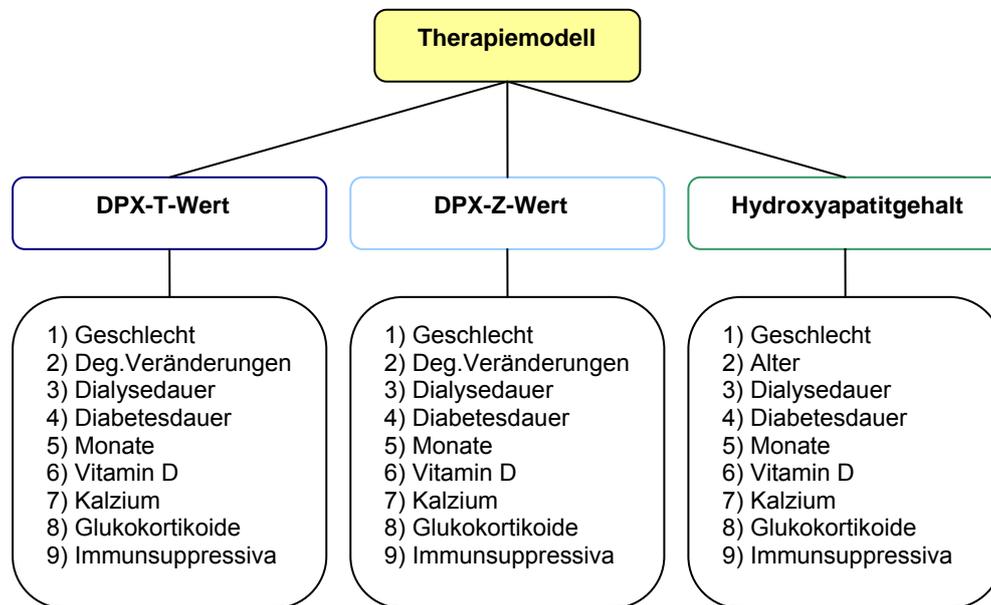


Abb. 1: Veranschaulichung der Variante „Therapiemodell“ mit den jeweiligen abhängigen und unabhängigen Variablen

Abbildung 2 dient der Veranschaulichung der Variante „Labormodell“ mit den jeweiligen abhängigen und unabhängigen Variablen:

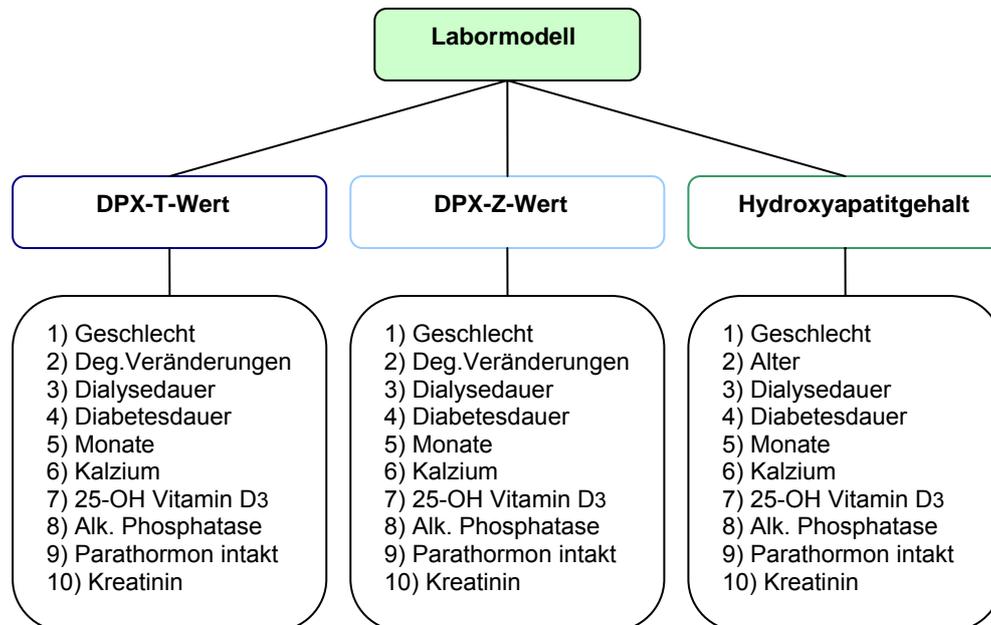


Abb. 2: Veranschaulichung der Variante „Labormodell“ mit den jeweiligen abhängigen und unabhängigen Variablen

## Modellselektion

Liegen sehr viele unabhängige Variablen vor, so besteht das Ziel in der Regel darin ein Modell anzupassen, das nur die nötigsten Variablen enthält und trotzdem eine hohe Modellgüte besitzt. Ein Maß für die Modellgüte ist die Devianz (= Abweichung des Modells von den Daten). Da die Devianz kleiner wird, je mehr erklärende Variablen im Modell vorkommen, ist ihre absolute Höhe ein schlechtes Maß für die Güte eines Modells. Stattdessen verwendet man korrigierte Informationsmaße wie z.B. das AIC (= Akaike's Information Criterion), welches die Devianz mit dem Zweifachen der Parameteranzahl „bestraft“:

$$-2 * \log\text{-likelihood} + 2k * (\text{Anzahl der Parameter})$$

Das AIC macht einen Modellvergleich möglich und bietet sich als Kriterium für eine Modellselektion an. Gesucht wird das Modell mit dem kleinsten AIC, das den besten Kompromiss zwischen Erklärungswert und Parameteranzahl aufweist [62].

Im vorliegenden Fall wurde bei der Modellselektion wie folgt vorgegangen:

Es wurde ein Modell mit allen Variablen geschätzt. Dann wurde die Variable mit dem größten p-Wert entfernt und das Modell erneut geschätzt. Blieb ein Anstieg des AIC's aus, wurde erneut die Variable mit dem größten p-Wert entfernt. Im Folgenden wurde analog verfahren, bis es zu einem Anstieg des AIC kam. Dabei ist zu beachten, dass dieses Vorgehen nicht zwingend zu dem Modell mit dem kleinsten AIC führt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientencharakteristik

##### 3.1.1 Patientencharakteristik der Therapiemodelle

##### 3.1.1.1 Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable

„DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Insgesamt wurde bei 30 von 77 Patienten nur einmalig die Knochendichte mittels DEXA bestimmt, so dass für die beiden Therapiemodelle der abhängigen Variablen „DPX-T- und DPX-Z-Wert“ 121 DEXA-Messungen von 47 Patienten mit vollständigem Datensatz verblieben. Davon waren 23 Patienten weiblich und 24 männlich bzw. lagen 57 Messungen von weiblichen und 64 Messungen von männlichen Individuen vor. Das Alter der Frauen betrug zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen im Mittel  $44,63 \pm 8,206$  und das der Männer  $45,52 \pm 9,033$  Jahre. Bei 47 Patienten wurden mindestens zwei Messungen, bei 17 Patienten drei Messungen, bei sechs Patienten vier Messungen und bei jeweils zwei Patienten fünf bzw. sechs Messungen durchgeführt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Patientenkollektiv, untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen. Angegeben werden die Anzahl der Patienten, das Geschlecht, das mittlere Alter in Jahren und der mittlere Zeitabstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung in Monaten.

	<b>Patienten-Anzahl</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Zeitabstand: Tx bis DEXA in Monaten</b>
	Absolutwert	w/m	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert
<b>Messungen insgesamt</b>	47	23/24	$45,10 \pm 8,629$	$79,38 \pm 50,106$
<b>1. Messung</b>	47	23/24	$43,17 \pm 8,239$	$43,43 \pm 32,733$
<b>2. Messung</b>	47	23/24	$47,04 \pm 8,812$	$91,09 \pm 42,460$
<b>3. Messung</b>	17	7/10	$45,41 \pm 9,741$	$114,29 \pm 45,700$
<b>4. Messung</b>	6	4/2	$42,83 \pm 6,616$	$134,50 \pm 56,401$
<b>5. Messung</b>	2	0/2	41; 51 Jahre	106; 139 Monate
<b>6. Messung</b>	2	0/2	43; 53 Jahre	122; 166 Monate

Tab. 9: Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Knochendichtemesswerte des Patientenkollektivs, untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen.

	DPX-T-Wert in SD  Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	DPX-T-Wert in SD  Median (Min.;Max)	DPX-Z-Wert in SD  Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	DPX-Z-Wert in SD  Median (Min.;Max)
<b>Messungen insgesamt</b>	-0,718 $\pm$ 1,384	-0,800 (-3,70; 3,30)	-0,298 $\pm$ 1,378	-0,400 (-3,1; 3,5)
<b>1. Messung</b>	-0,914 $\pm$ 1,284	-0,970 (-2,77; 2,60)	-0,620 $\pm$ 1,273	-0,580 (-2,8; 2,8)
<b>2. Messung</b>	-0,600 $\pm$ 1,277	-0,500 (-3,10; 3,30)	-0,159 $\pm$ 1,311	-0,200 (-3,1; 3,5)
<b>3. Messung</b>	-0,479 $\pm$ 1,729	-0,800 (-2,50; 3,30)	-0,091 $\pm$ 1,606	-0,200 (-2,1; 3,4)
<b>4. Messung</b>	-0,665 $\pm$ 1,540	-0,900 (-2,10; 1,50)	-0,263 $\pm$ 1,657	-0,500 (-2,1; 2,4)
<b>5. Messung</b>	-3,70; 1,10 SD	-----	2,4; 1,4 SD	-----
<b>6. Messung</b>	-1,80; 0,90 SD	-----	-1,2; 1,1 SD	-----

Tab.10: DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen

### 3.1.1.2 Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Insgesamt wurde bei 42 von 74 Personen nur einmalig die Knochendichte mittels QCT bestimmt, so dass nach Selektion der relevanten Personen 79 QCT-Messungen von 32 Patienten mit vollständigem Datensatz verblieben. Davon waren 17 Patienten weiblich und 15 männlich bzw. lagen 42 Messungen von weiblichen und 37 Messungen von männlichen Individuen vor. Das Alter der Frauen betrug zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen im Mittel  $42,71 \pm 6,855$  und das der Männer  $44,05 \pm 8,383$  Jahre. Bei 32 Patienten wurden mindestens zwei Messungen, bei 14 Patienten drei Messungen und bei einem Patienten vier Messungen durchgeführt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Patientenkollektiv, untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen. Angegeben werden die Anzahl der Patienten, das Geschlecht, das mittlere Alter in Jahren und der mittlere Zeitabstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung in Monaten.

	Patienten-Anzahl  Absolutwert	Geschlecht  w/m	Alter in Jahren  Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Zeitabstand: Tx bis QCT in Monaten  Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert
<b>Messungen insgesamt</b>	32	17/15	$43,34 \pm 7,589$	$69,29 \pm 43,895$
<b>1. Messung</b>	32	17/15	$41,72 \pm 7,904$	$45,56 \pm 36,381$
<b>2. Messung</b>	32	17/15	$44,38 \pm 7,914$	$80,66 \pm 43,178$
<b>3. Messung</b>	14	7/7	$44,21 \pm 5,820$	$97,36 \pm 37,498$
<b>4. Messung</b>	1	1/0	50 Jahre	72 Monate

Tab. 11: Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Knochendichtemesswerte des Patientenkollektivs, untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen.

	Ca-Hydroxyapatitgehalt in mg/cm <sup>3</sup>  Mittelwert ± SD bzw. Absolutwert	Ca-Hydroxyapatitgehalt in mg/cm <sup>3</sup>  Median (Min.;Max)
<b>Messungen insgesamt</b>	125,59 ± 33,696	125,00 (52; 208)
<b>1. Messung</b>	129,99 ± 33,187	134,50 (68; 208)
<b>2. Messung</b>	124,32 ± 37,992	123,85 (52; 202)
<b>3. Messung</b>	118,71 ± 25,137	119,60 (71; 163)
<b>4. Messung</b>	114 mg/cm <sup>3</sup>	-----

Tab. 12: Ca-Hydroxyapatitgehalt untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen

### 3.1.2 Patientencharakteristik der Labormodelle

#### 3.1.2.1 Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Wie bereits unter Punkt „3.1.1.1 Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ beschrieben, lagen 121 DEXA-Messungen von 47 Patienten mit mindestens zwei Messungen vor. Allerdings waren aufgrund des retrospektiven Designs der Studie nicht zu jeder Knochendichtemessung alle für die Datenanalyse relevanten Laborwerte vorhanden. Es wurden die Knochendichtemessungen mit fehlenden Laborparametern aus dem Patientenkollektiv gelöscht und zusätzlich die Patienten herausgenommen, bei denen daraufhin nur eine Knochendichtemessung -ohne Folgemessung- verblieb.

Insgesamt beinhaltet dieses Modell somit 69 Messungen von 28 Patienten. Davon waren 13 Patienten weiblich und 15 männlich bzw. lagen 30 Messungen von weiblichen und 39 Messungen von männlichen Individuen vor. Das Alter der Frauen betrug zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen im Mittel  $43,43 \pm 8,228$  und das der Männer  $43,90 \pm 8,114$  Jahre. Bei 28 Patienten wurden mindestens zwei Messungen, bei fünf Patienten drei Messungen, bei vier Patienten vier Messungen und bei jeweils zwei Patienten fünf bzw. sechs Messungen im Verlauf durchgeführt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Patientenkollektiv, untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen. Angegeben werden die Anzahl der Patienten, das Geschlecht, das mittlere Alter in Jahren und der mittlere Zeitabstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung in Monaten.

	<b>Patienten-Anzahl</b>	<b>Geschlecht</b>	<b>Alter in Jahren</b>	<b>Zeitabstand: Tx bis DEXA in Monaten</b>
	Absolutwert	w/m	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert
<b>Messungen insgesamt</b>	28	13/15	43,70 $\pm$ 8,106	72,03 $\pm$ 43,801
<b>1. Messung</b>	28	13/15	42,11 $\pm$ 8,509	41,14 $\pm$ 28,375
<b>2. Messung</b>	28	13/15	45,89 $\pm$ 8,355	90,07 $\pm$ 41,425
<b>3. Messung</b>	5	2/3	39,60 $\pm$ 4,393	71,00 $\pm$ 28,487
<b>4. Messung</b>	4	2/2	41,25 $\pm$ 5,500	102,00 $\pm$ 30,277
<b>5. Messung</b>	2	0/2	41; 51 Jahre	106; 139 Monate
<b>6. Messung</b>	2	0/2	43; 53 Jahre	122; 166 Monate

Tab. 13: Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Knochendichtemesswerte des Patientenkollektivs untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen.

	<b>DPX-T-Wert in SD</b>	<b>DPX-T-Wert in SD</b>	<b>DPX-Z-Wert in SD</b>	<b>DPX-Z-Wert in SD</b>
	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Median (Min.;Max)	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Median (Min.;Max)
<b>Messungen insgesamt</b>	-0,796 $\pm$ 1,531	-1,030 (-3,70; 3,30)	-0,368 $\pm$ 1,501	-0,600 (-3,1; 3,5)
<b>1. Messung</b>	-1,081 $\pm$ 1,412	-1,425 (-2,77; 2,60)	-0,784 $\pm$ 1,423	-1,280 (-2,8; 2,8)
<b>2. Messung</b>	-0,680 $\pm$ 1,457	-0,800 (-3,10; 3,30)	-0,249 $\pm$ 1,416	-0,250 (-3,1; 3,5)
<b>3. Messung</b>	0,252 $\pm$ 2,190	0,300 (-2,14; 3,30)	0,452 $\pm$ 2,089	0,400 (-2,1; 3,4)
<b>4. Messung</b>	-0,848 $\pm$ 1,290	-0,900 (-2,09; 0,5)	-0,595 $\pm$ 1,211	-0,500 (-2,1; 0,7)
<b>5. Messung</b>	-3,70; 1,10 SD	-----	2,4; 1,4 SD	-----
<b>6. Messung</b>	-1,80; 0,90 SD	-----	-1,2; 1,1 SD	-----

Tab. 14: DPX-T bzw. DPX-Z-Wert untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen

### 3.1.2.2 Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Wie unter Punkt „3.1.1.2 Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ beschrieben, wurde bei 42 von 74 Personen nur einmalig die Knochendichte mittels QCT bestimmt, so dass nach Elimination dieser Personen 79 QCT-Messungen von 32 Patienten verblieben. Zusätzlich erfolgte eine Selektion der Patienten in Abhängigkeit von dem Vorhandensein der Laborparameter zum Zeitpunkt der Knochendich-

temessung. Dabei wurde wie bereits unter „Punkt 3.1.2.1 Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ beschrieben verfahren.

Insgesamt beinhaltet dieses Modell somit 63 Messungen von 26 Patienten. Davon waren 13 Patienten weiblich und 13 männlich bzw. lagen 31 Messungen von weiblichen und 32 Messungen von männlichen Individuen vor. Das Alter der Frauen betrug zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen im Mittel  $41,55 \pm 6,607$  und das der Männer  $44,84 \pm 8,636$  Jahre. Bei 26 Patienten wurden mindestens zwei Messungen, bei zehn Patienten drei Messungen und bei einer Patientin vier Messungen durchgeführt.

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über das Patientenkollektiv, untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen. Angegeben werden die Anzahl der Patienten, das Geschlecht, das mittlere Alter in Jahren und der mittlere Zeitabstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung in Monaten.

	Patienten-Anzahl	Geschlecht	Alter in Jahren	Zeitabstand: Tx bis QCT in Monaten
	Absolutwert	w/m	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert
<b>Messungen insgesamt</b>	26	13/13	$43,22 \pm 7,821$	$60,17 \pm 37,798$
<b>1. Messung</b>	26	13/13	$41,46 \pm 8,233$	$39,08 \pm 31,332$
<b>2. Messung</b>	26	13/13	$44,04 \pm 8,156$	$74,12 \pm 39,990$
<b>3. Messung</b>	10	4/6	$45,00 \pm 5,375$	$77,60 \pm 21,742$
<b>4. Messung</b>	1	1/0	50 Jahre	72 Jahre

Tab. 15: Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über die Knochendichtemesswerte des Patientenkollektivs untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen.

	Ca-Hydroxyapatitgehalt in $\text{mg}/\text{cm}^3$	Ca-Hydroxyapatitgehalt in $\text{mg}/\text{cm}^3$
	Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Median (Min.;Max)
<b>Messungen insgesamt</b>	$122,54 \pm 34,796$	123,00 (52;208)
<b>1. Messung</b>	$127,36 \pm 35,639$	132,30 (68; 208)
<b>2. Messung</b>	$121,15 \pm 37,917$	122,50 (52; 202)
<b>3. Messung</b>	$114,44 \pm 25,801$	114,30 (71; 149)
<b>4. Messung</b>	114 $\text{mg}/\text{cm}^3$	-----

Tab. 16: Ca-Hydroxyapatitgehalt untergliedert nach der Anzahl an Knochendichtemessungen

## 3.2 Deskriptive Datenanalyse

### 3.2.1 Veranschaulichung einiger Basisinformationen in Zusammenhang mit dem DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert

Im Folgenden werden die abhängigen Variablen „DPX-T- und DPX-Z-Wert“ des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ in Zusammenhang mit einigen der Basisinformationen in Form von Boxplots veranschaulicht.

#### 3.2.1.1 Geschlecht

Insgesamt stammen 64 aller Knochendichtemessungen des Patientenkollektivs von männlichen und 57 von weiblichen Patienten.

#### DPX-T-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-T-Wert in Zusammenhang mit dem Geschlecht.

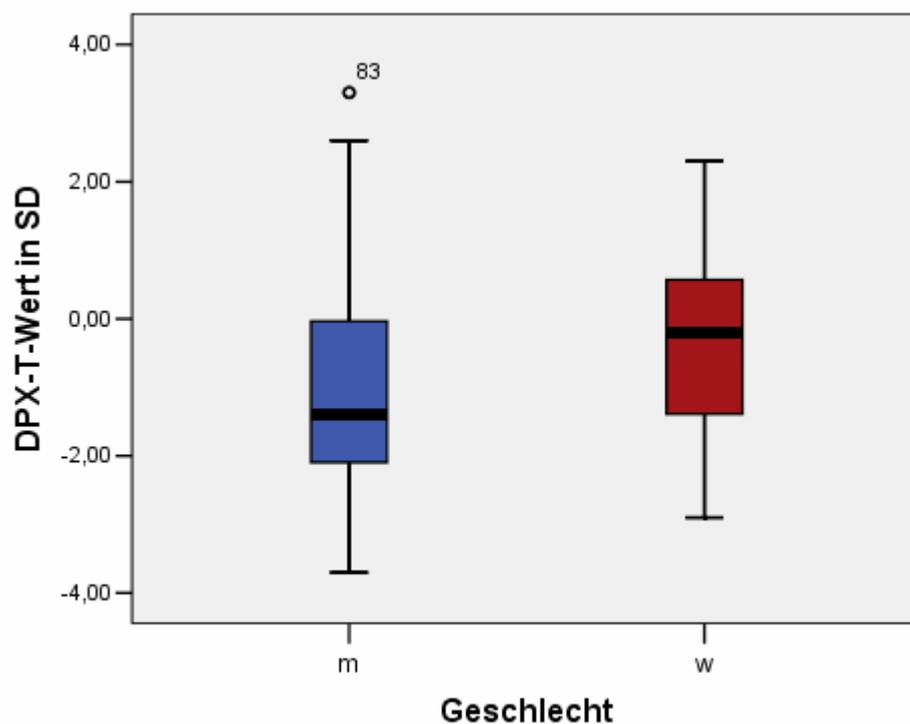


Abb. 3: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht

Folgende Tabelle stellt den Mittelwert  $\pm$  SD und den Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht dar.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
Geschlecht= weiblich	-0,367 $\pm$ 1,229	0,200 SD (-2,9; 2,3 )
Geschlecht= männlich	-1,030 $\pm$ 1,448	-1,400 SD (-3,7; 3,3).

Tab. 17: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht

### DPX-Z-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-Z-Wert in Zusammenhang mit dem Geschlecht.

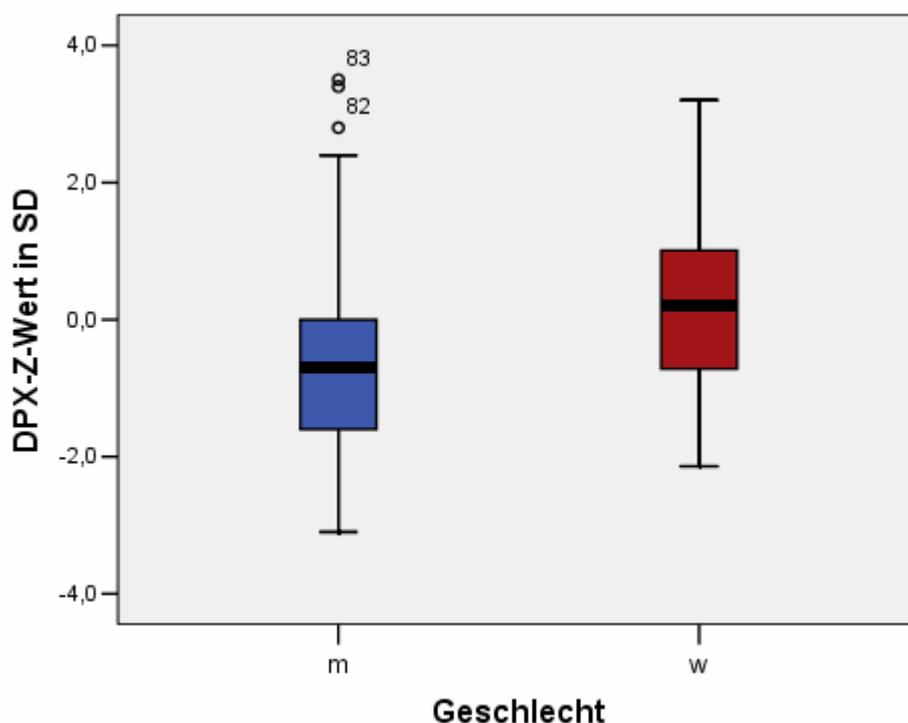


Abb. 4: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht

Folgende Tabelle stellt den Mittelwert  $\pm$  SD und den Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht dar.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
Geschlecht= weiblich	0,116 $\pm$ 1,229	0,200 (-2,1; 3,2)
Geschlecht= männlich	-0,666 $\pm$ 1,409	-0,700 (-3,1; 3,5)

Tab. 18: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht

### 3.2.1.2 Degenerative Veränderungen im LWS-Bereich

Insgesamt lagen bei 19 von 121 Messungen des Patientenkollektivs degenerative Veränderungen im LWS-Bereich vor.

#### DPX-T-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-T-Wert in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich.

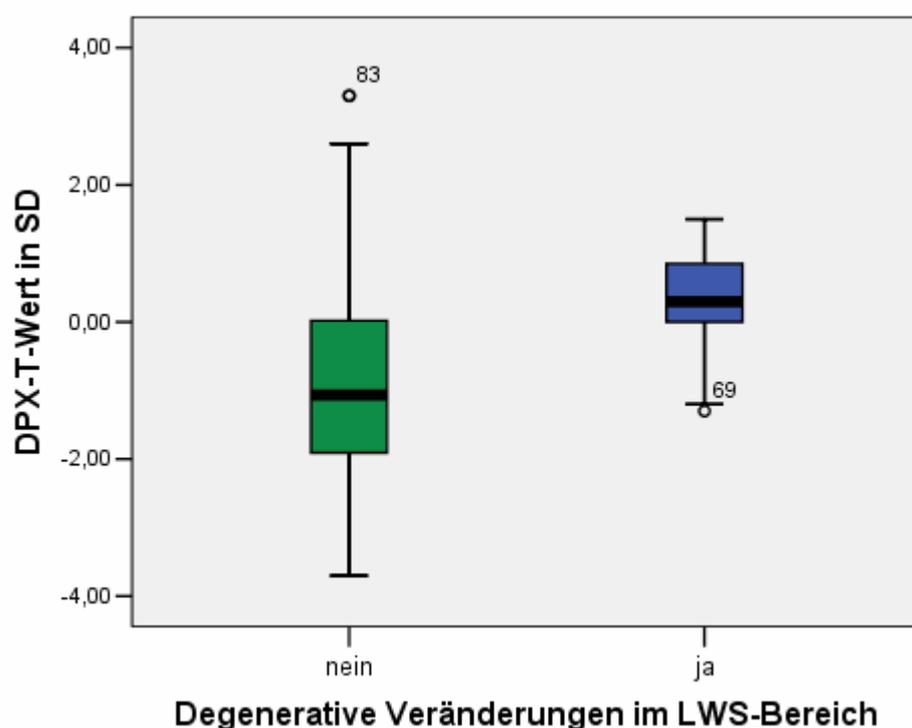


Abb. 5: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich

Folgende Tabelle stellt den Mittelwert  $\pm$  SD und den Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich dar.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
Degenerative Veränderungen= nein	-0,907 $\pm$ 1,396	-1,065 (-3,70; 3,30)
Degenerative Veränderungen= ja	0,300 $\pm$ 0,741	0,300 (-1,30; 1,50)

Tab. 19: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich

### DPX-Z-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-Z-Wert in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich.

