

Aus der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus
Lehrstuhl für Orthopädie der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Maximilian Rudert



Knochenmarker bei Osteoporose und Analyse von Serumparametern

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
TOBIAS MUNKERT
aus Nürnberg

Würzburg, Februar 2016

Referent:	Prof. Dr. med Franz Jakob
Korreferent/Korreferentin:	Prof. Dr. med Martin Eigenthaler
Dekan:	Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 19.10.2017

Der Promovend ist Zahnarzt.

FÜR MAMA

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Funktion und Histologie des Knochens	1
1.2	Physiologie und Pathophysiologie des Knochens	2
1.3	Knochenstoffwechsel	4
1.3.1	Regulatoren des Knochenumbaus.....	5
1.3.2	Hormonelle Regulatoren des Knochenstoffwechsels	6
1.3.3	Knochenmarker.....	9
1.3.3.1	Knochenformationsmarker	9
1.3.3.2	Knochenresorptionsmarker.....	11
1.4	Definition der Osteoporose	12
1.5	Basisdiagnostik und Knochendichtemessung	14
1.6	Knochenwirksame Therapien.....	15
1.7	Fragestellung	17
2	Material und Methoden.....	18
2.1	Datenquelle.....	18
2.2	Datenerfassung	18
2.3	Gruppeneinteilung	20
2.4	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.5	Datenauswertung und Testverfahren.....	22
3	Ergebnisse.....	23
3.1	Patientenkollektiv	23
3.2	Zusammenhänge nicht-laborparametrischer Daten im Datensatz <i>Frauen bei Erstuntersuchung</i>	32
3.2.1	Zusammenhänge zwischen Alter und Knochendichte.....	33
3.2.2	Therapiestatus und Knochendichte.....	36
3.3	Zusammenhänge im Datensatz <i>Erstuntersuchung</i>	37
3.4	Vergleich zwischen pathologischen und normalen T-Werten und Laborparametern im Datensatz <i>Frauen bei Erstuntersuchung</i>	43
3.5	Zusammenhänge zwischen Laborparametern im Datensatz <i>Frauen bei Erstuntersuchung</i>	45
3.5.1	Erhöhte Kalziumkonzentration	46
3.5.2	Verringerte Kalziumkonzentration	47

Inhaltsverzeichnis

3.5.3	Erhöhte und verringerte Phosphatkonzentration.....	47
3.5.4	Erhöhte alkalische Phosphatasekonzentration	47
3.5.5	Verringerte alkalische Phosphatasekonzentration	48
3.5.6	Erhöhte Parathormonkonzentration	48
3.5.7	Verringerte Parathormonkonzentration	49
3.5.8	Erhöhte und verringerte 25(OH)-Vitamin D ₃ -Konzentration	49
3.5.9	Erhöhte und verringerte NTx-Konzentration.....	49
3.6	Datenanalyse der Patientengruppe unter 21 Jahren bei Erstuntersuchung.....	50
4	Diskussion	52
4.1	Bewertung der Methodik.....	53
4.2	Bewertung allgemeiner Zusammenhänge	54
4.2.1	Bewertung der Altersverteilung.....	54
4.2.2	Bewertung der T-Werte und der Frakturen.....	55
4.3	Bewertung des Vergleichs von T-Werten und Laborparametern therapienaiver PatientInnen.....	55
4.4	Bewertung der Zusammenhänge zwischen Serumparametern.....	56
4.4.1	Bewertung erhöhter Kalziumkonzentration.....	56
4.4.2	Bewertung verringerter Kalziumkonzentration	57
4.4.3	Bewertung verringerter Parathormonkonzentration	58
4.4.4	Bewertung von Phosphat als Diagnoseparameter.....	58
4.4.5	Bewertung verringerter alkalischer Phosphatasekonzentration	59
4.4.6	Bewertung erhöhter alkalischer Phosphatasekonzentration	59
4.4.7	Bewertung von 25(OH)-Vitamin D ₃ als Diagnoseparameter	60
4.4.8	Bewertung des Knochenmarkers NTx.....	61
4.4.9	Einfluss von Frakturereignissen.....	62
4.5	Bewertung der Datenbank	63
4.6	Ausblick	63
5	Zusammenfassung	65
6	Literaturverzeichnis	67
7	Anhang.....	75
7.1	Abbildungsverzeichnis.....	75
7.2	Tabellenverzeichnis.....	76
7.3	Abkürzungsverzeichnis	78

1 Einleitung

1.1 Funktion und Histologie des Knochens

Das Knochengewebe des menschlichen Körpers erfüllt mehrere grundlegende Aufgaben. Einerseits dient es der Stütz- und Schutzfunktion des Weichgewebes, andererseits der Regulation des Kalziumstoffwechsels, indem es das Kalziumreservoir des Körpers darstellt (Weiner & Wagner, 1998, Benninghoff & Drenckhahn, 2008).

Das Knochengewebe kennzeichnet sich in seinem Aufbau durch zwei architektonische Unterschiede. Abhängig von der Reife bzw. dem Alter des Körpers/Knochens unterscheidet man zwischen dem v.a. bei Knochenneubildung vorliegenden Geflechtknochen (Faserknochen) und dem durch sekundäre Strukturierung sich darauf entwickelnden reifen Lamellenknochen (Benninghoff & Drenckhahn, 2008).

Strukturell wird der Knochen unterteilt in die Substantia spongiosa (syn. Spongiosa, Schwammknochen) und in die Substantia compacta (syn. Kompakta, Kortikalis, Rindenschicht). Der spongiöse Knochen besitzt einen schwammartigen Aufbau aus Spongiosatrabekeln (Knochenbälkchen). Diese sind überwiegend entlang der größten Druck- und Zugspannungslinien trajektorieell ausgerichtet. In den Zwischenräumen der Bälkchen befindet sich das blutbildende Knochenmark (syn. Medulla ossium rubra, rotes Knochenmark). Der spongiöse Knochen macht ca. 20% der gesamten Knochenmasse aus, und hat aufgrund seines lockeren Aufbaus eine Oberflächengröße von ca. 11m². Aufgrund dieser riesigen Oberfläche reagiert er deutlich schneller auf anabole und katabole Stoffwechselfvorgänge als kompakter Knochen. Umgeben wird die Spongiosa von der Kortikalis. Diese bildet die äußere Schicht des Knochens und ist vom Periost, der Knochenhaut, überzogen. Im Gegensatz zur Spongiosa besteht die Kompakta aus sehr dicht gepacktem Knochengewebe. Dadurch beträgt die gesamte Oberflächengröße nur etwa 1m². Knochenaufbau und -abbauvorgänge sind deutlich weniger ausgeprägt. Ca. 80% der gesamten Knochenmasse werden durch die Kompakta gebildet (Benninghoff & Drenckhahn, 2008).

Die Knochenmatrix der Kompakta wird zu 95% aus den sogenannten Osteonen gebildet. Diese sind ein System aus durchschnittlich 30 konzentrischen Lamellen, die jeweils einen Gefäßkanal (Havers-Kanal) umschließen. Innerhalb der Havers-Kanäle verlaufen

terminale Gefäße, also Kapillaren oder Venolen und Nervenfasern. Einzelne Osteone sind über sog. Volkmann-Kanäle (syn. Canales perforantes) miteinander verbunden. Das Lamellensystem der Osteone ist regelmäßig unterbrochen von Osteozyten-Lakunen. Kleine Kanälchen (Canaliculi ossei) welche von den Lakunen ausgehen und in denen Fortsätze der Osteozyten liegen kommunizieren mit den Havers-Gefäßen. Das Endothel der Blutgefäße der Havers-Kanäle ist stark fenestriert und dadurch durchlässig für kleine Stoffe wie Glucosemoleküle, Ionen und Hormone. Diese Permeabilität ist Grundvoraussetzung für den Stoffaustausch zwischen dem Blutkreislauf und der Extrazellulärflüssigkeit des Knochens und wird als Knochenstoffwechsel bezeichnet (Benninghoff & Drenckhahn, 2008, Seeman & Delmas, 2006).

Die Knochenmatrix besteht aus 70-90% anorganischen (mineralischen) und 10-30% organischen Anteilen. Zu den anorganischen Bestandteilen zählen in erster Linie (65%) die Hydroxylapatitkristalle $[Ca_{10}(PO_4)_6OH_2]$ sowie Kalziumkarbonat ($CaCO_3$), Kalziumhydrogenphosphat ($CaHPO_4$), Natrium, Magnesium und weitere Elemente. Die organische Knochenmatrix (Osteoid) besteht zu 90% aus Kollagen Typ I. Die restlichen 10% sind nicht-kollagene Proteine wie Osteonektine, Osteocalcine, Sialoproteine, Phosphoproteine, Glykoproteine, Proteoglykane, Albumin und weitere Substanzen (Benninghoff & Drenckhahn, 2008, Young, 2003).

1.2 Physiologie und Pathophysiologie des Knochens

Wie in Kapitel 1.1 erwähnt reagiert spongiöser Knochen auf katabole und anabole Stoffwechselforgänge deutlich schneller als kompakter Knochen. Somit lassen sich erste katabole und anabole Veränderungen des Gewebes an Skeletteilen erkennen welche vorwiegend aus trabekulärem Knochen bestehen. Als Beispiel sind die Wirbelkörper zu nennen.

Von Osteozyten wird angenommen, dass sie als Mechanorezeptoren dienen und dadurch die Regulation des Knochenaufbaus und -abbaus beeinflussen. Ist der Knochen längere Zeit keinen Belastungen ausgesetzt, kommt es über Aktivierung der Osteoklasten letztendlich zur Atrophie. Wirken jedoch stetig Druck-, Zug- und Torsionsbelastungen ein, wird Knochenmasse aufgebaut und die Knochenarchitektur entlang der Trajektorien ausgerichtet und verstärkt.

Während der ersten 18 bis 20 Lebensjahre liegt das Gleichgewicht von Knochenaufbau und -abbau auf Seiten des Aufbaus, sodass es zu einem stetigen Anstieg an Knochenmasse kommt (Bonjour et al., 1991, Resch et al., 2007). Ist mit dem Abschluss der skelettalen Entwicklung, etwa um das 20. Lebensjahr (bei Frauen zwischen dem 14. und 15. Lebensjahr) die Knochenspitzenmasse (engl. peak bone mass, PBM) erreicht, bleibt diese bis zum ca. 40. Lebensjahr konstant. Anschließend, bei Frauen vorwiegend perimenopausal, fällt die trabekuläre Knochenmasse um ca. 2% pro Jahr ab, wohingegen bei Männern der jährliche Knochenverlust nur 1% beträgt (Resch et al., 2007). Bis zum Lebensende werden 5-15% der Kortikalis und 15-45% der Spongiosa abgebaut, bezogen auf die PBM (Faßbender & Pfeilschifter, 2008).

Die erreichbare PBM ist abhängig von verschiedenen intrinsischen und extrinsischen Faktoren. Hierzu zählen genetische Faktoren (Recker & Deng, 2002), Vitamin D-Konzentration (Lehtonen-Veromaa et al., 2002), Sexualhormone (Riggs et al., 2002), Kalziumzufuhr (Wastney et al., 1996, Wosje & Specker, 2000) und physische Aktivitäten (Bielemann et al., 2013). Negative Einflüsse sind u.a. Hypogonadismus, sekundäre Amenorrhoe, Anorexie und Vitamin D-Mangel (Resch et al., 2007). Je höher die erreichte PBM im Individuum ist, desto höher ist die Knochenfestigkeit (engl. bone strength) und desto weniger anfällig ist der Knochen gegenüber der physiologischen Knochendichteabnahme während des Alterns (Bonjour et al., 1994).

Es besteht zudem ein deutlicher Unterschied der PBM bei Frauen und Männern. Die höhere PBM beim männlichen Geschlecht beruht auf dem länger andauernden Knochenzuwachs in der Kortikalis (Bonjour et al., 1994), dem Körperbau und der kräftigen Muskulatur. Der Beginn der Abnahme der (volumetrischen) Knochenmineraldichte KMD (engl. bone mineral density, BMD) ab dem 50. Lebensjahr ist bei Frauen (ca. 55%) signifikant höher als bei Männern (ca. 45%) (Khosla & Riggs, 2005).

Die aktuelle Knochenmasse älterer Menschen berechnet sich aus der bis zum 18.-25. Lebensjahr erreichten PBM minus der Summe der seitdem verlorenen Knochenmasse (Bonjour et al., 1994).

1.3 Knochenstoffwechsel

Für die Skelettentwicklung sind zwei grundlegende Mechanismen erforderlich, welche zum einen die strukturelle Integrität des Knochens und zum anderen den Kalzium- und Phosphathaushalt regulieren. Diese sind der Knochenaufbau (engl. bone modeling) und der Knochenumbau (engl. bone remodeling) (Raggatt & Partridge, 2010). Knochenaufbau bewirkt eine Größen- und Formveränderung durch Ablagerung neuen Knochens an der Oberfläche von kortikalem und trabekulärem Knochen während des Wachstums und der Ausdünnung im Alter (Seeman & Delmas, 2006).

Zellen des knöchernen Gewebes umfassen Osteozyten, Osteoblasten und Osteoklasten. Osteozyten stellen 90-95% aller Knochenzellen dar, Osteoblasten 5% und weniger als 1% die Osteoklasten. Osteozyten können mehrere Jahre bis Jahrzehnte überleben, Osteoklasten hingegen maximal Tage bis Wochen. Osteozyten können verschiedene Signale zur Resorption sowie zur Formation aussenden und besitzen demnach die Fähigkeit sowohl Osteoblasten als auch Osteoklasten zu steuern (Bonewald, 2007).

Die am Knochenumbau beteiligten Zellen fasst man zu einer funktionellen Einheit, der BMU (engl. bone multicellular unit) zusammen (Parfitt, 1994). Diese Einheit besteht aus Osteoblasten, Osteoklasten, Osteozyten und endostalen Saumzellen (engl. lining-cells). Innerhalb der BMU wird die zelluläre Aktivität aufeinander abgestimmt (engl. coupling), damit die von den Osteoklasten resorbierte Knochenmasse exakt der von den Osteoblasten sezernierten Menge an der richtigen Stelle entspricht (Jaworski, 1984). Wie Corral et al. (1998) im Tierversuch gezeigt haben können Osteoblasten und Osteoklasten auch unabhängig voneinander agieren. Die Aktivität der BMU ist eine Antwort auf mechanische und metabolische Veränderungen im Knochengewebe. Neben der BMU beeinflussen außerdem T-Zellen, Zytokine (Gillespie, 2007), B-Zellen (Horowitz & Lorenzo, 2007) sowie das zentrale und periphere Nervensystem (Elefteriou, 2008) den Knochenumbau. Dieser wird durch verschiedene Metaboliten wie dem Nebenschilddrüsenhormon Parathormon (PTH), 1,25(OH)₂-Vitamin D₃, Wachstumsfaktoren, Zytokine sowie durch mechanische Belastung und Mikrofrakturen induziert (Ebeling & Akesson, 2001).

1.3.1 Regulatoren des Knochenbaus

Eine Schlüsselrolle bei der Regulation des physiologischen Knochenbaus spielt das sogenannte RANK/RANKL/OPG-System.

Osteoprotegerin (OPG) aus der Familie der Tumor-Nekrose-Faktoren (engl. tumor necrosis factor, TNF) ist ein löslicher Rezeptor, welcher von mesenchymalen Stammzellen und Osteoblasten sezerniert wird. OPG limitiert die Osteoklastengnese und damit die Knochenresorption (Simonet et al., 1997), indem es einen löslichen Ligand bindet und inaktiviert. Dieser Ligand und sein korrespondierender Rezeptor, welche ebenfalls aus der TNF-Familie stammen, wurden von Anderson et al. (1997) entdeckt und als RANKL (engl. receptor activator of nuclear factor- κ B-Ligand, OPG) bzw. RANK (engl. receptor activator of nuclear factor- κ B) bezeichnet. RANKL wird u.a. auf mesenchymalen Stammzellen sowie auf T- und B-Zellen exprimiert (Eghbali-Fatourehchi et al., 2003). Nach Bindung von RANKL an den auf der Osteoklastenoberfläche exprimierten RANK wird die Proliferation und Differenzierung sowie das Überleben von Osteoklasten und deren Vorläuferzellen initiiert und gesteuert. Die Anzahl der auf der Osteoklastenoberfläche vorhandenen RANK korreliert direkt mit dem Knochenresorptionsmarker Serum C-Telopeptid des Kollagen Typ I und N-Telopeptid des Kollagen Typ I (Eghbali-Fatourehchi et al., 2003).

Im Gegensatz zu anderen Zytokinen und Hormonen beeinflusst das RANK/RANKL/OPG-System auf direktem Weg die Osteoklasten bzw. deren Vorläuferzellen (Duong & Rodan, 2001). Da das RANK/RANKL/OPG-System durch verschiedene Zytokine und Hormone beeinflusst wird, stellt es ein molekulares Ziel für Medikamente zur Veränderung des Knochenstoffwechsels dar (Jakob, 2007).

Weitere wichtige Regulatoren neben RANK/RANKL und OPG sind Hormone wie Östrogene und PTH, Zytokine wie CSF-1 (engl. macrophage colony-stimulating factor, M-CSF), TGF- β (engl. transforming growth factor β), IGF-1 und -2 (engl. insulin-like growth factor 1 und 2; insulinähnlicher Wachstumsfaktor) und BMP (engl. bone morphogenic protein; knochenmorphogenetisches Protein). M-CSF ist im Zusammenspiel mit RANKL ebenfalls unverzichtbar für Proliferation, Überleben und Differenzierung von Osteoklastenvorläuferzellen zu ausgereiften Osteoklasten (Tanaka et al., 1993, Raggatt & Partridge, 2010).

Im Knochengewebe erfüllen die Wachstumsfaktoren TGF- β und IGF-1 zwei Funktionen, einerseits Differenzierung der Osteoblasten und andererseits Aktivierung der Knochenresorption. Die TGF- β -Konzentration korreliert demnach mit der Knochenumbaurate. Insgesamt führen Veränderungen im Knochenstoffwechsel bzw. in der Blutzusammensetzung zu messbaren Veränderungen sog. Knochenmarker.

1.3.2 Hormonelle Regulatoren des Knochenstoffwechsels

Die hormonelle Regulation des lokalen Knochenstoffwechsels und die damit verbundene Regulation des Kalzium- und Phosphathaushaltes erfolgt u.a. über die kalzitropen Hormone PTH, Calcitriol und Calcitonin.

PTH dient der Aufrechterhaltung der Kalziumhämostase über Regulation der renalen Kalziumrückresorption, Aktivierung der 1α -Hydroxylase und Induktion der Knochenresorption. Mit dem Absinken der Kalziumkonzentration im Blut kommt es zur Veränderung der Signaltransduktion spezifischer kalziumsensitiver Rezeptoren CaSR. Dies verursacht eine Aktivitätssteigerung der Nebenschilddrüsen und führt letztendlich zur erhöhten Produktion und Sekretion von PTH (Brown, 1991). Im Knochen bindet PTH an den auf Osteoblastenoberflächen exprimierten PTH-Rezeptor. Dieser aus sieben Transmembranhelices bestehende G-Protein-gekoppelte Rezeptor, aktiviert nach PTH-Bindung die Proteinkinase A und C sowie eine intrazelluläre Signalkaskade, welche wiederum zur Rekrutierung und Differenzierung von Osteoklastenvorläuferzellen zu Osteoklasten führt. Osteoblasten produzieren zudem das Chemokin MCP-1 (engl. monocyte chemoattractant protein-1), wodurch weitere Osteoklastenvorläuferzellen rekrutiert werden. Zusätzlich wird die Expression von OPG reduziert sowie die CSF-1- und RANKL-Produktion erhöht (Raggatt & Partridge, 2010).

In der Niere steigert PTH einerseits die Kalzium- und senkt andererseits die Phosphatrückresorption. Zudem kommt es zu vermehrter Produktion der 1α -Hydroxylase und damit zum Anstieg von $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D₃ (syn. Cholecalciferol, Calcitriol, Vitamin D₃-Hormon) (Armbrecht et al., 1984, Ebert et al., 2006). Calcitriol erhöht wiederum die Kalziumresorption im Dünndarm und hemmt direkt die Produktion des PTH (Brown, 1991).

Der Standardlaborparameter zur Messung der Vitamin D-Konzentration ist die im Serum am häufigsten vorkommende Speicherform 25(OH)-Vitamin D₃ (syn. Calcidiol). Die Menge korreliert mit der Serumkonzentration des PTH (Zhang et al., 2016). 25(OH)-Vitamin D₃ wird in der Niere an Position 1 α durch das Enzym 1 α -Hydroxylase zum Hormon 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ hydroxyliert. Die Hydroxylierung in der Niere wird durch hohe PTH- und niedrige Phosphatwerte gesteigert und durch hohe Kalzium- und Phosphatkonzentrationen gehemmt. Ein Anstieg von PTH verursacht in der Niere eine vermehrte Produktion von 1 α -Hydroxylase, wodurch es zu einer erhöhten Umsetzung von 25(OH)-Vitamin D₃ zu 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ kommt (Armbrecht et al., 1984). Zusätzlich ist die 1 α -Hydroxylase ebenso in Knochenzellen, Monozyten, Makrophagen, Pankreas- und Prostatazellen nachzuweisen. 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ stimuliert außerdem die Differenzierung von Osteoblasten- und Osteoklastenvorläufern und führt dadurch zu einem Anstieg der Knochenneubildung sowie zu Knochenumbau (van Leeuwen et al., 2001).

Weitere Hormone, die Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, sind Wachstumshormone, Östrogene/Androgene, Glukokortikoide und Schilddrüsenhormone.

Einleitung

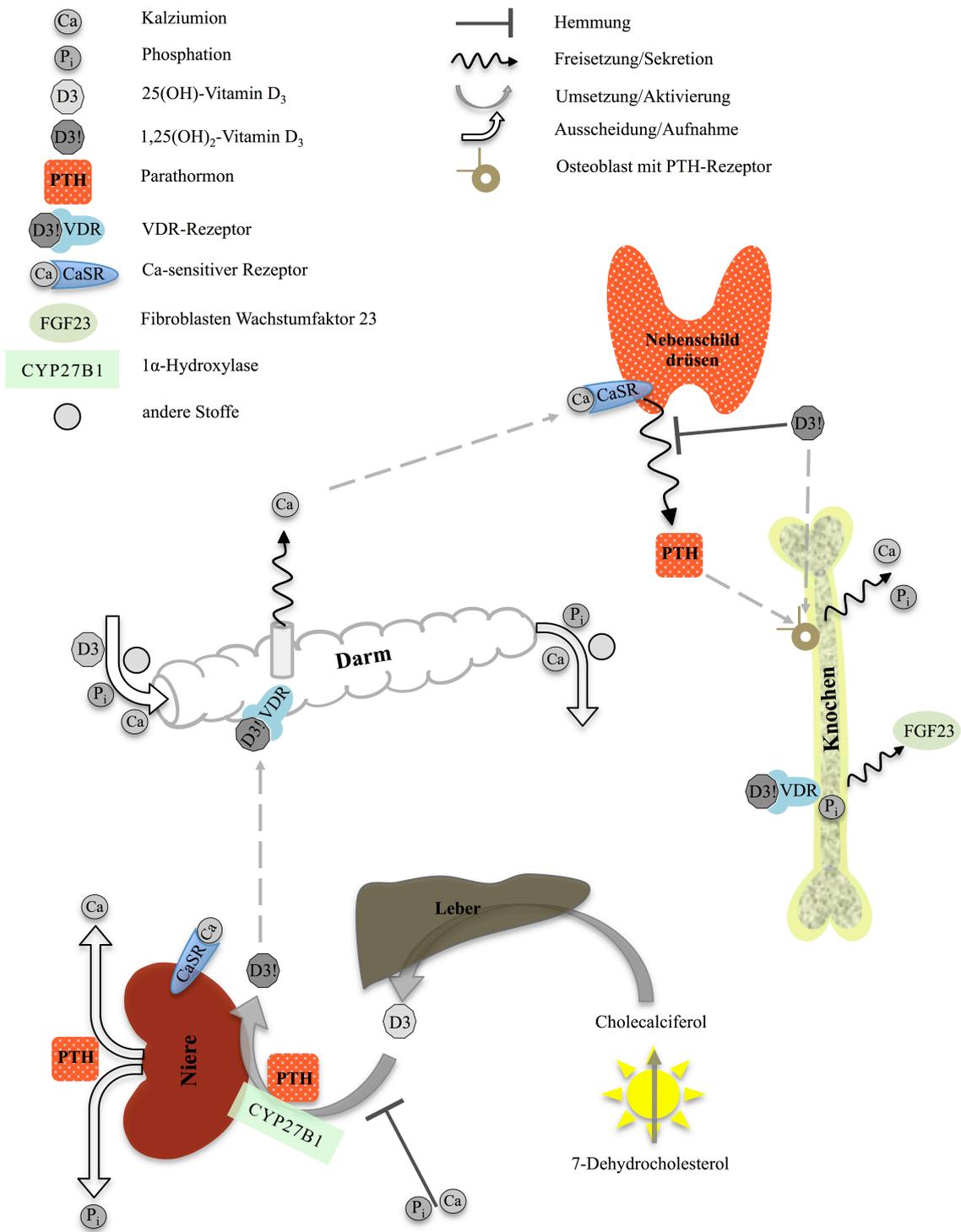


Abbildung 1: Kalzium-, Phosphat-, Vitamin D-, PTH-Stoffwechsel; Abbildung nach Holger S. Willenberg 2011, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (Willenberg, 2011)

1.3.3 Knochenmarker

Durch Knochenmineraldichtemessung (syn. Osteodensitometrie) mittels Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (engl. dual energy x-ray absorptiometry, DXA; siehe Kapitel 1.5) sind Veränderungen erst nach ca. 12 bis 24 Monaten messbar (Delmas et al., 2000, Seibel, 2005). Neben diesen statischen Messungen werden dynamische Stoffwechseleränderungen durch Konzentrationsänderungen spezifischer Serumbestandteile analysiert. Bei Veränderung der Stoffwechsellage werden spezifische Proteine von Knochen und Knochenzellen vermehrt/vermindert produziert und/oder freigesetzt. Diese Substanzen, sog. biochemische Knochenmarker, werden unterteilt in Knochenresorptions- (engl. bone resorption) und Knochenformationsmarker (engl. bone formation marker). Über ihre Konzentration in Serum- und in Plasmaproben können Rückschlüsse auf Knochenstoffwechselaktivität, Frakturrisiken, Knochenverlustisiko und Therapieverläufe gezogen werden (Thomas, 2012). Im Gegensatz zu den statischen DXA-Messungen lassen sich durch die Analyse biochemischer Marker dynamische Veränderungen frühzeitig (innerhalb von drei Monaten) erkennen (Delmas et al., 2000). Verlaufskontrollen bei Therapien sind dadurch früher möglich. Vorwiegend bei inkongruenten Auf- und Abbauvorgängen wie sie bei Osteoporose auftreten, werden bestimmte biochemische Marker sichtbar. Im Gegensatz zu DXA-Messungen können jedoch keine Rückschlüsse auf die betroffene skelettale Region gezogen werden.

