

Aus der Medizinischen Klinik, Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Professor Dr. med. M. Reincke

Überprüfung der Risikofaktoren der postmenopausalen und senilen Osteoporose

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Nikola Lenhart, 2005

Aus der Medizinischen Klinik, Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität
München

Direktor: Professor Dr. med. M. Reincke

Überprüfung der Risikofaktoren der postmenopausalen und senilen Osteoporose

Dissertation

Zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Nikola Lenhart

aus

München

2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. R. Gärtner

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Chr. J. Thaler

Mitbetreuung durch den

Promovierten Mitarbeiter: Dr. med. J. W. Dietrich

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 16.06.2005

	Seite
1 Einleitung.....	7
2 Grundlagen der Osteoporose	9
2.1 Krankheitskomplex Osteoporose.....	9
2.1.1 Definition und Klassifikation der Osteoporose.....	9
2.1.2 Einteilung der Osteoporose.....	10
2.2 Postmenopausale und Senile Osteoporose.....	12
2.2.1 Pathogenese (Kalziumhomöostase und endokrine Regelung)	12
2.2.2 Risikofaktoren der Postmenopausalen und Senilen Osteoporose	13
2.3 Diagnostik osteoporotischer Veränderungen	15
2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung	15
2.3.2 Bildgebende Verfahren	17
2.3.2.1 Osteodensitometrie	17
2.3.2.2 Zwei-Spektren Röntgenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA, DEXA)	18
2.3.2.3 Quantitative Computertomographie (QCT)	19
2.3.2.4 Quantitative Ultraschallmessung (QUS).....	20
2.3.2.5 Röntgendiagnostik.....	20
2.3.3 Histologische Verfahren	21
2.3.4 Basislabor.....	21
2.3.5 Osteoporose-spezifisches Labor.....	23
2.4 Prävention und Therapie	25
2.4.1 Nicht-medikamentöse Intervention und Prävention.....	25
2.4.2 Medikamentöse Behandlung.....	27
2.4.2.1 Kalzium und Vitamin D.....	27
2.4.2.1.1 Kalzium.....	27
2.4.2.1.2 Vitamin D.....	29
2.4.2.2 Bisphosphonate	31
2.4.2.3 Sexualhormone und Analoga	34
2.4.2.3.1 Gestagene	36
2.4.2.3.2 Kombinierte Hormonersatztherapie.....	37
2.4.2.3.3 Analoga und Agonisten.....	39
2.4.2.4 Kalzitinin.....	40
2.4.2.5 Fluoride	42
2.5 Zielsetzung der Arbeit.....	43
3 Material und Methoden	44
3.1 Patientenkollektiv.....	44
3.2 Ein- und Ausschlusskriterien	45
3.3 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen.....	46

3.4 Fragebogen zu Risikofaktoren	46
3.5 Bestimmung der Serumparameter	47
3.6 Bestimmung der Urinparameter.....	47
3.7 Messung der Knochendichte.....	47
3.8 Konventionelles Röntgen.....	48
3.9 Therapieschema.....	48
3.10 Statistische Auswertung	49
4 Ergebnisse.....	50
4.1 Knochendichte.....	50
4.2 Osteoporosehäufigkeit.....	50
4.3 Vergleich der Basiswerte der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen hinsichtlich bekannter Risikofaktoren	51
4.3.1 Alter	51
4.3.2 Körpergewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI) und Größenabnahme ..	51
4.3.3 Laborbefunde der Blutproben	52
4.3.4 Mittlere Oestrogenexpositionszeit.....	52
4.3.5 Familiäre und eigene Frakturanamnese	54
4.3.6 Lebensführung.....	54
4.3.6.1 Alkoholkonsum	54
4.3.6.2 Zigarettenkonsum	55
4.3.6.3 Ernährung.....	55
4.3.6.4 Körperliche Aktivität	56
4.4 Verlauf der Knochendichte unter Therapie	56
4.5 Verlauf der Urinparameter unter Therapie.....	57
4.6 Verlauf der Laborparameter unter Therapie	58
5 Diskussion	61
5.1 Knochendichte.....	62
5.2 Alter	62
5.3 Körpergewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI) und Größenabnahme 63	63
5.4 Laborbefunde der Blutproben	63
5.5 Mittlere Oestrogenexpositionszeit.....	63
5.6 Familiäre und eigene Frakturanamnese.....	65
5.7 Lebensführung.....	66
5.7.1 Alkohol- und Zigarettenkonsum	66
5.7.2 Körperliche Aktivität	67
5.7.3 Ernährung.....	68

5.8	Verlauf der Knochendichte unter Therapie	69
5.9	Verlauf der Urinparameter unter Therapie.....	70
6	Zusammenfassung.....	72
7	Abkürzungsverzeichnis	74
8	Abbildungsverzeichnis	76
9	Literaturverzeichnis.....	78
10	Anhang: Fragebogen zur Risikoabschätzung.....	93
11	Danksagung	99
12	Lebenslauf.....	100

1 Einleitung

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung (Pientka L et al., 2003). Sie tritt klinisch in den beiden Manifestationsformen der Wirbelkörperfraktur und der meist durch einen Sturz ausgelösten peripheren Fraktur auf. Die Prävalenz von Wirbelkörper- und Schenkelhalsfrakturen steigt mit zunehmendem Lebensalter an. Durch die Erhöhung des Durchschnittsalters stellen osteoporotische Frakturen besonders bei Frauen ein wachsendes Problem dar (Cranney A et al., 2002).

Aktuellen Schätzungen zufolge gehen bei Frauen je nach Frakturlokalisation 50-90 % aller Frakturen ohne Unfalltrauma auf eine Osteoporose zurück. Bei Männern wird der Anteil mit 30-70 % etwas geringer eingeschätzt. Osteoporotische Frakturen führen nicht nur zu irreversiblen Einbußen an Lebensqualität und Behinderungen, sondern sie verursachen nach konservativen Schätzungen in Deutschland derzeit jährlich auch etwa 2,5-3 Milliarden € an direkten und indirekten Kosten. Somit nimmt diese Krankheit einen vergleichbaren ökonomischen Stellenwert wie kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall und Myokardinfarkt ein (Pfeilschifter J, 2003).

Hochrechnungen zufolge werden die Kosten in den kommenden Jahrzehnten aufgrund der demographischen Entwicklung um ein Vielfaches zunehmen. Nicht zuletzt dafür hat die WHO die Osteoporose auf die Liste der 10 wichtigsten Erkrankungen gesetzt.

In der Diagnostik der Osteoporose sind in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte erzielt worden, die eine verbesserte Erfassung osteoporosegefährdeter Patienten ermöglichen (Genant et al., 1998). So wurden auch eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert, für die sich in längsschnittlichen und kontrollierten epidemiologischen Studien oder Fall-Kontroll-Studien ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nachweisen lässt (Scheidt-Nave C et al., 2003).

In der Literatur ist man sich einig, dass bei der postmenopausalen und senilen Osteoporose ein komplexes Zusammenspiel von genetischen und erworbenen Ursachen eine Rolle spielt. Eine realistische Abschätzung des osteoporotischen Frakturrisikos gelingt nur, wenn neben der Knochendichte auch unabhängige anthropometrische und anamnestische Risikofaktoren miterhoben werden.

Bei frühzeitiger Erkennung der relevanten Risikofaktoren und entsprechender Intervention kann die Entwicklung einer Osteoporose verhindert oder zumindest hinausgezögert werden (Seibel MJ, 1998). Daher ist die Identifizierung derjenigen Patienten, die ein hohes Risiko für das Auftreten einer Osteoporose besitzen sowohl unter medizinischen als auch unter ökonomischen Gesichtspunkten essenziell.

Ziel dieser Arbeit ist es, in einer kontrollierten klinischen Studie die Risikofaktoren für eine postmenopausale und senile Osteoporose zu überprüfen. Dabei wurden speziell

Frauen im Alter zwischen 65 und 80 Jahren mit Osteoporose mit Frauen ohne Osteoporose verglichen.

In dieser Studie wurde eine Osteoporose diagnostiziert, wenn die Knochendichte an Wirbelsäule oder Hüfte um mehr als 2,5 Standardabweichungen, oder bei Frauen, die bereits eine klinisch dokumentierte, geringgradig traumatische Fraktur nach dem 45. Lebensjahr aufwiesen, um mehr als eine Standardabweichung unter dem statistischen Mittelwert gesunder junger Erwachsener (T-Score) lag. Diese Kriterien entsprechen den von der WHO erstellten Kriterien (WHO, 1994). Weiterhin wurde der Effekt einer Therapie mit 400 IE Cholecalciferol, 1250 mg Kalziumkarbonat und 5 mg Risedronat auf den Knochenstoffwechsel anhand der Knochendichte und der Ausscheidung des N-terminalen Telopeptid (NTx) im Urin dokumentiert.

2 Grundlagen der Osteoporose

2.1 Krankheitskomplex Osteoporose

2.1.1 Definition und Klassifikation der Osteoporose

Pathologen des 19. Jahrhunderts definierten erstmals den Begriff der Osteoporose in seiner heutigen Bedeutung. Seitdem wurde die Definition der Osteoporose im Laufe der Zeit mehrfach verändert. Derzeit werden zwei gültige Definitionen nebeneinander von den Experten akzeptiert.

Die Internationale Consensus Development Conference on Osteoporosis einigte sich 1993 in Hongkong auf folgende Definition:

„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.“

Die Knochenmasse wird dabei im Vergleich zum Normwert junger Erwachsener (Peak Bone Mass) oder der Altersgruppe angegeben.

Die Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie ergänzte diese Definition noch in eine Untergliederung in Osteoporoseformen mit hohem Knochenumsatz (high turnover) und niedrigem Knochenumsatz (low turnover).

Die WHO erstellte 1994 eine Klassifizierung des Schweregrades der Osteoporose nach dem gemessenen Knochendichtewert im Vergleich zur Peak Bone Mass (PBM) und dem Frakturstatus. Danach wird eine Osteoporose definiert als eine Erniedrigung des Knochenmineralgehalts (BMC) oder der Knochendichte (BMD) von mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unter den statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene (T-Wert). Eine schwere oder klinisch manifeste Osteoporose besteht, wenn dazu noch eine oder mehrere Frakturen bestehen (siehe Tabelle).

Normalbefund	Knochenmineraldichte (Bone Mineral Density, BMD) weniger als 1 Standardabweichung (SD) unter der PBM
Osteopenie	BMD mehr als 1, aber weniger als 2,5 SD unter der PBM
Osteoporose	BMD 2,5 SD oder mehr unter der PBM
Schwere / manifeste Osteoporose	BMD mehr als 2,5 SD unter der PBM und eine oder mehrere Frakturen
Tab. 2.1: Osteoporosestadien (definiert nach der Abweichung vom Mittelwert der Knochendichte gesunder Erwachsener (20-40 Jahre) (T-Score) – (WHO, 1994); T-Score = Knochendichte in Prozent der mittleren Knochendichte von 20-40 Jährigen (differenziert nach Geschlecht)	

Je nach Verfahren wird die Knochendichte einer Person mit der durchschnittlichen maximalen Knochendichte gesunder Erwachsener im Alter zwischen 20 und 40 Jahren, der sogenannten peak bone mass (T-Score), oder mit der durchschnittlichen Knochendichte einer knochengesunden, altersgleichen Vergleichspopulation verglichen (Z-Score).

T- und Z-scores dürfen jedoch keine alleinige Entscheidungsgrundlage für Einzelfälle bilden, da sie lediglich etwas über den statistischen Zusammenhang einer Referenzgruppe mit der Prävalenz der Osteoporose in einer Bevölkerung aussagen (Schneider P, 1999).

Bei typischen osteoporotischen Frakturen unabhängig von der Knochendichte besteht ebenfalls eine Osteoporose.

2.1.2 Einteilung der Osteoporose

Beim Krankheitsbild der Osteoporose unterscheidet man zwischen generalisierten Osteoporosen, die das gesamte oder zumindest große Anteile des Skeletts betreffen, von lokalisierten Osteoporosen, die sich auf einen bestimmten Skelettanteil beschränken.

Die systemischen Osteoporosen kann man hinsichtlich ihrer Ursachen weiterhin in primäre und sekundäre Osteoporosen unterteilen.

Osteoporoseformen, bei denen die Ursache unbekannt ist, werden als primäre Osteoporosen bezeichnet. Man unterscheidet drei Formen:

- **Primäre idiopathische Osteoporose**
- **Typ-I-Osteoporose (postmenopausale Osteoporose)**
- **Typ-II-Osteoporose (senile Osteoporose)**

Die primär idiopathische Osteoporose, bei der genetische Defekte der Knochenmatrix oder Vitamin-D-Rezeptormutationen als Ursachen in Erwägung gezogen werden,

kommt bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen vor. Männer sind ebenso oft befallen wie Frauen. Es wurden auch Aromatasedefekte bei Männern diskutiert, die die Bildung von Oestrogenen im Knochen verhindern.

Die Typ-I-Osteoporose ist die häufigste Form der primären Osteoporosen. Sie tritt in einem Geschlechtsverhältnis Frauen zu Männer von 20 zu 1 auf. Etwa 30 % aller Frauen in der frühen Menopause sind betroffen. Diese Form ist gekennzeichnet durch einen überdurchschnittlich raschen Verlust vor allem des trabekulären Knochens, gefolgt von Wirbelkörperkompressionsfrakturen oder Radiusfrakturen nach Bagatelltrauma. Neben dem Oestrogendefizit spielen bei ihrer Entstehung bestimmte Risikofaktoren eine entscheidende Rolle.

Die Typ-II-Osteoporose kommt bei Frauen und Männern nach dem 70. Lebensjahr vor. Das Verhältnis Frauen zu Männer beträgt hier 2 zu 1. Die senile Osteoporose ist charakterisiert sowohl durch den Verlust von trabekulären als auch kortikalen Knochen. Die häufigste Fraktur bei dieser Form ist die Oberschenkelhalsfraktur, gefolgt von Wirbelkörperfrakturen sowie Frakturen des Beckens und des Humerus. Pathogenetisch liegen dem senilen Knochenverlust mehrere Ursachen zugrunde, die später noch genauer erläutert werden.

Übergänge bzw. Kombinationen der postmenopausalen und senile Osteoporose sind nicht ungewöhnlich.

Bei der sekundären Osteoporose ist die Ätiologie bekannt. Häufigste Ursache der sekundären Form sind endokrinologische Erkrankungen. Aber auch andere Erkrankungen gehen mit Störungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels einher und führen somit zu einer Abnahme der Knochensubstanz. Eine Übersicht gibt Tabelle 2.2.

Oberbegriff:	Ursache:
Iatrogene / medikamentöse Osteoporose	Langzeitsteroidtherapie mit mehr als 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent, z.B. bei Asthma bronchiale, rheumathoider Arthritis, Morbus Crohn, immunsuppressiver Therapie mit Steroiden und Ciclosporin A bei Patienten nach Organtransplantation: Transplantations-Osteoporose Schilddrüsenhormone in einer TSH-suppressiven Dosierung bei postmenopausalen Frauen, Cholestyramin, Laxantien
Osteoporose nach Konsum von Genussmitteln	Alkohol, Nikotin
endokrin-metabolische Osteoporose	Endogen gesteigerte Steroidproduktion (Cushing-Syndrom) Hyperthyreose, vor allem bei postmenopausalen Frauen Hypogonadismus bei Männern und Frauen, z.B. infolge Hypophyseninsuffizienz oder primärer Gonadeninsuffizienz Hyperparathyreoidismus
myelogene / onkologische Osteoporose	Multiples Myelom, lymphoproliferative Erkrankungen, Mastozytose
immunogene Osteoporose	Chronische Polyarthritis
Inaktivitäts- / Immobilisationsosteoporose	Paraplegie, Hemiplegie, Bettruhe, Raumfahrt, komplexe Osteopathien

Kalziummangel-Osteoporose	renale Erkrankungen, intestinale Erkrankungen: Malabsorptionssyndrom
Tab. 2.2: Ätiologie der sekundären Osteoporose nach R. Gärtner (Forth)	

Die Osteoporose kann auch nach ihrem Knochenumsatz in high turnover und low turnover Formen unterschieden werden.

Der Osteoporose mit hohem Knochenumsatz (high turnover) liegt eine exzessive Vermehrung der Knochenresorption und meist konsekutiv auch eine mäßige Steigerung der Knochenformation zugrunde, während bei der Osteoporose mit niedrigem Knochenumsatz (low turnover) eine verminderte Knochenneubildung vorliegt.

2.2 Postmenopausale und Senile Osteoporose

2.2.1 Pathogenese (Kalziumhomöostase und endokrine Regelung)

Im menschlichen Organismus nimmt Kalzium bei verschiedenen lebenswichtigen Vorgängen eine zentrale Stelle ein. In der Zelle spielt es eine wichtige Rolle als sekundärer Transmitter (second messenger). Darüberhinaus ist es notwendig für die Blutgerinnung, bei Vorgängen der Muskelkontraktion, der Nervenregbarkeit oder als anorganischer Bestandteil des Skeletts. Daher ist es wichtig, dass der Serumkalziumspiegel möglichst konstant im Bereich zwischen 2,2-2,6 mmol/l einreguliert ist. Im Blut liegt das Kalzium in drei verschiedenen Formen vor: 30-50 % an Plasmaproteine gebunden, der Rest als freie Ionen oder im geringen Maß als diffusionsfähige Komplexe.

Kalzitonin führt zu einer Abnahme der Kalziumkonzentration durch verminderte renale Kalzium- und Phosphatrückresorption. Es hemmt die Osteozyten und in der extrazellulären Flüssigkeit wird die Höhe der Konzentration der Kalzium-Ionen durch mehrere Mechanismen reguliert. Zum einem spielt der Kalziumeinstrom in das Plasma durch Kalziumresorption im Darm und Knochenabbau eine entscheidende Rolle. Zum anderen wird der Kalziumausstrom aus dem Plasma durch Ausscheidung im Harn und in den Faeces sowie durch den Knochenabbau bestimmt.

Diese Mechanismen der Kalziumhomöostase werden durch ein Zusammenspiel von Parathormon, Kalzitonin und Vitamin D reguliert, wobei der Kalziumhaushalt eng mit dem Phosphathaushalt verknüpft ist. Parathormon (PTH, Parathyrin) steigert die Kalziumkonzentration im Plasma, Kalzitonin senkt sie. Parathormon entfaltet seine Wirkung indem es die Kalziumresorption im Darm und in der Niere stimuliert und Kalzium aus dem Knochen mobilisiert. Hingegen senkt Parathormon die Osteoklasten, vermindert somit die Knochenresorption und fördert den Einbau von Kalzium in den Knochen.

Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol), die aktive Form von Vitamin D (Cholecalciferol), stimuliert die intestinale und renale Resorption von Kalzium und Phosphat. Die Steigerung des intestinalen Transportes von Kalzium und Phosphat durch Parathormon bedarf der Anwesenheit von Calcitriol. Während Parathormon innerhalb von Minuten wirkt, erstreckt sich die Wirkung von Calcitriol über Stunden bis Tage.

Auch der Säure-Basen-Status hat Einfluss auf die Konzentration der Kalziumionen im Plasma. Eine Azidose geht mit einer Zunahme freien Kalziumionen einher, eine Alkalose mit einer Abnahme.

Kalzium-Phosphatsalze benötigen für ihren Einbau in den Knochen als Eigenschaft eine geringe Löslichkeit. Die Salze des Knochen sind alkalisch, weshalb bei einer Azidose auch die Mobilisierung von Phosphat und Kalzium zunimmt. Das basische Phosphat, das aus dem Knochen freigesetzt wurde, nimmt Wasserstoff-Ionen auf und wird über die Nieren ausgeschieden. Der Knochen fungiert somit im menschlichen Organismus als wichtiger Säurepuffer. Zu einer negativen Knochenbilanz kann es dann bei einer langanhaltenden Azidose kommen, wie sie z.B. bei einem chronischen Nierenversagen vorliegt.

2.2.2 Risikofaktoren der Postmenopausalen und Senilen Osteoporose

Im Verlauf des Lebens beobachtet man erst ein Zunehmen der Knochendichte, das in einem Höchstwert (peak bone mass) gipfelt, um dann im zunehmenden Alter hin kontinuierlich abzufallen. Die maximale Knochenmasse (peak bone mass) liegt für die Wirbelsäule zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Rodin A et al., 1990) und für den Schenkelhals vor dem 20. Lebensjahr (Rico H et al., 1993). Die größte Knochendichtezuwachsrate pro Jahr liegt bei Mädchen zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr, bei Jungen zwischen dem 13. und 17. Lebensjahr und korreliert stark mit den Wachstumsparametern (Sabatier JP et al., 1996). Insgesamt liegt die *peak bone mass* bei den Männern etwas höher als bei Frauen und ist somit bedeutsam hinsichtlich dem Zeitpunkt des Auftretens der Osteoporose beim Mann.

Ist die maximale Knochenmasse erreicht, tritt der Knochen in die Phase des Remodeling, in der durch ständigen Abbau und Wiederaufbau eine regelmäßige Materialerneuerung des Knochengewebes stattfindet. In der 2. Lebenshälfte kommt es dabei durch ein leichtes Ungleichgewicht zu einer negativen Knochenbilanz, die umso gravierender ist, je höher die Umbauaktivitäten an der Knochenoberfläche sind.

Im Vergleich zum männlichen Geschlecht ist das Knochengerüst bei Frauen genetisch bedingt im Mittel zierlicher ausgestaltet und die Oestrogenwirkung erzeugt nicht den gleichen Knochenzuwachs wie es die Testosteronwirkung mit sich bringt.

Zudem erfährt die Frau mit der Menopause einen Oestrogenverlust, der zu einem beschleunigten Knochenabbau führt. Der jährliche Knochenmasseverlust steigt dann von 0,5-1 % pro Jahr in der Prämenopause auf 3-6 % pro Jahr in den ersten Jahren der Postmenopause.

Die maximale Knochenmasse wird entscheidend von einem gesunden Skelettwachstum und von verschiedenen Faktoren in Kindheit und Jugend mitbestimmt. Neben einer genetischen Komponente haben eine kalziumreiche Ernährung, regelmäßige Bewegung, eine ungestörte Zunahme an Gewicht und Körpergröße und eine normale Geschlechtsentwicklung Einfluss auf die spätere maximale Knochenmasse und damit auch Einfluss auf das Osteoporoserisiko im Alter.

Eine Übersicht über weitere Risikofaktoren, die in der Literatur beschrieben sind, gibt Tabelle 2.3.

<p>Risikofaktoren, die das Risiko für Fragilitätsfrakturen erhöhen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ zunehmendes Alter▪ Rassenzugehörigkeit (kaukasisch = weiß oder asiatisch im Vergleich zu schwarz)▪ skeletäre Messparameter:<ul style="list-style-type: none">- mittels DXA gemessene Werte der Knochendichte als Surrogat für die Knochenmasse- Messwerte im quantitativen Ultraschall (QUS) des Knochens als möglicher Indikator der Knochenqualität- Knochenumbauparameter im Serum und Urin als Ausdruck der Knochenumbauaktivität <p>Klinische Risikofaktoren, die meist mit der Knochendichte korrelieren:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ niedriges Körpergewicht (Body Mass Index < 20kg / m²)▪ Gewichtsverlust (> 10% in den letzten Jahren; unbeabsichtigt)▪ Extreme körperliche Inaktivität▪ Positive Frakturanamnese (Fraktur ohne adäquates Trauma seit Eintritt der Menopause) <p>Klinische Risikofaktoren, die im Zusammenhang mit osteoporotischen Wirbelfrakturen stehen:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Abnahme der Körpergröße > 4cm seit dem 25. Lebensjahr▪ Akute, stark auftretende Rückenschmerzen <p>Moderate Risikofaktoren:</p> <ul style="list-style-type: none">▪ weibliches Geschlecht▪ Rauchen▪ geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition▪ positive Familienanamnese (Oberschenkelhalsfraktur bei Verwandten 1. Grades nach dem 50. Lebensjahr)▪ chirurgische Menopause▪ vorzeitige natürliche Menopause (< 45 Jahre)▪ späte Menarche (> 15 Jahre)▪ niedrige endogene Oestrogen-Expositionszeit (< 30 Jahre)▪ Stillen (nie)▪ Kalziumarme Ernährung▪ Rheumatoide Arthritis
<p>Tab. 2.3: Risikofaktoren der postmenopausalen Osteoporose (nach Scheidt-Nave C. et al., 2003)</p>

Da sich mit zunehmendem Alter die Prozesse der postmenopausalen und der senilen Osteoporose überlagern und die postmenopausale Form stufenlos in die senile Form übergeht, gestaltet es sich schwierig zwischen den Risikofaktoren für die postmenopausale und senile Osteoporose zu trennen. Zu betonen sind die geringe oder fehlende Sonnenlichtexposition, die kalziumarme Ernährung bis hin zur Mangelernährung und die körperliche Inaktivität, die als Risikofaktoren für die senile Osteoporose mehr in den Vordergrund treten. Hinzu kommt die Risikobeurteilung der Sturzkrankheit, da Stürze starke Risikofaktoren für Frakturen darstellen.

2.3 Diagnostik osteoporotischer Veränderungen

Die Diagnosestellung einer Osteoporose ist Domäne der Klinik und der Knochendichtemessung. Eine frühe Diagnosestellung ist neben dem Erkennen und Verhüten von Risikofaktoren entscheidend für die erfolgreiche Behandlung der Osteoporose.

Ziel der diagnostischen Abklärung ist immer auch der Ausschluss sekundärer Osteoporoseformen oder anderer Erkrankungen.

2.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Osteoporose ist im Frühstadium eine schleichende Krankheit ohne äußere erkennbare Anzeichen. Die Früherkennung dieser Krankheit gestaltet sich daher äußerst schwierig. Zudem existieren in der Alltagspraxis keine geeigneten und ausreichend genauen Verfahren, die in der Lage sind auch kleine Veränderungen der Knochenmasse festzustellen. Der akute und chronische Rückenschmerz, der einer der häufigsten Gründe eines Arztbesuches ist, bedarf deshalb einer sorgfältigen Abklärung.

Eine weitere Abklärung auf Osteoporose ist immer dann indiziert, wenn von einer hohen Wahrscheinlichkeit (Relatives Risiko = $RR > 2$) auszugehen ist, dass eine osteoporotische Fraktur bereits vorliegt oder sich innerhalb weniger Jahre ereignen könnte (Scheidt-Nave C et al., 2003).

Ein erhöhtes Risiko liegt vor, wenn folgende Beschwerden oder Risikofaktoren in der Anamnese vorliegen:

Beschwerden:

- Fraktur(en) ohne größeres Trauma
- akut neu aufgetretene oder akut exazerbierte Rückenschmerzen (v.a. Wirbelfraktur)

Risikofaktoren:

- Frakturanamnese (akut oder seit Menopause ohne größeres Trauma)
- Abnahme der Körpergröße $> 4\text{cm}$ seit dem 25. Lebensjahr oder $> 2\text{cm}$ seit letzter Messung (v.a. Wirbelkörperfraktur)

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">▪ Niedriges Körpergewicht (BMI < 20) oder unabsichtliche Gewichtsabnahme > 10% in jüngster Zeit |
|---|

Tab. 2.4: Risikofaktoren

In einer ausführlichen Anamnese sollte das Vorhandensein weiterer Risikofaktoren abgeklärt werden.

Die meisten internationalen Leitlinien empfehlen, die Familienanamnese zu erfragen, mit besonderem Augenmerk auf Oberschenkelhalsfrakturen bei Verwandten 1. Grades (Scheidt-Nave C et al., 2003).

Eine entsprechende Erhebung der Anamnese sowie Messen von Körpergröße und Gewicht sollten in regelmäßigen Abständen alle 1-2 Jahre erfolgen, da sich diese Faktoren im Laufe der Zeit ändern können.