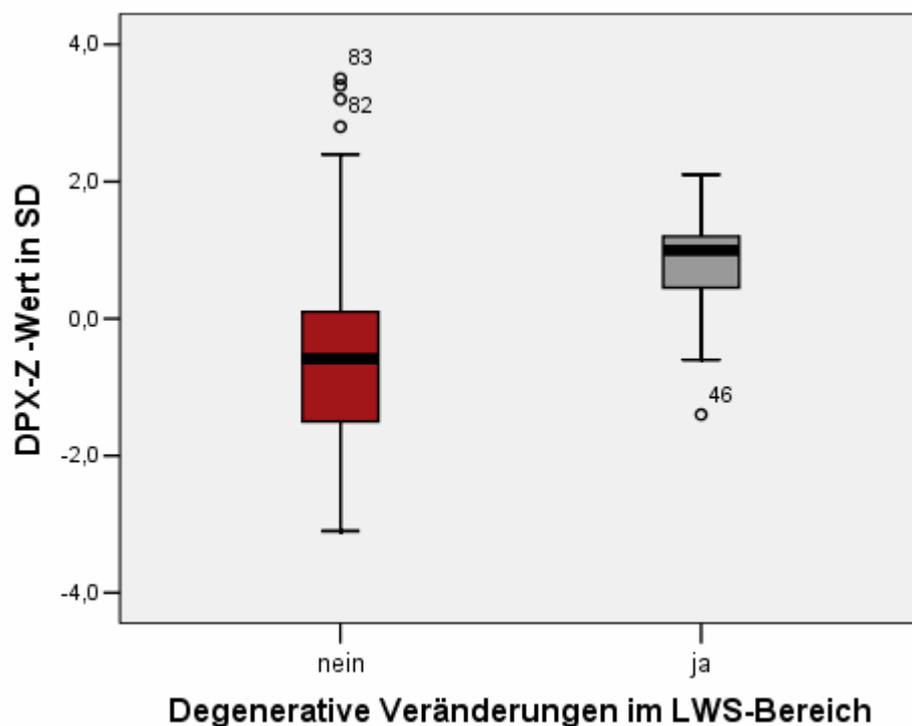


Abb. 6: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich

Folgende Tabelle stellt den Mittelwert  $\pm$  SD und den Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich dar.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
Degenerative Veränderungen= nein	-0,511 $\pm$ 1,354	-0,590 (-3,1; 3,5)
Degenerative Veränderungen= ja	0,847 $\pm$ 0,864	1,000 (-1,4; 2,1)

Tab. 20: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich.

### 3.2.2 Therapieschema in Zusammenhang mit dem DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert

Im Folgenden werden die abhängigen Variablen „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ in Zusammenhang mit der jeweiligen medikamentösen Therapie zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung demonstriert.

#### 3.2.2.1 Glukokortikoide

Insgesamt wurden an 57 von 121 Knochendichtemesszeitpunkten Glukokortikoide eingenommen.

#### DPX-T-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-T-Wert in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen.

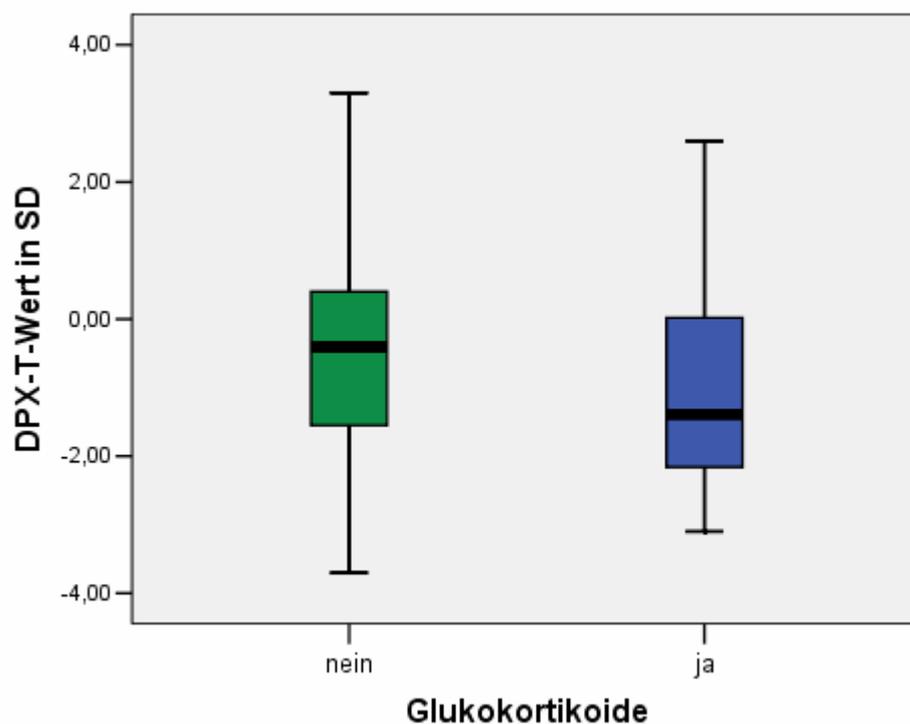


Abb. 7: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden

Folgende Tabelle stellt den Mittelwert  $\pm$  SD und den Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden dar.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
Glukokortikoide= nein	0,427 $\pm$ 1,376	-0,400 (-3,70; 3,30)
Glukokortikoide= ja	-1,0433 $\pm$ 1,332	-1,390 (-3,10; 2,60)

Tab. 21: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden

### DPX-Z-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-Z-Wert in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen.

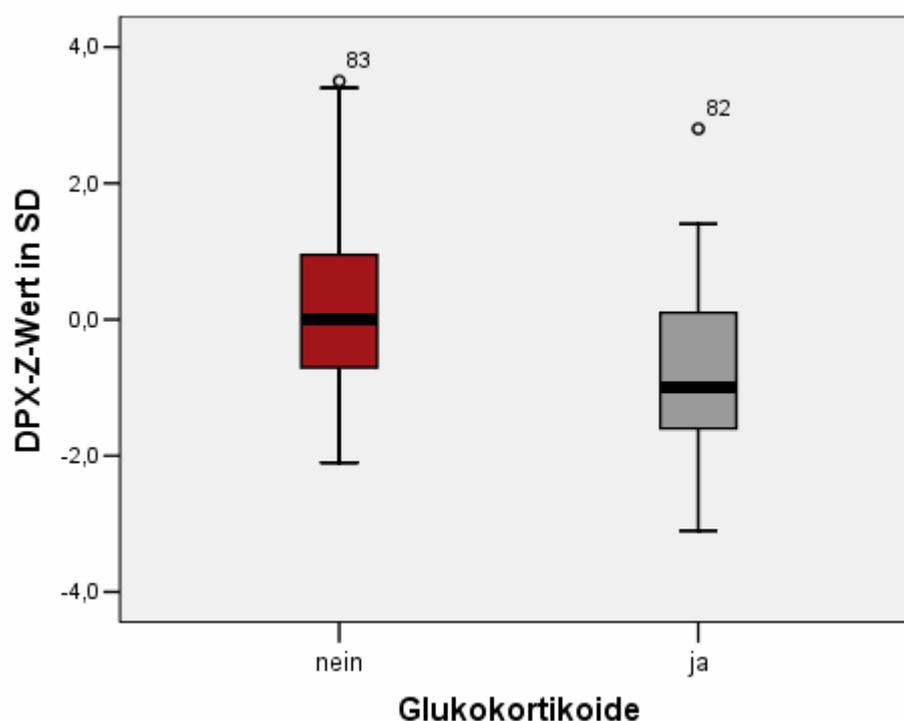


Abb. 8: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden

Folgende Tabelle stellt den Mittelwert  $\pm$  SD und den Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden dar.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
Glukokortikoide= nein	0,113 $\pm$ 1,323	0,000 (-2,1; 3,5)
Glukokortikoide= ja	-0,759 $\pm$ 1,301	-0,990 (-3,1; 2,8)

Tab. 22: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden

### 3.2.2.2 Immunsuppressiva

Insgesamt wurden zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung bei 76 Beobachtungen die Immunsuppressiva der Gruppe 0 (= Cyclosporin A + Azathioprin), bei neun Beobachtungen die Immunsuppressiva der Gruppe 1 (= sonstige) und bei jeweils 18 Beobachtungen die Immunsuppressiva der Gruppe 2 (= Cyclosporin A + MMF) und der Gruppe 3 (= Tacrolimus + MMF) eingenommen.

#### DPX-T-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-T- Wert in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen.

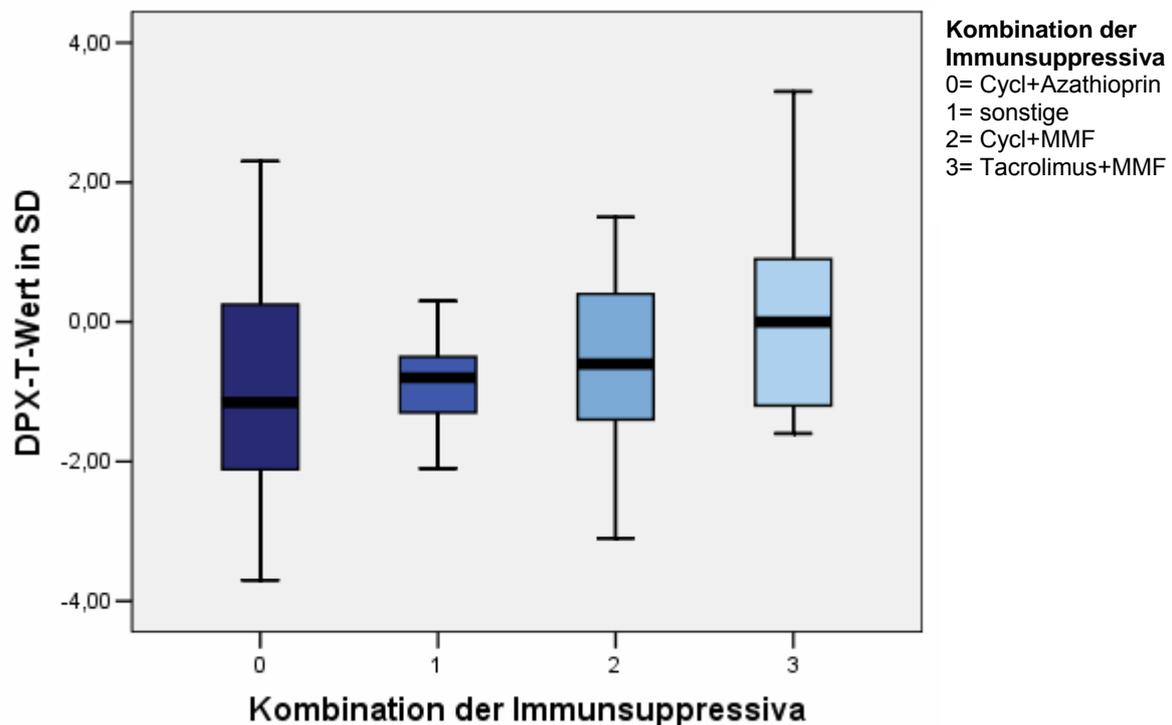


Abb. 9: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen

Anhand Tabelle 22 werden der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und der Median sowie die Minima und Maxima des DPX-T-Wertes abhängig von der Therapie mit den verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen dargestellt.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min., Max)
0 = Cyclosporin A+Azathioprin	-0,939 $\pm$ 1,350	-1,150 (-3,70; 2,30)
1 = sonstige	-0,833 $\pm$ 0,811	-0,800 (-2,10; 0,30)
2 = Cyclosporin A+MMF	-0,605 $\pm$ 1,260	-0,600 (-3,10; 1,50)
3 = Tacrolimus+MMF	0,161 $\pm$ 1,592	0,000 (-1,60; 3,30)

Tab. 23: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen

### DPX-Z-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-Z-Wert in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen.

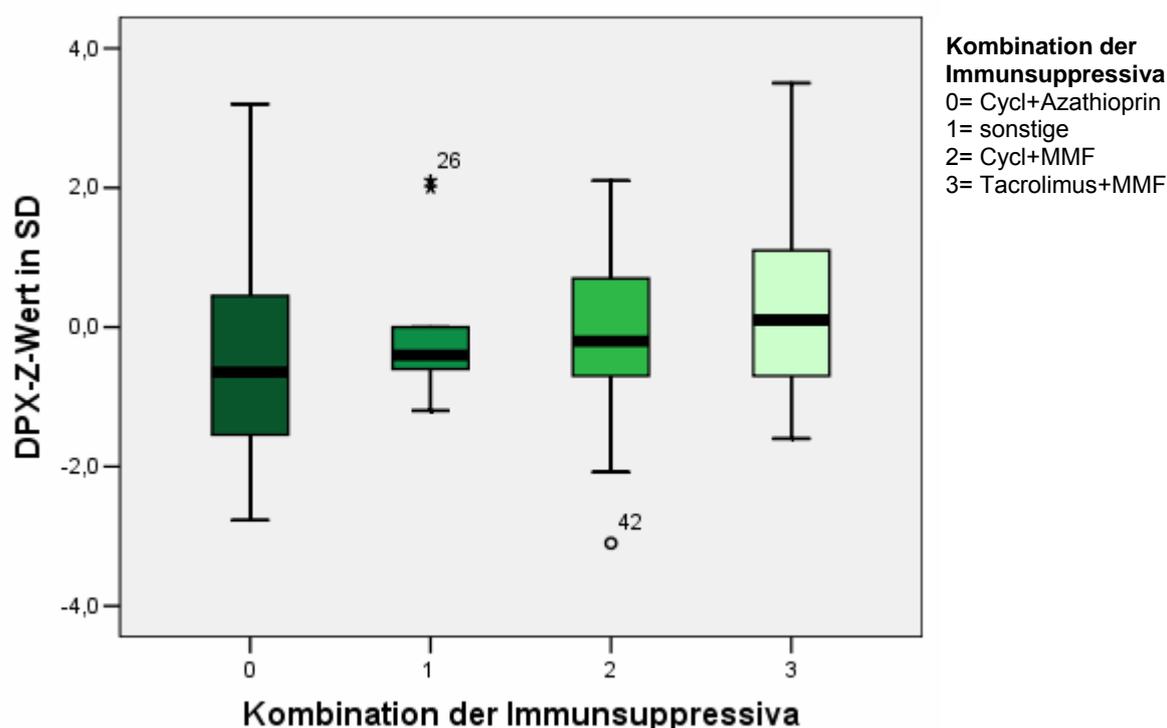


Abb. 10: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen

Anhand Tabelle 23 werden der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und der Median sowie die Minima und Maxima des DPX-Z-Wertes abhängig von der Therapie mit den verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessungen dargestellt.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min., Max)
0 = Cyclosporin+Azathioprin	-0,518 $\pm$ 1,344	-0,650 (-2,8; 3,2)
1 = sonstige	0,440 $\pm$ 1,188	-0,400 (-1,2; 2,1)
2 = Cyclosporin+MMF	-0,204 $\pm$ 1,266	-0,200 (-3,1; 2,1)
3 = Tacrolimus+MMF	0,367 $\pm$ 1,557	0,100 (-1,6; 3,5)

Tab. 24: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen

### 3.2.2.3 Kalzium und Vitamin D

Die Anzahl der Beobachtungen, an denen nur Kalzium bzw. Vitamin D, die beiden Medikamente in Kombination oder keines der beiden eingenommen worden ist, wird anhand folgender Tabelle demonstriert.

	Vitamin D= ja	Vitamin D= nein
Kalzium= ja	28	11
Kalzium= nein	19	63

Tab. 25: Darstellung der Anzahl an Knochendichtemessungen, bei denen Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keines der beiden eingenommen wurde

### DPX-T-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-T-Wert in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keinem der beiden zu den Messzeitpunkten der Knochendichte.

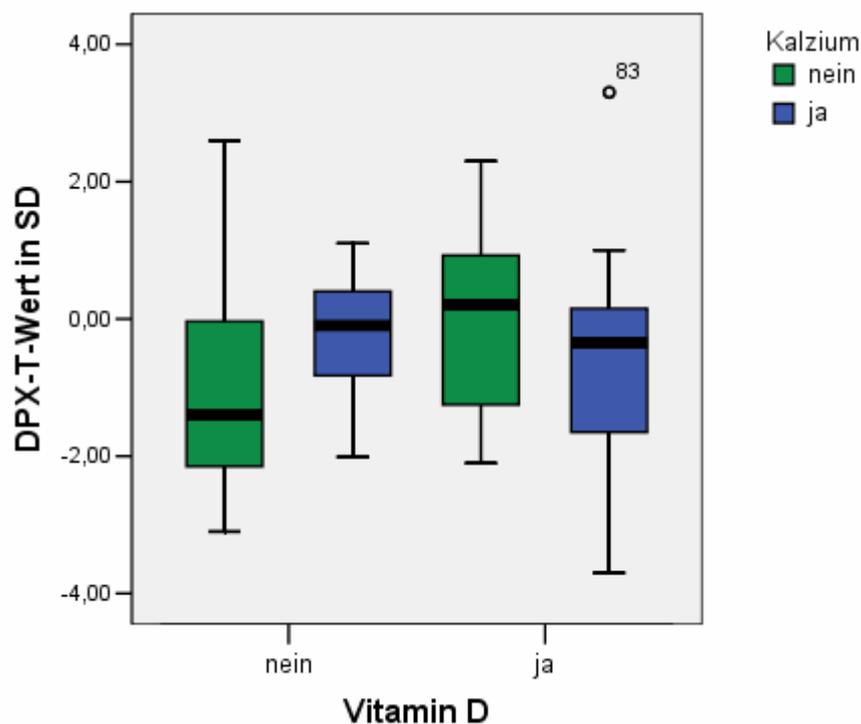


Abb. 11: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keinem der beiden

In Tabelle 20 werden der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und der Median sowie die Minima und Maxima des DPX-T-Wertes abhängig von der Therapie mit Vitamin D und/oder Kalzium zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung dargestellt.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min., Max)
Kalzium = nein Vitamin D = nein	-1,111 $\pm$ 1,289	-1,400 (-3,10; 2,60)
Kalzium = ja Vitamin D = nein	-0,200 $\pm$ 0,921	-0,100 (-2,01; 1,10)
Kalzium = nein Vitamin D = ja	-0,083 $\pm$ 1,323	0,200 (-2,1; 2,3)
Kalzium = ja Vitamin D = ja	-0,465 $\pm$ 1,550	-0,350 (-3,70; 3,30)

Tab. 26: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keinem der beiden

### DPX-Z-Wert

Der folgende Boxplot veranschaulicht den DPX-Z-Wert in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/ oder Vitamin D bzw. keinem der beiden zu den Messzeitpunkten der Knochendichte.

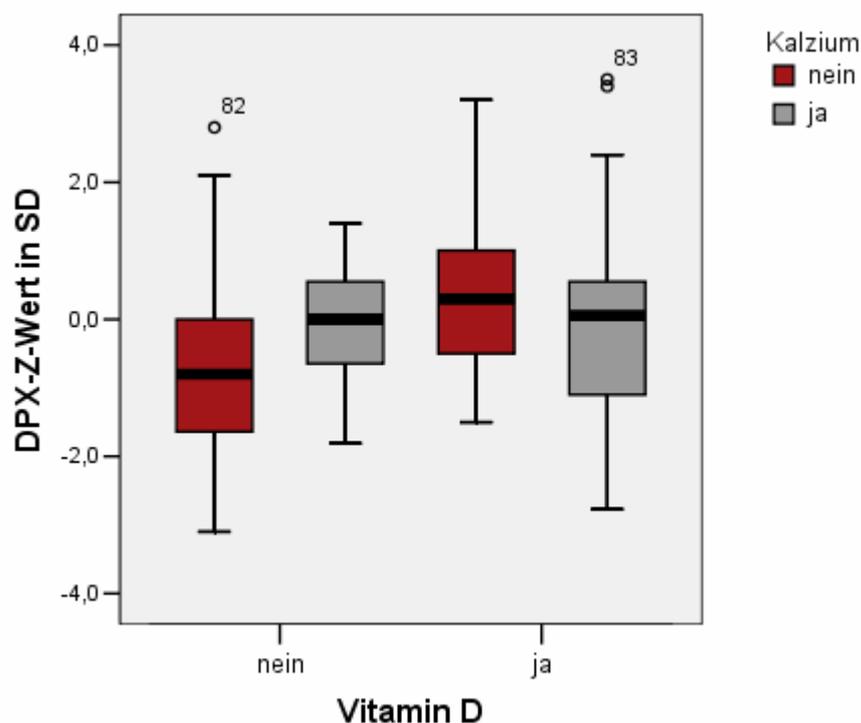


Abb. 12: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keinem der beiden

Anhand Tabelle 21 werden der Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung und der Median sowie die Minima und Maxima des DPX-Z-Wertes abhängig von der Therapie mit Vitamin D und/oder Kalzium zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung dargestellt.

	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min., Max)
Kalzium = nein Vitamin D = nein	-0,719 $\pm$ 1,297	0,800 (-3,1; 2,8)
Kalzium = ja Vitamin D = nein	0,009 $\pm$ 0,925	0,000 (-1,8; 1,4)
Kalzium = nein Vitamin D = ja	0,370 $\pm$ 1,276	0,300 (-1,5; 3,2)
Kalzium = ja Vitamin D = ja	0,076 $\pm$ 1,505	0,050 (-2,8; 3,5)

Tab. 27: Mittelwert  $\pm$  SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keinem der beiden

## 3.2.2.4 Bisphosphonate

Da nur ein Patient des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ und keiner der Patienten des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Hydroxyapatitgehalt“ Bisphosphonate zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung erhielt, wurde diese unabhängige Variable bei der statistischen Auswertung nicht weiter berücksichtigt. Auf eine graphische Darstellung wird verzichtet.

## 3.2.3 Basisinformationen und medikamentöse Therapie in Zusammenhang mit dem Ca-Hydroxyapatitgehalt

Auf eine graphische Darstellung der abhängigen Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“ des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ wird verzichtet. Die Daten werden daher nur in tabellarischer Form angegeben.

Tabelle 28 stellt die Basisinformationen und die medikamentöse Therapie in Zusammenhang mit dem Ca-Hydroxyapatitgehalt als Mittelwert  $\pm$  SD und als Median (Min; Max) dar.

	Anzahl der Beobachtungen	Ca-Hydroxyapatitgehalt in mg/cm <sup>3</sup> Mittelwert $\pm$ SD bzw. Absolutwert	Ca-Hydroxyapatitgehalt in mg/cm <sup>3</sup> Median (Min.; Max.)
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich	42	137,33 $\pm$ 31,874	139,50 (69; 208)
Männlich	37	112,06 $\pm$ 30,887	113,80 (52; 201)
<b>Glukokortikoide</b>			
Ja	53	132,74 $\pm$ 34,079	134,00 (52; 208)
Nein	26	110,73 $\pm$ 28,088	114,39 (62; 159)
<b>Immunsuppressiva</b>			
0= Cyclosporin + Azathioprin	67	125,13 $\pm$ 33,304	127,00 (52; 208)
1= sonstige	1		
2= Cyclosporin A + MMF	6	136,38 $\pm$ 47,688	118,15 (95; 195)
3= Tacrolimus + MMF	5	127,58 $\pm$ 12,177	125,00 (114; 146)
<b>Kalzium/Vitamin D</b>			
Keines der beiden	44	122,30 $\pm$ 34,902	123,35 (52; 208)
Nur Kalzium	13	123,85 $\pm$ 23,413	129,50 (69; 151)
Nur Vitamin D	11	123,97 $\pm$ 29,849	121,30 (74; 169)
Beides	11	141,75 $\pm$ 41,562	139,00 (77; 201)

Tab. 28: Ca-Hydroxyapatitgehalt in Zusammenhang mit den Basisinformationen und der medikamentösen Therapie des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“

### 3.2.4 Laborparameter des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Folgenden werden alle an den Knochendichtemesszeitpunkten erhobenen Laborparameter des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ demonstriert und die Berücksichtigung der verschiedenen Variablen bei der statistischen Auswertung überprüft.

Dabei liegen von jedem Laborparameter mindestens zwei Messwerte pro Patient vor. Es können jedoch der Anzahl an Knochendichtemessungen pro Patient entsprechend mehr als zwei Messwerte pro Person enthalten sein.

Die jeweiligen Normwerte der Laborparameter sind als farbige, senkrechte Linien in den Histogrammen gekennzeichnet.

#### 3.2.4.1 Kreatinin/HbA1c

HbA1c- und Kreatinin-Wert wurden als Indikatoren für eine gute Transplantatfunktion des Pankreas bzw. der Nieren herangezogen. Lag der HbA1c-Wert  $\leq 6,0\%$  bzw. der Kreatinin-Wert  $\leq 1,2$  mg/dl, wurde von einer guten Pankreas- bzw. Nierentransplantatfunktion ausgegangen. Ein HbA1c-Wert  $> 6,0\%$  bzw. ein Kreatinin-Wert von  $> 1,2$  mg/dl spiegelten eine schlechte Pankreas- bzw. Nierentransplantatfunktion wider (vergleiche Referenzbereiche der Laborwerte Tabelle 8). Voraussetzung für die Aufnahme der jeweiligen Variable in das Modell war, dass die beiden Beobachtungen „gute Transplantatfunktion“ und „schlechte Transplantatfunktion“ zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung jeweils in ausreichendem Umfang vertreten waren.

