

Aus der Orthopädischen Klinik König-Ludwig_Haus
Lehrstuhl für Orthopädie der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. Maximilian Rudert

**Hormonelle Veränderungen bei Männern mit Osteoporose
mit speziellem Interesse bezüglich des
Hypophysen-Hypothalamus GH/IGF-1-Systems**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg
vorgelegt von
Christian Riegel
aus Hettstadt

Würzburg, Juli 2009

Referent: Prof. Dr. med. F. Jakob
Koreferent: Prof. Dr. med. Ch. Hendrich
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 08.Oktober 2009

Der Promovend ist Arzt.

1	Einleitung	1
1.1	Definition der Osteoporose	1
1.2	Einteilung der Osteoporose	3
1.2.1	Primäre Osteoporose	3
1.2.2	Sekundäre Osteoporosen	4
1.3	Physiologie des Knochenstoffwechsels	6
1.3.1	Knochenaufbau	6
1.3.2	Physikalischer Knochenumbau	7
1.3.2.1	Modelling	7
1.3.2.2	Remodelling	7
1.3.3	Der Knochenmineralstoffwechse	9
1.4	Klinisches Bild der Osteoporose	10
1.5	Pathogenese, Pathophysiologie und Risikofaktoren	12
1.6	Diagnose	15
1.6.1	Anamnese und klinischer Befund	15
1.6.2	Osteodensitometrie	16
1.6.3	Basislabor	17
1.6.4	Röntgen der Wirbelsäule	18
1.6.5	Weitere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie	20
1.7	Therapie	20
1.7.1	Prävention	20
1.7.1.1	Muskelkraft, Koordination und Sturzrate	20
1.7.1.2	Ernährung und Lebensstil	21
1.7.2	Therapie der manifesten Osteoporose	22
1.7.2.1	Schmerztherapie	22
1.7.2.2	Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D	23
1.7.2.3	Hormonersatztherapie (HRT)	24
1.7.2.4	Biophosphonattherapie	25
1.7.2.5	Raloxifentherapie	27
1.7.2.6	Parathormontherapie	28
1.7.2.7	Kalzitointherapie und Fluoridtherapie	28
1.8	Osteoporose beim Mann	29
1.8.1	Pathogenese	29
1.8.2	Diagnostik	32

Inhaltsverzeichnis

1.8.3	Therapie	33
1.9	Das Hypothalamussystem und das Hypophysensystem	34
1.9.1	Die Hypophyse	34
1.9.2	Die Hormone des Hypophysenvorderlappens und ihre Regulation ...	35
1.10	Erläuterung der untersuchten Hormone	37
1.10.1	Parathormon intakt (PTH)	37
1.10.2	Vitamin-D, 25(OH)D	39
1.10.3	Prolaktin	40
1.10.4	Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	41
1.10.5	Östradiol	42
1.10.6	Testosteron und Sex-hormon-bindendes-Globulin (SHBG)	43
1.10.7	Wachstumshormon (GH) und Insulin Growth Factor-I (IGF-I)	45
2	Material und Methoden	48
2.1	Patienten	48
2.2	Ablaufprotokoll	49
2.3	Bestimmung der Blutparameter	50
2.4	Verwendete Immunassays beim Hormonscreening	51
3	Ergebnisse	53
3.1	Ergebnisse des Hormonscreenings	53
3.1.1	Parathormon intakt (PTH)	53
3.1.2	25-Hydroxy-Vitamin 25(OH)D	55
3.1.3	Prolaktin	56
3.1.4	Luteinisierendes Hormon (LH)	57
3.1.5	Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)	58
3.1.6	Östradiol, 17-beta-/E2	59
3.1.7	Testosteron (T)	59
3.1.8	Sex-hormon-bindendes Globulin (SHBG)	60
3.1.9	Quotient T/SHBG (FAI)	61
3.1.10	Somatotropes Hormon (STH/hGH)	62
3.1.11	Somatomedin C, IGF-I	63
3.2	Ergebnisse der Routinelabors	64
3.3	Darstellung der untersuchten Parameter nach dem Patientenalter ..	65

Inhaltsverzeichnis

3.4	Zusammenhänge der Ergebnisse in Bezug auf die Pathogenese der Osteoporose	67
3.4.1	Parathormon, 25(OH)D und sekundärer Hyperparathyreodismus ..	67
3.4.2	Hypothalamus-Hypophyse-Testosteron-Achse	68
3.4.3	Östradiol, 17-beta-/E2	69
3.4.4	Sex-hormon-bindendes Globulin (SHBG), Quotient T/SHBG, FAI ...	70
3.4.5	GH-IGF-I-Achse	70
4	Diskussion	72
4.1	Parathormon, Hydroxyvitamin 25(OH)D und sekundärer Hyperparathyreodismus	72
4.2	Prolaktin	75
4.3	Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel- stimulierendes Hormon (FSH)	77
4.4	Testosteron und Hypogonadismus	79
4.5	Sex-hormon-bindendes Globulin (SHBG)	82
4.6	Östradiol, 17-beta-/E2	84
4.7	GH-IGF-I-Achse	87
5	Zusammenfassung	93
6	Literaturverzeichnis	95
7	Abbildungsverzeichnis	102
8	Tabellenverzeichnis	104
9	Verzeichnis der Internetadressen	105

1 Einleitung

Die Osteoporose gilt als globales Problem für die Gesundheit des Menschen. Laut WHO sind weltweit etwa 10% der Bevölkerung von dieser Knochenkrankheit betroffen. Sie wurde deshalb als eine der zehn größten Volkskrankheiten eingestuft.

Die unterschiedliche Inzidenz in verschiedenen Ländern ist auf genetische und soziokulturelle Unterschiede sowie auf die Lebenserwartung der einzelnen Bevölkerungen zurückzuführen. In Deutschland erhält jede dritte Frau und jeder fünfte Mann die Diagnose Osteoporose.

Die Prävalenz der männlichen Osteoporose ist bisher in großem Maße unterschätzt worden und beträgt etwa 25% aller Osteoporosefälle und Knochenbrüchen, wodurch in Deutschland von etwa 600 000 Krankheitsfällen ausgegangen werden muss (Bartl, 2004 a; Ringe, 2003).

Das osteoporotische Krankheitsbild wird für etwa 2 Millionen Oberschenkelhalsbrüche jährlich weltweit verantwortlich gemacht, wobei in Deutschland etwa 500 000 osteoporotische Frakturen innerhalb dieses Zeitraumes auftreten und nahezu ein Drittel der auftretenden Frakturen des proximalen Femurs auf männliche Patienten entfallen.

In Anbetracht des stetig steigenden Altersdurchschnitts der Bevölkerung ist die Osteoporose als therapeutische und sozialmedizinische Herausforderung anzusehen (Bartl, 2004 a; Ringe, 2003).

1.1 Definition der Osteoporose

Nach den Leitlinien der DVO von 2006 wird die Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung definiert, die sich durch eine niedrige Knochenmasse und einer Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes auszeichnet, woraus sich eine erhöhte Knochenbrüchigkeit ergibt.

Sind aufgrund der Osteoporose bereits eine oder mehrer Frakturen aufgetreten, spricht man von einer manifesten Osteoporose (DVO-Leitlinie 2006). Die Knochenmasse wird hierbei im Vergleich zum Normwert junger Erwachsener (Peak Bone Mass) oder der Altersgruppe angegeben. Die World Health Organisation (WHO) erstellte 1994 eine Klassifizierung, welche die Schweregrade der Osteoporose nach gemessenem Knochendichtewert im Vergleich zum Peak Bone Mass und Frakturrisiko beschreibt.

Einleitung

Demnach wird die Osteoporose als eine Erniedrigung des Knochenmineralgehaltes (BMD) von mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert für junge Erwachsene (T-Score) definiert. Eine schwere oder auch klinisch manifeste Osteoporose besteht, wenn zusätzlich eine oder mehrere Frakturen existieren (Jakob, 2005).

Der T-Score wird als Standardabweichung angeführt und entspricht der Abweichung des individuellen Messwertes vom Mittelwert einer durchschnittlichen Knochendichte, die bei einer gesunden Population von 20-40jährigen gemessen wird (Wolf, 2003).

WHO-Definition der Osteoporose	
Schweregrad	Kriterien
schwere Osteoporose	- Knochenmineralgehalt (BMD) mehr als 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem mittleren Wert der Peak bone mass (PBM) bei jungen normalen Frauen - Vorhandensein von Frakturen
Osteoporose	- Knochenmineralgehalt mehr als 2,5 SD unter dem Mittelwert der PBM bei jungen normalen Frauen
niedrige Knochenmasse (Osteopenie)	- Knochenmineralgehalt zwischen -1,0 und -2,5 SD des Mittelwerts der PBM junger normaler Frauen
normal	- Knochenmineralgehalt nicht mehr als 1,0 SD unter dem Mittelwert der PBM bei jungen normalen Frauen

Tab. 1: WHO-Definition der Osteoporose (Niethart, 2003)

1.2 Einteilung der Osteoporose

1.2.1 Primäre Osteoporose

Formen der Osteoporose, deren Ursache unbekannt ist, werden als primäre Osteoporosen bezeichnet, bei welchen man folgende Formen unterscheidet (Merlin, 1998):

- juvenile Osteoporose
- idiopathische Osteoporose des frühen Erwachsenenalters
- postmenopausale Osteoporose (Typ-I-Osteoporose)
- senile Osteoporose (Typ-II-Osteoporose)

Bei mehr als 90% aller Osteoporose-Patienten wird eine primäre Form der Osteoporose festgestellt, wobei es sich hierbei überwiegend um die postmenopausale Osteoporose oder die senile Osteoporose handelt (Weiske, 1998).

Eine sehr seltene Erkrankung, die zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr zu finden ist, stellt die juvenile Osteoporose dar, welche überaus starke Beschwerden wie Rückenschmerzen durch Wirbelkompressionsfrakturen hervorruft. Differentialdiagnostisch müssen bei dieser Form immer eine Osteogenesis imperfecta, das Cushing-Syndrom und Erkrankungen des Knochenmarks in Betracht gezogen werden. (Bartl, 2004b)

Die idiopathische Form der Osteoporose tritt häufig zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf, ist gehäuft bei Männern zu finden und mit Wirbelkörperfrakturen assoziiert. Bei dieser Art der Osteoporose erscheint Nikotin ein zugrundeliegender Faktor zu sein. Es muss jedoch eine Form der Osteogenesis imperfecta differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden. (Bartl, 2004b)

Die Typ-I- Osteoporose ist die häufigste Form der primären Osteoporose. Sie tritt aufgrund des Östrogenabfalls bei Frauen zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr auf, wobei der Knochenschwund häufig bereits in der Perimenopause verstärkt zu beobachten ist. Etwa 30% aller Frauen leiden nach der Menopause an diesem Typ der Osteoporose. Diese Art ist gekennzeichnet durch einen raschen Verlust des trabekulären Knochens, Wirbelkompressionsfrakturen oder auch Radiusfrakturen nach Bagateltraumen (Bartl, 2004b).

Die Typ-II-Osteoporose kommt bei Frauen und Männern nach dem 70. Lebensjahr vor. Bei Patientinnen, die an der postmenopausalen Form der Osteoporose leiden, erfolgt ein fließender Übergang in diese senile Form.

Das Verhältnis von Frauen gegenüber Männern beträgt bei der Typ-II Erkrankung 2:1. Als Ursachen für diese senile Osteoporose werden verminderte Mobilität, Vitamin-D-Mangel, ungenügende Kalziumzufuhr und milder sekundärer Hyperparathyreoidismus genannt. Zudem ist der Verlust sowohl von trabekulären als auch von kortikalen Knochen charakteristisch, wobei zusätzlich auch die Röhren- und Beckenknochen betroffen sind. Nach dem 70. Lebensjahr werden 80% aller osteoporotisch bedingter Frakturen diesem Krankheitsbild zugeschrieben (Bartl, 2004b).

1.2.2 Sekundäre Osteoporosen

Bei den sekundären Formen der Osteoporose, welche 5% der Krankheitsfälle umfassen und Ursache für 20% aller osteoporotischen Frakturen sind, ist die Ursache in der Regel zu identifizieren (Bartl, 2004a). Im Folgenden soll diese Form der Osteoporose nur kurz umrissen werden.

Erkrankungen endokriner Organe wie Hyperparatyreoidismus, Hypogonadismus oder Hyperkortisonismus sind die häufigsten Ursachen sekundärer Osteoporosen (Jakob, 2005).

Auch Gabe von Glukokordikoiden bei chronisch entzündlichen Krankheiten, wie beim rheumatischen Formenkreis, entzündlichen Darmerkrankungen oder auch nach Organtransplantationen bedeutet eine enorme Gefahr für die Entstehung einer Osteoporose (Jakob, 2005). Die Pathogenese der glukokortikoidinduzierten Osteoporose ist in Abbildung 1 aufgezeigt.