Die klinische Untersuchung beinhaltet einen allgemein-internistischen Status mit besonderer Berücksichtigung der endokrinen Organe. Bei der Inspektion des Bewegungsapparats ist auf folgende Punkte zu achten:

- totaler Rundrücken
- Hohlrundrücken (Thoraxkyphose übertrifft Lendenlordose mit Zunahme der Kyphose nach kranial)
- Form der Wirbelsäule in der Sagittalebene (Haltungsstatik)
- Umschriebener Gibbus
- tannenbaumartige Hautfalten im dorsalen unteren thorakalen Bereich („Tannenbaumphänomen“)
- fixierte Schulter- und Kopfprotraktion
- kompensatorische Hyperlordose der Halswirbelsäule
- kompensatorische Knieflexion im Stehen
- Lot durch Akromion deutlich vor der Sprunggelenksachse im Bereich des Vorfußes
- schlaffes, nach vorne gewölbtes Abdomen („Osteoporose-Bäuchlein“)
- Klopf- und Stauchungsschmerz von Wirbelsäulensegmenten
- sekundäre Überlastungsbefunde, wie Myotendinosen im Schultergürtel-Nackebereich
- Höhenminderung der Wirbelkörper mit schmerzhafter Berührung der Dornfortsätze („Baastrup-Syndrom“)

(nach Arbeitsgruppe Osteoporose München, 1996)

2.3.2 Bildgebende Verfahren

Die Grundlage der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik osteoporotischer Veränderungen stellen die konventionelle Röntgendiagnostik und die Methoden zur Knochendichtebestimmung dar.

Da eine verlässliche Messung der Knochendichte auf dem Röntgenbild bisher nicht möglich ist, sind verschiedene Verfahren zur Erfassung der Knochenmasse entwickelt worden.

Generell werden die Messergebnisse eines Individuums mit einer alters-, geschlechts- und rassenspezifischen Kontrollgruppe verglichen.

Die unterschiedlichen Messverfahren können anhand der Genauigkeit und der Reproduzierbarkeit beurteilt werden. Die Genauigkeit beschreibt ein Maß für die Fähigkeit einer Untersuchungsmethode, Abweichungen von einem vorgegebenem Standard (z.B. Normalwert) zu erfassen. Sie erlaubt eine Bewertung, ob sich eine Methode zur Diagnosestellung eignet. Die Reproduzierbarkeit gibt die Zuverlässigkeit einer Untersuchungsmethode an, Änderungen definierter Parameter bei wiederholten Untersuchungen (z.B. Verlaufskontrollen) zu erfassen. Anhand der Reproduzierbarkeit lässt sich einschätzen, ob sich eine Methode zu Verlaufskontrollen eignet. Je geringer der angegebene Wert einer Methode ist, desto besser ist deren Genauigkeit und Reproduzierbarkeit.

2.3.2.1 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessung spielt eine entscheidende Rolle in der Diagnose und Differentialdiagnose der Osteoporose und kann hinsichtlich therapeutischen Entscheidungen, Frakturrisikoabschätzung und Verlaufskontrolle einen bedeutenden Beitrag liefern. Die Knochendichte (Bone Mineral Density, BMD) ist die wichtigste Determinante der Knochenbrüchigkeit. Daher spielt die Knochendichtemessung eine entscheidende Rolle hinsichtlich Frakturrisikoabschätzung.

Bei der nichtinvasiven Bestimmung des Knochenmineralsalzgehalts sind grundsätzlich zwei methodische Ansätze zu unterscheiden: die Messung mit energiereicher Strahlung und die akustischen Messverfahren mittels Ultraschall.

Bei den Messverfahren mit energiereicher Strahlung verwendet man in aller Regel Röntgenenergie. Messeinrichtungen mit Gammastrahlen sind mittlerweile nur noch vereinzelt gebräuchlich.

Prinzipiell differenziert man bei diesen Methoden in planare und volumetrische Messverfahren. Dennoch basieren beide Methoden auf der Grundlage, dass die

Absorption energiereicher Strahlung im Knochengewebe gemessen wird und schließlich so auf den Kalziumgehalt rückgeschlossen wird (Kann P, 2001).

Der Knochenmineralgehalt (Bone mineral content, BMC) wird in g bzw. die Knochenmineraldichte (Bone mineral density, BMD) in g/cm^2 oder g/cm^3 gemessen.

2.3.2.2 Zwei-Spektren Röntgenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA, DEXA)

Das DEXA-Verfahren basiert methodisch auf der Messung der Strahlungstransmission von zwei separaten Photonen-Energien (38 KeV und 70 KeV) durch ein Medium, welches sich aus zwei unterschiedlichen Komponenten zusammensetzt (Knochen und Weichteilgewebe).

Aus der gemessenen abgeschwächten Photonenflussrate I_x (Photonen/sec) beider Energieniveaus, der unabgeschwächten Photonenflussrate I (Photonen/sec) sowie dem linearen Schwächungskoeffizienten μ (cm^2/g) kann letztlich der Mineralgehalt des Knochens (Knochenmasse/ Knochendichte in g/cm^2) errechnet werden (Lunar® Handbook of Operators Manual).

Die Knochendichtemessung mittels DEXA ist heute die populärste und ausgereifteste Messmethode und ist die von der WHO anerkannte Standardmethode zur Definition der Osteoporose.

Mittels diesem Verfahren kann die Knochendichte am Schenkelhals, an der Wirbelsäule, am Unterarm oder am ganzen Körper gemessen werden. Dabei haben die verschiedenen Messorte unterschiedliche Testcharakteristika (z.B. Sensitivität und Spezifität). Die Knochendichtebestimmung an nur einem einzigen Ort hat eine deutlich schlechtere prognostische Wertigkeit als die Kombination von Werten aus mehreren Messorten. Dem BMD-Wert vom Schenkelhals kommt für hüftgelenksnahe Frakturen die größte prognostische Bedeutung zu und sollte daher auf jeden Fall gemessen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte die größte prognostische Wertigkeit für Frakturen am Messort hat (Pientka L, 2003).

An der Wirbelsäule wird der Knochendichtewert für die Lendenwirbelkörper 1-4 jeweils einzeln und zusammen ausgerechnet, sodass einzelne defekte Wirbel bei der Berechnung ausgeschlossen werden können.

Distorsionen der skelettalen Architektur, Wirbelkörperfrakturen oder eine Kyphoskoliose sowie orthopädische Metalleinsätze können die Genauigkeit der Wirbelkörpermessungen beeinflussen.

Weiterhin wird diese Methode darin limitiert, dass im p.a. Strahlengang an der Lendenwirbelsäule Osteophyten, Aortenkalzifikationen und degenerative Kalzifikationen an Gelenken und Bändern mitgemessen werden und zu falsch erhöhten Knochenmineraldichtewerten führen können (Grampp S., 1999).

Diese Faktoren gelten gewöhnlich nicht für die Messungen am Femur. Hier stellen prothetische Erzeugnisse die häufigste Ursache für Messfehler dar. Kann der Patient das zu messende Bein nicht um 25° nach innen rotieren, kann dies ebenfalls zu falschen Resultaten führen.

Die DEXA-Methode hat eine Genauigkeit von 3-6 % und eine hohe Reproduzierbarkeit von 0,6-1,5 % bzw. 1,2-2,0 % an Wirbelsäule bzw. Hüfte. Die Strahlenbelastung liegt bei ca.5 μSv .

2.3.2.3 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die quantitative Computertomographie gehört zu den Volumenmessverfahren und zeichnet ein dreidimensionales Bild des Messfeldes. Bei dieser Methode werden Veränderungen im Spongiosabereich präziser als mittels der üblichen DEXA-Verfahren dargestellt. Allerdings ist bei diesem Verfahren die Messvarianz größer (Minne HW et al., 2002).

Gemessen wird meist am 1.-3. Lendenwirbelkörper, Messungen im Hüftbereich sind mit den üblichen Geräten nicht möglich.

Die gemessenen und mit einem Kalibrierungsphantom verglichenen Werte dürfen nicht als T-scores angegeben werden. Sie werden als Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit angeführt.

Der Fettgehalt des Knochenmarks, sowie Osteophyten oder Deformationen am Wirbelkörper oder die Fehlpositionierung des Patienten können die Messwerte verfälschen.

Die Strahlenexposition im Rahmen einer Untersuchung einschließlich digitaler, lateraler Übersicht liegt bei etwa 60 Mikro-Sievert (μSv). Die Genauigkeit bei diesem Verfahren liegt bei 5-10 %, die Reproduzierbarkeit bei 1-3 %.

Die QCT an peripheren Messorten (pQCT) wie distaler Radius oder Tibia, zeigt im Vergleich zur QCT an der Wirbelsäule, Veränderungen der Knochendichte oft erst später an (Schneider et al., 1995).

Die peripheren Messergebnisse dürfen auch nicht unkritisch auf das Gesamtskelett übertragen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die gemessenen BMD-Werte zwar eine sehr genaue Aussage über das gemessene Areal machen, oftmals aber nicht mit der Knochendichte an Wirbelsäule und Hüfte korrelieren (Grampp S et al., 1997).

Die CT-Verfahren (vor allem das pQCT) können aufgrund der derzeitigen Datenlage noch nicht zur Primärdiagnostik oder Therapiekontrolle empfohlen werden.

2.3.2.4 Quantitative Ultraschallmessung (QUS)

Die für die Osteoporose charakteristischen Zerstörungen knöcherner Strukturen beeinflussen sowohl die mittels Ultraschall bestimmbare Schallgeschwindigkeit als auch die Schalldämpfung. Diese Beobachtung ist die Grundlage von Ultraschallgeräten. Überall, wo Knochen unmittelbar unter der Haut liegen, können derartige Analysen vorgenommen werden. Dies gilt vor allem für den Bereich des Fersenbeins, der Tibia und der Finger (Minne HW et al., 2002).

Neben der Knochendichte können bei der QUS auch Aussagen über die Knochenqualität gemacht werden, die bisher nicht eindeutig definiert werden konnte (Pientka L, 2003).

Obwohl diese Methode wegen der fehlenden Strahlenbelastung und der Einfachheit der Anwendung zwar immer populärer wird, kann sie die Knochendichtebestimmung mittels DEXA im Bereich der Wirbelsäule und der Hüfte noch lange nicht ersetzen. Aktuell sind die Datenbanken zur Validierung dieser Methoden bei der Diagnostik der Osteoporose vergleichsweise schwach, da nur einzelne dieser Geräte in adäquaten, prospektiven, epidemiologischen Untersuchungen eingesetzt wurden.

2.3.2.5 Röntgendiagnostik

Zur frühzeitigen Diagnose der Osteoporose ist die Skelettröntgenaufnahme nur unzureichend geeignet, da hiermit ein Knochendichteverlust erst ab einer Erniedrigung des Knochenmineralgehalts von etwa 30 % erkannt werden kann (Andersson et al., 1997).

Die konventionelle Röntgendiagnostik ist jedoch bei der Abklärung von Differentialdiagnosen, sekundären Osteoporosen und bei unklaren Rückenschmerzen unentbehrlich. Sie hilft bereits abgelaufene stumme Frakturen oder Einbrüche zu lokalisieren.

Bevor es jedoch zu einer Fraktur oder einem Einbruch kommt, ist der osteoporotische Wirbelkörper gekennzeichnet durch eine Abnahme der mineralischen Dichte und einer Zunahme der Deutlichkeit der vertikalen Knochenbälkchen aufgrund des relativ stärkeren Verlusts an horizontal orientierten Trabekeln. Durch die Rarefizierung der Spongiosa in der Seitenaufnahme der Wirbelsäule treten Deck- und Grundplatten der Wirbelkörper betont hervor (Rahmenstruktur).

Impressionen an den Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper oder auch keilförmige Deformierungen im mittleren Thorakalbereich können in der Seitenaufnahme sichtbar werden. Im fortgeschrittenem Stadium kommt es zur weiteren Sinterung der Wirbelkörper mit den Folgen einer ausgeprägten thorakalen Kyphose und typischen Keil- und Fischwirbel.

Wird die Messung der Knochendichte an der Wirbelsäule z.B. von Überlagerungen durch Aortenkalk erschwert, so kann anhand der Röntgenmorphologie am proximalen Femur der Schweregrad der Osteoporose bestimmt werden (Singh-Index).

2.3.3 Histologische Verfahren

Eine genaue Beurteilung der Knochenarchitektur, der Knochenstruktur, der Knochenzellen, des Knochenumbaus, der Mineralisation und des benachbarten Knochenmarkgewebes erlauben heute moderne histologische Einbettungs- und Untersuchungsmethoden (Acrylateinbettung/ Immunhistologie), wie vor allem die Histomorphometrie.

Die Knochenbiopsie wird unter lokaler Anästhesie am hinteren oberen Beckenkamm entnommen. Dieses, mit perioperativen Risiken verbundene, invasive Verfahren wurde jedoch von der weniger zeit- und kostenaufwendigen, nichtinvasiven Knochendichtemessung weitgehend ersetzt. Ergänzend sei gesagt, dass eine normale Knochenhistologie vom Beckenkamm niemals eine Osteoporose an anderer Stelle wie z.B. an den Wirbeln oder der Hüfte ausschließen kann.

Die histologische Untersuchung ist in der Differentialdiagnostik komplexer Osteopathien, bei Unsicherheiten in Bezug auf die Diagnose Osteoporose, ungewöhnlichen Osteoporoseformen und unklaren Behandlungseffekten oder Verläufen indiziert (Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Osteologie, 1996).

2.3.4 Basislabor

Laborchemische Untersuchungen im Rahmen der Osteoporosedagnostik sind, wie auch bei den meisten anderen Erkrankungen, nur im Zusammenhang mit Anamnese, klinischer Untersuchung und anderen Befunden wie hier z.B. dem Röntgen oder der Osteodensitometrie sinnvoll und indiziert. Der Laborbefund allein lässt derzeit weder das Osteoporoserisiko sicher voraussagen, noch die Diagnose „Osteoporose“ positiv diagnostizieren bzw. entkräften, da bei der primären Osteoporose die üblichen Labortests anhand Blut und Urin in der Regel im Normbereich liegen.

Die Bedeutung der Laborchemie liegt daher vor allem im Ausschluss klinisch unerkannter, wichtiger Ursachen einer sekundären Osteoporose und der wichtigsten Differentialdiagnosen. Allerdings schließt ein unauffälliges Laborprofil eine sekundäre Osteoporose nicht in jedem Fall aus. Deshalb sollte bei ausreichendem klinischen Verdacht auch bei normalem Initiaallabor weiter nach sekundären Ursachen gesucht werden.

Folgendes labormedizinisches Basisprogramm sollte bei Osteoporoseverdacht regelmäßig durchgeführt werden:

Untersuchungsgut	Laborparameter
Serum/EDTA-Blut	Blutkörperchensenkung kleines Blutbild Differential-Blutbild Kalzium Phosphat Alkalische Phosphatase Albumin Kreatinin Transaminasen und Gamma-GT Glukose Basale TSH Protein Parathormon Elektrophorese und Immunelektrophorese
Harn (zweiter Morgenharn)	Harnstatus Kalzium Phosphat Kreatinin Kalzium-Kreatinin-Quotient
24-Stundenharn	Kalzium Kreatinin

Tab. 2.5: Basisprogramm bei Osteoporose (Gasser, Finkenstedt, 1999)

So dienen BSG, CRP, Blutbild und Elektrophorese dem Ausschluss entzündlicher, maligner und hämatologischer Prozesse. Bei erhöhter AP ohne Veränderung der Gamma-GT besteht Verdacht auf eine Osteomalazie. Für ein erhöhtes Serum-Kalzium kommen endokrine Ursachen oder ein malignes Geschehen in Frage. Veränderungen von Phosphat, Kreatinin und Gamma-GT weisen auf renale oder hepatische Osteopathien hin. Eine subklinische Hyperthyreose (basal supprimiertes TSH) ist ein bekannter Risikofaktor osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen und kommt mit einer Prävalenz von etwa 10 % durchaus häufiger vor (Pientka L, 2003). Das Basislabor sollte je nach klinischer Fragestellung durch ein erweitertes Labor ergänzt werden, welches bei begründetem Verdacht auf eine sekundäre Osteoporose, bei schwerem Verlauf und bei jugendlichen Patienten indiziert ist.

Untersuchungsgut	Laborparameter
Serum / EDTA-Blut	Knochenspezifische alkalische Phosphatase Vitamin-D-Metabolite (z.B. Calcitriol) T3, T4 Östradiol, LH, FSH, SHBG, Prolaktin Bioaktives Testosteron Kortisol im Plasma und 24-Stundenharn, ACTH
Harn	Bence-Jones-Protein

Tab. 2.6: Erweitertes Labor bei begründetem Verdacht (Gasser, Finkenstedt, 1999)

2.3.5 Osteoporose-spezifisches Labor

Eine Quantifizierung der Intensität des Knochenstoffwechsels als Marker für Knochenanbau und -abbau ermöglichen Knochenumsatzmarker, auch kurz Knochenmarker genannt. Bei Osteoporose überwiegt die Knochenresorption gegenüber dem Knochenaufbau, sodass ein gesteigerter Knochenumsatz einen verstärkten Mineralverlust anzeigt, dadurch wird eine Zuordnung in „slow“ und „fast“ loser möglich (Gasser, Finkenstedt 1999).

Die Knochenumsatzmarker werden in unterschiedlichem Maße zur Beschreibung der Knochenumbauvorgänge eingesetzt. Bei ihrer Bestimmung ist es von Vorteil, dass sie zum einen nichtinvasiv und ohne Strahlenexposition erhoben werden können und dass sie zum anderen die Möglichkeit eines dynamischen Einblicks in das Knochenstoffwechselgeschehen geben. Die Knochenmarker können jedoch nicht zwischen Veränderungen am trabekulären und kortikalen Knochen unterscheiden oder Aussagen über die Höhe des Knochenmasseverlusts verschiedener Skelettlokalisationen machen. Auch sind sie nicht in der Lage eine Beurteilung der Knochenstruktur zu machen. Mit Hilfe ihrer Bestimmung kann nicht zwischen einer veränderten Anzahl der aktiven Knochenzellen von einer veränderten Aktivität der Knochenzellen unterschieden werden (Withold W, 1996).

Im Gegensatz zur Knochendichtebestimmung, die eher Summationseffekte bzw. Resultate stattgehabter Vorgänge anzeigt, sind die Knochenmarker in der Lage, Veränderungen rasch anzuzeigen bzw. aktuelle Degradations- und Formationsaktivitäten frühzeitig widerzuspiegeln (Christenson RH, 1997).

Zu betonen ist auch, dass die bei der Knochendichtemessung bestimmte aktuelle statische Knochenmasse und der durch Knochenmarker erfasste dynamische Knochenumsatz demnach zwei Größen sind, die sich in der Gesamtdiagnostik einer Knochenerkrankung komplementär ergänzen.

In der Literatur wurden verschiedene biochemische Parameter, die in direktem Zusammenhang mit dem Umbau der Knochenmatrix stehen, beschrieben.

In Hinsicht auf die Osteoblastenaktivität ist die knochenspezifische Alkalische Phosphatase zu nennen, ein Enzym, dessen Gesamtaktivität zu etwa gleichen Teilen aus Leber und Knochen stammt und das einen guten Eindruck über die Knochenneubildung vermittelt. Auch ist das Osteocalcin ein wichtiger Parameter, welches als wesentliches nichtkollagenes Knochenprotein während der Matrixmineralisationsphase synthetisiert und überwiegend direkt in die Knochenmatrix integriert wird, so dass nur ein kleiner Teil im Serum messbar ist. Schließlich ist das C-terminale Propeptid des Typ 1

Kollagens zu nennen, welches bei der Endsynthese des Kollagens von Endopeptidasen abgespalten wird (Christenson RH, 1997).

Die Osteoklastenaktivität kann dagegen durch Knochenabbaumarker bestimmt werden. Hier kann die Kalziumausscheidung im Urin herangezogen werden. Weitere wichtige Marker sind die Tartratresistente Saure Phosphatase, die schnell auf akute reaktive Prozessabläufe reagiert und das Hydroxyprolin im 24-Stundenharn, welches aus abgebauten Kollagen stammt und nicht wiederverwertet wird. Weiter zu erwähnen sind noch die quervernetzten Telo peptide im Harn, das carboxyterminale Telo peptide (CTx) und das aminoternale Telo peptide (NTx), sowie die Kollagencrosslinks Pyridinolin und Desoxypyridinolin im Harn, die eine Rolle bei der Beurteilung der Osteoklastenaktivität spielen und das Typ I Kollagen carboxyterminales quervernetztes Telo peptide (ICTP) im Serum.

Fast alle Knochenumsatzmarker unterliegen den Schwankungen einer zirkadianen Rhythmik von etwa 5-10 % (Delmas PD, 1995). Auf diese sollte insbesondere bei Verlaufsmessungen geachtet werden, um eine gute Vergleichbarkeit der Werte zu gewährleisten.

Den Knochenumsatzmarkern kommt eine wichtige Aufgabe in der Therapieplanung anhand des aktuellen Stoffwechselgeschehens und in der Überwachung der gewählten Therapie mit eventueller Therapieanpassung zu. Darüber hinaus ist ihre Bestimmung beim Screening von Patienten mit erhöhtem Osteoporoserisiko sinnvoll (Seibel et al., 1993). Sie sind für die Verlaufskontrolle von knochenwirksamen Substanzen aufgrund ihrer Spezifität, ihrer schnellen Reaktion auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels und ihrer nichtinvasiven Bestimmung, die eine Untersuchung in kürzeren Abständen erlaubt, geradezu prädestiniert (Delmas PD, 1996).

In nachfolgender Tabelle sind die aktuellen Knochenmarker in einer Einteilung bezüglich ihres Herkunfts-kompartiments dargestellt.

Knochen	Zellen	Osteoblasten	Gesamtalkalische und knochen-spezifische alkalische Phosphatase (APH, bALP)
		Osteoklasten	Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP)
	Organische Matrix	Kollagen	Propeptide des Typ I-Kollagens (PICP) Kollagen-Crosslinks (PYD, DPD) quervernetzte Telopeptide (NTx, CTx, ICTP)
		Nichtkollagene Proteine	Osteocalcin (Oc) Bone Sialoprotein (BSP) Osteonectin
	Anorganische Matrix	Hydroxylapatit und Kalziumphosphat	Kalzium
			Phosphat

Tab. 2.7: Einteilung der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels nach dem Herkunfts-kompartiment – Zelle, organische Matrix und anorganische Matrix – (nach Seibel und Kraenzlin, 1995)

2.4 Prävention und Therapie

2.4.1 Nicht-medikamentöse Intervention und Prävention

Die Prävention von Krankheiten ist ein vorrangiges Ziel medizinischer Maßnahmen. So ist beim Krankheitsbild der Osteoporose das Ziel entweder die Knochenmasse zur Zeit der Skelettreife zu steigern, den Verlust an Knochenmasse zu verhindern oder den Verlust an Knochenmineralgehalt und –architektur im bereits osteoporotisch gewordenen Knochen wiederherzustellen.

Zur Prävention der Osteoporose gibt es eine Vielzahl von Ansätzen nicht-medikamentöser Art.

Ein regelmäßiges körperliches Training ist als wichtiger Bestandteil im therapeutischen Gesamtkonzept anzusehen, da es durchaus zur Muskelkräftigung, Verminderung der Gebrechlichkeit und Erhöhung der körperlichen Spontanaktivität älterer Menschen beitragen kann (Fiatarone MA et al., 1994).

Der positive Effekt einer mechanischen Belastung des Knochens durch regelmäßige Belastung konnte durch eine Mehrzahl von Studien belegt werden. Eine Hohe Belastung (Krafttraining, Aerobic, Bewegungstraining) wirkt sich günstig auf die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule aus, während regelmäßiges Gehen die Knochendichte am proximalen Femur erhöht (Pientka et al., 2003).

Umgekehrt wirkt sich Bewegungsmangel vor allem über die muskuläre und neuronale Minderutilisation negativ auf die Knochendichte und –qualität aus (Seibel MJ, 1998).

Auch durch die Ernährung lässt sich die Knochendichte beeinflussen. Dabei ist Kalzium der wichtigste Nahrungsbestandteil zum Erreichen der peak bone mass sowie zur Prävention und Behandlung der Osteoporose (Pfeifer M et al., 2001). Geeignete Kalziumlieferanten in der Nahrung sind vor allem Milch und Milchprodukte, in geringerem Maße auch Gemüse und bestimmte Mineralwassersorten (Scharla SH, 2003). Erwachsene sollten im höheren Lebensalter zwischen 1000 und 1500 mg/d Kalzium zu sich nehmen.

Die Ernährung mit Lebensmitteln, die einen Überschuss an Phosphat im Verhältnis zu Kalzium aufweisen, wie z.B. Fleisch und Wurst, sollte eingeschränkt werden. Besonders ungünstig auf den Knochenstoffwechsel sind auch „Cola-Getränke“ und andere Softdrinks, da sie neben einem Phosphatüberschuss auch einen Säureüberschuss mit sich bringen (Scharla SH, 2003). Die Vermeidung von Nikotin zählt zum Standardrepertoire empfohlener präventiver Verhaltensweisen.

Vitamin D ist nur in wenigen Lebensmitteln, z.B. in fettem Seefisch (Hering, Makrele) enthalten. Daher gestaltet es sich schwierig, den täglich empfohlenen Bedarf an Vitamin D nur über die Nahrung zu decken (Scharla SH, 2003). Überwiegend wird der Vitamin D-Bedarf durch Eigensynthese in der Haut unter Einfluss von Sonnenlicht gedeckt. Zwar können ältere Menschen nur noch wenig Vitamin D in der Haut eigensynthetisieren, dennoch sollten sie diese Reserve durch eine tägliche Sonnenexposition von mindestens 30 Minuten voll ausschöpfen. In der Literatur konnte nicht nur der positive Effekt von Vitamin D auf Knochendichte und Knochenumsatz gezeigt werden, sondern es wurde auch ein Effekt auf die Muskelfunktion beschrieben (Pfeifer M et al., 2001). Umgekehrt führt ein Mangel an Vitamin D zu Muskelschwäche sowie zu Störungen des Körpergleichgewichts und der neuromuskulären Koordination, die wiederum mit einem erhöhtem Sturzrisiko und folglich sturzabhängigen Frakturen einhergeht (Pfeifer M et al., 2001).

Ein weiterer wichtiger Punkt in der Prävention betrifft die Sturzabklärung. Bei älteren, sturzgefährdeten Menschen müssen Lebensumstände geschaffen werden, die die Sturzgefahr deutlich reduzieren. Dazu gehören unter anderem die Vermeidung von Stolperfallen und glatten Böden, das Tragen von festem Schuhwerk, wenn nötig auch einer Sehhilfe, das Tragen von Hüftprotektoren sowie eine Optimierung der Lichtverhältnisse in der Wohnung (Lauritzen et al., 1993).

In der Studie von Rubenstein L (2000) konnte die Wirksamkeit von Hüftprotektoren, durch die Abnahme von neu aufgetretenen Hüftfrakturen um mehr als 50 % belegt werden.

Vor allem Frauen mit einem niedrigen Körpergewicht profitieren durch eine solche Intervention. Allerdings wird die Effektivität durch große Akzeptanzprobleme unter Alltagsbedingungen gemindert (Scheidt-Nave C et al., 2003).

Abgesehen von diesen Maßnahmen ist die umfangreiche Aufklärung über die Entstehung und Gefahren der Osteoporose insbesondere bei gefährdeten Personengruppen wichtig, um so das Bewusstsein für diesen Krankheitskomplex zu sensibilisieren und die Bereitschaft zur Prophylaxe zu schaffen und zu stärken.

2.4.2 Medikamentöse Behandlung

Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist es, den weiteren Knochenabbau zu verhindern oder wenigstens zu verzögern und die Knochenstruktur zu erhalten. Es soll der Aufbau des Knochens angeregt und das gebildete Osteoid mineralisiert werden.

Jede therapeutische Entscheidung sollte unter Berücksichtigung der möglichen Risiken und unerwünschten Nebenwirkungen, der möglichen Langzeiteffekte, der Komorbidität bzw. des individuellen Risikoprofils des Patienten getroffen werden.

Im allgemeinen werden die Therapeutika gegliedert in sogenannte antiresorptive Substanzen wie die Oestrogene und Bisphosphonate, die vorwiegend die Osteoklastenaktivität hemmen. Eine weitere Gruppe bilden die anabolen Substanzen, zu denen die Fluoride und Kalzitinin gezählt werden, die vorwiegend auf die Osteoblasten wirken. Des Weiteren unterteilt man noch in Substanzen mit komplexer Wirkung, wie z.B. Vitamin D und seine aktiven Metaboliten.