Allerdings lag der HbA1c-Wert an nur zwei Messzeitpunkten des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ und an fünf Messzeitpunkten des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable Hydroxyapatitgehalt“ bei  $6,0\%$ . Somit kann bei beiden betrachteten Patientenkollektiven im Allgemeinen von einer guten Pankreastransplantatfunktion zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen ausgegangen werden. Daher wurde die Variable „HbA1c-Wert“ in den Labor-Modellen nicht weiter berücksichtigt.

Das folgende Histogramm veranschaulicht den HbA1c-Wert aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“.

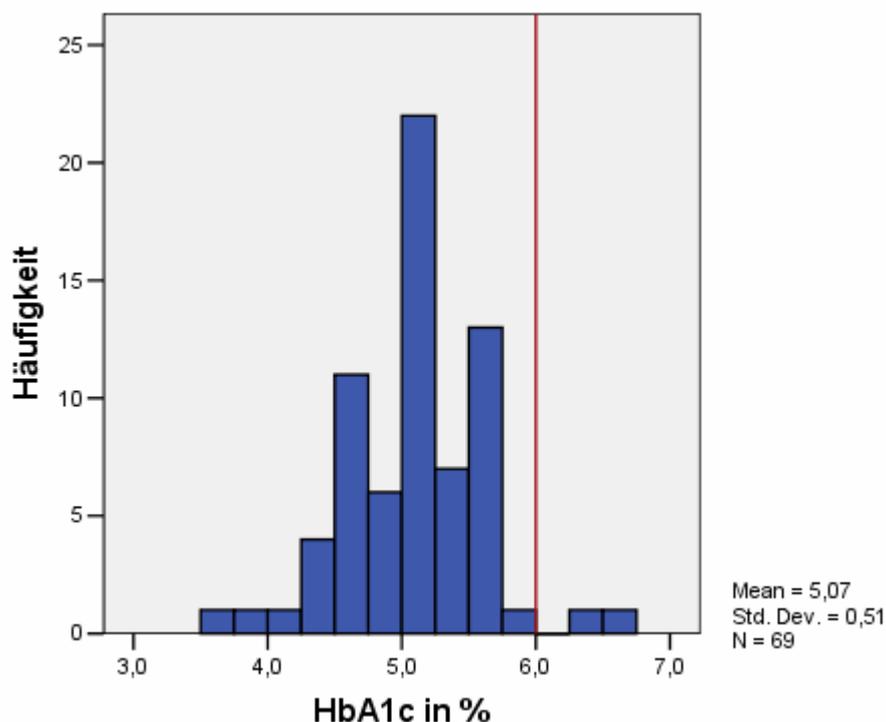


Abb. 13: Häufigkeiten des HbA1c-Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug der HbA1c-Wert aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ 5,070%  $\pm$  0,510 SD. Der Median lag bei 5,000% (Min. 3,6; Max. 6,6).

Bei Betrachtung des Kreatinin-Wertes zeigt sich, dass die Transplantatfunktion der Nieren insgesamt schlechter war als die des Pankreas. Der Kreatinin-Wert war bei 25 Beobachtungen der Knochendichtemessungen mittels DEXA  $>$  1,2 mg/dl und bei 44 Beobachtungen  $<$  1,2 mg/dl.

Bei den Knochendichtemessungen mittels QCT war der Kreatinin-Wert bei 48 Beobachtungen  $>$  1,2 mg/dl, bzw. bei 15 Beobachtungen  $<$  1,2 mg/dl.

Aus diesem Grund wurde der absolute Kreatinin-Wert in den Labormodellen weiterhin berücksichtigt.

Das folgende Histogramm veranschaulicht den Kreatinin-Wert aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“.

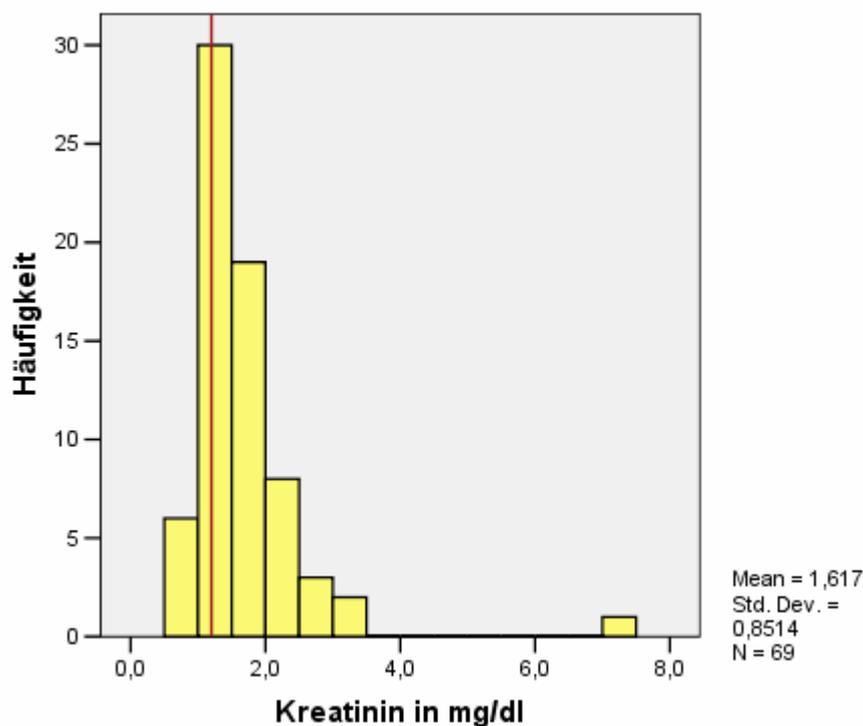


Abb. 14: Häufigkeiten des Kreatinin-Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug das Kreatinin aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z- Wert“  $1,617 \text{ mg/dl} \pm 0,851 \text{ SD}$ . Der Median lag bei  $1,400 \text{ mg/dl}$  (Min.  $0,8$ ; Max.  $7,2$ ).

## 3.2.4.2 Kalzium (eiweißkorrigiert)

Das folgende Histogramm veranschaulicht den Kalziumwert zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen.

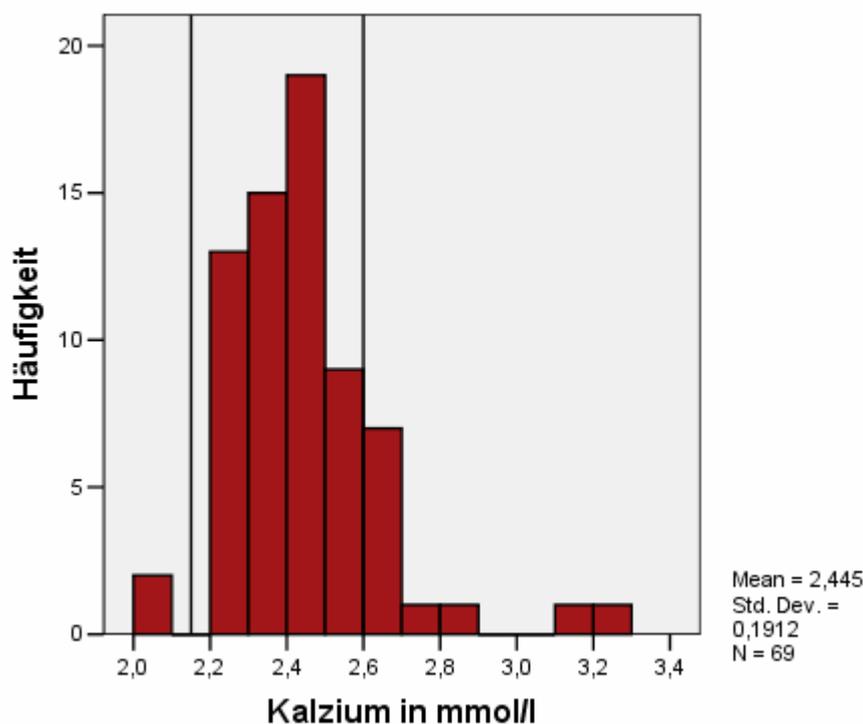


Abb. 15: Häufigkeiten des Kalzium-Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug das Kalzium aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ 2,445 mmol/l  $\pm$  0,191 SD. Der Median lag bei 2,430 mmol/l (Min. 2,0; Max. 3,3).

Insgesamt lag der Kalziumwert an vier Messzeitpunkten des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ oberhalb des Normwertes von 2,6 mmol/l und bei zwei Beobachtungen unterhalb des Normwertes von 2,15 mmol/l.

3.2.4.3 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>

Das folgende Histogramm veranschaulicht das 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen.

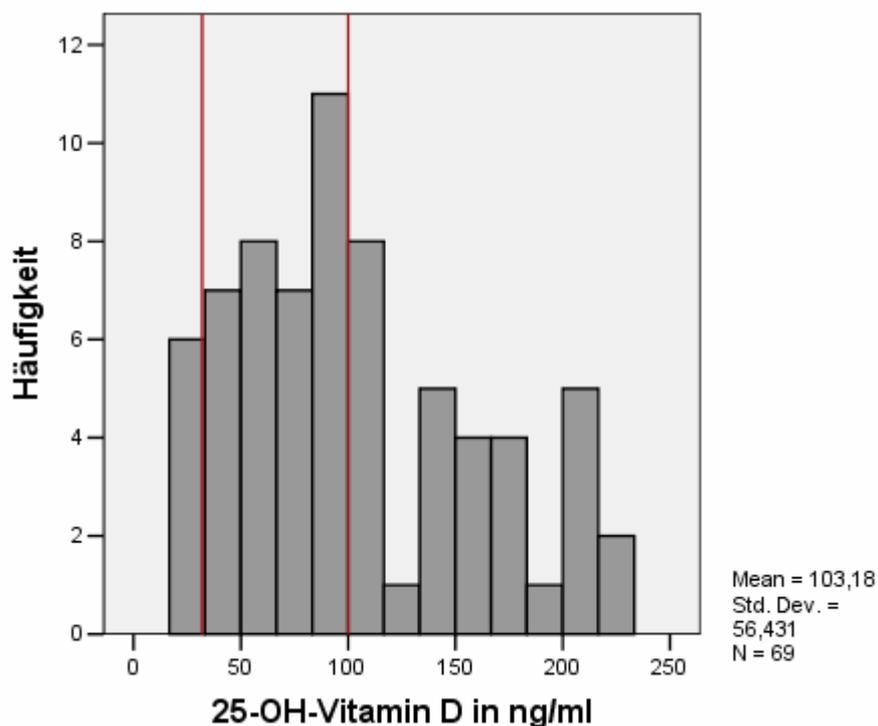


Abb. 16: Häufigkeiten des 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug das 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T bzw. DPX-Z-Wert“ 103,18 ng/ml  $\pm$  56,431 SD. Der Median lag bei 93,00 ng/ml (Min. 18; Max. 229).

Insgesamt lag das 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> an 30 Messzeitpunkten oberhalb des Normwertes von 100 ng/ml und bei sechs Beobachtungen unterhalb des Normwertes von 32 ng/ml.

### 3.2.4.4 $\gamma$ GT/Alkalische Phosphatase

Die  $\gamma$ GT wurde zur Differenzierung einer erhöhten alkalischen Phosphatase verwendet. Lag eine gleichzeitige Erhöhung der  $\gamma$ GT und der alkalischen Phosphatase vor, konnte man nicht sicher davon ausgehen, dass die Erhöhung der alkalischen Phosphatase einen erhöhten Knochenstoffwechsel widerspiegelt (siehe Punkt „2.4.2 Laborparameter“).

Das folgende Histogramm veranschaulicht die  $\gamma$ GT zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen.

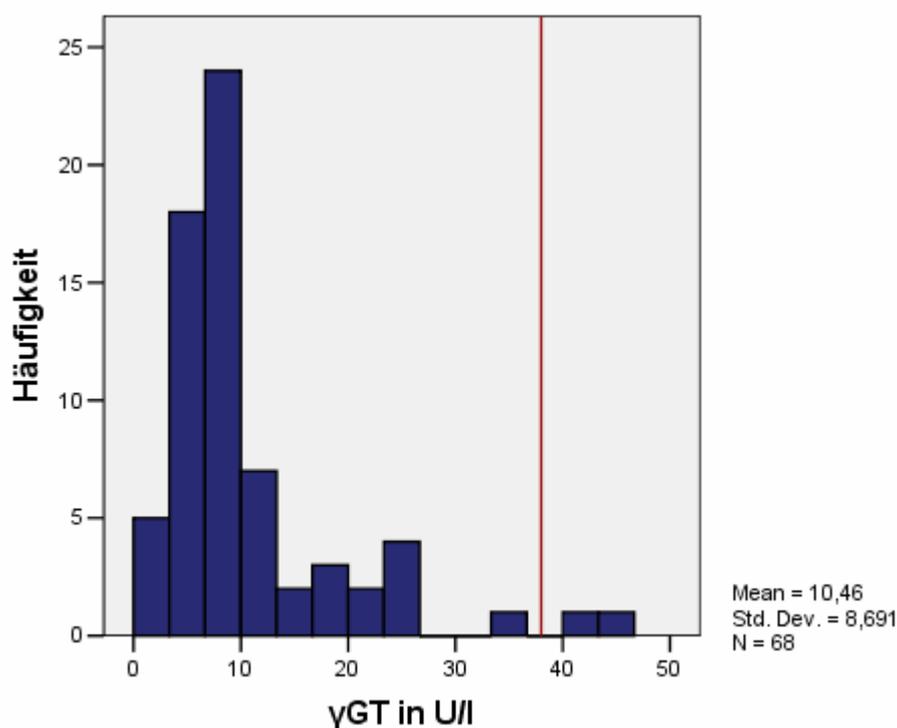


Abb. 17: Häufigkeiten der  $\gamma$ GT des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug die  $\gamma$ GT aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“  $10,46 \text{ U/l} \pm 8,691 \text{ SD}$ . Der Median lag bei  $7,00 \text{ U/l}$  (Min. 2; Max. 46).

Insgesamt lag die  $\gamma$ GT mit 41 und 46 U/l an zwei Messzeitpunkten oberhalb des Normwertes von  $< 38 \text{ U/l}$ . Da es sich um eine nur geringfügige Erhöhung der  $\gamma$ GT handelt, wurden in die weitere statistische Auswertung alle Werte der alkalischen Phosphatase übernommen, und eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase wurde auf einen erhöhten Knochenstoffwechsel zurückgeführt.

Das folgende Histogramm veranschaulicht die alkalische Phosphatase zum Zeitpunkt der Knochendichtemessungen.

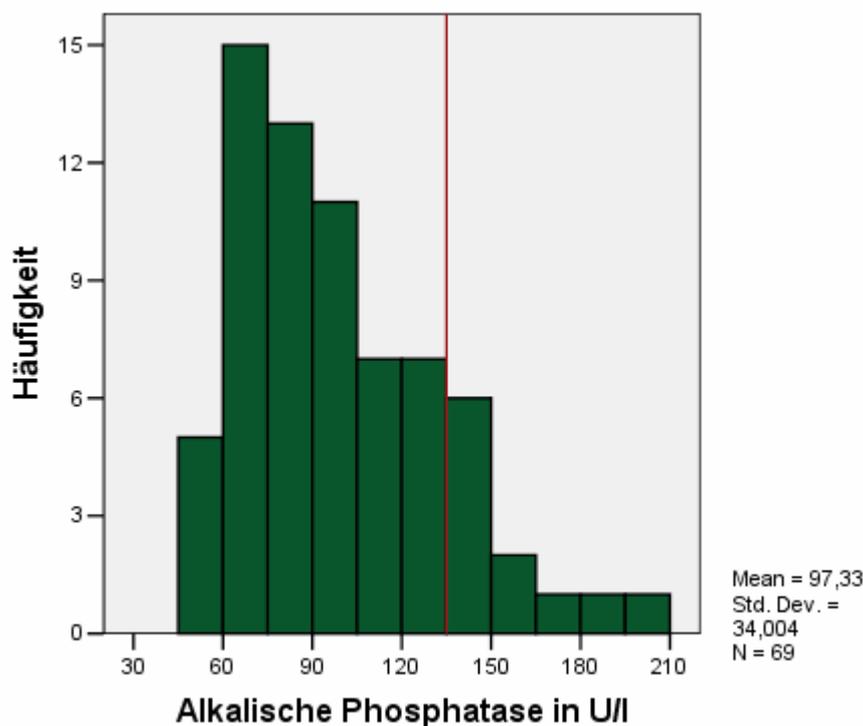


Abb. 18: Häufigkeiten der alkalischen Phosphatase des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variablen DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug die alkalische Phosphatase aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ 97,33 U/l  $\pm$  34,004 SD. Der Median lag bei 92 U/l (Min. 46; Max. 210).

Insgesamt lag die alkalische Phosphatase an elf Messzeitpunkten oberhalb des Normwertes von < 135 U/l.

### 3.2.4.5 Parathormon (intakt)

Das folgende Histogramm veranschaulicht das Parathormon (intakt) zum Zeitpunkt der Knöchendichtemessungen.

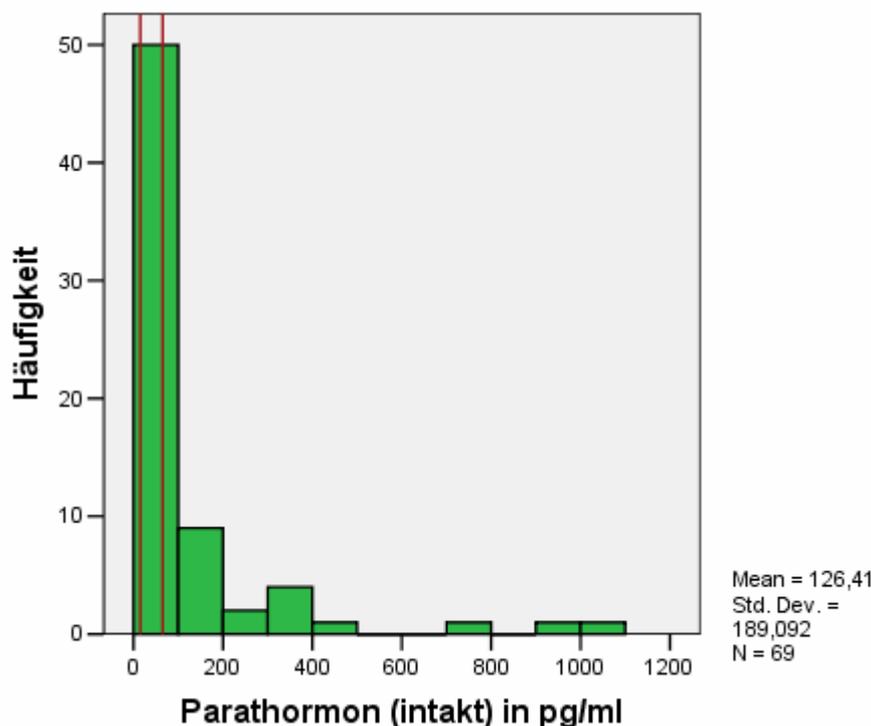


Abb. 19: Häufigkeiten des Parathormons (intakt) des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variablen DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“

Im Mittel betrug das Parathormon (intakt) aller Messungen des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ 126,41 pg/ml  $\pm$  189,092 SD. Der Median lag bei 66,00 pg/ml (Min. 14; Max. 1070).

Insgesamt lag das Parathormon (intakt) an einem Messzeitpunkt unterhalb des Normwertes von 15 pg/ml und an 36 Messzeitpunkten oberhalb des Normwertes von 65 pg/ml.

### 3.2.4.6 Korrelationen einzelner Laborparameter

Um evtl. Korrelationen zwischen den einzelnen Laborparametern Kreatinin, Kalzium, Parathormon (intakt), 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub> und alkalischer Phosphatase nachzuweisen, wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Es zeigte sich, dass das Kreatinin mit dem intakten Parathormon (Korrelationskoeffizienten nach Pearson: 0,677;  $p < 0,001$ ) und der alkalischen Phosphatase (Pearson'scher Korrelationskoeffizient = 0,351;  $p = 0,003$ ) positiv korrelierte.

Des Weiteren bestand eine positive Korrelation zwischen dem Kalzium und dem intakten Parathormon (Pearson'scher Korrelationskoeffizient = 0,332;  $p = 0,005$ ) sowie zwischen dem Kalzium und der alkalischen Phosphatase (Pearson'scher Korrelationskoeffizient = 0,290;  $p = 0,016$ ). Zudem korrelierten das intakte Parathormon und die alkalische Phosphatase positiv miteinander (Pearson'scher Korrelationskoeffizient = 0,540;  $p < 0,001$ ).

Aufgrund der Korrelationen ist davon auszugehen, dass zwischen oben beschriebenen Laborparametern Abhängigkeiten bestehen, was bei der weiteren statistischen Auswertung zu berücksichtigen ist.

Allerdings dürfen die Korrelationen aufgrund der Messwiederholungen nur mit Vorsicht interpretiert werden.

### 3.2.5 Laborparameter und deren Korrelationen des Patientenkollektivs

#### „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Im Folgenden werden alle an den Knochendichtemesszeitpunkten erhobenen Laborparameter des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ in tabellarischer Form (siehe Tabelle 29) präsentiert.

Auf eine graphische Darstellung der Laborparameter des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ wird verzichtet.

Von jedem Laborparameter liegen mindestens zwei Messwerte pro Patient vor. Es können jedoch der Anzahl an Knochendichtemessungen pro Patient entsprechend mehr als zwei Messwerte pro Person bei der Datenauswertung enthalten sein.

Laborparameter	Mittelwert $\pm$ SD	Median (Min.; Max.)
HbA1c in %	4,99 $\pm$ 0,7342	5,00 (3,4; 7,9)
Kreatinin in mg/dl	1,52 $\pm$ 0,570	1,40 (0,9; 4,6)
Kalzium in mmol/l	2,43 $\pm$ 1,565	2,40 (2,2; 3,1)
25-OH-Vitamin D3 in ng/ml	97,56 $\pm$ 54,441	85,00 (20; 266)
IPTH	108,35 $\pm$ 134,585	72,00 (5; 903)
ALP in U/l	99,90 $\pm$ 39,403	90,00 (56; 252)
$\gamma$ GT in U/l	11,62 $\pm$ 9,554	8,00 (2; 46)

Tab. 29: Laborwerte des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Tabelle 30 stellt die signifikanten Korrelationen zwischen den einzelnen Laborparametern dar.

Laborparameter	Pearson'scher Korrelationskoeffizient	p-Wert
Kalzium/IPTH	0,361	0,004
Kalzium/ALP	0,308	0,014
IPTH/ALP	0,508	< 0,001

Tab. 30: Signifikante Korrelationen der Laborparameter des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“

### 3.2.6 Darstellung der abhängigen Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z- Wert“ über die Zeit

#### DPX-T-Wert

Der folgende Spaghettiplot veranschaulicht den DPX-T-Wert einer Zufallsauswahl des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation.

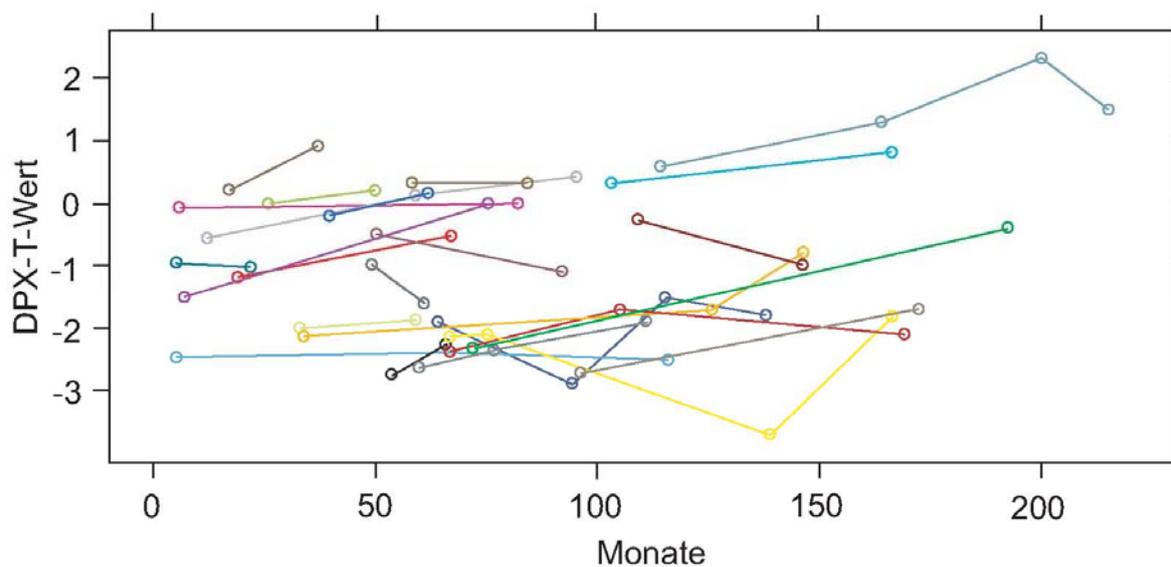


Abb. 20: Darstellung des Verlaufs der DPX-T-Werte in SD einer Zufalls-Auswahl des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ über die Zeit t in Monaten

Die Abbildung vermittelt den Eindruck, dass sich die DPX-T-Werte der Patienten der Zufallsauswahl im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation relativ konstant verhalten.

**DPX-Z-Wert**

Der folgende Spaghettiplot veranschaulicht den DPX-Z-Wert einer Zufallsauswahl des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation.