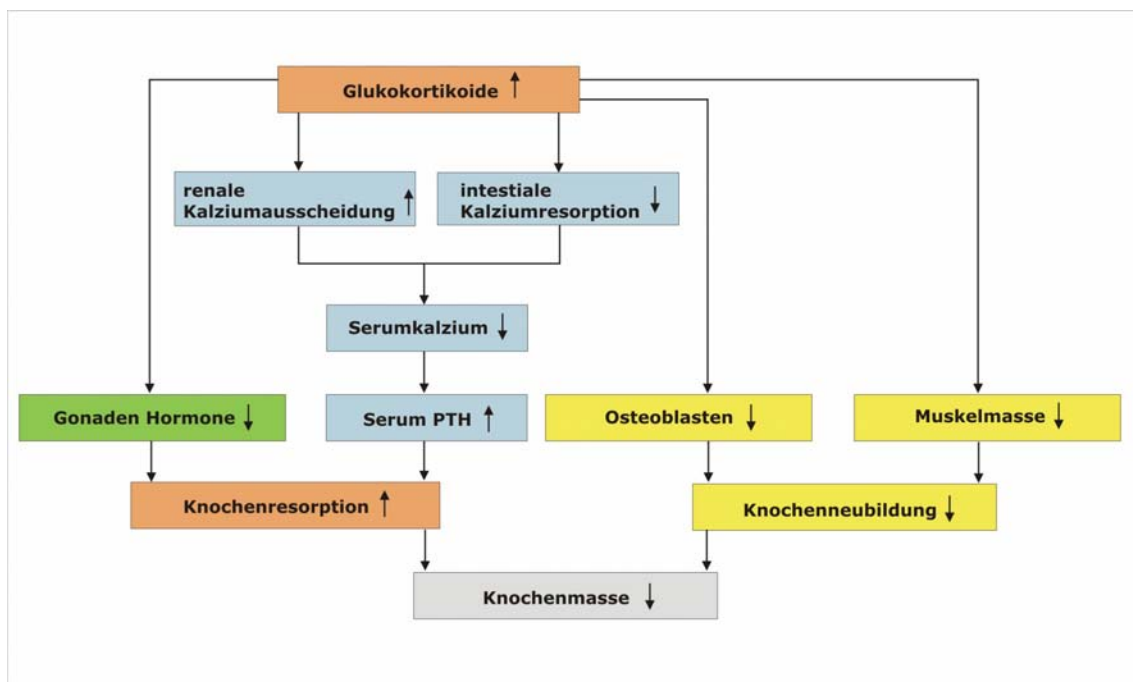


Abb. 1: Pathogenese der glukokortikoiden Osteoporose (nach Bartl, 2004)

Einleitung

Auch maligne Erkrankungen können Osteoporose imitieren. Besondere Beachtung muss hierbei dem Plasmazytom beigemessen werden.

Ein weiteres Problem stellt die Therapie gynäkologischer sowie urologischer Tumoren dar, da aufgrund der antihormonellen Behandlung und hormonablativer Maßnahmen eine therapieassoziierte Osteoporose entstehen kann (Jakob, 2005).

Eine ausführliche Übersicht über die Ätiologie der sekundären Osteoporose zeigt Tabelle 2.

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

Tab. 2: Ätiologie der sekundären Osteoporose (nach Forth, 2001)

1.3 Physiologie des Knochenstoffwechsels

Zum besseren Verständnis der Entwicklung der Osteoporose und der Grundlagen diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen sollen an dieser Stelle einige Grundbegriffe des Knochenaufbaus und Knochenstoffwechsels aufgezeigt werden.

1.3.1 Knochenaufbau

Der Knochen des Menschen ist mesenchymaler Herkunft. Sein Wachstum und Aufbau ist abhängig von Alter und physikalischen Gesetzmäßigkeiten. Im Wachstum entsteht der Knochen aus Mineralisation von Knorpelgewebe, wobei die enchondrale und perichondrale Ossifikation unterschieden werden. Der Knochen setzt sich aus 70% Mineralien und 30% organischen Komponenten zusammen. Zu diesen Komponenten gehören die organische Matrix (Grundsubstanz) und die Knochenzellen (Osteoblasten, Osteozyten, Osteoklasten). Der Mineralanteil besteht zu 95% aus Kalzium-Hydroxylapatitkristallen.

Zu den drei Hauptfunktionen der einzelnen Knochenzellen gehören die Kalziumbindung, bioelektrische sowie biophysikalische Eigenschaften.

Osteoblasten stellen dabei die knochenbildenden mesenchymalen Zellen dar. Die Hauptaufgabe dieser Zellen ist die Synthese von Knochenmatrix, vor allem Kollagen I, Osteocalcin, Osteonectin und Bone Morphogenic Protein (BMP).

Osteozyten kommen in den Lakunen vor und sind durch die verzweigten Canaliculi miteinander verbunden. Die Aufgaben der Osteozyten sind noch wenig erforscht, jedoch kann angeführt werden, dass ihre Funktion im Transport von organischen und anorganischen Stoffen im Knocheninneren liegt. Osteozyten reagieren auf mechanische Reize und leiten Schritte zur Knochenerneuerung ein. Die Dichte dieser Knochenzellen hat enge Relation zur Knochendichte. Die altersbedingte Abnahme der Osteozyten führt zu einem Rückgang der Knochenmasse.

Osteoklasten dienen der Knochenresorption. Bei ihnen handelt es sich um mehrkernige Riesenzellen, die sich von Monozyten des Knochenmarks ableiten lassen. Auffallend ist die gefaltete Zellmembran („ruffled border“) auf der Knochenoberfläche. Dort werden in großer Menge Salzsäure und proteolytische Enzyme sezerniert. Diese lösen das Mineral auf, wobei im Zytoplasma die übrige phagozytierte Matrix verdaut wird.

Durch zahlreiche Hormone, wie Parathormon, Östrogen, Leptin und Schilddrüsenhormone sowie Wachstumshormone werden die Osteoklasten rekrutiert, differenziert und ihre Aktivität wird kontrolliert. Durch die Erforschung des RANK/RANKL-Osteoprotegerin-Systems am Osteoklasten sind die Vorgänge der Stimulierung und Aktivierung der Resorption erklärt worden. Osteoklasten besitzen ebenfalls Östrogenrezeptoren, wodurch hier allerdings Östrogene die Aktivierung der Osteoklasten hemmen (Bartl, 2004b).

1.3.2 Physikalischer Knochenumbau

Der Knochen ist ein dynamisches Bauwerk, welches laufenden Umbauvorgängen unterworfen ist. Diese geregelte Veränderung stellt eine entscheidende Aufgabe bei der Entwicklung, den Anpassungsvorgängen und den stetigen Erneuerungen innerhalb des Skelettsystems dar. Diese findet stets an der Oberfläche des Knochens statt. Modelling und Remodelling sind hierbei zwei entscheidende Knochenumbauvorgänge, die im Folgenden kurz erläutert werden.

1.3.2.1. Modelling

Der Prozess des Modellings trägt zur Formveränderung des Knochens bei. Bei der Geburt sind Knochenelemente kaum fertig angelegt, da sie erst nach einiger Zeit aus Bindegewebe und Knorpel zu festen und lamellären Knochen aufgebaut werden. Der Umbau von Teilen der Metaphyse zu diaphysärem Knochen während des Längenwachstums der Röhrenknochen oder die Zunahme von Femur, Radius und Wirbelkörper stellen für den Vorgang des Modellings Beispiele dar. Nach Beendigung der Skelettreife und Verknöcherung der Wachstumsfugen wird das Knochenwachstum abgeschlossen (Bartl, 2004a; Weiske, 1998).

1.3.2.2 Remodelling

Auch im Erwachsenenalter muss Knochen umgebaut und den jeweiligen Anforderungen angepasst werden. Dabei ist - im Gegensatz zum Modelling - die neugebildete Knochensubstanz nahezu identisch mit dem, was vorher abgebaut wurde. Die Aufgabe des Remodellings besteht darin, die Funktion des Knochens zu erhalten. Hierbei wird altes, geschädigtes Material durch neues ersetzt und somit eine Materialermüdung verhindert.

Dem Körper ist es auf diese Weise auch möglich, die eigene Kalziumhomöostase durch Austausch von Mineralsalzen beizubehalten. Nach WEISKE werden so jährlich 25% des spongiösen Knochens und 3% des kortikalen Knochens erneuert (Weiske et al., 1998)

Dieses Verfahren des Remodellings ereignet sich in zyklischen, zeitlichen und räumlich definierten Abläufen. Dabei stehen exakt organisierte Vorgänge zwischen Osteoklasten und Osteoblasten zur Verfügung. Die Knochenzellen sind in sogenannten „basic multicellular units“ (BMUs) verbunden, wobei die Zusammenarbeit der Osteoklasten mit den Osteoblasten in diesen BMUs „coupling“ genannt wird. Diese BMUs als Arbeitseinheiten bauen Knocheneinheiten ab und ersetzen diese wiederum. Dieser Prozess (siehe Abbildung 2) ist von entscheidender Bedeutung für die Entwicklung einer Osteoporose. Wenn über Jahre hinweg mehr Knochen abgebaut als aufgebaut wird, entsteht oben beschriebenes Krankheitsbild.

Ein solcher Remodellingzyklus benötigt etwa 120 Tage und wird in folgende Phasen unterteilt, die aber in dieser Arbeit nicht näher erläutert werden sollen: (Bartl, 2004a; Weiske et al.,1998)

- Ruhephase (quiescence)
- Aktivierungsphase (activation)
- Resorptionsphase (resorption)
- Umschaltphase (reversal)
- Anbauphase (formation)

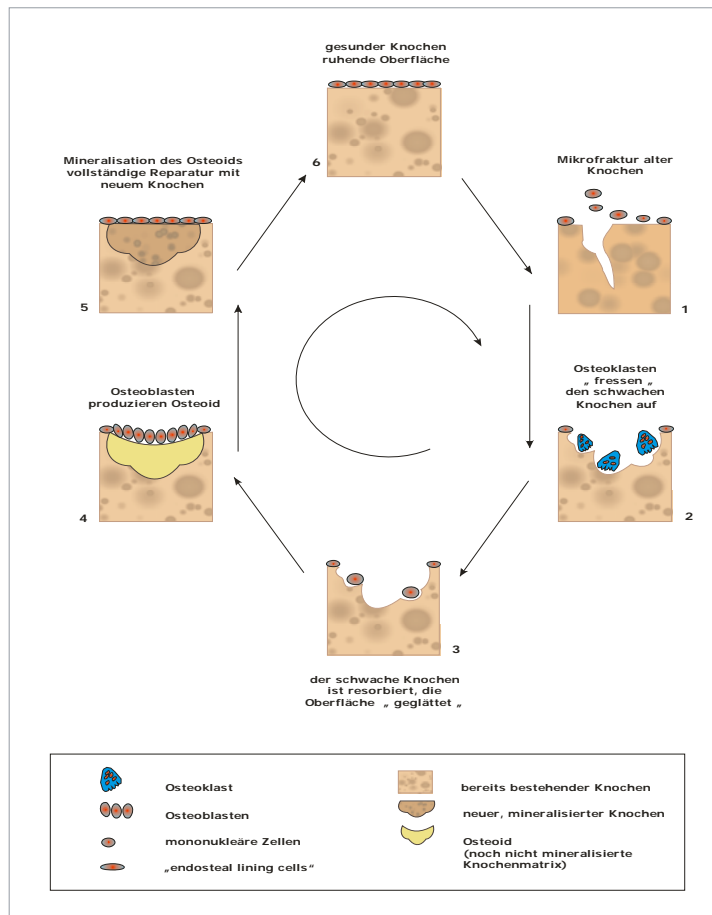


Abb. 2: Schematische Darstellung der Umbauphasen am trabekulären Knochen (nach Bartl, 2004)

1.3.3 Der Knochenmineralstoffwechsel

Der Knochen stellt das Reservoir für die Erhaltung des Serum-Kalzium-Spiegels dar. Dieser ist in verschiedene hormonelle Regulationsmechanismen eingebunden. Einige Hauptelemente sollen an dieser Stelle angesprochen werden.

Das in den Epithelkörperchen gebildete **Parathormon** besitzt – abhängig von der intermittierenden versus der andauernden Einwirkung - einerseits einen auf den Knochen wirkenden anabolen Effekt, der die Knochenneubildung steigert und andererseits einen katabolen Effekt, welcher wiederum in einem Knochenabbau resultiert. Zudem steigert es die indirekte Kalziumresorption im Magen-Darm-Trakt, da es ebenso in den Nieren die Bildung von $1,25(\text{OH})_2\text{-Vitamin D}_3$ anregt. Die Niere steigert daraufhin die Resorption von Kalzium und Phosphatausscheidung, wobei als Reaktion das Serum-Kalzium erhöht und das Serum-Phosphat erniedrigt wird.

Dies führt zu einer Aktivierung der Osteoklasten und Transformation der Osteoblasten in Fibroblasten. Ein erhöhter Parathormonspiegel verstärkt den Knochenumbau und es entsteht das Bild einer Osteodystrophia fibrosa generalisata (Niethard, 2003; Keck, 1994).

Kalzitonin wird in den C-Zellen der Schilddrüse synthetisiert. Durch dieses Hormon wird die Aktivität der Osteoklasten gehemmt und die Zahl der vorhandenen Osteoblasten erhöht. Wie beim Parathormon wird die Freisetzung des Kalzitonins durch den Serum-Kalzium-Spiegel reguliert. Als Resultat kann eine vorübergehende Senkung des Spiegels erkannt werden.

Kalzitonin besitzt einen analgetischen Effekt, der bei der Therapie der Osteoporose dienlich ist (Niethard, 2003).

Die Versorgung des menschlichen Körpers mit **Vitamin D** geschieht über die Haut oder durch Nahrungsaufnahme. Etwa 60% des Tagesbedarfs an Vitamin D wird durch die Wirkung von Sonnenlicht aus 7-Dehydrocholesterol bereitgestellt (Keck, 1994). Das Hormon wirkt am Knochen, im Darm, den Epithelkörperchen sowie an der Niere und erhöht die Aufnahmen von Kalzium und Phosphat aus der Nahrung. Dabei verhilft es zur Kalziummobilisation im Knochen. Durch Vitamin D wird die Parathormon-Sekretion in der Nebenschilddrüse verringert (Niethard, 2003).