Zu den in Deutschland zugelassenen speziellen Osteoporose-Therapeutika gehören die Bisphosphonate (Alendronat, Etidronat, Risedronat), Kalzitinin vom Lachs, Natriumfluorid und Natrium-Monofluorophosphat, Oestrogene und Oestrogen-Gestagen-Kombinationen, Raloxifen als Vertreter der Selektiven Oestrogen Rezeptor Modulatoren (SERMS) und die Vitamin-D-Metabolite (1-Alpha-Hydroxy-Vitamin D₃=Alfacalcidol).

2.4.2.1 Kalzium und Vitamin D

Kalzium und Vitamin D gehören zur Gruppe der knochenbauenden Substanzen. Sie werden nicht nur zur Therapie, sondern auch vorbeugend im höheren Alter zur Förderung der Mineralisation eingesetzt.

2.4.2.1.1 Kalzium

Im Körper eines durchschnittlichen Erwachsenen befinden sich ca. 1,2 kg Kalzium.

98 % davon befinden sich im Knochen als Hydroxylphosphatit (=Mischsalz aus Kalziumkarbonat und -phosphat). Im Plasma eines gesunden Erwachsenen liegt die Konzentration von Kalzium zwischen 2,2 – 2,6 mmol /l. Nur 1 % des Kalziums ist im Extrazellulärraum.

Eine Experten-Kommission aus verschiedenen medizinischen Fachrichtungen veröffentlichte 1994 Richtwerte für die tägliche Kalzium-Aufnahme (Tabelle).

Lebensalter		optimale tägliche Kalzium-Aufnahme
Kleinkinder	Geburt –6 Monate	400 mg
	6 Monate –1 Jahr	600 mg
Kinder	1 – 5 Jahre	800 mg
	6 – 10 Jahre	800-1200 mg
Jugendliche/ Junge Erwachsene	11 – 24 Jahre	1200-1500 mg
Männer	25 – 65 Jahre	1000 mg
	über 65 Jahre	1500 mg
Frauen	25 – 50 Jahre	1000 mg
	über 50 Jahre (postmenopausal):	
	- mit Oestrogensubstitution	1000 mg
	- ohne Oestrogensubstitution	1500 mg
	über 65 Jahre	1500 mg
schwanger oder stillend	1200-1500 mg	

Tab. 2.8: Optimale Kalzium-Zufuhr (NIH, 1994)

Wird zu wenig Kalzium über die Nahrung aufgenommen, so kommt es zwangsläufig zu einer negativen Knochenbilanz, die Knochenresorption überwiegt. Deshalb besteht ein Grundprinzip in Prophylaxe und Therapie der Osteoporose darin, eine ausreichende Kalziumzufuhr von 1000 - 1500 mg/d über die Nahrung oder gegebenenfalls durch Kalziumpräparate sicherzustellen.

Überschreitet die tägliche Kalziumzufuhr zwar die empfohlene Menge von 1500 mg/d, nicht jedoch 2000 mg/d, so scheint sich dies nicht negativ auf den Organismus auszuwirken.

Bei einer darüber hinaus gehenden Menge kann es jedoch zu einer Hyperkalzurie und –kalzämie sowie einer Nephrolithiasis kommen, weshalb Patienten mit einer Nierensteinanamnese engmaschig und sorgfältig überwacht werden müssen.

Die dem Knochen zur Verfügung stehende Menge an Kalzium stammt aus der intestinalen Kalziumabsorption und der oralen Kalziumzufuhr, wobei den größten Anteil an Kalzium in der Nahrung Milch und Milchprodukte (70-75 %) enthalten. Kann nicht genügend Kalzium mit der Nahrung aufgenommen werden, so wird die Substitution von täglichen Einzeldosen empfohlen. Die Einnahme von Kalziumpräparaten ist besonders effektiv, wenn sie bevorzugt am Abend in Verbindung mit der Mahlzeit und bei ausreichender Flüssigkeitszufuhr erfolgt.

Die relative Menge an Kalzium, die im Darm resorbiert wird, sinkt mit zunehmendem Alter und ist darüber hinaus von einer ausreichenden Vitamin-D-Versorgung abhängig (Bullamore et al., 1970). Bei Frauen in der Menopause ist zusätzlich eine erniedrigte intestinale Kalziumresorption zu beobachten (Heaney et al., 1989). Der Hormonstatus, die Nahrungszusammensetzung, die Einnahme von bestimmten Medikamenten und genetische Einflüsse, alle diese Faktoren beeinflussen den täglichen Kalziumbedarf zur Erhaltung einer positiven Knochenbilanz, der individuell schwankt (NIH, 1994).

Die Beurteilung der Effektivität einer alleinigen medikamentösen Kalzium-Substitution zur Prävention von Frakturen gestaltet sich sehr schwierig, da die Ergebnisse zwischen den Studien aufgrund der unterschiedlichen Charakteristika der Studienpopulation, der Behandlungsform und der in der Regel geringen Fallzahl stark schwanken. In den meisten Studien wurden durchgehend eine Kombinations-Therapie von Kalzium und Vitamin D eingesetzt. Es konnte jedoch eine signifikante Reduktion der Rate an hüftgelenksnahen Frakturen von nahezu 30 % (Pientka L et al., 2003; Chapuy MC, 1992), eine Reduktion von nichtvertebralen Frakturen (Chapuy MC, 1992) sowie ein Anstieg der Knochendichte nachgewiesen werden (Pientka L et al., 2003; Shea et al., 2002).

Aufgrund der derzeitigen klinischen und epidemiologischen Datenlage wird die gemeinsame Gabe von Kalzium in einer Dosierung von 1000 - 1500 mg/d und eine tägliche Vitamin-D-Substitution mit 400 - 1000 IE Vitamin D3 als Basistherapie empfohlen (Pientka L et al., 2003).

2.4.2.1.2 Vitamin D

Die D-Vitamine oder Calciferole, zur Gruppe der Steroide gehörend, sind im eigentlichen Sinn keine Vitamine und könnten auch den Hormonen zugerechnet werden.

Cholecalciferol (Vitamin D3) und Ergocalciferol (Vitamin D2) sind die beiden wichtigsten Vertreter der D-Vitamine. Die Synthese findet unter dem Einfluss von

Ultraviolettbestrahlung in der Haut aus dem Provitamin, dem 7-Dehydrocholesterin statt.

Bei Naturvölkern, die wenig bekleidet und im Wesentlichen im Freien leben, ist der Vitamin-D-Mangel unbekannt. Erst die heutige Lebensweise hat die durch die Sonnenbestrahlung begrenzte Kapazität des Organismus zur Vitamin-D-Biosynthese gezeigt.

Alternativ kann Cholecalciferol auch über die Nahrung und gemeinsam mit Ergocalciferol (Vitamin D₂) enteral resorbiert werden, wenn auch diese Quelle nur bei unzureichender Sonnen-Exposition von Bedeutung ist (Guillemant et al., 1997).

Da Cholecalciferol noch nicht die biologisch aktive Form der D-Vitamine ist, wird es an Vitamin-D-bindendes Protein (DBP, Transcalciferin) im Plasma gebunden und zur Leber transportiert. In der Leber wird Vitamin D₃ zu Calcidiol (25-Hydroxycholecalciferol) hydroxyliert. Dieses Derivat wird in den Nieren durch ein mitochondriales Enzym erneut hydroxyliert. Neben dem biologisch sehr aktiven Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) werden noch weitere Hydroxyderivate produziert, von denen das wichtigste das 24,25 -Dihydroxycholecalciferol ist. Werden nur geringe Mengen von Calcitriol im Organismus benötigt, so wird dieses Derivat gebildet, da es nur eine geringe Vitaminwirkung besitzt

Calcitriol und seine Derivate sind zusammen mit Parathormon für die Aufrechterhaltung der Kalziumionen-Konzentration im Blut erforderlich. Sie wirken über einen spezifischen Vitamin-D-Rezeptor und erhöhen den Kalziumspiegel indem sie über die Proteinbiosynthese des Kalzium-bindenden Proteins Calbindin-D, die Kalziumresorption aus dem Darm, die Rückresorption von Kalziumionen in den Nierentubuli und die Osteoklastentätigkeit im Knochen steigern. Außerdem hemmt Calcitriol einmal direkt über Rezeptoren der Nebenschilddrüse die Sekretion und zum anderen indirekt über eine erhöhte Kalziumresorption und eine gesteigerte renale Kalziumrückresorption die Synthese und Freisetzung von Parathormon (Quesda JM et al., 1992). Des Weiteren unterliegt die Calcitriol-Produktion wiederum einem Feedback-Mechanismus, der direkt über die Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Blut und indirekt über Kalzium und einen niedrigen Parathormon-Spiegel reguliert wird (Lips P, 2002).

Calcitriol baut trotz der durch Stimulation der Osteoklastentätigkeit hervorgerufenen Mobilisierung von Kalziumionen aus dem Knochen mehr Knochen auf als ab. Dies kann dadurch erklärt werden, dass die Mineralisation der durch Osteoblasten gebildeten Knochenmatrix und damit der Aufbau von funktionstüchtigem Knochen einen ausreichenden Blutkalziumspiegel voraussetzt, der wiederum durch Vitamin D₃ gewährleistet wird (Mutschler E, 1996).

Die vorliegenden Studien zur Prävention und Therapie der Osteoporose mit Vitamin D sind in ihren Ergebnissen oft inkonsistent, unterscheiden sich hinsichtlich der Gabe von Standard oder hydroxylierten Vitamin D und sind oftmals nicht einheitlich was die Substitution mit Kalzium betrifft. Dennoch überwiegen insgesamt die positiven Effekte einer Kalzium- bzw. Vitamin D Substitution sowohl mit einer Verhinderung des Knochenmasseverlustes wie auch einer Verringerung der Frakturnrate (Heaney RP, 1993).

Bei postmenopausalen Frauen wurde in mehreren Arbeiten ein hemmender Effekt von Calcitriol auf die Knochenresorption beschrieben (Gallagher JC, 1990; Aloia et al., 1998).

Die sorgfältige Analyse von 25 Studien, in denen die Wirksamkeit von Vitamin D in der Prävention und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen hinsichtlich der Knochendichte und Frakturnrate überprüft wurde, hat gezeigt, dass Vitamin D die Inzidenz von vertebrealen Frakturen reduziert und eine Tendenz hinsichtlich der Abnahme nichtvertebraler Frakturen zeigt (Papadimitropoulos E et al., 2002).

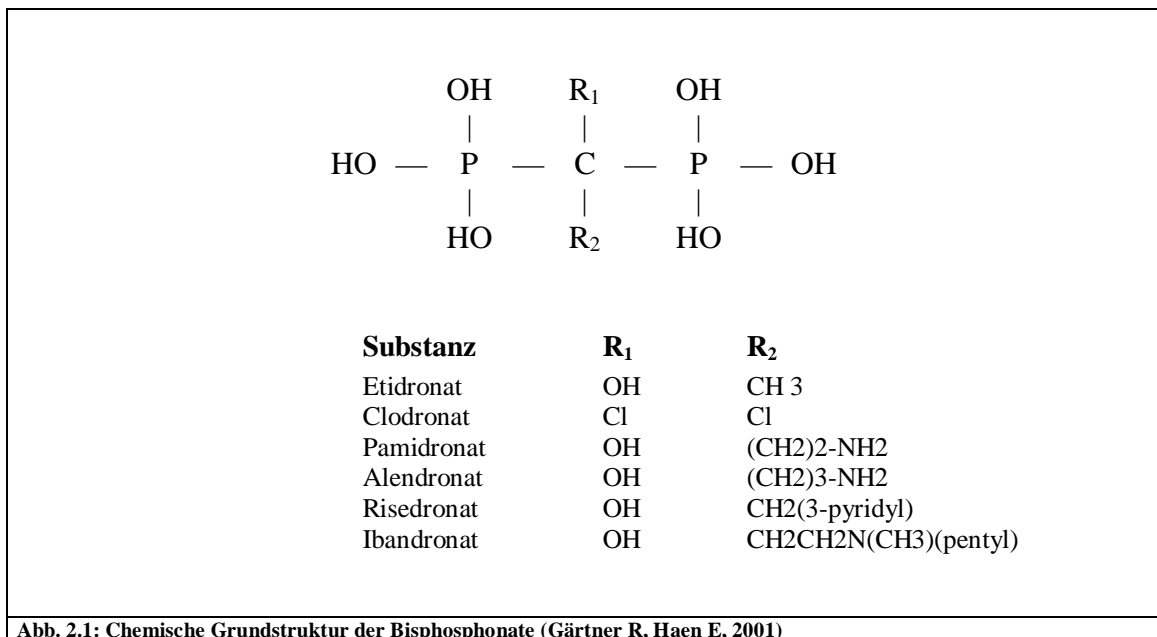
Im höheren Lebensalter ändert sich der Vitamin-D-Stoffwechsel im Sinne einer Abnahme der Bildung aktiver Metaboliten (Lips P, 1996). Oft geht die senile Osteoporose mit einem primären Vitamin-D-Mangel, einem Mangel an 1,25-Dihydroxycholecalciferol, einer Vitamin-D-Resistenz sowie einem sekundären Hyperparathyreoidismus einher. In einer der bekanntesten Untersuchungen auf diesem Gebiet, hat sich Calcitriol in der Behandlung dieses Krankheitskomplexes als erfolgreich erwiesen (Tilyard MW et al., 1992). In einer Studie von Lips P (2002) konnte die Wirksamkeit von Vitamin D gut belegt werden, den Vitamin-D-Status zu verbessern, den sekundären Hyperparathyreoidismus zu korrigieren, dem Knochenmasseverlust entgegenzuwirken und die Knochendichte zu erhöhen. Durch die kombinierte Gabe von Kalzium kann dieser Effekt noch verstärkt werden.

Bei einer Osteoporosetherapie mit aktiven Vitamin-D-Metaboliten sollte regelmäßig und engmaschig das Blut und der Urin kontrolliert werden, um unerwünschte Wirkungen wie Hyperkalzurien und Hyperkalzaemien zu vermeiden.

2.4.2.2 Bisphosphonate

Die Substanzgruppe der Bisphosphonate sind durch Phosphonat – Kohlenstoff – phosphonat (P-C-P) –Verbindungen charakterisiert. Sie sind stabile Analoga der endogenen Pyrophosphate und binden mit hoher Aktivität an Kalziumphosphat. Im

Gegensatz zu den Pyrophosphaten besitzen sie eine hohe Resistenz gegenüber der enzymatischen Hydrolyse.



Die Zielzellen für die Bisphosphonatwirkung sind vorwiegend die Osteoklasten (Lehmann R, Allolio B, 1998). Die Rekrutierung, die Differenzierung, die Adhäsion und die Funktion von Osteoklasten wird gehemmt, der „bone turnover“ wird reduziert (Rodan GA, Fleisch HA, 1996).

Die Bisphosphonate, die der älteren Generation angehören, wie Etidronat und Clodronat, binden intrazelluläres ATP in den Osteoklasten und hemmen zusätzlich deren Protonenpumpe. Sie hemmen somit die knochenresorptive Aktivität der Osteoklasten. Die neueren Aminobisphosphonate, zu denen man Alendronat, Pamidronat, Ibandronat und Risedronat zählt, hemmen auch die Protonenpumpe. Darüber hinaus verhindern sie die Verankerung von Wachstumsfaktorrezeptoren in den Osteoklasten und deshalb sagt man ihnen auch eine antitumoröse Wirkung und Hemmung der Metastasenbildung bei Tumoren die den Knochen infiltrieren, nach (Gärtner R, Haen E, 2001).

Bisphosphonate werden bei oraler Gabe schlecht resorbiert, die Resorptionsquote liegt unter 5 %, für die modernen Bisphosphonate sogar unter 1%. Die Resorption wird vermindert durch die gleichzeitige Aufnahme von Milch und Milchprodukten sowie durch Nahrungsmittel mit hohem Kalziumgehalt, Eisen, Magnesium oder Antazida. Die Nüchtereinnahme ist nötig (Baier JE, 1995; Geddes A, 1994). Ihre Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 20 und 120 Minuten, über die Halbwertszeit im Knochen liegen keine genauen Erkenntnisse vor, sie wird jedoch im Bereich von Jahren

angenommen und ist abhängig von der Aktivität des Knochenstoffwechsels (Geddes A, 1994).

Bisphosphonate werden zwar schon langjährig, früher jedoch ausschließlich nur in der Therapie des Morbus Paget und der tumorbedingten Hyperkalzämie eingesetzt.

Die Substanzgruppe der Bisphosphonate revolutionierte die Osteoporose-Therapie in den letzten 10 Jahren. Für die drei in Deutschland zugelassenen Präparate Alendronat, Etidronat und Risedronat liegen zahlreiche randomisierte, kontrollierte Studien vor, die trotz Unterschiede im Studiendesign zeigten, dass Bisphosphonate sowohl die Knochendichte als auch das Frakturrisiko effektiv beeinflussen (Pientka L et al., 2003).

Das erste Bisphosphonat, das zur Osteoporosetherapie eingesetzt wurde, war Etidronat. Wegen der unter Dauertherapie zu erwartenden Osteomalazie wurde Etidronat zyklisch eingenommen (14d 400 mg/d, dann 76 d lediglich Kalzium). Hierunter zeigte sich in einer Studie mit postmenopausalen Frauen eine verringerte Progression von Wirbelkörperdeformierungen (Storm T et al., 1990). Harris ST et al. (1993) konnte in seiner Studie die Zunahme der Knochendichte durch Etidronat gut belegen, eine Reduktion der Frakturrate konnte er jedoch nur in einer Subgruppe von Hochrisikopatienten nachweisen. Die Wirksamkeit von Etidronat wurde auch bei Patienten unter Glukokortikoidtherapie beschrieben (Adachi JD et al., 1997).

Das Bisphosphonat Alendronat zeigte in einer über 3 Jahre durchgeführten Studie ein Effekt auf die Knochendichte und auf die Senkung der Frakturrate an Wirbelsäule und am peripheren Skelett (Lieberman UA et al., 1995). Weitere prospektive Studien demonstrierten die therapeutische Wirkung von Alendronat hinsichtlich Senkung des Frakturrisikos bei postmenopausalen Frauen (Black DM et al., 1996) und bei Patienten mit glukokortikoid-induzierter sekundärer Osteoporose (Saag KG et al., 1998).

Das Aminobisphosphonat Risedronat reduziert beträchtlich das Risiko von vertebrealen und nichtvertebralen Frakturen. Bei jungen postmenopausalen Frauen, als auch bei Frauen mit bereits bestehender Osteoporose führt Risedronat sowohl zu einer Abnahme der Frakturrate als auch zu einer Zunahme der Knochendichte an Wirbelsäule und Schenkelhals (Cranney A et al., 2002).

Für Frauen, die täglich mit 2,5 mg Risedronat oder mehr behandelt wurden, war das Relative Risiko (RR) für vertebrale Frakturen 0,64 (95 % Coinfidenzintervall (CI), 0,54; 0,77) und für nichtvertebrale Frakturen 0,73 (95 % CI, 0,61; 0,87).

Die prozentuale Zunahme der Knochendichte betrug bei den Patientinnen mit 1-3 jähriger Bisphosphonattherapie im Vergleich zur Placebogruppe für die Wirbelsäule 4,54 % (95 % CI; 4,12; 4,97) und für den Schenkelhals 2,75 % (95 % CI; 2,32; 3,17).

Eine tägliche Dosis von 5 mg führte zu einer größeren prozentualen Zunahme der Knochendichte an Wirbelsäule, Unterarm und Schenkelhals als eine Tagesdosis von 2,5 mg Risedronat oder der zyklischen Verabreichung.

Risedronat reduziert das RR von vertebralem Frakturen um leicht mehr als ein Drittel und das RR von nichtvertebralem Frakturen um leicht mehr als ein Viertel (Cranney A et al., 2002).

Die Nebenwirkungsrate der Bisphosphonate ist gering, es sind vor allem intestinale Beschwerden zu nennen, die bei höherpotenten Derivaten häufiger auftreten: Übelkeit bis hin zur Ösophagitis und Ösophagusulzerationen. Bei Aminobisphosphonaten werden nach i.v.-Applikation Zytokine freigesetzt, die zu einer „Akute-Phase-Reaktion“ mit leichtem Fieber oder seltener zu einem grippeähnlichen Syndrom führen können (Baier JE, 1995).

Akuttoxizität, Teratogenität und Karzinogenität bestehen nicht in relevantem Ausmaß, jedoch sollten Bisphosphonate nicht in Schwangerschaft oder Stillzeit eingenommen werden.

2.4.2.3 Sexualhormone und Analoga

Der Pionier der Osteoporoseforschung Albright beschrieb vor über 60 Jahren den Zusammenhang zwischen postmenopausaler Osteoporose und Oestrogenmangel und zeigte, dass durch eine Oestrogen-therapie die negative Kalziumbilanz bei Osteoporoseerkrankten ausgeglichen werden kann (Albright F et al., 1941). Diese Pionierstudien konnten nach 30 Jahren durch Studien validiert werden, die demonstrierten, dass durch die Gabe von Oestrogenen dem beschleunigten Knochenmasseverlust bei ovariectomierten Frauen vorgebeugt werden kann (Lindsay R et al., 1976). Zwar ist den damaligen Ergebnissen von Albright häufig widersprochen worden, doch auf der Basis der heutigen Kenntnis der Pathophysiologie der Osteoporose ist man sich einig, dass der Oestrogenmangel ein signifikanter Risikofaktor ist.

Anfangs verabreichte man zum Hormonersatz ausschließlich Oestrogene, hinzukamen später die Gestagene und aufgrund neueren Erkenntnissen wurden Medikamente mit gewebspezifischer Oestrogenwirkung entwickelt.

Außer auf den Knochenstoffwechsel wirken Oestrogene auf den Urogenitaltrakt, die Brustdrüse, das kardiovaskuläre System, die Leber, das Immunsystem und das Zentralnervensystem. Infolgedessen kommt es nach dem langzeitigen Oestrogenmangel in der Menopause zu körperlichen Folgeerscheinungen wie Osteoporose, Arteriosklerose, urogenitale Atrophie, Fettstoffwechselstörungen und Alzheimer'sche

Erkrankung, die durch eine Hormonsubstitution vermieden oder verzögert werden können. Die unerwünschten proliferativen Wirkungen am Endometrium und an der Brustdrüse stellen einen großen Nachteil dieser Substitution dar (Gärtner R, Albrich W, 1999).

Oestrogene hemmen die Knochenresorption, indem sie vermutlich unter Mitwirkung von Zytokinen, wie z.B. TNF- α , die Aktivität und Zahl der Osteoklasten beeinflussen (Riggs BL, 2000). Dabei hemmen sie die Osteoklastenaktivität einerseits direkt, andererseits unterdrücken sie auch die Sekretion osteoklasten-stimulierender, und fördern die Sekretion osteoklasten-hemmender Mediatoren. Folglich reduzieren Oestrogene direkt und mediatorvermittelt den *bone turnover* und halten so den Knochenstoffwechsel im Gleichgewicht (Lindsay R, 1995).

In den vergangenen 20 Jahren konnte durch eine große Anzahl von Studien der positive Einfluss der Oestrogene auf den Knochenstoffwechsel gut belegt werden (Marcus M et al., 2002).

In der Beurteilung der Wirksamkeit einer medizinischen Intervention in der Osteoporosetherapie, ist die Frakturinzidenz der wichtigste klinische Zielparameter (Reginster YJ et al., 1995). Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse untersuchte die Wirksamkeit der Hormonersatztherapie in der Prävention und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und konnte über eine nichtsignifikante Abnahme der Inzidenz von vertebrealen und nichtvertebrealen Frakturen berichten (Wells G et al., 2002). Eine jüngere randomisierte, plazebokontrollierte Studie an über 16.000 postmenopausalen Frauen konnte erstmals belegen, dass eine HRT das Auftreten von Wirbelsäulen- und Oberschenkelhalsfrakturen signifikant um ein Drittel reduziert. Auch für nichtvertebrale Frakturen konnte eine signifikante Abnahme von 23 % gezeigt werden (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002).

Mehrere kontrollierte klinische Studien belegen, dass Oestrogene bei postmenopausalen Frauen mit und ohne manifester Osteoporose zu einem signifikanten Anstieg der Knochendichte sowohl im Bereich von Wirbelsäule, als auch Hüfte und Unterarm führen können (Lufkin EG, 1992; Cauley JA et al., 2001; Wells G et al., 2002).

Dabei erwiesen sich 2 mg Oestradiol, 0,625 mg konjugierte equine Oestrogene und 1,25 mg Oestron pro Tag als die optimal effektive Dosis. Die Hälfte dieser Dosen zeigte schwächere Effekte. Höhere Dosierungen brachten keinen weiteren Gewinn an Knochendichte und Knochenmasse, dieser Effekt konnte aber nicht in allen Dosisfindungsstudien bestätigt werden (Dören M, 2001).

Bei Frauen mit einem hohen Body Mass Index und initial niedrigeren BMD-Werten der Wirbelsäule war der Effekt einer Oestrogentherapie größer als bei schlankeren Frauen mit besseren Knochendichtewerten (Armamento-Villareal R, Civitelli R, 1995). Auch

bei Beginn im höheren Alter ist die Wirksamkeit einer Hormonsubstitution gewährleistet (Schneider DL et al., 1997; Ettinger B, Grady D, 1993).

Studien konnten zeigen, dass eine HRT in den ersten Jahren nach der Menopause nicht nur zu einem Erhalt der Knochenmasse, sondern auch zu einem effektiven Zuwachs führt (Munk-Jensen N et al., 1988; Christiansen C et al., 1980). Dies beruht hauptsächlich in der Reduzierung der Remodelingaktivität, die zu einer partiellen knöchernen Auffüllung des im Umbau befindlichen Kompartiments führt (Kanis JA et al., 1997; Lindsay R, 1993). Dadurch lässt sich der stärkere Zuwachs im Bereich des trabekulären Knochens der Wirbelsäule im Vergleich zum kortikalen Knochen des Femurhalses erklären (Lindsay R, 1996).

In Studien wurde beobachtet, dass die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsel unter einer HRT ein etwa prämenopausales Niveau besitzen (Chesnut CH et al., 1997; Heikkinen AM et al., 1997).

Seit längerem ist bekannt, dass die singuläre Oestrogensubstitution zur Osteoporoseprävention nach der Menopause zu einer gesteigerten Inzidenz von Endometriumhyperplasien und –neoplasie führt. Sie wird deshalb für Frauen mit intaktem Uterus heutzutage als obsolet angesehen (Ettinger B, 1993). Das erhöhte Risiko für Endometriumkarzinome nimmt mit Dosis und Dauer der Therapie zu (Grady et al., 1995). Durch die Kombination mit einem Gestagen kann jedoch die Inzidenz von Endometriumkarzinomen drastisch reduziert und sogar unter das Niveau unbehandelter Frauen gesenkt werden (Kraenzlin ME, 1990).

2.4.2.3.1 Gestagene

Zur Gruppe der Gestagene fasst man eine Stoffklasse von Sexualhormonen zusammen, die nur zum Teil ähnliche Eigenschaften wie das physiologische Gelbkörperhormon Progesteron haben. Fast alle biologischen Gestageneffekte werden im Zusammenwirken mit Oestrogenen ausgelöst (Gärtner R, Haen E, 2001).

Aufgrund der nötigen hohen Dosierungen zum Erreichen knochenprotektiver Effekte und ihrer damit verbundenen unerwünschten metabolischen Effekte ist ein alleiniger Einsatz der Gestagene zur Osteoporoseprävention nicht üblich (Lobo RA, Speroff L, 1994).

Inwiefern die Zugabe eines Gestagens die ossäre Wirkung des Oestrogens beeinflusst, war Ziel verschiedener Studien, die aber teilweise widersprüchliche Ergebnisse zeigten.

Aufgrund der Verwendung unterschiedlicher Wirkstoffe gestaltet sich die Beurteilung schwierig.

In einer Studie von Lindsay R (1999) konnte kein additiver Effekt zum Oestrogen gezeigt werden. In einer anderen kontrollierten klinischen Studie konnte durch eine kombinierte kontinuierliche Therapie ein deutlich additiver Effekt demonstriert werden (Christiansen C, Riis BJ, 1990).