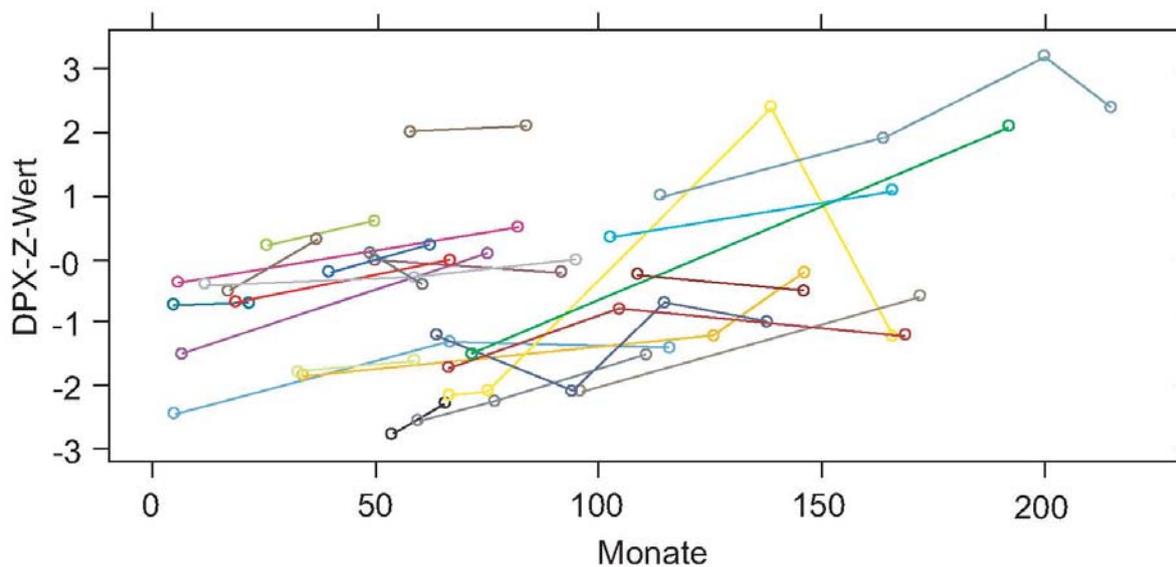


Abb. 21: Darstellung des Verlaufs der DPX-Z-Werte in SD einer Zufalls-Auswahl des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ über die Zeit  $t$  in Monaten

Die Abbildung vermittelt den Eindruck, dass es im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation zu einem Anstieg der DPX-Z-Werte der Patienten der Zufallsauswahl kommt.

### 3.3 Ergebnisse der statistischen Datenauswertung anhand eines linearen gemischten Modells

Im Folgenden werden die Ergebnisse der statistischen Datenauswertung der verschiedenen Modellvarianten anhand eines linearen gemischten Modells präsentiert.

Dabei ist zu beachten, dass jede Aussage über eine Variable nur gilt, wenn alle anderen Variablen gleich gehalten werden.

#### 3.3.1 Statistische Ergebnisse der Therapiemodelle

##### 3.3.1.1 Modell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

Der AIC des Ausgangsmodells mit allen neun Variablen beträgt: 326,267.

#### Modellselektion

Der Verlauf der Modellselektion wird in folgender Tabelle dargestellt:

Schritt n	Im nächsten Schritt auszuschließende Variable	t-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	p-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	AIC des Modells n
0	Diabetesdauer	0,058	0,954	326,267
1	Monate	0,484	0,629	320,673
2	Kalzium= ja	0,779	0,438	310,130
3	Dialysedauer	-0,939	0,353	309,497
4	Immunsuppressiva= 0 Immunsuppressiva= 1 Immunsuppressiva= 2 Immunsuppressiva= 3	-1,725 -0,971 -1,016	0,089 0,335 0,314	302,656
5	-----	-----	-----	305,571

Tab. 31: Modellselektion des Therapiemodells für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

Nach Schritt 4 wurde die Modellselektion abgebrochen, da es zu einem Anstieg des AIC kam. Das finale Modell mit dem kleinsten AIC von 302,656 findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	0,767	0,493	1,556	0,129
Deg.Veränderungen= nein	-0,738	0,214	-3,459	0,001
Glukokortikoide= nein	0,357	0,155	2,299	0,024
Vitamin D= nein	-0,318	0,151	-2,111	0,038
Geschlecht= m	-0,528	0,334	-1,583	0,120
Immunsuppressiva= 0	-0,786	0,453	-1,735	0,089
Immunsuppressiva= 1	-0,507	0,522	-0,971	0,335
Immunsuppressiva= 2	-0,493	0,485	-1,016	0,314
Immunsuppressiva= 3				

Tab. 32: Finales Therapiemodell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

**Modellaussagen**

- 1) Ergab die radiologische Untersuchung eines Patienten zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung keinen Anhalt für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich, so hatte er im Vergleich zu einem Messzeitpunkt, an dem es Anzeichen für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich gab, einen um 0,738 niedrigeren DPX-T-Wert. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.
- 2) Nahm ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung mittels DEXA keine Glukokortikoide ein, so war sein DPX-T-Wert um 0,357 SD höher als zu dem Zeitpunkt, an dem er Glukokortikoide erhielt. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,024 signifikant.
- 3) Erhielt ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung keine Vitamin D Substitution, war sein DPX-T-Wert um 0,318 SD niedriger als zu dem Zeitpunkt, an dem er Vitamin D einnahm. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,038 signifikant.
- 4) Bei männlichen Individuen lag der DPX-T-Wert um 0,528 SD unter dem der weiblichen Personen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,120 nicht signifikant.
- 5) Wurde ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung nicht mit der Immunsuppressiva-Kombination der Kodierung 3 (= Tacrolimus + MMF) sondern mit einer anderen Kombination behandelt, so lag sein DPX-T-Wert bei der Therapie mit der Kodierung 0 (= Cyclosporin A + Imurek) um 0,786 SD (p-Wert = 0,089), bei der Therapie mit der Kodierung 1 (= sonstige) um 0,507 SD (p-Wert = 0,335) und bei der Therapie mit der Kodierung 2 (= Cyclosporin A + MMF) um 0,493 SD (p-Wert = 0,314) niedriger. Der Unterschied ist, wie anhand der einzelnen p-Werte zu erkennen, nicht signifikant.

### 3.3.1.2 Modell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

Der AIC des Ausgangsmodells mit allen neun Variablen beträgt: 354,142.

#### Modellselektion

Der Verlauf der Modellselektion wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Schritt n	Im nächsten Schritt auszuschließende Variable	t-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	p-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	AIC des Modells n
0	Dialysedauer	-0,405	0,688	354,142
1	Kalzium= ja	0,512	0,609	346,484
2	Immunsuppressiva= 0 Immunsuppressiva= 1 Immunsuppressiva= 2 Immunsuppressiva= 3	-1,597 -1,060 -1,465	0,116 0,292 0,148	345,851
3	Diabetesdauer	0,592	0,556	348,015
4	Monate	1,696	0,093	342,553
5	Geschlecht= m	-2,006	0,051	334,659
6	-----	-----	-----	338,034

Tab. 33: Modellselektion des Therapiemodells für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

Nach Schritt 5 wurde die Modellselektion abgebrochen, da es zu einem Anstieg des AIC kam. Das finale Modell mit dem kleinsten AIC von 334,659 findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	0,734	0,340	2,158	0,780
Glukokortikoide= nein	0,712	0,187	3,818	< 0,001
Deg. Veränderungen= nein	-0,902	0,257	-3,503	0,001
Vitamin D= nein	-0,579	0,182	-3,188	0,002
Geschlecht= m	-0,602	0,300	-2,006	0,051

Tab. 34: Finales Therapiemodell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

#### Modellaussagen

- 1) Nahm ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung mittels DEXA keine Glukokortikoide ein, lag sein DPX-Z-Wert um 0,712 SD höher als zu dem Zeitpunkt, an dem er Glukokortikoide erhielt. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von < 0,001 hoch signifikant.
- 2) Ergab die radiologische Untersuchung eines Patienten zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung keinen Anhalt für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich, so hatte er im Vergleich zu einem Messzeitpunkt, an dem es Anzeichen für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich gab, einen um 0,902 niedrigeren DPX-Z-Wert. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

- 3) Erhielt ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung keine Vitamin D-Substitution, war sein DPX-Z-Wert um 0,579 SD niedriger als zu einem Zeitpunkt, an dem er Vitamin D einnahm. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,002 signifikant.
- 4) Bei männlichen Individuen lag der DPX-Z-Wert um 0,602 SD unter dem der weiblichen Personen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,051 nicht signifikant, kann jedoch als Tendenz gedeutet werden.

### 3.3.1.3 Modell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Der AIC des Ausgangsmodells mit allen neun Variablen beträgt: 669,262.

#### Modellselektion

Im ersten Schritt wurde ein Modell mit allen neun Variablen geschätzt. Der AIC dieses Modells beträgt 669,262. Entfernt man im weiteren Verlauf die Variable mit dem größten p-Wert (Immunsuppressiva), so kommt es zu einem Anstieg des AIC. Auch bei der Entfernung weiterer Variablen steigt der AIC an. Anhand des Selektionsprozesses erhält man somit kein Modell mit besserer Modellgüte. Daher wurde die Selektion abgebrochen. Das Modell mit allen neun Variablen ist in folgender Tabelle dargestellt.

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	220,806	30,764	7,178	< 0,001
Geschlecht= m	-23,746	12,048	-1,971	0,060
Kalzium= nein	-9,707	5,499	-1,765	0,084
Alter	-1,445	0,931	-1,552	0,131
Monate	-0,136	0,101	-1,347	0,183
Vitamin D= nein	-5,334	5,875	-0,908	0,368
Glukokortikoide= nein	4,225	7,072	0,597	0,553
Dialysedauer	-0,045	0,184	-0,243	0,809
Diabetesdauer	-0,041	0,952	-0,043	0,966
Immunsuppressiva= 0	6,761	20,947	0,323	0,984
Immunsuppressiva= 1	-4,070	23,780	-0,171	0,748
Immunsuppressiva= 2	1,672	12,013	0,139	0,865
Immunsuppressiva= 3				0,890

Tab. 35: Ausgangsmodell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Um Signifikanzaussagen zu erhalten, wurden trotz eines Verlustes an Modellgüte alle Variablen mit einem p-Wert > 0,2 entfernt. Dann wurde das Modell erneut geschätzt. Das daraus resultierende Modell ist zwar von der Anpassung (AIC) her wesentlich schlechter als das volle Modell – die übrig gebliebenen Variablen können nun aber wegen ihrer Signifikanz interpretiert werden.

Das finale Modell mit dem AIC von 704,288 findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	211,657	25,725	8,228	< 0,001
Geschlecht= m	-23,920	10,342	-2,313	0,028
Alter	-1,404	0,630	-2,230	0,033
Kalziumeinnahme= nein	-11,062	5,150	-2,148	0,036
Monate	-0,089	0,073	-1,211	0,230

Tab. 36: Finales Therapiemodell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

### Modellaussagen

- 1) Bei männlichen Individuen lag der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt 23,920 mg/cm<sup>3</sup> unter dem der weiblichen Personen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,028 signifikant.
- 2) War der Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung ein Jahr älter, so zeigte er eine um 1,404 mg/cm<sup>3</sup> Ca-Hydroxyapatit niedrigere Knochendichte als zu dem Zeitpunkt, an dem er ein Jahr jünger war. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,033 signifikant.
- 3) Nahm ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung kein Kalzium ein, so war der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt 11,062 mg/cm<sup>3</sup> niedriger im Vergleich zu einem Messzeitpunkt, an dem er Kalzium erhielt. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,036 signifikant.
- 4) Wies ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung eine um einen Monat längere Zeitspanne zwischen dem Transplantationsdatum und der Knochendichtemessung mittels QCT auf, so war der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt 0,089 mg/cm<sup>3</sup> niedriger als bei einer Knochendichtemessung, die nach einer um einen Monat kürzeren Zeitspanne stattfand. Der Unterschied war mit einem p-Wert von 0,230 nicht signifikant.

### 3.3.2 Statistische Ergebnisse der Labormodelle

#### 3.3.2.1 Modell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

Der AIC des Ausgangsmodells mit allen zehn Variablen beträgt: 229,421.

#### Modellselektion

Der Verlauf der Modellselektion wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Schritt n	Im nächsten Schritt auszuschließende Variable	t-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	p-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	AIC des Modells n
0	Kreatinin	-0,065	0,948	229,421
1	Diabetesdauer	-0,063	0,951	227,804
2	APH	-0,325	0,746	223,307
3	Dialysedauer	-0,375	0,711	213,907
4	25-OH-Vitamin D <sub>3</sub>	0,551	0,584	207,408
5	IPTH	-0,744	0,460	196,603
6	Monate	1,036	0,305	184,134
7	Geschlecht= m	-1,480	0,151	174,586
8	-----	-----	-----	177,118

Tab. 37: Modellselektion des Labormodells für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

Nach Schritt 7 wurde die Modellselektion abgebrochen, da es zu einem Anstieg des AIC kam. Das finale Modell mit dem kleinsten AIC von 174, 586 findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	3,333	0,983	3,389	0,017
Deg.Veränderungen= nein	-1,117	0,318	-3,508	0,001
Kalzium	-1,153	0,400	-2,880	0,006
Geschlecht= m	-0,708	0,479	-1,480	0,151

Tab. 38: Finales Labormodell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

#### Modellaussagen

- 1) Ergab die radiologische Untersuchung eines Patienten zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung keinen Anhalt für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich, so hatte er im Vergleich zu einem Messzeitpunkt an dem es Anzeichen für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich gab, einen um 1,117 SD niedrigeren DPX-T-Wert. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

- 2) Hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung einen um 1,0 mmol/l höheren Kalziumwert im Blut, so lag der DPX-T-Wert um 1,153 SD niedriger als zu einem Messzeitpunkt, an dem ein um 1,0 mmol/l niedrigerer Kalziumwert vorlag. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,006 signifikant.
- 3) Bei männlichen Individuen lag der DPX-T-Wert um 0,708 SD unter dem der weiblichen Personen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,151 nicht signifikant.

### 3.3.2.2 Modell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

Der AIC des Ausgangsmodells mit allen zehn Variablen beträgt: 251,526.

#### Modellselektion

Der Verlauf der Modellselektion wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Schritt n	Im nächsten Schritt auszuschließende Variable	t-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	p-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	AIC des Modells n
0	Kreatinin	-0,047	0,962	251,526
1	Dialysedauer	-0,188	0,853	250,519
2	Diabetesdauer	0,641	0,528	243,864
3	IPTH	-1,069	0,290	239,608
4	25-OH-Vitamin D3	1,250	0,218	228,487
5	Geschlecht= m	-1,290	0,209	219,577
6	APH	2,032	0,047	221,568
7	Kalzium	-1,657	0,104	216,477
8	-----	-----	-----	220,006

Tab. 39: Modellselektion des Labormodells für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

Nach Schritt 7 wurde die Modellselektion abgebrochen, da es zu einem Anstieg des AIC kam. Das finale Modell mit dem kleinsten AIC von 216,477 findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	2,299	1,549	1,484	0,244
Monate	0,008	0,003	2,597	0,012
Deg. Veränderungen= nein	-0,954	0,442	-2,155	0,035
Kalzium	-0,993	0,599	-1,657	0,104

Tab. 40: Finales Labormodell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

## Modellaussagen

- 1) Wies ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung eine um einen Monat längere Zeitspanne zwischen dem Transplantationsdatum und der Knochendichtemessung mittels DEXA auf, so war sein DPX-Z-Wert um 0,008 SD höher als bei einer Knochendichtemessung, die nach einer um einen Monat kürzeren Zeitspanne stattfand. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,012 signifikant.
- 2) Ergab die radiologische Untersuchung eines Patienten zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung keinen Anhalt für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich, so hatte er im Vergleich zu einem Messzeitpunkt, an dem es Anzeichen für degenerative Veränderungen im LWS-Bereich gab, einen um 0,954 SD niedrigeren DPX-Z-Wert. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,035 signifikant.
- 3) Hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung einen um 1,0 mmol/l höheren Kalziumwert im Blut, so lag der DPX-Z-Wert um 0,993 SD niedriger als bei einer Knochendichtemessung, an der ein um eine Einheit niedrigerer Kalziumwert vorlag. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,104 nicht signifikant.

### 3.3.2.3 Modell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Der AIC des Ausgangsmodells mit allen neun Variablen beträgt: 545,020.

## Modellselektion

Der Verlauf der Modellselektion wird in der folgenden Tabelle dargestellt:

Schritt n	Im nächsten Schritt auszuschließende Variable	t-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	p-Wert der im nächsten Schritt auszuschließenden Variable	AIC des Modells n
0	Dialysedauer	0,019	0,985	545,020
1	IPTH	-0,242	0,810	544,035
2	Diabetesdauer	0,551	0,588	538,581
3	25-OH-Vitamin D3	-1,342	0,185	540,111
4	APH	-1,470	0,148	537,868
5	Alter	-1,776	0,089	536,700
6	-----	-----	-----	540,649

Tab. 41: Modellselektion für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

Nach Schritt 5 wurde die Modellselektion abgebrochen, da es zu einem Anstieg des AIC kam. Das finale Modell mit dem kleinsten AIC von 536,700 findet sich in folgender Tabelle zusammengefasst:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Intercept	311,429	45,008	6,919	< 0,001
Monate	-0,247	0,085	-2,900	0,005
Kalzium	-39,424	14,176	-2,781	0,008
Geschlecht= m	-29,876	10,144	-2,945	0,008
Kreatinin	-9,898	4,654	-2,127	0,039
Alter	-1,109	0,625	-1,776	0,089

Tab. 42: Finales Labormodell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

### Modellaussagen

- 1) Wies ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung eine um einen Monat längere Zeitspanne zwischen dem Transplantationsdatum und der Knochendichtemessung mittels QCT auf, so war der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt um 0,247 mg/cm<sup>3</sup> niedriger als bei einer Knochendichtemessung mit einer um einen Monat kürzeren Zeitspanne. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,005 signifikant.
- 2) Hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung einen um 1,0 mmol/l höheren Kalziumwert im Blut, so lag der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt um 39,424 mg/cm<sup>3</sup> niedriger als bei einer Knochendichtemessung mit einem um 1,0 mmol/l niedrigeren Kalziumwert. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,008 signifikant.
- 3) Bei männlichen Individuen lag der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt um 29,876 mg/cm<sup>3</sup> unter dem der weiblichen Personen. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,008 signifikant.
- 4) Hatte ein Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung einen um 1,0 mg/dl höheren Kreatininwert im Blut, lag der gemessene Ca-Hydroxyapatitgehalt um 9,898 mg/cm<sup>3</sup> niedriger als bei einer Knochendichtemessung mit einem um 1,0 mg/dl niedrigeren Kreatininwert. Der p-Wert liegt bei 0,039 und ist somit signifikant.
- 5) War der Patient zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung ein Jahr älter, so hatte er einen um 1,109 mg/cm<sup>3</sup> niedrigeren Ca-Hydroxyapatitgehalt als zu einem Zeitpunkt, an dem er ein Jahr jünger war. Der Unterschied ist mit einem p-Wert von 0,089 nicht signifikant.

### 3.3.3 Zusammenfassung der signifikanten Ergebnisse der einzelnen Modellvarianten

Im Folgenden werden noch einmal zur Übersicht die signifikanten Ergebnisse der einzelnen Modellvarianten in tabellarischer Form dargestellt:

#### 1. Therapiemodelle:

DPX-T-Wert:

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Deg. Veränderungen= nein	-0,738	0,214	-3,459	0,001
Glukokortikoide= nein	0,357	0,155	2,299	0,024
Vitamin D= nein	-0,318	0,151	-2,111	0,038

Tab. 43: Signifikante Ergebnisse des Therapiemodells für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

DPX-Z-Wert

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Glukokortikoide= nein	0,712	0,187	3,818	< 0,001
Deg. Veränderungen= nein	-0,902	0,257	-3,503	0,001
Vitamin D= nein	-0,579	0,182	-3,188	0,002

Tab. 44: Signifikante Ergebnisse des Therapiemodells für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

Ca-Hydroxyapatitgehalt

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Geschlecht= m	-23,920	10,342	-2,313	0,028
Alter	-1,404	0,630	-2,230	0,003
Kalzium= nein	-11,062	5,150	-2,148	0,036

Tab. 45: Signifikante Ergebnisse des Therapiemodells für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

#### 2. Labormodelle:

DPX-T-Wert

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Deg. Veränderungen= nein	-1,117	0,318	-3,508	0,001
Kalzium	-1,153	0,400	-2,880	0,006

Tab. 46: Signifikante Ergebnisse des Labormodells für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“

DPX-Z-Wert

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Monate	0,008	0,003	2,597	0,012
Deg. Veränderungen= nein	-0,954	0,442	-2,155	0,035

Tab. 47: Signifikante Ergebnisse des Labormodells für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“

Ca-Hydroxyapatitgehalt

Variable	Schätzer	SE	t-Wert	p-Wert
Monate	-0,247	0,085	-2,900	0,005
Kalzium	-39,424	14,176	-2,781	0,008
Geschlecht= m	-29,876	10,144	-2,945	0,008
Kreatinin	-9,898	4,654	-2,127	0,039

Tab. 48: Signifikante Ergebnisse des Labormodells für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“

## 4. Diskussion

Anhand eines linearen gemischten Modells für longitudinale Daten wurde in dieser Studie überprüft, ob die jeweiligen unabhängigen Variablen einen Einfluss auf die Knochendichte bei Typ-1-Diabetikern nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation hatten bzw. ob sich anhand der unabhängigen Variablen Rückschlüsse auf die Messwerte der Knochendichte ziehen ließen.

Im Folgenden werden die zu diesem Thema gewonnenen Ergebnisse diskutiert.

### 4.1 Einfluss der jeweiligen Basisinformation auf die Knochendichtemesswerte

#### 4.1.1 Einfluss des Alters bzw. des Geschlechts auf die Knochendichtemesswerte

##### **Alter**

Eine Beziehung zwischen dem Alter und der Knochendichte ist seit langem bekannt.

In zahlreichen epidemiologischen Studien konnte ein inverser Zusammenhang gezeigt werden [143, 152, 207].

Allerdings kommen bei Transplantatempfängern zahlreiche weitere Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose hinzu, so dass sich die Frage stellt, von welcher Bedeutung der im Verlauf des Alterns stattfindende Knochendichteverlust bei diesen Patienten ist.

In der vorliegenden Studie war bei dem Patientenkollektiv „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ ein Einfluss der unabhängigen Variable „Alter“ auf die Knochendichte zu erkennen. Es zeigte sich, dass die Knochendichte eines Patienten dieses Kollektivs mit zunehmendem Alter signifikant abnahm. Im Gegensatz dazu verhielt sich der DPX-T-Wert der beiden Patientenkollektive „Therapiemodell“ bzw. „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation stabil (siehe Punkt „4.1.4 Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand nach der Transplantation und den Knochendichtemesswerten“). Bedenkt man, dass der T-Wert die Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte eines gesunden 30jährigen Referenzkollektivs darstellt, müsste er physiologischer Weise mit zunehmendem Alter (> 30 Jahre) und somit auch mit zunehmendem Abstand von der Transplantation abnehmen. Da sich der DPX-T-Wert der beiden Patientenkollektive jedoch im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation als stabil erwies, schien das Alter keinen Einfluss auf die Knochendichtemesswerte dieser Patienten zu haben.

Bezüglich des Zusammenhangs zwischen dem Alter und der Knochendichte bei doppelt-transplantierten Typ-1-Diabetikern liegen bisher keine weiteren Studienergebnisse vor.

Kusec et al. konnten jedoch in einer Studie mit nierentransplantierten Patienten keinen Bezug zwischen dem Alter der Patienten und den Knochendichtemesswerten feststellen [125].

Auch Wolpaw et al. sahen keine Möglichkeit, anhand des Alters Rückschlüsse auf die Knochendichteentwicklung nach einer Nierentransplantation zu ziehen [224].

Ebenso ließ sich in einer Studie von Ahn et al. mit Hilfe des Alters keine Vorhersage bezüglich des Knochendichteverlustes innerhalb des ersten Jahres nach einer Nierentransplantation machen [4].

Die Studienergebnisse machen deutlich, dass der im Verlauf des Alterns stattfindende Knochendichteverlust im Vergleich zu anderen Einflussfaktoren bei Transplantationspatienten von untergeordneter Bedeutung zu sein scheint.

### **Geschlecht**

Wie allgemein bekannt ist, nimmt die Knochenmasse im Verlauf der Kindheit und der Jugend zu, erreicht in der dritten oder vierten Lebensdekade ihren Höhepunkt, um danach wieder langsam abzunehmen. Dabei haben Frauen in der Regel Zeit ihres Lebens eine geringere Knochenmasse als Männer. Ein vermehrter Verlust an Knochenmasse kann bei dem weiblichen Geschlecht vor allem nach der Menopause beobachtet werden [7].

Umso erstaunlicher erscheint auf den ersten Blick die Tatsache, dass bei einigen Patientenkollektiven der vorliegenden Studie die Frauen eine signifikant höhere Knochendichte als die Männer aufwiesen.

So war sowohl bei dem Patientenkollektiv „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ als auch bei dem Patientenkollektiv „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ die Knochendichte bei den Frauen signifikant höher als bei den Männern. Allerdings waren die männlichen Patienten dieser beiden Patientenkollektive im Mittel älter als die weiblichen, was einen Einfluss auf die Ergebnisse gehabt haben könnte. Zudem ist zu beachten, dass auch ein erniedrigter Testosteronspiegel zu einer sekundären Osteoporose führen kann. Da der Hormonstatus der Patienten nicht bekannt war konnte ein etwaiger Zusammenhang jedoch nicht überprüft werden.

Zwischen den mittels DEXA ermittelten Knochendichtemesswerten und dem Geschlecht bestand kein signifikanter Zusammenhang. Jedoch war der DPX-Z-Wert bei den männlichen Personen des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ tendenziell niedriger als bei den weiblichen Personen. Die weiblichen und männlichen Patienten dieses Patientenkollektivs waren im Mittel ca. gleich alt.

Bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Knochendichte bei doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern liegen bisher keine weiteren Studienergebnisse vor.

Es konnte aber in Studien mit nierentransplantierten Patienten ebenfalls eine stärkere Abnahme der Knochendichte bei den Männern im Vergleich zu den Frauen beobachtet werden.

So wiesen z.B. Aroldi et al. im Rahmen einer Studie nach, dass es nach der Transplantation bei den weiblichen, prämenopausalen Patientinnen zu einer geringeren Abnahme des DPX-Z-Wertes kam als bei den männlichen Patienten [9].

Ebenso berichteten Julian et al., dass die Knochendichte im LWS-Bereich bei den Männern innerhalb der ersten sechs Monate nach der Transplantation stärker abnahm als bei den Frauen [114].

Die Studienergebnisse bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Knochendichte bei nierentransplantierten Patienten sind allerdings uneinheitlich.

So wurde in anderen Studien beobachtet, dass es bei Frauen nach der Transplantation häufiger zu einer Osteopenie kam als bei Männern [6, 224], wohingegen in wieder anderen Studien kein Einfluss des Geschlechts auf die Knochendichte erkannt werden konnte [82, 125].