Wie anhand von biochemischen Markern belegt werden konnte, steigt die Anzahl der Knochenresorptionsmarker während der Menopause um 79-97%, wohingegen der Anstieg der Knochenbildungsmarker nur bei 37-52% liegt (Garnero et al., 1996). Sämtliche Knochenmarker die in dieser Arbeit erwähnt werden, sind ausschließlich Serumpa-
parameter. Die Relevanz biochemischer Marker lässt sich häufig nicht am Verhältnis zum Referenzbereich erkennen sondern anhand der sog. kleinsten signifikanten Veränderung (engl. least significant change, LSC) zum vorherigen Wert. Diese Veränderung variiert je nach Marker und wird in Prozent angegeben (Bieglmayer et al., 2006).

1.3.3.1 Knochenformationsmarker

Bei Knochenbildung kommt es zu einer Erhöhung der enzymatischen Aktivität von Osteoblasten und folglich zu einem Anstieg der Knochenformationsmarker. Knochenfor-

mationsmarker sind demnach direkte oder indirekte Produkte der Osteoblasten (Delmas et al., 2000). Zu den Wichtigsten zählen (Garnero et al., 1996):

- Osteocalcin (OC)
- knochenspezifische alkalische Phosphatase (Ostase, engl. bone alkaline phosphatase, BAP)
- Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid (PINP)
- Prokollagen Typ I C-terminales Propeptid (PICP)

Osteocalcin, ein γ -carboxyglutaminsäurereiches Peptid, ist das am häufigsten vorkommende nicht-kollagene Protein der Extrazellulärmatrix. Es wird vorwiegend von aktiven Osteoblasten gebildet, bindet an Kalzium und Hydroxylapatit und wird daher während der Mineralisation in die Knochenmatrix eingebaut. Bei Knochenresorptionsvorgängen werden OC-Fragmente aus der Extrazellulärmatrix wieder ins Serum freigesetzt. Durch Messung der Konzentration dieser Fragmente im Blut können Rückschlüsse auf Knochenumbauvorgänge gezogen werden. Physiologische $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D_3 -Konzentrationen stimulieren die Bildung des OC, PTH wiederum hemmt die Synthese. Aufgrund chemischer Instabilität, der kurzen Halbwertszeit und der saisonalen Rhythmik kann OC nur sehr bedingt als Knochenmarker verwendet werden. OC wird außerdem primär über die Niere eliminiert, wodurch die Serumkonzentration zusätzlich von der renalen Clearance abhängig ist (Romero Barco et al., 2012).

Die Gesamt-alkalische Phosphatase (AP) im Serum/Plasma setzt sich aus verschiedenen Isoenzymen unterschiedlicher Gewebe zusammen. Hierzu zählen Leber, Knochen, Plazenta und Dünndarm (Moss, 1987). Im Knochen befindet sich die AP auf den Oberflächen der Osteoblasten. Sie wird von Osteoblasten während der Kollagenreifung gebildet und spaltet Pyrophosphat. Pyrophosphat wiederum hemmt die Kalziumeinlagerung in die Knochenmatrix (Golub & Boesze-Battaglia, 2007). Als eines der ersten Gene, welches während der Mineralisation exprimiert wird, steigert es die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten (George et al., 2006). AP ist folglich ein Marker für die Mineralisierung fördernde Osteoblastentätigkeit (Golub & Boesze-Battaglia, 2007). BAP besitzt zudem den Vorteil, dass die Konzentration unabhängig von Geschlecht und Tagesverlauf ist (Romero Barco et al., 2012). Niedrige Kalziumspiegel erhöhen AP und verringern die Kollagensynthese, anorganisches Phosphat (P_i) wiederum hemmt AP

(Farley & Baylink, 1986). Die Gesamt-alkalische Phosphatase ist ein Standardlaborparameter zur Analyse der Knochenumbaurate (Delmas et al., 2000, Golub & Boesze-Battaglia, 2007). AP steigt meistens kurz nach Frakturereignissen und bei Osteomalazie an. Bei Morbus Paget ist AP bzw. BAP der diagnostisch wertvollste Knochenmarker (Thomas, 2012). Der im peripheren Blut gemessene Anteil an AP ist derjenige, der durch Phospholipasen von der Membran der (Knochen-) Zellen abgespalten wird (Low & Finean, 1977).

Kollagen Typ I ist mit ca. 90% das am häufigsten im Knochen vorkommende Protein, welches während der Knochenmatrixbildung von Osteoblasten freigesetzt wird. Dieses Kollagen wird zunächst als Prokollagen Typ I sezerniert. Während der Reifung zu Kollagen werden N- oder C-terminal Propeptide (PINP oder PICP) durch spezifische Proteasen von Prokollagenen abgespalten. PINP und PICP sind im Serum mittels Immunassay-Verfahren messbar und dienen als direkte quantitative Marker für erhöhten Knochenaufbau/Osteoblastentätigkeit (Seibel, 2005). Die zentralen Molekülketten werden in die Knochenmatrix eingebaut (Delmas et al., 2000). PICP und PINP korrelieren mit der Knochenumbaurate und gelten daher als sensitive Marker für Knochenformation. V.a. bei anabolen Therapien dient die Serumkonzentration dieser Propeptide (vorwiegend PINP) als frühe Kontrolle des Therapieverlaufs (Glover et al., 2009).

1.3.3.2 Knochenresorptionsmarker

Da Knochen aus organischer und anorganischer Matrix besteht, werden bei Knochenresorption neben Ionen der mineralischen Matrix auch organische Kollagenbestandteile freigesetzt (Väänänen, 1998). Alle bei Resorption freigesetzten Stoffe können theoretisch als Knochenabbauparameter dienen. Es gilt diejenigen zu extrahieren, welche sich am konstantesten und aussagekräftigsten bei verschiedenen Einflüssen darstellen. Hierzu zählen folgende Parameter:

- quervernetzte N-terminale Telopeptide von Kollagen Typ I (NTx)
- quervernetzte C-terminale Telopeptide von Kollagen Typ I (CTX)
- Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP-5b)

Durch den Abbau von Kollagen entstehen N- und C-terminale Telopeptide, welche über Pyridin-Quervernetzungen (engl. cross-links) mit benachbarten Polypeptidketten verbunden sein können. Man spricht dann von quervernetzten N- oder C-terminalen Telopeptiden vom Kollagen Typ I (NTx oder CTx). Diese werden durch spezifische Testverfahren, die sog. NTx- und CTx-Tests, bestimmt. NTx und CTx werden als biochemische Marker für die Knochenresorption verwendet. Die Isoform β -CTx wird vorwiegend aus reifem Knochenkollagen freigesetzt und besitzt daher eine sehr hohe Spezifität für Knochenabbau (Thomas, 2012).

Tartrate-resistente saure Phosphatase 5b (engl. tartrate-resistant acid phosphatase, TRACP 5b), ein von Osteoklasten sezerniertes lysozymales Enzym, dient als direkter Marker für Osteoklastenzahl und Knochenresorption (Hannon et al., 2004).

1.4 Definition der Osteoporose

Entsprechend der von 1994 vorgestellten Richtlinie der WHO ist Osteoporose eine systemische Skeletterkrankung, welche charakterisiert ist durch erhöhte Knochenfragilität und Frakturanfälligkeit infolge von verringerter Knochenmasse und mikroarchitektonischem Rückgang des Knochengewebes (World Health Organization, 1994).

Sie findet sich in allen Populationen und allen Altersgruppen, vorwiegend jedoch bei postmenopausalen Frauen (gemessen in kaukasischen Populationen) wieder (National Institutes of Health, 2000).

Diagnostiziert wird Osteoporose anhand der Richtlinien der WHO durch quantitative Auswertung von Messungen der Knochenmineraldichte KMD (engl. bone mineral density, BMD) bzw. des Knochenmineralgehalts KMG (engl. bone mineral content, BMC) an Wirbelsäule, Hüfte oder Unterarm. Die Standardabweichung SD (engl. standard deviation) der KMD von einer Referenzgruppe (junge, gesunde Frauen) wird als T-Wert (engl. T-Score) angegeben. Bei einer gemessenen Standardabweichung ≥ -1 spricht man von einer physiologischen KMD, bei Werten zwischen -1 und $-2,5$ handelt es sich um eine Osteopenie. Ist der T-Wert kleiner $-2,5$ handelt es sich um eine Osteoporose. Unter manifester Osteoporose versteht man eine $KMD < -2,5$ und mindestens eine, ohne adäquates Trauma aufgetretenen Fraktur (World Health Organization, 1994).

Tabelle 1: Osteoporose Einteilung nach T-Wert und Standardabweichung (World Health Organization, 1994); *F.o.a.T. = Fraktur ohne adäquates Trauma

<i>Diagnostische Kategorie</i>	<i>Standardabweichung (SD)</i>	<i>T-Wert</i>
Normal	$SD \geq 1$	$T \geq -1$
Osteopenie	$2,5 < SD < 1$	$-2,5 < T < -1$
Osteoporose	$SD \leq 2,5$	$T \leq -2,5$
manifeste Osteoporose	$SD \leq 2,5 + F. o. a. T.*$	$T \leq -2,5 + F. o. a. T.*$

Osteoporosen lassen sich zudem u.a. nach der Ätiologie einteilen. Es wird unterschieden zwischen primärer und sekundärer Osteoporose. Die primäre Osteoporose entsteht vorwiegend durch genetische Einflüsse, Lebensweise und Begleiterkrankungen. Basislaboruntersuchungen sind meist ohne Besonderheiten. Die sekundäre Osteoporose wird durch bestimmte Krankheiten und Medikamente verursacht. Hierzu zählen primärer Hyperparathyreoidismus (pHPT) (Silverberg et al., 1989), Hypogonadismus, Hyperthyreose, Cushing-Syndrom (Sissons, 1956), höhergradige Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus Typ I, entzündliche Darmerkrankungen, Malassimilationssyndrom, Anorexia nervosa, rheumatoide Arthritis, chronisch obstruktive Lungenerkrankung, chronische Glukokortikoidanwendungen, antiretrovirale und hormonelle Therapien, Einnahme von Antiepileptika sowie immunsuppressive Therapie nach Transplantation. Laborchemische Untersuchungen dienen daher der Abklärung sekundärer Osteoporosen.

Osteoporose lässt sich zudem nach weiteren unterschiedlichen Kriterien einteilen. Beispielhaft wird hier die Einteilung nach dem Knochenumsatz genannt. Man differenziert zwischen folgenden drei Typen unterschieden:

- low turnover (Osteoporosen mit niedrigen Knochenumsatz)
- high turnover (Osteoporosen mit hohem Knochenumsatz)
- very high turnover, fast losers (Osteoporosen mit besonders hohen, schnellen Knochenverlust)

Das Frakturrisiko ist jedoch keineswegs nur von der Knochendichte abhängig. Das Alter selbst sowie zahlreiche klinische Faktoren determinieren das Risiko einer Fraktur und damit auch die Frage der Notwendigkeit einer spezifischen Therapie (Dachverband Osteologie e. V., 2009a).

1.5 Basisdiagnostik und Knochendichtemessung

Die Basisdiagnostik umfasst Anamnese, klinische Untersuchung, Knochendichtemessung/Röntgenuntersuchung der Brust- und Halswirbelsäule sowie die Basislaboruntersuchung.

Die Knochenfestigkeit (engl. bone strength) ist durch die KMD und die Knochenqualität (engl. bone quality) gekennzeichnet. Die Knochenqualität wiederum setzt sich aus Knochenarchitektur, -umbaurate, -strukturschäden (z.B. Mikrofrakturen) und -mineralisation zusammen (National Institutes of Health, 2000).

Mithilfe der Knochenmineraldichtemessung lässt sich die KMD in g/cm^2 bzw. g/cm^3 bzw. der KMG in g Hydroxylapatit bestimmen (Blake & Fogelman, 2007). Prinzipiell wird unterschieden zwischen röntgen- und ultraschallbasierter Messung. Zu den aktuellen Standardverfahren zählen die DXA und die auf Ultraschall basierende Technologie der quantitativen Ultraschalltomographie (engl. quantitativ computed tomography, QCT). DXA bestimmt die KMD flächenbezogen in g/cm^2 (engl. areal bone mineral density, aBMD), QCT volumenbezogen in g/cm^3 (engl. volumetric bone mineral density, vBMD).

Am häufigsten findet die DXA-Messung an der Lendenwirbelsäule oder am proximalen Femur Anwendung. Hier befinden sich die Regionen von Interesse (engl. regions of interest, ROI) der Femurhals, Trochanter, Intertrochanter, Ward'sches Dreieck sowie die Gesamtfemur-Messregion (Looker et al., 1998). Prinzipiell kann die Messung peripher an den Extremitäten durchgeführt werden (Hawkinson et al., 2007), jedoch stehen bei der zentralen DXA-Messung viele Vorteile zur Verfügung (Blake & Fogelman, 2007), weshalb in dieser Arbeit nur das Patientenkollektiv mit vorhandenen zentralen Messwerten zur Analyse herausgegriffen wurde. Als Ergebnis der DXA-Messung werden zumeist T- oder Z-Werte angegeben. Diese sind statistische Vergleichswerte zur Beurteilung von Verlust des KMG. Der T-Wert bezeichnet die in SD angegebene Abweichung der Knochendichte von der einer 30-Jährigen gesunden Frau. Er errechnet sich aus der Differenz der gemessenen KMD und der durchschnittlichen KMD gesunder junger Erwachsener dividiert durch SD gesunder junger Erwachsener. Z-Werte geben im Gegensatz zu T-Werten die KMD in Verbindung zum Alter an (Blake & Fogelman, 2007). Der zur Diagnose verwendete T-Wert der DXA-Messung ist der niedrigste gemessene Wert von Gesamtwirbel oder Gesamthüfte (Dachverband Osteologie e. V.,

2009a). Die Ziele der KMD-Messung umfassen die Diagnostik der Osteoporose, Abschätzung des Frakturrisikos, Entscheidungshilfen für gezielte Therapiemaßnahmen sowie Überwachung der Erkrankung und der Therapie (Kanis et al., 1994, Engelke & Glüer, 2006).

Wie bereits in Kapitel 1.2 erwähnt, besitzen Knochenumbau und folglich auch Osteoporose einen sehr komplexen Stoffwechsel, wodurch man bei einigen RisikopatientInnen bestimmte laborchemische Besonderheiten vorfindet. Das Ziel einer Basislaboruntersuchung ist deshalb Risikofaktoren zu identifizieren oder klinisch Differentialdiagnosen abzulehnen bzw. anzunehmen.

Zu den Indikationen für eine laborchemische Basisuntersuchung zählen stattgehabte Frakturen, anamnestische Risikofaktoren einer (sekundären) Osteoporose und/oder ein DXA T-Wert < -2 (Dachverband Osteologie e. V., 2009a).

1.6 Knochenwirksame Therapien

Zur Prävention und Therapie der Osteoporose sind verschiedene leitlinienbasierte Strategiekonzepte vorhanden. Die Basistherapie beinhaltet neben der Minimierung des Sturz- und Frakturrisikos eine ausreichende Kalzium- und Vitamin D₃-Zufuhr.

Eine Kalziumsupplementierung erfolgt nur bei einer Nahrungskalziumzufuhr von unter 1000 mg/Tag. Kalzium wird passiv und aktiv aus dem Darm in die Blutbahn aufgenommen, die aktive Resorption über epitheliale Kalziumtransporter erfolgt mithilfe des Vitamin D₃-Hormons (**Abbildung 1**).

25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen unter 60 nmol/l bzw. Vitamin D₃-Supplementationsdosen unter 700 IU sind mit erhöhtem Sturz- und Frakturrisiko verbunden (Bischoff-Ferrari et al., 2009), wodurch eine tägliche Vitamin D₃-Supplementierung von 800-1000 IE zur Erhöhung der 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen indiziert ist (Dachverband Osteologie e. V., 2009a, Bischoff-Ferrari et al., 2009).

Spezifische antiosteoporotische Medikamente werden in anti-resorptive und osteoanabole Substanzen unterteilt. Zu den anti-resorptiven Wirkstoffen zählen u.a. Bisphosphonate (BP), Raloxifen, Calcitonine, Kalzium, Vitamin D₃, Vitamin D₃-Metabolite, Östrogene, Östrogenagonisten/-antagonisten und Denosumab. Strontiumranelat werden sowohl

antiresorptive als auch osteoanabole Eigenschaften zugeschrieben. Als spezifisch osteoanabol wurde die intermittierende Applikation von PTH und Teriparatid, einem PTH-Fragment, identifiziert und therapeutisch eingesetzt (Bartl, 2011).

Spätestens drei bis sechs Monate nach antiresorptiver und ein bis drei Monate nach osteoanaboler Therapie verändern sich die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels (National Osteoporosis Foundation, 2013). Bei parenteraler Verabreichung von BP und Denosumab kommt es bereits innerhalb weniger Tage zur Veränderung (Miller, 2011).

BP zählen zu den Pyrophosphatanaloga, welche sich dadurch kennzeichnen, dass der Sauerstoff der P–O–P-Bindung durch ein C-Atom ersetzt ist. Sie besitzen eine Resistenz gegen enzymatische Hydrolyse. Pyrophosphate und deren Analoga haben eine hohe Affinität zu Hydroxyapatitkristallen der Knochenoberfläche/Resorptionslakunen. Nicht-stickstoffhaltige BP (Clodronat, Etidronat) werden in Osteoklasten aufgenommen und in ATP (Adenosintriphosphat) eingebaut, wodurch zytotoxische ATP-Analoga entstehen (Scriba, 2000). Stickstoffhaltige BP (Pamidronat, Alendronat, Risedronat, Ibandronat und Zoledronat) inhibieren die Farnesylpyrophosphat-Synthase und dadurch die Bindung eines Farnesylrests an kleine G-Proteine (u.a. Ras, Rho), welche für die Osteoklastenfunktion essentiell sind. Dadurch kommt es zu einer Hemmung bis hin zur Apoptose (programmierter Zelltod) von Osteoklasten (Russell, 2006) und infolgedessen werden BP in die neue Knochenmatrix eingebaut (Drake et al., 2008). Bei höheren Dosen kommt es in vitro bei einigen BP zusätzlich zur Hemmung der Knochenmineralisation (Orriss et al., 2009). Allerdings sind bis heute nicht alle Wirkungen der BP aufgeklärt.

Strontiumranelat besteht aus zwei stabilen, nicht radioaktiven Strontium-Ionen (Sr^{2+}), kombiniert mit einem Molekül Ranelicsäure. Sr^{2+} -Ionen verhalten sich im Körper ähnlich wie Ca^{2+} -Ionen. Die Wirkung der Substanz besteht darin, durch Aktivierung der Präosteoblasten und der Kollagensynthese den Knochenaufbau zu steigern und gleichzeitig durch Hemmung der Osteoklastendifferenzierung die Knochenresorption zu verringern (Canalis et al., 1996, Marie et al., 2001).

1.7 Fragestellung

Trotz der Vielzahl an Erkenntnissen ist das komplexe Geschehen um den Knochenstoffwechsel noch nicht vollständig erforscht. Daher war das Hauptziel dieser Arbeit die Erstellung einer Datenbank mittels vorhandener Serumproben, die es ermöglicht Patientenkollektive anhand verschiedener Parameter zu extrahieren. Extrahierte Serumkollektive bieten die Möglichkeit, Hypothesen über Veränderung von Serumparametern in Bezug zu osteopenischer/osteoporotischer Erkrankung zu erstellen. In weiterführenden Arbeiten können zusätzliche Untersuchungen (z.B. immunologische Assays/ELISA) der Serumkollektive die erstellten Hypothesen untermauern oder widerlegen.

Zusammenfassend sind die Ziele dieser Arbeit die

- Erfassung und Strukturierung einer (Serum-)Datenbank in SPSS und Excel als Grundlage für zukünftige Untersuchungen mit
 - Definition von Einschlusskriterien für die Erstellung einer Datenbank
 - Erfassung klinisch relevanter Knochenmarker/Biomarker
 - Erfassung von Serumparametern und Befunden und deren Plausibilität
 - Definition von Referenzkollektiven
- Erfassung einer Struktur für eine Spezialsprechstunde im Hinblick auf
 - Ökonomie
 - Häufigkeit bestimmter Erkrankungen
 - Zusammenhänge zwischen Erkrankungen und Laborparametern im Hinblick auf weiterführende Diagnostik

2 Material und Methoden

2.1 Datenquelle

Zum Zeitpunkt der Erstellung dieser Arbeit waren die Patientendaten im Krankenhausinformationssystem Orbis (Firma Agfa, HealthCare GmbH) gespeichert. Sämtliche in dieser Arbeit verwendeten Patientendaten setzen sich aus Anamnese, Arztbriefen, eingelesenen Dokumenten und Laborwerten zusammen. Alle Patienten befanden sich während des Untersuchungszeitraumes in ambulanter oder stationärer Behandlung in der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus, Brettreichstraße 11, 97074 Würzburg.