Kontrollierte klinische Studien, die belegen, dass Gestagene das Frakturrisiko senken, liegen bisher nicht vor (Marcus M et al., 2002).

Es konnte jedoch durch kontrollierte Langzeitstudien hinreichend belegt werden, dass das Risiko eines Endometriumkarzinoms durch zusätzliche Gestagengaben gesenkt werden kann (Whitehead MI, Fraser D, 1987; Saegusa M, Okayasu I, 1998).

2.4.2.3.2 Kombinierte Hormonersatztherapie

Eine Vielzahl verschiedener Wirkstoffe in verschiedenen Dosierungen und Kombinationen sind heute zur Hormonersatztherapie möglich. Bei den Oestrogenen wird hauptsächlich das 17 β -Oestradiol (E2) und das konjugierte equine Oestrogen (CEE) angewendet, bei den Gestagenen kann man mehrere Gruppen unterscheiden: 17 α -OH-Progesteron-Derivate (Medroxy-Progesteron-Acetat; Megestrol), Anti-Androgene (Cyproteron-Acetat, Chlormadinon-Acetat) und Nortestosteron-Derivate (Norethisteron-Acetat, Levonorgestrel, Desogestrel, Gestoden).

Für die kombinierte Hormonersatztherapie, die bei Frauen mit intaktem Uterus zwingend notwendig ist, gibt es mehrere Kombinationsmöglichkeiten, die entsprechend dem Alter und den Bedürfnissen der Frau angepasst werden müssen. Die Hormonverabreichung kann zyklisch (10-14 d sequentiell) oder kontinuierlich durchgeführt werden.

Die Hormone können entweder oral, perkutan, vaginal, intramuskulär oder durch subkutane Implantate appliziert werden. Vergleichende Studien zwischen der transdermalen Anwendung von 50 μ g/ d Oestradiol (Pflaster) und 0,625 mg/ d konjugierten equinen Oestrogenen zeigten ähnliche Effekte (Dören M, 2001).

Absolute Kontraindikationen einer postmenopausalen Oestrogentherapie sind vorangegangene thrombolische Ereignisse, vorbestehende koronare Herzkrankheit, vorangegangener Schlaganfall, Thrombophilie, schwere Einschränkung der Leberfunktion und zudem bei Frauen mit intaktem Uterus, die alleinige Oestrogensubstitutionstherapie ohne Gestagen-Zusatz. Die eigene oder familiäre Anamnese für ein Mammakarzinom gilt nicht grundsätzlich als absolute

Kontraindikation. Die Prävention oder Therapie mit Oestrogenen wird bei Patientinnen mit Mammakarzinom jedoch nicht empfohlen (Scheidt-Nave C et al., 2003).

Aufgrund der schlechten Compliance ist die Verwendung einer Hormonersatztherapie als längerfristiges Osteoporosetherapeutikum relativ begrenzt. Von circa 50 % aller Frauen, die postmenopausal Hormone verschrieben bekommen haben, wird diese Therapie innerhalb des ersten Behandlungsjahres aufgrund Nebenwirkungen abgebrochen (Weber K et al., 1999). Zu den Nebenwirkungen zählen Zwischenblutungen, Brustspannungen und -entzündungen, Gewichtszunahme, Endometriumhyper- und neoplasien und Gallensteine (Nabulsi AA et al., 1993; Henderson BE, 1989).

Die erforderliche Langzeitbehandlung von Frauen mit einem hohen Osteoporoserisiko oder einer manifesten Osteoporose erfordert eine besonders gründliche, individuelle und gemeinsame Abwägung mit der Patientin hinsichtlich aller möglichen Nutzen und Risiken und hinsichtlich nachweislich wirksamen Behandlungsalternativen.

Die Empfehlung der Oestrogensubstitution als Therapie der Wahl bei der postmenopausalen Osteoporose wird aufgrund von neuesten Studiendaten kontrovers diskutiert. Eine amerikanische Studie untersuchte den Effekt einer Hormontherapie auf die Entwicklung verschiedener chronischer Krankheiten (kardiovaskuläre Ereignisse, Karzinome, Frakturen) bei überwiegend eingangs gesunden postmenopausalen Frauen. 8506 Frauen im Alter zwischen 50-79 Jahren erhielten eine orale kombinierte Oestrogen-Gestagen-Therapie (täglich 0,625 mg konjugierte equine Oestrogene + 2,5 mg Meddroxyprogesteronazetat). In diesem Studienarm, der vorzeitig abgebrochen wurde, hatten die Frauen im Vergleich zur Placebogruppe signifikant häufiger kardiovaskuläre Ereignisse (einschließlich Thromboembolien und Schlaganfall) oder Mammakarzinome, aber auch signifikant weniger häufig Frakturen oder kolorektale Karzinome (The Women`s Health Initiative Study Group, 1998; Writing Group for the Women`s Health Initiative Investigators, 2002) Die Hochrechnung der Erkrankungswahrscheinlichkeit ergab ein Überwiegen der Risiken im Vergleich zum Nutzen, die Gesamtmortalität unterschied sich zwischen den Gruppen nicht (Scheidt-Nave C et al., 2003).

In Deutschland werden überwiegend andere Hormonvarianten verschrieben. Doch weitere Studien die Nutzen und Risiken einer Hormonersatztherapie prüfen stehen noch aus und so lange sollte die Indikation einer HRT streng geprüft werden.

2.4.2.3.3 Analoga und Agonisten

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt liegt derzeit in der Entwicklung von Selektiven Oestrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs), die eine neue Form der Oestrogensubstitution und Therapieoption der postmenopausalen Osteoporose darstellen. Oestrogene binden wie alle Steroidhormone an spezifische Rezeptoren im Zellkern. Von diesen Rezeptoren existieren mindestens zwei Formen, die α - und β -Rezeptoren, die unterschiedlich in den Geweben verteilt sind. Im Uterus, der Brustdrüse, der Hypophyse und dem Hypothalamus kommen überwiegend α -Rezeptoren, im Knochen, den Gefäßen, der Prostata, dem Hippokampus und höheren Zentren im ZNS vorwiegend β -Rezeptoren vor. In den Ovarien findet man beide Rezeptorformen.

Die Selektiven Oestrogen-Rezeptor-Modulatoren aktivieren nur eine Isoform der Oestrogenrezeptoren und hemmen die andere komplett oder nur teilweise, sie sind somit selektiv für bestimmte Gewebe (Gärtner R, Albrich W, 1999).

Nach den derzeitigen Therapieempfehlungen sind die Selektiven Oestrogen-Rezeptor-Modulatoren neben der Osteoporose bei kardiovaskulären Erkrankungen, bei Endometriose, beim Mammakarzinom und eventuell auch beim Prostatakarzinom indiziert.

Die älteste Substanz dieser Gruppe, das Tamoxifen, bindet allerdings noch mit relativ geringer Selektivität an die Oestrogen-Rezeptoren im Knochen und Endometrium und hemmt die Rezeptoren im Brustdrüsengewebe. Für Tamoxifen konnte ein positiver Effekt auf die Zunahme der Knochendichte gezeigt werden (Powels TJ et al., 1996; Grey AB et al., 1995).

Da jedoch unter der Therapie mit Tamoxifen ein erhöhtes relatives Risiko für Endometriumkarzinome besteht, hat es seinen Platz in der Therapie und Prophylaxe der postmenopausalen Osteoporose gänzlich verloren (Robinson E et al., 1996).

Raloxifen, ein neuerer SERM, aktiviert die Rezeptoren im Knochen, der Gefäße und in der Leber und hemmt die Oestrogen-Rezeptoren im Endometrium und in der Brustdrüse. In Studien konnte der Effekt von Raloxifen auf die Abnahme der Inzidenz von vertebrealen Frakturen gezeigt werden (Ettinger B et al., 1999; Viereck V et al., 2003; Weinstein RS et al., 2003). Raloxifen führt zu einer signifikante Zunahme der Knochendichte sowohl unter 60 mg, als auch unter 120 mg (Ettinger B et al., 1999).

In einer prospektiven, randomisierten, Plazebo-kontrollierten Doppelblindstudie über 3 Jahre, an der über 7000 postmenopausale Frauen teilnahmen konnte nachgewiesen

werden, dass Raloxifen das Risiko von Oestrogen-Rezeptor positiven Mammakarzinomen um 76 % reduziert und die Inzidenz von thromboembolischen Komplikationen senkt. Dieser positive Effekt konnte jedoch für oestrogen-rezeptor negative Mammakarzinome und Endometriumkarzinome nicht belegt werden (Cummings SR et al., 1999).

Raloxifen stellt eine interessante Alternative zur herkömmlichen Oestrogensubstitution dar. Es verhindert die postmenopausale Osteoporose bei fehlender Endometriumproliferation (Gärtner R, Albrich W, 1999) und vermeidet viele Nebenwirkungen der Oestrogene, die für deren geringe Langzeitcompliance verantwortlich sind wie Blutungen, Brustspannungen und Brustkrebs (Pfeilschifter J, 2001). Da es aber sowohl unter der Einnahme von Raloxifen als auch von Tamoxifen zu keiner Besserung der vegetativen Beschwerden kommt, sind neuere Substanzen aus der Gruppe der SERMs in der Entwicklung, die noch selektiver die gewünschten Zielgewebe stimulieren und unerwünschte Nebenwirkungen noch mehr reduzieren können.

2.4.2.4 Kalzitinin

Kalzitinin gehört zur Gruppe der Peptidhormone. Es wird beim Menschen in den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse aus einer Prähormonform von 115 Aminosäuren gebildet. Das Hormon besteht beim Mensch, Schwein und Lachs aus 32 Aminosäuren. Die Aminosäuresequenz ist artenspezifisch. Kalzitinin befindet sich auch in vielen neuroendokrinen Zellen.

Die wichtigste Funktion des Peptidhormons besteht darin, einem übermäßigem Verlust von Kalzium während Wachstum, Schwangerschaft und Laktation entgegenzuwirken und somit das Skelett zu schützen.

Am Skelett wirkt Kalzitinin, indem es Osteozyten und Osteoklasten hemmt und somit die Knochenresorption vermindert. An der Niere bewirkt das Hormon eine Zunahme der Kalzium- und Phosphatausscheidung über Kalzitinin-Rezeptoren, die sich auf den Zellmembranen der Tubuli befinden. Unabhängig von seinen hormonalen Effekten hat Kalzitinin auf das Zentralnervensystem eine analgetische Wirkung, weshalb es bei tumorbedingten Knochenschmerzen als adjuvante Therapie indiziert ist. Darüber hinaus führt es zu einer Verminderung der Magensäuresekretion und der Magen-Darm-Motilität.

In der Regulation der Kalzitinin-Sekretion ist noch vieles unklar. Sicher ist, dass ein erhöhter Kalzium-Spiegel die Sekretion stimuliert, Dopamin, Somatostatin, H₂-Rezeptor-Antagonisten und Calcitriol die Sekretion hemmt.

Der Mensch sezerniert täglich etwa 100-200 µg. Die Normwerte für den Serumspiegel betragen 50 pg/ ml bzw. 50 ng/ l und liegen gewöhnlich beim Mann höher als bei der Frau (Milhaud G et al., 1980).

Kalzitonin muss aufgrund seiner Polypeptidstruktur parenteral appliziert werden und wurde früher hauptsächlich intramuskulär oder intravenös injiziert. In der neusten Entwicklung ist auch die intranasale Gabe weitverbreitet, da auch diese Form der Applikation 25-50 % der biologischen Aktivität der parenteral verabreichten Dosis liefert und mit weniger Nebenwirkungen einhergeht (Cranney A. et al., 2002).

Zur Therapie werden synthetische Kalzitonin-Präparate vom Lachs und menschliches Kalzitonin verwendet, wobei Lachskalzitonin eine circa 40-50 mal größere pharmakologische Potenz besitzt (Carstens JH, 1991).

Kalzitonin hat sich als wirksam in der Prävention und Therapie des Knochenmasseverlustes bei postmenopausalen Frauen erwiesen (Cranney A. et al., 2002).

Nach Kanis JA et al. (1992) wird das Auftreten von Hüftfrakturen bei Patientinnen, die mit Kalzitonin behandelt wurden um bis zu 30 % reduziert.

Es wurde in mehreren randomisierten Studien bewiesen, dass Kalzitonin die Inzidenz von vertebralem Frakturen zwar senkt, um wieviel jedoch genau, ist in der Literatur weiterhin strittig (Cranney A et al., 2002).

Inkonsistente Studienergebnisse und Studiencharakteristika machen eine endgültige Beurteilung schwierig, deshalb beschränkt sich heute die Indikation von Kalzitonin vorwiegend auf den osteoporotischbedingten Knochenschmerz. Auch eine Langzeittherapie wird aufgrund der Nebenwirkungen, wie gastrointestinale Unverträglichkeiten, Bildung von Antikörpern und Verlust der Wirksamkeit durch Down-Regulation der Kalzitonin-Rezeptoren am Erfolgsorgan eher in Frage gestellt (Gärtner R, Haen E, 2001).

Der Erfolg in der Osteoporosetherapie mit Kalzitonin scheint umso größer, je höher der Knochen turnover bei Therapiebeginn war (Civitelli R et al., 1988). Darüber hinaus wird Kalzitonin aufgrund seines analgetischen Effekts, der wahrscheinlich unabhängig von der Wirkung auf die Osteoblasten ist, auch bei akuten vertebralem Frakturen eingesetzt (Carstens JH, 1991).

In den Richtlinien der National Osteoporosis Foundation wird Kalzitonin in der Therapie der Osteoporose als Alternative zur HRT oder Bisphosphonaten den Frauen empfohlen, bei denen bisher eine Therapie keine Wirkung zeigte oder sie diese schwer

vertragen hatten (Eddy DM, 1998). Absolute Kontraindikation einer Kalzitonin-Therapie ist eine Hypokalzämie.

2.4.2.5 Fluoride

Seit Anfang der 60er Jahre werden Fluoride zur Therapie der postmenopausalen Therapie eingesetzt. Fluoride sind neutrale Salze der Fluorwasserstoffsäure, ihre Spuren kommen ubiquitär vor. Sie werden im Magen-Darm-Trakt gut resorbiert und anstelle einer Hydroxylgruppe in Apatit eingebaut und so in den Knochen eingelagert.

Die Wirkung am Knochen besteht in der Stimulierung der Osteoblastenproliferation sowie der Matrixsynthese und daraus folgendem Aufbau neuer Knochensubstanz.

Bei einer zu hoch gewählten Dosierung mit Fluoriden schlägt die günstige Wirkung am Knochen ins Gegenteil um. Die Aufnahme von reinem Fluor und Fluorverbindungen kann eine chronische Vergiftung hervorrufen, die als Fluorose bezeichnet wird. Dieses Krankheitsbild äußert sich als spröde Knochenverhärtung, der Osteosklerose.

Um Plasmaspiegelspitzen zu vermeiden, die den therapeutisch günstigen Bereich von 90 – 190 ng/ ml überschreiten, hat es sich als günstig erwiesen, retardierte Präparate einzusetzen und den Patienten intermittierend zu behandeln (Krohn-Grimberghe B, 1999).

Epidemiologische Daten aus Regionen mit fluoridiertem Wasser beschrieben eine Verminderung von Schenkelhalsfrakturen. Diese Ergebnisse wurden allerdings von Anfang an in Frage gestellt, da Stabilitätsuntersuchungen im Tierversuch eher ungünstige Eigenschaften des Knochens unter Fluoridtherapie ergaben.

Im Gegensatz zu den Resorptionshemmern regen Fluoride die Knochenneubildung an und bewirken so eine Erhöhung der Knochenmineraldichte, vor allem am spongiösen Knochen (Krohn-Grimberghe B, 1999).

Die Fluorbehandlung führt zu einem deutlichen Anstieg der Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule, dennoch sollte sie in Kombination oder nach einer Therapie mit einem Knochenresorptionshemmer gegeben werden (Gutteridge DH et al., 2002).

Wird die Behandlung bereits vor einer klinisch manifesten Osteoporose begonnen, reduziert Fluor die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen (Mamelle N et al., 1990; Riggs BL et al., 1994).

Bei einer bereits bestehenden postmenopausalen Osteoporose konnte hinsichtlich der Prävention von Wirbelfrakturen kein Unterschied in Bezug auf eine Fluor-, Kalzium- und Vitamin D-Gabe festgestellt werden (Meunier PJ et al., 1998).

Zur Behandlung der Osteoporose werden heute Natriumfluorid (NaF), Natriumfluorophosphat (Na₂PO₃F) und membrangängige, synthetische Fluorpeptide

verwendet. Die tägliche Dosierung sollte zwischen 11,5 mg und 20 mg liegen (Gutteridge DH et al., 2002).

Durch die Gabe von slow-release-Präparaten konnten Nebenwirkungen wie gastrointestinale Beschwerden nahezu vollständig beseitigt werden (Pak CY et al., 1995). Einige Studien zeigten jedoch das Auftreten von peripheren Mikro- und Stressfrakturen (Riggs BL et al., 1990).

Absolute Kontraindikationen für ein Therapie mit Fluoriden sind Osteomalazie und schwere Einschränkungen der Leber- und Nierenfunktion.

2.5 Zielsetzung der Arbeit

Im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie sollten folgende Punkte untersucht werden,

1. welche Wertigkeit die bekannten Risikofaktoren (siehe Kapitel 2.2.2) für eine postmenopausale und senile Osteoporose für die tägliche Praxis haben.
2. der Verlauf der Knochendichte an Hüfte und Wirbelsäule und die Konzentration des N-terminalen Telopeptids (NTx) im Urin unter einjähriger Therapie mit Risedronat, Kalzium und Vitamin D.

Dabei wurden speziell Frauen im Alter zwischen 65 und 80 Jahren mit und ohne Osteoporose verglichen.

3 Material und Methoden

3.1 Patientenkollektiv

Die vorgelegte Arbeit umfasst Daten von 41 Frauen mit einem Durchschnittsalter von 71 Jahren (Min: 66 Jahre, Max: 80 Jahre), die im Rahmen einer klinischen, prospektiven, nicht verblindeten Studie gesammelt wurden.

In einem ausführlichen Interview wurde die medizinische und medikamentöse Anamnese erhoben und die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. In die Studie wurden 17 Patientinnen aufgenommen, die die Einschlusskriterien erfüllten. Die teilnehmenden Patientinnen hatten ein durchschnittliches Alter von 70 Jahren, die jüngste Patientin war 66 Jahre, die älteste Patientin war 80 Jahre alt.

Im Laufe der Studie mussten 4 Drop-outs verzeichnet werden. Hierfür wurden folgende Gründe angeführt: schnelle Besserung, Arztwechsel, langfristiger Auslandsaufenthalt und Verdacht auf Mamma-Ca.

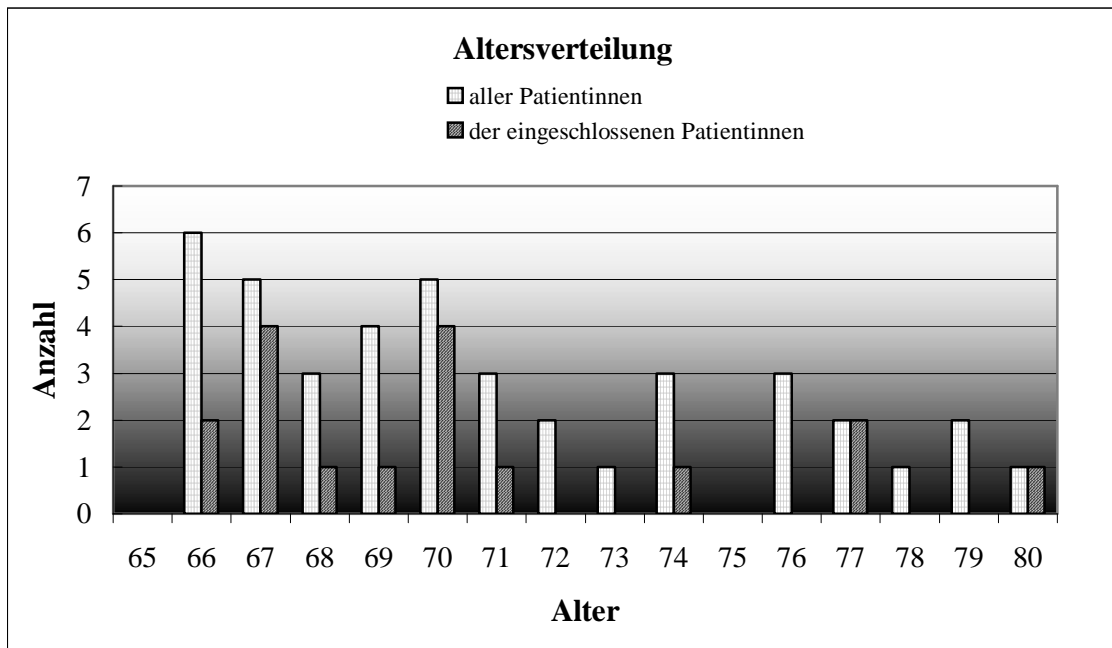


Abb. 3.1: Altersverteilung

3.2 Ein- und Ausschlusskriterien

In die Auswertung einbezogen wurden alle Frauen, die folgende Voraussetzungen erfüllten und für die keines der Ausschlusskriterien zutraf.

Einschlusskriterien:

- Weiblich, nur kaukasisch, orientalisch oder gemischtrassig
- Alter zwischen 65 und 80 Jahre
- postmenopausale Frauen mit einer BMD $\leq -2,5$ (T-Score) in Hüfte (links) und/ oder Wirbelsäule
- bei postmenopausalen Frauen, die bereits eine klinisch dokumentierte, geringgradig traumatische Fraktur aufweisen: ≥ 45 Jahre und eine BMD $\leq -1,0$ (T-Score) in Hüfte (links) und/ oder Wirbelsäule

Ausschlusskriterien:

- bereits diagnostizierte Osteoporose
- Frauen schwarzer Abstammung und afroamerikanische Frauen (USA)
- Anwendung von oralen oder parenteralen Glukokortikoiden (≥ 5 mg Prednison oder entsprechendes Präparat pro Tag)/ Depotinjektion > 10.000 IE Vitamin D/ Progesteron
- Verordnung/ Einnahme von Medikamenten zur Behandlung der Osteoporose wie Bisphosphonate, Anabole Steroide, Kalzitinin, Epriflavon, Fluorid (> 10 mg/ Tag), Oestrogene oder oestrogenwirksamen Medikamenten
- Niedrigdosiertes vaginales Oestrogen ($17\text{-}\beta\text{-Estradiol} < 0,2$ mg/ d; Estropipat $< 1,5$ mg/ d) ist erlaubt
- Frauen, die aufgrund menopausaler Symptome an einer Hormonersatz-Therapie teilgenommen haben, die nicht mindestens 1 Jahr zurückliegt
- subkutanes Oestrogenimplantat
- Krebserkrankung in der Anamnese
- Diagnose einer Hypokalzämie, Hyperparathyreose, Hyperthyreose oder Osteomalazie im Jahr vor Studienbeginn
- klinisch relevante anormale Laborparameter (einschließlich Niereninsuffizienz)
- klinisch relevante anormale Thorax-Röntgenaufnahme, die eine Studienteilnahme des Patienten beeinflusst

Hinsichtlich der Knochendichtemessung wurde darauf geachtet, dass bei den Frauen keine schwere Skoliose oder Osteoarthritis, keine Verblockung von Wirbelkörpern im gemessenen Areal und nicht mehr als zwei frakturierte Wirbelkörper innerhalb der Lendenwirbelkörper 1-4 vorlagen .

3.3 Zeitlicher Ablauf der Untersuchungen

Tabelle 3.1 zeigt die zeitliche Abfolge der jeweils durchgeführten Untersuchungen. Den Beginn der Studie kennzeichnet Studientermin 1 (ST 1) mit Woche 1. Nach einjähriger Behandlungsdauer ist die Studie mit Studientermin 7 (ST 7) in Woche 52 abgeschlossen.

	ST 1	ST 2	ST 3	ST 4	ST 5	ST 6	ST 7
	Woche 1	Woche 2	Woche 10	Woche 13	Woche 22	Woche 25	Woche 52
Überprüfen der Ein-/Ausschlusskriterien	x	x					
Risikofragebogen	x						
Anamnese	x						
Größe und Gewicht	x						
Körperliche Untersuchung	x						
Standard Laboruntersuchungen	x		x		x		
Knochendichtemessung (Hüfte / WS)	x						X
Röntgenaufnahme des Thorax	x						
Röntgenaufnahme von BWS / LWS	x						X
Urin-/ Serumproben für Knochenmarker		x	x		x		
Überprüfen der Begleitmedikation	x	x	x	x	x	x	X
Ausgabe der Risedronat Medikation		x		x		x	
Ausgabe der Kalzium+Vitamin D Medik.	x	x		x		x	
Rücknahme der alten Studienmedikation		x		x		x	

Tab. 3.1: Abfolge der jeweils durchgeführten Untersuchungen (ST= Studientermin)

3.4 Fragebogen zu Risikofaktoren

Alle 41 Teilnehmerinnen füllten vor der körperlichen Untersuchung und der Knochendichtemessung einen Fragebogen zu Risikofaktoren aus. Dieser Fragebogen enthält Fragen zur Person, zu den Körpermaßen (Größe, Gewicht), zur Körpergröße mit 25 Jahren und zur Eigen- und Familienanamnese.

Es wird nach Medikamenteneinnahmen gefragt, insbesondere nach solchen, die den Knochen beeinflussen (Fluorid, Kortison). Die gynäkologische Anamnese umfasst Fragen nach Schwangerschaften und Geburten, nach der Regelblutung und Einnahme von Ovulationshemmern, nach gynäkologischen Eingriffen sowie nach einer Oestrogensubstitution während des Klimakteriums. Der Fragebogen enthält Fragen nach der Lebensführung wie körperliche Betätigung, Zeit im Freien, Ernährung sowie Alkohol- und Zigarettenkonsum.

3.5 Bestimmung der Serumparameter

Folgende Laborparameter wurden im Klinikum Innenstadt der LMU München bestimmt:

Kalzium, Vitamin D, Parathormon, Alkalische Phosphatase, knochenspezifische Fraktion der Alkalischen Phosphatase, Phosphat, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, freies T₄, Follikel-stimulierendes Hormon, 17 β -Oestradiol, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride.

Das Labor des Klinikums nahm während der Studie an Ringversuchen teil und hat die Anforderungen erfüllt (Anhang).

3.6 Bestimmung der Urinparameter

Bestimmt wurde das crosslink-vernetzte aminoternale Telopeptid des Typ-I-Kollagen im Urin (U_NTx) mittels einem kompetitiven Enzymimmunoassay („ELitest® NTx“, OSTEOMARK TM, Ostex International, WA, Seattle, USA).

Die Intra- und Interassay-Variation liegt im Durchschnitt bei 4-8 % bzw. 9,7 %. Die untere Nachweisgrenze des Tests wird mit 13,1 nmol/ l angegeben.

Da für die Analysen Spontanurinproben herangezogen wurden, erfolgte noch eine Normierung der erhaltenen Messwerte auf den Kreatiningehalt und die Angabe in nmol NTx/ mmol Crea.

Der Referenzwert der NTx-Konzentration im Urin wird vom Hersteller für premenopausale Frauen ohne erkennbare Knochenerkrankungen mit 21,8 (\pm 9,2) nmol /mmol Crea und für postmenopausale Frauen mit 42,9 (\pm 20,8) nmol/ mmol Crea angegeben.

3.7 Messung der Knochendichte

Die Knochendichte wurde mit der Methode der Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) mit dem Gerät Lunar Expert-XL, Wisconsin, Madison, USA gemessen (Software-Version: 1.73). Bei allen Frauen wurde die Knochendichte (BMD) der linken Hüfte und an der Lendenwirbelsäule aus anterior-posterioren Messungen der Wirbelkörper 1-4 bestimmt. Die Knochendichte wurde in prozentualen T-Score gemessen, der die individuellen Werte auf junge, gesunde Erwachsene bezieht.