#### 4.1.2 Einfluss der Diabetes- bzw. der Dialysedauer auf die Knochendichtemesswerte

Das Risiko, nach einer Organtransplantation eine Osteopenie bzw. Osteoporose zu entwickeln, ist sehr hoch. Eine besondere Risikogruppe stellen Typ-1-Diabetiker dar. Meist weisen sie bereits vor der Transplantation eine infolge ihrer Grunderkrankung erniedrigte Knochendichte auf [11, 87, 121, 138, 214]. Hinzu kommen Folgeerkrankungen, wie z.B. eine terminale Niereninsuffizienz, die ebenfalls zu einem Knochendichteverlust führen können (siehe Punkt „1.2.2 Auswirkungen des Typ-1-Diabetes mellitus auf den Knochenstoffwechsel“).

Die Studienergebnisse bezüglich der Auswirkungen einer im Rahmen der terminalen Niereninsuffizienz durchgeführten Dialysetherapie auf die Knochendichte sind uneinheitlich. So konnten Stein et al. keinen Zusammenhang zwischen einer Dialysetherapie und der mittels DEXA ermittelten DPX-Z-Werte beobachten. Sie führten die bei ihrem Patientenkollektiv erniedrigten Knochendichtemesswerte vielmehr auf einen Knochendichteverlust zurück, der bereits in der Zeit vor der Dialysetherapie infolge einer terminalen Niereninsuffizienz stattgefunden hatte [200].

In der Mehrzahl der Studien konnte jedoch eine infolge einer Dialysetherapie erniedrigte Knochendichte gezeigt werden [32, 61, 73].

So wiesen auch Smets et al. in einer Studie mit 19 nieren- und pankreastransplantierten Patienten nach, dass die am Schenkelhals mittels DEXA gemessene Knochendichte der Patienten, die vor der Transplantation eine Dialysetherapie erhalten hatten, statistisch signifikant niedriger war als die der Patienten ohne Dialysetherapie. Im LWS-Bereich konnte jedoch kein Unterschied der Knochendichtemesswerte in Abhängigkeit von einer Dialysetherapie beobachtet werden [193].

Es stellt sich die Frage, ob die Diabetes- und die Dialysedauer einen Einfluss auf die nach der Transplantation ermittelten Knochendichtemesswerte haben bzw. ob sich anhand dieser

beiden unabhängigen Variablen Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte ziehen lassen.

Im Rahmen vorliegender Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der Diabetes- bzw. der Dialysedauer und den Knochendichtemesswerten gezeigt werden. Die unabhängigen Variablen „Diabetes-“ und „Dialysedauer“ waren in keinem der finalen Modelle vertreten, so dass davon auszugehen ist, dass sie im Vergleich zu den übrigen unabhängigen Variablen nur einen geringen Einfluss auf die Knochendichte hatten und dass sich anhand dieser beiden Variablen keine Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte ziehen lassen.

Wolpaw et al. versuchten im Rahmen einer Studie mit nierentransplantierten Patienten den Einfluss einer immunsuppressiven Therapie und anderer Variablen wie z.B. Dialysedauer, Diabeteserkrankung, Geschlecht, Alter etc. auf die Knochendichte innerhalb der ersten Monate nach der Transplantation darzustellen.

Es zeigte sich, dass die kumulative Steroiddosis und das Geschlecht die einzigen unabhängigen Variablen waren, anhand derer eine Vorhersage bezüglich einer nach der Transplantation auftretenden Osteopenie des LWS-Bereichs gemacht werden konnte. Das Vorhandensein einer Diabeteserkrankung oder die Dialysedauer erlaubten ebenfalls keine Aussagen bezüglich der Knochendichteentwicklung zu treffen [224].

Ahn et al. stellten jedoch in einer retrospektiven Studie mit nierentransplantierten Patienten fest, dass bei dem von ihnen beobachteten Patientenkollektiv eine Dialysedauer von mehr als zwölf Monaten als Risikofaktor für eine verstärkte Abnahme der Knochendichte innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation angesehen werden musste. An weiteren Risikofaktoren nannten sie eine Zugehörigkeit zu der Gruppe der „Nicht-Diabetiker“ und die Tatsache, dass ein Patient zum ersten Mal in seinem Leben ein Transplantat erhielt.

Dass es entgegen anderen Studienergebnissen bei den „Nicht-Diabetikern“ zu einem größeren Verlust der Knochendichte kam als bei den Diabetikern, führten sie auf die unterschiedliche Gruppengröße der Diabetiker (25 Personen) und der Nicht-Diabetiker (269 Personen) bzw. auf die Tatsache zurück, dass die Diabetiker stabile Blutglukosewerte aufwiesen [4].

In einer Studie von Kusec et al. konnte bei einem Kollektiv von nierentransplantierten Patienten kein Unterschied in der Dialysedauer bei Patienten mit normaler und erniedrigter Knochendichte festgestellt werden. Es zeigte sich jedoch, dass eine negative Korrelation zwischen der Dialysedauer und der am distalen Radius gemessenen Knochendichte bestand [125].

Wie zu erkennen ist, sind die bisher zu dieser Thematik erhobenen Studienergebnisse sehr uneinheitlich. Ob sich anhand der Diabetes- und der Dialysedauer Rückschlüsse bezüglich der Knochendichte nach der Transplantation ziehen lassen, bleibt fragwürdig.

#### 4.1.3 Einfluss degenerativer Veränderungen im LWS-Bereich auf die mittels DEXA ermittelten Knochendichtemesswerte

Die Knochendichtemessung ist ein wichtiges Verfahren, um eine Osteopenie/Osteoporose zu diagnostizieren, das Frakturrisiko zu erfassen und um therapeutische Schritte einzuleiten bzw. therapeutische Erfolge zu überprüfen.

In den letzten Jahren hat sich die DEXA dank der geringen Strahlenexposition, der kurzen Untersuchungsdauer, der geringen Belastung für den Patienten, der hohen Präzision (Richtigkeit 2-6%, Präzision 1-3%), der guten Verfügbarkeit und durch den häufigen Einsatz in Studien mit einer daraus resultierenden großen Anzahl an Referenzkollektiven zum Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose etabliert [7, 13].

Jedoch weist die Bestimmung der Knochendichte mittels DEXA auch Fehlerquellen auf. Eine der Hauptfehlerquellen scheint mehreren Studien zufolge in der Verfälschung der Messergebnisse durch degenerative Wirbelsäulenveränderungen (wie z.B. Osteophyten, Osteochondrose und Skoliose) und extraossäre Kalzifikationen bei der Knochendichtemessung im LWS-Bereich im posterior-anterioren Strahlengang zu liegen [110, 167, 176].

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie konnten einen starken Einfluss dieser Faktoren auf die Knochendichtemesswerte bestätigen. Die unabhängige Variable „degenerative Veränderungen bzw. extraossäre Kalzifikationen“ war in allen vier finalen Modellen der abhängigen Variablen „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ vertreten.

Es zeigte sich, dass sowohl der DPX-T- als auch der DPX-Z-Wert eines Patienten, bei dem zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung degenerative Veränderungen im LWS-Bereich vorlagen, höher war als zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine derartigen Veränderungen diagnostiziert werden konnten.

Rand et al. stellten in einer Studie mit 144 postmenopausalen Patientinnen fest, dass vor allem Osteophyten und Osteochondrose im LWS-Bereich zu falsch hohen, mittels DEXA ermittelten Knochendichtemesswerten führten. Lagen Osteophyten und/oder Osteochondrose vor, so konnten sie einen bis zu 14%igen Anstieg der im posterior-anterioren Strahlengang gemessenen Knochendichtemesswerte des LWS-Bereichs beobachten. Vaskuläre Kalzifikationen zeigten lediglich einen positiven Trend der Knochendichtemesswerte, wohingegen das Vorliegen einer Skoliose keinen signifikanten Einfluss hatte [176].

Paiva et al. beobachteten ebenfalls erhöhte Knochendichtemesswerte des LWS-Bereichs bei Vorliegen von Osteophyten. Aortenkalzifikationen zeigten bei ihnen keinen signifikanten Einfluss auf die Knochendichtemesswerte [167].

Da im Rahmen der vorliegenden Studie nicht zwischen degenerativen Veränderungen und extraossären Kalzifikationen unterschieden wurde, kann rückwirkend nicht festgelegt wer-

den, welche morphologischen Veränderungen im Detail letztendlich zu den höheren Knochendichtemesswerten führten.

Es konnte jedoch gezeigt werden, dass es trotz der zusätzlichen Strahlenbelastung sinnvoll erscheint, vor jeder Knochendichtebestimmung mittels DEXA im posterior-anterioren Strahlengang eine konventionelle Röntgenaufnahme der LWS anzufertigen, um degenerative Veränderungen im LWS-Bereich auszuschließen bzw. bei der Interpretation der Messergebnisse zu berücksichtigen.

Alternativ haben sich in anderen Studien bei degenerativen Veränderungen bzw. extraossären Kalzifikationen des LWS Bereichs die Bestimmung der Knochendichte der LWS mittels DEXA im lateralen Strahlengang, die Bestimmung der Knochendichte des Femurs mittels DEXA und die Bestimmung der Knochendichte der LWS mittels QCT bewährt [41, 142, 226].

#### 4.1.4 Zusammenhang zwischen dem zeitlichen Abstand nach der Transplantation und den Knochendichtemesswerten

Typ-1-Diabetiker weisen meist infolge ihrer Grunderkrankung und den daraus resultierenden Folgeerkrankungen eine erniedrigte Knochendichte auf. Sie gelten daher als besonders gefährdet, in der Zeit nach einer Transplantation eine Osteopenie oder eine Osteoporose zu entwickeln bzw. einem erhöhten Frakturrisiko ausgesetzt zu sein [34, 195]. Trotz dieser Prädisposition gibt es bisher nur eine prospektive Studie, die die Entwicklung der Knochendichte bei Typ-1-Diabetikern mit Zustand nach erfolgreicher Pankreas- und Nierentransplantation im longitudinalen Verlauf analysiert [193].

In dieser besagten Studie untersuchten Smets et al. die Knochendichte von 19 doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern vor der Transplantation, sowie drei, sechs, zwölf Monate und zweieinhalb bis vier Jahre nach der Transplantation. Alle Patienten erhielten zur immunsuppressiven Therapie eine medikamentöse Kombination bestehend aus Glukokortikoiden, Cyclosporin und Mycophenolat Mofetil oder Azathioprin. Zusätzlich wurde den Patienten ab dem Ende des ersten Jahres nach der Transplantation Vitamin D (Alfacalcidol: 0,25 µg/Tag) verabreicht. Die Transplantatfunktion erwies sich weitgehend als stabil. Die Knochendichte wurde mittels DEXA an der LWS und am Schenkelhals gemessen. Es zeigte sich, dass 37% der Patienten bereits vor der Transplantation eine kortikal betonte Osteoporose des Schenkelhalses aufwiesen. Im LWS-Bereich konnte zu diesem Zeitpunkt jedoch keine Osteoporose diagnostiziert werden. Innerhalb der ersten drei bzw. sechs Monate nach der Transplantation kam es zu einer rapiden Abnahme der Knochendichte sowohl am Femur als auch im LWS-Bereich. Im Zeitraum danach erwies sich die Knochendichte bis zum Ende des ersten Jahres nach der Transplantation an beiden Messorten als stabil. Unter der Therapie mit Vitamin D konnte sogar eine signifikante Zunahme der Knochendichte des LWS-Bereichs beobachtet

werden. Am Schenkelhals kam es ebenfalls zu einer Zunahme der Knochendichte, die sich allerdings als nicht signifikant erwies. Zum Ende der Studie zeigte sich, dass die mittlere Knochendichte im Vergleich zu den Ausgangswerten im LWS-Bereich um  $4,6 \pm 5,7\%$  und am Schenkelhals um  $4,6 \pm 4,7\%$  signifikant abgenommen hatte. Insgesamt konnte bei 47% eine Osteoporose im Bereich des Schenkelhalses und bei nur 5% im LWS-Bereich diagnostiziert werden.

In Studien mit nierentransplantierten Patienten konnte ein ähnlicher Verlauf der Knochendichtemesswerte nach der Transplantation beobachtet werden. So berichten Brandenburg et al. ebenfalls von einem rapiden Absinken der Knochendichtemesswerte des LWS-Bereichs (DEXA) im ersten Jahr nach der Nierentransplantation. In dem darauf folgenden Zeitraum erwies sich die Knochendichte als stabil, und es konnte kein weiterer signifikanter Verlust registriert werden [22]. Grotz et al. ermittelten bei einem Kollektiv von nierentransplantierten Patienten die niedrigsten Knochendichtemesswerte 12-24 Monate nach der Transplantation. Danach konnten sie bis zu 20 Jahre nach der Transplantation ebenfalls keinen überdurchschnittlichen Knochendichteverlust beobachten [82].

Jedoch liegen auch Studien vor, die von einem anhaltenden Knochendichteverlust nach einer Nierentransplantation berichten [12, 173].

Im Rahmen der vorliegenden Studie zeigte sich, dass die Knochendichte der doppeltransplantierten Patienten nach der simultanen Pankreas- und Nierentransplantation im Mittel erniedrigt war (siehe Tabelle 10; 12; 14 und 16). Der Verlauf der Knochendichtemesswerte der verschiedenen Patientenkollektive erwies sich als uneinheitlich. Es konnte allerdings mehrheitlich eine Stabilisierung der Knochendichte bestätigt werden.

So war bei dem Patientenkollektiv „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ ein mit zunehmendem Abstand von der Transplantation signifikanter Anstieg des DPX-Z-Wertes zu beobachten. Der DPX-T-Wert dieses Patientenkollektivs verhielt sich hingegen stabil. Bei dem Patientenkollektiv „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ kam es zu einer signifikanten (wenn auch mit einer Abnahme von  $0,247 \text{ mg/cm}^3$  pro Monat nur geringen) Abnahme der Knochendichtemesswerte im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation.

Die Tatsache, dass bei diesem Patientenkollektiv eine Abnahme der Knochendichtemesswerte zu beobachten war, könnte eventuell darauf zurückzuführen sein, dass die QCT in der vorliegenden Studie in der Regel vermehrt in den Jahren eingesetzt wurde, als die Knochendichtemessung mittels DEXA noch nicht so etabliert und die immunsuppressive Therapie noch wesentlich glukokortikoidlastiger war.

Auf die Knochendichtemesswerte des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ und des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ konnte kein Einfluss der unabhängigen Variable

„Monate“ beobachtet werden. Dies bedeutet, dass es im longitudinalen Verlauf weder zu einer signifikanten Abnahme noch zu einer Zunahme der Knochendichtemesswerte dieser Patienten kam bzw. dass sich die Knochendichtemesswerte als stabil erwiesen. Der mehrheitlich in der vorliegenden Studie beobachtete stabile Verlauf der Knochendichtemesswerte nach der Transplantation ist möglicherweise ein Hinweis darauf, dass sich die postoperative Konsolidierung der endokrinologischen Störungen positiv auf den Knochenstoffwechsel bei niereninsuffizienten Typ-1-Diabetikern auswirkt; zum anderen scheint sich dank der in den letzten Jahren verbesserten immunsuppressiven Therapie und der im Rahmen der Kontrolluntersuchungen frühzeitigen Substitution von Kalzium und Vitamin D ein fortschreitender Knochendichteverlust vermeiden zu lassen.

Da anhand der Datenauswertung jedoch keine Rückschlüsse gezogen werden können, welcher Umstand letztendlich dazu führte, dass sich die Knochendichtemesswerte bei den Patienten der vorliegenden Studie im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation als mehrheitlich stabil erwiesen, sind dies nur Mutmaßungen, die es in weiteren Studien zu überprüfen gilt.

#### 4.2 Zusammenhang zwischen den einzelnen Laborparametern und den Knochendichtemesswerten

Allgemein gilt, dass sich anhand der Laborbefunde weder eine Osteoporose diagnostizieren noch ausschließen lässt. Dennoch haben eine Reihe laborchemischer Untersuchungen ihren festen Platz in der Osteoporosediagnostik eingenommen.

Sie dienen vor allem der Therapie- und der Verlaufskontrolle und dem Ausschluss sekundärer Osteoporoseformen (siehe Punkt „1.1.3.1 Labormedizinische Diagnostik“) [148].

Im Rahmen vorliegender Studie wurde überprüft, inwiefern sich anhand der im klinischen Alltag ermittelten Laborparameter Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte ziehen lassen bzw. in welchem Zusammenhang die Laborparameter und die Knochendichtemesswerte stehen. Es zeigte sich, dass zwischen dem Kalzium und dem DPX-T-Wert bzw. dem Ca-Hydroxyapatitgehalt ein statistischer Zusammenhang bestand.

So konnte beobachtet werden, dass der DPX-T-Wert (Patientenkollektiv „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T-Wert bzw. DPX-Z-Wert“) und der Ca-Hydroxyapatitgehalt (Patientenkollektiv „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“) mit zunehmendem Serum-Kalziumwert abnahmen.

Anhand der Datenauswertung kann die Kausalität für diese Beobachtung jedoch nicht geklärt werden. Hinzu kommt die große Komplexität des Kalziumstoffwechsels, die eine Interpretation dieses Ergebnisses erschwert. Daher können diesbezüglich nur Hypothesen aufgestellt werden. Eine mögliche Hypothese wäre, dass ein höherer Serum-Kalziumwert einen ver-

mehrten Knochenabbau z.B. infolge eines persistierenden sekundären Hyperparathyreoidismus widerspiegelte und daher mit einer niedrigeren Knochendichte assoziiert war. Diese Hypothese wird durch die Tatsache gestützt, dass zwischen dem Kalzium und dem intakten Parathormon sowie zwischen dem Kalzium und der alkalischen Phosphatase eine positive Korrelation bestand. Zudem korrelierten das intakte Parathormon und die alkalische Phosphatase positiv miteinander. Allerdings dürfen, wie bereits unter Punkt „3.2.3.5 Korrelationen einzelner Laborparameter“ erwähnt, die Korrelationen aufgrund der Messwiederholungen nur mit Vorsicht interpretiert werden.

Ein weiterer Zusammenhang bestand zwischen dem Kreatininwert und dem Ca-Hydroxyapatitgehalt des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“. So hatte ein Patient dieses Kollektivs, der zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung einen höheren Kreatininwert im Blut besaß, eine niedrigere Knochendichte als bei einer Knochendichtemessung mit einem geringeren Kreatininwert. Auf den DPX-T-Wert bzw. dem DPX-Z-Wert des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T-Wert bzw. DPX-Z-Wert“ hatte der Serum-Kreatiningehalt keinen Einfluss.

Von anderen Autoren konnte bei nierentransplantierten Patienten kein Zusammenhang zwischen der anhand des Serum-Kreatininwertes ausgedrückten Nierenfunktion und dem Knochendichteverlust nach der Transplantation gezeigt werden [6, 82, 125].

#### 4.3 Einfluss der medikamentösen Therapie auf die Knochendichtemesswerte

##### 4.3.1 Einfluss der Therapie mit Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva auf die Knochendichtemesswerte

###### **Glukokortikoide**

Bereits seit einigen Jahren ist die „steroidinduzierte Osteoporose“ ein in der Transplantationsmedizin feststehender Begriff.

Anhand zahlreicher Studien konnte bei Transplantatempfängern eine erniedrigte Knochendichte bzw. eine erhöhte Frakturrate festgestellt werden, die in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden stand [34, 83, 169, 193, 194, 212].

Auch bei doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern scheint der immunsuppressiven Therapie mit Glukokortikoiden im Hinblick auf den Verlust an Knochendichte in der Zeit nach der Transplantation eine elementare Rolle zuzukommen.

So wiesen Smets et al. anhand einer prospektiven Studie mit zehn doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern nach, dass es nach der Transplantation unter der Therapie mit Glukokortikoiden zu einem rapiden und signifikanten Absinken der Knochendichte kam [195].

Auch im Rahmen der vorliegenden Studie konnte ein Zusammenhang zwischen der im LWS-Bereich bestimmten Knochendichte der doppeltransplantierten Typ-1-Diabetiker und der Einnahme von Glukokortikoiden festgestellt werden.

Es zeigte sich, dass der DPX-T-Wert und der DPX-Z-Wert eines Patienten, der zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung mittels DEXA keine Glukokortikoide einnahm, höher war als zu einem Zeitpunkt, an dem er Glukokortikoide erhielt. Bezüglich des Ca-Hydroxyapatitgehalts konnte allerdings kein Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden nachgewiesen werden.

Im Rahmen mehrerer Studien wurde ermittelt, dass der größte, auf Glukokortikoide zurückzuführende Knochendichteverlust innerhalb der ersten zwölf Monate nach der Transplantation stattfindet [83, 126, 195].

So kam es auch bei dem von Smets et al. beobachteten Patientenkollektiv in den ersten drei Monaten nach der Transplantation unter der Therapie mit Glukokortikoiden (mittlere kumulative Dosis 5,9 g) zu einem Absinken der Knochendichte des LWS-Bereichs um 5,4%. Nach sechs Monaten verlangsamte sich der Knochendichteverlust und betrug nach 12 Monaten insgesamt 9,3%. Danach schien ein gewisses Plateau erreicht worden zu sein, und es wurde kein weiterer Knochendichteverlust beobachtet [195].

Zudem konnte bezüglich der eingenommenen kumulativen Dosis an Glukokortikoiden bzw. der Therapiedauer und der Knochendichte in einigen Studien ein Zusammenhang nachgewiesen werden [83, 184, 217]. Bisher ist jedoch keine konkrete Schwellendosis bekannt, ab der das Osteoporoserisiko beginnt oder sprunghaft ansteigt. So kann es bereits ab einer Dosis von weniger als 5 mg/Tag zu einem Verlust an Knochendichte kommen [164].

Da die genau verabreichte Dosis und die Dauer der Glukokortikoidtherapie anhand der uns vorliegenden Patientendaten nicht lückenlos nachvollziehbar waren, konnten diesbezüglich keine neuen Informationen gewonnen werden.

Im Hinblick auf das Therapieschema mit Glukokortikoiden und die Auswirkungen auf die Knochendichte muss daher wohl weiterhin gelten, dass man sie nur so lange wie unbedingt nötig und in so niedriger Dosierung wie möglich verabreicht.

### **Andere Immunsuppressiva**

Neben den Glukokortikoiden stehen seit einiger Zeit auch weitere Immunsuppressiva -wie z.B. Cyclosporin A, Tacrolimus, Azathioprin und Mycophenolat Mofetil- unter Verdacht einen Einfluss auf die Knochendichte zu haben.

Da auf die Auswirkungen der jeweiligen immunsuppressiven Therapie auf den Knochenstoffwechsel bereits unter Punkt „1.3.3 Immunsuppression und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel“ eingegangen wurde, wird im Folgenden der Einfluss der Medikamente auf den Knochenstoffwechsel vergleichend betrachtet.

Bei der statistischen Auswertung der Daten der vorliegenden Studie zeigte sich, dass der DPX-T-Wert eines Patienten, der zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung nicht mit der Immunsuppressiva-Kombination der Kodierung 3 (= Tacrolimus + MMF), sondern mit einer anderen Kombination behandelt wurde, niedriger war. Am günstigsten schien sich folglich die Therapie mit Tacrolimus und Mycophenolat Mofetil auf die Knochendichte auszuwirken. Interessant ist die Tatsache, dass die beiden Medikamentenkombinationen, die Cyclosporin A enthielten, jeweils zu niedrigeren DPX-T-Werten führten als die Medikamentenkombination der Kodierung 3, bei der anstelle von Cyclosporin A Tacrolimus enthalten war.

Der Unterschied war allerdings nicht signifikant. Auch bezüglich des DPX-Z-Wertes und des Ca-Hydroxyapatitgehaltes zeigte die Einnahme der Immunsuppressiva keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Knochendichtemesswerte.

Dennoch scheint sich in anderen Studien eine immunsuppressive Therapie mit Tacrolimus insgesamt günstiger auf die Entwicklung der Knochendichte auszuwirken als eine Therapie mit Cyclosporin A. So wiesen Spolidoria et al. im Rahmen einer Studie an Ratten nach, dass es infolge eines Therapiewechsels von Cyclosporin A auf Tacrolimus zu einem signifikanten Anstieg des Knochenvolumens und einer Reduktion der Anzahl an Osteoklasten kam [198].

Auch beim Menschen konnte in mehreren Studien beobachtet werden, dass es nach einer Transplantation unter der Therapie mit Tacrolimus zu einer geringeren Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels kam als unter der Therapie mit Cyclosporin A [86, 113, 150, 166].

Monegal et al. führten diese Tatsache bei dem von ihnen beobachteten Kollektiv an lebertransplantierten Patienten jedoch nicht auf die Wechselwirkung von Tacrolimus und dem Knochenstoffwechsel selbst zurück. Vielmehr war ihrer Meinung nach die Ursache in der im Vergleich zu Cyclosporin A höheren immunsuppressiven Potenz von Tacrolimus und der dadurch eingesparten kumulativen Dosis an Glukokortikoiden zu suchen [150]. Auch in der vorliegenden Studie hatte die Einnahme von Glukokortikoiden im Gegensatz zu der Einnahme anderer Immunsuppressiva einen signifikanten Einfluss auf die Knochendichtemesswerte.

Ebenso wiesen Aroldi et al. in einer Studie mit nierentransplantierten Patienten nach, dass sich eine Monotherapie mit Cyclosporin A im Vergleich zu einer Therapie mit Cyclosporin A in Kombination mit Glukokortikoiden bzw. Cyclosporin A zusammen mit Glukokortikoiden und Azathioprin bezüglich der Knochendichteentwicklung am positivsten auswirkte [9].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Einfluss der Therapie mit Cyclosporin A als auch mit Tacrolimus auf den Knochenstoffwechsel bisher noch nicht eindeutig geklärt ist. Es konnte allerdings in mehreren Studien ein negativer Zusammenhang zwischen der Verabreichung dieser Medikamente und der Knochendichte festgestellt werden (Vergleiche Punkt „1.3.3 Immunsuppression und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel“). Jedoch scheint durch die Tatsache, dass der Einsatz dieser Medikamente einen sparsameren Um-

gang mit Glukokortikoiden ermöglicht, auch ein positiver Nebeneffekt bezüglich der Entwicklung der Knochendichte hinzuzukommen [9, 150, 221]. Um die genaue Ursache zu klären, warum sich die Therapie mit Tacrolimus im Vergleich zu der mit Cyclosporin A offensichtlich positiver auf die Knochendichte auszuwirken scheint, bedarf es noch weiterer klinischer Studien.