2.2 Datenerfassung

Eingeschlossen wurden alle PatientInnen, die im gesamten Zeitraum im Rahmen der Osteologiesprechstunde an der orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus behandelt wurden. Um den Datenschutz zu gewährleisten wurden die PatientInnen durch Zuweisung einer Identifikationsnummer (ID) pseudonymisiert. Alle bei dieser Studie einbezogenen PatientInnen wurden vor Auswertungsbeginn nach vorliegenden Blutwerten zum Untersuchungsdatum gefiltert. Der Zeitraum der gesammelten Daten erstreckte sich vom 2. Januar 2009 bis zum 19. Dezember 2011 und beträgt somit nahezu drei Jahre (exakt 1081 Tage). Folgende Daten wurden erfasst und tabellarisch verarbeitet:

- Geschlecht
- Geburtsdatum
- Untersuchungsdatum
- Knochendichtemessung
- Region der Knochendichtemessung
- Frakturen ohne adäquates Trauma
- Serumwerte
- Therapiestatus
- Niereninsuffizienz
- Morbus Paget

Das Geschlecht wurde anhand der Vornamen ermittelt. Mittels einfacher Berechnungen wurde das Patientenalter zum jeweiligen Untersuchungsdatum in ganzen Jahren errechnet. Knochendichtemessungen, die in die Statistik aufgenommen wurden, waren Messungen mittels DXA und QCT. Die DXA-Messergebnisse wurden als T-Werte in die Statistik aufgenommen. Es wurde weiterhin notiert in welcher anatomischen Region die Messung stattgefunden hat und für die Analyse in Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule bzw. an der Hüfte unterteilt. Alle an der Wirbelsäule vorhandenen QCT-Messungen wurden als $[\text{mg}/\text{cm}^3]$ dokumentiert. Die Knochendichtemessungen wurden als Standarddiagnoseverfahren unabhängig von dieser Arbeit in verschiedenen Praxen und Kliniken bundesweit durchgeführt. Frakturereignisse welche ohne adäquates Trauma auftraten wurden unterteilt in Wirbelkörperfrakturen und Frakturen an peripheren Knochen. Die untersuchten Laborwerte stammen größtenteils aus dem klinischen Labor im König-Ludwig-Haus Würzburg. Für die Statistik dieser Arbeit wurden folgende Laborwerte herangezogen:

- alkalische Phosphatase im Serum (AP)
- Kalzium im Serum (Ca)
- Phosphat im Serum (P_i)
- Parathormon (PTH)
- Kreatinin Clearance/Glomeruläre Filtrationsrate (GFR)
- 25(OH)-Vitamin D_3
- quervernetztes N-terminales Telopeptid von Kollagen Typ I (NTx)

Zur Interpretation der Ergebnisse galten folgende Referenzwerte (**Tabelle 2**).

Tabelle 2: Referenzwerte Laborparameter nach Thomas (2012) und dem Labor des König-Ludwig-Hauses Würzburg

<i>Parameter</i>	<i>Referenzbereich</i>		<i>Einheit</i>
	<i>Männer</i>	<i>Frauen</i>	
Ca	2,10 – 2,60	2,10 – 2,60	mmol/l
P_i	0,6 – 1,8	0,6 – 1,8	mmol/l
AP	53 – 128	35 – 104	IU/l
NTx (Osteomark®)	5,4 – 24,2	12,9 – 22,7	nM BCE/l
25(OH)-Vitamin D_3	20 – 40	20 – 40	ng/ml
PTH	15 – 65	15 – 65	ng/l

Anhand der zum Untersuchungsdatum bestimmten GFR wurde unabhängig von Alter und Geschlecht festgelegt, ob eine Niereninsuffizienz vorlag. GFR < 60 ml/min galten als Kriterium für eine bestehende Niereninsuffizienz, da unterhalb dieser Werte das Risiko für das Auftreten von Osteoporosen deutlich steigt. Dies entspricht dem Stadium III, IV oder V nach der Klassifizierung der Kidney Disease Outcome Quality Initiative (KDOQI) bzw. dem Stadium G3a, G3b, G4 oder G5 der Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) zur Einteilung chronischer Nierenerkrankungen bezogen auf die Standardkörperoberfläche von 1,73m³ (Group, 2012).

Das Vorliegen eines Morbus Paget wurde ebenfalls den Arztbriefen entnommen und in die Auswertung mit einbezogen.

Der Therapiestatus zum entsprechenden Untersuchungsdatum ging bei Aufnahmeuntersuchung im König-Ludwig-Haus aus der Anamnese bzw. aus den Arztbriefen hervor. Dauer der unterschiedlichen Therapien sowie Therapiewechsel konnten ebenso ermittelt werden. Die aufgeführten Therapien bezogen sich ausschließlich auf ihren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel. Der Therapiestatus wurde wie folgt unterschieden: ohne Therapie (therapienaiv), Basistherapie, antiresorptive, osteoanabole und formationssteigernde/antiresorptive Therapie. Die Therapiedauer wurde in ganzen Monaten angegeben.

Tabelle 3: Einteilung und Beschreibung der verschiedenen Therapiestatus

<i>Therapiestatus</i>	<i>Beschreibung der Therapie</i>
therapienaiv	ohne antiosteoporotische Therapie (weder Basistherapie noch medikamentös)
Basistherapie	körperliches Training, Ernährungsumstellung, Vitamin D-, Kalziumzufuhr
antiresorptiv	Bisphosphonat
osteoanabol	PTH/Teriparatid
formationssteigernd/antiresorptiv	Strontiumranelat

2.3 Gruppeneinteilung

Zur besseren Übersicht und statistischen Auswertung wurden die evaluierten Variablen in verschiedene Gruppen eingeteilt. Das Geschlecht wurde in männlich und weiblich unterteilt. Die Gruppeneinteilung erfolgte nach den physiologischen hormonellen Ver-

änderungen im Leben von Frauen. Es wurden vier Altersgruppen festgelegt, welche als „Pränormovulation“ (0.-20. Lebensjahr), „Normovulation“ (21.-46. Lebensjahr), „Menopause“ (47.-54. Lebensjahr) und „Postmenopause“ (55.-100. Lebensjahr) definiert wurden. Männer wurden in die analogen Altersgruppen eingeteilt.

Tabelle 4: Altersgruppeneinteilung und Beschreibung der hormonellen Veränderungen bei Frauen; die Altersgruppen gelten in dieser Arbeit ebenso für Männer

<i>Alter</i>	<i>Altersgruppe</i>	<i>Beschreibung</i>
0 – 20	I	Pränormovulation
21 – 46	II	Normovulation
47 – 54	III	Menopause
55 – 100	IV	Postmenopause

Metrische Variablen wurden zur Kategorisierung in Gruppen unterteilt. Die Knochendichtemessungen wurden entsprechend den Vorgaben der World Health Organization (1994), wie in **Tabelle 1** aufgelistet, eingeteilt. Zwischen Osteoporose und manifester Osteoporose wurde nicht unterschieden. Sind Frakturen ohne adäquates Trauma aufgetreten, wurden diese in Patienten mit (1) oder ohne (2) Wirbelkörperfraktur oder peripherer Fraktur kategorisiert.

Alle Serumwerte wurden abhängig von ihren Referenzbereichen in erhöht, durchschnittlich (Referenz) und erniedrigt eingeteilt. Die Referenzbereiche finden sich in **Tabelle 2**. Wie in Kapitel 2.2 erwähnt, wurde die Statistik in PatientInnen mit (1) bzw. ohne (2) Niereninsuffizienz sowie in PatientInnen mit (1) und ohne (2) Morbus Paget gruppiert. Eine weiterführende Unterscheidung hat nicht stattgefunden.

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Das Haupteinschlusskriterium für die Aufnahme in die statistische Datenauswertung dieser Arbeit waren Serumproben, welche am jeweiligen Untersuchungsdatum entnommen und nummeriert wurden. Weitere Einschlusskriterien waren eindeutige Zuordnung der PatientInnen zu ihren Serumproben.

Ausgeschlossen wurden PatientInnen ohne Serumproben am Untersuchungsdatum.

Das Hauptkollektiv, welches in dieser Arbeit verwendet wurde bestand aus Frauen, welche im o.g. Untersuchungszeitraum am König-Ludwig-Haus in der Osteoporose-sprechstunde vorstellig wurden und die Einschlusskriterien erfüllten.

2.5 Datenauswertung und Testverfahren

Die erfassten Daten wurden statistisch mit dem Programm IBM SPSS Statistics Version 21 bis 24 ausgewertet.

Zunächst wurden grundlegende deskriptive Statistiken und Häufigkeiten untersucht. Hierzu zählen Fallzahl, doppelte Fälle, Geschlecht- und Altersverteilung.

Als Nachweis für systematische Zusammenhänge zwischen metrischen Variablen wurden Signifikanztests durchgeführt. Die jeweilige Stärke des Zusammenhangs wurde durch den empirischen Korrelationskoeffizienten nach Pearson errechnet. Bei Koeffizienten < 0 besteht ein negativer Zusammenhang, Koeffizienten > 0 deuten auf einen positiven Zusammenhang hin. Grenzwert für starke positive bzw. negative Korrelationen war $\pm 0,5$.

Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson auf Signifikanz untersucht. Für alle Tests auf Signifikanz galt, dass p-Werte $< 0,05$ einen signifikanten Zusammenhang widerspiegeln.

Als metrische Variablen wurden verwendet: Alter in Jahren, T-Werte von DXA-Messungen an der Wirbelsäule und Hüfte, Anzahl der Frakturen an Wirbelkörpern und peripheren Knochen, die Therapiedauer in Monaten sowie die o.g. Serumwerte.

3 Ergebnisse

3.1 Patientenkollektiv

Es wurden insgesamt 775 PatientInnen eingeschlossen und 1007 Daten statistisch analysiert. Diese Datenanzahl setzte sich aus PatientInnen zusammen, welche in dem Untersuchungszeitraum dieser Arbeit (2. Januar 2009 bis 19. Dezember 2011) mehrmals untersucht wurden. Von 775 PatientInnen waren 581 Frauen (75%) und 194 Männer (25%). Die Altersverteilung der Frauen lag zwischen 11 und 93 Jahren (Mittelwert 64,45 Jahren) und der Männer zwischen 14 und 89 Jahren (Mittelwert 55,48 Jahren). Das Durchschnittsalter aller PatientInnen betrug 62,20 Jahren. Für die in diesem Kapitel dargestellten Untersuchungen wurden alle PatientInnen bei ihrer Erstuntersuchung eingeschlossen. Die Altersverteilung in der Datenbank setzte sich wie folgt zusammen: 6 (0,8%) PatientInnen im Alter bis zum 20. Lebensjahr davon 4 (2,1%) männlich und 2 (0,3%) weiblich. Zwischen dem 21. und 46. Lebensjahr wurden 99 (12,8%) PatientInnen, 41 (21,1%) männlich und 58 (10,0%) weiblich untersucht. Die Altersgruppe vom 47. bis 54. Lebensjahr umfasste 102 (13,2%) PatientInnen, wovon 41 (21,1%) männlich und 61 (10,5%) weiblich waren. Die letzte und größte Altersgruppe bestand aus 568 (73,3%) PatientInnen, aufgeteilt in 108 (55,7%) Männer und 460 (79,2%) Frauen.

Tabelle 5: Altersverteilung bei Erstuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Altersgruppen	0-20 Jahre	Anzahl	4	2	6
		% innerhalb von Geschlecht	2,1%	0,3%	0,8%
	21-46 Jahre	Anzahl	41	58	99
		% innerhalb von Geschlecht	21,1%	10,0%	12,8%
	47-54 Jahre	Anzahl	41	61	102
		% innerhalb von Geschlecht	21,1%	10,5%	13,2%
	55-100 Jahre	Anzahl	108	460	568
		% innerhalb von Geschlecht	55,7%	79,2%	73,3%
	Gesamt	Anzahl	194	581	775
		% der Gesamtzahl	25,0%	75,0%	100,0%

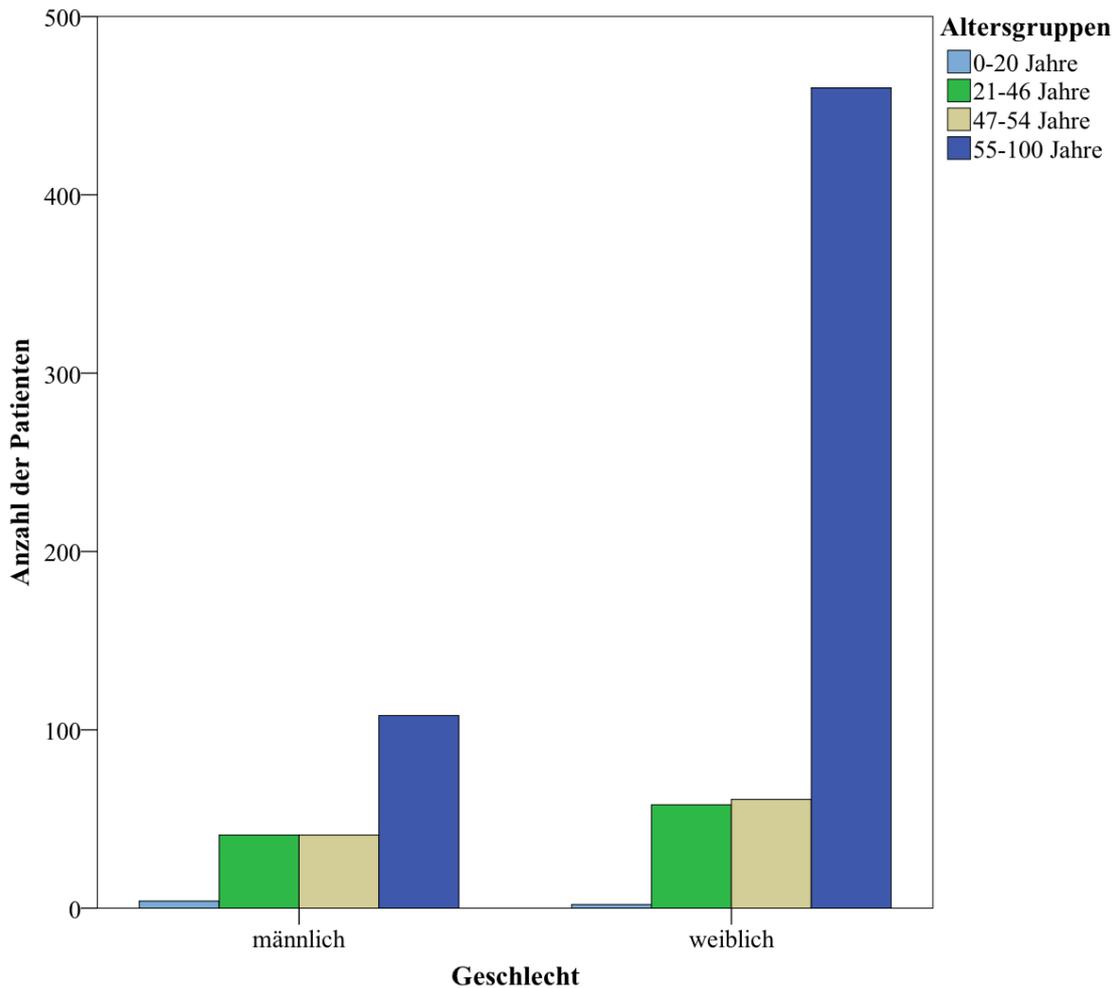


Abbildung 2: Altersverteilung bei Erstuntersuchung

Aufgrund der deutlichen Verteilung der PatientInnen wurde die Altersgruppe zwischen 55 und 100 Jahren zur Übersicht genauer dargestellt (**Abbildung 3**). Auch hier zeigte sich die geringere Anzahl männlicher Patienten. Es ergaben sich 108 Untersuchungen bei Männern und 460 Untersuchungen bei Frauen. Graphisch lässt sich erkennen, dass das Durchschnittsalter bei Männern innerhalb des Datensatzes etwas niedriger ist als bei Frauen. In der Altersgruppe 55 bis 100 Jahre liegt bei Männern das Durchschnittsalter bei 65,88 Jahren. Frauen innerhalb dieser Alterskategorie sind durchschnittlich 69,92 Jahre alt.

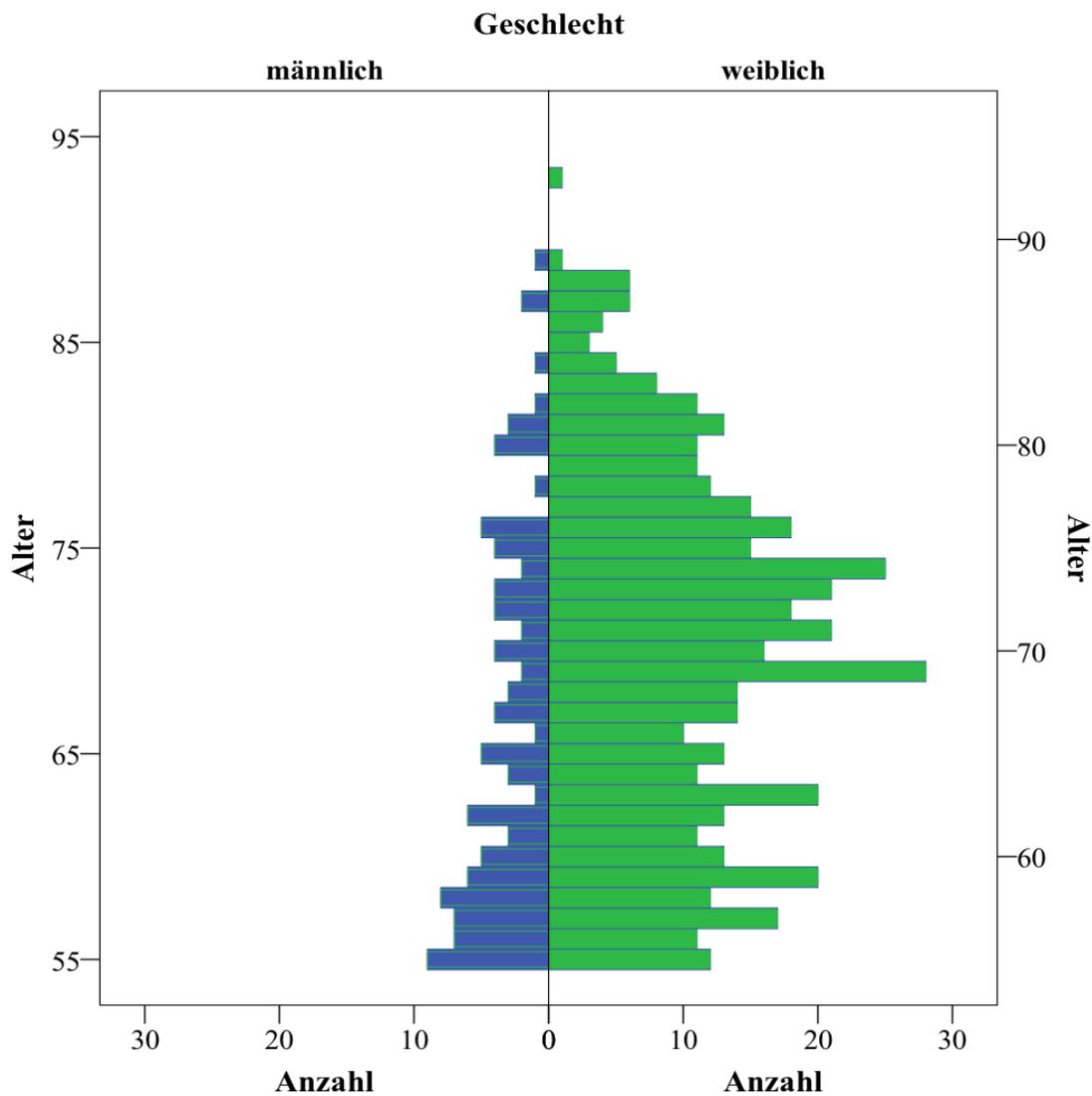


Abbildung 3: Altersverteilung zwischen 55 und 100 Jahren

An den gewählten 775 PatientInnen wurden insgesamt 436 (100%) DXA-Messungen der Wirbelsäule durchgeführt, welche zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung vorlagen. Es wurden 105 (24,1%) Messungen bei Männern und 331 (75,9%) bei Frauen durchgeführt. Bei Männern wurden messtechnisch 63 (60,0%) Osteoporosen und 32 (30,5%) Osteopenien diagnostiziert. 10 Werte (9,5%) lagen im Normbereich $T \geq -1$. Bei Frauen wurden in 174 Fällen (52,6%) Osteoporosen und in 98 (29,6%) Osteopenien ermittelt. 59 (17,9%) Patientinnen wiesen keine erniedrigte Knochendichte auf. Die Einteilung erfolgte nach **Tabelle 1**.

Ergebnisse

Tabelle 6: T-Werte bei DXA-Messungen an Wirbelkörpern in Bezug auf Geschlecht bei Erstuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Diagnose nach DXA Messung	normal	Anzahl	10	59	69
		% innerhalb von Geschlecht	9,5%	17,9%	15,8%
	Osteopenie	Anzahl	32	98	130
		% innerhalb von Geschlecht	30,5%	29,6%	29,8%
	Osteoporose	Anzahl	63	174	237
		% innerhalb von Geschlecht	60,0%	52,6%	54,4%
	Gesamt	Anzahl	105	331	436
		% der Gesamtzahl	24,1%	75,9%	100,0%

Frakturen, welche laut Anamnese/Befund ohne adäquates Trauma auftraten, wurden in die Statistik aufgenommen. Es wurde zwischen Frakturen an Wirbelkörpern und peripheren Knochen (u.a. Femur, Radius, Fibula, Metatarsale) unterschieden. Mehr als fünf Frakturen wurden als multipel bezeichnet.

Tabelle 7: Anzahl von Wirbelkörperfrakturen bei Erstuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Anzahl Wirbelkörper- frakturen	0	Anzahl	28	76	104
		% innerhalb von Geschlecht	31,5%	25,5%	26,9%
	1	Anzahl	19	73	92
		% innerhalb von Geschlecht	21,3%	24,5%	23,8%
	2	Anzahl	12	54	66
		% innerhalb von Geschlecht	13,5%	18,1%	17,1%
	3	Anzahl	17	41	58
		% innerhalb von Geschlecht	19,1%	13,8%	15,0%
	4	Anzahl	5	19	24
		% innerhalb von Geschlecht	5,6%	6,4%	6,2%
	5	Anzahl	6	9	15
		% innerhalb von Geschlecht	6,7%	3,0%	3,9%
	multi- pel	Anzahl	2	26	66
		% innerhalb von Geschlecht	2,3%	8,7%	20,2%
	Gesamt	Anzahl	89	298	387
		% der Gesamtzahl	23,0%	77,0%	100,0%

Beispielhaft wurde die Frakturzahl bei Osteoporosen/Osteopenien bei Männern und Frauen verglichen. Geschlechtsunabhängig traten bei pathologischen T-Werten mehr Wirbelkörperfrakturen und Frakturen an peripheren Knochen auf als bei normalen T-Werten wobei auffällig war, dass bei Frauen mit osteoporotischen T-Werten ähnlich viele Frakturereignisse an peripheren Knochen auftraten wie bei physiologischen Knochendichtemesswerten. Bei Männern hingegen stieg die Zahl der peripheren Frakturen mit Abnahme der Knochendichte der Wirbelsäule.

Zusätzlich ergaben sich bei PatientInnen mit osteoporotischen T-Werten der Hüfte weniger Wirbelkörperfrakturen als bei Osteopenien. Generell wiesen Frauen mehr Frakturen auf als Männer mit Ausnahme der peripheren Frakturen bei osteoporotischen T-Werten der Wirbelsäule.