Bei Frauen, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden zwei Messungen der linken Hüfte und zwei Messungen der Lendenwirbelkörper LWK 1-4 durchgeführt. Bei Patientinnen, die aufgrund der Einschlusskriterien nicht für die Studie geeignet waren, wurden an diesen Messorten nur jeweils einmal gemessen.

Nach 52 Wochen wurde erneut jeweils zweimal die linke Hüfte und die Lendenwirbelkörper 1-4 mit dem gleichen Scan Modus wie zur Ausgangsuntersuchung gemessen. Bei der Hüfte wurde darauf geachtet, dass der Grad der Rotation, der sichtbare Anteil des Trochanter minor und die Position des Femurs innerhalb des Bildfeldes gleich ist. Die BMD-Werte der Lendenwirbelsäule wurden auf gleicher Höhe und gleichem Winkel der Beine gemessen. Der Abstand zwischen LWK 4 und LWK 5 und die Position der LWK 1-4 innerhalb des Bildfeldes waren genauso wie zur Ausgangsuntersuchung.

Die Langzeitreproduzierbarkeit für die Knochendichte wurde durch Messungen an Phantommodellen der Wirbelsäule ermittelt. Alle Knochendichtemessungen wurden jeden Monat von einer Qualitätssicherungsstelle überprüft.

3.8 Konventionelles Röntgen

Bei allen Frauen, die in die Studie eingeschlossen wurden, erfolgte zu Beginn und am Ende der Studie eine anterior-posteriore und laterale Röntgenaufnahme der Brust- und Lendenwirbelsäule mit dem Gerät Philipps Super 80 CPD, Hamburg, Deutschland. Darüber hinaus wurde zu Beginn noch eine anterior-posteriore Röntgenaufnahme des Thorax angefertigt.

Mit der Aufnahme des Thorax konnte die Gesundheit der Frauen sichergestellt und alle Befunde, die zu einem Ausschluss aus der Studie führten, erfasst werden.

Die Aufnahmen der Wirbelsäulen dienten zur Erkennung von frischen oder alten Wirbelkörperfrakturen und der Eignung der Lendenwirbelsäule für Knochendichtemessungen.

Der Einschluss eines Patienten ist unter anderem vom Vorhandensein einer Wirbelkörperfraktur abhängig, da für diejenigen, die nach dem 45. Lebensjahr eine atraumatische Fraktur erlitten haben, andere BMD-Einschlusskriterien gelten.

Dieses Kriterium erfüllte 1 von 17 Teilnehmerinnen.

3.9 Therapieschema

Alle Patientinnen, die an der Studie teilnahmen, erhielten während des gesamten Behandlungszeitraums von einem Jahr pro Tag eine Tablette, bestehend aus 400 IE Cholecalciferol und 1250 mg Kalziumcarbonat (davon 500 mg elementares Kalzium).

Sie wurden angeleitet, die Tablette regelmäßig und immer zur gleichen Tageszeit mit einem Glas Wasser einzunehmen. Zwei Wochen nach Beginn der Einnahme der Kalzium + Vitamin D-Tablette wurde den Frauen zusätzlich 5 mg Risedronsäure (Natriumrisedronat, entsprechend 4,64 mg Risedronsäure) verabreicht.

Es wurde darauf hingewiesen, dass die Aufnahme der Risedronat-Tablette durch Nahrungsmittel beeinflusst wird. Mit den Studienteilnehmerinnen wurde individuell ein fester Tageszeitpunkt für die Einnahme bestimmt, der die vorgeschriebenen zeitlichen Mindestabstände zur Nahrungsaufnahme einhält und um so die bestmögliche Resorption von Risedronat sicherzustellen.

Unter dieser Therapie kam es bei einer Patientin im Verlauf der Studie zu einer mäßigen Dyslipidämie. Da sich die Werte im weiteren Verlauf jedoch wieder normalisierten, wurde die Medikation weiter eingenommen und die Studie fortgeführt. Ansonsten wurde über keine unerwünschten Wirkungen berichtet.

3.10 Statistische Auswertung

Es wurde eine Microsoft Access-Datenbank erstellt, mit der sich die erhobenen Daten statistisch auswerten ließen.

Der Vergleich der potentiellen Einflussfaktoren erfolgte mit Hilfe des ungepaarten t-Tests und der Signifikanz p (Signifikanzniveau $p < 0,5$).

Um Veränderungen der Knochendichte und der Laborparameter im Verlauf der Behandlungszeit auf Signifikanz zu testen, wurde der Wilcoxon Signed Rank Test verwendet. Zwecks höherer Messgenauigkeit wurden die Werte der Knochendichtemessung doppelt bestimmt.

Die Texte wurden mit Microsoft Word erstellt, die Gestaltung bzw. Bearbeitung der Diagramme und Tabellen erfolgte mit Microsoft Excel.

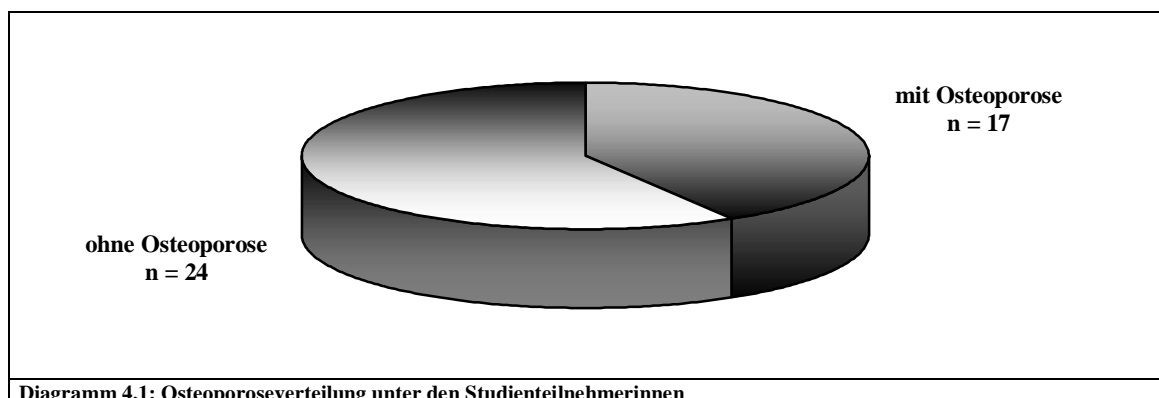
4 Ergebnisse

4.1 Knochendichte

In dieser Studie wurde bei den Frauen eine Osteoporose diagnostiziert, wenn die Knochendichte an der Wirbelsäule oder linken Hüfte um mehr als 2,5 Standardabweichungen, oder bei Frauen, die bereits eine klinisch dokumentierte, geringgradig traumatische Fraktur nach dem 45. Lebensjahr aufwiesen, um mehr als eine Standardabweichung unter dem statistischen Mittelwert gesunder junger Erwachsener (T-Score) lag. Bei 16 Frauen lag die Knochendichte um mehr als 2,5 Standardabweichungen unter dem statistischen Mittelwert gesunder junger Erwachsener (T-Score). Eine Patientin hatte eine klinisch dokumentierte, geringgradig traumatische Fraktur nach dem 45. Lebensjahr und die Knochendichte lag um mehr als eine Standardabweichung unter dem statistischen Mittelwert gesunder junger Erwachsener.

4.2 Osteoporosehäufigkeit

Von insgesamt 41 untersuchten Frauen erfüllten 17 Frauen die Einschlusskriterien und wurde in die Studie aufgenommen. Bei 24 Frauen wurde keine Osteoporose diagnostiziert.



4.3 Vergleich der Basiswerte der ein- und ausgeschlossenen Patientinnen hinsichtlich bekannter Risikofaktoren

4.3.1 Alter

Die Frauen mit Osteoporose hatten ein durchschnittliches Alter von 70,2 Jahren, die jüngste Patientin war 66 Jahre, die älteste Patientin war 80 Jahre alt. Bei den Frauen ohne Osteoporose betrug das durchschnittliche Alter 71,2 Jahre, die Jüngste war 66 Jahre, die Älteste war 79 Jahre. Das Alter war in beiden Gruppen normal verteilt.

Hinsichtlich des Alters konnte kein signifikanter Unterschied sowohl für die BMD-Werte der Hüfte ($p=0,443$) als auch für die BMD-Werte der Wirbelsäule ($p=0,448$) beim Vergleich der Frauen mit und ohne Osteoporose gezeigt werden.

4.3.2 Körpergewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI) und Größenabnahme

Von einer der 24 Frauen ohne Osteoporose fehlen die Angaben zu Größe und Gewicht, sodass nur 23 Daten in die Auswertung einbezogen wurden.

Im Durchschnitt betrugen Größe und Gewicht der Frauen ohne Osteoporose 164,7 cm bzw. 71,4 kg, mit einem daraus resultierenden Body Mass Index (BMI) von 26,4 kg/m².

Bei den Studienteilnehmerinnen mit Osteoporose waren die durchschnittliche Größe und Gewicht 160,7 cm bzw. 61,2 kg, mit dazugehörigen BMI von 23,7 kg/m².

Die Größenabnahme bezieht sich auf die aktuelle Körpergröße im Vergleich zur Körpergröße im Alter von 25 Jahren. Der BMI errechnet sich nach der Formel : $\text{Gewicht} / \text{Größe}^2$.

Beim Vergleich der beiden Gruppen konnte ein signifikanter Unterschied für das Körpergewicht ($p = 0,012$) und den Body Mass Index ($p = 0,037$) festgestellt werden. Die Körpergröße deutete einen Trend zur Signifikanz an ($p=0,075$). Der Vergleich hinsichtlich der Größenabnahme erbrachte keinen signifikanten Unterschied ($p= 0,890$).

	Alter	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)	Größe mit 25	Größendifferenz (cm)
Anzahl	23	23	23	23	23	23
Mittelwert	71,3	71,4	164,7	26,4	164,2	1,7
Std.abw.	4,2	13,0	5,8	4,6	6,0	1,5
Minimum	66	58,8	1,46	20,72	146	0
Maximum	79	102	1,75	35,86	175	4,5

Tab. 4.1: Daten des Studienkollektivs ohne Osteoporose

	Alter	Gewicht (kg)	Größe (cm)	BMI (kg/m ²)	Größe mit 25	Größendifferenz (cm)
Anzahl	17	17	17	17	17	17
Mittelwert	70,3	61,2	160,7	23,7	163,1	2,8
Std.abw.	4,2	8,8	4,1	3,4	4,4	3,1
Minimum	66	52	152	19,1	155	0
Maximum	80	80,1	168	31,7	170	10

Tab. 4.2: Daten des Studienkollektivs mit Osteoporose

4.3.3 Laborbefunde der Blutproben

Folgende Laborparameter wurden in beiden Gruppen ermittelt: Kalzium, Vitamin D, Parathormon, Alkalische Phosphatase, knochenspezifische Fraktion der Alkalischen Phosphatase, Phosphat, Thyreoidea-stimulierendes Hormon, freies T4, Follikel-stimulierendes Hormon, 17 β -Oestradiol, Cholesterin, LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceride.

Für keinen der Laborparameter waren die Unterschiede zwischen der Gruppe mit Osteoporose und der Gruppe ohne Osteoporose signifikant.

	keine Osteopor n=24	Osteoporose n=17	p
Ca (mmol/l)	2,4 \pm 0,1	2,4 \pm 0,1	0,330
P (mmol/l)	3,2 \pm 0,5	3,3 \pm 0,5	0,450
APH (U/l)	96,3 \pm 29,2	104,4 \pm 26,3	0,421
bALP (U/l)	42,3 \pm 14,1	44,5 \pm 19,0	0,692
Vitamin D (nmol/l) (25OHD)	126,0 \pm 52,3	127,8 \pm 50,2	0,917
PTH (pg/ml)	37,4 \pm 14,9	33,8 \pm 12,9	0,518
TSH (mU/l)	1,2 \pm 0,9	1,3 \pm 1,1	0,730
fT4 (ng/dl)	1,3 \pm 0,2	1,3 \pm 0,2	0,431
FSH (U/l)	66,0 \pm 22,6	73,3 \pm 21,8	0,319
E2 (pg/ml)	11,0 \pm 7,1	14,3 \pm 16,0	0,571
Chol (mg/dl)	237,3 \pm 29,8	237,1 \pm 31,7	0,994
HDL (mg/dl)	66,1 \pm 19,9	71,1 \pm 11,7	0,550
LDL (mg/dl)	145,5 \pm 23,5	146,6 \pm 26,7	0,928
Tri (mg/dl)	128,5 \pm 72,7	97,3 \pm 17,7	0,285

Tab. 4.3: Mittelwert und Standardabweichung der Laborparameter

4.3.4 Mittlere Oestrogenexpositionszeit

Folgende Daten der Frauen wurden ausgewertet:

- über wie viele Jahre die Regelblutung einsetzte
- ob jemals die Regelblutung länger als 6 Monate unterbrochen war (abgesehen von Schwangerschaften)
- ob jemals Kontrazeptiva eingenommen wurden

- ob jemals um die Zeit der Menopause oder danach weibliche Geschlechtshormone eingenommen wurden
- wenn weibliche Geschlechtshormone eingenommen wurden, ob diese länger als ein Jahr ununterbrochen eingenommen wurden
- ob jemals eine Schwangerschaft bestand
- ob jemals Kinder gestillt wurden
- ob gynäkologische Eingriffe wie eine Hysterektomie oder Ovariectomie stattgefunden haben

Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,04$) hinsichtlich der Dauer der endogenen Oestrogenexpositionszeit (Anzahl der Jahre von der Menarche bis zur Menopause). Die Frauen ohne Osteoporose hatten im Durchschnitt ihre Monatsblutung 3,4 Jahre länger als die Frauen mit Osteoporose.

	keine Osteoporose	Osteoporose
Anzahl	24,0	17,0
Mittelwert	35,2	31,8
Std.abw.	5,3	5,1
Minimum	27,0	19,0
Maximum	42,0	38,0

Tab. 4.4: Angaben zur Dauer der Monatsblutung in Jahren

Beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Schwangerschaften deutete sich ein Trend zur Signifikanz an ($p=0,08$). Die Frauen ohne Osteoporose hatten deutlich mehr Schwangerschaften als die Frauen mit Osteoporose.

Hinsichtlich dem Stillen von Kindern, Einnahme von Kontrazeptiva prämenopausal, Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen peri- oder postmenopausal und einer Ovariectomie oder Hysterektomie konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

	keine Osteoporose (n=24)			Osteoporose (n=17)			p
	JA	NEIN	k. A.	JA	NEIN	k. A.	
Einnahme von Kontrazeptiva	7	17	0	6	10	1	0,417
Schwangerschaft	21	3	0	11	6	0	0,084
Ovariectomie	6	18	0	5	11	1	0,442
Hysterektomie	12	12	0	8	9	0	0,853
Kinder gestillt	15	9	0	8	9	0	0,332
Pause der Regelblutung	1	20	3	1	16	0	0,879
Einnahme von weibl. Geschlechtshormone	7	16	1	6	11	0	0,749
Weibl. Geschlechtshormone länger als 1a	4	4	0	4	5	0	0,819

Tab. 4.5: Angaben zur mittleren Oestrogenexpositionszeit

4.3.5 Familiäre und eigene Frakturanamnese

Wir untersuchten beide Gruppen hinsichtlich Hüftfrakturen der Mutter und eigener positiver Frakturanamnesen nach dem 45. Lebensjahr. Im Vergleich zeigte die Gruppe mit Osteoporose signifikant mehr niedertraumatische Frakturen nach dem 45. Lebensjahr als die Gruppe ohne Osteoporose ($p=0,042$).

Die getrennte Auswertung der Knochendichtewerte (BMD-Werte) für die Hüfte und die Wirbelsäule zeigte einen signifikanten Unterschied ($p = 0,035$) bei Frauen mit und ohne niedertraumatischen Frakturen hinsichtlich der BMD-Werte für die Hüfte.

Für die BMD-Werte der Wirbelsäule war der Unterschied mit $p = 0,527$ für niedertraumatische Frakturen nicht signifikant.

Die Frauen mit Osteoporose zeigten im Vergleich zu den Frauen ohne Osteoporose keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich Hüftfrakturen der Mutter ($p = 0,239$).

	keine Osteoporose (n=24)		Osteoporose (n=17)	
	JA	NEIN	JA	NEIN
Mutter mit Hüftfraktur	5	19	1	16
Niedertraumatische Fraktur	3	21	7	10

Tabelle 4.6. Angaben zu den Frakturen

4.3.6 Lebensführung

4.3.6.1 Alkoholkonsum

Ausgewertet wurde ein regelmäßiger Alkoholkonsum, definiert als Alkoholkonsum mindestens einmal in der Woche sowie ein Alkoholkonsum mindestens fünf mal in der Woche.

In unserer Studie beobachteten wir, dass sich die Knochendichte der Wirbelsäule bei Frauen mit regelmäßigem Alkoholkonsum signifikant ($p = 0,035$) von der Knochendichte bei Frauen, die gar keinen Alkohol konsumierten, unterscheidet. Für die Knochendichte der Hüfte erreichte der Unterschied keine Signifikanz ($p=0,287$).

	keine Osteoporose (n=24)		Osteoporose (n=17)	
	JA	NEIN	JA	NEIN
Alkoholkonsum mind. 1/ Woche	6	18	4	13
Alkoholkonsum mind. 5/ Woche	2	22	2	15

Tabelle 4.7. Angaben des Alkoholkonsum

4.3.6.2 Zigarettenkonsum

In der Gruppe mit Osteoporose waren von den 17 Frauen 4 Raucherinnen und 13 Frauen, die noch nie Zigaretten geraucht haben. In der Gruppe ohne Osteoporose wurden 6 Frauen mit und 18 Frauen ohne Zigaretten-Konsum gezählt. Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte einen nicht signifikanten Unterschied ($p = 0,914$) hinsichtlich des Zigaretten-Konsums.

Die getrennte Auswertung der Knochendichtewerte (BMD-Werte) für die Hüfte und die Wirbelsäule zeigte hingegen einen signifikanten Unterschied ($p = 0,019$) der Frauen mit und ohne Zigaretten-Konsum hinsichtlich der BMD-Werte für die Wirbelsäule.

Für die BMD-Werte der Hüfte war der Unterschied mit $p = 0,377$ nicht signifikant.

	keine Osteoporose (n=24)		Osteoporose (n=17)	
	JA	NEIN	JA	NEIN
Zigarettenkonsum	6	18	4	13

Tabelle 4.8. Angaben des Zigarettenkonsums

4.3.6.3 Ernährung

Hinsichtlich den Ernährungsgewohnheiten wurden die folgenden Daten in beiden Gruppen mittels Fragebogen abgefragt und untersucht: Konsum von Hartkäse, Weichkäse, Joghurt, Milch, anderen Milchprodukten, Kaffee, Tee und anderen xanthinhaltigen Getränken (z.B. Cola-Getränken). Ausgewertet wurden die Angaben nach regelmäßigen Konsum (definiert als mindestens einmal in der Woche) im Vergleich zu gar keinem Konsum (definiert als weniger als einmal die Woche). Die Fragen nach dem Milchkonsum wurde in drei Lebensdekaden unterteilt. Der erste Zeitraum dauerte bis zum 25. Lebensjahr, der zweite vom 25. bis zum 50. Lebensjahr und der letzte ab dem 50. Lebensjahr.

Der Vergleich der Gruppe mit Osteoporose und ohne Osteoporose zeigte hinsichtlich allen untersuchten Ernährungsgewohnheiten keine signifikanten Unterschiede.

	keine Osteoporose (n=24)		Osteoporose (n=17)		p
	kein Konsum	Konsum	Kein Konsum	Konsum	
Kaffee	6	18	6	11	>0,999
Tee	14	10	7	10	0,680
andere xanthinhaltige Getränke	22	2	17	0	>0,999
Hartkäse	9	15	6	11	0,563
Weichkäse	2	22	2	15	0,809
Joghurt	8	16	3	14	0,126
andere Milchprodukte	16	8	12	5	>0,999
Milch:					
bis zum 25. Lebensjahr	10	14	6	11	0,315
zwischen 25.-50. Lebensjahr	10	14	7	10	0,914
ab dem 50. Lebensjahr	8	16	6	11	0,837

Tab. 4.9: Angaben der jeweiligen Konsumgewohnheiten

4.3.6.4 Körperliche Aktivität

Verglichen wurden die beiden Gruppen der Frauen mit und ohne Osteoporose hinsichtlich der Zeit im Freien, die die Frauen täglich mit Spazierengehen oder Fahrradfahren verbrachten.

In der Gruppe mit Osteoporose verbrachten 2 Frauen täglich weniger als 30 Minuten und 15 Frauen täglich 30 oder mehr Minuten im Freien. In der Gruppe ohne Osteoporose waren 3 Frauen täglich weniger als 30 Minuten und 21 Frauen täglich 30 oder mehr Minuten im Freien. Der Vergleich der beiden Gruppen zeigte einen nicht signifikanten Unterschied ($p = 0,944$) hinsichtlich des Aufenthalts im Freien.

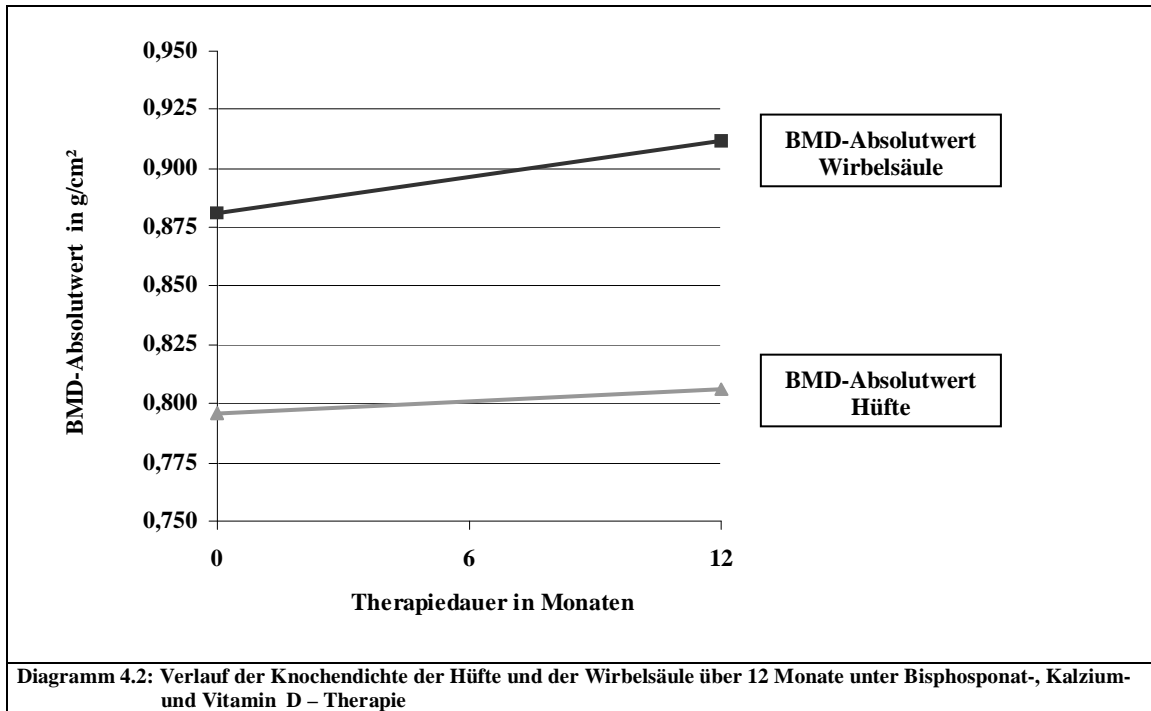
Weiter wurden die Gruppen verglichen hinsichtlich einer länger als 2 Monate bestehenden Immobilisation. In der Gruppe mit Osteoporose waren 3 von 17 Frauen und in der Gruppe ohne Osteoporose waren 2 von 24 Frauen länger als 2 Monate immobilisiert. Dieser Unterschied war mit $p = 0,373$ nicht signifikant.

4.4 Verlauf der Knochendichte unter Therapie

Die Messung der Knochendichte erfolgte mittels DEXA-Methode und wurde zu Beginn der Studie sowie nach 12 monatiger Therapie durchgeführt.

Es wurden die Lendenwirbel LWK 1 bis LWK 4 und die linke Hüfte jeweils zweimal gemessen.

Bei den Frauen konnte unter einjähriger Therapie ein signifikanter Anstieg der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 3,4 % und der Hüfte um 1,2 % beobachtet:



	vor Therapie	nach Therapie	p
BMD-Wert Hüfte	0,796 ± 0,070	0,806 ± 0,073	0,049
BMD-Wert der WS	0,881 ± 0,129	0,912 ± 0,108	<0,001

Tab. 4.10: Mw ± SD der Knochendichtewerte

4.5 Verlauf der Urinparameter unter Therapie

Die Urinkonzentrationen des N-terminalen Telozeptid (NTx) wurden nach 2, 10 und 22 Wochen bestimmt. Die Werte waren nicht alle normal verteilt, so dass der Wilcoxon Signed Rank Test zur Anwendung kam.

Nach einer 10-wöchigen Therapie mit 400 IE Cholecalciferol und 1250 mg Kalziumkarbonat und gleichzeitig 8-wöchiger Einnahme von 5 mg Risedronat nahm die Ausscheidung des N-terminalen Telozeptid (NTx) im Urin um 39,6 % im Vergleich zum Ausgangswert ab. Diese Abnahme war mit $p < 0,001$ hoch signifikant. Nach 22 Wochen war bei den Frauen eine nichtsignifikante Zunahme um 9,9 % ($p = 0,917$) zum gemessenen Wert nach 10 Wochen zu verzeichnen.

Insgesamt nahm die Ausscheidung des N-terminalen Telozeptid (NTx) im Urin um 34,8 % im Vergleich zum Ausgangswert ab. Dieser Unterschied war mit $p = 0,008$ signifikant.

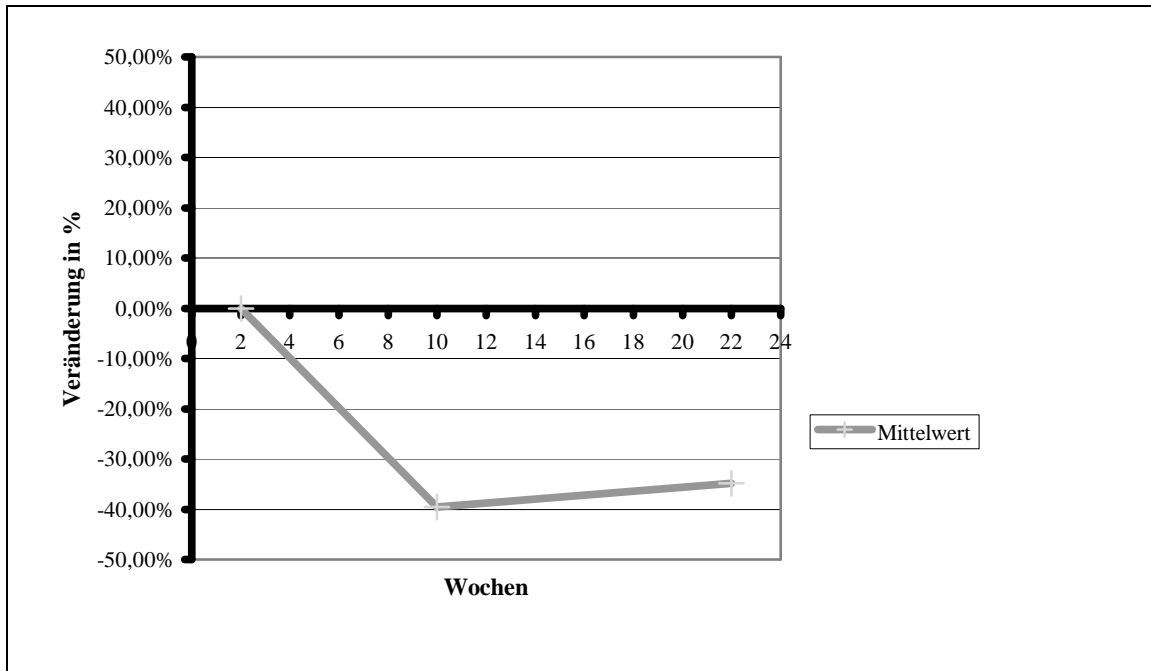


Diagramm 4.3: Prozentuale Veränderung des N-terminalen Telozeptid im Urin nach 10 Wochen und nach 22 Wochen nach Therapiebeginn

	N-terminale Telozeptid (NTx) im Urin in nmol /mmol Crea		
	Woche 2	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	15	15	13
Mittelwert	52,80	30,80	33,90
Std.abw.	18,34	13,35	20,93
Minimum	20,20	15,80	13,70
Maximum	91,70	57,70	69,70

Tab. 4.11: Werte des N-terminalen Telozeptid im Urin nach 2, 10 und 22 Wochen nach Therapiebeginn

4.6 Verlauf der Laborparameter unter Therapie

Die Laborwerte wurden zu Beginn der Studie sowie nach 10 und 22 Wochen Therapie bestimmt. Da leider nicht von allen Patientinnen die Werte vorhanden sind und jeweils unterschiedlich viele Messwerte in die Berechnung eingehen, ist die Anzahl der vorhandenen Werte zu jedem Laborparameter aufgeführt. Die Werte waren nicht alle normal verteilt, so dass der Wilcoxon Signed Rank Test zur Anwendung kam.