Da bis dato keine Studienergebnisse vorliegen, die die Entwicklung der Knochendichte eines Patientenkollektivs unter der Therapie mit Azathioprin bzw. Mycophenolat Mofetil im Vergleich darstellen, besteht auch diesbezüglich noch Forschungsbedarf.

Bisherige Studien an Ratten konnten allerdings keinen Knochenmasseverlust infolge einer Therapie mit einem der beiden Medikamente nachweisen (Vergleiche Punkt „1.3.3 Immunsuppression und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel“) [23, 51].

#### 4.3.2 Einfluss der zur medikamentösen Prophylaxe und Therapie der Osteoporose verabreichten Medikamente auf die Knochendichtemesswerte

##### **Kalzium/ Vitamin D**

Obwohl das erhöhte Osteoporose- und Frakturrisiko nach einer Organtransplantation durch die Fortschritte in der Transplantationsmedizin und der damit verbundenen, verbesserten Langzeitüberlebensrate zu einem verbreiteten Problem geworden ist, liegen bezüglich der Therapie und der Prophylaxe einer Post-Transplantations-Osteoporose bei Typ-1-Diabetikern erstaunlicherweise wenige Studienergebnisse vor.

So wurde bisher in nur einer Studie untersucht, ob eine Therapie mit Kalzium und Calcitriol einen Knochendichteverlust nach einer Transplantation bei Diabetikern verhindern kann. Im Rahmen dieser prospektiven, randomisierten Studie von Josephson et al. wurde einem Kollektiv von 38 Nicht-Diabetikern und 26 Diabetikern ab dem Zeitpunkt der Nieren- bzw. der Pankreas- und Nierentransplantation entweder Kalzium (1g/Tag) zusammen mit einem Placebo (nur den Nicht-Diabetikern), Kalzium (1g/Tag) in Kombination mit Calcitriol (0,25µg/Tag; bei ausbleibender Hyperkalzämie 1µg/Tag) oder eine Placebokombination verabreicht. Ein Jahr nach Beginn der Therapie konnte bei den Patienten, die eine Placebokombination erhielten, eine Abnahme der Knochendichte von jeweils 2% im LWS-Bereich und am distalen Radius sowie eine Zunahme der Knochendichte des Femurhalses von 1,3% beobachtet werden. Nahmen die Patienten Kalzium zusammen mit Calcitriol ein, so betrug die Abnahme der Knochendichte im Gegensatz dazu im LWS-Bereich nur 0,1%. Am distalen Radius und am Femurhals konnte sogar eine Zunahme der Knochendichte von 2,9% und 4,8% beobachtet werden. Unter der Therapie mit Kalzium in der Kombination mit einem Placebo konnte bei den Nicht-Diabetikern jedoch kein eindeutiger positiver Effekt im Hinblick auf die Knochendichte nachgewiesen werden [113]. Jedoch wurden bei dieser Studie die Ergebnisse nicht

nach Diabetikern bzw. Nicht-Diabetikern und nach nierentransplantierten bzw. doppeltransplantierten Patienten aufgeschlüsselt dargestellt. Außerdem geht aus den Angaben nicht hervor, ob es sich bei den diabetischen Patienten um Typ-1- oder Typ-2-Diabetiker handelte. Einige weitere Studien an nieren-, herz-, und lungentransplantierten Patienten lassen ebenfalls einen positiven Einfluss einer Therapie mit Kalzium und Calcitriol auf die Knochendichte erkennen [40, 180, 202, 213]. Dabei scheint dem Calcitriol eine bedeutende Rolle zuzukommen. So fanden Stempfle et al. in einer Studie mit herztransplantierten Patienten heraus, dass es unter einer zwölfmonatigen Therapie mit Kalzium (1g/Tag) und Calcitriol (0,25 µg/Tag) zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im LWS-Bereich kam. Erhielten die Patienten jedoch nur Kalzium (1g/Tag), so konnte lediglich ein positiver Trend und kein signifikanter Anstieg der Knochendichte festgestellt werden [202]. Denselben therapeutischen Effekt beobachteten Sambrook et al. bei einem Kollektiv an lungen- bzw. herztransplantierten Patienten [180].

Auch in vorliegender Studie zeigte sich, dass eine Therapie mit Vitamin D einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hatte. Erhielt ein Patient des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung kein Vitamin D, so waren der DPX-T- und der DPX-Z-Wert signifikant niedriger als zu einem Zeitpunkt, an dem er Vitamin D verabreicht bekam. Die Einnahme von Kalzium stand hingegen in keinem Zusammenhang mit den mittels DEXA erhobenen Knochendichtemesswerten.

Auf die Knochendichte des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ hatte im Gegensatz dazu die Therapie mit Kalzium einen positiven Einfluss. Es zeigte sich, dass ein Patient, der zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung kein Kalzium einnahm, eine signifikant niedrigere Knochendichte hatte, als zu einem Zeitpunkt, an dem er Kalzium erhielt. Die Substitution von Vitamin D hatte bei diesem Patientenkollektiv jedoch keinen Einfluss auf die Knochendichtemesswerte.

Weshalb sich bei dem Patientenkollektiv „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ die Substitution von Vitamin D und bei dem Patientenkollektiv „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ die Verabreichung von Kalzium positiv auf die Knochendichte auswirkte, kann anhand der vorliegenden Daten nicht geklärt werden. Es ist zu beachten, dass bei der Datenauswertung nur die Einnahme der jeweiligen Medikamente bzw. die „Nicht“-Einnahme berücksichtigt wurde. Es lagen jedoch keine Informationen bezüglich der Dosierung der Medikamente vor. Diese Tatsache schränkt die Aussagekraft ein.

Die Substitution von Kalzium und/oder Vitamin D scheint jedoch eine wichtige Rolle in der Prophylaxe und der Therapie der Posttransplantations-Osteoporose zu spielen.

Um herauszufinden, von welchem Therapieschema –Kalzium und/oder Vitamin D- doppelt-transplantierte Typ-1-Diabetiker bezüglich der Knochendichteentwicklung nach der Transplantation am meisten profitieren und in welcher Dosierung die Medikamente verabreicht werden müssen, bedarf es allerdings noch weiterer prospektiver randomisierter Studien.

### **Bisphosphonate**

Der Einfluss einer Therapie mit Bisphosphonaten auf die Knochendichtemesswerte konnte im Rahmen der vorliegenden Studie nicht überprüft werden, da nur ein Patient des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ und keiner der Patienten des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“ Bisphosphonate zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung erhielt. Somit wurde diese unabhängige Variable bei der statistischen Auswertung nicht weiter berücksichtigt.

Über den Einsatz von Bisphosphonaten bei doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern gibt es bisher noch keine Veröffentlichungen.

Allgemein konnte aber anhand von Studien an herztransplantierten Patienten gezeigt werden, dass die Therapie mit Bisphosphonaten einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat und einer Therapie mit Kalzium und Calcitriol sogar überlegen scheint [14, 52, 123, 190]. Wie bereits unter Punkt „1.1.4 Prophylaxe und Therapie der Osteoporose bei Typ-1-Diabetikern mit Nieren- bzw. Pankreas- und Nierentransplantation“ erwähnt, wird auch bei Diabetikern und Patienten mit Zustand nach simultaner Pankreas-Nierentransplantation nach den K/DOQI Guidelines eine Therapie mit Bisphosphonaten empfohlen [8].

## **4.4 Statistische Datenanalyse**

Im Rahmen longitudinaler Studien werden die Daten wiederholt an derselben Stichprobe (Personengruppe, Population etc.) erhoben. Sie haben zum Ziel, Daten zu der Entwicklung einer Variablen über die Zeit zu untersuchen. Insbesondere dienen sie dazu, Langzeiteffekte einer Therapie oder Intervention zu überprüfen, und stellen ein wichtiges Verfahren in der Medizin, der Epidemiologie und den Sozialwissenschaften dar [54, 220].

Auch bei vorliegender Studie handelt es sich um ein longitudinales Studiendesign. Es wurde ein zeitlicher Trend der Knochendichte im Verlauf nach einer simultanen Pankreas-Nierentransplantation analysiert und der Einfluss verschiedener, unabhängiger Variablen kontrolliert.

Ein longitudinales Studiendesign bietet einige Vorteile, wie z.B. eine höhere statistische „Power“. Dies bedeutet, dass trotz einer relativ kleinen Stichprobe verhältnismäßig viele Beobachtungen für die Datenauswertung zur Verfügung stehen [227]. So konnte auch in vorlie-

gender Studie durch den longitudinalen Studienansatz trotz einer relativ geringen Anzahl an Patienten eine adäquate Menge an Beobachtungen erreicht werden.

Jedoch erschwert ein longitudinales Studiendesign die Datenanalyse mit traditionellen statistischen Verfahren - wie z.B. mit einem einfachen linearen Regressionsmodell. Bei der Datenauswertung mittels dieses Modells wird eine Unabhängigkeit der Beobachtungen vorausgesetzt [26, 54]. Stammen - wie bei der vorliegenden Studie - mehrere Beobachtungen von einem Individuum, liegt eine Abhängigkeit zwischen diesen Beobachtungen vor [159]. Erfolgt die Datenauswertung dennoch anhand eines einfachen linearen Regressionsmodells, kann dies zu verzerrten Signifikanzaussagen und somit zu falschen Schlussfolgerungen führen [26, 54].

Auch eine ANOVA (engl. = analysis of variance) mit Messwiederholungen erweist sich als ungeeignet für die Datenanalyse der durch das Studiendesign bedingten, vorliegenden Datenstruktur. Sie ist zwar für die Datenanalyse longitudinaler Studien geeignet, allerdings sollten bei einer Datenanalyse mittels einer ANOVA mit Messwiederholungen von jeder Person gleich viele Beobachtungen vorliegen. Ist dies nicht der Fall, wird die betroffene Person von der Analyse ausgeschlossen. Dies hätte bei vorliegender Studie, aufgrund der sehr variablen Anzahl an Beobachtungen pro Person, eine drastische Reduktion des Stichprobenumfangs nach sich gezogen. Durch die Verringerung des Stichprobenumfangs werden jedoch signifikante Ergebnisse unwahrscheinlicher. Des Weiteren wird bei der Varianzanalyse mit Messwiederholung vorausgesetzt, dass die Beobachtungen in äquidistanten Zeitabständen erhoben werden. Zudem ist die Zeit nicht als Kovariate sondern als Faktor kodiert. Da die zeitlichen Abstände der Untersuchungen in dieser Studie stark schwankten, war es jedoch wünschenswert die Zeit stetig in die Analyse mit einfließen zu lassen [20].

Daher war es notwendig, ein alternatives statistisches Verfahren für die Datenanalyse der vorliegenden Studie zu verwenden.

In den letzten Jahren sind verschiedene statistische Modellvarianten wie z.B. Generalized Estimating Equations (= GEEs) und Gemischte Modelle entwickelt worden, die es erlauben, Daten aus longitudinalen Studien zu analysieren und zusätzlich eine hohe Flexibilität im Hinblick auf die Datenstruktur besitzen [26, 54, 66, 72]. Während GEE's dazu geeignet sind, generalisierbare Aussagen über eine Population zu machen, dienen gemischte Modelle dazu, individuelle Verläufe zu untersuchen [68, 102].

Aufgrund der geringen Stichprobengrösse und der zeitlichen sowie der zahlenmässigen Varianz der Beobachtungen wurden die Daten der vorliegenden Studie mit Hilfe eines linearen gemischten Modells mit zufälligen Effekten (= linear mixed effects models) analysiert [68]. Dieses Modell bezieht neben festen Populationseffekten zusätzlich individuenspezifische zufällige Effekte mit ein. Erstere werden als „fixed effects“, letztere als „random effects“ be-

zeichnet. Das Wort „mixed“ beinhaltet die Tatsache, dass das Modell sowohl „fixed“ als auch „random effects“ berücksichtigt [62, 171].

Ein großer Vorteil dieses Modells besteht darin, dass es eine variable Anzahl an Beobachtungen pro Individuum mit variierenden Zeitabständen zwischen den einzelnen Beobachtungen zulässt. Zudem war es möglich, Veränderungen innerhalb eines Individuums über die Zeit oder unter verschiedenen Bedingungen zu beobachten. Dabei hatte jede Person gleichzeitig eine Kontrollfunktion für sich selber und für die übrigen Studienteilnehmer, so dass nicht zwingend eine Kontrollgruppe benötigt wurde. Linear mixed effects models sind folglich besonders nützlich, wenn - wie in der vorliegenden Studie - Schlussfolgerungen bezüglich individueller Unterschiede gemacht werden sollen. Jedoch hat die Datenauswertung mit einem derartigen Modell auch Nachteile. So ist z.B. der absolute Vergleich von zwei Personen, die nicht das gleiche individuelle Niveau (= Achsenabschnitt) aufweisen, schwierig. Allerdings bleibt die Interpretation innerhalb einer Person oder der Vergleich von zwei Personen mit dem selben individuellen Niveau unproblematisch [68].

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass moderne statistische Modelle – wie z.B. linear mixed effects models und GEE's - eine wichtige Methode für die Datenauswertung longitudinaler Studien darstellen [26, 54, 72, 89, 140, 191, 228]. Dennoch ist bei vorliegender Studie aufgrund des retrospektiven Designs und der im Verhältnis zu den untersuchten Variablen nur geringen Stichprobengröße bei der Interpretation der Ergebnisse der Datenanalyse die nötige Vorsicht geboten (siehe Punkt „4.5 Ausblick“).

#### 4.5 Ausblick

Aufgrund des retrospektiven Designs ist die vorliegende Studie gewissen Limitierungen unterworfen. So standen z.B. keine aktuellen Informationen über die Lebensgewohnheiten, die Ernährung, die Mobilität etc. zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung zur Verfügung.

Dennoch konnten anhand der Datenauswertung einige Faktoren identifiziert werden, die in einem engen Zusammenhang mit dem Verlauf der Knochendichtemesswerte bei doppelt-transplantierten Typ-1-Diabetikern nach der Transplantation zu stehen scheinen.

In vorliegender Studie zeigte sich, dass vor allem die Einnahme von Glukokortikoiden einen negativen Einfluss auf die Knochendichtemesswerte hatte, so dass im Hinblick auf die Knochendichte ein möglichst frühzeitiges Absetzen dieser Medikamente angestrebt werden sollte.

Besonders positiv wirkte sich hingegen eine Therapie mit Kalzium und/oder Vitamin D auf die Knochendichtemesswerte aus. Daher sollte bereits möglichst frühzeitig eine Substitution mit diesen Medikamenten bei Risikopatienten erfolgen. Von Bedeutung für den klinischen Alltag ist zudem die Tatsache, dass das Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-

Bereich in hohem Maße zu falsch positiven Knochendichtemesswerten führte. Dies sollte bei der Interpretation der Messwerte unbedingt berücksichtigt bzw. notfalls auf alternative Messmethoden ausgewichen werden.

Es bleiben jedoch weiterhin viele Fragen bezüglich der Knochendichte und ihren Einflussfaktoren bei doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern unbeantwortet. Daher gilt es, diese anhand von prospektiven Studien zu klären und die bisher zu dieser Thematik gewonnenen Informationen zu überprüfen.

## 5. Zusammenfassung

Das erhöhte Osteoporose- und Frakturrisiko nach einer Organtransplantation ist durch die Fortschritte in der Transplantationsmedizin und der damit verbundenen verbesserten Langzeitüberlebensrate zu einem verbreiteten Problem geworden.

Als besondere Risikogruppe werden Typ-1-Diabetiker angesehen, da sie meist infolge ihrer Grunderkrankung und den daraus resultierenden Folgeerkrankungen bereits vor der Transplantation eine erniedrigte Knochendichte aufweisen.

Bisher liegen jedoch nur wenige Studien bezüglich der longitudinalen Entwicklung der Knochendichte bei Typ-1-Diabetikern mit Zustand nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation vor.

Ziel dieser retrospektiven Studie war es daher, die Knochendichtemesswerte von Typ-1-Diabetikern nach simultaner Pankreas- und Nierentransplantation bzw. nach alleiniger Nierentransplantation im longitudinalen Verlauf zu analysieren.

Zusätzlich sollte der Einfluss der medikamentösen Therapie sowie verschiedener Basisinformationen wie z.B. Alter, Geschlecht etc. auf die Knochendichtemesswerte überprüft und untersucht werden, ob sich anhand von bestimmten Laborparametern Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte der Patienten ziehen lassen.

Als Datenquelle dienten die Patientenakten der Diabetes-Ambulanz der Medizinischen Klinik Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich von März 1993 bis einschließlich April 2005. Die Knochendichte wurde mittels DEXA und/oder QCT gemessen.

Das Patientenkollektiv der nierentransplantierten Personen war zu klein, um eine statistisch repräsentative Auswertung vorzunehmen, so dass nur die Daten der 88 pankreas- und nierentransplantierten Typ-1-Diabetiker in die Studie aufgenommen wurden. Da die Knochendichte im longitudinalen Verlauf untersucht werden sollte, wurden nur die Patienten bei der Datenauswertung berücksichtigt, bei denen mindestens zwei Knochendichtemessungen mittels DEXA bzw. QCT vorlagen.

Die zeitgleich mit der Knochendichtemessung bestimmten Laborparameter Kalzium, 25-OH-Vitamin D<sub>3</sub>, iPTH und ALP zusammen mit der  $\gamma$ GT wurden zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels und der endokrinologischen Funktion herangezogen. Als Indikator für die Transplantatfunktion dienten der Serum-Kreatinin-Spiegel und der HbA<sub>1c</sub>-Wert. Die Immunsuppression mit Glukokortikoiden, Cyclosporin A, Tacrolimus, Azathioprin und MMF sowie die medikamentöse Osteoporosetherapie bzw. -prophylaxe mit Kalzium, Vitamin D und Bisphosphonaten wurde dokumentiert.

Des Weiteren wurden die Diabetesdauer bzw. die Behandlungsdauer an der Dialyse vor der Transplantation, das Alter, das Geschlecht und degenerative Veränderungen im LWS-Bereich bei der Datenauswertung berücksichtigt.

Zusätzlich wurde der zeitliche Abstand zwischen der Transplantation und der Knochendichtemessung notiert, um einen eventuellen zeitlichen Trend der Knochendichtemesswerte im longitudinalen Verlauf zu erfassen.

Anhand der vorliegenden Studie konnte gezeigt werden, dass sich die Knochendichte der doppeltransplantierten Typ-1-Diabetiker im zeitlichen Verlauf nach der Transplantation mehrheitlich als stabil erwies. Diese Beobachtung lässt sich möglicherweise auf die postoperative Konsolidierung der endokrinologischen Störungen, die in den letzten Jahren verbesserte immunsuppressive Therapie und die im Rahmen der Kontrolluntersuchungen frühzeitige Substitution von Kalzium und/oder Vitamin D zurückführen.

Bezüglich der medikamentösen Therapie war vor allem ein negativer Einfluß der Einnahme von Glukokortikoiden auf die Knochendichtemesswerte zu beobachten. So hatte ein Patient, der zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung Glukokortikoide erhielt, signifikant niedrigere Knochendichtemesswerte als zu einem Zeitpunkt, an dem er diese nicht einnahm. Die Verabreichung anderer Immunsuppressiva hatte hingegen keinen Einfluß auf die Knochendichtemesswerte. Ein positiver Zusammenhang konnte zwischen der Therapie mit Kalzium und/oder Vitamin D und den Knochendichtemesswerten gezeigt werden. Die Knochendichtemesswerte eines Patienten, der Kalzium oder Vitamin D einnahm, waren signifikant höher als zu einem Zeitpunkt, an dem er keines der beiden Medikamente verabreicht bekam. Da die Anzahl der Patienten, die mit Bisphosphonaten behandelt wurden, zu gering war, konnte der therapeutische Effekt dieser Medikamente nicht überprüft werden.

Anhand der Laborparameter liessen sich in vorliegender Studie nur bedingt Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte ziehen. Zwischen dem Serum-Kalzium-Wert und den Knochendichtemesswerten konnte zwar ein Zusammenhang beobachtet werden, jedoch ist der Kalziumstoffwechsel komplex, so dass im Rahmen der Studie nicht geklärt werden konnte, warum die Knochendichtemesswerte mit zunehmendem Serum-Kalziumspiegel statistisch signifikant abnahmen. Eine mögliche Hypothese wäre, dass ein höherer Serum-Kalzium-Wert einen vermehrten Knochenabbau z.B. infolge eines persistierenden sekundären Hyperparathyreoidismus widerspiegelte und daher mit niedrigeren Knochendichtemesswerten assoziiert war. Zusätzlich war bei einigen der Patienten ein Zusammenhang zwischen dem Serum-Kreatinin-Wert und der Knochendichte zu erkennen. Es zeigte sich, dass die Knochendichtemesswerte dieser Patienten mit zunehmendem Kreatinin-Wert statistisch signifikant abnahmen. Die weiteren Laborparameter liessen keine Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte zu.

Im Hinblick auf die verschiedenen Basisinformationen war zu erkennen, dass die weiblichen Patienten statistisch signifikant höhere Knochendichtemesswerte als die männlichen aufwiesen. Der Einfluss des Alters auf die Knochendichtemesswerte war uneinheitlich. So konnte bei einigen der Patienten eine mit zunehmendem Alter abnehmende Knochendichte ermittelt werden, wohingegen bei anderen Patienten das Alter keinen Einfluss auf die Knochendichtemesswerte zu haben schien.

Des Weiteren zeigte sich, dass sowohl der DPX-T- als auch der DPX-Z-Wert eines Patienten ab dem Zeitpunkt des Auftretens von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich statistisch signifikant höher war als zu einem Zeitpunkt, an dem noch keine derartigen Veränderungen bestanden.

Folglich führte das Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich zu falsch positiven Knochendichtemesswerten, was im klinischen Alltag berücksichtigt werden muss.

Anhand der Diabetes- und der Dialyседauer liessen sich keine Rückschlüsse auf die Knochendichtemesswerte ziehen.

Durch die vorliegende Studie konnten einige Faktoren identifiziert werden, die in Zusammenhang mit den Knochendichtemesswerten bei doppeltransplantierten Typ-1-Diabetikern stehen. Da die Studie aufgrund ihres retrospektiven Designs gewissen Limitierungen unterworfen war, sollte der Einfluss dieser Faktoren mittels prospektiver Studien überprüft werden.