Die genaueren Mechanismen der am Knochenstoffwechsel beteiligten Hormone werden an späterer Stelle nochmals ausführlich erläutert.

1.4. Klinisches Bild der Osteoporose

Bei der Osteoporose ist der akute und chronische Rückenschmerz eines der ersten und häufigsten Symptome. Ursache für dieses Beschwerdebild stellt eine spontane Wirbelkörperfraktur oder ein Frakturereignis nach einem minimalen Trauma dar. Ebenso kommen Sinterungen und Infraktionen in Frage.

Einleitung

Im Gegensatz dazu ist der chronische Schmerz bei Osteoporose-Patienten auf eine Fehlstatik des Achsen skeletts bei bereits stattgefundenen Wirbelkörperdeformierungen und durch Über- und Fehlbelastung des gesamten Bewegungsapparates zurückzuführen (siehe Tabelle 3).

Schmerzart	Lokalisation	Schmerzcharakter
Frakturschmerz	Th11-L2	akut, gürtelförmig
Sintierungsschmerz	Untere BWS, obere BWS	chronisch, gürtelförmig
Hyperlordose-Kreuzschmerzen	Untere LWS Pseudoradikulär	Facettensyndrom
Rippenbogen-Randschmerz	Beckenkamm, einseitig	punktuell bei Seitneigung
Myotendopathie	Rückenstreckmuskulatur	diffus, chronisch
Vordere Knieschmerzen	um die Patella	Belastungsabhängig

Tab. 3 : Schmerzen bei Osteoporose (Bartl, 2004)

Eine Kompressionsfraktur der Wirbelkörper ist Grund für die Größenabnahme der Patienten. Die daraus resultierende Rumpfverkürzung ist verantwortlich dafür, dass der untere Rippenbogen den Beckenkamm berührt (Baastrup-Syndrom, „kissing spine“) und dadurch Beschwerden verursacht. Dabei lassen sich die typische Hautfalten von Rücken und Flanken („Tannenbaumphänomen“), die Prominenz des Abdomens („Osteoporose-Bäuchlein“) sowie ein Rundrücken („Witwen-„ bzw. „Witwerrücken“) beobachten (s. Abbildung 3)

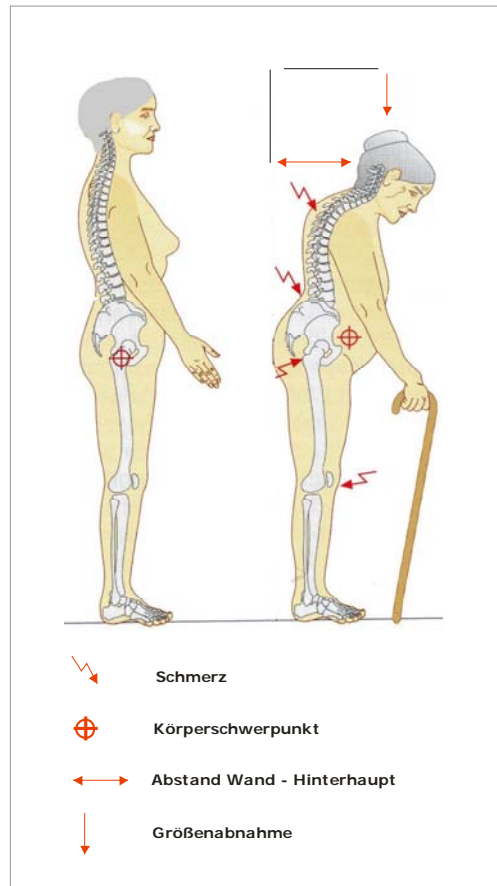


Abb. 3: Veränderungen der Körpergestalt und wichtige Schmerzpunkte des Osteoporose-Patienten, verglichen mit einer Normalperson (nach Bartl, 2004)

Durch die Fehlbelastung leiden Patienten gehäuft konsekutiv an vermehrten Beschwerden durch andere Erkrankungen, die dadurch verstärkt werden, wie z. B. unter Gonarthrosen. Die daraus resultierende Gangunsicherheit ist indessen mit einem erhöhten Fallrisiko verbunden, welches erneut osteoporotische Frakturen wie Schenkelhals-, Wirbelkörper- oder distale Unterarmfrakturen hervorrufen kann (Bartl, 2004a).

1.5 Pathogenese, Pathophysiologie und Risikofaktoren

Die Osteoporose stellt kein einheitliches Krankheitsbild dar. Vielmehr ist sie die Folge unterschiedlichster ätiologischer und pathogenetischer Einflüsse auf den Knochen.

Physiologisch wächst die Knochenmasse kontinuierlich bis zum dritten Lebensjahrzehnt an.

Einleitung

Die Knochenmasse, Knochenstruktur und Knochenfunktion ist in jedem Alter davon abhängig, welcher Peak Bone Mass (Knochengipfelmasse) in der Jugend erreicht wurde und mit welchem Maß es nun zu einem „altersassoziierten“ Knochenmassenverlust kommt. Liegen Defekte im Bone modelling (siehe oben) vor, folgt eine ungenügende Knochenmasse bereits im Jugendalter. Folglich wird die Frakturschwelle auch bei normalen altersbedingtem Knochenverlust schneller erreicht. Für das Bone modelling bzw. Bone remodelling ist die körperliche Aktivität von entscheidender Bedeutung. Für den ausreichenden Knochenaufbau und Knochenbildung ist der mechanische Knochenstimulus entscheidend. Dieser „Peak bone mass“ ist somit ein wichtiger Prädiktor für das Auftreten von osteoporoseassoziierten Frakturen im höheren Alter (Allolio, 1996).

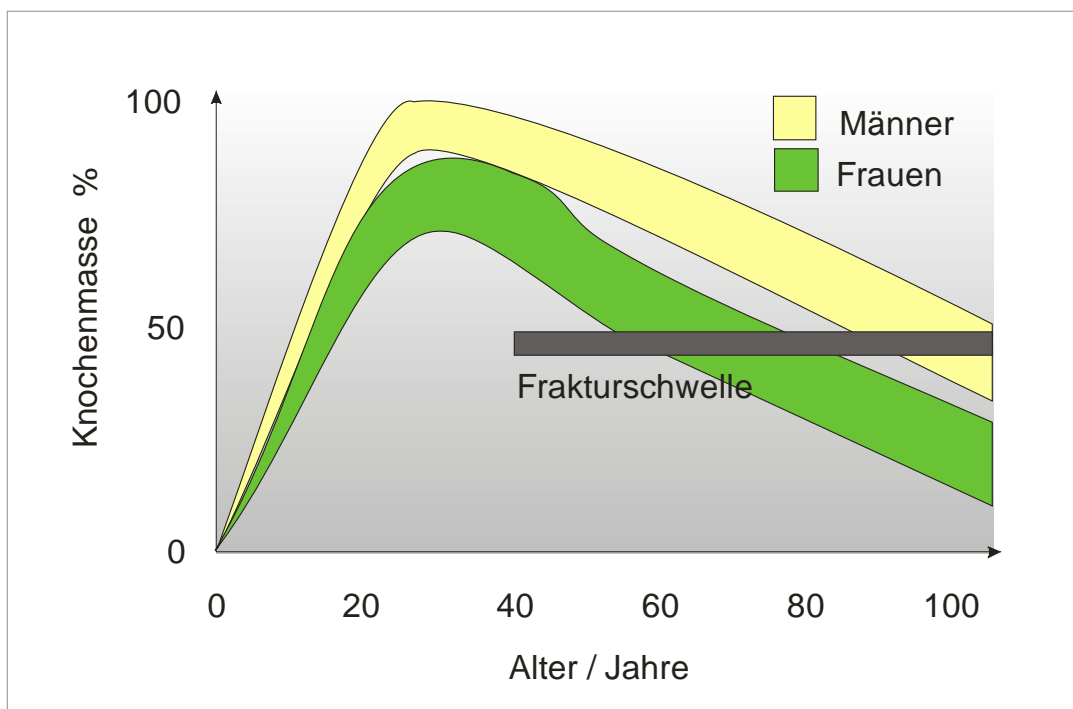


Abb. 4: Altersabhängiger Verlauf der Knochenmasse bei Frauen und Männern mit normalem Knochenstatus (nach Bartl, 2004)

Wie in Abbildung 4 zu erkennen ist, haben Männer ein stärkeres Knochenwachstum und eine höhere Knochenmasse als gleichaltrige Frauen. Auf die Pathogenese der männlichen Osteoporose soll aber später gesondert eingegangen werden. An dieser Stelle wird kurz die Pathogenese der postmenopausalen Osteoporose, die häufigste Osteoporoseform bei der Frau, erläutert.

Einleitung

Wie bereits durch den Namen ersichtlich, ist die Menopause und der damit verbundene Östrogenabfall (vgl. Abbildung 5) bei der Frau von entscheidender Bedeutung. Während der Menopause kann es zu einem schnelleren Knochenverlust (high turnover) im Achsenskelett sowie der Extremitäten kommen.

Somit können 5-10% der weiblichen Knochenmasse unmittelbar in den ersten 5 Jahren nach der Menopause verloren gehen. Bezüglich der Wirbelsäule sind Werte bis zu 20% bekannt. Dieser Knochenmasseverlust verfolgt eine Exponentialkurve, bevor er in den langsameren altersbedingten Abbau übergeht. Durch den Abfall der Östrogenproduktion kommt es zu einem Anstieg von Interleukin-6 (IL-6) und weiteren Zytokinen, was wiederum zu einer erhöhten Bereitstellung der Aktivierung der Osteoklasten führen. Dazu wird der Knochen anfälliger für die resorptiven Reaktionen auf Seiten des Parathormons. Diesem erhöhtem Knochenabbau folgt der Knochenschwund mit Frakturneigung, besonders des spongiösen Knochens der Wirbelkörper und des Oberschenkels (Bartl, 2004a; Allolio, 1996).

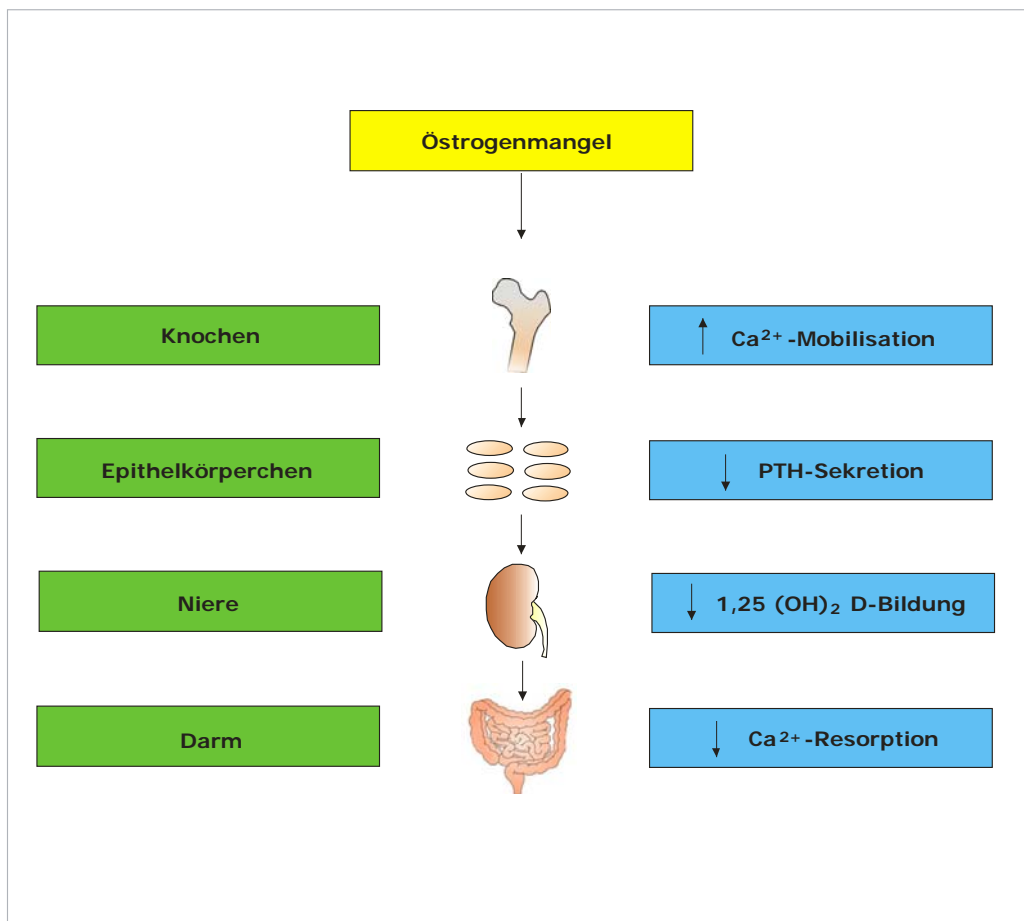


Abb. 5: Pathogenese der Osteoporose der postmenopausalen Frau (nach Bartl, 2004)

Für die Inzidenz osteoporosebedingter Frakturen ist das Zusammentreffen weiterer Risikofaktoren von Bedeutung.

Eine Zusammenstellung solcher Faktoren stellt Tabelle 4 dar.