Nach einer 10-wöchigen Therapie mit 400 IE Cholecalciferol und 1250 mg Kalziumkarbonat und gleichzeitig 8-wöchiger Einnahme von 5 mg Risedronat nahm der Serum-Spiegel der gesamtalkalischen Phosphatase signifikant um 6,4 % ab ($p < 0,001$). Nach 22 Wochen war bei der Alkalischen Phosphatase eine signifikante Abnahme um 20,1 % im Vergleich zum Ausgangswert, der zu Therapiebeginn gemessen wurde, zu verzeichnen ($p = 0,009$).

	Gesamtalkalische Phosphatase (APH) in U/l		
	Woche 1	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	12	12	12
Mittelwert	107,30	100,20	85,70
Std.abw.	24,40	20,37	10,91
Minimum	61,00	71,00	67,00
Maximum	150,00	140,00	109,00

Tab. 4.12: Werte der Gesamtalkalische Phosphatase (APH) in U/l

Bei der knochenspezifischen Fraktion der alkalischen Phosphatase erniedrigten sich die Werte nach 10 Wochen nicht signifikant um 17,9 % ($p = 0,078$) und anschließend fielen sie dann nach 22 Wochen signifikant um 34,0 % ab ($p = 0,031$).

	Alkalische Phosphatase - knochenspezifisch (KAPH) in U/l		
	Woche 1	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	8	8	8
Mittelwert	46,80	38,40	33,10
Std.abw.	17,79	12,08	8,18
Minimum	27,00	23,00	20,00
Maximum	87,00	55,00	42,00

Tab. 4.13: Werte der Gesamtalkalische Phosphatase – knochenspezifisch (KAPH) in U/l

Der Serum-Spiegel des Phosphats erniedrigte sich nach 10 Wochen um 8,1 %. Diese Veränderung war signifikant, während der Abfall der Werte über 22 Wochen schwächer ausgeprägt war und insgesamt eine nicht signifikante Veränderung von 2,7 % ergab ($p = 0,365$).

	Anorganisches Phosphat (P) in mmol/l		
	Woche 1	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	12	12	12
Mittelwert	3,40	3,10	3,30
Std.abw.	0,51	0,38	0,43
Minimum	2,50	2,50	2,70
Maximum	4,20	3,90	4,10

Tab. 4.14: Werte des Anorganischen Phosphats (P) in mmol/l

Unter der 10 - wöchigen Therapie von Kalzium, Vitamin D und Risedronat war bei den Frauen ein signifikanter Abfall des TSH von 12,9 % zu verzeichnen ($p = 0,047$). Bezogen auf den Gesamtzeitraum von 22 Wochen ist jedoch keine signifikante Absenkung des TSH-Spiegels beobachtet worden ($p = 0,129$). Der TSH-Spiegel sank um 33,5 %.

	Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) in mU/l		
	Woche 1	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	10	10	10
Mittelwert	1,26	1,1	0,84
Std.abw.	1,13	0,74	0,54
Minimum	0,14	0,22	0,22
Maximum	4,99	2,43	1,84

Tab. 4.15: Werte des TSH in mU/l

Das Kreatinin im Serum verzeichnet über die ersten 10 Wochen eine nicht signifikante Abnahme von 10 % ($p = 0,156$). Über den Zeitraum von 22 Wochen wurde dagegen ein signifikanter Abfall von 10 % beobachtet ($p = 0,016$).

	Kreatinin (Cr) in mg/dl		
	Woche 1	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	12	12	12
Mittelwert	1,00	0,90	0,90
Std.abw.	0,15	0,16	0,12
Minimum	0,80	0,80	0,80
Maximum	1,30	1,30	1,20

Tab. 4.16: Werte des Kreatinins (Cr) in mg/dl

Der Serum-Spiegel des Chlorids erhöhte sich nach 10 Wochen um 1 %. Diese Veränderung war nicht signifikant ($p = 0,151$). Nach 22 Wochen konnte ein insgesamt signifikanter Anstieg von 2,5 % verzeichnet werden ($p = 0,007$).

	Chlorid (Cl) in mmol/l		
	Woche 1	Woche 10	Woche 22
Anzahl der Werte (n)	12	12	12
Mittelwert	101,70	102,70	104,20
Std.abw.	1,59	2,59	3,27
Minimum	99,00	97,00	99,00
Maximum	104,00	108,00	107,00

Tab. 4.17: Werte des Chlorids (Cl) in mmol/l

Bei Natrium, Kalium, Harnstoff, Oestradiol, freies T4, Vitamin D, Parathormon, Kalzium und Follikel-stimulierendes Hormon waren sowohl über den Therapie-Zeitraum von 10 Wochen, als auch über 22 Wochen keine signifikanten Veränderungen zu verzeichnen.

5 Diskussion

Die vorgelegte Studie wurde prospektiv, nicht verblindet und unter klinischer Kontrolle durchgeführt. Mit einer Fallzahl von insgesamt 41 untersuchten Frauen und davon 17 Frauen, die die Einschlusskriterien erfüllten, handelt es sich bei der vorliegenden Arbeit um eine Studie mit einem kleinen Stichprobenumfang.

Die Teilnehmerinnen erhielten zu Studienbeginn ausführliche Informationen über das Krankheitsbild der Osteoporose und seine Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Daher ist es möglich, dass die Frauen für die Problematik des Knochenmasseverlustes sensibilisiert wurden und im Verlauf der Studie ihre Lebens- und Ernährungsgewohnheiten veränderten. So wäre die Zunahme der Knochendichte sowie die abnehmende Ausscheidung des N-terminalen Telopeptid im Urin nicht ausschließlich auf die medikamentöse Therapie zurückzuführen. Solche Veränderungen der Lebensgewohnheiten sind nur schwer zu erfassen. Es wurde aber streng darauf geachtet, dass die Teilnehmerinnen nicht im Laufe des Jahres ihre Medikation änderten oder noch zusätzlich Medikamente einnahmen, die Einfluss auf den Knochen ausübten.

Die ätiologische Abgrenzung der postmenopausalen Osteoporose gründet sich zum einem auf den Zusammenhang zwischen Knochenmasseverlust und menopausalen Oestrogenentzug, zum anderem auf den exponentiellen Anstieg osteoporotischer Frakturen bei Frauen einige Jahre jenseits des durchschnittlichen Alters zum Eintritt in die Menopause. Hier stehen vor allem Wirbelfrakturen und distale Radiusfrakturen im Vordergrund. Weiter beruht diese Abgrenzung auf dem Zusammenhang zwischen Oestrogen (Gestagen)-Therapie bei postmenopausalen Frauen und einer Abnahme des Frakturrisikos (Scheidt-Nave C et al., 2003). Für die senile Osteoporose wird eine Altersgrenze ab dem 75. Lebensjahr herangezogen, da ab diesem Alter eine exponentielle Zunahme von Frakturen, insbesondere hüftgelenksnaher Frakturen zu verzeichnen ist (Pientka L et al., 2003). Übergänge bzw. Kombinationen der postmenopausalen und senilen Osteoporose sind nicht ungewöhnlich.

Bei der Überprüfung der Risikofaktoren wurde in unserer Studie nicht zwischen postmenopausaler und seniler Osteoporose unterschieden. Das Alter der Teilnehmerinnen lag zwischen 65 und 80 Jahren.

Die Studienlaufzeit der größten und wichtigsten Studien über die Wirkung von Risedronat bei der postmenopausalen und senilen Osteoporose betrug meist drei Jahre. Insgesamt ist eine Studienlaufzeit von einem Jahr als ausreichend für eine erste Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie anzusehen, da von anderen Autoren

mehrfach ein rascher Wirkungseintritt der Bisphosphonate innerhalb des ersten Jahres beschrieben wurde (Harris ST et al., 1999; Black DM et al., 2000).

5.1 Knochendichte

Einschlusskriterien für die Studie war ein T-Score $\leq -2,5$ der linken Hüfte und/ oder der Wirbelsäule oder bei den Frauen, die bereits eine klinisch dokumentierte, geringgradig traumatische Fraktur nach dem 45. Lebensjahr aufwiesen, ein T-Score $\leq -1,0$.

Eine Osteoporose ist durch eine erniedrigte Knochendichte gekennzeichnet. Eine verminderte Knochendichte ist sowohl ein Risikofaktor für die Osteoporose, als auch für osteoporosebedingte Frakturen. Somit trägt die Knochendichtemessung wesentlich zur quantitativen Abschätzung der individuellen Frakturgefährdung bei (Seibel MJ, 1998).

Es besteht ein stetiger, exponentieller Zusammenhang zwischen der Abnahme der Knochendichte und dem absoluten Frakturrisiko, bzw. der Rate neu aufgetretener Frakturen (Frakturinzidenz). Mit Absinken der Messwerte um eine Standardabweichung unter den Mittelwert der betrachteten Studienpopulation steigt das relative Frakturrisiko (RR) jeweils um das 2-3 fache an. Dabei wird der stärkste Zusammenhang mit dem Frakturrisiko für die Knochendichte des betroffenen Skelettabschnitts beobachtet. Die Stärke dieses Zusammenhangs ist vergleichbar mit der Relation zwischen erhöhten Blutdruck und Schlaganfallinzidenz (Scheidt-Nave C et al., 2003).

5.2 Alter

Eine Vielzahl von epidemiologischen Studien untersuchten den Zusammenhang von Alter und Knochendichte und konnten eine inverse Abhängigkeit zeigen (Luisetto G et al., 1993; Mosekilde L, 1989; Kiebzak GM, 1991; Stevenson JC et al., 1989).

Dabei wurde auch eine altersabhängige unterschiedliche Abnahme für trabekulären und kortikalen Knochen beobachtet (Nilas L et al., 1988). In einer weiteren Studie wurde gezeigt, dass dabei die Abnahme der Knochendichte auch für unterschiedliche Skelettlokalisationen variiert (Krall EA et al., 1997).

In weiteren Studien wurde gezeigt, dass somit auch die Inzidenz von Frakturen ohne Hochenergietrauma mit dem Alter exponentiell ansteigt (Scheidt-Nave C et al., 2003).

Aufgrund der niedrigen Fallzahl können wir in unserer Studie keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem Alter belegen.

5.3 Körpergewicht, Körpergröße, Body Mass Index (BMI) und Größenabnahme

In dieser Studie verglichen wir die Gruppen der Frauen mit Osteoporose und ohne Osteoporose hinsichtlich Körpergewicht, Body Mass Index (BMI), Körpergröße und Größendifferenz, als Differenz der aktuellen Größe und der Größe mit 25 Jahren. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied für Körpergewicht und Body Mass Index, während die Körpergröße nur tendenziell unterschiedlich war. Der Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich der Größendifferenz erbrachte keinen signifikanten Unterschied.

Unsere Ergebnisse stützen die derzeit favorisierte Hypothese, dass ein niedriges Körpergewicht und ein niedriger Body Mass Index signifikant mit einer niedrigen Knochendichte korrelieren (Ravn P et al., 1999; Dargent-Molina P et al., 2000). Diese Parameter stellen damit wichtige Risikofaktoren für eine postmenopausale und senile Osteoporose dar (Bauer DC et al., 1993).

Joakimsen et al. (1998) untersuchten den Zusammenhang von Körpergröße und Frakturrisiko und beobachteten ein ansteigendes Frakturrisiko für niedertraumatische, nicht-vertebrale Frakturen mit zunehmender Körpergröße.

5.4 Laborbefunde der Blutproben

In der Studie zeigte sich für keinen der untersuchten Laborparameter ein signifikanter Unterschied zwischen den Frauen mit Osteoporose und ohne Osteoporose.

Damit bestätigen unsere Ergebnisse, wie auch in anderen Studien beschrieben (Fassbender WJ, 1998; Schmolke B, 2001; Seibel MJ, Raue F, 1996), dass sich aufgrund des Laborbefundes allein weder das Osteoporoserisiko sicher voraussagen noch die Diagnose Osteoporose positiv vorhersagen bzw. entkräftigen lässt. Dennoch haben eine Reihe laborchemischer Untersuchungen ihren festen Platz in der Osteoporosedagnostik. Da bei der primären Osteoporose die routinemäßigen Labortests im Blut und Urin in der Regel im Normbereich liegen, dient die Bestimmung der Laborparameter vor allem dem Ausschluss klinisch unerkannter, wichtiger Ursachen einer sekundären Osteoporose und der wichtigsten Differentialdiagnosen. Überdies kann das Labor nach entsprechender Eingrenzung der Diagnose als Orientierungshilfe bei Therapieentscheidungen sowie später bei der Verlaufs- und Therapiekontrolle hilfreich sein (Seibel MJ, Raue F, 1996).

5.5 Mittlere Oestrogenexpositionszeit

Beim Vergleich der beiden Gruppen zeigte sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,04$) hinsichtlich der Dauer der endogenen Oestrogenexpositionszeit (Anzahl der Jahre von

der Menarche bis zur Menopause). Die Frauen ohne Osteoporose hatten im Durchschnitt ihre Monatsblutung 3,4 Jahre länger als die Frauen mit Osteoporose.

Dies entspricht den Ergebnissen von Nguyen TV et al. (1995) und Fox KM et al. (1993), die zeigten, dass eine späte Menarche und eine frühe Menopause zu einer verminderten Knochendichte an der Wirbelsäule führt und mit einem erhöhten Frakturrisiko einhergeht. Auch weitere Autoren beschrieben eine späte Menarche als Risikofaktor für eine erniedrigte postmenopausale Knochendichte (Kanis JA, McCloskey EV, 1998; Tuppurainen M et al., 1995).

Der Einfluss von oralen prämenopausalen Kontrazeptiva auf die Knochendichte ist nicht sicher geklärt. Tuppurainen M et al. (1994) beobachtete einen schwach positiven Effekt auf die Knochendichte durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva. Im Gegensatz dazu berichtet Prior JC et al. (2001) von erniedrigten Werten der Knochendichte bei Frauen, die orale Kontrazeptiva eingenommen hatten im Vergleich zu Frauen, die nie orale Kontrazeptiva eingenommen hatten. Wir konnten keinen signifikanten Unterschied für die Einnahme von Kontrazeptiva prämenopausal und für die Einnahme von weiblichen Geschlechtshormonen postmenopausal feststellen. Dies ist vermutlich auch auf die geringe Fallzahl zurückzuführen. Allerdings gestaltet sich ein Vergleich der Studien aufgrund unterschiedlicher Zusammensetzung der oralen Kontrazeptiva und unterschiedlich langer Einnahmezeiten schwierig. Die heutzutage üblicherweise eingesetzten Kontrazeptiva mit einem wesentlich niedriger dosierten Oestrogenanteil im Vergleich zu den älteren Kontrazeptiva, könnten geringere Effekte auf den Knochen hervorrufen (Heaney RP et al., 2000).

Auch bezüglich einer Ovariectomie (sowohl ein- als auch beidseits) und einer Hysterektomie in der Anamnese beobachteten wir keine signifikanten Unterschiede zwischen den Frauen mit Osteoporose und den Frauen ohne Osteoporose. Im Gegensatz hierzu zeigte Tuppurainen M et al. (1995), dass eine beidseitige Ovariectomie vor dem 45. Lebensjahr zu einer verminderten Knochendichte an der Wirbelsäule führt, währenddessen eine alleinige Hysterektomie ohne Ovariectomie zum gegenteiligen Effekt führen kann. In unseren Untersuchungen wurde jedoch nicht zwischen ein- und beidseitiger Ovariectomie und bezüglich des Alters differenziert.

Beim Vergleich der beiden Gruppen hinsichtlich Schwangerschaften deutete sich ein Trend zur Signifikanz an ($p = 0,08$). Die Gruppe ohne Osteoporose hatte deutlich mehr Schwangerschaften als die Gruppe mit Osteoporose. Hinsichtlich dem Stillen von Kindern wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen beobachtet.

In den letzten Jahren sind zu diesem Zusammenhang etliche Veröffentlichungen erschienen. Von verschiedenen Autoren wurde berichtet, dass Nullipara ein erhöhtes Risiko für eine erniedrigte Knochendichte und Frakturen haben (Sowers MR et al., 1992; Forsmo S et al., 2001). Es konnte auch eine Abhängigkeit der Knochendichte von der Anzahl der Schwangerschaften gezeigt werden (Tuppurainen M et al., 1995).

Während der Laktation kann es bei Frauen zu einer temporären Abnahme der Knochendichte kommen, die nach dem Abstillen wieder ihren Ausgangswert erreicht. Studien können belegen, dass Stillen keine Auswirkungen auf die postmenopausale Knochendichte hat (Eisman J, 1998; Kalkwarf HJ, Specker BL, 1995).

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigen, dass eine späte Menarche und eine frühe Menopause Risikofaktoren für eine erniedrigte Knochendichte sind und zu einem erhöhten Frakturrisiko führen. Der signifikante Unterschied der mittleren Oestrogenexpositionszeit beider Gruppen könnte somit ein Argument für eine Hormonsubstitution mit Beginn der Menopause sein. Die Ergebnisse können eine Abhängigkeit der Knochendichte von der Anzahl der Schwangerschaften bestätigen und zeigen, dass Stillen keinen Einfluss auf die postmenopausale Knochendichte hat. Sowohl die beidseitige Ovariectomie als Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte als auch ein knochenprotektiver Effekt einer Hysterektomie konnte nicht bestätigt werden.

5.6 Familiäre und eigene Frakturanamnese

Wir untersuchten beide Gruppen hinsichtlich Hüftfrakturen der Mutter und eigener positiver Frakturanamnese nach dem 45. Lebensjahr. Im Vergleich zeigte die Gruppe mit Osteoporose signifikant mehr Frakturen nach dem 45. Lebensjahr als die Gruppe ohne Osteoporose.

Die osteoporotische Wirbelfraktur ist die häufigste und früheste Komplikation der postmenopausalen Osteoporose. Frauen mit einer Wirbelfraktur haben im Vergleich zu Frauen ohne Wirbelfraktur gleichen Alters ein bis zu fünffach höheres Risiko innerhalb der nächsten 12 Monate weitere Wirbelfrakturen zu erleiden. Desweiteren haben sie ein mehr als vierfach höheres Risiko einer Oberschenkelhalsfraktur innerhalb weniger Jahre (Scheidt-Nave C et al., 2003). Auch Cummings SR et al. (1995) zeigte, dass jede niedertraumatische Fraktur unabhängig von der Lokalisation, nach dem 50. Lebensjahr zu einem erhöhten Risiko von Hüftfrakturen führt.

Desweiteren besteht eine Abhängigkeit des Frakturrisikos von der Anzahl präexistenter Frakturen und von dem Lebensalter, in der diese Frakturen auftraten (Kanis JA, McCloskey EV, 1998).

Durch Zwillingsforschung, Mutter-Tochter-Studien und Familienuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass genetische Faktoren das Risiko an einer Osteoporose zu erkranken, wesentlich beeinflussen (Peacock M et al., 2002). Frauen, deren Mütter an Osteoporose erkrankt waren, weisen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko auf im Vergleich

zu Frauen mit Müttern ohne Osteoporose (Seeman E et al., 1989). Es gilt als gesichert, dass 70 – 85 % der Knochendichte der Wirbelsäule und Hüfte und 50 – 60 % der Knochendichte des Handgelenks durch den genetischen Hintergrund determiniert sind (Schütze N et al., 2003). Als wichtiger Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte am Schenkelhals sowie für ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen, gilt eine positive Familienanamnese im Sinne einer Schenkelhalsfraktur bei der Mutter oder Verwandten ersten Grades (Bainbridge KE et al., 2004 ; Scheidt-Nave C et al., 2003).

Die Ergebnisse unserer Studie weisen ebenfalls darauf hin, dass Frakturen nach dem 45. Lebensjahr mit einer erniedrigten Knochendichte assoziiert sind und Risikofaktoren für eine Osteoporose darstellen. Aufgrund der niedrigen Fallzahl können wir keinen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Hüftfraktur der Mutter und einer erniedrigten Knochendichte belegen.

5.7 Lebensführung

5.7.1 Alkohol- und Zigarettenkonsum

In epidemiologischen Studien wird wiederholt auf einen möglichen Zusammenhang zwischen einer Abnahme der Knochendichte und Alkohol- und Nikotinabusus hingewiesen.

In unserer Studie beobachteten wir, dass sich die Knochendichte der Wirbelsäule bei Frauen mit regelmäßigem Alkoholkonsum signifikant ($p = 0,035$) von der Knochendichte bei Frauen, die gar keinen Alkohol konsumierten, unterscheidet. Für die Knochendichte der Hüfte erreichte der Unterschied keine Signifikanz.

Auch veröffentlichte Studien zu diesem Thema kommen zu kontroversen Ergebnissen. Bauer DC et al. (1993) untersuchte im Rahmen einer multizentrischen Studie 9704 postmenopausale Frauen und konnte sowohl für gelegentlichen als auch regelmäßigen Alkoholkonsum keinen negativen Effekt auf die Knochenmasse bestätigen. Im Gegensatz dazu berichtet Cummings SR et al. (1995) sogar von einem knochenprotektiven Effekt bei moderatem Alkoholkonsum (15-30 g/ Tag). Bei Überschreiten dieser Grenze geht der Konsum von Alkohol jedoch mit einer verminderten Knochenmasse einher. Dieser Effekt wurde auch schon von Stevenson JC et al. (1989) beschrieben. Insgesamt konnten die genauen dafür verantwortlichen pathogenetischen Mechanismen noch nicht eindeutig identifiziert werden. Möglicherweise spielt dabei die durch den Alkohol induzierte gesteigerte Kalziumausscheidung eine entscheidende Rolle (Semmler J, 1986).

Die Resultate von Studien, die den Einfluss von Nikotinkonsum auf die Knochendichte und das Risiko von osteoporotischen Frakturen untersucht haben, sind widersprüchlich. So gibt es Daten, die belegen, dass Rauchen mit einer erniedrigten Knochendichte schon vor dem 45. Lebensjahr einhergeht (Ortego-Centano N et al., 1997). In einer Meta-Analyse über 29 Studien kamen Law MR und Hackshaw AK (1997) zu dem Schluss, dass sich die Knochendichte von Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen vor der Menopause nicht signifikant unterscheidet, jedoch der postmenopausale Knochenmasseverlust bei Raucherinnen größer als bei Nicht-Raucherinnen ist und das Risiko einer Hüftfraktur nach dem 50. Lebensjahr bei Nikotinkonsum deutlich zunimmt. Eine weitere Studie berichtet, dass der Nikotinkonsum nur einen indirekten Effekt auf die Knochendichte haben könnte, weil Rauchen mit einem niedrigeren Körpergewicht und einer frühen Menopause einhergeht (Minne HW et al., 2002). Unsere Ergebnisse bestätigen, dass ein Zigaretten-Konsum zu einer verminderten Knochendichte führt und sich die Knochendichte an der Wirbelsäule von Raucherinnen und Nicht-Raucherinnen signifikant unterscheidet. Für die Knochendichte der Hüfte konnten wir keinen signifikanten Unterschied nachweisen.

5.7.2 Körperliche Aktivität

Innerhalb der Osteoporosetherapie verfolgt die Bewegungstherapie sowohl präventive als auch rehabilitative Ziele. Ziele und Schwerpunkte sind vor allem der Aufbau und der Erhalt der Knochensubstanz, Schmerzlinderung und Sturzprophylaxe.

Eine Reihe von Studien zeigten, dass sowohl für die Knochendichte als auch für Frakturen ein positiver Zusammenhang mit körperlicher Bewegung zu beobachten ist (NIH, 2001; Gregg EW et al., 1998; Wolff I et al., 1999). Ein valider Vergleich von den Studien gestaltet sich aufgrund unterschiedlichen Interventionsprogrammen und unterschiedlichen Messorten und Studiendesigns schwierig. Doch sowohl Beobachtungsstudien als auch klinische Studien konnten zeigen, dass alle Bewegungen, die Zug und Druck am Knochen ausüben, einen anabolen Effekt auf den Knochenstoffwechsel haben und so zu einer Erhaltung oder sogar zu einem Anstieg der Knochenmasse führen können (Pientka L et al., 2003).

Die lebenslange, gewohnheitsmäßige Körperaktivität (kumulative Körperaktivität) – gemessen beispielsweise als wöchentliche Gehstrecke – scheint einen größeren Einfluss auf die Knochendichte und Frakturrate zu haben, als sportliche Interventionsprogramme (Schlumpf U et al., 1995). Auch beobachteten Studien, dass eine längere Zeit von Immobilisierung mit einem Verlust der Knochendichte einhergeht (Baumann WA et al., 1999).

Die Kombination von Medikation mit körperlichen Aktivitäten kann bzgl. der Knochendichte zu besseren Therapieergebnissen führen als eine Maßnahme allein (Wolff I et al., 1999).

Im Gegensatz zu den hier beschriebenen Ergebnissen konnten wir in der Studie beim Vergleich der beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Zeit im Freien, die die Frauen mit Fahrradfahren oder Spaziergehen verbringen, zeigen.

5.7.3 Ernährung

Ziel vieler Studien war es, den Einfluss von regelmäßigen Kaffee- und Teekonsum auf die Knochendichte und das Frakturrisiko zu überprüfen. Die Ergebnisse sind jedoch widersprüchlich (NIH, 2001). Von mehreren Autoren wurde berichtet, dass ein regelmäßiger Konsum von Kaffee zu einer erniedrigten Knochendichte führt (Barrett-Connor E et al., 1994; Bauer DC et al., 1993; Cummings SR et al., 1995) und mit einem erhöhten Risiko für Frakturen einhergeht (Cummings SR et al., 1995; Kiel DP et al., 1990). Dieser Effekt lässt sich unter anderem durch eine Hemmung der intestinalen Kalziumabsorption durch Koffein erklären (Heaney RP, 2002). Bei zusätzlichem täglichen Milchkonsum könne der negative Einfluss auf Knochen durch Koffein komplett ausgeglichen werden (Barrett-Connor E et al., 1994; Heaney RP, 2002; Tudor-Locke C and McColl RS, 2000).

Insgesamt sind die Studienergebnisse jedoch hinsichtlich der Dauer und Menge an Koffein, die täglich konsumiert wurde, inkonsistent. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten andere Autoren zeigen, dass der regelmäßige Koffeinkonsum keinen Einfluss auf die Knochendichte hat (Cooper C et al., 1992; Crainge MJ et al., 1998; Lloyd T et al., 1997).

Der Effekt auf Knochen durch regelmäßigen Teekonsum ist nicht sicher geklärt und Studien zu diesem Thema sind rar. Es konnte ein schwach positiver Effekt (Chen Z et al., 2003) und bei länger als zehn jährigen Konsum sogar ein signifikant positiver Effekt auf den Knochen gezeigt werden (Wu CH et al., 2002).

Auch die Studien, die den Einfluss von regelmäßigen Milchkonsum auf die Knochendichte und das Frakturrisiko untersuchten, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Während Kalkwarf HJ et al. (2003) und Soroko S et al. (1994) zeigen konnten, dass regelmäßiger Milchkonsum mit einer erhöhten Knochendichte einhergeht, beobachten Roy DK et al. (2003) und Feskanich D et al. (2003) keinen positiven Einfluss auf Knochendichte oder Inzidenz von Frakturen.