## 6. Quellenangaben

### 6.1 Literaturverzeichnis

1. Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ (1994) Function of osteocytes in bone. *J Cell Biochem* 55:287-299
2. Abendroth D, Landgraf R, Pfeiffer M, Reiningger J, Seidel D, Land W (1994) Long-term follow-up of lipid metabolism and rheologic properties after successful pancreas and kidney transplantation. *Transpl Int* 7 Suppl 1:S417-419
3. Abendroth D, Schmand J, Landgraf R, Illner WD, Land W (1991) Diabetic microangiopathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic patients after successful pancreatic and kidney or solitary kidney transplantation. *Diabetologia* 34 Suppl 1:S131-134
4. Ahn HJ, Kim HJ, Kim YS, Kim MS, Huh KH, Kim JH, Lee JH, Jeon KO, Kim SI (2006) Risk factors for changes in bone mineral density and the effect of antiosteoporosis management after renal transplantation. *Transplant Proc* 38:2074-2076
5. Allen RD, Al-Harbi IS, Morris JG, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Nankivell BJ (1997) Diabetic neuropathy after pancreas transplantation: determinants of recovery. *Transplantation* 63:830-838
6. Almond MK, Kwan JT, Evans K, Cunningham J (1994) Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 66:52-57
7. Anonymous (1993) Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94:646-650
8. Anonymous (2002) European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.8. Bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 17 Suppl 4:43-48
9. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, Cesana B, Cocucci C, Ponticelli C (1997) Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 63:380-386
10. Austenat E, Semmler S (2003) Diabetes mellitus. In: Dietel M., Dudenhausen J, Suttrop N (eds) *Harrissons Innere Medizin 2-Dt. Ausgabe der 15. Aufl./in Zusammenarbeit mit der Charité. NABW Wiss.-Verl., Berlin*, p 2307-2337
11. Auwerx J, Dequeker J, Bouillon R, Geusens P, Nijs J (1988) Mineral metabolism and bone mass at peripheral and axial skeleton in diabetes mellitus. *Diabetes* 37:8-12
12. Bagni B, Gilli P, Cavallini A, Bagni I, Marzola MC, Orzincolo C, Wahner HW (1994) Continuing loss of vertebral mineral density in renal transplant recipients. *Eur J Nucl Med* 21:108-112

13. Bartl R, Bartl C, Mutschler W (2003) Diagnostik und Therapie der Osteoporose Strategie für eine effiziente Prävention von Folgefrakturen. *Unfallchirurg* 106:526-541
14. Bianda T, Linka A, Junga G, Brunner H, Steinert H, Kiowski W, Schmid C (2000) Prevention of osteoporosis in heart transplant recipients: a comparison of calcitriol with calcitonin and pamidronate. *Calcif Tissue Int* 67:116-121
15. Biesenbach G, Konigsrainer A, Gross C, Margreiter R (2005) Progression of macrovascular diseases is reduced in type 1 diabetic patients after more than 5 years successful combined pancreas-kidney transplantation in comparison to kidney transplantation alone. *Transpl Int* 18:1054-1060
16. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A, Bosmuller C, Janko O, Brucke P, Gross C, Zazgornik J (2000) Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia* 43:231-234
17. Boden G, Chen X, DeSantis R, Kolaczynski J, Morris M (1993) Evidence that suppression of insulin secretion by insulin itself is neurally mediated. *Metabolism* 42: 786-789
18. Boiskin I, Epstein S, Ismail F, Thomas SB, Raja R (1989) Serum osteocalcin and bone mineral metabolism following successful renal transplantation. *Clin Nephrol* 31:316-322
19. Bonde M, Qvist P, Fledelius C, Riis BJ, Christiansen C (1994) Immunoassay for quantifying type I collagen degradation products in urine evaluated. *Clin Chem* 40:2022-2025
20. Bortz J (2005) Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler. Springer-Verlag, Heidelberg
21. Bowman AR, Sass DA, Dissanayake IR, Ma YF, Liang H, Yuan Z, Jee WS, Epstein S (1997) The role of testosterone in cyclosporine-induced osteopenia. *J Bone Miner Res* 12:607-615
22. Brandenburg VM, Politt D, Ketteler M, Fassbender WJ, Heussen N, Westenfeld R, Freuding T, Floege J, Ittel TH (2004) Early rapid loss followed by long-term consolidation characterizes the development of lumbar bone mineral density after kidney transplantation. *Transplantation* 77:1566-1571
23. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, Romero DF, Epstein S (1995) Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 10:132-138
24. Buchinsky FJ, Ma Y, Mann GN, Rucinski B, Bryer HP, Romero DF, Jee WS, Epstein S (1996) T-lymphocytes play a critical role in the development of cyclosporin A-induced osteopenia. *Endocrinology* 137:2278-2285

25. Budde K (2003) Chronische Niereninsuffizienz. In: Dietel M., Dudenhausen J, Suttorp N (eds) Einführung in den Knochen- und Mineralstoffwechsel, in *Harrissons Innere Medizin 2-Dt.* Ausgabe der 15. Aufl./in Zusammenarbeit mit der Charité. NABW Wiss.-Verl., Berlin, p 1704-1715
26. Burton P, Gurrin L, Sly P (1998) Tutorial in biostatistics. Extending the simple linear regression model to account for correlated responses: an introduction to generalized estimating equations and multi-level mixed modelling. *Statistics in Medicine* 17:1261
27. Canalis E (1996) Clinical review 83: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 3441-3447
28. Canalis E (1998) Inhibitory actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insulin-like growth factor I to blame? *Endocrinology* 139:3041-3042
29. Carnevale V, Romagnoli E, D'Erasmus E (2004) Skeletal involvement in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev* 20:196-204
30. Cashion AK, Hathaway DK, Milstead EJ, Reed L, Gaber AO (1999) Changes in patterns of 24-hr heart rate variability after kidney and kidney-pancreas transplant. *Transplantation* 68:1846-1850
31. Centrella M, McCarthy TL, Canalis E (1987) Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 262:2869-2874
32. Chan TM, Pun KK, Cheng IK (1992) Total and regional bone densities in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 7:835-839
33. Cheung AT, Cox KL, Ahlfors CE, Bry WI (1993) Reversal of microangiopathy in long-term diabetic patients after successful simultaneous pancreas-kidney transplants. *Transplant Proc* 25:1310-1313
34. Chiu MY, Sprague SM, Bruce DS, Woodle ES, Thistlethwaite JR, Jr., Josephson MA (1998) Analysis of fracture prevalence in kidney-pancreas allograft recipients. *J Am Soc Nephrol* 9:677-683
35. Chow VC, Pai RP, Chapman JR, O'Connell PJ, Allen RD, Mitchell P, Nankivell BJ (1999) Diabetic retinopathy after combined kidney-pancreas transplantation. *Clin Transplant* 13:356-362
36. Chowdhury MH, Shen V, Dempster DW (1991) Effects of cyclosporine A on chick osteoclasts in vitro. *Calcif Tissue Int* 49:275-279
37. Christenson RH (1997) Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem* 30:573-593
38. Cordell HJ, Todd JA (1995) Multifactorial inheritance in type 1 diabetes. *Trends Genet* 11:499-504

39. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, Liang XG, Ma Y, Jee WS, Epstein S (1994) The deleterious effects of long-term cyclosporine A, cyclosporine G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 57:1231-1237
40. De Sevaux RG, Hoitsma AJ, Corstens FH, Wetzels JF (2002) Treatment with vitamin D and calcium reduces bone loss after renal transplantation: a randomized study. *J Am Soc Nephrol* 13:1608-1614
41. Del Rio L, Pons F, Huguet M, Setoain FJ, Setoain J (1995) Anteroposterior versus lateral bone mineral density of spine assessed by dual X-ray absorptiometry. *Eur J Nucl Med* 22:407-412
42. Delany AM, Canalis E (1995) Transcriptional repression of insulin-like growth factor I by glucocorticoids in rat bone cells. *Endocrinology* 136:4776-4781
43. Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J (2000) The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis Int* 11 Suppl 6:S2-17
44. Deutzmann R., Bruckner-Tuderman L, Bruckner P (2003) Binde- und Stützgewebe. In: Löffler G., Petrides PE (eds) *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer-Verlag, Berlin, p 753-787
45. Diem P, Abid M, Redmon JB, Sutherland DE, Robertson RP (1990) Systemic venous drainage of pancreas allografts as independent cause of hyperinsulinemia in type I diabetic recipients. *Diabetes* 39:534-540
46. Dieterle C, Brendel M.D., Seissler J., Eckhard M., Bretzel R.G., R. L (2006) Therapie des Diabetes mellitus - Pankreastransplantation, Inselzell-, Stammzell- und Gentherapie. *Internist* 47:489-501
47. Dieterle C, Brendel MD, Seissler J, Eckhard M, Bretzel RG, Landgraf R (2006) [Therapy of diabetes mellitus. Pancreas transplantation, islet transplantation, stem cell and gene therapy]. *Internist (Berl)* 47:489-496, 498-501
48. Dieterle CD, Arbogast H, Illner WD, Schmauss S, Landgraf R (2007) Metabolic follow-up after long-term pancreas graft survival. *Eur J Endocrinol* 156:603-610
49. Dieterle CD, Schmauss S, Arbogast H, Domsch C, Huber RM, Landgraf R (2007) Pulmonary function in patients with type 1 diabetes before and after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Transplantation* 83:566-569
50. Dinh T, Veves A (2005) Microcirculation of the diabetic foot. *Curr Pharm Des* 11:2301-2309
51. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS, Epstein S (1998) Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 65:275-278

52. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, Ziegler R, Leidig-Bruckner G (2003) Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. *Osteoporosis Int* 14:82-89
53. Doerr P, Pirke KM (1976) Cortisol-induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. *J Clin Endocrinol Metab* 43:622-629
54. Dunlop D (1994) Regression for longitudinal Data: a bridge from least square regression. *The American Statistician* 48:299
55. Dunn WL, Kan SH, Wahner HW (1987) Errors in longitudinal measurements of bone mineral: effect of source strength in single and dual photon absorptiometry. *J Nucl Med* 28:1751-1757
56. Durieux S, Mercadal L, Orcel P, Dao H, Rioux C, Bernard M, Rozenberg S, Barrou B, Bourgeois P, Deray G, Bagnis CI (2002) Bone mineral density and fracture prevalence in long-term kidney graft recipients. *Transplantation* 74:496-500
57. DVO DDwGfO (2006) DVO-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. [http:// www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org):28-32
58. Eberl N, Piehlmeier W, Dachauer S, König A, Land W, Landgraf R (2005) Blood flow in the skin of type 1 diabetic patients before and after combined pancreas/kidney transplantation. *Diabetes Metab Res Rev* 21:525-532
59. Elliott MD, Kapoor A, Parker MA, Kaufman DB, Bonow RO, Gheorghide M (2001) Improvement in hypertension in patients with diabetes mellitus after kidney/pancreas transplantation. *Circulation* 104:563-569
60. Engelke K (2002) Quantitative Computertomographie. *J. Miner. Stoffwechs.* 9:22-31
61. Ersoy FF, Passadakis SP, Tam P, Memmos ED, Katopodis PK, Ozener C, Akcicek F, Camsari T, Ates K, Ataman R, Vlachoannis JG, Dombros AN, Utas C, Akpolat T, Bozfakioglu S, Wu G, Karayaylali I, Arinsoy T, Stathakis PC, Yavuz M, Tsakiris JD, Dimitriades CA, Yilmaz ME, Gultekin M, Karayalcin B, Yardimsever M, Oreopoulos DG (2006) Bone mineral density and its correlation with clinical and laboratory factors in chronic peritoneal dialysis patients. *J Bone Miner Metab* 24:79-86
62. Fahrmeir L, Kneib T, Lang S (2007) *Regression: Modelle, Methoden und Anwendungen*. Springer, Berlin
63. Felsenberg D, Gowin W (1999) Knochendichtemessung mit Zwei-Spektren-Methoden. *Radiologe* 39:186-193
64. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarron M, Blanco-Jerez L (2006) Physiological bases of bone regeneration I. Histology and physiology of bone tissue. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E47-51

65. Fernandez-Tresguerres-Hernandez-Gil I, Alobera-Gracia MA, del-Canto-Pingarron M, Blanco-Jerez L (2006) Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:E151-157
66. Fieuws S, Verbeke G, Molenberghs G (2007) Random-effects models multivariate repeated measures. *Stat Methods Med Res* 16:387
67. Fioretto P, Steffes MW, Sutherland DE, Goetz FC, Mauer M (1998) Reversal of lesions of diabetic nephropathy after pancreas transplantation. *N Engl J Med* 339:69-75
68. Fitzmaurice GM, Laird NM, Ware J (2004) *Applied longitudinal analysis*. Wiley, New York
69. Foger B, Konigsrainer A, Palos G, Ritsch A, Trobinger G, Menzel HJ, Lechleitner M, Doblinger A, König P, Utermann G, Margreiter R, Patsch JR (1996) Effects of pancreas transplantation on distribution and composition of plasma lipoproteins. *Metabolism* 45:856-861
70. Freise CE, Narumi S, Stock PG, Melzer JS (1999) Simultaneous pancreas-kidney transplantation: an overview of indications, complications, and outcomes. *West J Med* 170:11-18
71. Fujimoto D, Moriguchi T, Ishida T, Hayashi H (1978) The structure of pyridinoline, a collagen crosslink. *Biochem Biophys Res Commun* 84:52-57
72. Funatogawa I, Funatogawa T, Ohashi Y (2007) An autoregressive linear mixed effects model for the analysis of longitudinal data which show profiles approaching asymptotes. *Stat Med* 26:2113-2130
73. Gabay C, Ruedin P, Slosman D, Bonjour JP, Leski M, Rizzoli R (1993) Bone mineral density in patients with end-stage renal failure. *Am J Nephrol* 13:115-123
74. Garnero P, Delmas PD (1993) Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease. *J Clin Endocrinol Metab* 77:1046-1053
75. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini M, Aragona M, Boggi U, Vistoli F, Rizzo G, Del Prato S, Mosca F, Marchetti P (2005) Effects of pancreas-kidney transplantation on diabetic retinopathy. *Transpl Int* 18:619-622
76. Giannarelli R, Coppelli A, Sartini MS, Del Chiaro M, Vistoli F, Rizzo G, Barsotti M, Del Prato S, Mosca F, Boggi U, Marchetti P (2006) Pancreas transplant alone has beneficial effects on retinopathy in type 1 diabetic patients. *Diabetologia* 49:2977-2982
77. Goodwin PN (1987) Methodologies for the measurement of bone density and their precision and accuracy. *Semin Nucl Med* 17:293-304
78. Götte S, Dittmar K (2001) Epidemiologie und Kosten der Osteoporose. *Orthopäde* 30:402-404

79. Grampp S, Steiner E (1998) Osteoporose-die Sicht des Radiologen. *J Miner Stoffwechs* 5:26-31
80. Green S, Anstiss CL, Fishman WH (1971) Automated differential isoenzyme analysis. II. The fractionation of serum alkaline phosphatases into "liver", "intestinal" and "other" components. *Enzymologia* 41:9-26
81. Greenman RL, Panasyuk S, Wang X, Lyons TE, Dinh T, Longoria L, Giurini JM, Freeman J, Khaodhiar L, Veves A (2005) Early changes in the skin microcirculation and muscle metabolism of the diabetic foot. *Lancet* 366:1711-1717
82. Grotz WH, Munding FA, Gugel B, Exner VM, Kirste G, Schollmeyer PJ (1995) Bone mineral density after kidney transplantation. A cross-sectional study in 190 graft recipients up to 20 years after transplantation. *Transplantation* 59:982-986
83. Grotz WH, Munding FA, Rasenack J, Speidel L, Olschewski M, Exner VM, Schollmeyer PJ (1995) Bone loss after kidney transplantation: a longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 10:2096-2100
84. Gruessner AC, Sutherland DE (2005) Pancreas transplant outcomes for United States (US) and non-US cases as reported to the United Network for Organ Sharing (UNOS) and the International Pancreas Transplant Registry (IPTR) as of June 2004. *Clin Transplant* 19:433-455
85. Gu G, Nars M, Hentunen TA, Metsikko K, Vaananen HK (2006) Isolated primary osteocytes express functional gap junctions in vitro. *Cell Tissue Res* 323:263-271
86. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE (2004) Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 10:638-647
87. Gunczler P, Lanes R, Paz-Martinez V, Martins R, Esaa S, Colmenares V, Weisinger JR (1998) Decreased lumbar spine bone mass and low bone turnover in children and adolescents with insulin dependent diabetes mellitus followed longitudinally. *J Pediatr Endocrinol Metab* 11:413-419
88. Gunja-Smith Z, Boucek RJ (1981) Collagen cross-linking compounds in human urine. *Biochem J* 197:759-762
89. Gurrin LC, Scurrah KJ, Hazelton ML (2005) Tutorial in biostatistics: spline smoothing with linear mixed models. *Stat Med* 24:3361-3381
90. Hahn TJ, Halstead LR, Baran DT (1981) Effects off short term glucocorticoid administration on intestinal calcium absorption and circulating vitamin D metabolite concentrations in man. *J Clin Endocrinol Metab* 52:111-115
91. Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH (1979) Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64:655-665

92. Halleen JM, Karp M, Viloma S, Laaksonen P, Hellman J, Kakonen SM, Stepan JJ, Holmes S, Vaananen H, Pettersson K (1999) Two-site immunoassays for osteoclastic tartrate-resistant acid phosphatase based on characterization of six monoclonal antibodies. *J Bone Miner Res* 14:464-469
93. Hanson DA, Weis MA, Bollen AM, Maslan SL, Singer FR, Eyre DR (1992) A specific immunoassay for monitoring human bone resorption: quantitation of type I collagen cross-linked N-telopeptides in urine. *J Bone Miner Res* 7:1251-1258
94. Hathaway DK, Abell T, Cardoso S, Hartwig MS, el Gebely S, Gaber AO (1994) Improvement in autonomic and gastric function following pancreas-kidney versus kidney-alone transplantation and the correlation with quality of life. *Transplantation* 57:816-822
95. Hattersley AT, Meeran K, Burrin J, Hill P, Shiner R, Ibbertson HK (1994) The effect of long- and short-term corticosteroids on plasma calcitonin and parathyroid hormone levels. *Calcif Tissue Int* 54:198-202
96. Herold G, et al. (2004) Innere Medizin. Herold G, Köln
97. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S (1999) Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 140:4382-4389
98. Holick MF, Krane SM (2003) Einführung in den Knochen- und Mineralstoffwechsel. In: Dietel M., Dudenhausen J, Suttrop N (eds) *Harrissons Innere Medizin 2-Dt. Ausgabe der 15. Aufl./in Zusammenarbeit mit der Charité. NABW Wiss.-Verl., Berlin*, p 2394-2406
99. Hopt UT, Drognitz O (2000) Pancreas organ transplantation. Short and long-term results in terms of diabetes control. *Langenbecks Arch Surg* 385:379-389
100. Hricik DE, Chareandee C, Knauss TC, Schulak JA (2000) Hypertension after pancreas-kidney transplantation: role of bladder versus enteric pancreatic drainage. *Transplantation* 70:494-496
101. Hsueh AJ, Erickson GF (1978) Glucocorticoid inhibition of FSH-induced estrogen production in cultured rat granulosa cells. *Steroids* 32:639-648
102. Hu FB, Goldberg J, Hedeker D, Flay BR, Pentz MA (1998) Comparison of population-averaged and subject-specific approaches for analyzing repeated binary outcomes. *Am J Epidemiol* 147:694-703
103. Hümpfner A (2005) Knochenmasseverlust bei Typ-1-Diabetikern nach erfolgreicher Pankreas- und Nierentransplantation. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 8:360-371

104. Hümpfner A (2005) Was ist beim urämischen Typ-1-Diabetiker im Vorfeld einer geplanten simultanen Pankreas- und Nierentransplantation osteologisch zu beachten? *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 34:343-354
105. Inaba M, Nagasue K, Okuno S, Ueda M, Kumeda Y, Imanishi Y, Shoji T, Ishimura E, Ohta T, Nakatani T, Kim M, Nishizawa Y (2002) Impaired secretion of parathyroid hormone, but not refractoriness of osteoblast, is a major mechanism of low bone turnover in hemodialyzed patients with diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis* 39: 1261-1269
106. Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Aketa M, Mabuchi M, Seki J, Goto T (2000) Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation* 70:774-779
107. Inzerillo AM, Epstein S (2004) Osteoporosis and diabetes mellitus. *Rev Endocr Metab Disord* 5:261-268
108. Jeffcoate W, Limat J, Nobregat L (2000) The Charcot foot. *Diabet. med.* 17:253-258
109. Johnell O, Kanis J (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 16 Suppl 2:S3-7
110. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA (1995) A longitudinal study of the effect of spinal degenerative disease on bone density in the elderly. *J Rheumatol* 22:932-936
111. Jorneskog G, Ostergren J, Tyden G, Bolinder J, Fagrell B (1990) Does combined kidney and pancreas transplantation reverse functional diabetic microangiopathy? *Transpl Int* 3:167-170
112. Jorneskog G, Tyden G, Bolinder J, Fagrell B (1991) Skin microvascular reactivity in fingers of diabetic patients after combined kidney and pancreas transplantation. *Diabetologia* 34 Suppl 1:S135-137
113. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM (2004) Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 78:1233-1236
114. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD (1991) Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 325:544-550
115. Junqueira LC, Carneiro J., R.O. K (2002) Knochen. In: Gratzl M (ed) *Histologie*. Springer-Verlag, Berlin, p 91-106
116. Kaefer V, Resch K (2005) Antiphlogistika und Immuntherapeutika-Pharmakotherapie der Entzündung und des Immunsystems. In: Aktories K., Füllertermann U, Hofmann FB, Starke K (eds) *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. Elsevier GmbH, Urban & Fischer Verlag, München, p 363-399

117. Kerner W., Brückel J, Böhm BO (2004) Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. In: Scherbaum W.A., Kiess W (eds) Evidenzbasierte-Leitlinien DDG. p 1-11
118. Kimberg DV, Baerg RD, Gershon E, Graudusius RT (1971) Effect of cortisone treatment on the active transport of calcium by the small intestine. *J Clin Invest* 50: 1309-1321
119. Knight RJ, Schanzer H, Guy S, Fishbein T, Burrows L, Miller C (1998) Impact of kidney-pancreas transplantation on the progression of peripheral vascular disease in diabetic patients with end-stage renal disease. *Transplant Proc* 30:1947-1949
120. Koznarova R, Saudek F, Sosna T, Adamec M, Jedinakova T, Boucek P, Bartos V, Lanska V (2000) Beneficial effect of pancreas and kidney transplantation on advanced diabetic retinopathy. *Cell Transplant* 9:903-908
121. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF, Rao DS, Whitehouse FW, Parfitt AM (1995) Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 44:775-782
122. Kreitner K-F (2005) Allgemeine Röntgendiagnostik des kranken Knochens (Osteoporose). In: Bücheler E., Lackner K.-J., Thelen M (eds) Einführung in die Radiologie-Diagnostik und Interventionen. Thieme Georg Verlag, Stuttgart, p 57-62
123. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, Goy JJ, Berguer DG, Thiebaud D, Burckhardt P (2001) Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporosis Int* 12:112-116
124. Krishnan AV, Kiernan MC (2007) Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve* 35:273-290
125. Kusec V, Smalcelj R, Cvijetic S, Rozman B, Skreb F (2000) Determinants of reduced bone mineral density and increased bone turnover after kidney transplantation: cross-sectional study. *Croat Med J* 41:396-400
126. Kwan JT, Almond MK, Evans K, Cunningham J (1992) Changes in total body bone mineral content and regional bone mineral density in renal patients following renal transplantation. *Miner Electrolyte Metab* 18:166-168
127. Kwiatkowski A, Michalak G, Czerwinski J, Wszola M, Nosek R, Ostrowski K, Chmura A, Danielewicz R, Lisik W, Adadynski L, Malkowski P, Fesolowicz S, Bieniasz M, Kasprzyk T, Bernas M, Szczeklik-Kumala K, Glowania A, Durluk M, Walaszewski J, Taton J, Rowinski W (2005) Quality of life after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 37:3558-3559
128. La Rocca E, Fiorina P, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Castoldi R, Bianchi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A (2000) Patient survival and cardiovascular events after kidney-pancreas transplantation: comparison with kidney transplantation alone in uremic IDDM patients. *Cell Transplant* 9:929-932

129. La Rocca E, Fiorina P, di Carlo V, Astorri E, Rossetti C, Lucignani G, Fazio F, Giudici D, Cristallo M, Bianchi G, Pozza G, Secchi A (2001) Cardiovascular outcomes after kidney-pancreas and kidney-alone transplantation. *Kidney Int* 60:1964-1971
130. La Rocca E, Gobbi C, Ciurlino D, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A (1998) Improvement of glucose/insulin metabolism reduces hypertension in insulin-dependent diabetes mellitus recipients of kidney-pancreas transplantation. *Transplantation* 65:390-393
131. Lam KW, Lee P, Li CY, Yam LT (1980) Immunological and biochemical evidence for identity of tartrate-resistant isoenzymes of acid phosphatases from human serum and tissues. *Clin Chem* 26:420-422
132. Landgraf R, Nusser J, Muller W, Landgraf-Leurs MM, Thureau S, Ulbig M, Kampik A, Lachenmayr B, Hillebrand G, Schleibner S, et al. (1989) Fate of late complications in type I diabetic patients after successful pancreas-kidney transplantation. *Diabetes* 38 Suppl 1:33-37
133. Larsen JL (2004) Pancreas transplantation: indications and consequences. *Endocr Rev* 25:919-946
134. Larsen JL, Larson CE, Hirst K, Miller SA, Ozaki CF, Taylor RJ, Stratta RJ (1992) Lipid status after combined pancreas-kidney transplantation and kidney transplantation alone in type I diabetes mellitus. *Transplantation* 54:992-996
135. Larsen JL, Stratta RJ, Ozaki CF, Taylor RJ, Miller SA, Duckworth WC (1992) Lipid status after pancreas-kidney transplantation. *Diabetes Care* 15:35-42
136. Laval-Jeantet AM, Roger B, Bouysee S, Bergot C, Mazess RB (1986) Influence of vertebral fat content on quantitative CT density. *Radiology* 159:463-466
137. Lefrancois N, Petruzzo P, Sepeteanu I, Da Silva M, McGregor B, Dawahra M, Hadj-Aissa A, Dubernard JM, Touraine JL, Martin X (2001) Impact of the functioning pancreas on long-term renal function in pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 33:1690-1691
138. Levin ME, Boisseau VC, Avioli LV (1976) Effects of diabetes mellitus on bone mass in juvenile and adult-onset diabetes. *N Engl J Med* 294:241-245
139. Li Z, Kong K, Qi W (2006) Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. *Biochem Biophys Res Commun* 343:345-350
140. Lin T (2008) Estimation and prediction in linear mixed models with skew-normal random effects for longitudinal data. *Stat Med* 27:1490
141. Lind M, Deleuran B, Thestrup-Pedersen K, Soballe K, Eriksen EF, Bunger C (1995) Chemotaxis of human osteoblasts. Effects of osteotropic growth factors. *Apmis* 103:140-146

142. Liu G, Peacock M, Eilam O, Dorulla G, Braunstein E, Johnston CC (1997) Effect of osteoarthritis in the lumbar spine and hip on bone mineral density and diagnosis of osteoporosis in elderly men and women. *Osteoporosis Int* 7:564-569
143. Luisetto G, Zangari M, Tizian L, Nardi A, Ramazzina E, Adami S, Galuppo P (1993) Influence of aging and menopause in determining vertebral and distal forearm bone loss in adult healthy women. *Bone Miner* 22:9-25
144. Lukert BP, Raisz LG (1990) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112:352-364
145. Luzi L, Battezzati A, Perseghin G, Bianchi E, Vergani S, Secchi A, La Rocca E, Staudacher C, Spotti D, Ferrari G, et al. (1992) Lack of feedback inhibition of insulin secretion in denervated human pancreas. *Diabetes* 41:1632-1639
146. Martinenghi S, Comi G, Galardi G, Di Carlo V, Pozza G, Secchi A (1997) Amelioration of nerve conduction velocity following simultaneous kidney/pancreas transplantation is due to the glycaemic control provided by the pancreas. *Diabetologia* 40:1110-1112
147. Mc Carthy AD, Uemura T, Etcheverry SB, Cortizo AM (2004) Advanced glycation endproducts interfere with integrin-mediated osteoblastic attachment to a type-I collagen matrix. *Int J Biochem Cell Biol* 36:840-848
148. Minne HW, Pfeiffer M., Begerow B., Pollähne W. (2002) Osteoporose. *Orthopäde* 7:681-699
149. Molly T, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC (1997) Bone Mineral Density and Blood Flow to the Lower Extremities: The Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 12
150. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Munoz-Gomez J (2001) Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 68: 83-86
151. Morrissey PE, Shaffer D, Madras PN, Sahyoun AI, Monaco AP (1997) Progression of peripheral vascular disease after combined kidney-pancreas transplantation in diabetic patients with end-stage renal failure. *Transplant Proc* 29:662-663
152. Mosekilde L (1989) Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure--biomechanical consequences. *Bone* 10:425-432
153. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S (1988) Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 123:2571-2577
154. Muller-Felber W, Landgraf R, Scheuer R, Wagner S, Reimers CD, Nusser J, Abendroth D, Illner WD, Land W (1993) Diabetic neuropathy 3 years after successful pancreas and kidney transplantation. *Diabetes* 42:1482-1486