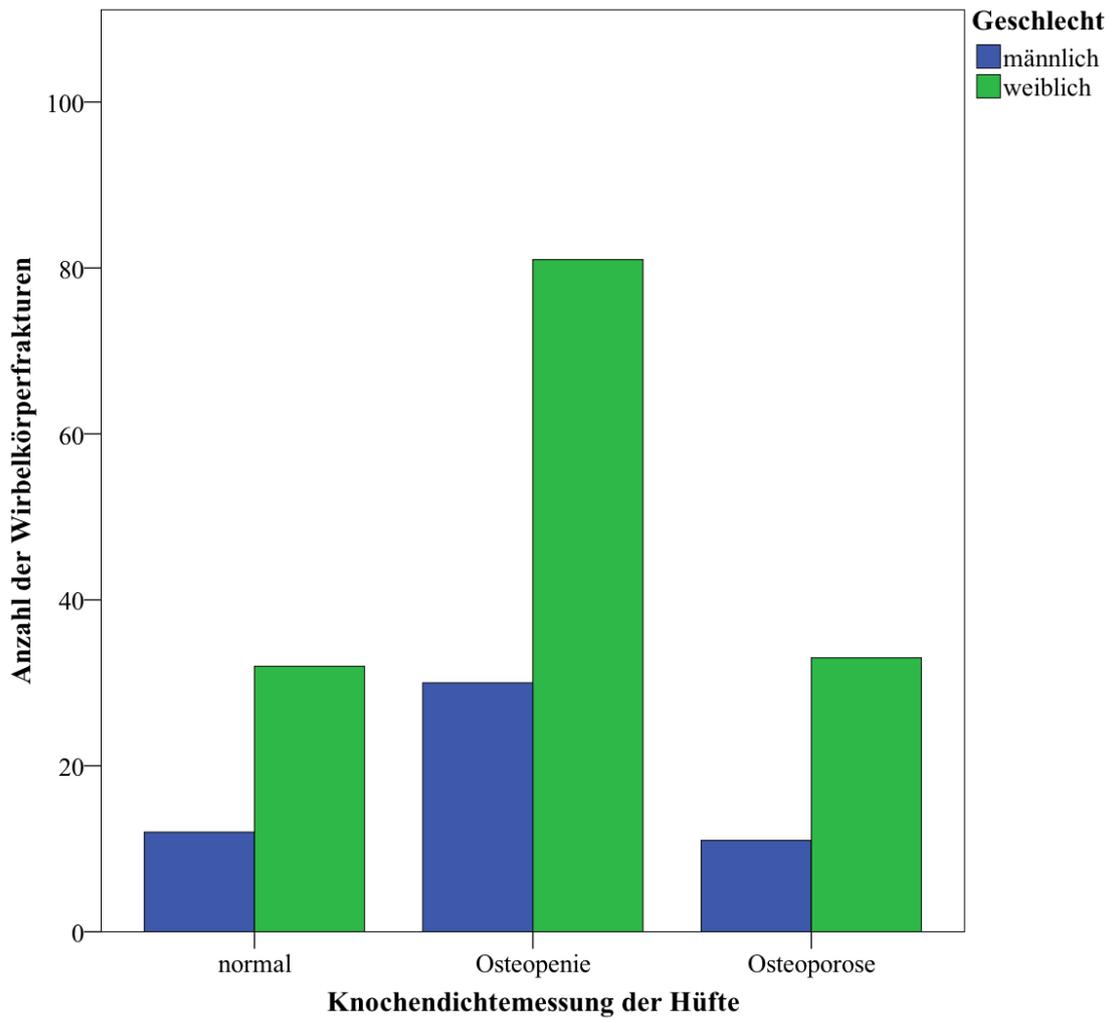


Abbildung 4: Verteilung der Knochendichtemessungen an der Hüfte in Bezug zur Anzahl der Wirbelkörperfrakturen

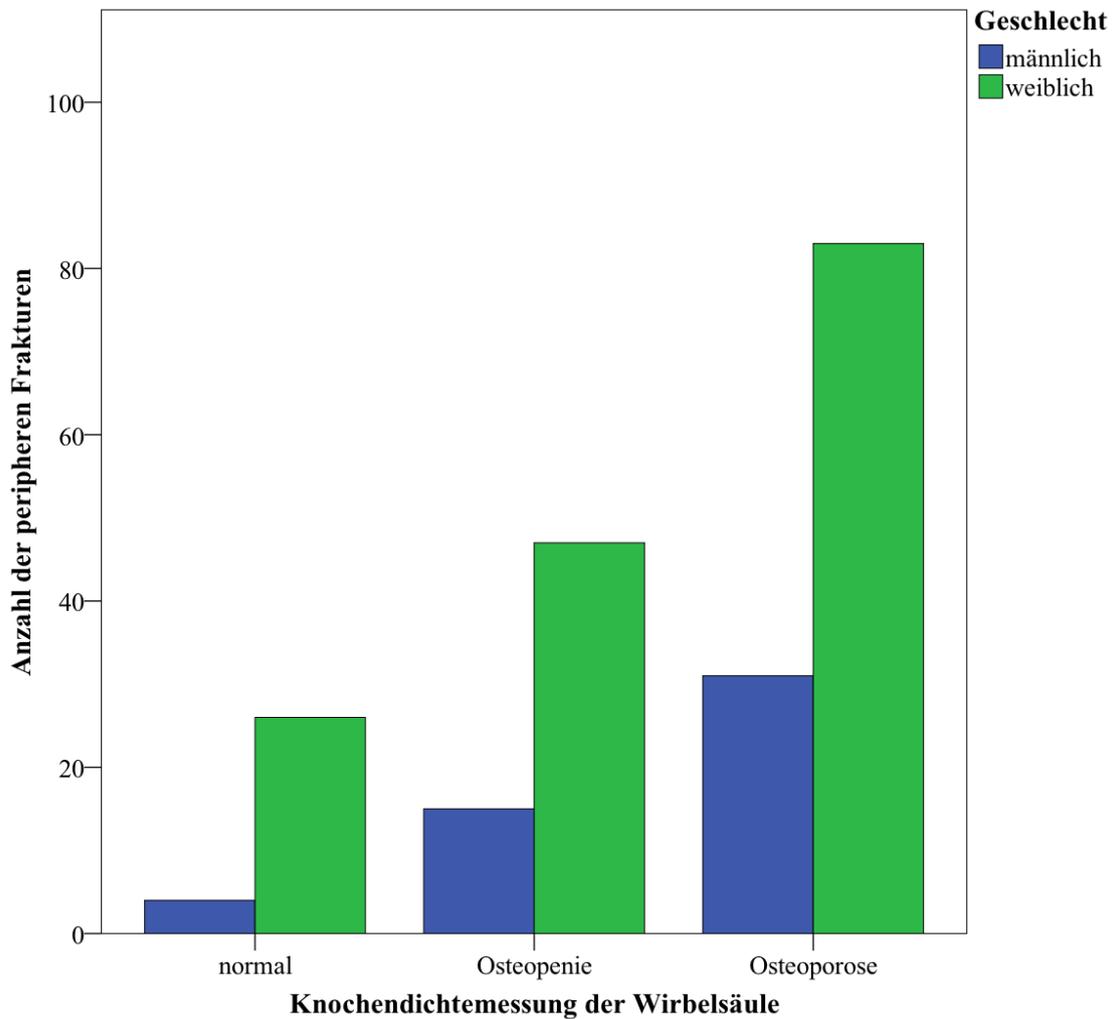


Abbildung 5: Verteilung der Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule in Bezug zur Anzahl der peripheren Frakturen

Der Therapiestatus der PatientInnen wurde den Anamnesen oder den Arztbriefen entnommen. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung waren 73 (37,6%) Patienten und 138 (23,8%) Patientinnen therapienaiv. Bei den männlichen Patienten erhielten bis zur Erstuntersuchung 45 (23,2%) Basistherapie, 13 (6,7%) osteoanabole und 63 (32,5%) antiresorptive Therapien. Kein Patient erhielt formationssteigernde/antiresorptive Therapiemaßnahmen. In der weiblichen Untersuchungsgruppe wurden 102 (17,6%) Patientinnen mit Basistherapien, 32 (5,5%) anabol, 271 (46,6%) antiresorptiv und 38 (6,5%) formationssteigernd/antiresorptiv therapiert.

Ergebnisse

Tabelle 8: Therapiestatus bei Erstuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
aktueller Therapiestatus	Basistherapie	Anzahl	45	102	147
		% innerhalb von Geschlecht	23,2%	17,6%	19,0%
	anabol	Anzahl	13	32	45
		% innerhalb von Geschlecht	6,7%	5,5%	5,8%
	antiresorptiv	Anzahl	63	271	334
		% innerhalb von Geschlecht	32,5%	46,6%	43,1%
	formationssteigernd/antiresorptiv	Anzahl	0	38	38
		% innerhalb von Geschlecht	0,0%	6,5%	4,9%
	therapienaiv	Anzahl	73	138	211
		% innerhalb von Geschlecht	37,6%	23,8%	27,2%
Gesamt	Anzahl	194	581	775	
	% der Gesamtzahl	25,0%	75,0%	100,0%	

Wie in **Abbildung 6** erkennbar, wurden bei Osteoporosen am häufigsten antiresorptive Therapiemaßnahmen ergriffen.

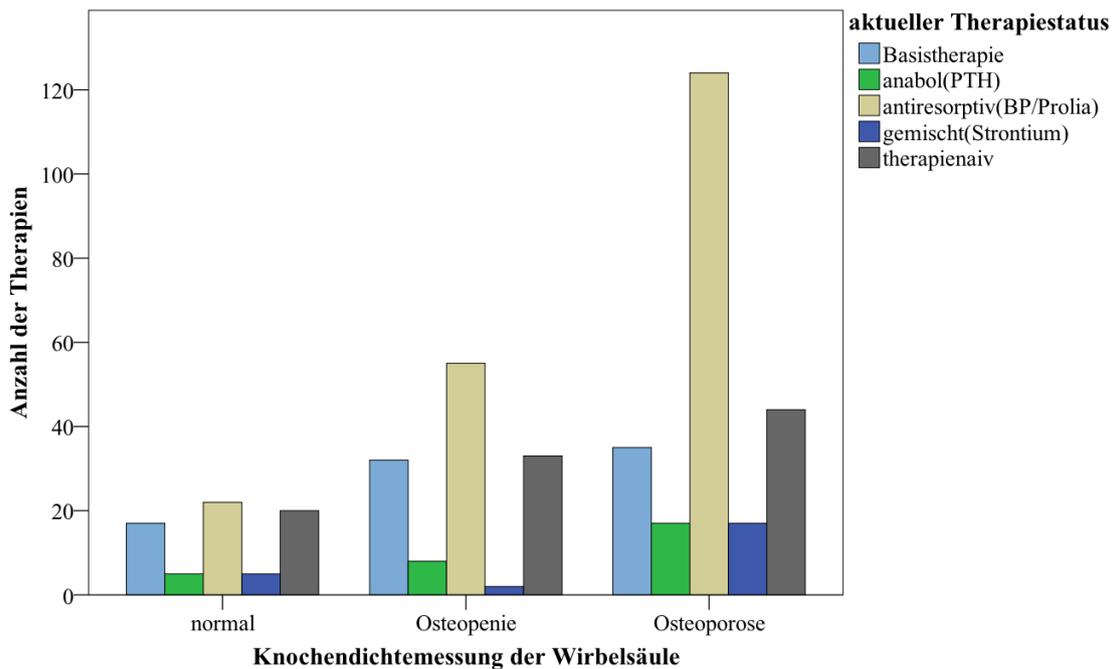


Abbildung 6: Therapiestatus bei verschiedenen T-Werten aller PatientInnen bei Erstuntersuchung

Zur Darstellung der Änderung der Therapiestrategien wurden die Therapiestatus der PatientInnen, welche sich ein zweites oder drittes Mal (Folgeuntersuchung) in der Osteoporosesprechstunde vorstellten, in **Tabelle 9** dargestellt. Im Wesentlichen wurden die Strategien beibehalten, lediglich die Anzahl der Basistherapien sowie die formationssteigernden/antiresorptiven Therapien sanken.

Tabelle 9: Therapiestatus bei Folgeuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
aktueller Therapiestatus	Basistherapie	Anzahl	7	17	24
		% innerhalb von Geschlecht	18,4%	8,8%	10,3%
	anabol	Anzahl	4	30	34
		% innerhalb von Geschlecht	10,5%	15,5%	14,7%
	antiresorptiv	Anzahl	20	109	129
		% innerhalb von Geschlecht	52,6%	56,2%	55,6%
	formationssteigernd/antiresorptiv	Anzahl	0	7	7
		% innerhalb von Geschlecht	0,0%	3,6%	3,0%
	therapienaiv	Anzahl	7	31	38
		% innerhalb von Geschlecht	18,4%	16,0%	16,4%
	Gesamt	Anzahl	38	194	232
		% der Gesamtzahl	16,4%	83,6%	100,0%

101 (13,0%) aller PatientInnen wiesen bei Erstuntersuchung eine GFR < 60 ml/min auf und wurden somit als niereninsuffizient eingestuft. Diese setzten sich zusammen aus 87 (15,0% innerhalb des Geschlechts) Patientinnen und 14 (7,2% innerhalb des Geschlechts) Patienten.

Tabelle 10: Anzahl der Niereninsuffizienzen bei Erstuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
Niereninsuffizienz	keine Insuffizienz	Anzahl	180	494	674
		% innerhalb von Geschlecht	92,8%	85,0%	87,0%
	Insuffizienz	Anzahl	14	87	101
		% innerhalb von Geschlecht	7,2%	15,0%	13,0%
Gesamt	Anzahl		194	581	775
	% der Gesamtzahl		25,0%	75,0%	100,0%

Bei Erstuntersuchung wurden insgesamt 28 (3,6%) Morbus Paget-Erkrankungen diagnostiziert, wovon 13 (6,7%) auf Männer und 15 (2,6%) auf Frauen fielen. Dies zeigt im Verhältnis einen deutlich höheren Anteil bei Männern als bei Frauen.

Tabelle 11: Anzahl Morbus Paget bei Männern/Frauen bei Erstuntersuchung

			Geschlecht		Gesamt
			männlich	weiblich	
MPaget	kein MP	Anzahl	181	566	747
		% innerhalb von Geschlecht	93,3%	97,4%	96,4%
	MP	Anzahl	13	15	28
		% innerhalb von Geschlecht	6,7%	2,6%	3,6%
Gesamt	Anzahl		194	581	775
	% der Gesamtzahl		25,0%	75,0%	100,0%

3.2 Zusammenhänge nicht-laborparametrischer Daten im Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung*

In diesem und in den folgenden Kapiteln wurde der vorliegende Datensatz auf diverse Zusammenhänge untersucht, um darzustellen wie sich verschiedene Parameter (Serumwerte, T-Werte, Alter, Frakturanzahlen, Therapiestatus) zueinander verhalten. Da der vorliegende Datensatz zu 75% Frauen beinhaltet, wurden im Folgenden ausschließlich Patientinnen analysiert. Als weiteres Auswahlkriterium wurde der Zeitpunkt der Erstuntersuchung gewählt. Diese Auswahl eliminierte doppelte Fälle und minimierte Veränderungen, welche durch begonnene Therapien auftraten sowie statistische Fehler verursacht haben könnten.

3.2.1 Zusammenhänge zwischen Alter und Knochendichte

Für diese Untersuchung wurden alle Knochendichtemesswerte (T-Werte) von Frauen bei Erstuntersuchung ausgewählt. Es folgte die Darstellung der Verteilung der DXA-Messungen an der Wirbelsäule und der Hüfte in Bezug zum Alter bei Erstuntersuchung bei Frauen (**Abbildung 7** und **Abbildung 8**). Es ist zu erkennen, dass mit zunehmendem Alter der T-Score an der Wirbelsäule und an der Hüfte kontinuierlich sinkt (Wirbelsäule: $p = 0,010$, $r = -0,149$; Hüfte: $p = 0,000$, $r = -0,277$; Bivariat, metrische Variablen). Die meisten Knochendichten wurden bei Patientinnen über 54 Jahren an der Wirbelsäule gemessen.

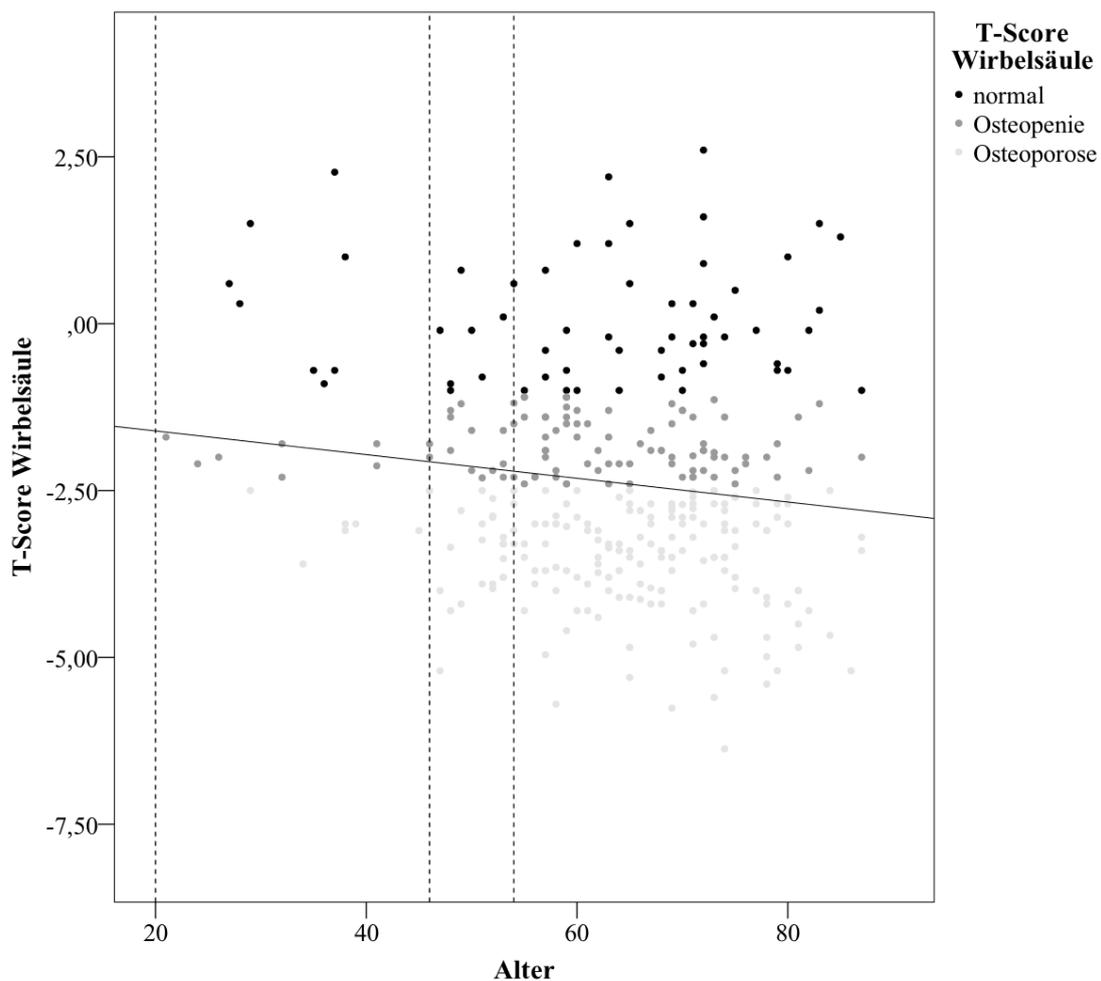


Abbildung 7: Verteilung T-Werte an Wirbelsäule in Bezug zum Alter; mit linearer Anpassungslinie; gestrichelte vertikale Linien kennzeichnen Altersgruppengrenzen (siehe **Tabelle 4**)

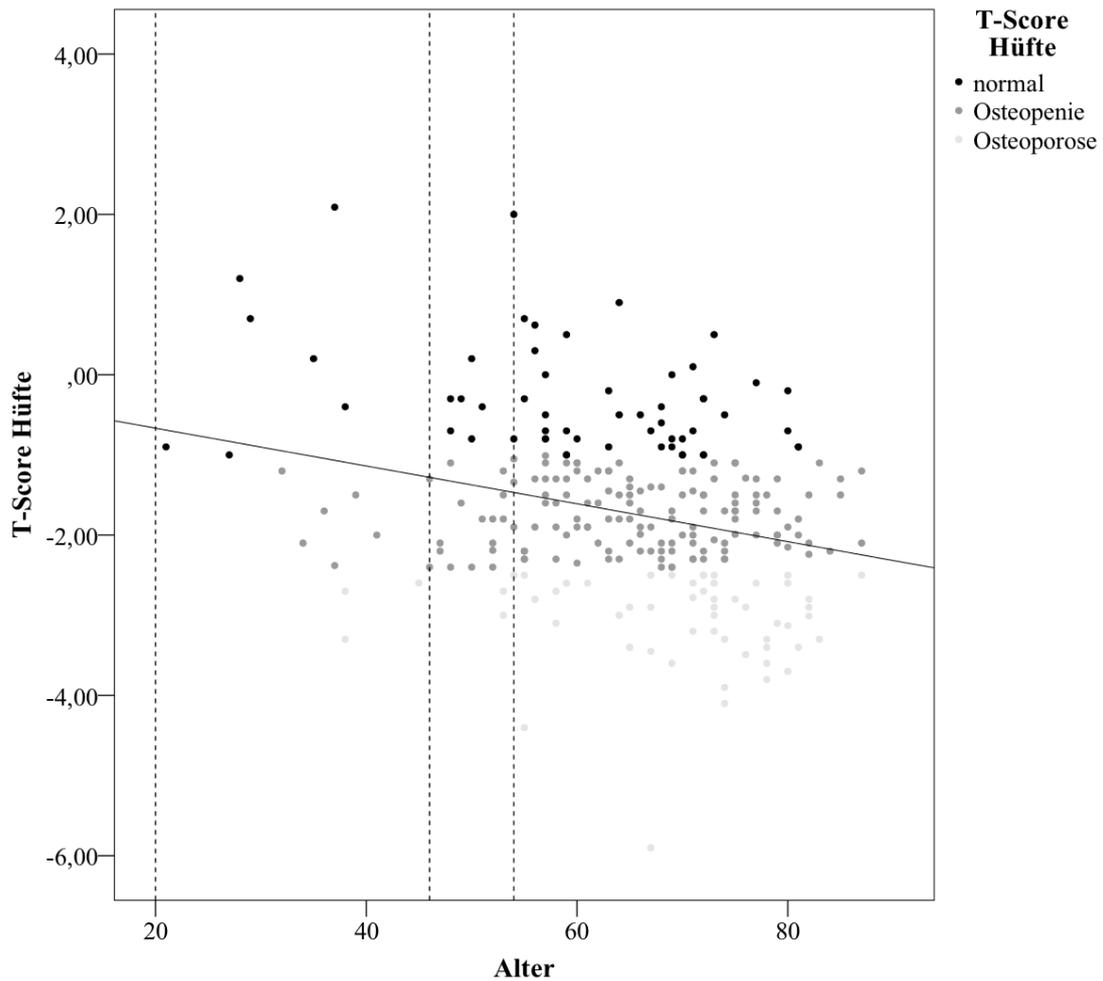


Abbildung 8: Verteilung T-Werte an Hüfte in Bezug zum Alter; mit linearer Anpassungskurve; gestrichelte vertikale Linien kennzeichnen Altersgruppengrenzen (siehe **Tabelle 4**)

Der Zusammenhang zwischen DXA-Messungen an der Wirbelsäule und an der Hüfte wurde überprüft und in **Abbildung 9** dargestellt. Wie erwartet war dieser signifikant ($p = 0,000$, $r = 0,582$) mit positiver Korrelation nach Pearson.

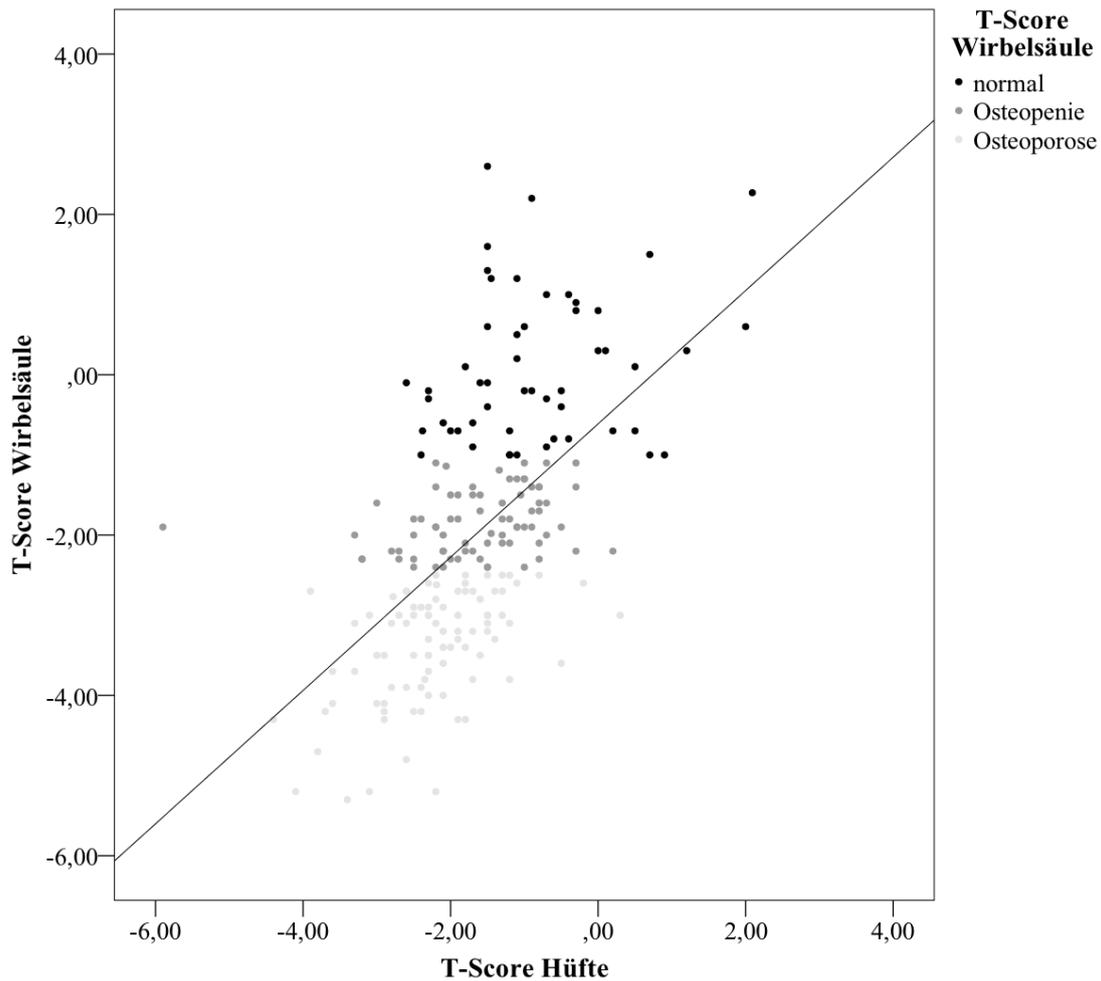


Abbildung 9: Zusammenhang DXA-Messung Wirbelsäule und Hüfte

Der Zusammenhang zwischen T-Werten an der Wirbelsäule und Anzahl der Wirbelkörperfrakturen wurde aufgrund möglicher fehlerhafter Auswertungen bei den Knochendichtemessungen durch Frakturereignisse nicht überprüft.