In der Studie zeigte der Vergleich der Frauen mit Osteoporose und ohne Osteoporose keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich regelmäßigen Kaffee- und Teekonsum. Auch der Vergleich hinsichtlich regelmäßigen Milchkonsum, gestaffelt in mehrere

Lebensdekaden, erbrachte keinen signifikanten Unterschied. Unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass ein regelmäßiger Konsum von Kaffee, Tee oder Milch keinen Einfluss auf die Knochendichte hat.

5.8 Verlauf der Knochendichte unter Therapie

Die günstigen Auswirkungen einer Therapie mit Kalzium, Vitamin D und Risedronat auf Knochen konnte mittels des Parameters Knochendichte belegt werden.

Bei den Frauen konnte unter einjähriger Therapie ein signifikanter Anstieg der Knochendichte um 3,4 % an der Wirbelsäule und um 1,2 % an der Hüfte beobachtet werden. Dieser Zuwachs liegt zwar im Vergleich zu anderen großen Studien (Reginster JY et al., 2000; Harris ST et al., 1999) niedriger, jedoch basieren unsere Ergebnisse auf einer Studienlaufzeit von einem Jahr im Gegensatz zu der oben zitierten 3-jährigen Studienlaufzeit.

Reginster JY (2000) zeigte in einer multinationalen, randomisierten und plazebo-kontrollierten Studie mit 1226 postmenopausalen Frauen einen Zuwachs der Knochendichte von 5,9 % an der Wirbelsäule und 2,1 % an der Hüfte nach drei Jahren. Harris ST et al. (1999) beobachtete, dass die tägliche Einnahme von 5 mg Risedronat nach drei Jahren zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte an der Wirbelsäule um 5,4 % und an der Hüfte um 1,6 % führte.

Mit der Einführung der Bisphosphonate begann vor ca. 30 Jahren eine neue Ära der Behandlung von Knochenkrankheiten. Speziell für die neueren Aminobisphosphonate, wie z.B. Risedronat wurde beschrieben, dass sie die Osteoklastenaktivität hemmen, die Zellapoptose über eine Enzymblockierung im Mevalonatstoffwechsel steigern und die Zellstrukturen der Osteoklasten verändern. Sie hemmen den Knochenabbau ohne negativen Einfluss auf den Knochenaufbau, fördern die Mineralisationsdichte und führen damit zu einer kontinuierlich zunehmenden Knochenfestigkeit über viele Jahre (Bartl R, 2002). Somit stellen Bisphosphonate einen wichtigen Pfeiler in der Osteoporosetherapie dar.

Vor allem Frauen mit Osteoporose, die eine Oestrogensubstitution ablehnen, sollten mit Bisphosphonaten behandelt werden. Aber auch bei Frauen, die bereits eine Therapie mit Oestrogenen erhalten, ist die zusätzliche Gabe von Bisphosphonaten sinnvoll, da der antiresorptive Effekt auf den Knochen hierdurch noch ergänzt wird (Gärtner R, 1996).

Zur Zeit vergleichen noch einige Studien eine einmal wöchentliche Gabe von 35 mg bzw. 50 mg Risedronat mit der täglichen Einnahme von 5 mg Risedronat.

In einer zweijährigen, randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie bei 1209 postmenopausalen Frauen wurde gezeigt, dass sich die einmal wöchentliche Gabe von

35 mg bzw. 50 mg Risedronat als ebenso wirksam erwies wie die tägliche Einnahme von 5 mg Risedronat (Brown JP et al., 2002).

Bisher ist jedoch noch nicht eindeutig geklärt, wie lange eine Behandlung mit antiresorptiv wirkenden Substanzen, einschließlich den Bisphosphonaten, erfolgen sollte (Cranney A et al., 2002).

Die Beantwortung dieser Fragen muss das Hauptanliegen künftiger Studien sein.

5.9 Verlauf der Urinparameter unter Therapie

Nach Ablagerung in der Knochenmatrix reifen die neusynthetisierten Kollagenfibrillen durch Ausbildung spezifischer Quervernetzungs-komponenten, der sogenannten Pyridinium-Crosslinks. Im Rahmen des Knochenabbaus wird reifes Kollagen resorbiert, und die Pyridinium-Crosslinks als Degradations-Produkte mit dem Urin ausgeschieden (Seibel MJ, Raue F, 1996). Man unterscheidet bei den Crosslinks, die peptidfreien Crosslinks, Pyridinolin und Deoxypyridinolin von den peptidgebunden Formen, den amino- bzw. carboxyterminalen Crosslink-Telopeptiden.

Die Bestimmung der amino- bzw. carboxyterminalen Crosslink-Telopeptide im Urin bzw. im Serum bildet eine weitere Ergänzung bei der laborchemischen Evaluation des Knochenstoffwechsels und gewinnt heutzutage immer mehr an Bedeutung.

Ebenso wie bei anderen Knochenmarkern besteht auch bei den amino- bzw. carboxyterminalen Crosslink-Telopeptiden ein zirkadianer Rhythmus mit höheren Werten während der Nacht und niedrigeren Spiegeln am Nachmittag (Schmolke B, 2001).

Um Messfehler von Tagesschwankungen zu vermeiden, wurde bei unseren Patientinnen der zweite Morgenurin unter Einhaltung einer mindestens sechsstündigen Nahrungskarenz zur Auswertung herangezogen.

Studien ergaben signifikante Unterschiede für Werte der biochemischen Marker des Knochenabbaus von prämenopausalen, postmenopausalen sowie osteoporotischen Kollektiven, wobei die gemessenen Werte sowohl vom Alter als auch von der Menopausendauer abhängig waren (Fassbender WJ, 1998).

So wurde beschrieben, dass die Ausscheidung des N-terminalen Telopeptid im Urin (NTx) bei peri- bzw. postmenopausalen Frauen deutlich erhöht ist, wobei eine ausgeprägte Korrelation mit dem Serum-Osteocalcin besteht (Seibel MJ, 1993). Weiter berichten andere Autoren von einer schwach inversen Beziehung zwischen der Ausscheidung des N-terminalen Telopeptid im Urin und der Knochendichte (Diaz CM et al., 1993; Ebeling PR et al., 1993).

Die diagnostische Wertigkeit dieses Parameters wird jedoch nicht einheitlich beurteilt (Garnero P et al., 1995).

In der Therapieüberwachung findet die Bestimmung des N-terminalen Telozeptids im Urin übereinstimmende Akzeptanz. Es ermöglicht als dynamischer Parameter eine kurzfristige und rasche Therapieüberwachung (Baylink DJ, 2000) im Gegensatz zur statischen, sich nur langsam verändernden Größe der Knochendichte (Seibel MJ und Raue F, 1996). Von verschiedenen Autoren wurde eine signifikante Abnahme der N-terminalen Telozeptid-Ausscheidung im Urin unter Therapie mit Bisphosphonaten beschrieben (Rosen HN et al., 1998; Raisz L et al., 2000). Diese Ergebnisse bestätigt auch eine neuere Studie mit Risedronat, in der eine Abnahme der NTx-Ausscheidung um 51 % nach 6 Monaten und um 66 % nach 3 Jahren gezeigt werden konnte. Weiter wurde über eine signifikante Korrelation der NTx-Ausscheidung mit der Abnahme des Risikos für Wirbelkörperfrakturen berichtet (Eastell R et al., 2003).

In der vorliegenden Studie bei Frauen mit Osteoporose konnten wir nach sechs Monaten eine deutliche Abnahme der Ausscheidung des N-terminalen Telozeptids (NTx) im Urin unter Therapie mit Risedronat zeigen. Die Ergebnisse unserer Untersuchungen unterstützen die bisherigen Ergebnisse, dass die Therapie mit Risedronat den Knochen turnover günstig beeinflusst und die Knochenresorption supprimiert wird. Erste Therapieerfolge ließen sich schon nach 3 Monaten nachweisen.

6 Zusammenfassung

In der Diagnostik der postmenopausalen und senilen Osteoporose sind in den letzten Jahren eine Reihe von Risikofaktoren identifiziert worden, für die in Studien ein statistisch signifikanter Einfluss auf das Erkrankungsrisiko nachgewiesen werden konnte. Die diagnostische Wertigkeit des einzelnen Risikofaktors wird jedoch nicht einheitlich beurteilt. Sicher ist aber, dass bei frühzeitiger Erkennung der relevanten Risikofaktoren und entsprechender Intervention bei den betreffenden Patientinnen die Entwicklung einer Osteoporose verhindert oder zumindest hinausgezögert werden kann.

Das primäre Ziel dieser Arbeit besteht darin, im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie die Wertigkeit der bekannten Risikofaktoren für eine postmenopausale und senile Osteoporose für die tägliche Praxis zu überprüfen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass folgende Risikofaktoren signifikant die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer Osteoporose anzeigen:

- ein niedriges Körpergewicht
- ein niedriger BMI
- eine späte Menarche
- eine frühe Menopause
- Frakturen nach dem 45. Lebensjahr
- regelmäßiger Alkohol- und Zigarettenkonsum.

Es deutete sich eine Abhängigkeit der Knochendichte von der Anzahl der Schwangerschaften und der Körpergröße an.

Hinsichtlich Hüftfrakturen der Mutter, Alter, Größenabnahme, Einnahme von oralen Kontrazeptiva und weiblichen Geschlechtshormonen, Stillen, Hysterektomie, Ovariectomie, regelmäßiger Konsum von Kaffee, Tee oder Milch und Zeit im Freien, die mit Fahrradfahren oder Spazieren gehen verbracht wurde, konnte keine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine verminderte Knochendichte festgestellt werden.

In der Studie zeigte sich für keinen der untersuchten Laborparameter ein signifikanter Zusammenhang mit der Knochendichte.

Das sekundäre Ziel war es den Effekt einer Therapie mit 400 IE Cholecalciferol, 1250 mg Kalziumkarbonat und 5 mg Risedronat auf den Knochenstoffwechsel anhand der Knochendichte und der Ausscheidung des N-terminalen Telopeptid (NTx) im Urin zu untersuchen.

Nach sechs Monaten zeigte sich eine signifikante Abnahme der Ausscheidung des N-terminalen Telopeptid (NTx) im Urin um 34,8 %. Unter einjähriger Therapie konnte bei den Frauen ein signifikanter Anstieg der Knochendichte um 3,4 % an der

Wirbelsäule und um 1,2 % an der Hüfte beobachtet werden. Unserer Untersuchungen können die bisherigen Ergebnisse unterstützen, dass die Therapie mit Risedronat den Knochen turnover günstig beeinflusst und die Knochenresorption supprimiert wird.

7 Abkürzungsverzeichnis

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxy-Vitamin-D ₃
APH	Gesamtalkalische Phosphatase
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
bALP	Knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMC	Bone Mineral Content; Knochenmineralgehalt
BMD	Bone Mineral Density; mineralische Knochendichte
BMI	Body Mass Index
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
BSP	Bone Sialoprotein
Ca	Kalzium
CEE	Conjugated Equine Estrogen; konjugiertes equines Oestrogen
Chol	Cholesterin
CI	Coinfidenzintervall
Cl	Chlorid
Crea	Kreatinin
CTx	Carboxyterminale Telozeptid
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag
DBP	Vitamin-D-bindendes Protein
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
DEXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry
E2	17β-Oestradiol
EDTA	Ethylen-Diamin-Tetra-Acetat
ELISA	Enzym-linked Immuno Sorbent Assay
FSH	Follikel-stimulierendes Hormon
HA	Hydroxylapatit
HDL	High density lipoprotein
HRT	Hormone Replacement Therapy; Hormonersatztherapie
ICTP	Carboxyterminales quervernetztes Telozeptid
IE	Internationale Einheiten
LDL	Low density lipoprotein
LH	Luteotropes Hormon

LWK	Lendenwirbelkörper
µg	Mikro-Gramm
mmol	Millimol
Mw	Arithmetischer Mittelwert
n	Anzahl
nmol	Nanomol
NaF	Natriumfluorid
Na ₂ PO ₃ F	Natriumfluorophosphat
NIH	National Institute of Health
NTx	Aminoternale Telozeptid
Oc	Osteocalcin
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	Anorganisches Phosphat
PBM	Peak Bone Mass
PICP	Carboxy-terminales Propeptid des Typ I-Kollagen
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultraschallmessung
pQCT	Periphere Quantitative Computertomographie
r	Pearson`s Korrelationskoeffizient
RR	Relatives Risiko
SERM	Selektive Oestrogen Rezeptor Modulatoren
SD	Standard Deviation; Standardabweichung
SHBG	Sexualhormon-bindendes Globulin
ST	Studientermin
Sv	Sievert
TRAP	Tartratresistente saure Phosphatase
Tri	Triglyceride
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
T-Score	Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlichen maximalen Knochendichte gemessen im Alter zwischen 20 und 30 Jahren
WHO	World Health Organization
Z-Score	Abweichung eines Messwertes in Standardabweichungen vom Mittelwert der durchschnittlichen Knochendichte einer gleichaltrigen Population

8 Abbildungsverzeichnis

	Seite
Tab. 2.1: Osteoporosestadien (definiert nach der Abweichung vom Mittelwert der Knochendichte gesunder Erwachsener (20-40 Jahre) (T-Score) – (WHO, 1994); 10 T-Score = Knochendichte in Prozent der mittleren Knochendichte von 20-40 Jährigen (differenziert nach Geschlecht)..... 10	10
Tab. 2.2: Ätiologie der sekundären Osteoporose nach R. Gärtner (Forth)..... 12	12
Tab. 2.3: Risikofaktoren der postmenopausalen Osteoporose (nach Scheidt-Nave C. et al., 2003) 14	14
Tab. 2.4: Risikofaktoren 16 (nach Arbeitsgruppe Osteoporose München, 1996)..... 16	16
Tab. 2.5: Basisprogramm bei Osteoporose (Gasser, Finkenstedt, 1999)..... 22	22
Tab. 2.6: Erweitertes Labor bei begründetem Verdacht (Gasser, Finkenstedt, 1999)..... 22	22
Tab. 2.7: Einteilung der biochemischen Parameter des Knochenstoffwechsels nach dem Herkunftskompartiment – Zelle, organische Matrix und anorganische Matrix – (nach Seibel und Kraenzlin, 1995) 25	25
Tab. 2.8: Optimale Kalzium-Zufuhr (NIH, 1994)..... 28	28
Abb. 2.1: Chemische Grundstruktur der Bisphosphonate (Gärtner R, Haen E, 2001)..... 32	32
Abb. 3.1: Altersverteilung 44	44
Tab. 3.1: Abfolge der jeweils durchgeführten Untersuchungen (ST= Studientermin)..... 46	46
Diagramm 4.1: Osteoporoseverteilung unter den Studienteilnehmerinnen 50	50
Tab. 4.1: Daten des Studienkollektivs ohne Osteoporose 51	51
Tab. 4.2: Daten des Studienkollektivs mit Osteoporose..... 52	52
Tab. 4.3: Mittelwert und Standardabweichung der Laborparameter..... 52	52
Tab. 4.4: Angaben zur Dauer der Monatsblutung in Jahren 53	53
Tab. 4.5: Angaben zur mittleren Oestrogenexpositionszeit..... 53	53
Tabelle 4.6. Angaben zu den Frakturen..... 54	54
Tabelle 4.7. Angaben des Alkoholkonsum..... 54	54
Tabelle 4.8. Angaben des Zigarettenkonsums 55	55
Tab. 4.9: Angaben der jeweiligen Konsumgewohnheiten..... 56	56
Diagramm 4.2: Verlauf der Knochendichte der Hüfte und der Wirbelsäule über 12 Monate unter Bisphosphonat-, Kalzium- und Vitamin D – Therapie..... 57	57
Tab. 4.10: Mw ± SD der Knochendichtewerte 57	57
Diagramm 4.3: Prozentuale Veränderung des N-terminalen Telopeptid im Urin nach 10 Wochen und nach 22 Wochen nach Therapiebeginn..... 58	58

Tab. 4.11: Werte des N-terminalen Telopeptid im Urin nach 2, 10 und 22 Wochen nach Therapiebeginn	58
Tab. 4.12: Werte der Gesamtalkalische Phosphatase (APH) in U/l.....	59
Tab. 4.13: Werte der Gesamtalkalische Phosphatase – knochenspezifisch (KAPH) in U/l	59
Tab. 4.14: Werte des Anorganischen Phosphats (P) in mmol/l	59
Tab. 4.15: Werte des TSH in mU/l	60
Tab. 4.16: Werte des Kreatinins (Cr) in mg/dl	60
Tab. 4.17: Werte des Chlorids (Cl) in mmol/l	60

9 Literaturverzeichnis

Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodzman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste.-Marie LG, Tenenhouse A and Chines AA (1997)
Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis.
N Engl J Med 337:382

Albright F, Smith PH and Richardson AM (1941)
Postmenopausal osteoporosis.
JAMA 116:2465-2474

Aloia JF, Vaswani A, Yeh JK, Ellis K, Yasumura S and Cohn SH (1988)
Calcitriol in the treatment of postmenopausal osteoporosis.
Am J Med 84:401-408

Andersson GB, Bostrom MP, Eyre DR, Glaser DL, Hu SS, Lane JM, Melton LJ, Myers ER, Seeger LL and Weinstein JN (1997)
Consensus summary on the diagnosis and treatment of osteoporosis.
Spine 22: S.:63-65

Arbeitsgruppe Osteoporose LMU-München (1996)
Empfehlung zu Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose.
Ludwig-Maximilians-Universität.

Armamento-Villareal R and Civitelli R (1995)
Estrogen Action on the bone mass of postmenopausal women is dependent on body mass and initial bone density.
J Clin Endocrinol Metab 80:776-782

AWMF-Leitlinienregister Nr.034/001 (1996)
Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Osteologie.
Osteologie, Band 5, Heft3, S.162-173

Baier JE (1995)
Bisphosphonate – zelluläre Wirkmechanismen. Einflüsse auf Mediatoren des Immunsystems.
Tumordiagnose und Therapie 16:128-133

Bainbridge KE, Sowers M, Lin X and Harlow SD (2004)
Risk factors for low bone mineral density and the 6-year rate bone loss among premenopausal and perimenopausal women.
Osteoporos Int 01/2004(online)

Barrett-Connor E, Chang JC and Edelstein SL (1994)
Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study.
JAMA 271(4):280-3

Bartl R (2001)
Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie.
Thieme Verlag, S.60

Bartl R (2002)

Osteoporose.

Internist 43:1529-1543

Bauer DC, Browner WS, Cauley JA, Scott JC, Black DM, Tao JL and Cummings SR (1993)
Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic
Fractures Research Group.

Ann Intern Med 118(9):657-65

Bauman WA, Spungen AM, Wang J, Pierson RN and Schwartz E (1999)

Continuous Loss of bone during chronic immobilization: a monozygotic twin study.

Osteoporos Int 10:123-127

Baylink DJ (2000)

The diagnosis and management of osteoporosis.

Z Rheumatol 59 Suppl 1:42-44

Black DM, Cummings SR, Karpf DB Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant
HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF and Ensrud KE (1996)
Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral
fractures.

Lancet 348:1535-1541

Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, Li Z, Balske A
et Lindsay R (2002)

The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal
osteoporosis.

Calcif Tissue Int 71(2):103-111

Bullamore JR, Wilkinson R, Gallagher JC, Nordin BE and Marshall DH (1970)

Effect on age on calcium absorption.

Lancet 2:535-537

Carstens JH (1991)

Future horizons for calcitonin: a US perspective.

Calcif Tissue Int 49, (Suppl2):S2-S6

Cauley JA, Zmuda JM, Ensrud KE, Bauer DC and Ettinger B (2001)

Timing of estrogen replacement therapy for optimal osteoporosis prevention.

J Clin Endocrin Metab 86 (12):5700-5705

Chapuy MC, Arlot M, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas P and Meunier PJ
(1992)

Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women.

N Engl J Med 327:1637-1642

Chen Z, Pettinger MB, Ritenbaugh C, Robbins J, Caan BJ, Barad DH and Hakim IA (2003)
Habitual tea consumption and risk of osteoporosis: a prospective study in the women's health
initiative observational cohort.

Am J Epidemiol 158(8):772-81

Chesnut CH, 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC, Jr., Notelovitz
M, Rosen C, Cain DF, Flessland KA and Mallinak NJ (1997)

Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I
collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density.

Am J Med 102:29-37

Christenson RH (1997)

Biochemical markers of bone metabolism: an overview.

Clin Biochem 30:573-593

Christiansen C, Christensen MS, Mc Nair P, Hagen C, Stocklund KE and Transbol I (1980)

Prevention of early postmenopausal bone loss: controlled 2-year study in 315 normal females.

Eur J Clin Invest 10:273-279

Christiansen C and Riis BJ (1990)

17-Beta-estradiol and continuous norethisterone: a unique treatment for established osteoporosis in elderly women.

J Clin Endocrin Metab 71(4): 836-841

Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV and Gennari C (1988)

Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment.

J Clin Invest 82:1268-1274

Consensus Development Conference (1993)

Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis.

Am J Med 94:646-650

Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Judd HL and Melton LJ 3rd (1992)

Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis?

J Bone Miner Res 7(4):465-71

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea Beverly, Wells G, Adachi J, Waldeger L, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group and The osteoporosis research Advisory Group (2002)

Meta-Analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Endocrine Reviews 23(4):540-551

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis research Advisory Group (2002)

Meta-Analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Endocrine Reviews 23(4):517-523

Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C and

The Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis research Advisory Group (2002)

Übersicht über Metaanalysen von Therapien der postmenopausalen Osteoporose.

Endocrine Reviews 23(4):570-578

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM and Ensrud KE (1995)

Risk factors for hip fracture in white women.

N Engl J Med 332:767-73

Cummings SR, Eckert S, Krueger KA, Grady D, Powels TJ, Cauley J, Norton L, Nickelsen T, Bjarnason NH, Morrow M, Lippman ME, Black D, Glusman JE, Costa A and Jordan VC (1999)

The effect of raloxifene on risk of breast cancer in postmenopausal women: results from the MORE randomized trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation.

JAMA 281(23):2189-97

Dargent-Molina P, Poitiers F and Breart G for the EPIDOS group (2000)

In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: Evidence from the EPIDOS Study.

Osteoporos Int 11:881-888

Delmas PD (1995)

Biochemical markers for the assessment of bone turnover.

In: Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management, 2nd edition (eds: Riggs L, Melton Lj III)
Lippincott – Raven, Philadelphia: 319-333

Delmas PD (1996)

Biochemical markers of bone remodelling.

Osteoporos Int 6:90

Diaz CM, De la Piedra C and Diaz M (1993)

Correlation among levels of carboxyterminal telopeptides of collagen type I and femoral bone mineral density measured by DXA in patients with postmenopausal osteoporosis.

Calcif Tissue Int (Suppl 1) 52:S93, A370

Dören M (2001)

Hormonersatztherapie und SERMs.

In: Osteoporose 2001; Gesellschaftliche Bedeutung-Diagnostik-Therapeutische Maßnahmen,
Springer Verlag, S.15-17

Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P and Delmas PD (2003)

Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate.

J Bone Miner Res 18(6):1051-6

Ebeling PR, Atley LM and Eyre DR (1993)

Sensitivity of collagen crosslinks and osteocalcin in detecting early menopausal changes in bone turnover.

In: Proceedings of the 4th international symposium on osteoporosis & and consensus development conference Hongkong.

Aalborg S156, A580

Eddy DM (1998)

Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis.

Osteoporos Int 8:S1-S88

Eisman J (1998)

Relevance of pregnancy and lactation to osteoporosis?

Lancet 352:504

Ettinger B and Grady D (1993)

The waning effect of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis.

N Engl J Med 329:1192-1193

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV and Cummings SR (1999)

Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) investigators.

JAMA 282(7):637-645

Faßbender WJ (1998)

Biochemische Knochenumsatzparameter in der Diagnostik und Verlaufskontrolle der Osteoporose.

Regionaler Expertenkreis Osteoporose Hessen, 4/98

Feskanich D, Willett WC and Colditz GA (2003)

Calcium, vitamin D, milk consumption, and hip fractures: a prospective study among postmenopausal women.

Am J Clin Nutr 77(2):504-11

Fiatarone MA, O'Neill EF, Doyle Ryan N et al. (1994)

Exercise training and nutritional supplementation for physical frailty in very elderly people.

N Engl J Med 330:1769-1775

Forsmo S, Schei B, Langhammer A and Forsen L (2001)

How do reproductive and lifestyle factors influence bone density in distal and ultradistal radius of early postmenopausal women? The Nord-trondelag Health Survey, Norway.

Osteoporos Int 12:222-229

Fox KM, Maganizer J, Sherwin R, Scott JC, Plato CC, Nevitt M et al. (1993)

Reproductive correlates of bone mass in elderly women.

J Bone Miner Res 8:901-8

Gärtner R (1996)

Neuer Therapieansatz in der Osteoporose – der sanfte Weg zum starken Knochen.

Geriatric Praxis 12

Gärtner R und Albrich W (1999)

Selektive Oestrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs); Eine neue Form der Oestrogensubstitution und Therapieoption für die postmenopausale Osteoporose.

Regionaler Expertenkreis Osteoporose Südbayern, 1/99

Gärtner R und Haen E (2001)

Osteoporose

In: Forth W, Henschler D, Rummel W, Förstermann U und Starke K

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.

Urban & Fischer Verlag, München, Jena, 8.Auflage, S. 671-737

Gallagher JC (1990)

Metabolic effects of synthetic calcitriol (rocaltrol) in the treatment of postmenopausal osteoporosis.

Metabolism 39:27-29

Garnero P, Gineyts E, Arbault P, Christiansen C and Delmas PD (1995)

Different effects of bisphosphonate and estrogen therapy on free and peptide-bound bone cross-links excretion.

J Bone Miner Res 10:641-649

Gasser RW und Finkenstedt G (1999)

Rationale Befunderhebung: Differentialdiagnose verschiedener Osteoporoseformen.

WMW 16/17; Themenheft Osteoporose

Geddes A, D'Souza S, Ebetino F and Ibbotson K (1994)

Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutics implications.

J Bone Miner Res 8:265-306

Grainge MJ, Coupland CAC, Cliffe SJ, Chilvers Ced and Hosking DJ on behalf of the Nottingham EPIC Study Group (1998)

Cigarette smoking, alcohol and caffeine consumption, and bone mineral density in postmenopausal women.

Osteoporos Int 8:355-363

Grampp S, Henk CH und Imhof H (1999)

Osteodensitometrie: Signifikanz und Limitationen im methodischen Vergleich.

WMW 16/17; Themenheft: "Osteoporose"

Grampp S, Genant HK, Mathur A, Lang P, Jergas M, Takada M, Gluer CC and Chavez M (1997) Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification.

J Bone Miner Res 12(5):697-711

Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, Ensrud KE and Bauer DC (1998)

Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women.

Ann Intern Med 129(2):81-88

Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Ames RW and Reid IR (1995)

The effect of the antiestrogen tamoxifen on bone mineral density in normal late postmenopausal women.

Am J Med 99(6): 636-41

Guillemant J, Le HT, Allemandou A, Cabrol S, Peres G and Guillemant S (1997)

Wintertime vitamin D deficiency in male adolescents.

In: Vitamin D: chemistry, biology and clinical applications of the steroid hormone: proceedings of the Tenth Workshop on Vitamin D, Strasbourg, France, May 1997 (EDS: Norman AW, Bouillon R, Thomasset M, Riverside Californien).

University of Californien: 715-716

Gutteridge DH, Stewart GO, Prince RL, Price RI, Retallack RW, Dhaliwal SS, Stuckey BGA, Drury P, Jones CE, Faulkner DL, Kent GN, Bhagat CI, Nicholson GC and Jamrozik K (2002)

A randomized trial of sodium fluoride (60mg) ± estrogen in postmenopausal osteoporotic vertebral fractures: increased vertebral fractures and peripheral bone loss with sodium fluoride; concurrent estrogen prevents peripheral loss, but not vertebral fractures.

Osteoporos Int 13:158-170

Harris ST, Watts NB, Jackson RD, Genant HK, Wasnich RD, Ross P, Miller PD, Licata AA and Chesnut III CH (1993)

Four-year study of intermittent cyclic etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis: three years of blinded therapy followed by one year of open therapy.