Risikofaktoren für die Osteoporose

- höheres Lebensalter
- weibliches Geschlecht
- kaukasische, asiatische Rasse
- zarter Körperbau
- späte Menarche
- Zyklusstörungen
- frühzeitige Menopause
- Anorexia nervosa
- familiäre Belastung
- kalziumarme Ernährung
- Laktoseintoleranz
- ungenügende körperliche Aktivität
- Alkoholabusus, Nikotinabusus

Tab. 4: Risikofaktoren für Osteoporose (Allolio, 1996)

1.6 Diagnose

Gemäß den DVO-Leitlinien 2006 beinhaltet die Basisdiagnostik bei Osteoporose Anamnese, klinischen Befund, DXA-Knochendichtemessung, gegebenenfalls Basislabor und eine Röntgenuntersuchung der Brust und Lendenwirbelsäule. Diese durch die DVO beschriebene Basisdiagnostik soll im Folgenden kurz ausgeführt werden.

1.6.1 Anamnese und klinischer Befund

Folgende Ziele sind bei der Anamnese und Befunderhebung zu verfolgen:

An erster Stelle stehen die Erfassung der Intensität und Lokalisation von Schmerzen sowie die Feststellung des Ausmaßes funktioneller Einschränkungen bei einer manifesten Osteoporose.

Bei akut auftretenden oder über Tagen persistierenden Rückenschmerzen besteht differentialdiagnostisch immer der Verdacht auf eine Wirbelkörperfraktur oder Wirbelkörpersintierungen. Solche Sintierungen können chronische Rückenschmerzen verursachen, ohne dass ein akutes Ereignis vorangegangen ist.

Je nach Schwere der Symptomatik wird laut DVO an diesen Stellen eine Röntgendiagnostik der Wirbelsäule empfohlen, um Frakturen und andere differentielle Ursachen auszuschließen.

Als weiteres Ziel müssen alle Parameter abgeklärt werden, die als Ursache für eine sekundäre Osteoporose in Frage kommen (siehe 2.2).

Zudem sollten bei der Anamnese von Osteoporose-Patienten Bedingungen oder Krankheiten erfasst werden, die Einfluss auf das Skelett oder auf das Sturzrisiko nehmen und somit die Anwendung der Basismaßnahmen einschränken. Nicht vergessen werden darf die Einschätzung des Frakturrisikos, welche die Messung der Körpergröße und des Körpergewichtes, die Erfassung starker Risikofaktoren und des Sturzrisikos beinhaltet.

Bezüglich der Erfassung des Sturzrisikos existieren leicht durchzuführende Tests wie der „Time up and go“- oder „Chair rising“-Test. Diese Verfahren gewähren gerade bei älteren Patienten eine schnelle Beurteilung von Muskelkraft und Koordination (DVO-Leitlinie Osteoporose 2006).

1.6.2 Osteodensitometrie

Das von der DVO empfohlene Standardverfahren zur Knochendichtemessung stellt die Osteodensitometrie mittels „Dual-X-Ray-Absorptiometrie“ (DXA oder DEXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur dar (DVO-Leitlinie 2006).

Damit kann diagnostiziert werden, ob eine erniedrigte Knochendichte (T-Score $< -2,0$) vorliegt, somit eine definitionsgemäße Osteoporose und folglich die Basis einer medikamentösen Therapie gegeben ist.

Derartige Knochendichtemessungen („Bone Mineral Density-Tests“, BMD) ermöglichen es das Frakturrisiko zu bestimmen. Die DXA-Methode stellt heute das populärste und ausgereifteste Messverfahren dar. Bei dieser Vorgehensweise werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Stärke durch die Skelettknochen geschickt. Aus der Strahlenmenge, die durch den Knochen hindurch dringt, kann mit Hilfe von Computersoftware der Knochenmineralgehalt ermittelt werden. Aufgrund des Einsatzes zweier Strahlenergien bei der DXA wird das durch das Weichteilgewebe verfälschte Ergebnis weitgehend beseitigt. Gemessen wird hauptsächlich vorne und seitlich der Lendenwirbelsäule sowie die Hüfte. Binnen dieser benannten Flächen wird der Mineralgehalt pro Fläche (g/cm^2) angegeben. Klinisch bedeutsam für die Definition der Osteoporose ist in diesem Zusammenhang vor allem der T-Wert (T-Score = Vergleich des Patienten mit einer Referenzbevölkerung im Alter von 20-40 Jahren).

An der Lendenwirbelsäule ist der T-Wert von L1-L4 zu ermitteln. Für die Risiko-
beurteilung des proximalen Femurs ist die Gesamtfemurregion („Total Hip“) am
geeigneten.

Die größten Vorteile dieser Methode sind die Nichtinvasivität, Schnelligkeit,
Kosten, geringe Strahlenbelastung und die Genauigkeit.

Laut DVO kann von dieser Knochendichtemessung als Basisinstrument der Dia-
gnostik abgesehen werden, wenn bereits mehrere typische osteoporotische
Wirbelfrakturen radiologisch gesichert sind. Dies gilt vor allem bei älteren mul-
timorbiden Patienten, bei denen aufgrund der Gefahr von Folgefrakturen die
diagnostischen Möglichkeiten eingeschränkt sind.

In Ausnahmefällen kann neben der DXA-Messung auch das quantitative Ultra-
schallverfahren angewandt werden. Dieses Verfahren ist aber nicht als Ersatz
zur DXA-Messung anzusehen. Bei Hochrisikopatienten kann in Gebieten, in de-
nen keine DXA-Messung möglich ist oder kein Gerät zur Verfügung steht, aber
ein hohes Gesamtrisiko erwartet wird, eine quantitative Ultraschallmessung als
Erstdiagnose sinnvoll sein. Die T-Wert-Ergebnisse solcher Untersuchungen sind
aber bezüglich der Risikoabschätzung nicht auf die T-Werte der DXA-Messung
übertragbar (Bartl, 2004a; DVO-Leitlinie Osteoporose 2006; Weiske, 1998).

1.6.3 Basislabor

Das Hauptziel einer Laboruntersuchung ist der weitgehende Ausschluss der
wichtigsten sekundären Osteoporosen, weiterer Osteopathien und vor allem der
Osteomalazie, die ebenfalls mit erniedrigter Knochendichte einhergeht. Die pri-
märe Osteoporose zeigt keine charakteristischen Laborveränderungen und stellt
im Wesentlichen eine Ausschlussdiagnose dar.

Das Basislabor sollte an die Anamnese, die klinische Untersuchung und die
Osteodensitometrie anschließen. Bei T-Werten $< -2,0$ und Verdacht auf eine
sekundäre osteologische Erkrankung ist eine Basislaboruntersuchung indiziert
(DVO-Leitlinie Osteoporose 2006).

Die einzelnen Parameter des Basislabors laut DVO-Leitlinie 2006 und die dazu
wichtigsten zu klärenden Differentialdiagnosen werden in der folgenden Tabelle
aufgezeigt (Tab. 5).

Laborparameter	Wichtige damit verbundene Fragestellungen
Serum-Kalzium	↑ Primärer Hyperparatyreoidismus oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ z.B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption
Serum-Phosphat	↓ sekundärer Hyperparatyreoidismus, Malabsorption
Alkalische Phosphatase (AP) (Serum)	↑ Osteomalazie
Gamma-GT	Zur Differentialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Serum-Kreatinin	↑ renale Osteopathie (je nach Muskelmasse ab Kreatininwerten > 2-3 mg/dl zu erwarten)
BSG/C-reaktives Protein	↑ Differentialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperdeformitäten
Serum-Eiweißelektrophorese	Hinweis für multiples Myelom
TSH	< 0,3 mU/L endogen oder durch L-Tyroxin-Medikation bedingt als Risikofaktor für Frakturen

Tab. 5: Basislabor (DVO-Leitlinie Osteoporose 2006)

1.6.4 Röntgen der Wirbelsäule

Durch Röntgenaufnahmen lässt sich eine Osteopenie erst ab einem Substanzverlust von 30-40% erkennen, weshalb sich dieses Verfahren zur Frühdiagnose nicht eignet.

Das Aufzeigen von osteoporotischen Sintierungsfrakturen und die Differentialdiagnose von Rückenschmerzen stellen die Hauptindikation einer Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule dar. An der Wirbelsäule kommt es zunächst wegen der Osteoporose zu einer Spongiosararifizierung und dann zu einer Verschmälerung der Kortikalis. Die auffällige Rahmenstruktur der Wirbelkörper zeichnet den Spongiosaschwund bei noch vorhandener Kortikalis aus.

Einleitung

Die „wie mit Bleistift gemalten“ Wirbelkörperumrisse sind ein Zeichen des trabekulären Knochenschwundes („picture frame“, „empty box“).

Die Ballonierung der Bandscheibenräume ist Anzeichen einer Impression der Grund- und Deckplatten (Bartl, 2004b; DVO-Leitlinie 2006). Abbildung 6 zeigt verschiedene Formen der Wirbeldeformierung bei Osteoporose.

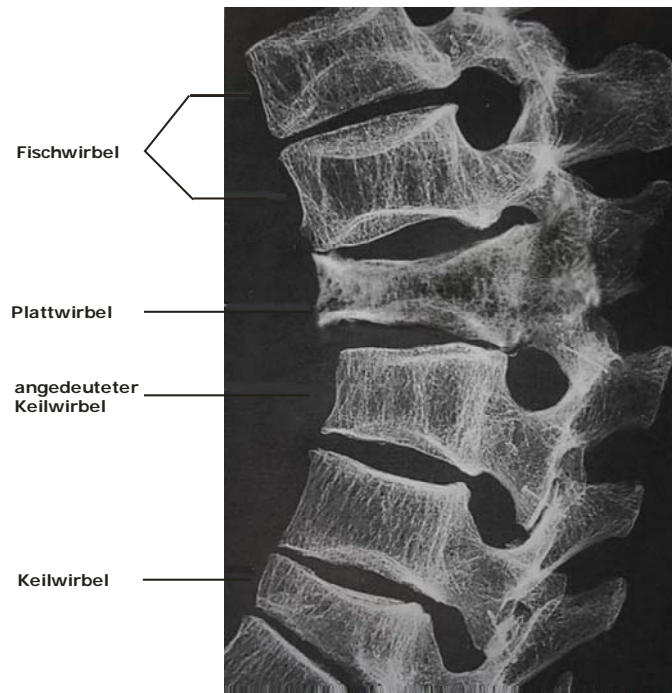


Abb. 6: Verschiedene Formen der Wirbeldeformierung bei Osteoporose (nach Bartl, 2004)

Nachfolgende Kriterien bei lateralen Röntgenaufnahmen sprechen für das Vorhandensein einer Osteoporose:

- Erhöhte Strahlendurchlässigkeit,
- Betonung vertikaler Knochenbälckchen,
- Einbruch und Verdünnung der vertebrealen Endplatten,
- Nachweis von Kompressionsfrakturen.

(Bartl, 2004b)

Bei der Untersuchung sekundärer Osteoporosen, akuten und chronischen Rückenschmerzen, die noch nicht abgeklärt worden sind, stellt das konventionelle Röntgenbild der Wirbelsäule ein erforderliches Diagnosemittel dar (Bartl, 2004b).

1.6.5 Weitere bildgebende Verfahren, Knochenbiopsie

In der Basisdiagnostik besitzen Computertomographie, Magnetresonanztomographie und Szintigraphie keinen Stellenwert (DVO-Leitlinie Osteoporose 2006). Bei differentialdiagnostischen Fragen ist eine solche Untersuchung je nach Problemstellung hilfreich.

Für den bloßen Nachweis eines Knochenschwundes ist die Biopsie nicht nötig, verschiedene Autoren betonen aber, dass die Knochenbiopsie bei der Abklärung von Osteopathien unterschätzt wird. Die Gewinnung von Biopsiematerial wird durch den Gebrauch der „Yamshidi-Nadel“, welche ambulant durchgeführt werden kann, relativ einfach und problemlos. Histologische Abklärung ist bei nicht konklusiven Befunden indiziert, sowie bei Verdacht auf eine Knochenmarkserkrankung oder maligne Erkrankung (Bartl, 2004a).

1.7 Therapie

1.7.1 Prävention

Bereits in jungen Jahren, in der Zeit des Bone modellings, ist es sinnvoll die Knochenmasse zu vergrößern. Maßnahmen des DVO, der Osteoporose entgegen zu wirken, werden im folgenden Abschnitt kurz erläutert.

1.7.1.1 Muskelkraft, Koordination und Sturzrate

Für den Erhalt einer ausreichenden Knochenmasse ist eine stete körperliche Belastung ein Grundelement. Schritte zur Förderung der Muskelkraft haben bei Frauen und Männern nachweislich eine Senkung von proximalen Femurfrakturen und auch Wirbelkörperfrakturen zur Folge. Fehlt diese körperliche Belastung oder kann keine körperliche Tätigkeit ausgeübt werden, stellt diese geringe Muskelkraft einen Risikofaktor für Frakturen dar. Immobilisation sollte auch im hohen Alter wenn möglich stets vermieden werden. Aus diesem Grund ist eine geregelte körperliche Aktivität mit dem Ziel Muskelkraft und Koordination zu trainieren in jedem Alter zu fördern.

Zusätzlich sollte eine Sturzabklärung und Sturzintervention durchgeführt werden, welche laut DVO-Leitlinie ab dem 70. Lebensjahr jährlich erfolgen sollte.

Dabei müssen mögliche Ursachen geklärt und eine Therapie der vermeidbaren Gründe ausgemacht werden. Medikamente, wie Sedativa, Antiepileptika, orale Glukokortikoide, orthostatisch wirkende Medikamente oder auch Antidepressiva sollten auf Dosis und Bedarf geprüft werden, da diese Medikamentengruppe Stürze bei den Patienten begünstigen können. In gleichem Maße muss ein Vitamin D-Defizit behandelt werden, da gezeigt wurde, dass ein solcher Mangel (10-20ng/ml) die Sturzrate und die damit verbundenen Frakturen negativ beeinflusst (DVO-Leitlinie Osteoporose 2006).