Es konnte jedoch ein signifikanter Zusammenhang zwischen zunehmendem Alter und steigenden Frakturanzahlen ermittelt werden ($p = 0,000$, $r = 0,210$).

Diese Zusammenhänge lassen darauf schließen, dass es sich hierbei um ein repräsentatives Kollektiv handelt und das somit für weitere Untersuchungen verwendet werden kann.

Zur weiteren Beschreibung des Datensatzes wurden zudem die Zusammenhänge zwischen Knochendichtemessung und aktueller Therapie beschrieben.

3.2.2 Therapiestatus und Knochendichte

In die Datenauswertung wurden antiosteoporotische Therapiemaßnahmen aufgenommen. Dazu zählen antiresorptive, osteoanabole, formationssteigernde/antiresorptive und Basistherapien. In diesem Kapitel wurden statistisch sichtbare Zusammenhänge zwischen dem jeweiligen Therapiestatus und der Knochendichtemessung dargestellt. Hierbei wurde ebenfalls auf das Kollektiv *Frauen bei Erstuntersuchung* zurückgegriffen. Wie in **Tabelle 8** dargestellt, erhielten 102 Patientinnen Basistherapie, 32 osteoanabole, 271 antiresorptive, 38 formationssteigernde/antiresorptive und 138 Patientinnen keine Therapie. Die T-Werte an der Wirbelsäule wurden in **Tabelle 6** aufgelistet. Zunächst wurden die einzelnen Therapiestatus extrahiert und die Verteilung der Knochendichtemessungen betrachtet (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Verteilung aktueller Therapiestatus und Knochendichtemessung an der Wirbelsäule im Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung*; Prozentangaben spaltenweise

			Diagnose nach DXA-Messung			Gesamt
			normal	Osteopenie	Osteoporose	
aktueller Therapiesta- tus	Basistherapie	Anzahl	12	19	21	52
		% in DXA	20,3%	19,4%	12,1%	15,7%
	anabol	Anzahl	4	8	9	21
		% in DXA	6,8%	8,2%	5,2%	6,3%
	antiresorptiv	Anzahl	22	45	98	165
		% in DXA	37,3%	45,9%	56,3%	49,8%
	formationsstei- gernd/antiresorptiv	Anzahl	5	2	17	24
		% in DXA	8,5%	2,0%	9,8%	7,3%
	therapienaiv	Anzahl	16	24	29	69
		% in DXA	27,1%	24,5%	16,7%	20,8%
	Gesamt	Anzahl	59	98	174	331
		% gesamt	17,8%	29,6%	52,6%	100,0%

Es zeigte sich, dass bei den meisten DXA-Messungen Osteoporosen diagnostiziert wurden. Am häufigsten waren antiresorptive Therapiemaßnahmen vertreten (165 Messungen, 49,8%).

Zur beispielhaften Darstellung der T-Wert-Verteilung wurden alle therapienaiven Patientinnen bei Erstuntersuchung ausgewählt und ein Histogramm erstellt (**Abbildung 10**). Der errechnete Mittelwert aller T-Werte lag bei $-1,99$ bei 62 Patientinnen.

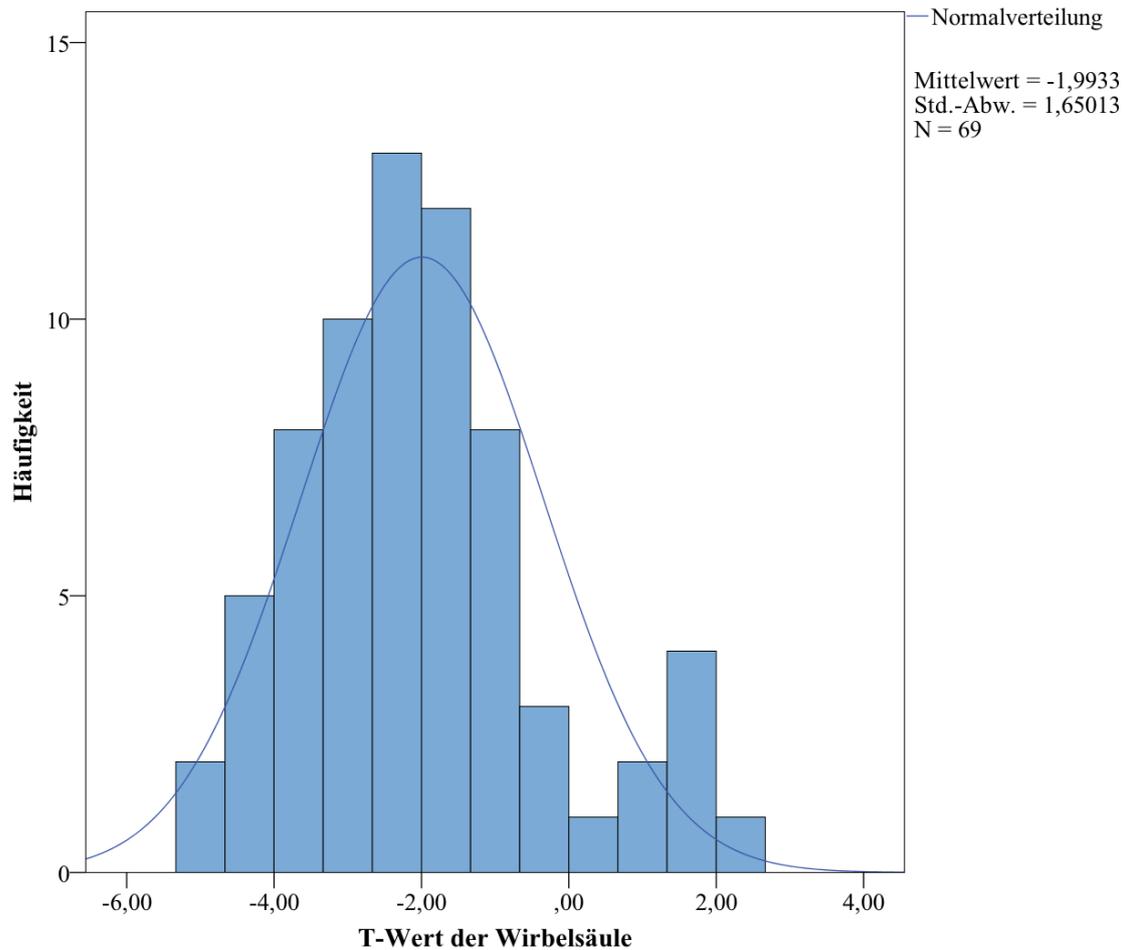


Abbildung 10: Verteilung T-Werte bei Basistherapie

3.3 Zusammenhänge im Datensatz *Erstuntersuchung*

Nach Auswahl aller Daten bei Erstuntersuchung wurden diese zunächst nach dem Geschlecht aufgeteilt. Es wurden Kreuztabellen erstellt, welche die Verteilung der Laborparameter (Ca, P_i , AP, PTH, 25(OH)-Vitamin D_3 und NTx) zu den verschiedenen Altersgruppen, T-Werten, Therapiestrategien sowie zu Niereninsuffizienz und Morbus Paget darstellen (**Tabelle 13** bis **Tabelle 16**). Die angegebenen Prozentwerte sind zeilenweise berechnet, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter, um Häufigkeiten zwi-

schen den verschiedenen Altersgruppen, T-Werten und Therapiestatus vergleichen zu können.

Aufgrund des hohen prozentualen Anteils weiblicher Patienten im Datensatz beschränkten sich die weiteren Untersuchungen auf das Kollektiv *Frauen bei Erstuntersuchung*.

Die Altersgruppe ≤ 21 Jahre wird in einem zusätzlichen Kapitel genauer betrachtet, da sich an dieser Gruppe möglicherweise Osteoporosen in ihrer Entwicklung darstellen lassen.

Ergebnisse

Tabelle 13: Auswertung des Datensatzes *Frauen bei Erstuntersuchung* (Teil 1); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter

	<i>Ca</i>			<i>P_i</i>			<i>AP</i>			<i>PTH</i>			<i>Vit D</i>			<i>NTx</i>		
	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑
Untersuchungszahl	4	497	76	2	568	4	17	429	131	33	396	83	76	186	52	344	136	50
	0,7	86,1	13,2	0,3	99,0	0,7	2,9	74,4	22,7	6,4	77,3	16,2	24,2	59,2	16,6	64,9	25,7	9,4
Alter ≤ 20	0	2	0	0	2	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	0	2
	0,0	100	0,0	0,0	100	0,0	0,0	0,0	100	0,0	100	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100
Alter 21-46	2	49	7	1	56	1	10	42	6	7	43	6	14	16	6	45	10	1
	3,4	84,5	12,1	1,7	96,5	1,7	17,2	72,4	10,3	12,5	76,8	10,7	38,9	44,4	16,7	80,4	17,9	1,8
Alter 47-54	0	49	12	0	61	0	1	48	12	4	44	7	10	22	6	36	12	5
	0,0	80,3	19,7	0,0	100	0,0	1,6	78,7	19,7	7,3	80,0	12,7	26,3	57,9	15,8	67,9	22,6	9,4
Alter ≥ 55	2	397	57	1	449	3	6	339	111	22	307	70	52	148	40	263	114	42
	0,4	87,1	12,5	0,2	99,1	0,7	1,3	74,3	24,3	5,5	76,9	17,5	21,7	61,7	16,7	62,8	27,2	10,0
T ≥ -1	0	55	4	0	59	0	2	43	14	2	39	8	6	20	0	36	7	7
	0,0	93,2	6,8	0,0	100	0,0	3,4	72,9	23,7	6,0	78,0	16,0	23,1	76,9	0,0	72,0	14,0	14,0
- 2,5 < T < -1	0	82	15	0	96	0	1	80	16	9	72	8	6	30	14	57	27	7
	0,0	84,5	15,5	0,0	100	0,0	1,0	82,5	16,5	10,1	80,9	9,0	12,0	60,0	28,0	62,6	29,7	7,7
T ≤ -2,5	1	144	28	0	173	0	1	128	44	11	128	18	18	62	23	107	47	12
	0,6	83,2	16,2	0,0	100	0,0	0,6	74,0	25,4	3,2	81,5	11,5	17,5	60,2	22,3	64,5	28,3	7,2

Ergebnisse

Tabelle 14: Auswertung des Datensatzes *Frauen bei Erstuntersuchung* (Teil 2); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter

	<i>Ca</i>			<i>P_i</i>			<i>AP</i>			<i>PTH</i>			<i>Vit D</i>			<i>NTx</i>		
	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑
Basistherapie	1	90	11	0	100	1	7	69	26	6	65	18	20	32	7	52	28	12
	1,0	88,2	10,8	0,0	99,0	1,0	6,9	67,6	25,5	6,7	73,0	20,2	33,9	54,2	11,9	56,5	30,4	13,0
anabol	0	27	5	0	32	0	0	20	12	4	18	2	1	8	1	6	13	5
	0,0	84,4	15,6	0,0	100	0,0	0,0	62,5	37,5	16,7	75,0	8,3	10,0	80,0	10,0	25,0	54,2	20,8
antiresorptiv	3	228	39	0	268	1	3	233	34	13	186	37	17	98	29	192	46	13
	1,1	84,4	14,4	0,0	99,6	0,4	1,1	86,3	12,6	5,5	78,8	15,7	11,8	68,1	20,1	76,5	18,3	5,2
formationssteigernd/antiresorptiv	0	36	2	0	38	0	1	19	18	2	32	4	7	9	5	23	13	2
	0,0	94,7	5,3	0,0	100	0,0	2,6	50,0	47,4	5,3	84,2	10,5	33,3	42,9	23,8	60,5	34,2	5,3
therapienaiv	0	116	19	2	130	2	6	88	41	8	95	22	31	39	10	71	36	18
	0,0	85,9	14,1	1,5	97,0	1,5	4,4	65,2	30,4	6,4	76,0	17,6	38,8	48,8	12,5	56,8	28,8	14,4
M. Paget	0	13	2	0	15	0	0	9	6	0	10	3	2	3	0	9	2	4
	0,0	86,7	13,3	0,0	100	0,0	0,0	60,0	40,0	0,0	76,9	23,1	40,0	60,0	0,0	60,0	13,3	26,7
Niereninsuffizienz	0	72	15	0	84	1	2	57	28	5	47	27	11	20	7	29	25	19
	0,0	82,8	17,2	0,0	98,8	1,2	2,3	65,5	32,2	6,3	59,5	34,2	28,9	52,6	18,4	39,7	34,2	26,0

Ergebnisse

Tabelle 15: Auswertung des Datensatzes *Männer bei Erstuntersuchung* (Teil 1); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter

	<i>Ca</i>			<i>P_i</i>			<i>AP</i>			<i>PTH</i>			<i>Vit D</i>			<i>NTx</i>		
	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑
Untersuchungsanzahl	0	173	20	0	189	1	20	149	23	11	140	20	37	67	12	7	152	16
	0	89,6	10,4	0	99,5	0,5	10,4	77,6	12,0	6,4	81,9	11,7	31,9	57,8	10,3	4,0	86,9	9,1
Alter ≤ 20	0	4	0	0	4	0	0	3	1	0	3	1	1	2	0	0	3	1
	0,0	100	0,0	0,0	100	0,0	0,0	75,0	25,0	0,0	75,0	25,0	33,3	66,7	0,0	0,0	75,0	25,0
Alter 21-46	0	34	7	0	40	1	5	33	3	4	29	4	13	14	3	2	34	2
	0,0	82,9	17,1	0,0	97,6	2,4	12,2	80,5	7,3	10,8	78,4	10,8	43,3	46,7	10,0	5,3	89,5	5,3
Alter 47-54	0	32	9	0	40	0	7	29	4	3	30	3	9	12	3	2	32	0
	0	78,0	22,0	0	100	0,0	17,5	72,5	10,0	8,3	83,3	8,3	37,5	50,0	12,5	5,9	94,1	0,0
Alter ≥ 55	0	103	4	0	105	0	8	84	15	4	78	12	14	39	6	3	83	13
	0,0	96,3	3,7	0,0	100	0,0	7,5	78,5	14,0	4,3	83,0	12,8	23,7	66,1	10,2	3,0	83,8	13,1
T ≥ -1	0	10	0	0	10	0	1	8	1	0	9	1	1	5	0	0	8	2
	0,0	100	0,0	0,0	100	0,0	10,0	80,0	10,0	0,0	90,0	10,0	16,7	83,3	0,0	0,0	80,0	20,0
- 2,5 < T < -1	0	30	2	0	32	0	4	23	5	0	28	3	9	10	2	2	28	2
	0	93,8	6,2	0	100	0	12,5	71,9	15,6	0,0	90,3	9,7	42,9	47,6	9,5	6,3	87,5	6,3
T ≤ -2,5	0	54	8	0	62	0	8	48	6	3	48	4	11	25	7	1	52	3
	0,0	87,1	12,9	0,0	100	0,0	12,9	77,4	9,7	5,5	87,3	7,3	25,6	58,1	16,3	1,8	92,9	5,3

Ergebnisse

Tabelle 16: Auswertung des Datensatzes *Männer bei Erstuntersuchung* (Teil 2); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter

	<i>Ca</i>			<i>P_i</i>			<i>AP</i>			<i>PTH</i>			<i>Vit D</i>			<i>NTx</i>		
	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑
Basistherapie	0	41	4	0	45	0	4	33	8	2	32	7	10	19	2	2	32	8
	0,0	91,1	8,9	0,0	100	0,0	8,9	73,3	17,8	4,9	78,0	17,1	32,3	61,3	6,5	4,8	76,2	19,0
anabol	0	11	2	0	13	0	0	11	2	1	7	2	4	4	1	0	8	3
	0,0	84,6	15,4	0,0	100	0,0	0,0	84,6	15,4	10,0	70,0	20,0	44,4	44,4	11,1	0,0	72,7	27,3
antiresorptiv	0	56	7	0	63	0	8	50	5	5	47	5	8	22	6	3	57	1
	0,0	88,9	11,1	0,0	100	0,0	12,7	79,4	7,9	8,8	82,5	8,8	22,2	61,1	16,7	4,9	93,4	1,6
formationssteigernd/antiresorptiv	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
therapienaiv	0	65	7	0	68	1	8	55	8	3	54	6	15	22	3	2	55	4
	0,0	90,3	9,7	0,0	98,6	1,4	11,3	77,5	11,3	4,8	85,7	9,5	37,5	55,0	7,5	3,3	90,2	6,6
M. Paget	0	11	2	0	13	0	1	7	5	1	10	1	2	4	0	1	6	5
	0,0	84,6	15,4	0,0	100	0,0	7,7	53,8	38,5	8,3	83,3	8,3	33,3	66,7	0,0	8,3	50,0	41,7
Niereninsuffizienz	0	11	3	0	13	1	3	10	1	1	4	6	3	2	2	0	8	4
	0,0	78,6	21,4	0,0	92,9	7,1	21,4	71,4	7,1	9,1	36,4	54,5	42,9	28,6	28,6	0,0	66,7	33,3

3.4 Vergleich zwischen pathologischen und normalen T-Werten und Laborparametern im Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung*

Um Laborparameter zwischen zwei Patientengruppen vergleichen zu können, wurde dem Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung* zunächst ein weiteres Auswahlkriterium hinzugefügt und alle therapienaiven Patientinnen extrahiert (n = 138; **Tabelle 8**). Anschließend wurde dieses Kollektiv unterteilt in Patientinnen mit pathologischen T-Werten ($T < -1$; n = 54) und normalen T-Werten ($T \geq -1$; n = 16). Bei 69 Patientinnen lagen keine Knochendichtemessungen vor. Eine detailliertere Aufschlüsselung findet sich in **Tabelle 17**.

Eines der auffälligsten Ergebnisse zeigte sich bei der 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentration. Bei normalen T-Werten lagen keine erhöhten Werte dieses Serumparameters vor. Bei osteopenischen Werten jedoch waren 22% (n = 2) der 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentration erhöht und keine verringert.

Weitere Abweichungen von den Referenzwerten fanden sich bei NTx-Werten. Am häufigsten (59,1% bis 69,2%) wurden verringerte Konzentrationen gemessen, sowohl bei normalen als auch bei pathologischen T-Werten. Erhöhte Ca-Konzentrationen wurden vorwiegend bei osteopenischen T-Werten (21,7%; n = 5) ermittelt. Verringerte Werte konnten nicht nachgewiesen werden. Ebenso konnten keine verringerten AP-Konzentrationen gemessen werden. Überwiegend lag die Konzentration dieses Serumparameters im Referenzbereich, jedoch zeigten sich 31,2% (n = 5) erhöhte AP-Werte bei normalen Knochendichtemesswerten. Prozentual ergaben sich bei Osteopenien die geringste Anzahl erhöhter AP-Konzentrationen (21,7%; n = 5). Am wohl hervorstechendsten waren die erhöhten PTH-Konzentrationen bei physiologischer Knochendichte. Hier lagen 26,7% (n = 4) der Messungen oberhalb des Referenzniveaus. Bei Osteopenien waren im Gegenzug 21,7% (n = 5) der PTH-Werte verringert und lediglich 4,3% (n = 1) erhöht. Die PTH-Konzentrationen der Osteoporosepatientinnen wurden bei 85,7% (n = 24) der Messungen im Referenzbereich und bei 10,7% (n = 3) darüber ermittelt.

Ergebnisse

Tabelle 17: Vergleich der Laborparameter bei pathologischen und normalen T-Werten der Wirbelsäule bei therapienaiven Frauen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

	<i>Ca</i>			<i>P_i</i>			<i>AP</i>			<i>PTH</i>			<i>Vit D</i>			<i>NTx</i>		
	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑	↓	∅	↑
Untersuchungsanzahl	0	55	12	0	67	0	0	49	18	6	52	8	10	22	8	40	18	6
	0,0	82,1	17,9	0,0	100	0,0	0,0	73,1	26,9	9,1	78,8	12,1	25,0	45,0	20,0	62,5	28,1	9,4
$T \geq -1$	0	14	2	0	16	0	0	11	5	0	11	4	5	6	0	9	3	1
	0,0	87,5	12,5	0,0	100	0,0	0,0	68,8	31,2	0,0	73,3	26,7	45,5	54,5	0,0	69,2	23,1	7,7
$-2,5 < T < -1$	0	18	5	0	23	0	0	18	5	5	17	1	0	7	2	13	7	2
	0,0	78,3	21,7	0,0	100	0,0	0,0	78,3	21,7	21,7	73,9	4,3	0,0	77,8	22,2	59,1	31,8	9,1
$T \leq -2,5$	0	23	5	0	28	0	0	20	8	1	24	3	5	9	6	18	8	3
	0,0	82,1	17,9	0,0	100	0,0	0,0	71,4	28,6	3,6	85,7	10,7	25,0	45,0	30,0	62,1	27,6	10,3

3.5 Zusammenhänge zwischen Laborparametern im Datensatz Frauen bei Erstuntersuchung

Zunächst wurden die einzelnen metrischen Laborparameter auf Signifikanz getestet und die jeweiligen Korrelationskoeffizienten r nach Pearson berechnet (**Tabelle 18**). In diesem Patientenkollektiv stellten sich signifikante Zusammenhänge ($p < 0,05$) mit positiver Korrelation nach Pearson zwischen Ca und P_i ($p = 0,035$; $r = 0,088$), Ca und 25(OH)-Vitamin D₃ ($p = 0,013$; $r = 0,140$) sowie zwischen P_i und NTx ($p = 0,001$; $r = 0,140$), AP und PTH ($p = 0,000$; $r = 0,185$), AP und NTx ($p = 0,000$; $r = 0,593$), PTH und NTx ($p = 0,001$; $r = 0,145$) dar. Signifikanzen mit negativen Korrelationen fanden sich zwischen AP und 25(OH)-Vitamin D₃ ($p = 0,026$; $r = -0,126$).

Des Weiteren wurden die Zusammenhänge zwischen den Laborparametern und den Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule und an der Hüfte untersucht. Hierbei zeigten sich signifikante Zusammenhänge zwischen dem T-Wert der Wirbelsäule und Ca ($p = 0,034$; $r = -0,117$) sowie zwischen dem T-Wert der Hüfte und 25(OH)-Vitamin D₃ ($p = 0,008$; $r = -0,222$).

Tabelle 18: p-, r-Werte der metrischen Variablen der Laborparameter und DXA-Messungen bei Frauen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung; signifikante Werte sind fettgedruckt; n = Untersuchungsanzahl

		Ca	P_i	AP	PTH	Vit D	NTx	TLWS	THüfte
Ca	p		0,035	0,297	0,416	0,013	0,256	0,034	0,244
	r	1	0,088	-0,043	-0,036	0,140	-0,050	-0,117	-0,072
	n	577	574	577	509	313	527	329	263
P_i	p	0,035		0,914	0,177	0,983	0,001	0,751	0,334
	r	0,088	1	-0,005	-0,060	0,001	0,140	-0,018	-0,060
	n	574	574	574	508	313	526	328	262
AP	p	0,297	0,914		0,000	0,026	0,000	0,506	0,859
	r	-0,043	-0,005	1	0,185	-0,126	0,593	-0,037	-0,011
	n	577	574	577	509	313	527	329	263
PTH	p	0,416	0,177	0,000		0,322	0,001	0,626	0,561

Ergebnisse

	r	-0,036	-0,060	0,185	1	-0,057	0,145	0,028	-0,038
	n	509	508	509	512	301	495	296	240
Vit D	p	0,013	0,983	0,026	0,322		0,091	0,058	0,008
	r	0140	0,001	-0,126	-0,057	1	-0,097	-0,142	-0,222
	n	313	313	313	301	314	302	179	141
NTx	p	0,256	0,001	0,000	0,001	0,091		0,193	0,322
	r	-0,050	0,140	0,593	0,145	-0,097	1	0,075	0,064
	n	527	526	527	495	302	530	307	241
TLWS	p	0,034	0,751	0,506	0,626	0,058	0,193		0,000
	r	-0,117	-0,018	-0,037	0,028	-0,142	-0,075	1	0,582
	n	329	328	329	296	179	307	331	215
THüfte	p	0,244	0,334	0,859	0,561	0,008	0,322	0,000	
	r	-0,072	-0,060	-0,011	-0,038	-0,222	0,064	0,582	1
	n	263	262	263	240	141	241	215	264

3.5.1 Erhöhte Kalziumkonzentration

Erhöhte Ca-Werte fanden sich in den Altersgruppen zwischen dem 21. Lebensjahr bis zur Gruppe der über 54-Jährigen. Prozentual am häufigsten gemessen wurden sie in der Altersgruppe 47-54 Jahre mit 19,7% (n = 12). Innerhalb der anderen Altersgruppen wurden erhöhte Werte bei 12,1% (n = 7) (21-46 Jahre) und 12,5% (n = 57) (über 54 Jahre) ermittelt (**Tabelle 13**).