155. Muller-Felber W, Landgraf R, Wagner S, Mair N, Nusser J, Landgraf-Leurs MM, Abendroth A, Illner WD, Land W (1991) Follow-up study of sensory-motor polyneuropathy in type 1 (insulin-dependent) diabetic subjects after simultaneous pancreas and kidney transplantation and after graft rejection. *Diabetologia* 34 Suppl 1:S113-117
156. Nankivell BJ, al-Harbi IS, Morris J, Clouston PD, O'Connell PJ, Chapman JR, Allen RD (1997) Recovery of diabetic neuropathy after pancreas transplantation. *Transplant Proc* 29:658-659
157. Nankivell BJ, Lau SG, Chapman JR, O'Connell PJ, Fletcher JP, Allen RD (2000) Progression of macrovascular disease after transplantation. *Transplantation* 69:574-581
158. Navarro X, Sutherland DE, Kennedy WR (1997) Long-term effects of pancreatic transplantation on diabetic neuropathy. *Ann Neurol* 42:727-736
159. Neuhaus J (1992) Statistical methods for longitudinal and clustered designs with binary responses. *Stat Methods Med Res* 1:249
160. Norden G, Carlstrom J, Wramner L, Nyberg G (2004) Macrovascular disease after simultaneous pancreas and kidney transplantation. *Clin Transplant* 18:372-376
161. Nusser J, Scheuer R, Abendroth D, Illner WD, Land W, Landgraf R (1991) Effect of pancreatic and/or renal transplantation on diabetic autonomic neuropathy. *Diabetologia* 34 Suppl 1:S118-120
162. Ogawa T, Ono T, Tsuda M, Kawanishi Y (1982) A novel fluor in insoluble collagen: a crosslinking moiety in collagen molecule. *Biochem Biophys Res Commun* 107:1252-1257
163. Okazaki R, Riggs BL, Conover CA (1994) Glucocorticoid regulation of insulin-like growth factor-binding protein expression in normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 134:126-132
164. Orcel P (2005) Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis in 2005. *Joint Bone Spine* 72:461-465
165. Osei K, Cottrell DA, Henry ML, Tesi RJ, Ferguson RM, O'Dorisio TM (1992) Minimal model analysis of insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in type 1 (insulin-dependent) diabetic pancreas allograft recipients. *Diabetologia* 35:676-680
166. Ott R, Bussenius-Kammerer M, Koch CA, Yedibela S, Kissler H, Hohenberger W, Muller V (2003) Does conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporine A to tacrolimus improve bone mineral density in long-term stable liver transplant recipients? *Transplant Proc* 35:3032-3034
167. Paiva LC, Filardi S, Pinto-Neto AM, Samara A, Marques Neto JF (2002) Impact of degenerative radiographic abnormalities and vertebral fractures on spinal bone density of women with osteoporosis. *Sao Paulo Med J* 120:9-12

168. Parfitt AM (1982) The coupling of bone formation to bone resorption: a critical analysis of the concept and of its relevance to the pathogenesis of osteoporosis. *Metab Bone Dis Relat Res* 4:1-6
169. Patel S, Kwan JT, McCloskey E, McGee G, Thomas G, Johnson D, Wills R, Ogunremi L, Barron J (2001) Prevalence and causes of low bone density and fractures in kidney transplant patients. *J Bone Miner Res* 16:1863-1870
170. Pearce IA, Ilango B, Sells RA, Wong D (2000) Stabilisation of diabetic retinopathy following simultaneous pancreas and kidney transplant. *Br J Ophthalmol* 84:736-740
171. Pearson JD, Morrell CH, Landis PK, Carter HB, Brant LJ (1994) Mixed-effects regression models for studying the natural history of prostate disease. *Stat Med* 13:587-601
172. Pei Y, Hercz G, Greenwood C, Segre G, Manuel A, Saiphoo C, Fenton S, Sherrard D (1993) Renal osteodystrophy in diabetic patients. *Kidney Int* 44:159-164
173. Pichette V, Bonnardeaux A, Prudhomme L, Gagne M, Cardinal J, Ouimet D (1996) Long-term bone loss in kidney transplant recipients: a cross-sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 28:105-114
174. Piehlmeier W, Bullinger M, Kirchberger I, Land W, Landgraf R (1996) Evaluation of the quality of life of patients with insulin-dependent diabetes mellitus before and after organ transplantation with the SF 36 health survey. *Eur J Surg* 162:933-940
175. Prevrhal S, Genant HK (1999) Quantitative Computertomographie. *Radiologe* 39:194-202
176. Rand T, Seidl G, Kainberger F, Resch A, Hittmair K, Schneider B, Gluer CC, Imhof H (1997) Impact of spinal degenerative changes on the evaluation of bone mineral density with dual energy X-ray absorptiometry (DXA). *Calcif Tissue Int* 60:430-433
177. Recasens M, Ricart MJ, Valls-Sole J, Caballero A, Fernandez-Cruz L, Esmatjes E (2002) Long-term follow-up of diabetic polyneuropathy after simultaneous pancreas and kidney transplantation in type 1 diabetic patients. *Transplant Proc* 34:200-203
178. Reiners C (1991) Nicht-invasive quantitative Knochendichtebestimmung. In: Ringe JD (ed) *Osteoporose-Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten*. de Gruyter, Berlin
179. Risteli J, Elomaa I, Niemi S, Novamo A, Risteli L (1993) Radioimmunoassay for the pyridinoline cross-linked carboxy-terminal telopeptide of type I collagen: a new serum marker of bone collagen degradation. *Clin Chem* 39:635-640
180. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P, Bergin P, Ebeling P, Eisman J (2000) Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 15:1818-1824

181. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, Yano K, Tsuda E, Asano Y (2001) Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG): possible mechanism for glucocorticoid induced osteoporosis. *Nephrol Dial Transplant* 16:479-482
182. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon MD, Thomas S (1989) The effect of cyclosporin A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 124:2179-2184
183. Schmolke B (2001) Labordiagnostik der Osteoporose. *Orthopäde* 30:425-436
184. Schöfl C, von zur Mühlen A (1997) Vermeidung unerwünschter Wirkungen einer Glukokortikoidtherapie. *Internist* 38:371-380
185. Schramm JC, Dinh T, Veves A (2006) Microvascular changes in the diabetic foot. *Int J Low Extrem Wounds* 5:149-159
186. Schulz A (1991) Knochenzellen. In: Ringe JD (ed) *Osteoporose: Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten*. de Gruyter, Berlin, p 69-77
187. Schulz A (1991) Umbauvorgänge des Knochengewebes. In: J.D. R (ed) *Osteoporose: Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten*. de Gruyter, Berlin, p 78-83
188. Seibel MJ (2000) Molecular markers of bone turnover: biochemical, technical and analytical aspects. *Osteoporosis Int* 11 Suppl 6:S18-29
189. Seibel MJ, Robins SP, Bilezikian JP (1992) Urinary pyridinium crosslinks of collagen: specific markers of bone resorption in metabolic bone disease. *Trends Endocrinol Metab* 3:263-270
190. Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Addesso V, Staron RB, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Lo SH (1998) Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant* 17:1089-1096
191. Shen C, Gao S (2007) A mixed-effects model for cognitive decline with non-monotone non-response from a two-phase longitudinal study of dementia. *Statist Med* 26:409-425
192. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davy E, Bucay N, Renshaw-Gegg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P, Sander S, Van G, Tarpley J, Derby P, Lee R, Boyle WJ (1997) Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89:309-319
193. Smets YF, de Fijter JW, Ringers J, Lemkes HH, Hamdy NA (2004) Long-term follow-up study on bone mineral density and fractures after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Kidney Int* 66:2070-2076

194. Smets YF, van der Pijl JW, de Fijter JW, Ringers J, Lemkes HH, Hamdy NA (1998) Low bone mass and high incidence of fractures after successful simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 13:1250-1255
195. Smets YF, van der Pijl JW, Ringers J, de Fijter JW, Lemkes HH, Hamdy NA (1998) Pattern of bone loss after simultaneous pancreas-kidney transplantation: a prospective study. *Transplant Proc* 30:326
196. Solders G, Tyden G, Persson A, Groth CG (1991) Improvement in diabetic neuropathy 4 years after successful pancreatic and renal transplantation. *Diabetologia* 34 Suppl 1:S125-127
197. Solders G, Tyden G, Persson A, Groth CG (1992) Improvement of nerve conduction in diabetic neuropathy. A follow-up study 4 yr after combined pancreatic and renal transplantation. *Diabetes* 41:946-951
198. Spolidorio LC, Nassar PO, Nassar CA, Spolidorio DM, Muscara MN (2007) Conversion of immunosuppressive monotherapy from cyclosporin a to tacrolimus reverses bone loss in rats. *Calcif Tissue Int* 81:114-123
199. Srinivas M, Agarwala S, Datta Gupta S, Das SN, Jha P, Misro MM, Mitra DK (1998) Effect of cyclosporine on fertility in male rats. *Pediatr Surg Int* 13:388-391
200. Stein MS, Packham DK, Ebeling PR, Wark JD, Becker GJ (1996) Prevalence and risk factors for osteopenia in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 28:515-522
201. Stempfle HU, Werner C, Echtler S, Assum T, Meiser B, Angermann CE, Theisen K, Gartner R (1998) Rapid trabecular bone loss after cardiac transplantation using FK506 (tacrolimus)-based immunosuppression. *Transplant Proc* 30:1132-1133
202. Stempfle HU, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA, Meiser B, Theisen K, Gartner R (2002) The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 73:547-552
203. Stewart PJ, Green OC, Stern PH (1986) Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 1:285-291
204. Suda T, Takahashi N, Martin TJ (1992) Modulation of osteoclast differentiation. *Endocr Rev* 13:66-80
205. Sudan D, Sudan R, Stratta R (2000) Long-term outcome of simultaneous kidney-pancreas transplantation: analysis of 61 patients with more than 5 years follow-up. *Transplantation* 69:550-555
206. Suzuki Y, Ichikawa Y, Saito E, Homma M (1983) Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism* 32:151-156

207. Szulc P, Delmas PD (2007) Bone loss in elderly men: increased endosteal bone loss and stable periosteal apposition. The prospective MINOS study. *Osteoporosis Int* 18:495-503
208. Tajra LC, Martin X, Benchaid M, Dawhara M, Lefrancois N, Dubernard JM (1998) Long-term metabolic control in pancreas transplant patients according to three techniques. *Transplant Proc* 30:268-269
209. Tamajon LP, Miranda DM, Figueroa AC, Marrero DH, Cerdena IL, Gutierrez AB, Fernandez MM, Hernandez AA, Herrera LM, Gonzalez-Posada Delgado JM (2005) Improved cardiovascular risk profile of patients with type 1 diabetes mellitus and renal failure after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 37: 3979-3980
210. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P (1996) Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 26:549-555
211. Tomlinson DR, Gardiner NJ (2008) Diabetic neuropathies: components of etiology. *J Peripher Nerv Syst* 13:112-121
212. Torregrosa JV (2001) Immunosuppression and bone loss after transplantation. *Transplant Proc* 33:3665-3667
213. Torres A, Garcia S, Gomez A, Gonzalez A, Barrios Y, Concepcion MT, Hernandez D, Garcia JJ, Checa MD, Lorenzo V, Salido E (2004) Treatment with intermittent calcitriol and calcium reduces bone loss after renal transplantation. *Kidney Int* 65:705-712
214. Tuominen JT, Impivaara O, Puukka P, Ronnema T (1999) Bone mineral density in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 22:1196-1200
215. Tyden G, Bolinder J, Brattstrom C, Tibell A, Grott CG (1998) Long-term metabolic control in recipients of segmental or whole-organ pancreatic grafts with enteric exocrine diversion and function beyond 5 years. *Transplant Proc* 30:634
216. Urena P, Iida-Klein A, Kong XF, Juppner H, Kronenberg HM, Abou-Samra AB, Segre GV (1994) Regulation of parathyroid hormone (PTH)/PTH-related peptide receptor messenger ribonucleic acid by glucocorticoids and PTH in ROS 17/2.8 and OK cells. *Endocrinology* 134:451-456
217. Van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15:993-1000
218. Weber TJ, Quarles LD (2000) Preventing bone loss after renal transplantation with bisphosphonates: we can... but should we? *Kidney Int* 57:735-737
219. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC (1998) Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 102:274-282

- 
220. Weiß C (2008) Basiswissen Medizinische Statistik. Springer-Verlag, Heidelberg
  221. Westeel FP, Mazouz H, Ezaitouni F, Hottelart C, Ivan C, Fardellone P, Brazier M, El Esper I, Petit J, Achard JM, Pruna A, Fournier A (2000) Cyclosporine bone remodeling effect prevents steroid osteopenia after kidney transplantation. *Kidney Int* 58:1788-1796
  222. WHO (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 843:1-129
  223. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H (2004) Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053
  224. Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S, Bartucci MR, Schulak JA, Hricik DE (1994) Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplantation* 58:1186-1189
  225. Yamagishi S, Nakamura K, Inoue H (2005) Possible participation of advanced glycation end products in the pathogenesis of osteoporosis in diabetic patients. *Med Hypotheses* 65:1013-1015
  226. Yu W, Gluer CC, Fuerst T, Grampp S, Li J, Lu Y, Genant HK (1995) Influence of degenerative joint disease on spinal bone mineral measurements in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 57:169-174
  227. Zeger SL, Liang KY (1992) An overview of methods for the analysis of longitudinal data. *Stat Med* 11:1825-1839
  228. Ziegler A, Kastner C, Blettner M (1998) The Generalized Estimating Equations: an annotated bibliography. *Biometrical Journal* 40:115

## 6.2 Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle</b>	<b>Seite</b>
Tab. 1: WHO-Definition der Osteoporose (1994).....	1
(Modifiziert nach: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser (1994) 843: 1-129)	
Tab. 2: Begleiterkrankungen und Ursachen für eine sekundäre Osteoporose.....	4
(Modifiziert nach: Jakob F, Primäre und sekundäre Osteoporose: die wichtige Rolle des Internisten bei der Differenzialdiagnostik, Internist (2005) [Suppl 1] 46: S24-S30)	
Tab. 3: Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und.....	9
Differentialdiagnose der Osteoporose; 1.Stufe: orientierende Untersuchung (Modifiziert nach: Schmolke B, Labordiagnostik der Osteoporose, Orthopäde (2001) 30: 425-436)	
Tab. 4: Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose und.....	9
Differentialdiagnose der Osteoporose; 2.Stufe: fakultative Untersuchungen (Modifiziert nach: Schmolke B, Labordiagnostik der Osteoporose, Orthopäde (2001) 30: 425-436)	
Tab. 5: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels.....	14
(Modifiziert nach: Schmolke B, Labordiagnostik der Osteoporose, Orthopäde (2001) 30: 425-436)	
Tab. 6: Diskutierte und gesicherte Indikationen zur Pankreastransplantation.....	24
bzw. Pankreas- und Nierentransplantation (Dieterle C et al., Therapie des Diabetes mellitus – Pankreaszelltransplantation, Inselzell-, Stammzell- und Gentherapie, Internist (2006) 47: 489-501)	
Tab. 7: Anzahl der Patienten und der Knochendichtemessungen mittels.....	35
DEXA/QCT insgesamt	
Tab. 8: Referenzbereiche der Laborwerte.....	40
Tab. 9: Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige.....	46
Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	
Tab. 10: DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert untergliedert nach der Anzahl an.....	47
Knochendichtemessungen	
Tab. 11: Patientencharakteristik des Therapiemodells für die abhängige.....	47
Variable „Ca- Hydroxyapatitgehalt“	

Tab. 12: Ca-Hydroxyapatitgehalt untergliedert nach der Anzahl an.....	48
Knochendichtemessungen	
Tab. 13: Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige.....	49
Variable „DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	
Tab. 14: DPX-T bzw. DPX-Z-Wert untergliedert nach der Anzahl an.....	49
Knochendichtemessungen	
Tab. 15: Patientencharakteristik des Labormodells für die abhängige.....	50
Variable „Ca- Hydroxyapatitgehalt“	
Tab. 16: Ca-Hydroxyapatitgehalt untergliedert nach der Anzahl an.....	50
Knochendichtemessungen	
Tab. 17: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes.....	52
in Zusammenhang mit dem Geschlecht	
Tab. 18: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes.....	52
in Zusammenhang mit dem Geschlecht	
Tab. 19: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes.....	53
in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich	
Tab. 20: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes.....	54
in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich	
Tab. 21: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes.....	56
in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden	
Tab. 22: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes.....	56
in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden	
Tab. 23: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes.....	58
in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen	
Tab. 24: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes .....	59
in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen	
Tab. 25: Darstellung der Anzahl an Knochendichtemessungen, bei denen.....	59
Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keines der beiden eingenommen wurde	
Tab. 26: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-T-Wertes .....	60
in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D bzw. keinem der beiden	
Tab. 27: Mittelwert $\pm$ SD und Median (Min.; Max.) des DPX-Z-Wertes .....	61
in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/oder Vitamin D	

bzw. keinem der beiden	
Tab. 28: Ca-Hydroxyapatitgehalt in Zusammenhang mit den Basisinformationen und.....	62
der medikamentösen Therapie des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“	
Tab. 29: Laborwerte des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable.....	71
Ca-Hydroxyapatitgehalt“	
Tab. 30: Signifikante Korrelationen der Laborparameter des Patientenkollektivs .....	71
„Labormodell für die abhängige Variable Ca-Hydroxyapatitgehalt“	
Tab. 31: Modellselektion des Therapiemodells für die abhängige.....	74
Variable „DPX-T-Wert“	
Tab. 32: Finales Therapiemodell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“.....	74
Tab. 33: Modellselektion des Therapiemodells für die abhängige.....	76
Variable „DPX-Z-Wert“	
Tab. 34: Finales Therapiemodell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“ .....	76
Tab. 35: Ausgangsmodell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“.....	77
Tab. 36: Finales Therapiemodell für die abhängige Variable.....	78
„Ca-Hydroxyapatitgehalt“.	
Tab. 37: Modellselektion des Labormodells für die abhängige Variable.....	79
„DPX-T-Wert“	
Tab. 38: Finales Labormodell für die abhängige Variable „DPX-T-Wert“ .....	79
Tab. 39: Modellselektion des Labormodells für die abhängige Variable.....	80
„DPX-Z-Wert“	
Tab. 40: Finales Labormodell für die abhängige Variable „DPX-Z-Wert“ .....	80
Tab. 41: Modellselektion für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“.....	81
Tab. 42: Finales Labormodell für die abhängige Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“.....	82
Tab. 43: Signifikante Ergebnisse des Therapiemodells für die abhängige.....	83
Variable „DPX-T-Wert“	
Tab. 44: Signifikante Ergebnisse des Therapiemodells für die abhängige.....	83
Variable „DPX-Z-Wert“	
Tab. 45: Signifikante Ergebnisse des Therapiemodells für die abhängige.....	83
Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“	
Tab. 46: Signifikante Ergebnisse des Labormodells für die abhängige.....	83
Variable „DPX-T-Wert“	
Tab. 47: Signifikante Ergebnisse des Labormodells für die abhängige.....	83
Variable „DPX-Z-Wert“	
Tab. 48: Signifikante Ergebnisse des Labormodells für die abhängige.....	83
Variable „Ca-Hydroxyapatitgehalt“	

## 6.3 Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung</b>	<b>Seite</b>
Abb. 1: Veranschaulichung der Variante „Therapiemodell“ mit den jeweiligen abhängigen und unabhängigen Variablen.....	44
Abb. 2: Veranschaulichung der Variante „Labormodell“ mit den jeweiligen abhängigen und unabhängigen Variablen.....	44
Abb. 3: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht.....	51
Abb. 4: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Geschlecht.....	52
Abb. 5: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich.....	53
Abb. 6: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit dem Vorliegen von degenerativen Veränderungen im LWS-Bereich.....	54
Abb. 7: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden.....	55
Abb. 8: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Glukokortikoiden.....	56
Abb. 9: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen.....	57
Abb. 10: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme der verschiedenen Immunsuppressiva-Kombinationen.....	58
Abb. 11: Darstellung des DPX-T-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/ oder Vitamin D, bzw. keinem der beiden.....	60
Abb. 12: Darstellung des DPX-Z-Wertes in Zusammenhang mit der Einnahme von Kalzium und/ oder Vitamin D, bzw. keinem der beiden.....	61
Abb. 13: Häufigkeiten des HbA1c-Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T bzw. DPX-Z-Wert“.....	64
Abb. 14: Häufigkeiten des Kreatinin-Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“.....	65
Abb. 15: Häufigkeiten des Kalzium-Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“.....	66
Abb. 16: Häufigkeiten des 25-OH-Vitamin D <sub>3</sub> Wertes des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T bzw. DPX-Z-Wert“.....	67
Abb. 17: Häufigkeiten der $\gamma$ GT des Patientenkollektivs „Labormodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“.....	68

Abb. 18: Häufigkeiten der alkalischen Phosphatase des Patientenkollektivs.....	69
„Labormodell für die abhängige Variablen DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	
Abb. 19: Häufigkeiten des Parathormons (intakt) des Patientenkollektivs.....	70
„Labormodell für die abhängige Variablen DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“	
Abb. 20: Darstellung des Verlaufs der DPX-T-Werte in SD einer Zufalls-Auswahl.....	72
des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ über die Zeit t in Monaten	
Abb. 21: Darstellung des Verlaufs der DPX-T-Werte in SD einer Zufalls-Auswahl.....	73
des Patientenkollektivs „Therapiemodell für die abhängige Variable DPX-T- bzw. DPX-Z-Wert“ über die Zeit t in Monaten	

## 7. Anhang

### 7.1 Abkürzungsverzeichnis

AFGF	Acid Fibroblast Growth Factor
AGE	Advanced Glycation Endproducts
ALP	Alkalische Phosphatase
BFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
BMD	Bone Mineral Density
BMU	Basic Multicellular Unit
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BSU	Bone Structural Unit
BWS	Brustwirbelsäule
CBFA1	Core-Binding-Factor A1
CRP	C-Reaktives Protein
CT	Computer Tomographie
CTX-I	Carboxyterminales Typ-I-Kollagen-Telopeptid
DEQCT	Dual-Energy QCT
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometrie
DM	Diabetes Mellitus
DPA	Dual-Photon-Absorptiometrie
DPD	Desoxypyridinolin
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FSH	Follikelstimulierende Hormon
GAD65A	Glutamic acid decarboxylase antibodies
HDL	High Density Lipoprotein
HLA	Human Leukocyte Antigene
HPLC	High Performance Liquid Chromatographie
HWS	Halswirbelsäule
IAA	Insulinautoantikörper
IA-2A	Tyrosin-Phosphatase-Ak
ICA	Inselzellantikörper
ICTP	Carboxy-(C) Terminales Telopeptid
IDDM	Insulin Dependent Diabetes Mellitus
IGFBP	Insulin-Like Growth Factor Binding Protein
IHH	Indian Hedgehog
IGF	Insulin Like Growth Factor
INTP	Amino-(N) Terminales Telopeptid
K/DOQI-Guidelines	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL	Low Density Lipoprotein
LH	Luteinisierende Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
M-CSF	Macrophage-Colony Stimulating Factor
MMP	Matrix Metalloproteinases
MPS	Mononukleäres Phagozytensystem
NTX-I	Aminoternales Typ-I-Kollagen-Telopeptid
PAK	Pancreas After Kidney
PAVK	Periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PBM	Peak Bone Mass
PDGF	Platelet Derived Growth Factor
PICP	Procollagen Type I C-terminal Peptide
PINP	Procollagen Type I N-terminal Peptide
PTA	Pancreas Transplantation Alone

---

PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
RANK	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B
RANKL	Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand
RIA	Radio-Immuno-Assay
ROI	Region of Interest
SD	Standard Deviation (= Standard Abweichung)
SEQCT	Single-Energy QCT
SPA	Single-Photon-Absorptiometrie
SPK	Simultaneous Pancreas Kidney
TGF- $\beta$	Tumor Growth Factor- $\beta$
TNF	Tumor Necrosis Factor
TNFR	Tumor Necrosis Factor Rezeptor
TRACP	Tartrate Resistant Acid Phosphatase
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	World Health Organisation

## 7.2 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. R. Landgraf für die Überlassung des Themas und die jederzeit gute Zusammenarbeit ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. med. F.X. Hierl, der mich bei dem Erstellen der Arbeit vorbildlich betreut und stets motiviert und unterstützt hat.

Außerdem möchte ich Herrn Dr. med. Chr. Dieterle, Frau K. Aimer, Frau C. Grünfeldt und allen Mitarbeitern der Diabeteszentrums der Medizinischen Klinik-Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität in München für die Hilfsbereitschaft bei der Datenerhebung und die freundliche Zusammenarbeit danken.

Für die Unterstützung bei der statistischen Datenauswertung möchte ich mich bei Dipl.-Psych. A. Mihalyi bedanken.

Zu guter Letzt möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mir das Studium der Humanmedizin und das Erstellen der Doktorarbeit ermöglicht haben.

## 7.3 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Lynn Wanie
Geburtsdatum/-ort	23.05.1980 in München
Staatsangehörigkeit	deutsch
Familienstand	ledig

Ausbildung

Schule	09/86-07/91	Maria-Montessori-Grundschule in München
	09/91-07/00	Städtisches Luise-Gymnasium in München Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Studium	04/01	Beginn des Humanmedizinstudiums an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
	02/02;7/02	Pflegepraktikum in der Paracelsusklinik in München
	03/03	Physikum nach alter ÄAppO
	02/04	Famulatur auf dem Gebiet der Inneren Medizin am Rotkreuz-Krankenhaus in München
	09/04	Famulatur auf dem Gebiet der Pädiatrie in der Kinderarztpraxis Gabi Haus
	02/05	Famulatur auf dem Gebiet der Anästhesie am Krankenhaus „L'Archet II“ in Nizza (Frankreich)
	09/05	Famulatur auf einer neurologisch-pädiatrischen Station der Kinderklinik Schwabing (TUM)
	08/06-10/06	Erster Abschnitt des PJ-Tertials der Chirurgie am „The Royal North Shore Hospital“ in Sydney (Australien)
	10/06-12/06	Zweiter Abschnitt des PJ-Tertials der Chirurgie am Klinikum München-Neuperlach
	12/06-02/07	Erster Abschnitt des PJ-Tertials der Inneren Medizin am Krankenhaus München Harlaching
	02/07-04/07	Zweiter Abschnitt des PJ-Tertials der Inneren Medizin am „Hôpital Avicenne“ in Paris (Frankreich)
	04/07-07/07	PJ-Tertial Pädiatrie an der Kinderklinik Dritter Orden in München
	10/07-11/07	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung nach neuer ÄAppO
	ab 12/07	Verfassung der Dissertation
	10/08-11/08	Assistentin des makroskopischen Kurses der Anatomie für Zahnmediziner (LMU-München)
	01/09-02/09	Assistentin des makroskopischen Kurses der Anatomie für Humanmediziner (LMU-München)
ab 03/09	Assistenzärztin der Kinderchirurgie am Dr. von Haunerschen Kinderspital der LMU in München	