1.7.1.2 Ernährung und Lebensstil

Bei untergewichtigen Personen, Body Mass Index < 20, ist das Risiko, eine osteoporotisch bedingte Fraktur zu erleiden, stark erhöht. Eine Gewichtsabnahme stellt somit eine erhöhte Wahrscheinlichkeit auf proximale Femurfrakturen dar. Umgekehrt folgt einer maßvollen Gewichtszunahme ein gesenktes Risiko für eine osteoporotische Fraktur. Um Muskelmasse und Körpergewicht zu erhalten und schwerwiegenden Ursachen aufzuklären und anzugehen, muss einem unklaren Gewichtsverlust unverzüglich nachgegangen werden. Zudem sollten Osteoporose-Patienten eine ausreichende und ausgewogene Ernährung einhalten (DVO Leitlinie 2006).

Wie bereits erwähnt, ist eine hinreichende Kalzium und Vitamin D-Zufuhr anzustreben. Gerade bei Patienten, die in Alten- und Pflegeheimen untergebracht sind, muss auf eine genügende Supplementierung dieser Stoffe geachtet werden. Bei Kalzium liegt die täglich empfohlene Gabe bei 1200-1500mg, wobei dies über Milchprodukte, Obst und Gemüse, Mineralwasser oder Fruchtsäfte geschehen kann (Bartl, 2004b). Vitamin D wird in ausreichenden Mengen über eine tägliche 30-minütige Sonnenexposition von Gesicht und Armen gebildet. Diese Expositionszeit ist aber bei älteren Personen nicht in ausreichendem Maße gewährleistet, weshalb bei einem vermutetem Defizit eine Gabe von 400-1200 Einheiten Vitamin D₃ durchgeführt werden sollte (DVO-Leitlinie 2006).

Nikotin stellt einen starken Risikofaktor für Frakturen dar. Das Frakturrisiko kann durch Aufgabe des Rauchens um die Hälfte gesenkt werden. Somit sind etwa 20% der Oberschenkelbrüche auf das Zigarettenrauchen zurückzuführen. Ebenso weisen Raucher eine verlängerte Frakturheilung auf (Bartl, 2004b).

Nach BARTL schädigt das Rauchen den Knochen auf folgende Weise:

- Verminderte Produktion von Östrogenen bei der Frau,
 - gesteigerter Abbau des Östrogens in der Leber,
 - verminderte Produktion von Testosteron beim Mann,
 - verminderte Umwandlung der adrenalen Androgene in Östrogen,
 - Schädigung des Knochens und der Knochenzellen durch viele andere toxische Substanzen
 - verminderte Durchblutung des Knochen/Knochenmarksystems,
 - Beeinträchtigung der Lungenfunktion mit verminderter Sauerstoffaufnahme.
- (Bartl, 2004a)

1.7.2 Therapie der manifesten Osteoporose

1.7.2.1 Schmerztherapie

Als klinisches Zeichen der Osteoporose steht der akute und chronische Rückenschmerz aufgrund von Frakturen klar im Vordergrund. Aus diesem Grund stellt für den Patienten die Schmerztherapie bzw. die schmerzlindernde Therapie die Qualität für das ärztliche Handeln dar. Erst darauf folgt die Beachtung der Knochendichte, des Körperstatus und der Frakturen. Zudem muss dem Patienten aufgezeigt werden, dass zwischen Schmerz und Verlauf der Osteoporose ein klarer Zusammenhang besteht (siehe Abbildung 7).

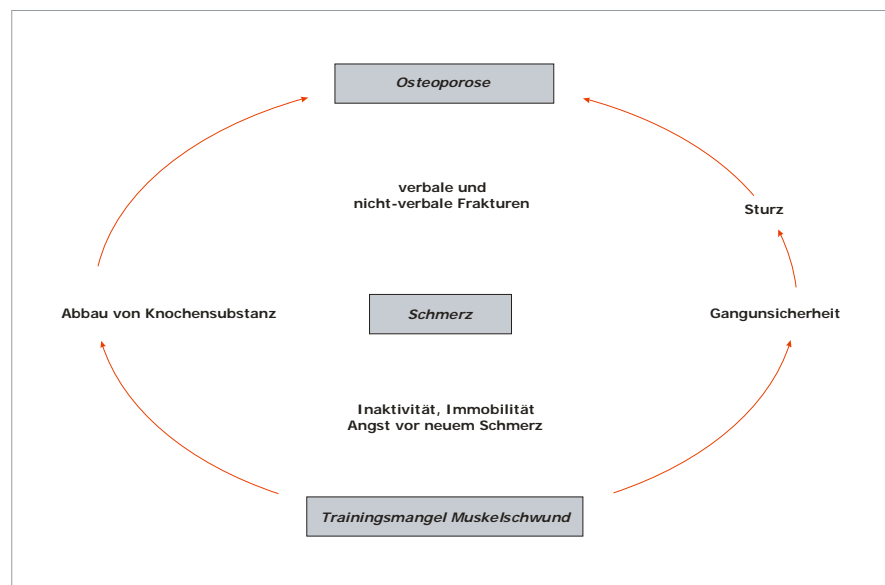


Abb. 7: Circulus vitiosus zwischen Osteoporose – Schmerz – Trainingsmangel (nach Ringe, 2003)

Somit ist eine stetige Schmerzbekämpfung mit Beachtung von Nebenwirkungen der Analgetika ein elementarer Bestandteil der Osteoporosetherapie (Ringe, 2003).

Auch das Tragen einer Stütze oder Korsetts kann bei der Schmerzlinderung helfen.

Ein weiterer Baustein in der Schmerztherapie der Osteoporose ist die dauerhafte physikalische Therapie und Krankengymnastik, wobei ein solches Körpertraining nicht nur die allgemeine Fitness steigert, sondern auch die Schmerzen durch Verbesserung der statischen Bedingungen mildert und die Beziehung schmerzhaftes Dysfunktion und Schmerz durchbricht (Allolio, 1994)

1.7.2.2 Basistherapie mit Kalzium und Vitamin D

Wie bereits unter Punkt 1.7.1.2 ausgeführt, ist die Kalzium- und Vitamin D-Substitution von enormer Bedeutung bei der Behandlung der Osteoporose und entspricht weltweitem gültigen Standard.

Einer der wichtigsten Mineralstoffe im Körper ist das Kalzium. Es wird bis zu 99% im Knochen gespeichert. Wie oben erläutert, wird eine Tagesdosis von 1200mg Kalzium empfohlen (DVO-Leitlinie 2006).

Kalzium-Supplemente verhindern den Knochenverlust bei älteren Frauen und Männern. Es gibt aber nach TUCK und FRANCIS keine überzeugenden Beweise dafür, dass Kalzium die Gefahr eines Bruches bei bereits bestehender Osteoporose vermindert. Auch der Nutzen alleiniger Gabe von Kalzium oder Vitamin-D ist nicht ausreichend belegt. Im Gegensatz dazu zeigen die gemeinsame Ergänzung von Kalzium und Vitamin-D klare Dienlichkeit in der Behandlung von Patienten mit Osteoporose bei Vitamin-D-Mangel oder sekundärem Hyperparathyreoidismus (Tuck, 2002).

Zudem kann gezeigt werden, dass ein Ausgleich eines ausgeprägten Vitamin D-Mangels (10-20 ng/ml) zu einer Senkung von Schenkelhalsfrakturen führt. Bei Personen in Alten- und Pflegeheimen führt eine Gabe von 1200 mg Kalzium und 800 IE Vitamin D₃ zu einer Senkung von Frakturen. Für junge Personen oder auch selbstständig lebende ältere Personen ist die Sachlage uneinheitlich. Hier ist die Effizienz einer Supplementierung abhängig von dem bereits existierendem Kalzium- und Vitamin-D Mangel dieser Person. Mit diesem Hintergrund empfiehlt BISCHOFF-FERRARI et al. eine Dosis von 800 U/die, um eine optimale Serumkonzentration von 30ng/ml im Mittel zu erreichen (Bischoff-Ferrari et al. 2006, Jakob 2008).

Beachtet werden muss zudem, dass bei Patienten mit Hyperkalzämie, Nephrolithiasis oder Niereninsuffizienz Kalzium nur unter hausärztlicher Kontrolle verabreicht werden sollte. Bei den Oxalatsteinen, der häufigsten Form der Nephrolithiasis, kann entgegengesetzt eine kalziumarme Kost eine Steinbildung erhöhen, da die enterale Resorption von Oxalat gesteigert wird.

Vitamin D erhöht die Resorption von Kalzium aus dem Darm ins Blut sowie den Einbau von Kalzium in den Knochen. Die Gabe dieses Vitamins ist daher vor allem in der Wachstumsphase indiziert, da es die Aktivierung der Osteoblasten und Härtung des Knochens unterstützt.

Vor allem bei Patienten mit chronischen Nieren- und Lebererkrankungen ist die Vitamin-D-Aktivierung vermindert, weshalb der Gebrauch des aktiven Vitamin D-Hormons oder hormonell aktiver Vitamin-D-Analoga angezeigt ist (Bartl, 2004b).

1.7.2.3 Hormonersatztherapie (HRT)

Der schon Jahre vor Beginn der weiblichen Menopause beginnende Östrogenabfall führt zu einem fortlaufenden Knochenverlust. Nach Beginn der Menopause kommt es zu einem Abbau von jährlich 1-4% der Knochenmasse. Deshalb steht jede Frau zu diesem Zeitpunkt vor der Entscheidung, ob eine Ersatztherapie eingeleitet werden soll. Bei längerer Gabe der Östrogenpräparate wird das Auftreten von Hüftfrakturen, Wirbel- und Unterarmbrüche um 50% gesenkt. Das bedeutendste Ergebnis wird allerdings an der Wirbelsäule erreicht: Nach zwei Jahren Ersatztherapie wächst die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um 5% bis zu 10% und am Schenkelhals bis zu 4%. Der Wirkmechanismus des Östrogens ist umfassend und kann in folgenden Punkte aufgezeigt werden:

- Hemmung der Osteoklasten-Aktivität,
- Stimulierung der Kollagensynthese in den Osteoblasten,
- Förderung der gastrointestinalen Kalziumresorption,
- Stimulierung der Kalzitonausschüttung,
- Beeinflussung der Sekretion des Parathormons,
- Verbesserung zentralnervöser Funktionen, dadurch Verringerung der Fallneigung sowie
- Verbesserung der Durchblutung des Knochens.

(Bartl, 2004a)

Momentan wird aber die Indikation für eine HRT vornehmlich auf klimakterische Beschwerden beschränkt. In der „Women´s Health Initiative Study“ (WHI 2003) wurde der Nutzen einer HRT in der Prävention und Therapie der Osteoporose neu überarbeitet.

Dabei konnte gezeigt werden, dass das Risiko sowohl für vertebrale, nicht vertebrale und Schenkelhalsfrakturen deutlich gesenkt werden kann.

Die Studie brachte aber auch das Ergebnis, dass kardiovaskuläre Erkrankungen und Brustkrebs unter HRT ansteigen. Daher muss eine derartige Therapie auf eine möglichst kurze Zeitspanne reduziert werden.

Die WHI-Studie macht somit deutlich, dass zur Prävention chronischer Erkrankungen eine HRT nicht geeignet ist, das Frakturrisiko bei Osteoporose jedoch gesenkt wird.

1.7.2.4 Biphosphonattherapie

Vor 30 Jahren begann die Behandlung von Knochenkrankheiten mit Biphosphonaten und somit ein neues Zeitalter in der Therapie der Osteoporose. Diese Substanzgruppe ist durch Phosphonat – Kohlenstoff – Phosphonat (P-C-P) charakterisiert. Sie stellt ein Analogon des physiologisch existierenden Pyrophosphats dar, bei dem der zentrale Sauerstoff der P-O-P-Bindung durch Kohlenstoff ersetzt wird (P-C-P-Bindung). Dies macht sie im Gegensatz zu den Pyrophosphaten resistent gegenüber der enzymatischen Hydrolyse (Bartl, 2004a).

Die Zielstruktur für die Biphosphonatwirkung sind hauptsächlich die Osteoklasten. Neuere Untersuchungen haben aber auch ergeben, dass die Wirkung dieser Substanz teilweise auch über die Osteoblasten geschehen kann (Allolio, 1994).

Die Wirkmechanismen sind noch nicht vollständig geklärt, es ist aber experimentell und klinisch belegt, dass die Rekrutierung, Fusionierung und Aktivität der Osteoklastenvorläufer durch Unterdrückung der Protonen-ATPase gehemmt werden. Bei den stickstoffhaltigen Biphosphonaten spielt die Hemmung des Mevalonsäurestoffwechsels eine entscheidende Rolle. Ebenso wird die Lebensdauer der Osteoklasten - mit einer vermuteten gesteigerten Lebenszeit der Osteoblasten - gesenkt. Zudem kommt es zu einer Reduzierung der osteoklastären Knochenresorption über osteoblastäre Hemmfaktoren. Auf der einen Seite wird die Herstellung von Prostaglandinen E₂, proteolytischen Enzymen, Interleukinen 1 und 6, sowie zahlreicher weiterer Zytokinen verringert, auf der anderen Seite aber die Synthese von Kollagen I gesteigert. Durch die Hemmung der Adhäsion von Tumorzellen an der Knochenoberfläche spricht man bei den neueren Aminophosphonaten von einer antitumorösen Wirkung und Hemmung der Metastasenbildung in den Knochen (Bartl, 2004a).