Extrahiert man aus dem vorliegenden Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung* alle erhöhten Ca-Konzentrationen im Blutserum (n = 76), ist zu erkennen, dass bei Frauen über 54 Jahre (n = 52) häufiger erhöhte PTH-Werte (10; 19,2%) gemessen wurden als verringerte Konzentrationen (7; 13,5%). Dies konnte in den anderen Altersgruppen nicht bestätigt werden.

Bemerkenswert war die Verteilung der AP-Konzentrationen (n = 57), wovon 21,1% (n = 12) oberhalb und lediglich 1,8% (n = 1) unter dem Referenzwert lagen. Deutliche Ergebnisse lieferte zudem die Auswertung der NTx-Konzentrationen (n = 72). 68,1% (n

= 49) aller NTx-Werte waren verringert mit der Tatsache, dass bei zunehmendem Alter die Anzahl erhöhter NTx-Konzentrationen stieg (21-46-Jährige: n = 0; 0,0%; 47 bis 54-Jährige: n = 1; 8,3%; über 54-Jährige: n = 6; 11,3%).

3.5.2 Verringerte Kalziumkonzentration

Verringerte Ca-Konzentrationen wurden lediglich bei zwei (3,4%) der 21- bis 46-Jährigen sowie bei zwei (0,4%) der über 54-Jährigen Frauen ermittelt.

Im vorliegenden Datensatz wurde ein erniedrigter Ca-Wert bei gleichzeitig erhöhter PTH-Konzentration gemessen. Eine Niereninsuffizienz konnte nicht nachgewiesen werden, untypischerweise wurden jedoch erhöhte AP- und NTx-Konzentrationen bei gleichzeitiger antiresorptiver Therapie gemessen. Eine Knochendichtemessung lag nicht vor. Eine detailliertere Analyse ergab schließlich, dass die 80-Jährige Patientin zehn Wirbelkörperfrakturen sowie eine periphere Fraktur erlitten hat. Die gemessene erhöhte Konzentration der NTx-Werte zeigt trotz antiresorptiver Therapie verstärkte Knochenresorption an.

3.5.3 Erhöhte und verringerte Phosphatkonzentration

Im untersuchten Datensatz zeigten sich von insgesamt 576 gemessenen Phosphatwerten lediglich vier Konzentrationen über und zwei unter dem Referenzwert. Nur eine Patientin mit erhöhtem Phosphatwert war zudem niereninsuffizient. Aufgrund der geringen Datenmenge erfolgten in dieser Arbeit hierzu keine weiteren Analysen.

3.5.4 Erhöhte alkalische Phosphatasekonzentration

Im verwendeten Datensatz wiesen 131 (22,7%) Patientinnen erhöhte AP-Konzentrationen auf (**Tabelle 13**). Davon waren bei 74 Patientinnen Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule vorhanden, wovon wiederum 16 Osteopenien und 44 Osteoporosen anhand des T-Wertes diagnostiziert werden konnten. Bei 40 Patientinnen lagen zum Untersuchungszeitpunkt eine oder mehrere Frakturen an peripheren Knochen

und bei 50 Patientinnen eine oder mehrere Wirbelkörperfrakturen vor. Physiologische Knochendichtewerte (gemessen an der Wirbelsäule) zeigten sich bei sieben Patientinnen mit peripheren Frakturen. Alle Patientinnen dieses Kollektivs mit Wirbelkörperfrakturen hatten pathologische Knochendichtewerte (gemessen an der Hüfte).

Zur Darstellung der Beziehung zwischen Frakturen und AP-Konzentrationen wurde eine Kreuztabelle erstellt in welcher 356 Patientinnen mit und 221 Patientinnen ohne Frakturen auftraten. Es zeigte sich, dass bei verringerten AP-Werten weniger Frakturen auftraten (6,8% ohne Frakturen und 12,4% mit Frakturen).

Bei 27 Patientinnen mit isoliert erhöhten AP-Konzentrationen (25(OH)-Vitamin D₃- und PTH-Konzentration im Referenzbereich) wurden zudem vier erhöhte Ca-Konzentrationen, vier erhöhte sowie zehn verringerte NTx-Werte gemessen.

3.5.5 Verringerte alkalische Phosphatasekonzentration

In dieser Arbeit lagen insgesamt 769 gültige AP-Messungen bei Erstuntersuchungen vor. Diese unterteilten sich in 192 (100%) Messungen für Männer, wovon 20 (10,4%) verringert waren. Bei den Frauen lagen 577 (100%) gültige Messungen mit 17 (2,9%) erniedrigten AP-Werten vor (**Tabelle 13** und **Tabelle 15**).

3.5.6 Erhöhte Parathormonkonzentration

Die Hauptfunktion des PTH ist die Korrektur verringerter Ca-Werte im Serum.

Im Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung* wurden 83 (16,2%) erhöhte PTH-Konzentrationen gemessen (**Tabelle 13**). Zusätzlich zeigten sich elf (13,3%) erhöhte und ein (1,2%) verringerter Ca-Wert/e in Verbindung mit erhöhter PTH-Konzentration. Die Phosphatkonzentrationen lagen bei allen Messungen im Referenzbereich. Zudem ergaben sich keine erhöhten 25(OH)-Vitamin D₃-Werte in diesem Kollektiv.

3.5.7 Verringerte Parathormonkonzentration

Hypoparathyreoidismus ist bedingt durch eine Unterfunktion der Epithelkörperchen der Nebenschilddrüsen. Im vorliegenden Datensatz wurden bei 33 (6,4%) Patientinnen verringerte PTH-Konzentrationen gemessen (**Tabelle 13**). Zusätzlich ergaben sich bei elf (33,3%) Patientinnen erhöhte Ca-Werte und zwei verringerte 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen.

3.5.8 Erhöhte und verringerte 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentration

Im Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung* lagen 314 25(OH)-Vitamin D₃-Messungen vor wovon 24,2% (n = 76) Werte waren verringert, 59,2% (n = 186) normal und 16,6% (n = 52) erhöht waren. Für Patienten mit Osteoporose waren, wie in **Tabelle 13** und **Tabelle 14** ersichtlich, 17,5% (n = 18) der 25(OH)-Vitamin D₃-Messungen verringert, 60,2% (n = 62) normal und 22,3% (n = 23) erhöht.

Die meisten Patientinnen mit verringerten 25(OH)-Vitamin D₃-Werten erhielten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung keine Therapie (n = 31; 38,8%; **Tabelle 8**). Für Patientinnen mit pathologischen T-Werten ($T < -1$; n = 153) existierten 24 verringerte und 37 erhöhte 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen. 92 Konzentrationen befanden sich innerhalb des Referenzbereichs (**Tabelle 13**).

3.5.9 Erhöhte und verringerte NTx-Konzentration

Der Knochenresorptionsmarker NTx wurde in dieser Arbeit bei 530 Frauen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung gemessen. Die Verteilung der Werte zeigte, dass 64,9% (n = 344) verringerte Konzentrationen, 25,7% (n = 136) normale und 9,4% (n = 50) erhöhte Konzentrationen vorlagen. Eine ähnliche Verteilung der Werte zeigte sich bei Extraktion aller Frauen bei Erstuntersuchung mit diagnostizierten osteopenischen/osteoporotischen T-Werten. (**Tabelle 13**)

Zur Untersuchung weiterer Ursachen für erhöhte NTx-Konzentrationen wurden aus dem Datensatz *Frauen bei Erstuntersuchung* alle erhöhten PTH-Messergebnissen extrahiert und das Kollektiv analysiert. Es wurden 79 (100%) NTx-Werte ermittelt, wovon 53,0%

(n = 44) verringert, 26,5% (n = 22) normal und 15,7% (n = 13) erhöht waren. Patientinnen, welche erhöhte NTx- und erhöhte PTH-Konzentrationen aufweisen, sollten auf einen Hyperparathyreoidismus hin untersucht werden. Schränkt man die Patientenauswahl zusätzlich auf erhöhte NTx-Werte ein, sind bei Messungen der AP-Konzentrationen neun (69,2%) Werte erhöht wobei bemerkenswert ist, dass zwölf (92,3%) der ausgewählten Patientinnen eine GFR < 60ml/min aufwiesen und somit als niereninsuffizient eingestuft wurden. Bei diesen Patientinnen besteht ein Verdacht auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT).

3.6 Datenanalyse der Patientengruppe unter 21 Jahren bei Erstuntersuchung

Trotz der überwiegenden Mehrheit der PatientInnen in den Altersgruppen über 21 Jahren, wurden beispielhaft für die Verwendung der Datenbank weitere Untersuchungen an PatientInnen unter 21 Jahren vorgenommen, um Kennzeichen dieser PatientInnen mit Verdacht auf juvenile Osteoporose darzustellen. Innerhalb des kompletten Datensatzes lagen lediglich vier männliche und zwei weibliche Personen dieser Altersgruppe vor. Vier waren therapienaiv und zwei erhielten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung eine Basistherapie. Es wurde weder eine Niereninsuffizienz noch ein Morbus Paget diagnostiziert. Insgesamt lag in diesem Kollektiv eine Knochendichtemessung im physiologischen und eine im osteopenischen Bereich vor. Die Ca- und P_i-Werte waren bei allen PatientInnen innerhalb des Referenzbereichs. Es wurde ein erhöhter PTH- und ein verringertes 25(OH)-Vitamin D₃-Wert gemessen. Die geschlechtsspezifischen AP-Werte waren bei einem Jungen erhöht, die NTX-Werte ebenso. Die AP- und NTX-Werte waren bei den beiden untersuchten Patientinnen erhöht.

Ergebnisse

Tabelle 19: Laborparamterverteilung bei PatientInnen unter 21 Jahren bei Erstuntersuchung; prozentuale Verteilung innerhalb des Geschlechts

		Ca	P _i	AP		PTH	Vit D	NTx	
				♂	♀			♂	♀
↓	Anzahl	0	0	0	0	0	1	0	0
	%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	33,3%	0,0%	0,0%
∅	Anzahl	6	6	3	0	5	2	3	0
	%	100,0%	100,0%	75,0%	0,0%	83,3%	66,7%	75,0%	0,0%
↑	Anzahl	0	0	1	2	1	0	1	2
	%	0,0%	0,0%	25,0%	100,0%	16,7%	0,0%	25,0%	100,0%
Gesamt	Anzahl	6	6	4	2	6	3	4	2
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

4 Diskussion

Ohne radiologische Verfahren ist die Diagnose der Osteoporose sowie die Kontrolle von Therapieverläufen/-erfolgen bis heute nicht sicher möglich. Als sicherstes Standard-Diagnoseverfahren zählt nach wie vor die 1987 eingeführte DXA-Messung, welche auch heute noch, wie schon vor über 25 Jahren, Aussagen über aktuelle Knochendichtewerte liefert, Frakturrisiken vorhersagt und Therapieverläufe überwacht (Blake & Fogelman, 2007). Es ist allerdings anhand dieser röntgenunterstützten Untersuchung nicht möglich Vorhersagen über beginnende ossäre Erkrankungen schon auf molekularer Ebene zu machen und somit vor symptomatischem Krankheitsbeginn zu therapieren, zu überwachen und Therapieversager zu erkennen. Daher ist es wichtig Methoden zu entwickeln, welche handfeste präosteoporotische Risiken bzw. knöcherne Erkrankungen auf molekularer Ebene diagnostizierbar machen sowie eine strahlungsfreie Diagnostik am Patienten ermöglichen. Im Blutserum gelöste Proteine, sog. Knochenformationsmarker und Knochenresorptionsmarker, könnten diese Anforderungen erfüllen. Hierfür müssen jedoch standardisierte Verfahren entwickelt werden. Zudem sollten vor Beginn der Analyse der Knochenmarker die Determinanten, welche die Knochenmarkerkonzentrationen beeinflussen, diagnostiziert werden. Hierzu zählen u.a. Alter, Geschlecht, tages-/saisonale Schwankungen, Menstruationszyklus, Ernährung, körperliche Aktivitäten sowie diverse andere Erkrankungen. Zur Diagnostik der Erkrankungen, welche wiederum den Knochenstoffwechsel beeinflussen können zudem Knochenmarker hilfreich sein. Folgende Krankheiten sind charakteristisch für erhöhten Knochenumsatz: primärer Hyperparathyroidismus, Morbus Paget und Knochenmetastasen. Ebenso sollten den Knochenumsatz beeinflussende Medikationen berücksichtigt werden. Hierzu zählen u.a. orale/inhalierte Kortikosteroide, Aromatase Inhibitoren, Antiepileptika, Heparin und Vitamin K-Antagonisten (Szulc & Delmas, 2008). Diese eher indirekte Methode zur Bestimmung des aktuellen Knochenmetabolismus/-katabolismus wird durch sehr viel mehr Faktoren beeinflusst als die direkte Messung der Knochendichte und gestaltet sich dadurch sehr viel komplexer.

4.1 Bewertung der Methodik

Das Patientenkollektiv dieser Arbeit beinhaltet insgesamt 775 Personen, die im Rahmen einer möglichen ossären Erkrankung im König-Ludwig Haus der Universität Würzburg im Zeitraum zwischen Januar 2009 und Dezember 2011 untersucht/therapiert wurden. 568 (73,3%) der untersuchten Personen waren zwischen 55 und 100 Jahre alt. Auffällig bei dem Patientenkollektiv war die große Anzahl weiblicher Personen ($n = 581$; 75,0%). Männer waren deutlich geringer repräsentiert ($n = 194$; 25,0%). Innerhalb des gesamten Kollektivs wurden 237 PatientInnen (54,4%) mit Osteoporose ($T \leq -2,5$), 130 PatientInnen (29,8%) mit Osteopenien ($-2,5 < T < -1$) und 69 PatientInnen (15,8%) mit normalen ($T \geq -1$) T-Werten diagnostiziert. Die Prävalenz für das Auftreten einer Osteoporose liegt nach Definition der WHO bei postmenopausalen Frauen im Alter von 55 Jahren bei 7,0%. Bis zum 80. Lebensjahr steigt das Risiko auf 19% an (National Institutes of Health, 2000). Für Männer liegen keine aussagekräftigen Untersuchungen vor. Zudem haben Frauen ein zweifach höheres Risiko für das Auftreten von Frakturen als Männer bei gleichem Alter und T-Score (Dachverband Osteologie e. V., 2009a). In dieser Arbeit zeigte sich, dass die Frakturhäufigkeit von Wirbelkörperfrakturen bei Frauen höher ist als bei Männern. Dennoch kann das Kollektiv dieser Arbeit nicht stellvertretend für die gesamte Bevölkerung stehen, aufgrund des im Vergleich zu anderen Studien deutlich höheren Auftretens osteoporotischer Erkrankungen. Somit ist das Kollektiv dieser Arbeit ein Kollektiv, welches größtenteils tatsächlich erkrankte Personen untersucht. Dies ist insofern sinnvoll, da ein Vergleich zwischen der (erniedrigten) Knochendichtemessung mittels DXA und den Serumwerten des jeweiligen Patienten gezogen werden soll. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Auswertungen keine personenbezogenen Veränderungen und Vergleiche zulassen, da hierfür mehrere exakt gleiche Untersuchungen nötig gewesen wären. Vielmehr soll diese Arbeit eine Übersicht über Zusammenhänge geben, mithilfe derer Veränderungen zwischen verschiedenen Parametern (Serumwerten, Knochendichten) erkennbar sind. Es muss erwähnt werden, dass aufgrund der hohen Sensitivität der Tests diese immer korrekt durchgeführt werden müssen. Demnach müssen entsprechende Parameter, welche die jeweiligen Tests beeinflussen, wie beispielsweise Tagesrhythmus, Nahrungsaufnahme, Probeninstabilität berücksichtigt werden (Jakob, 2007). Dies ist am Besten durch standardisierte

Testverfahren zu bewerkstelligen, um statistische Fehler zu minimieren und um einzelne Studien auch (inter-)national miteinander vergleichen zu können.

4.2 Bewertung allgemeiner Zusammenhänge

Wie schon von Riggs et al. (1981) nachgewiesen und in zahlreichen weiteren Studien belegt, zeigten sich auch in dieser Arbeit signifikante Zusammenhänge (Wirbelsäule: $p = 0,010$; $r = -0,149$; Hüfte: $p = 0,000$; $r = -0,277$) zwischen Alter und den T-Werten der Knochendichtemessungen (**Abbildung 7** und **Abbildung 8**). Ebenso konnten zwischen den T-Werten der Wirbelsäule und den T-Werten der Hüfte signifikante Zusammenhänge errechnet werden ($p = 0,000$; $r = 0,582$; **Abbildung 9**). Dies zeigt, dass das verwendete Kollektiv bezüglich der T-Werte und dem Alter sowie zwischen den T-Werten der Wirbelsäule und der Hüfte als repräsentativ angesehen werden kann. Wie in der Meta-Analyse von Marshall et al. (1996) zusammenfassend dargestellt, können mithilfe der Knochenmineraldichte Frakturrisiken vorhergesagt werden. Smith et al. (1975) zeigten, dass die Frakturanzahl/-risiko mit zunehmendem Alter und abnehmender Knochenmineraldichte steigt (Dachverband Osteologie e. V., 2009a). Dies konnte auch in dieser Arbeit bestätigt werden (**Abbildung 5**).

4.2.1 Bewertung der Altersverteilung

Die meisten PatientInnen befanden sich in der Altersgruppe der über 54-Jährigen. Wenige PatientInnen sind unter 21 Jahre alt (Kapitel 3.6). Die Altersverteilung in dieser Arbeit ist demnach nicht repräsentativ für die durchschnittliche Altersverteilung der Bevölkerung. Da mit zunehmendem Alter die Knochendichte abnimmt ist die Inzidenz für Osteoporosen/Osteopenien höher als in der durchschnittlichen Bevölkerung. Für weiterführende Untersuchungen wäre sinnvoll gerade bei sehr sensiblen Markern wie der Knochenumsatzrate altersassoziierte Normwerte zu bestimmen.

4.2.2 Bewertung der T-Werte und der Frakturen

Die vermehrt auftretenden Frakturen bei pathologischen T-Werten erscheinen plausibel, da nachweislich verringerte KMD zu erhöhter Knochenbrüchigkeit führt (Dachverband Osteologie e. V., 2009a). Überraschenderweise lagen bei osteopenischen Werten (gemessen an der Hüfte) mehr Wirbelkörperfrakturen vor als bei Osteoporosen (**Abbildung 4**). Möglicherweise ist dies darauf zurückzuführen, dass Wirbelkörperfrakturen schneller Anlass für eine Knochendichtemessung gaben und somit frühzeitiger verringerte Knochendichtewerte diagnostiziert werden konnten. Die Abnahme der Frakturen bei Osteoporosen im Vergleich zu Osteopenien lässt sich auch mit osteoporose-spezifischer Therapie erklären, welche deutlich häufiger bei Osteoporosen als bei Osteopenien verabreicht wird (**Abbildung 6**). Andererseits zeigt sich hier, dass Frakturen eben auch bereits bei Osteopenien auftreten. Dies verdeutlicht, dass die Erstellung von Leitlinien in Bezug zu klinischen Risikofaktoren von großer Bedeutung ist. Nebenbei wurde belegt, dass selbst in dieser Spezialsprechstunde die Wirtschaftlichkeit bei der Verabreichung teurer, osteoporotischer Medikation gegeben ist. **Tabelle 9** zeigt, dass lediglich eine geringe Änderung der Therapiestrategien gegeben hat. Teure formationssteigernde/antiresorptive Medikationen wurden sogar prozentual weniger verabreicht.

4.3 Bewertung des Vergleichs von T-Werten und Laborparametern therapienaiver PatientInnen

Wie in **Tabelle 17** dargestellt wurden therapienaive Patientengruppen miteinander verglichen, um zu verdeutlichen wie sich Laborparameter bei unterschiedlichen T-Werten darstellen. Zudem war die Intention dieses Vergleichs eine schnelle Übersicht zu verschaffen, um zu verdeutlichen welche Laborparameter durch Osteoporose/Osteopenie bzw. normale T-Werte am häufigsten pathologische Abweichungen erfahren. Deutliche Abweichungen zeigten sich bei der Anzahl verringerter bzw. erhöhter 25(OH)-Vitamin D₃-Werte. Dies lässt sich möglicherweise mit der Gabe einer Basismedikation bei pathologischen Knochendichtewerten erklären, welche in dem vorhandenen Datensatz nicht erfasst wurde, wodurch es zu einem Anstieg der 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentration kommt.

Ein weiterer deutlicher Unterschied zwischen normalen und pathologischen T-Werten zeigte sich bei den PTH-Konzentrationen. Hier könnte die Ursachen eine Schädigung oder der Verlust der PTH-produzierenden Epithelkörperchen sein. Im weiteren Krankheitsverlauf kann dies jedoch zu einem Absinken des T-Wertes führen.

4.4 Bewertung der Zusammenhänge zwischen Serumparametern

Als Grundlage zur Beurteilung der Verwendbarkeit von Standardlaborparametern innerhalb des Kollektivs wurden die (signifikanten) Zusammenhänge und Korrelationen zwischen den einzelnen gemessenen Serumwerten überprüft. Zudem sollte damit gezeigt werden, dass es sich um einen soliden, repräsentativen Datensatz handelt, welcher für weitere Analysen verwendet werden kann.

Ähnlich der Studie von Sahota et al. (1999) zeigte sich auch in dieser Arbeit (Kapitel 3.5) ein signifikanter Zusammenhang ($p < 0,05$) zwischen AP und 25(OH)-Vitamin D₃. Eine weitere Übereinstimmung fand sich bei dem nicht signifikanten Zusammenhang zwischen 25(OH)-Vitamin D₃ und NTx (Scharla, 2006).

4.4.1 Bewertung erhöhter Kalziumkonzentration

Die häufigste Ursache für hohe Ca-Konzentrationen im Serum ist der pHPT. Aber auch maligne Erkrankungen, Hyperthyreose und Sarkoidose führen zu einem Anstieg des Ca-Wertes (Carroll & Schade, 2003, Blind et al., 1990). Die in Kapitel 3.5.1 dargestellten erhöhten Ca-Konzentrationen lassen demnach auf eine endokrin verursachte Erhöhung der Ca-Konzentration (pHPT) schließen. Persistierend erhöhte PTH-Konzentrationen wirken katabol auf den Knochen, wodurch es zur Demineralisierung kommt. Dauerhaft erhöhte Demineralisierungsraten führen zu pathologisch verringerter Knochendichte (Thomas, 2012). Die nachgewiesenen erhöhten Konzentrationen der Knochenresorptionsmarker NTx und AP erklären die Konstellation der Laborparameter innerhalb des gewählten Kollektivs.

Neben erhöhten PTH-Werten innerhalb des o.g. Kollektivs wurden auch normale bis verringerte PTH-Konzentrationen gemessen. Bei erhöhten Ca-Werten mit normalen bis

niedrigen PTH-Konzentrationen sollten Tumorerkrankungen (u.a. Mamma-, Bronchial-, Pankreas-, Ovarialkarzinom, Multiples Myelom) in Betracht gezogen werden. 20%-30% der Tumorpatienten entwickeln im Krankheitsverlauf eine Hyperkalziämie. Das u.a. von Tumorzellen in großen Mengen produzierte Parathormon-related Peptide (PTHrP) verursacht aufgrund struktureller Ähnlichkeit zu PTH eine identische Wirkung am Knochen. Hohe PTHrP-Werte verursachen eine Senkung der PTH-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen (Stewart, 2005). In der Niere senkt PTH u.a. die Phosphatrückresorption, wodurch sich die negative Korrelation zwischen PTH und P_i (**Tabelle 18**) erklären lässt (Thomas, 2012).