Am J Med 95:557-567

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut III CH, Miller PD and for the vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) Study Group (1999)

Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis; a randomized controlled trial.

JAMA 282: 1344-1352

Heaney RP (1993)

Thinking straight about calcium.

N Engl J Med, 328:503-505

Heaney RP (2002)

Effects of caffeine on bone and the calcium economy.

Food Chem Toxicol 40(9):1263-70

Heikkinen AM, Parviainen M, Niskanen L, Komulainen M, Tuppurainen MT, Kroger H and Saarikoski S (1997)
Biochemical bone markers and bone mineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3: a prospective, controlled, randomized study.
J Clin Endocrin Metab 82: 2476-2482

Henderson BE (1989)
The cancer question: an overview of recent epidemiologic and retrospective data.
Am J Obstet gynecol 161:1859-1864

Joakimsen, RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A and Sogaard AJ (1998)
The Tromsø Study: Body height, body mass index und fractures.
Osteoporos Int 8:436-442

Kalkwarf HJ and Specker BL (1995)
Bone mineral loss during lactation and recovery after weaning.
Obstet Gynecol 86(1):26-32

Kalkwarf HJ, Khoury JC and Lanphear BP (2003)
Milk intake during childhood and adolescence, adult bone density, and osteoporotic fractures in US women.
Am J Clin Nutr 77:257-65

Kanis JA, Johnell O, Gulberg BO, Allander E, Dilsen G and Gennari C (1992)
Evidence for efficacy drugs affecting bone metabolism in preventing hip fracture.
BMJ 305:1124-1128

Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C and Torgerson D (1997)
Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease.
Osteoporos Int 7:390-406

Kanis JA and McCloskey EV (1998)
Risk factors in osteoporosis.
Maturitas 30:229-233

Kann P (2001)
Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens.
Der Orthopäde 30:437-443

Kiebzak GM (1991)
Age-related bone changes.
Exp Gerontol 26(2-3):171-87

Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ and Wilson PW (1990)
Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study.
Am J Epidemiol 132(4):675-84

Kraenzlin ME (1990)
Osteoporose, Pathogenese, Diagnose, Prävention und Behandlung.
Schweizer Zeitschrift für Permanente Ärztliche Fortbildung 11:175-200

Krall EA, Dawson-Hughes B, Hirst K, Gallagher JC, Sherman SS and Dalsky G (1997)

Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in healthy elderly men and women.

J Gerontol A Biol Sci Med Sci 52(2):M61-7

Krohn-Grimberghe B (1999)

Fluoridbehandlung der Osteoporose.

Regionaler Expertenkreis Osteoporose Hessen, 1/99:1-6

Lauritzen JB, Petersen MM and Lund B (1993)

Effect of external hip protectors on hip fractures.

Lancet 341:11-13

Law MR and Hackshaw AK (1997)

A Meta-Analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect.

BMJ 315: 841-846

Lehmann R und Allolio B (1998)

Osteoporose-Therapie; ein pluralistischer Ansatz.

Internist 39:1253-1263

Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M, Seeman E, Recker RR, Capizzi T, Santora AC, Lombardi A, Shah RV, Hirsch LJ and Karpf DB (1995)

Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis.

N Engl J Med 333: 1437-1443

Lindsay R (1993)

Prevention and treatment of osteoporosis.

Lancet 341:801-805

Lindsay R (1995)

Estrogen deficiency.

In: Osteoporosis: Etiology, diagnosis, and management, 2nd edition (eds: Riggs L, Melton LJ III), Lippincott – Raven, Philadelphia: 133-160

Lindsay R (1996)

Estrogens and osteoporosis: clinical.

In: Osteoporosis 1996, Proceedings of the 1996 World Congress on Osteoporosis, Amsterdam, (eds: Papapoulos S et al.), Elsevier Science BV, Amsterdam:251-256

Lindsay R (1999)

The lack of effect of progestogen on bone.

J Reprod Med 44(Suppl 2): 215-220

Lindsay R, Aitken JM, Anderson JB, Hart DM, MacDonald EB and Clarke AC (1976)

Long-term prevention of postmenopausal osteoporosis by oestrogen: evidence for an increased bone mass after delayed onset of oestrogen treatment.

Lancet 1:1038-1041

Lips P (1996)

Vitamin D deficiency and osteoporosis: the role of vitamin D and analogues in the prevention of osteoporosis-related fractures.

Eur J Clin Invest 26:436-442

Lips P (2002)

Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: Consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications.
Endocrine Reviews 22(4):477-501

Lobo RA and Speroff L (1994)

International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system.
Fertil Steril 61:592-595

Lloyd T, Rollings N, Egli DF, Kieselhorst K and Chinchilli VM (1997)

Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women.
Am J Clin Nutr 65(6):1826-30

Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. (1992)

Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen.
Ann Intern Med 117:1-9

Luisetto G, Zangari M, Tizian L, Nardi A, Ramazzina E, Adami S and Galoppo P (1993)

Influence of aging and menopause in determining vertebral and distal forearm bone loss in adult healthy women.
Bone Miner 22(1):9-25

Mamelle N, Meunier PJ and Netter P (1990)

Fluoride and vertebral fractures.
Lancet 336:243

Marcus M, Wong M, Heat H III and Stock JL (2002)

Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint.
Endocrine Reviews 23(1):16-37

Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B and Marchandise X (1998)

Fluoride salts are not better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVO-Study
Osteoporos Int 8:4-12

Milhaud G, Benezech-Lefevre M and Moukhtar MS (1980)

Deficiency of calcitonin in age related osteoporosis.
Biomedicine 29:272-276

Minne HW, Pfeifer M, Begerow B und Pollähne W (2002)

Osteoporose.
Orthopäde 31:681-699

Mosekilde L (1989)

Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure — biomechanical consequences.
Bone 10(6):425-32

Munk-Jensen N, Nielsen PS, Obel EB and Eriksen BP (1988)

Reversal of postmenopausal vertebral bone loss by oestrogen and progestogen: a double blind placebo controlled study.
Br Med J Clin Res Ed 296:1150-1152

Mutschler E (1996)

Arzneimittelwirkungen: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie.
Wiss. Verl.-Ges., Stuttgart, 7.Auflage, S. 622

Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK and Szklo M (1993)

Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women.
N Engl J Med 328:1069-1075

Nguyen TV, Jones G, Sambrock PN, Kelly PJ and Eisman JA (1995)

Effects of estrogen exposure and reproductive factors on bone mineral density and osteoporotic fractures.
J Clin Endocrinol Metab 80:2709-14

NIH Consensus Development (1994)

Panel on optimal calcium intake.
JAMA 28:1942

NIH Consensus Development (2001)

Panel on osteoporosis: prevention, diagnosis, and therapy.
JAMA 285:785-795

Nilas L, Gotfredsen A, Hadberg A and Christiansen C (1988)

Age-related bone loss in women evaluated by the single and dual photon technique.
Bone Miner 4(1):95-103

Ortego-Centano N, Munoz-Torres, Jodar E, Hernandez-Quero J, Jurado-Duce A and de la Higuera Torres-Puchol J (1997)

Effect of tobacco consumption on bone mineral density in healthy young males.
Calcif Tissue Int 60(6):496-500

Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD and Poindexter JR (1995)

Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial.
Ann Intern Med 123:401-408

Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, Cranney A, Adachi J, Tugwell P, Josse R, Greenwood C, Guyatt G, The Osteoporosis Methodology Group, and The Osteoporosis Research Advisory Group (2002)

Meta-Analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women.
Endocrine Reviews 23(4):560-569

Peacock M, Turner CH, Econs M and Foroud T (2002)

Genetics of osteoporosis.
Endocrine Reviews 23(3):303-326

Pfeifer M, Pollähne W, Bergerow B und Minne HW (2001)

Prävention durch Ernährung und Mobilisation.
Springer-Verlag, Osteoporose: Gesellschaftliche Bedeutung – Diagnostik - Therapeutische Maßnahmen, S.18-19

Pfeilschifter J (2001)

Hormonsubstitution und SERM in der Prophylaxe und Therapie der postmenopausalen Osteoporose.
Orthopäde 30(7):462-472

- Pfeilschifter J (2003)
Die Leitlinien des Dachverbands Osteologie zur Osteoporose.
Osteol. 12:54-61
- Pientka L, Baum E, Götte S, Kruse HP, Lüttje D, Pfeilschifter J und Ringe JD (2003)
DVO-Leitlinie Osteoporose des älteren Menschen.
Osteol. 12:93-117
- Powels TJ, Hickish T, Kanis JA, Tidy A and Ashley S (1996)
Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women.
J Clin Oncol 14(1):78-84
- Prior JC, Kirkland SA, Joseph L, Kreiger N, Adachi JD, Vigna YM and Tenenhouse A (2001)
Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study.
CMAJ 165(8):1023-9
- Quesada JM, Doopmans W, Ruiz B, Aljama P, Jans I and Bouillon R (1992)
Influence of vitamin D on parathyroid function in the elderly.
J Clin Endocrinol Metab 75: 494-501
- Raisz L, Smith JA, Trahiotis M, Fall P, Shoukri K, Digennaro J and Gibson N (2000)
Short-term risedronate treatment in postmenopausal women effects on biochemical markers of bone turnover.
Osteoporos Int 11(7): 615-20
- Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Wasnich R, McClung M and Christiansen C (1999)
Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) Study Group.
J Bone Miner Res 14(9):1622-7
- Reginster YJ, Compston JE, Jones EA, Kaufman JM, Audran M, Bouvenot G, Frati I, Mazzuoli G, Gennari C and Lemmel EM (1995)
Recommendations for the registration of new chemical entities used in the prevention and treatment of osteoporosis.
Calcif Tissue Int 57:247-250
- Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R, on behalf of the Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group (2000)
Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis.
Osteoporos Int 11: 83-91
- Rico H, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M (1993)
Age-related differences in total and regional bone mass: a cross-sectional study with DXA in 429 normal women.
Osteoporos Int 3:154-159
- Riggs BL (2002)
The mechanism of estrogen regulation of bone resorption.
J Clin Invest 106:1203-1204

- Riggs BL, Hodgson SF, O`Fallon WM, Chao EYS, Wahner HM, Muhs JM and Melton LJ (1990)
Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal woman with osteoporosis.
N Engl J Med 322:802-809
- Riggs BL, O`Fallon WM, Lane A, Hodgson SF, Wahner HM, Muhs JM, Chao EYS, Melton LJ, 3rd (1994)
Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis.
J Bone Miner Res 9:265-275
- Robinson E, Kimmick GG and Muss HB (1996)
Tamoxifen in postmenopausal women a safety perspective.
Drugs Aging 8(5):329-337
- Rodan GA and Fleisch HA (1996)
Bisphosphonates: mechanism of action.
J Clin Invest 97:2692-2696
- Rodin A, Murby B, Smith A, Caleffi M, Fentiman I, Chapman MG and Fogelman I (1990)
Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 caucasian women.
Bone 11:1-5
- Rosen HN, Moses AC, Garber J, Ross DS, Lee SL and Greenspan SL (1998)
Utility of biochemical markers of bone turnover in the follow-up of patients treated with bisphosphonates.
Calcif Tissue Int 63(5):363-6
- Roy DK, O`Neill TW, Finn JD and The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) (2003)
Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS).
Osteoporos Int 14(1):19-26
- Rubenstein L (2000)
Hip Protectors – A breakthrough in fracture prevention.
N Engl J Med 343:1562-1563
- Saag KG, Emkey R and Schnitzer TJ (1998)
Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-induced Osteoporosis Intervention Study Group.
N Engl J Med 339:292-299
- Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guillon-Metz F, Delavenne J and Denis AY (1996)
Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age.
Osteoporos Int 6:141-148
- Saegusa M and Okayasu I (1998)
Progesterone therapy for endometrial carcinoma reduces cells proliferation but does not alter apoptosis.
Cancer 83(1):111-121
- Scharla SH (2003)

Ernährungsmedizin zur Vorbeugung und Behandlung der Osteoporose.
Dtsch Med Wochenschr 128:946-950

Scheidt-Nave C, Baum E, Dören M, Hadji P, Keck E und Minne H (2003)
DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.
Osteol. 12:63-91

Schlumpf U, Senn E und Zindler-Schuler B (1995)
Effekt von körperlicher Aktivität und physikalischer Therapie auf den Knochenstoffwechsel.
In: Osteoporose: Moderne-Diagnostik- therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis,
(eds: Seibel MJ and Kraenzlin ME), Karger, Freiburg: 75-84

Schmolke B (2001)
Labordiagnostik der Osteoporose.
Orthopäde 30:425-436

Schneider DL, Barrett-Connor EL and Morton DJ (1997)
Timing of postmenopausal estrogen for optimal bone mineral density.
JAMA 277:543-547

Schneider P, Butz S, Allolio B, Borner W, Klein K, Lehmann R, Petermann K, Tysarczyk,
Niemeyer G, Wuster C, Zander C, Ziegler R and Reiners C (1995)
Multicenter German reference data base for peripheral quantitative computer tomography.
Technol Health Care 3:69-733

Schneider P (1999)
Knochendichtemessung: mit welchem Verfahren?
Regionale Expertenkreise Osteoporose Nordbayern, 1-99: S.3

Schütze N, Ebert R, Paunescu K und Jakob F (2003)
Genetik der Osteoporose.
Dtsch Med Wochenschr 128:1609-1614

Seibel MJ (1993)
Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels.
II: Klinische Anwendung.
Klin Lab 39:839-850

Seibel MJ und Kraenzlin ME (1995)
Osteoporose: Moderne Diagnostik – therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis.
Karger, Freiburg

Seibel MJ und Raue F (1996)
Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-
Diagnostik.
Clin Lab 1996; 42:135-140

Seibel MJ (1998)
Evaluation des osteoporotischen Frakturrisikos.
Dt Ärztebl A 1681-1689 [Heft 25]

Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J and Jerums G (1989)
Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis.
New Engl J Med 320:554-558

Semmler J (1986)

Das Risiko Osteoporose.
Med Mo Pharm (10) 307-310

Soroko S, Holbrook TL, Edelstein S and Barret-Connor E (1994)
Lifetime milk consumption and bone mineral density in older women.
Am J Public Health 84(8):1319-22

Sowers MR, Clark MK, Hollis B, Wallace RB and Jannausch M (1992)
Radial bone mineral density in pre- and postmenopausal women: a prospective study of rates and risk factors for loss.
J Bone Miner Res 7:647-57

Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP and Ganger KF (1989)
Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis.
BMJ 298:924-8

Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK and Sorensen OH (1990)
Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis.
N Engl J Med 322:1265-1271

The Women`s Health Initiative Study Group (1998)
Design of the women`s health initiative clinical trial and observational study.
Controlled Clinical Trials 19: 61-109

Tilyard MW, Spears GF, Thomsen J and Dovey S (1992)
Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium.
N Engl J M 326:357-362

Tudor-Locke C and McColl RS (2000)
Factors related to variation in premenopausal bone mineral status: a health promotion approach.
Osteoporos Int 11:1-24

Tuppurainen M, Kröger H, Saarikoski S, Honkanen R and Alhava E (1994)
The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women.
Osteoporos Int 4(2):93-8

Tuppurainen M, Kröger H, Saarikoski S, Honkanen R and Alhava E (1995)
The effect of gynaecological risk factors on lumbar and femoral bone mineral density in peri- and postmenopausal women.
Maturitas 21:137-45

Viereck V, Gründker C, Blaschke S, Niederkleine B, Siggelkow H, Frosch KH, Raddatz D, Emons G and Hofbauer LC (2003)
Raloxifene concurrently stimulates osteoprotegerin and inhibits interleukin-6 production by human trabecular osteoblasts.
J Clin Endocrinol Metab 88(9):4206-4213

Weber K, Hoffmann A und Leb G (1999)
Therapie der Osteoporose: Strategien für eine individuelle Behandlung.
WMW 16/17 Themenheft: Osteoporose

Weinstein RS, Parfitt M, Marcus R, Greenwald M, Crans G and Muchmore DB (2003)
Effects of raloxifene, hormone replacement therapy, and placebo on bone turnover in postmenopausal women.

Osteoporos Int 14:814-822

Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, Robinson V, O'Connell D, Cranney A, The Osteoporosis Methodology Group, and The Osteoporosis Research Advisory Group (2002)

Meta-Analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women.

Endocrine Reviews 23(4):529-539

Whitehead MI and Fraser D (1987)

The effects of estrogens and progestogens on the endometrium; Modern approach to treatment.

Obstet Gynecol Clin North Am. 14(1):299-320

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

Withold W (1996)

Monitoring of bone turnover: biological, preanalytical and technical criteria in the assessment.

Eur J Clin Chem Clin Biochem 34:785-799

Wolff I, Van Croonenborg JJ, Kemper HCG, Kostense PJ and Twisk JWR (1999)

The effect of exercise training programs on bone mass: a metaanalysis of published controlled trials in pre- and postmenopausal women.

Osteoporos Int 9:1-12

Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators (2002)

Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the women's health initiative randomized controlled trial.

JAMA 288:321-333

Wu CH, Yang YC, Yao WJ, Lu FH, Wu JS and Chang CJ (2002)

Epidemiological evidence of increased bone mineral density in habitual tea drinkers.

Arch Intern Med 162(9):1001-6

10 Anhang: Fragebogen zur Risikoabschätzung

Patientennummer: _____ Datum: _____

Fragebogen zur Risikoabschätzung

Dieser Fragebogen besteht aus 5 Seiten.

Bitte beantworten Sie jede Frage.

Wenn Sie eine Frage nicht verstehen, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

Wenn Sie zwischen den Antworten Ja, Nein oder Weiß nicht wählen sollen, kreuzen

Sie bitte nur ein Kästchen an: Beispiel: Ja Nein Weiß nicht

Alle Ihre Antworten werden vertraulich behandelt und nur für diese klinische Studie verwendet.

1. **Wie groß waren Sie im Alter von 25 Jahren?** _____ cm
2. **Haben Sie schon einmal länger als 3 Monate Corticosteroide (Steroide) als Tabletten oder Spritzen erhalten?**
ja nein weiß nicht
3. **Hat ihre *Mutter* nach dem 50. Lebensjahr einen der folgenden Knochenbrüche erlitten?**
- | | | | |
|-----------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Wirbel | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Hüfte | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Rippen | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Unterarm | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Sonstiger | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
4. **Hat Ihr *Vater* nach dem 50. Lebensjahr einen der folgenden Knochenbrüche erlitten?**
- | | | | |
|-----------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Wirbel | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Hüfte | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Rippen | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Unterarm | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
| Sonstiger | ja <input type="checkbox"/> | nein <input type="checkbox"/> | weiß nicht <input type="checkbox"/> |
5. **Waren Sie schon einmal länger als 2 Monate hintereinander wegen Krankheit ans Bett gefesselt?**
ja nein weiß nicht
Wenn ja, in welchem Alter? _____
6. **Mit welchem Alter hatten Sie Ihre erste Regelblutung?** mit _____ Jahren
7. **Haben Sie irgendwann länger als 3 Monate hintereinander die Pille genommen?**
ja nein weiß nicht
8. **Mit welchem Alter hatten Sie Ihre letzte Regelblutung?** mit _____ Jahren
9. **Hatten Sie vor der Menopause einmal länger als 6 Monate keine Regelblutung (abgesehen von Schwangerschaften)?**
ja nein weiß nicht

10. Ist Ihnen die Gebärmutter entfernt worden (Hysterektomie)?

ja nein weiß nicht

Wenn ja, in welchem Alter ? _____

11. Ist Ihnen ein Eierstock entfernt worden?

ja nein weiß nicht

Wenn ja, einer ? ja nein weiß nicht

Wenn ja, beide ? ja nein weiß nicht

Wenn ja, in welchem Alter ? _____

12. Haben Sie irgendwann um die Zeit Ihrer Menopause oder danach weibliche Geschlechtshormone eingenommen?

ja nein weiß nicht

Wenn ja, in welchem Alter ? _____

Haben Sie diese Präparate länger als ein

Jahr ununterbrochen eingenommen ? ja nein weiß nicht

13. Waren Sie jemals schwanger (einschließlich Tot- oder Fehlgeburten) ?

ja nein weiß nicht

Wenn ja, wie viele Schwangerschaften...

fürhten zu einer Lebendgeburt? _____

dauerten mind. 6 Monate und führhten zu einer Totgeburt? _____

dauerten nicht länger als 6 Monate und führhten zu einer Fehlgeburt? _____

14. Haben Sie Ihre Kinder gestillt?

ja nein weiß nicht

Wenn Ja, wie viele Kinder haben Sie länger als 3 Monate gestillt? _____

15. Wie viel Zeit verbringen Sie täglich draußen im Freien mit Spaziergehen oder Fahrradfahren?

Keine

Weniger als eine halbe Stunde

Eine halbe Stunde bis eine Stunde

Mehr als eine Stunde

16. An wie vielen Tagen haben Sie in der vergangenen Woche eines der folgenden Milchprodukte gegessen?

- | | | | |
|-----------------------|----|-----|--------------------|
| Hartkäse | an | ___ | Tagen in der Woche |
| Weichkäse | an | ___ | Tagen in der Woche |
| Joghurt | an | ___ | Tagen in der Woche |
| Milch | an | ___ | Tagen in der Woche |
| Andere (z.B Eiscreme) | an | ___ | Tagen in der Woche |

17. Kreuzen Sie für die folgenden drei Zeiträume jeweils an, wie oft Sie Milch (Vollmilch, fettarme und entrahmte Milch) tranken.

Bis 25 Jahre

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 3 Gläser täglich oder mehr | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 Gläser täglich | <input type="checkbox"/> |
| jede Woche, aber nicht täglich | <input type="checkbox"/> |
| weniger als 1 mal in der Woche | <input type="checkbox"/> |

Zwischen 25 und 50 Jahre

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 3 Gläser täglich oder mehr | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 Gläser täglich | <input type="checkbox"/> |
| jede Woche, aber nicht täglich | <input type="checkbox"/> |
| weniger als 1 mal in der Woche | <input type="checkbox"/> |

Ab 50 Jahre

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 3 Gläser täglich oder mehr | <input type="checkbox"/> |
| 1-2 Gläser täglich | <input type="checkbox"/> |
| jede Woche, aber nicht täglich | <input type="checkbox"/> |
| weniger als 1 mal in der Woche | <input type="checkbox"/> |

18. Haben Sie jemals Zigaretten geraucht?

ja nein weiß nicht

Wenn ja,

Wie alt waren Sie, als Sie damit anfangen? ___ Jahre

Wie viele Zigaretten rauchen/ rauchten Sie am Tag durchschnittlich? ___ Zigaretten/Tag

Wenn Sie inzwischen aufgehört haben, wie alt waren Sie da? ___ Jahre

19. Haben Sie jemals Zigarren geraucht?

ja nein weiß nicht

Wenn ja,

Wie alt waren Sie, als Sie damit anfangen? _____ Jahre

Wie viele Zigarren rauchen/ rauchten Sie am
Tag durchschnittlich? _____ Zigarren/Tag

Wenn Sie inzwischen aufgehört haben, wie
alt waren Sie da? _____ Jahre

20. Haben Sie jemals Pfeife geraucht?

ja nein weiß nicht

Wenn ja,

Wie alt waren Sie, als Sie damit anfangen? _____ Jahre

Wie viele Pfeifen rauchen/ rauchten Sie am
Tag durchschnittlich? _____ Pfeifen/Tag

Wenn Sie inzwischen aufgehört haben, wie alt
waren Sie da? _____ Jahre

21. Wie oft tranken Sie im vergangenen Jahr alkoholische Getränke?

- jeden Tag
- an 5-6 Tagen in der Woche
- an 3-4 Tagen in der Woche
- an 1-2 Tagen in der Woche
- weniger als einmal in der Woche
- nie

22. Wie viele Tassen koffeinhaltiger Getränke (Kaffee, Tee, Cola etc.) trinken Sie täglich?

Kaffee	_____	Tassen pro Tag
Tee	_____	Tassen pro Tag
Cola etc.	_____	Tassen pro Tag

23. Welches war die stärkste körperliche Belastung, die Sie für mind. 2 Minuten in letzter Zeit durchhalten konnten?

- sehr starke Belastung, z.B. schnell rennen
- starke Belastung, z.B. langsam laufen
- mäßige Belastung, z.B. schnell gehen
- leichte Belastung, z.B. langsam gehen
- sehr leichte Belastung, z.B. nur langsam gehen

Ringversuche:

Klinisch-chemische Analyte im Serum:

Januar 2000:	Ringversuch KS1 / 00
Februar 2000:	Ringversuch KU1 / 00
Januar 2001:	Ringversuch KS1 / 01
Mai 2001:	Ringversuch KU2 / 01
Januar 2002:	Ringversuch KS1 / 02
Februar 2002:	Ringversuch KU1 / 02
Juli 2002:	Ringversuch KS5 / 02
August 2002:	Ringversuch KU3 / 02
Januar 2003:	Ringversuch KS1 / 03
Februar 2003:	Ringversuch KU1 / 03
Juli 2003:	Ringversuch KS5 / 03
August 2003:	Ringversuch KU3 / 03

Hormonbestimmungen im Serum:

April 2000:	Ringversuch HM2 / 00
Juli 2000:	Ringversuch HP3 / 00
April 2001:	Ringversuch HM2 / 01
Februar 2001:	Ringversuch HP1 / 01
Februar 2002:	Ringversuch HP1 / 02
Februar 2002:	Ringversuch HM1 / 02
November 2002:	Ringversuch HP4 / 02
November 2002:	Ringversuch HM4 / 02
Februar 2003:	Ringversuch HP1 / 03
Februar 2003:	Ringversuch HM1 / 03
August 2003:	Ringversuch HP3 / 03
August 2003:	Ringversuch HM3 / 03

Differentialblutbild:

November 2002:	Ringversuch DF4 / 02
Mai 2003:	Ringversuch DF2 / 03
November 2003:	Ringversuch DF4 / 0

11 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. R. Gärtner, für die Überlassung des Themas und die jederzeit gute Betreuung und Zusammenarbeit.

Herrn Dr. med. J. Dietrich danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der Durchführung und Auswertung der Studie.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung, für ihre wertvollen Anregungen und ihren persönlichen Einsatz bei der Entstehung und Durchführung dieser Arbeit möchte ich mich besonders bei meiner Cousine Dr. med. Bernadette Aulinger und Dr. med Bjarne Krebs bedanken.

Weiter danke ich meinen Eltern, die mir dieses Studium ermöglicht haben und meinem Freund Alexander für die Unterstützung am Computer.

12 Lebenslauf

Nikola Maria Katharina Lenhart

- Geboren** 29.06.1977 in München als 3. von 4 Kindern
Eltern Dr. med. Paul Lenhart und Hedda Lenhart, geb. Dulleck
Familienstand ledig
- Schulbildung** 1983 – 1987 Volksschule, Gräfelfing
1987 – 1996 Feodor-Lynen-Gymnasium, Planegg
1996 Abitur, Feodor-Lynen-Gymnasium, Planegg
- Hochschulstudium** Mai 1997 Human-Medizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München
- März 1999 Physikum
März 2000 1.Staatsexamen
März 2002 2.Staatsexamen
- 2002/03 Praktisches Jahr an der Ludwig-Maximilians-Universität München:
- 1.Tertial in der Medizinischen Klinik II, Klinikum Großhadern
 - 2.Tertial/ 1.Hälfte in der Chirurgischen Klinik, Kreiskrankenhaus München-Schwabing
 2. Tertial/ 2.Hälfte in der Chirurgischen Klinik, Policlinico Gemelli, Rom
 - 3.Tertial in dem Institut für Klinische Radiologie, Klinikum Großhadern
- Oktober 2003 3.Staatsexamen
- ÄIP** ab Februar 2004 Institut für Klinische Radiologie, Standort Innenstadt der Ludwig-Maximilians-Universität
ab April 2004 Institut für Klinische Radiologie, Standort Großhadern der Ludwig-Maximilians-Universität
ab Juni 2004 Institut für Klinische Radiologie, Standort Dachau der Ludwig-Maximilians-Universität
- Assistenzärztin** ab Oktober 2004 Abteilung für Röntgendiagnostik und Nuklearmedizin, Krankenhaus Neuperlach, Städt. Klinikum GmbH