Aufgrund der Resistenz gegenüber der enzymatischen Hydrolyse, werden die derzeitigen Biphosphonate unverändert aufgenommen und im Knochen abgelagert.

Ein weiterer Umbau (zumindest des zentralen P-C-P-Gerüsts) im Körper findet nicht statt, zudem sind Wechselwirkungen mit weiteren Medikamenten nicht bekannt. Die intestinale Resorptionsquote liegt bei nur 1%-10%. Bei modernen, stickstoffhaltigen Biphosphonaten beläuft sich diese sogar auf weniger als 1%. Die nüchterne Einnahme der Biphosphonate stellt eine dringende Notwendigkeit dar, da diese sonst mit dem Kalzium der Nahrung eine unlösliche Verbindung herstellen würden. Diese Substanzgruppe besitzt eine kurze Halbwertszeit im Serum, dafür aber eine lange Verweildauer im Knochen, die bis zu Jahrzehnte angegeben wird (Bartl, 2004b).

In Deutschland sind für die Behandlung von Osteoporose nur orale Biphosphonate zugelassen.

In den Leitlinien des DVO 2006 werden Alendronat, Risedronat und Ibandronat als die in Bezug auf eine Fraktursenkung am besten belegten medikamentösen Therapieoptionen bei der postmenopausalen Frau beschrieben.

Alendronat wurde bereits in klinischen Studien an mehr als 17 000 Patienten getestet und 3,5 Millionen Mal verschrieben. Dieses Medikament ist für die postmenopausale Osteoporose, kortikoidinduzierte Osteoporose und für die Osteoporose des Mannes zugelassen. 10mg Alendronat täglich führen in 1-3 Jahren zu einer Knochenzunahme von 5%-9%. Die Frakturrate verringert sich dabei um etwa 50%. Wirbelkörperfrakturen reduzierten sich innerhalb eines Jahres um 59% und bei Oberschenkelhalsfrakturen wurde nach 18 Monaten ein Rückgang um 63% festgestellt. Die orale Gabe einmal wöchentlich von 70mg zeigt bei den Patienten eine hohe Akzeptanz und bessere Compliance. Außerdem werden die gastrointestinalen Nebenwirkungen gesenkt.

Risedronat wurde ebenfalls bereits in großen Studien getestet. Die tägliche Einnahme von 5mg bewirkt eine Abnahme des Frakturrisikos im Bereich der Wirbelsäule innerhalb eines Jahres um 65%. Die wöchentliche Einnahme von 35mg bzw. 50mg zeigt die gleiche Wirkung wie bei der täglichen Einnahme beschrieben wurde.

- Die bestmögliche Therapiedauer aller Biphosphonate beträgt 1–3 Jahre. Sie richtet sich nach dem Schweregrad der vorliegenden Osteoporose.

Den höchsten Zuwachs an Knochendichte findet man in den ersten 12 Monaten.

In der Phase des Wiederaufbaus und Erhaltung ist der Zuwachs der Knochendichte weniger stark ausgeprägt. In dieser Zeit steht die Zunahme der Mineralisation im Vordergrund.

Die Nebenwirkungsrate der Biphosphonate ist als gering zu bezeichnen, jedoch sind vor allem intestinale Beschwerden zu erwähnen, die häufig auftreten können. Übelkeit bis hin zur Ösophagitis und Ösophagusulzerationen wurden beobachtet. Bei Aminobiphosphonaten wird in etwa einem Viertel der Patienten nach erstmaliger intra-venöser Applikation eine „Akute-Phase-Reaktion“ mit leichtem Fieber oder grippeähnlichen Symptomen beschrieben. Akuttoxizität, Teratogenität und Karzinogenität bestehen nicht im relevantem Ausmaß, jedoch sollten Biphosphonate nicht in der Schwangerschaft und Stillzeit eingenommen werden (Bartl, 2004b).

1.7.2.5 Raloxifentherapie

Ein wichtiger Forschungsschwerpunkt liegt derzeit in der Entwicklung von Selektiven-Oestrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs), die eine Therapieoption der postmenopausalen Osteoporose darstellen. Es handelt sich dabei um Stoffe, die mit dem Östrogen nicht in Verbindung stehen, aber doch deren Wirkungen imitieren und möglichst nicht deren Nebenwirkungen verursachen. Ein Beispiel aus der Gynäkologie wäre hierbei das Tamoxifen, welches bereits seit Jahren bei der Bekämpfung von Brustkrebs eingesetzt wird.

Mit Raloxifen, ein SERM der 2. Generation, wurde eine Substanz entwickelt, die einen positiven Effekt auf den Knochen erzielt. Es wirkt mit großer Sicherheit auf die Osteoblasten und Osteozyten.

In der großen internationalen klinischen MORE-Studie (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation), an der 7705 Osteoporose-Patientinnen teilnahmen, wurde gezeigt, dass unter Raloxifentherapie die Knochendichte im Lumbalwirbel und Oberschenkelhals um 2%-3% angewachsen und das vertebrale Frakturrisiko um 30%-50% gesunken ist. Es wurde ebenso dargelegt, dass Zusatznutzen an Brust und kardiovaskulärem System gegeben sind. So hat sich das relative Risiko eines invasiven Mammakarzinoms nach 4-jähriger Raloxifentherapie um 72% gesenkt. Bei Frauen mit kardiovaskulärem Risiko konnte eine Verringerung des Risikos um 40% ausgemacht werden (Tuck, 2002; Bartl, 2004b).

Raloxifen ist somit eine Therapieoption, die bereits für die Prävention bei postmenopausalen Frauen zugelassen ist.

Als Nebenwirkungen werden Vasodilatation, Sinusitis und Arthralgie genannt. Thromboembolische Ereignisse in der Anamnese, eingeschränkte Leberfunktion und Nierenschädigungen stellen Kontraindikationen für die Gabe von Raloxifen dar (DVO-Leitlinie 2006).

1.7.2.5 Parathormontherapie

Das Parathormon (PTH) stellt eine Polypeptidkette mit 84 Aminosäuren dar, regelt den Kalzium-Phosphathaushalt im Knochen und stimuliert die Synthese des Vitamin-D-Hormons in der Niere. Das Parathormon hat sowohl Einfluss auf die Bildung als auch auf die Resorption von Knochengewebe, führt zur Abnahme oder Wachstum der Knochendichte, je nachdem, wie man die Gabe des Hormons verwaltet. Dauerhafte Einnahme führt zu einem Überwiegen der Resorption, wohingegen eine intermittierende Gabe ein Knochendichtewachstum mit sich bringt. Es ist allerdings noch nicht völlig geklärt, wie es zu diesem unterschiedlichen Verhalten bezüglich der Art der Verabreichung kommt (Bartl, 2004b).

Das nach der DVO-Leitlinie 2006 empfohlene Präparat ist hierbei Teriparatid, welches täglich mit 20 µg sub cutan verabreicht werden soll. Die maximale Therapiedauer sollte dabei nicht mehr als 18 Monate betragen. Auch hier sind Kontraindikationen wie Hyperkalzämie, Niereninsuffizienz, metabolische Knochenerkrankungen und eine vorausgegangene Strahlentherapie des Skeletts zu beachten. Auch das volle Länge Parathormon 1-84 ist mittlerweile für die Therapie verfügbar.

1.7.2.7 Kalzitonintherapie und Fluoridtherapie

Kalzitonin gehört zur Gruppe der Peptidhormone. Es wird im Menschen in den parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse gebildet, wirkt über einen Rezeptor hemmend auf die Osteoklastenaktivität und verhindert so den Knochenabbau und damit das Freiwerden von Kalzium (Junqueira, 2002). Kalzitonin kann sowohl sub cutan als auch intranasal verabreicht werden. Bei einem Einsatz über längere Zeit ist aber mit Nebenwirkungen wie Hitzegefühl oder Erbrechen und bei nasaler Gabe mit Schleimhautirritationen zu rechnen, was die Anwendung erheblich einschränkt. Calcitonin wird heute als Zweitlinientherapie in der Osteoporosebehandlung angegeben und als adjuvante Schmerztherapie bei Knochenschmerzen verwendet, z. B. bei Wirbelkörperfrakturen (DVO-Leitlinie 2006; Bartl, 2004 a,b).

Aus finanziellen Gründen werden Fluoride auch heute noch in großem Umfang bei Osteoporosepatienten eingesetzt, obwohl ihre Wirksamkeit bezüglich Frakturen in Studien noch nie ohne widersprüchliche Daten belegt werden konnte. Unumstritten ist allerdings, dass Fluoride über eine Anregung der Osteoblasten zu einem Wachstum der Knochenmasse beitragen. Dieser „neue Knochen“ weist jedoch eine erhöhte Brüchigkeit auf. Auch höhere Dosierungen, die eine hohe Knochenmasse herbeiführen, können die Inzidenz von Frakturen nicht senken. Hierbei werden bei hoher Dosierung auch gravierende Nebenwirkungen beobachtet. Dazu zählen gastrointestinale Nebenwirkungen, das „Lower extremity pain syndrome“ (LEPS) und die Iatrogene Fluorose. Ob eine intermittierende Fluoridgabe bessere Langzeitergebnisse mit sich bringt, muss abgewartet werden.

Aufgrund der Nebenwirkungen und anderer effektiv wirkender Medikamente ist die Fluoridtherapie nach BARTL zur Zeit nicht zu empfehlen, obwohl sie in den Leitlinien 2006 als zweite Wahl in Form von Natriumfluorid oder Natrium-Monofluorophosphat noch angeführt werden (Bartl, 2004a,b).

1.8 Osteoporose beim Mann

Die Krankheit Osteoporose wird gebräuchlich mit postmenopausalen Frauen oder älteren Frauen in Verbindung gebracht. Die mit der Osteoporose zusammenhängenden Probleme betreffen aber auch Männer, da 30% der Hüftfrakturen auf Männer entfallen. Aus diesem Grund ist es von entscheidender Bedeutung, dass Osteoporose schnellstmöglich erkannt und behandelt wird (Campion, 2003).

1.8.1 Pathogenese

Nahezu 25% der heute diagnostizierten Osteoporose entfallen auf das männliche Geschlecht.

Der Anteil an sekundären Osteoporoseformen entspricht dabei einem Prozentsatz von etwa 45%. Damit fällt er höher aus als bei Frauen, die einen Wert von ca. 10% erreichen. ORWOLL et al. nannten als Grund für die niedrige Knochenmineraldichte das Alter, vorausgegangene Frakturen, Gastrektomie, peptische Ulcera, rheumatoide Arthritis, Kortisontherapie, Hypertonie, Hypogonadismus, chronische Lungenerkrankungen und starkes Rauchen (Prelevic, 2001). BARTL führt zudem als weitere Risikofaktoren für eine sekundäre Osteoporose noch einen hohen Alkoholkonsum, Hyperthyreose, Lebererkrankungen, maligne Erkrankungen und angeborene Erkrankungen des Kollagenstoffwechsels an.

Ebenso betont BARTL, dass bei einer jeden ungewöhnlichen Osteoporose ein maligne Blutkrankheit mittels Blutbild ausgeschlossen werden muss (Bartl, 2004a). Desweiteren macht PRELEVIC (2001) deutlich, dass auch Lebertransplantationen einen wichtigen Grund für die Osteoporose bei Männern und Frauen darstellen, was generell für die Situation nach Organtransplantation konstatiert werden kann, da die damit verbundene Anwendung von Immunsuppressiva – das gilt sowohl für Glukokortikoide als auch für andere Immunsuppressiva – als starker Risikofaktor gelten kann.

Bedeutende Unterschiede zwischen Mann und Frau bezüglich der Knochensituation stellen die geschlechterspezifische Knochendichte und die weibliche Menopause dar. Hierbei sind u. a. die höhere physische Arbeit, die konstitutiv größere Muskelmasse, der Einfluss der Androgene und höhere Kalziumaufnahme beim Mann dafür verantwortlich, dass eine etwa 25%ige höhere maximale Knochenmasse vorliegt als bei einer jungen Frau (Bartl, 2004a)

Obwohl ein moderater Alkoholkonsum sogar einen Anstieg des Knochenmineralgehaltes bewirken soll, ist ein massiver Alkoholgenuss mit Osteoporose und osteoporosebedingten Frakturen verknüpft. Der genaue Mechanismus des alkoholinduzierten Knochenabbaus ist nicht bekannt, es wird aber vermutet, dass die Osteoblastenfunktion durch direkte Effekte gestört wird (Prelevic, 2001).

Die mit 30% häufigste Ursache der männlichen Osteoporose stellt ein langanhaltender Testosteronmangel dar. Da solche Patienten gelegentlich eine subjektiv zufriedenstellende Sexualefunktion und normale Hodengröße besitzen, ist eine Serumtestosteronbestimmung von großer Bedeutung. Typische Ursachen eines Hypogonadismus sind

- Klinefelter-Syndrom,
- Prolaktinom,
- Kallmann-Syndrom,
- Prader-Willi-Syndrom,
- männliches Turner-Syndrom,
- Hämochromatose,
- Zustand nach Orchitis sowie
- Kastration.

(Bartl, 2004a)

Aufgrund des Testosteronmangels kommt es zu einem gesteigerten Knochenabbau sowie zu einem verlangsamten Knochenaufbau. FINKELSTEIN et al. zeigten, dass junge Männer mit verspäteter Pubertät eine signifikante niedrigere Knochendichte aufweisen als normgerechte Kontrollgruppen.

Diese Ergebnisse machen deutlich, dass der Zeitpunkt der Pubertät einen entscheidenden Faktor für die Knochenmasse und später für die Knochenmineraldichte darstellt.