Erhöhter Ca-Wert und normale/verringerte PTH-Konzentration sowie erhöhte Konzentration der Knochenresorptionsmarker AP und NTx bei osteoporotischem T-Wert kann auf eine Tumورhyperkalziämie hinweisen. Bei Tumورverdacht sollte die Bestimmung des PTHrP erfolgen und der Tumor mittels Knochenszintigraphie lokalisiert werden.

4.4.2 Bewertung verringerter Kalziumkonzentration

Das Patientenkollektiv *Frauen bei Erstuntersuchung* mit verringerten Ca-Werten war sehr klein und wenig repräsentativ. Dennoch wurden hier beispielhaft mittels verschiedener Auswahlkriterien mögliche Ursachen für die vorhandenen Laborkonstellationen dargestellt.

Niedrige Ca-Konzentrationen können endokrin, enteral, renal, medikamentös oder chirurgisch induziert sein (Dörner & Deufel, 2013). Eine der häufigsten Ursachen ist der erworbene Hypoparathyreoidismus infolge von Schilddrüsen- und Nebenschilddrüsenoperationen oder Neck Dissections. Durch den Verlust der PTH-produzierenden Epithelkörperchen kommt es zu verringerter Aktivierung der PTH-Rezeptoren auf Osteoblasten, wodurch die Anzahl differenzierter Osteoklasten sinkt. Folglich sinken die Knochenresorption und damit die Ca-Freisetzung aus dem Knochen.

Erniedrigte Ca-Konzentration bei erhöhtem PTH-Wert ist ein typisches Anzeichen für einen sHPT. Dieser führt über die verstärkte Aktivierung des osteoblastären PTH-Rezeptors zu erhöhter Knochenresorption mit Ca-Freisetzung und folglich zu einem Anstieg der Ca-Konzentration im Serum (Raggatt & Partridge, 2010). Dauerhaft hoher Knochenabbau führt zu reduzierter Knochendichte bis zur sekundären Osteoporose.

Die für eine antiresorptive Therapie untypisch hohe AP- und NTx-Konzentration deutet auf einen erhöhten Knochenumbau/-abbau hin. Der frakturbedingte erhöhte Knochenumsatz verursacht im Blut eine Erhöhung des AP-Wertes. Die Messung der NTx-Konzentration kann zur Überprüfung des Therapieerfolges dienen, wobei bei dieser Patientin die begonnene antiresorptive Therapie noch nicht den gewünschten Effekt zeigt. Eine Knochendichtemessung zur Bestätigung einer Osteoporose lag nicht vor. Vermutlich bestand ein schwerer sHPT, der trotz antiresorptiver Therapie zu verstärkter Knochenresorption führte. Möglich wäre zudem eine schlechte Compliance der Patientin während der Therapie.

4.4.3 Bewertung verringerter Parathormonkonzentration

Eine erniedrigte PTH-Konzentration kann beispielsweise durch Schädigung oder Verlust der PTH-produzierenden Epithelkörperchen verursacht werden. Folglich kommt es zu verminderter Aktivierung der PTH-Rezeptoren auf Osteoblasten sowie zu verringerter Mobilisation von Kalzium aus dem Knochen. Dies spiegelt sich in den gemessenen Laborwerten wider. 33,3% der Patienten mit verringerten PTH-Werten wiesen zeitgleich erhöhte Ca-Werte auf. Verringerter PTH-Wert und gleichzeitig erhöhte Ca-Konzentration lassen auf eine intakte Feedback-Regulation schließen.

4.4.4 Bewertung von Phosphat als Diagnoseparameter

Die geringe Inzidenz für Hypophosphatämien in der Bevölkerung spiegelt sich im Patientenkollektiv wider. Es zeigten sich sogar geringere prozentuale Anteile als im Bevölkerungsdurchschnitt. Dies kann an Basistherapiemaßnahmen innerhalb des Kollektivs dieser Arbeit liegen, da eine Vitamin D-Substitution zu einem Anstieg der P_i -Konzentration führt.

Die geringe Anzahl der abweichenden P_i -Werte zeigt, dass Phosphat ein träger Parameter ist. Eine der häufigsten Ursachen erhöhter P_i -Konzentration ist die chronische Niereninsuffizienz (Hruska & Mathew, 2011), welche hier jedoch nicht nachgewiesen werden konnte. Daher sollten Erkrankungen wie Hypoparathyreoidismus, Akromegalie und die Tumor-induzierte Osteomalazie (TIO) abgeklärt werden. Der signifikante Zusam-

menhang zwischen P_i und NTx ist überraschend und zeigt, dass Phosphat innerhalb des Normbereiches vielleicht das Potential aufweist, bestimmte Situationen zu charakterisieren. Allerdings ist die Regulation verschiedener Zustände sehr komplex. Ein niedriger P_i -Wert bei erhöhter NTx-Konzentration könnte auf einen sHPT hinweisen, bei welchem der erhöhte Knochenumsatz durch NTx und die phosphaturische Wirkung von PTH durch niedrige P_i -Spiegel reflektiert werden. Jegliche Form der Niereninsuffizienz würde jedoch durch den beginnenden Phosphatstau die Korrelation wieder stören und müsste daher genauer betrachtet werden.

4.4.5 Bewertung verringerter alkalischer Phosphatasekonzentration

Die Tatsache, dass in dieser Arbeit überdurchschnittlich viele Patienten verringerte AP-Werte aufwiesen, ist möglicherweise auch darauf zurückzuführen, dass Würzburg in Europa das größte Zentrum für die Behandlung von Hypophosphatasien ist. Die Prävalenz für eine schwere Hypophosphatasie liegt in der europäischen Bevölkerung bei 1/300.000 und für die milde Form bei 1/6370 (Mornet et al., 2011). Jedoch muss beachtet werden, dass z.B. auch eine Schilddrüsenunterfunktion die AP-Konzentration senken kann.

4.4.6 Bewertung erhöhter alkalischer Phosphatasekonzentration

Erhöhte AP-Werte finden sich bei HPT (primär, sekundär), Vitamin D-Mangel (Rachitis, Osteomalazie) und bei Morbus Paget. Die höchsten Abweichungen vom Referenzwert finden sich bei Morbus Paget und dem Osteosarkom (über 5000 U/l). Hier ist die Messung der BAP-Konzentration einer der wichtigsten diagnostischen Marker (Dörner & Deufel, 2013). Es ist allerdings zu berücksichtigen, dass es sich in dieser Arbeit nicht explizit um das knochenspezifische Isoenzym der AP handelt. Möglicherweise konnte deshalb kein signifikanter Zusammenhang zwischen der AP-Konzentration und der Knochendichte festgestellt werden. Erhöhte Konzentrationen finden sich auch bei hepatobiliären Erkrankungen (Dörner & Deufel, 2013, Thomas, 2012), weshalb in weiterführenden Arbeiten auf die verschiedenen Isoenzyme der alkalischen Phosphatase Rücksicht genommen werden sollte.

Dringender Verdacht auf Morbus Paget besteht bei isolierter AP-Erhöhung, da dies ein Hinweis auf erhöhten Knochenumbau ausgelöst durch pathologische Riesenosteoklasten ist. Die Differentialdiagnose ist in solchen Fällen aber immer eine Tumorerkrankung mit Knochenmetastasen. Typisch für Morbus Paget ist außerdem der gleichzeitig vorliegende vermehrte Knochenabbau und -aufbau. Damit lässt sich die nicht eindeutige Verteilung der NTx-Konzentrationen bei isoliert auftretenden erhöhten AP-Konzentrationen erklären. Sollte bei diesen Patienten trotz Vitamin D-Substitution die Konzentration von AP erhöht bleiben, dient die Skelettszintigraphie zur weiterführenden Abklärung des Bestehens eines Morbus Paget. (Dachverband Osteologie e. V., 2009b).

Eine weitere Ursache für erhöhte AP-Konzentration ist chronischer Vitamin D-Mangel, wobei berücksichtigt werden muss, dass ein, über sechs Monate bestehender Vitamin D-Mangel, zunächst zu pathologisch erhöhter AP-Konzentration im Serum führt.

4.4.7 Bewertung von 25(OH)-Vitamin D₃ als Diagnoseparameter

In dieser Arbeit lag die Inzidenz verringerter 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen bei 24,2%, wobei hier nicht unterschieden wurde zwischen Insuffizienz und Defizienz. Ähnliche Werte ergaben sich in einer Studie von Zittermann (2010), bei welcher die Inzidenz für eine Vitamin D-Insuffizienz innerhalb der deutschen Bevölkerung bei 40-45% und die Defizienz bei 15-30% lag.

Der signifikante Zusammenhang mit negativer Korrelation zwischen 25(OH)-Vitamin D₃ und der KMD (als T-Wert der DXA-Messung) wäre nicht zu erwarten gewesen, da verringerte 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentration eher zu einer Abnahme der KMD führen. Möglicherweise nehmen hier die Therapiemaßnahmen (Vitamin D-Supplementation) eine entscheidende Rolle ein, ebenso wie bei der positiven Korrelation zur Ca-Konzentration. Dies bestätigt auch die Studie von Chapuy et al. (1997). Um detailliertere Analysen in Bezug auf den Vitamin D-Stoffwechsel durchführen zu können, müssen Faktoren, welche sich negativ auf den Vitamin D-Stoffwechsel auswirken, diagnostiziert werden. Zu diesen zählen u.a. Niereninsuffizienz, Malabsorptionssyndrom, Ernährungsdefizite, UV-Mangel und medikamentös-induzierte Veränderungen (Jakob, 2007, Ebert et al., 2006, Nesby-O'Dell et al., 2002). Gerade deshalb ist die standardisierte

Analyse von Vitamin D für sinnvolle Ergebnisse ausschlaggebend, zumal die wichtigste medikamentöse Funktion des Vitamin D₃ die Stärkung der muskuloskelettalen Funktion ist, wodurch es folglich zu einer Reduktion der Stürze mit einhergehenden Frakturen abhängig von der Dosis der Supplementation kommt (Bischoff-Ferrari et al., 2009, Dachverband Osteologie e. V., 2009a). Die Wirksamkeit der Vitamin D-Zufuhr wird zurzeit noch in zwei großen Studien in den USA (VITAL-Studie) und in Großbritannien (VIDAL-Studie) überprüft. Erste Ergebnisse sind im Jahr 2016 zu erwarten.

Die signifikanten Zusammenhänge zwischen 25(OH)-Vitamin D₃ und AP erscheinen plausibel, da dauerhaft erniedrigte 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentration zu einem Knochenabbau und folglich zu einem Konzentrationsanstieg des Knochenabbauparameters AP führt (Dachverband Osteologie e. V., 2009a). Dennoch ist auch hier erneut zu berücksichtigen, dass die 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen stark von der GFR der Niere beeinflusst wird.

4.4.8 Bewertung des Knochenmarkers NTx

Da der Knochenmarker NTx vorwiegend aus reifem Knochenkollagen freigesetzt wird, besitzt er folglich eine sehr hohe Spezifität für Knochenabbau (Thomas, 2012). Messungen der Konzentration von NTx müssten daher direkte Rückschlüsse auf stattfindende Knochenresorption zulassen. Es wäre zu erwarten gewesen, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den T-Werten der DXA-Messung und der Konzentration von NTx nachzuweisen ist. Diese Annahme konnte jedoch in keinem Kollektiv bestätigt werden, vermutlich wegen der Interferenz mit einer antiresorptiven Therapie. Allerdings wurde in allen Kollektiven ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p < 0,01$) mit positiver Korrelation nach Pearson zwischen AP und NTx ermittelt. Dies spricht dafür, dass beide Werte eng miteinander verknüpft sind. Dass jedoch kein Zusammenhang zu den T-Werten der DXA-Messung nachzuweisen ist, schließt allerdings auf keinen Fall aus, dass nicht doch ein Zusammenhang zwischen Knochenmasseverlust und AP bzw. NTx besteht. Dies liegt an der Tatsache, dass NTx und AP mit dem Knochenabbau/-umbau in direktem zeitlichen Zusammenhang stehen, ganz im Gegensatz zur Knochendichtemessung. Es wäre daher von Interesse, diese Hypothesen durch Knochenbiopsien ge-

nauer zu untersuchen, um künftig möglichst frühzeitig Knochenumbau/-abbau erkennen zu können.

Der sHPT ist durch renal (Niereninsuffizienz) bedingte reaktive Erhöhung der PTH-Konzentration gekennzeichnet. Die Niereninsuffizienz wiederum verursacht eine Verringerung der 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-Konzentration sowie Hypokalziämie und kann letztendlich zum Knochenabbau mit Erhöhung der NTx-Konzentration führen. Hierbei muss jedoch berücksichtigt werden, dass bei (Verdacht auf) Niereninsuffizienz oder Hämodialyse die NTx-Konzentration im Serum und nicht im Urin bestimmt werden muss (Nakashima et al., 2005).

Unabhängig der GFR sollte bedacht werden, dass bei Patienten mit Osteopenie/Osteoporose ein Ungleichgewicht zwischen Resorption und Formation zu Gunsten der Resorption besteht, bei vielen jedoch der Knochenumsatz niedrig/verringert ist. Dadurch sind Marker wie NTx und BAP, welche den Knochenumsatz darstellen, bei diesen Patienten ungeeignet. Erhöhte NTx-Konzentration findet sich am häufigsten bei Erkrankungen, welche mit erhöhtem Knochenumsatz einhergehen. Dies sind u.a. Hyperparathyreoidismus, Knochenmetastasen, Morbus Paget und teilweise Osteomalazie (Harris et al., 2001). Allerdings liegt auch bei Wachstum und Frakturereignissen eine hohe NTx-Konzentration vor (Seibel, 2005). Bei Osteopenie/Osteoporose ist der Knochenumsatz oft niedrig mit einem Ungleichgewicht aufseiten der Resorption, womit häufig keine erhöhte NTx-Konzentration nachzuweisen ist. Dies spricht dafür, dass trotz des im Datensatz vorliegenden, erhöhten prozentualen Anteils von Osteoporosen lediglich 7,7% bzw. 7,2% erhöhte NTx-Konzentrationen gemessen wurden. Dies zeigt, dass es sehr schwierig ist NTx als reinen osteoklastären Marker darzustellen, da die Therapien die Konzentration beeinflusst.

4.4.9 Einfluss von Frakturereignissen

Nach Frakturereignissen kommt es innerhalb der ersten fünf Tage zunächst zu einem Absinken, dann zu einem Anstieg der AP-Konzentration. Je nach Größe und Anzahl der Frakturen wird eine normale AP-Konzentration erst nach bis zu einem Jahr wieder erreicht. Dies gilt insbesondere für prämenopausale Patientinnen.

Auch Knochendichtemessungen werden durch Frakturen beeinflusst. Hierbei muss berücksichtigt werden, dass die Knochendichtemessung erst 12 bis 24 Monate nach Fraktur in den betroffenen Arealen wieder zu beurteilen ist (Delmas et al., 2000). In dieser Arbeit wurden daher weitestgehend Knochendichtemessungen ausgeschlossen, welche in Arealen mit Frakturereignissen lagen.

In Kapitel 3.5.4 wurde zur Darstellung des Einflusses von Frakturen auf den Serumparaparameter AP-Fälle mit und ohne Frakturen ausgewählt. Es zeigten sich bei vorhandenen Frakturen jedoch nicht signifikant mehr erhöhte AP-Konzentrationen, wobei bei Patientinnen ohne Frakturen die AP-Konzentrationen doppelt so häufig verringert waren. Auch dies belegt die Repräsentativität des Datensatzes.

4.5 Bewertung der Datenbank

Trotz der nicht repräsentativen Altersverteilung in der Datenbank kann diese für die Evaluation neuer Biomarker bei Osteoporose dienen. Die Datenbank wurde anhand der PatientInnen einer osteoporotischen Spezialsprechstunde angelegt und soll für eben diese PatientInnen verwendet werden. Mit den vorhandenen Ergebnissen bezüglich der T-Werte und der Altersverteilung sowie zwischen den T-Werten der Hüfte und der Wirbelsäule wurde gezeigt, dass die Auswahlkriterien für die Erstellung der Datenbank sinnvoll erscheinen.

4.6 Ausblick

Die Datenbank, welche sowohl mithilfe von Excel als auch mit SPSS erstellt wurde, kann dazu dienen, Vergleichsgruppen mit bestimmten (knochenrelevanten) Parametern zu extrahieren, welche anschließend über ELISA-Messungen verschiedene Aussagen zu weiteren Parametern zulassen. Auch kann sie selbstverständlich erweitert werden, um in der Zukunft ihre Aussagekraft weiter zu stärken.

In naher Zukunft wird eine Analyse des CCN1/CYR61-Proteins im Serum erfolgen. Dieser matrizelluläre Wachstumsfaktor wird von proliferierenden Osteoblasten und Vorläuferzellen gebildet. Im Zusammenhang mit der osteolytischen Aktivität beim Mul-

tiplen Myelom wurde es als Verlaufsparemeter identifiziert, der allerdings in der Erfahrung der Würzburger Arbeitsgruppe, im Gegensatz zu einer Veröffentlichung aus der Hamburger Arbeitsgruppe, unterschiedlich eingestuft wird. Hier erscheint es wichtig, die Assoziation dieses Parameters mit hohem versus niedrigem Knochenumsatz zu untersuchen, damit die Zusammenhänge mit dem Knochenstoffwechsel bei der so genannten Myeloma Bone Disease besser beschrieben werden können. Für solche Untersuchungen ist die hier charakterisierte Serumbank von höchstem Interesse (Santra et al., 2011, Dotterweich et al., 2014, Johnson et al., 2014).

Als weiteres vergleichendes Beispiel soll hier das in Mäusen identifizierte Protein Klotho dienen. Verursacht eine Mutation in dem für das Klotho-Protein kodierenden Gen eine Fehlfunktion, kommt es zu den typischen Erscheinungen des Alterns und zu altersbedingten Erkrankungen. Hierzu zählen neben Osteoporose auch Arteriosklerose, Atrophie der Haut, gestörter Vitamin D-Stoffwechsel, gestörter Kalzium- und Phosphat-Haushalt und weitere Veränderungen (Kuro-o et al., 1997).

Aus der angelegten Datenbank könnten für dieses Symptom PatientInnen mit relevanten Parametern extrahiert werden. D.h. es können PatientInnen mit diagnostizierter Osteoporose anhand der T-Werte der DXA-Messungen und gleichzeitig gestörtem Vitamin D-Stoffwechsel sowie gestörtem Kalzium-Phosphat-Haushalt identifiziert werden. Wurde anhand dieser Einschlusskriterien ein Patientenkollektiv aus der Datenbank extrahiert, kann zum Beispiel mittels ELISA-Messungen der Serumproben der identifizierten PatientInnen dieses Kollektivs überprüft werden, ob ein Serumspiegel des Klotho-Proteins mit klinischen Risikofaktoren und/oder laborchemischen Markern für die Osteoporose korreliert. Solche Korrelationen könnten eine erhebliche Erweiterung des Risikoassessments und der Diagnostik mit Risikofaktoren sowie Biomarkern bedeuten. Diese Erläuterung steht zunächst selbstverständlich nur beispielhaft für eine Möglichkeit, die mit der in dieser Arbeit erstellten Datenbank durchführbar wäre. Es müssen hierfür weitere Symptome einbezogen und untersucht sowie mehrere unabhängige ELISA-Messungen durchgeführt werden, um Rückschlüsse annehmen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Diagnose der Osteoporose stützt sich auch heute noch auf die radiologische Messung der Knochendichte (National Institutes of Health, 2000, National Osteoporosis Foundation, 2013, Dachverband Osteologie e. V., 2009a). Seine klinische Wertigkeit erreicht aber auch dieses Verfahren nur in gemeinsamer Betrachtung mit anderen klinischen Risikofaktoren. Mit dieser Methode ist es möglich Frakturrisiken abzuschätzen, die aktuelle Knochendichte zu bestimmen und Therapieverläufe zu dokumentieren. Radiologisch werden diese Veränderungen jedoch erst nach 12 bis 24 Monaten sichtbar (Delmas et al., 2000). Ein wichtiges Ergebnis dieser Arbeit ist die Bestätigung der Tatsache, dass ein relevanter Anteil von Frakturen sich bereits bei PatientInnen mit Osteopenie oder sogar mit normaler Knochendichte ereignet, was sowohl für Frauen als auch für Männer gilt. Pathologische Knochendichteveränderungen finden sich jedoch nicht nur bei Osteoporose, sondern auch bei Erkrankungen wie beispielsweise Hyper- und Hypoparathyreoidismus, Hypophosphatasie, TIO, Rachitis und Morbus Paget.

Ziel dieser Arbeit war zunächst die Erstellung einer Datenbank aus vorliegenden Serumproben und die Analyse statistischer Zusammenhänge zwischen den ermittelten Parametern. Es konnten für Osteoporosen typische signifikante Zusammenhänge zwischen dem Alter und den T-Werten an Wirbelsäule und Hüfte ermittelt werden. Durch veränderte PTH-, AP- und 25(OH)-Vitamin D₃-Konzentrationen kann erhöhter Knochenumbau erkannt werden (Jakob, 2007). In dieser Arbeit errechnete signifikante Zusammenhänge wie beispielsweise zwischen AP und NTx deuten auf erhöhten Knochenumbau hin, wodurch Rückschlüsse auf Erkrankungen wie beispielsweise Morbus Paget oder Knochenmetastasen gezogen werden können. Diese und andere Ergebnisse dieser Arbeit erscheinen für das Kollektiv einer osteoporotischen Spezialsprechstunde schlüssig. Der hier ermittelte Prozentsatz pathologischer Laborwerte im Gesamtkollektiv beweist auch, dass es sinnvoll und ökonomisch ist, bei entsprechend osteologischer Fragestellung die betreffenden Parameter zu untersuchen, da sich sehr häufig relevante differentialdiagnostische Fragestellungen ergeben.

In weiterführenden Untersuchungen soll auf diese Datenbank zurückgegriffen und Serumkollektive extrahiert bzw. analysiert werden. Diese können anschließend für genau-

ere Untersuchungen (ELISA) auf weitere Parameter verwendet werden, um Zusammenhänge zwischen knochenrelevanten Parametern und Knochenerkrankungen darzustellen. Um dies jedoch zu belegen, sind zusätzliche Untersuchungen mit weiteren Knochenmarkern wie OC, CTX, BAP in ähnlichen Kollektiven nötig. Es sollten hierfür zudem Serumproben und Knochendichtemessungen über längere Zeiträume (idealerweise zehn Jahre) analysiert werden, um möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten und um mögliche Fremdeinflüsse erkennen zu können (Delmas et al., 2000). Zukünftig wäre es mit dieser Methode möglich, frühzeitig sensitives Risikoassessment zu betreiben, pathologische Knochenveränderungen und deren Ursachen zu diagnostizieren und vor Auftreten klinischer Symptome gezielt präventive Therapiemaßnahmen einzuleiten.

6 Literaturverzeichnis

- ANDERSON, D. M., MARASKOVSKY, E., BILLINGSLEY, W. L., DOUGALL, W. C., TOMETSKO, M. E., ROUX, E. R., TEEPE, M. C., DUBOSE, R. F., COSMAN, D. & GALIBERT, L. 1997. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*, 390, 175-9.
- ARMBRECHT, H. J., WONGSURAWAT, N., ZENSER, T. V. & DAVIS, B. B. 1984. Effect of PTH and 1,25(OH)₂D₃ on renal 25(OH)D₃ metabolism, adenylate cyclase, and protein kinase. *Am J Physiol*, 246, E102-7.
- BARTL, R. 2011. Osteoporose: Prävention, Diagnostik, Therapie, Stuttgart [u.a.], *Georg Thieme Verlag*.
- BENNINGHOFF, A. & DRENCKHAHN, D. 2008. Zellen- und Gewebelehre, Entwicklungslehre, Skelett- und Muskelsystem, Atemsystem, Verdauungssystem, Harn- und Genitalsystem, München [u.a.], *Elsevier*.
- BIEGLMAYER, C., CLODI, M. & KUDLACEK, S. 2006. Biomarker in der Osteologie: Aktueller Stand. *Journal für Mineralstoffwechsel & Muskuloskelettale Erkrankungen*, 13, 82-87.
- BIELEMANN, R. M., MARTINEZ-MESA, J. & GIGANTE, D. P. 2013. Physical activity during life course and bone mass: a systematic review of methods and findings from cohort studies with young adults. *BMC Musculoskelet Disord*, 14, 77.
- BISCHOFF-FERRARI, H. A., DAWSON-HUGHES, B., STAEHELIN, H. B., ORAV, J. E., STUCK, A. E., THEILER, R., WONG, J. B., EGLI, A., KIEL, D. P. & HENSCHKOWSKI, J. 2009. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 339, b3692.
- BLAKE, G. M. & FOGELMAN, I. 2007. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate Medical Journal*, 83, 509-517.
- BLIND, E., RAUE, F., ZISTERER, A., KOHL, B. & ZIEGLER, R. 1990. [Epidemiology of hypercalcemia. Significance of the determination of intact parathyroid hormone for differential diagnosis]. *Dtsch Med Wochenschr*, 115, 1739-45.
- BONEWALD, L. F. 2007. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann N Y Acad Sci*, 1116, 281-90.
- BONJOUR, J. P., THEINTZ, G., BUCHS, B., SLOSMAN, D. & RIZZOLI, R. 1991. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*, 73, 555-63.