Wie bei der Osteoporose der Frau spielt auch bei der männlichen Osteoporose der Östrogenspiegel eine wichtige Rolle. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass ein Mangel an Östrogenen ein entscheidendes Kriterium bei der Entstehung der Osteoporose ist. Es wird davon ausgegangen, dass dem Östrogenmangel eine größere Bedeutung zukommt als dem Defizit von Androgenen. Tatsächlich sind Östrogene ausschlaggebend für die normale Entwicklung des männlichen Knochens in jedem Alter (Zirilli 2008).

Obwohl die Serumtestosteron- und Östrogenspiegel im Alter relativ konstant bleiben, verringern sich ihre bioverfügbaren Anteile um 30% bis 50% im hohen Alter. Auch Testosteronmängel durch endokrinologische Krankheiten oder pharmakologische Suppression der hypophysären-gonadalen-Achse münden im Knochenverlust. Tatsächlich haben viele Studien einen engeren Zusammenhang zwischen den Serumöstradiolkonzentrationen und der Knochenmineraldichte aufgezeigt als in Verbindung mit dem Serumtestosteron (Prelevic, 2001). Weiterhin wurde herausgefunden, dass Östradiol als das dominante Geschlechtshormon bei der Knochenresorption angesehen werden kann, wohingegen beim Knochenaufbau sowohl das Testosteron als auch die Östrogen eine entscheidende Rolle einnehmen. PRELEVIC erwähnt zudem, dass die idiopathische Osteoporose des Mannes auch als Ergebnis einer zu geringen Expression des Östrogen-Rezeptor- α -Proteins angesehen werden kann. Er betont die fragliche Rolle des IGF-I bei der männlichen Osteoporose, obwohl die direkten und indirekten Interaktionen diesbezüglich noch nicht genügend definiert sind (Prelevic, 2001). Immerhin ist aber IGF-I ein wichtiges östrogenresponsives Gen in Osteoblasten.

Eine weitere Form der sekundären Osteoporose stellt die steroidinduzierte Osteoporose dar. Hierbei trägt eine Krankheit, welche eine Glukokortikoidtherapie benötigt, wie zum Beispiel Morbus Crohn, rheumatische Erkrankungen oder auch Transplantationen zur Entstehung der Osteoporose bei. Unter einer solchen Langzeittherapie erleiden etwa 50% der Patienten eine manifeste Osteoporose.

In mehreren Studien konnte eine klare Dosisabhängigkeit des Frakturrisikos nachgewiesen werden.

Auch bei Tagesdosen von weniger als 2,5 mg Prednisolonäquivalent ist das relative Risiko für Wirbelkörperfrakturen bereits um den Faktor 1,55 erhöht. Es steigt unter Dosen von 2,5 bis 7,5 mg auf mehr als das Doppelte an. Bei einer Dosis von mehr als 7,5 mg ist es verfünffacht (DVO-Leitlinien 2006, Van Staa et al, 2000)

Im Rahmen dieser Arbeit soll aber besonderes Augenmerk auf die primäre Osteoporose gelegt werden. PIETSCHMANN et al. haben in eigenen Untersuchungen Knochenstoffwechselparameter und Sexualhormone bei Männern mit idiopathischer Osteoporose im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollgruppen analysiert. Dabei wurden erhöhte Sex hormone binding globuline- (SHBG)- Spiegel und daraus resultierende verringerte Free-Androgen-Indices diagnostiziert. Bei Knochenformationsparameter fand man bei den Patienten und den Kontrollgruppen keine signifikanten Unterschiede, wohl aber bei den Knochenresorptionsparametern. Aufgrund dieser Daten wurde von PIETSCHMANN eine Hypothese über die Pathogenese der idiopathischen Osteoporose bei Männern aufgestellt, in welcher er aufzeigt, dass es in Folge von erhöhten SHGB-Spiegeln zu einer Abnahme der Bioverfügbarkeit des Testosteron und demnach auch zu einer Reduktion der Umwandlung von Testosteron zu Östradiol kommt. Die idiopathische Osteoporose der Männer kann somit möglicherweise als eine Dysbalance zwischen Knochenresorption und Knochenformation angesehen werden (Jeger, 2004).

Die Rolle solcher Hormonveränderungen soll in der folgenden Arbeit untersucht und diskutiert werden.

1.8.2 Diagnostik

Gemäß den DVO-Leitlinien 2006 beinhaltet die Basisdiagnostik Anamnese, klinischen Befund, DXA-Knochendichtemessung, gegebenenfalls Basislabor und eine Röntgenuntersuchung der Brust- und Lendenwirbelsäule (s. Punkt 1.6).

Die bildgebende Diagnostik bei der Osteoporose des Mannes stützt sich auf die Messung der Knochenmineraldichte durch die DXA-Methode. Die Definition der Osteoporose durch die WHO (T-Score < -2,5) ist zwar im Bezug auf die postmenopausalen Osteoporose weißer Frauen entwickelt worden, jedoch ist dieser Standard auf Personen verschiedener Rassen und Männer angewandt worden. Verschiedene Studien belegten eine enge Beziehung zwischen Knochenmineraldichte und Frakturrisiko bei beiden Geschlechtern, so dass man die WHO-Kriterien auch auf Männer beziehen kann.

An dieser Stelle soll als diagnostisches Mittel besonders das spezielle Hormonscreening erwähnt werden, welches in dieser Studie angewendet wurde. Dabei wurden von den in die Studie aufgenommenen Patienten folgende Parameter bestimmt:

- Parathormon intakt (PTH),
- 25-Hydroxy-Vitamin 25 (OH)D,
- Prolaktin,
- Luteinisierendes Hormon, LH,
- Follikel-stimulierendes Hormon,
- Östradiol, 17-beta-/E2,
- Testosteron,
- Sex-Hormon-bindendes Globulin,
- Quotient Testo/SHBG (FAI),
- Somatotropes Hormon STH/hGH sowie
- Somatomedin C, IGF-I

Auf die einzelnen Bedeutungen der bestimmten Parameter wird an dieser Stelle nicht eingegangen, da diese später näher erläutert werden sollen.

1.8. Therapie

Die Therapie der Osteoporose bei Männern lehnt sich an die Therapieleitlinien des Dachverbandes Osteologie für das Jahr 2006 an. Daher soll an dieser Stelle nicht auf alle Therapiebestandteile nochmals eingegangen werden.

Wie bei allen anderen Osteoporoseformen ist auf eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Zufuhr und körperliche Aktivität zu achten. Liegt ein niedriger Testosteronspiegel vor, so ist eine intramuskuläre oder transdermale Verabreichung von Testosteron möglich. Ebenso ist wie bei der postmenopausalen Frau die Gabe von Biphosphonaten wie Alendronat (Fosamax) in der Weise effektiv, dass die Knochenmineraldichte angehoben wird (Campion, 2003). In Studien wurde aber auch gezeigt, dass Männer mit Alendronat-Einnahme ein geringeres Frakturrisiko aufweisen. Dieser Risikorückgang war aber nach CAMPION und MARICIC nicht signifikant. JEGER erwähnt, dass Alendronat nicht nur zu einer signifikanten Knochen dichtezunahme führt, sondern auch eine verringerte Wirbelkörperfrakturinzidenz mit sich bringt. Diese Ergebnisse konnten durch RINGE et. al. in weiteren Studien bestätigt werden (Jeger, 2004).

Für Patienten mit langjähriger Glukokortikoidtherapie stellt Risedronat eine alternative Therapieoption dar. Obwohl intravenöse Biphosphonate bei der Osteoporose des Mannes noch nicht genügend untersucht sind, sollte diese Therapieform dennoch Beachtung finden (Campion, 2003).

Zum Zeitpunkt der Schriftlegung dieser Arbeit sind vielversprechende Daten zur Wirkung von Zoledronat berichtet worden und durch die europäischen Behörden erfolgte bereits eine Zulassung für Zoledronat.

Bei der Prävention und Therapie der männlichen Osteoporose fördern osteoanabole Substanzen die Knochenneubildung. Durch Studien von ORWOLL et. al. wurde deutlich, dass sub cutan verabreichtes Teriparatid ein signifikantes Wachstum der Knochendichte beim Mann hervorruft (Jeger, 2004). Diese Studien haben kürzlich in 2008 zur Zulassung von Teriparatid bei der Therapie der Osteoporose des Mannes geführt. BARTL nennt als eine zusätzliche Möglichkeit die Gabe von Wachstumshormonen mit Testosteron. Dazu fehlen allerdings Ergebnisse aus Langzeitstudien (Bartl, 2004b).

Die Ausführung von Therapieoptionen bei der Osteoporose des Mannes mit sekundärer Genese würde den Rahmen der Arbeit übersteigen, weshalb an dieser Stelle auf diesen Aspekt nicht eingegangen werden soll.

1.9 Das Hypothalamussystem und das Hypophysensystem

Da sich die Arbeit mit dem Vorkommen von Hypophysenhormonveränderungen bei männlichen Osteoporosepatienten beschäftigt, soll an dieser Stelle eine kurze Erläuterung über Aufbau und Wirkungsweise der Hypophyse und deren Hormone erfolgen.

1.9.1 Die Hypophyse

Die Hypophyse (Glandula pituitaria) befindet sich als kleines, zwischen 0,4g und 0,9g schweres Organ in der Stella turcica über der Keilbeinhöhle. Durch das Infundibulum (=Hypophysenstiel), das durch ein Loch im Diaphragma tritt, ist sie mit dem Zwischenhirn verbunden. Seitlich befindet sie sich zwischen den Sinus cavernosi und dem Arteriae carotides internae. Die Hypophyse unterteilt man in den Hypophysenvorderlappen (=Adenohypophyse) und den Hypophysenhinterlappen (=Neurohypophyse) (Stark, 1992).

Aus dem Infundibulum entwickelt sich der Hypophysenhinterlappen (HHL). Dies erklärt die Verbindung zwischen HHL und Hypothalamus über das Infundibulum und die daraus resultierende funktionelle Einheit.

In dem HHL werden die Hormone Vasopressin und Ocytocin, die im Hypothalamus gebildet werden, ausgeschüttet (Löffler, 1997).

Der Hypophysenvorderlappen (HVL) entsteht aus der Rathke-Tasche, die durch ein Loch in der Stella turcica auf das vom Dienzephalon kommende Infundibulum zuwächst.

In der weiteren Entwicklung verschließt sich diese epitheliale Verbindung.

Der HVL ist einer hypothalamischen Kontrolle unterstellt, reagiert aber auch auf Signale anderer endokriner Systeme. Er bildet hGH (human Growth hormone), Prolaktin, TSH (Thyreotropin), ACTH (Corticotropin) und die Gonadotropine LH (lutetinisierendes Hormon) und FSH (follikelstimulierendes Hormon).

Die fetale Hypophysenanlage ist ab der 4. und 5. Woche der Schwangerschaft erkennbar. Darauf folgt eine zytologische Differenzierung, wobei spezifische sekretorische Granula nach dem 1. Trimester der Schwangerschaft nachweisbar sind (Meng, 1997).

1.9.2 Die Hormone des Hypophysenvorderlappens und ihre Regulation

Der Hypothalamus stellt die letzte neurale Schaltstelle zwischen dem Zentralen Nervensystem (ZNS) und den endokrinen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) dar. Er steht unter Kontrolle seiner hypophysiotropen Zentren, deren Neurohormone über das Portalsystem den HVL erreichen, um über die jeweils zuständigen Zielzellen Synthese und Sekretion der Hormone zu steuern. Diese hypophysären Neurone, die im Bereich der Eminentia mediana in Kontakt zu dem Portalsystem treten, können als neuroendokrine Transducer bezeichnet werden, da sie neurale Informationen in hormonale Informationen umwandeln.

Die Sekretion der HVL-Hormone wird nicht nur vertikal durch inhibierende und stimulierende hypophysiotrope Neurohormone gesteuert, sie unterliegt zudem einer parakrinen Steuerung durch Zytokine oder Wachstumsfaktoren, die von den jeweiligen Nachbarzellen gebildet und in den Interzellulärspalt abgegeben werden. Die HVL-Hormonfreisetzung wird zudem von einer negativen Feedback-Kontrolle über die bereits in der Peripherie freigegebenen Hormone oder Wachstumsfaktoren bestimmt (Abbildung 8).



Abb. 8: Regulation der Adenohypophyse (nach Junqueira, Histologie, S. 351)

Das Prinzip dieser Feedback-Kontrolle entspricht einem Regelkreissystem. Die Regulation der Regelgröße erfolgt im Allgemeinen über eine negative Rückkopplung (negatives Feedback) durch das freie, zirkulierende Hormon auf hypophysärer und auch auf hypothalamischer Ebene.

Darüber hinaus besteht ein Regelkreis zwischen HVL-Hormonen und hypophysiotropen Hormonen, der als „short feedback“ bezeichnet wird. Unter „ultra short Feedback“ versteht man die Rückkoppelung zwischen postsynaptischen peptidergen Neuronen, welche die hypophysiotropen Neurohormone freisetzen und den präsynaptischen, in der Regel monoaminergen Neuronen höherer Nervenzentren.

In der Regel wird zwischen direkt in der Peripherie wirkenden Hormonen wie folgt unterschieden: Wachstumshormon (GH), Prolaktin (PRL) und den über Stimulation peripherer endokriner Drüsen ihre biologische Aktivität entfaltenden glandotropen Hormonen wie ACTH, TSH, LH und FSH (von Werder, 2005).

1.10 Erläuterung der untersuchten Hormone

Die im Rahmen der Studie untersuchten Hormone sollen im Folgenden aufgezeigt und deren jeweilige Rolle im Bezug zum Knochenstoffwechsel erläutert werden.