- BONJOUR, J. P., THEINTZ, G., LAW, F., SLOSMAN, D. & RIZZOLI, R. 1994. Peak bone mass. *Osteoporos Int*, 4 Suppl 1, 7-13.
- BROWN, E. M. 1991. Extracellular Ca²⁺ sensing, regulation of parathyroid cell function, and role of Ca²⁺ and other ions as extracellular (first) messengers. *Physiol Rev*, 71, 371-411.
- CANALIS, E., HOTT, M., DELOFFRE, P., TSOUDEROS, Y. & MARIE, P. J. 1996. The divalent strontium salt S12911 enhances bone cell replication and bone formation in vitro. *Bone*, 18, 517-23.
- CARROLL, M. F. & SCHADE, D. S. 2003. A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician*, 67, 1959-66.
- CHAPUY, M. C., PREZIOSI, P., MAAMER, M., ARNAUD, S., GALAN, P., HERCBERG, S. & MEUNIER, P. J. 1997. Prevalence of vitamin D insufficiency in an adult normal population. *Osteoporos Int*, 7, 439-43.
- CORRAL, D. A., AMLING, M., PRIEMEL, M., LOYER, E., FUCHS, S., DUCY, P., BARON, R. & KARSENTY, G. 1998. Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 13835-40.
- DACHVERBAND OSTEOLOGIE E. V. 2009a. DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. 18, 304-328.
- DACHVERBAND OSTEOLOGIE E. V. 2009b. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung des Morbus Paget des Knochens.
- DELMAS, P. D., EASTELL, R., GARNERO, P., SEIBEL, M. J. & STEPAN, J. 2000. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int*, 11 Suppl 6, S2-17.
- DÖRNER, K. & DEUFEL, T. 2013. Klinische Chemie und Hämatologie, Stuttgart, Georg Thieme Verlag.
- DOTTERWEICH, J., EBERT, R., KRAUS, S., TOWER, R. J., JAKOB, F. & SCHUTZE, N. 2014. Mesenchymal stem cell contact promotes CCN1 splicing and transcription in myeloma cells. *Cell Commun Signal*, 12, 36.
- DRAKE, M. T., CLARKE, B. L. & KHOSLA, S. 2008. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 83, 1032-45.
- DUONG, L. T. & RODAN, G. A. 2001. Regulation of osteoclast formation and function. *Rev Endocr Metab Disord*, 2, 95-104.
- EBELING, P. R. & AKESSON, K. 2001. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 15, 385-400.

- EBERT, R., SCHUTZE, N., ADAMSKI, J. & JAKOB, F. 2006. Vitamin D signaling is modulated on multiple levels in health and disease. *Mol Cell Endocrinol*, 248, 149-59.
- EGHBALI-FATOURECHI, G., KHOSLA, S., SANYAL, A., BOYLE, W. J., LACEY, D. L. & RIGGS, B. L. 2003. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest*, 111, 1221-30.
- ELEFTERIOU, F. 2008. Regulation of bone remodeling by the central and peripheral nervous system. *Arch Biochem Biophys*, 473, 231-6.
- ENGELKE, K. & GLÜER, C.-C. 2006. Quality and performance measures in bone densitometry: part 1: errors and diagnosis. *Osteoporos Int*, 17, 1283-92.
- FARLEY, J. R. & BAYLINK, D. J. 1986. Skeletal alkaline phosphatase activity as a bone formation index in vitro. *Metabolism*, 35, 563-71.
- FASSBENDE, W. & PFEILSCHIFTER, J. 2008. *Osteoporose kompakt: Leitlinienbasierte Prävention, Diagnostik und Therapie*, [s.l.], Schattauer GmbH.
- GARNERO, P., SORNAY-RENDU, E., CHAPUY, M. C. & DELMAS, P. D. 1996. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 11, 337-49.
- GEORGE, J., KUBOKI, Y. & MIYATA, T. 2006. Differentiation of mesenchymal stem cells into osteoblasts on honeycomb collagen scaffolds. *Biotechnol Bioeng*, 95, 404-11.
- GILLESPIE, M. T. 2007. Impact of cytokines and T lymphocytes upon osteoclast differentiation and function. *Arthritis Res Ther*, 9, 103.
- GLOVER, S. J., EASTELL, R., MCCLOSKEY, E. V., ROGERS, A., GARNERO, P., LOWERY, J., BELLELI, R., WRIGHT, T. M. & JOHN, M. R. 2009. Rapid and robust response of biochemical markers of bone formation to teriparatide therapy. *Bone*, 45, 1053-8.
- GOLUB, E. E. & BOESZE-BATTAGLIA, K. 2007. The role of alkaline phosphatase in mineralization. *Current Opinion in Orthopaedics*, 18, 444-448.
- GROUP, K. D. I. G. O. K. G. W. 2012. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney inter.*, 2, 139-274.
- HANNON, R. A., CLOWES, J. A., EAGLETON, A. C., AL HADARI, A., EASTELL, R. & BLUMSOHN, A. 2004. Clinical performance of immunoreactive tartrate-resistant acid phosphatase isoform 5b as a marker of bone resorption. *Bone*, 34, 187-94.
- HARRIS, S. S., SOTERIADES, E. & DAWSON-HUGHES, B. 2001. Secondary hyperparathyroidism and bone turnover in elderly blacks and whites. *J Clin Endocrinol Metab*, 86, 3801-4.

- HAWKINSON, J., TIMINS, J., ANGELO, D., SHAW, M., TAKATA, R. & HARSHAW, F. 2007. Technical white paper: bone densitometry. *J Am Coll Radiol*, 4, 320-7.
- HOROWITZ, M. C. & LORENZO, J. A. 2007. B lymphocytes and the skeleton. *Ann N Y Acad Sci*, 1117, 82-93.
- HRUSKA, K. A. & MATHEW, S. 2011. The roles of the skeleton and phosphorus in the CKD mineral bone disorder. *Adv Chronic Kidney Dis*, 18, 98-104.
- JAKOB, F. 2007. Metabolic bone diseases. *Internist (Berl)*, 48, 1101-17.
- JAWORSKI, Z. F. 1984. Coupling of bone formation to bone resorption: a broader view. *Calcif Tissue Int*, 36, 531-5.
- JOHNSON, S. K., STEWART, J. P., BAM, R., QU, P., BARLOGIE, B., VAN RHEE, F., SHAUGHNESSY, J. D., JR., EPSTEIN, J. & YACCOBY, S. 2014. CYR61/CCN1 overexpression in the myeloma microenvironment is associated with superior survival and reduced bone disease. *Blood*, 124, 2051-60.
- KANIS, J. A., MELTON, L. J., 3RD, CHRISTIANSEN, C., JOHNSTON, C. C. & KHALTAEV, N. 1994. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*, 9, 1137-41.
- KHOSLA, S. & RIGGS, B. L. 2005. Pathophysiology of age-related bone loss and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 34, 1015-30, xi.
- KURO-O, M., MATSUMURA, Y., AIZAWA, H., KAWAGUCHI, H., SUGA, T., UTSUGI, T., OHYAMA, Y., KURABAYASHI, M., KANAME, T., KUME, E., IWASAKI, H., IIDA, A., SHIRAKI-IIDA, T., NISHIKAWA, S., NAGAI, R. & NABESHIMA, Y. I. 1997. Mutation of the mouse klothe gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature*, 390, 45-51.
- LEHTONEN-VEROMAA, M. K., MOTTONEN, T. T., NUOTIO, I. O., IRJALA, K. M., LEINO, A. E. & VIKARI, J. S. 2002. Vitamin D and attainment of peak bone mass among peripubertal Finnish girls: a 3-y prospective study. *Am J Clin Nutr*, 76, 1446-53.
- LOOKER, A. C., WAHNER, H. W., DUNN, W. L., CALVO, M. S., HARRIS, T. B., HEYSE, S. P., JOHNSTON, C. C., JR. & LINDSAY, R. 1998. Updated data on proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporos Int*, 8, 468-89.
- LOW, M. G. & FINEAN, J. B. 1977. Release of alkaline phosphatase from membranes by a phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *Biochem J*, 167, 281-4.
- MARIE, P. J., AMMANN, P., BOIVIN, G. & REY, C. 2001. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int*, 69, 121-9.

- MARSHALL, D., JOHNELL, O. & WEDEL, H. 1996. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ*, 312, 1254-9.
- MILLER, P. D. 2011. A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 3, 271-82.
- MORNET, E., YVARD, A., TAILLANDIER, A., FAUVERT, D. & SIMON-BOUY, B. 2011. A molecular-based estimation of the prevalence of hypophosphatasia in the European population. *Ann Hum Genet*, 75, 439-45.
- MOSS, D. W. 1987. Diagnostic aspects of alkaline phosphatase and its isoenzymes. *Clin Biochem*, 20, 225-30.
- NAKASHIMA, A., YORIOKA, N., MIZUTANI, T., YAMAGATA, Z., UENO, T. & TAKASUGI, N. 2005. Serum cross-linked N-terminal telopeptide of type I collagen for evaluation of renal osteodystrophy in hemodialysis patients. *Nephron Clin Pract*, 99, c78-85.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH 2000. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *NIH Consens Statement*, 17, 1-45.
- NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION 2013. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. Washington, DC.
- NESBY-O'DELL, S., SCANLON, K. S., COGSWELL, M. E., GILLESPIE, C., HOLLIS, B. W., LOOKER, A. C., ALLEN, C., DOUGHERTLY, C., GUNTER, E. W. & BOWMAN, B. A. 2002. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*, 76, 187-92.
- ORRISS, I. R., KEY, M. L., COLSTON, K. W. & ARNETT, T. R. 2009. Inhibition of osteoblast function in vitro by aminobisphosphonates. *J Cell Biochem*, 106, 109-18.
- PARFITT, A. M. 1994. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem*, 55, 273-86.
- RAGGATT, L. J. & PARTRIDGE, N. C. 2010. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem*, 285, 25103-8.
- RECKER, R. R. & DENG, H. W. 2002. Role of genetics in osteoporosis. *Endocrine*, 17, 55-66.
- RESCH, H., WÖGERBAUER, T. & PIETSCHMANN, P. 2007. Management der Osteoporose. *österreichische Ärztezeitung*.

- RIGGS, B. L., KHOSLA, S. & MELTON, L. J., 3RD 2002. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev*, 23, 279-302.
- RIGGS, B. L., WAHNER, H. W., DUNN, W. L., MAZESS, R. B., OFFORD, K. P. & MELTON, L. J., 3RD 1981. Differential changes in bone mineral density of the appendicular and axial skeleton with aging: relationship to spinal osteoporosis. *J Clin Invest*, 67, 328-35.
- ROMERO BARCO, C. M., MANRIQUE ARIJA, S. & RODRIGUEZ PEREZ, M. 2012. Biochemical markers in osteoporosis: usefulness in clinical practice. *Reumatol Clin*, 8, 149-52.
- RUSSELL, R. G. 2006. Bisphosphonates: from bench to bedside. *Ann N Y Acad Sci*, 1068, 367-401.
- SAHOTA, O., MASUD, T., SAN, P. & HOSKING, D. J. 1999. Vitamin D insufficiency increases bone turnover markers and enhances bone loss at the hip in patients with established vertebral osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 51, 217-21.
- SANTRA, M., SHAUGHNESSY, J. D., JR. & BELLAMY, W. T. 2011. Expression of multiple myeloma associated markers in bone marrow spicules using a novel immunohistochemical technique. *Biotech Histochem*, 86, 119-23.
- SCHARLA, S. B., D; LEMPERT, UG. 2006. Untersuchung zur Verbesserung des Vitamin D-Stoffwechsels bei Altersheimbewohnern mittels einer Bestrahlung mit ultraviolettem Licht. *Journal für Mineralstoffwechsel und Muskuloskelettale Erkrankungen*, 13, 47-51.
- SCRIBA, G. K. E. 2000. Bisphosphonate im Überblick. *Pharmazie in unserer Zeit*, 29, 50-56.
- SEEMAN, E. & DELMAS, P. D. 2006. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med*, 354, 2250-61.
- SEIBEL, M. J. 2005. Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*, 26, 97-122.
- SILVERBERG, S. J., SHANE, E., DE LA CRUZ, L., DEMPSTER, D. W., FELDMAN, F., SELDIN, D., JACOBS, T. P., SIRIS, E. S., CAFFERTY, M., PARISIEN, M. V. & ET AL. 1989. Skeletal disease in primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res*, 4, 283-91.
- SIMONET, W. S., LACEY, D. L., DUNSTAN, C. R., KELLEY, M., CHANG, M. S., LUTHY, R., NGUYEN, H. Q., WOODEN, S., BENNETT, L., BOONE, T., SHIMAMOTO, G., DEROSE, M., ELLIOTT, R., COLOMBERO, A., TAN, H. L., TRAIL, G., SULLIVAN, J., DAVY, E., BUCAY, N., RENSHAW-GEGG, L., HUGHES, T. M., HILL, D., PATTISON, W., CAMPBELL, P., SANDER, S., VAN, G., TARPLEY, J., DERBY, P., LEE, R. & BOYLE, W. J. 1997.

- Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell*, 89, 309-19.
- SISSONS, H. A. 1956. The osteoporosis of Cushing's syndrome. *J Bone Joint Surg Br*, 38-B, 418-33.
- SMITH, D. M., KHAIRI, M. R. & JOHNSTON, C. C., JR. 1975. The loss of bone mineral with aging and its relationship to risk of fracture. *J Clin Invest*, 56, 311-8.
- STEWART, A. F. 2005. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med*, 352, 373-9.
- SZULC, P. & DELMAS, P. D. 2008. Biochemical markers of bone turnover: potential use in the investigation and management of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 19, 1683-704.
- TANAKA, S., TAKAHASHI, N., UDAGAWA, N., TAMURA, T., AKATSU, T., STANLEY, E. R., KUROKAWA, T. & SUDA, T. 1993. Macrophage colony-stimulating factor is indispensable for both proliferation and differentiation of osteoclast progenitors. *J Clin Invest*, 91, 257-63.
- THOMAS, L. 2012. Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik Band 1, Frankfurt/Main, *TH-Books Verl.-Ges.*
- VÄÄNÄNEN, H. 1998. cellular aspects of osteoclast function. *Scand J Clin Lab Invest*, 58.
- VAN LEEUWEN, J. P., VAN DRIEL, M., VAN DEN BEMD, G. J. & POLS, H. A. 2001. Vitamin D control of osteoblast function and bone extracellular matrix mineralization. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*, 11, 199-226.
- WASTNEY, M. E., NG, J., SMITH, D., MARTIN, B. R., PEACOCK, M. & WEAVER, C. M. 1996. Differences in calcium kinetics between adolescent girls and young women. *Am J Physiol*, 271, R208-16.
- WEINER, S. & WAGNER, H. D. 1998. THE MATERIAL BONE: Structure-Mechanical Function Relations. *Annual Review of Materials Science*, 28, 271-298.
- WILLENBERG, H. S. 2011. Calcium-/Phosphat und Knochenstoffwechselstörungen [Online]. [Accessed 25.04.2015].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION 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.
- WOSJE, K. S. & SPECKER, B. L. 2000. Role of calcium in bone health during childhood. *Nutr Rev*, 58, 253-68.

- YOUNG, M. F. 2003. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporos Int*, 14 Suppl 3, S35-42.
- ZHANG, Q., SHI, L., PENG, N., XU, S., ZHANG, M., ZHANG, S., LI, H., ZHUANG, H., GONG, M., WU, D. & WANG, R. 2016. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D and its association with bone mineral density and serum parathyroid hormone levels during winter in urban males from Guiyang, Southwest China. *Br J Nutr*, 1-7.
- ZITTERMANN, A. 2010. The estimated benefits of vitamin D for Germany. *Mol Nutr Food Res*, 54, 1164-71.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kalzium-,Phosphat-, Vitamin D-, PTH-Stoffwechsel; Abbildung nach Holger S.Willenberg 2011, Klinik für Endokrinologie, Diabetologie und Rheumatologie, Universitätsklinikum Düsseldorf (Willenberg, 2011).....	8
Abbildung 2:	Altersverteilung bei Erstuntersuchung	24
Abbildung 3:	Altersverteilung zwischen 55 und 100 Jahren.....	25
Abbildung 4:	Verteilung der Knochendichtemessungen an der Hüfte in Bezug zur Anzahl der Wirbelkörperfrakturen	28
Abbildung 5:	Verteilung der Knochendichtemessungen an der Wirbelsäule in Bezug zur Anzahl der peripheren Frakturen.....	29
Abbildung 6:	Therapiestatus bei verschiedenen T-Werten aller PatientInnen bei Erstuntersuchung	30
Abbildung 7:	Verteilung T-Werte an Wirbelsäule in Bezug zum Alter; mit linearer Anpassungslinie; gestrichelte vertikale Linien kennzeichnen Altersgruppengrenzen (siehe Tabelle 4)	33
Abbildung 8:	Verteilung T-Werte an Hüfte in Bezug zum Alter; mit linearer Anpassungskurve; gestrichelte vertikale Linien kennzeichnen Altersgruppengrenzen (siehe Tabelle 4)	34
Abbildung 9:	Zusammenhang DXA-Messung Wirbelsäule und Hüfte.....	35
Abbildung 10:	Verteilung T-Werte bei Basistherapie	37

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Osteoporose Einteilung nach T-Wert und Standardabweichung (World Health Organization, 1994); *F.o.a.T. = Fraktur ohne adäquates Trauma.....	13
Tabelle 2:	Referenzwerte Laborparameter nach Thomas (2012) und dem Labor des König-Ludwig-Hauses Würzburg.....	19
Tabelle 3:	Einteilung und Beschreibung der verschiedenen Therapiestatus	20
Tabelle 4:	Altersgruppeneinteilung und Beschreibung der hormonellen Veränderungen bei Frauen; die Altersgruppen gelten in dieser Arbeit ebenso für Männer.....	21
Tabelle 5:	Altersverteilung bei Erstuntersuchung	23
Tabelle 6:	T-Werte bei DXA-Messungen an Wirbelkörpern in Bezug auf Geschlecht bei Erstuntersuchung	26
Tabelle 7:	Anzahl von Wirbelkörperfrakturen bei Erstuntersuchung.....	26
Tabelle 8:	Therapiestatus bei Erstuntersuchung.....	30
Tabelle 9:	Therapiestatus bei Folgeuntersuchung	31
Tabelle 10:	Anzahl der Niereninsuffizienzen bei Erstuntersuchung.....	32
Tabelle 11:	Anzahl Morbus Paget bei Männern/Frauen bei Erstuntersuchung.....	32
Tabelle 12:	Verteilung aktueller Therapiestatus und Knochendichtemessung an der Wirbelsäule im Datensatz <i>Frauen bei Erstuntersuchung</i> ; Prozentangaben spaltenweise	36
Tabelle 13:	Auswertung des Datensatzes <i>Frauen bei Erstuntersuchung</i> (Teil 1); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter.....	39

Tabelle 14:	Auswertung des Datensatzes <i>Frauen bei Erstuntersuchung</i> (Teil 2); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter.....	40
Tabelle 15:	Auswertung des Datensatzes <i>Männer bei Erstuntersuchung</i> (Teil 1); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter.....	41
Tabelle 16:	Auswertung des Datensatzes <i>Männer bei Erstuntersuchung</i> (Teil 2); Prozentzahlen fettgedruckt, bezogen auf den jeweiligen Laborparameter.....	42
Tabelle 17:	Vergleich der Laborparameter bei pathologischen und normalen T- Werten der Wirbelsäule bei therapienaiven Frauen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	44
Tabelle 18:	p-, r-Werte der metrischen Variablen der Laborparameter und DXA- Messungen bei Frauen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung; signifikante Werte sind fettgedruckt; n = Untersuchungsanzahl.....	45
Tabelle 19:	Laborparamterverteilung bei PatientInnen unter 21 Jahren bei Erstuntersuchung; prozentuale Verteilung innerhalb des Geschlechts	51

7.3 Abkürzungsverzeichnis

AP	alkalische Phosphatase
ATP	Adenosin Triphosphat
BAP	bone alkaline phosphatase; knochenspezifische alkalische Phosphatase
BMC	bone mineral content
BMD	bone mineral densit, Knochenmineraldichte
BMP	bone morphogenic protein; knochenmorphogenetisches Protein
BMU	bone multicellular unit, multizelluläre Knochenbasiseinheit
BP	Bisphosphonat
Ca	Kalzium
COPD	chronisch obstructiv pulmonal disease; chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CTX	quervernetzte C-terminale Telopeptide von Kollagen Typ I
d.h.	das heißt
DXA	dual energy x-ray absorptiometry; Zwei-Spektren-Röntgenabsorptiometrie
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HPT	Hyperparathyroidismus
IE	Internationale Einheit; international unit IU
IGF	insulin-like growth-factor; insulinähnlicher Wachstumsfaktor
IU	international unit; Internationale Einheit IE
KMD	Knochenmineraldichte, Knochendichte
KMG	Knochenmineralgehalt
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor; CSF-1; macrophage colony-stimulating factor
MSC	mesenchymal stem cells, mesenchymale Stammzellen
n	Grundgesamtheit; Anzahl der Untersuchungen
NTx	quervernetzte N-terminale Telopeptide von Kollagen Typ I
o.g.	oben genannt
OC	Osteocalcin
OPG	Osteoprotegerin
PBM	peak bone mass; Knochenspitzenmasse
pHPT	primärer Hyperparathyroidismus

P _i	anorganisches Phosphat
PICP	Prokollagen Typ I C-terminales Propeptid
PINP	Prokollagen Typ I N-terminales Propeptid
PTH	Parathormon, Parathyroid-Hormon
PTHrP	Parathormon-related Peptid
QCT	quantitativ computed tomography
RANK	receptor activator of nuclear factor- κ B
RANKL	receptor activator of nuclear factor- κ B-Ligand, OPGL
ROI	regions of interest; Regionen von Interesse
sHPT	sekundäre Hyperparathyreoidismus
SD	Standard deviation; Standardabweichung
sog.	sogenannt
syn.	synonym
TGF- β	transforming growth factor b
THüfte	T-Werte gemessen an der Hüfte
TIO	Tumor-induzierte Osteomalazie
TLWS	T-Wert gemessen an der Wirbelsäule
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
TRAP-5b	Tartrat-resistente saure Phosphatase
u.a.	unter anderem
VitD	25(OH)-Vitamin D ₃
WHO	World Health Organization, Weltgesundheitsorganisation
z.B.	zum Beispiel

Danksagung

Ganz besonders bedanke ich mich bei Herrn Professor Franz Jakob für die geduldige und vertrauensvolle Betreuung sowie für die immer sehr positiven und freundlichen Gespräche. Ohne Ihre Betreuung vor allem in den letzten Monaten wäre der Abschluss dieser Arbeit so nicht möglich gewesen.

Zudem gilt mein Dank Herrn Doktor Lothar Seefried, für seine sehr fachliche Kompetenz und stetige Betreuung.

Ich bedanke mich ganz herzlich bei Professor Martin Eigenthaler für die Übernahme des Korreferats und selbstverständlich bei Professorin Heike Walles.

Große Dankbarkeit schulde ich meiner Familie, insbesondere meiner Mama, die mich immer wieder aufgebaut und motiviert hat sowie meiner Schwester Andrea für Ihre Unterstützung. Vielen lieben Dank auch an Gunter.

Ruth, was hätte ich nur ohne Dich gemacht. Mit Sicherheit wäre ich ohne Dich nicht da, wo ich jetzt bin und wäre auch ohne Deine Unterstützung und wieder einmal liebevolle Strenge nie zum Ende gekommen.

DANKE