1.10.1 Parathormon intakt (PTH)

Das Parathormon (PTH) ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes und 9.300 Dalton schweres Peptidhormon. Es wird in der Nebenschilddrüse vorerst als Präpro-PTH synthetisiert. Zu diesem Zeitpunkt besitzt dieses Präpro-PTH am aminoterminalen Ende 31 Aminosäuren mehr als das tatsächliche, biologisch aktive PTH. Nach dem Transport in das endoplasmatische Retikulum werden 26 von diesen 31 Aminosäuren abgespalten, wobei das Pro-PTH entsteht, welches weiter zum Golgi-Apparat transportiert wird. Nach einer relativ kurzen Halbwertszeit von 15 Minuten wird die „Pro“-Sequenz abgespalten und es entsteht das intakte PTH mit 84 Aminosäuren. Dieses intakte PTH wird nun in der Nebenschilddrüse gespeichert und bei Notwendigkeit abgegeben (Nawroth, 2001; Wilson 1998).

Obwohl auch Katecholamine, Magnesium und weitere Stimuli die Sekretion von PTH beeinflussen können, ist der Gehalt von ionisiertem Kalzium im Blut der Hauptregulator für die PTH-Freisetzung und PTH-Synthese. Dabei haben erhöhte Serumkalziumkonzentrationen einen hemmenden Effekt auf die PTH-Ausschüttung. Auch durch 1,25-Dihydroxyvitamin-D wird die Synthese des PTH, allerdings schon bei dessen Transkription, gedrosselt. An dieser Stelle ergibt sich dann eine „physiologische Gegenkopplung“ in der Kalziumhomöostase.

In der Peripherie besitzt intaktes PTH eine Halbwertszeit von etwa fünf Minuten. Es wird zum größten Teil in der Leber metabolisiert. Nur etwa 20% werden in der Niere abgebaut. Es ist zu erwähnen, dass durch die kurze Halbwertszeit weniger als 1% des ausgeschütteten Hormons die Rezeptoren des Zielgewebes erreichen.

Durch den Effekt von PTH an der Niere, am Darm und direkt am Knochen wird der Serumkalziumspiegel geregelt.

An dieser Stelle soll aber nur die Wirkung des PTH am Knochen kurz erläutert werden.

Das Parathormon stimuliert die Knochenresorption durch Erhöhung der Osteoklastenzahl und Osteoklastenaktivität. Osteoklasten stellen die einzigen Zellen dar, welche die Fähigkeit besitzen, Kalzium aus dem Knochen zu lösen und in die Blutbahn abzugeben. Trotz des eindeutigen Zusammenhanges zwischen Knochenresorption und Parathormon ist erwiesen, dass reife Osteoklasten nicht auf das Parathormon reagieren und keine Rezeptoren mit hoher Affinität zu PTH besitzen. Erst das Vorhandensein von Osteoblasten bringt den isolierten Osteoklasten die Möglichkeit, Knochen in Reaktion auf hohe PTH-Spiegel abzubauen. Diese Erklärungen zeigen, dass PTH durch Stimulation von Osteoblasten wiederum Osteoklasten anregen. Die damit verbundenen genauen Mechanismen sind allerdings noch nicht weiter untersucht (Nawroth, 2001; Wilson 1998). Es wird eine vermehrte Sekretion von RANKL ausgelöst, die zur Reifung und Aktivierung von Osteoklasten führt.

Im Gegensatz dazu besitzt das Parathormon auf den Knochen auch einen anabolen Effekt. Diese knochenaufbauende Wirkung wird auf zellulärer Ebene durch Osteoblasten erzielt. Durch eine Therapie mit PTH wird die Anzahl der Osteoblasten und deren Vorstufen auf der Knochenoberfläche gesteigert (Bernecker, 2002).

Zudem wird von BRINGHURST berichtet, dass PTH die Stimulation von IGF-I durch Osteoblasten bewirken kann (Wilson et al., 1998).

Kommt es zu einer kalziumunabhängigen Sekretion durch Epithelkörperchenadenome oder -karzinome, spricht man von einem primären Hyperparathyreoidismus mit Hyperkalzämie. Liegt dagegen eine Hypokalzämie nach einer Erkrankung von Niere, Leber oder Darm vor, kommt es ebenfalls zu einer erhöhten Ausschüttung von PTH, was auch sekundärer Hyperparathyreoidismus genannt wird. Diese Zustände eines PTH-Exzesses führen zu einem schädlichen Abbau des Knochens und zu einer Abnahme des Kalziumvorrates im Skelett, was wiederum eine Erhöhung des Frakturrisikos und der Frakturrate zur Folge hat.

Ein PTH-Mangel hingegen bewirkt einen Anstieg oder fördert zumindest den Erhalt der Knochendichte und ist für die Entstehung der Osteoporose nicht von Bedeutung.

1.10.2 Vitamin-D, 25(OH)D

Vitamin-D stellt einen wichtigen Regulator des Kalziumstoffwechsels im menschlichen Körper dar. Allerdings ist Vitamin-D kein eigentliches Vitamin. Man unterscheidet verschiedene Vitamin-D-Metabolite, die bei den einzelnen Stoffwechselfvorgängen auftreten. Bei der Aufnahme des Vitamin-D differenziert man das mit der Nahrung aufgenommene Vitamin-D₂ und das durch Sonnenlicht in der Haut gebildete Vitamin-D₃, welche aber in diesen Formen noch keinerlei Wirkungen besitzen. Diese Vitamin-D-Vorstufen gelangen über die Lymphe, an Bindungsproteinen oder auch Albuminen gebunden, in den Kreislauf. Etwa 88% des 25(OH)D sind dabei an das Vitamin-D-Bindungsprotein gebunden, 0,03% liegen frei vor und das restliche Vitamin-D ist an Albumin gebunden.

In der Leber wird das Vitamin-D durch das Cytochrom P450 in den Mitochondrien und Microsomen 25-hydroxyliert. Das dadurch entstandene 25(OH)D hat eine Halbwertszeit von etwa 6 Wochen und spiegelt die Menge des im Blut befindlichen Vitamin-D wieder.

Der letzte Schritt in der Synthetisierung des eigentlichen aktiven Hormons ist die 1 α -Hydroxylierung des 25(OH)D zum 1,25(OH)₂D in der Niere. Die Halbwertszeit dieses entstandenen Hormons beträgt 6 – 8 Stunden.

Die klassische Wirkung der hormonellen Form des Vitamin-D, 1,25(OH)₂D, stellt die Steigerung der Kalziumresorption und der Phosphatresorption im Darm und der Niere dar, wodurch die Mineralisation der Knochen beeinflusst wird.

Nur wenn auch genügend Vitamin D vorhanden ist, kann das über die Nahrung oder über zusätzliche Ernährung zugeführte Kalzium ausreichend im Darm aufgenommen werden. Kalzium wird dabei über drei Wege - den transzellulären, den vesikulären und den parazellulären Weg - absorbiert. Hierbei sind die zwei erstgenannten Möglichkeiten von 1,25(OH)₂D abhängig. Die Notwendigkeit von 1,25(OH)₂D bei der parazellulären Variante wird noch diskutiert, scheint aber auch gegeben zu sein.

Des Weiteren ist bewiesen, dass 1,25(OH)₂D die Bildung des Parathormons in den Nebenschilddrüsen beschränkt. Dieser Mechanismus wird bei der Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus genutzt.

Die Wirkungen des 1,25(OH)₂D auf den Knochen sind zahlreich. Nach BARTL sind die wichtigsten Effekte des Vitamin-D auf das Skelett die Steigerung der Rekrutierung, Reifung und Aktivität der Knochenzellen und der gesteigerte Einbau des Kalziums in den Knochen (Bartl, 2004b).

Der herausragende Effekt ist aber der intestinale auf die Absorption von Kalzium und Phosphat, was durch Untersuchungen mittels genetisch veränderter Mäuse gezeigt werden konnte. $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ bewirkt zudem einen kräftigen Anreiz zur Osteoklastenreifung. Bei hohen Konzentrationen dieses Hormons steigt die Osteocalcin-Synthese durch Osteoblasten.

Vitamin-D-Defizite führen zu erniedrigten Spiegeln von ionisiertem Kalzium, was wiederum in den Nebenschilddrüsen registriert wird und zu gesteigerter PTH-Sekretion führt. Diese Erhöhung des PTH-Spiegels entzieht dem Knochen Kalzium, um einem weiteren Absinken des Kalziumspiegels im Blut entgegen zu wirken. Eine solche dauerhafte Erhöhung des PTH hat das Krankheitsbild des sekundären Hyperparathyreoidismus zur Folge, da dieser eine direkte Folge des fehlenden Kalzium ist. Die daraus entstehende Konsequenz eines Vitamin-D-Mangels ist der anhaltende erhöhte Knochenabbau, der in der Folge zur Osteomalazie führen kann und einem wesentlichen Risikofaktor für die Begünstigung der Osteoporose darstellt. (Wilson et al., 1998; <http://www.osteoporosezentrum.de>).

1.10.3 Prolaktin

Bei der Bestimmung beziehungsweise Interpretation von Prolaktinwerten bei Osteoporosepatienten ist ausschließlich die Hyperprolaktinämie von Bedeutung. Hier liegt eine eindeutige Geschlechterabhängigkeit vor, denn bei der Frau ist die Hyperprolaktinämie sechsmal häufiger zu finden als beim Mann. Die Symptome sind beim Mann dabei Libidostörungen, Potenzstörungen sowie Hypogonadismus mit oder ohne Gynäkomastie. Häufig liegen hier große Hypophysenadenome mit deutlich vergrößerten Prolaktinwerten vor. Auch kann eine Mehrsekretion von Prolaktin durch eine hypothalamische Krankheit hervorgerufen werden, wobei hier das Dopamin (=Prolaktin inhibiting hormone) eine wichtige Rolle spielt, auf das in diesem Zusammenhang jedoch nicht näher eingegangen werden soll.

Durch die Kompression auf den Hypophysenvorderlappen durch solche Adenome kann es auch zur Symptomatik einer Hypophysenvorderlappen-Insuffizienz kommen. Die Inzidenz einer solchen Hypoprolaktinämie bei hypogonadalen Männern liegt aber nur bei etwa einem Prozent (Lothar, 1998).

Im Folgenden stellt sich nun die Frage, wie sich die Wirkung des Prolaktins auf den Knochenstoffwechsel gestaltet. Die physiologischen Effekte des Prolaktins außerhalb des weiblichen Brustgewebes sind noch wenig untersucht und verstanden. Prolaktin spielt, wie bereits erwähnt, im Hypothalamus eine wichtige Rolle in der Umsetzung des Dopamins und beeinflusst die Freisetzung von Gonadotropinen.

Eine Hyperprolaktinämie steht in enger Verbindung mit einer Unterdrückung der hypothalamischen-hypophysären-gonadalen Achse. Dabei wird die pulsatile Sekretion von LH und FSH durch die Suppression der Releasinghormone bewirkt und die Funktion der Gonaden vermindert. Somit kommt es zum Erscheinen eines Hypogonadismus und dessen Wirkungen auf den Knochen (siehe 1.10.6) (Benker, 1992).

1.10.4 Luteinisierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)

Das luteinisierende Hormon (LH) und das follikelstimulierende Hormon (FSH) gehören als Gonadotropine der Gruppe der Glykoproteine an. Diese Gonadotropine besitzen als Heterodimere eine gemeinsame α -Untereinheit und zwei verschiedene, aber spezifische β -Untereinheiten, wobei diese Einheiten nur als Dimere die physiologischen Reaktionen wie die Hormonregulation im Hoden auslösen können.

Die Hormonregulation wird vornehmlich durch das hypophysäre luteinisierende Hormon (LH) und durch das follikel-stimulierende Hormon (FSH) bestimmt. Beide Hormone erhielten ihre Namen bezüglich ihrer Effekte in den weiblichen Ovarien, bevor ihre ähnlich entscheidende Rolle in den Hoden untersucht wurde. Zu dieser Rolle gehört die endokrinologische Regulation der Spermatogenese und Hormonbildung. Die Bildung und Freisetzung der Gonadotropine werden dabei durch das pulsatil ausgeschüttete Gonadotropin-releasing-Hormon (GnRH) auf hypothalamischer Ebene gesteuert und im Hypophysenvorderlappen freigesetzt. Durch den Anreiz dieses pulsatilen freigesetzten LH, synthetisieren die Leydig-Zellen im Hoden das Steroidhormon Testosteron, welches unter anderem den Knochenaufbau fördert. Das Testosteron hemmt die pulsartige Sekretion von GnRH und LH.

Das FSH nimmt Einfluss auf die Spermatogenese über Reizung der Sertoli-Zellen. Die FSH-Synthese in der Hypophyse wird über verschiedene Prohormone wie Inhibin, Aktivin oder auch Follistatin beeinflusst. Damit die Spermatogenese erhalten werden kann, verlangt dies hohe testikuläre Androgenspiegel, die wiederum durch die LH-Sekretion gesichert werden (Nawroth, 2001).

Tritt der dadurch entstandene Testosteronmangel erst im Erwachsenenalter auf, kommt es zu einer Abnahme der Muskelmasse, der männlichen Körperbehaarung und zum Libidoverlust, Unfruchtbarkeit und Osteoporose.

Die Untersuchung der LH- und FSH-Spiegel sind indiziert bei allen Formen des Hypogonadismus. Bei niedrigen basalen Testosteronwerten geben LH und FSH im Serum Aufschluß über den Ursprung eines eventuellen Hypogonadismus. Hohe Werte weisen auf eine testikuläre Ursache, niedrige auf eine zentrale Ursache hin (Nawroth, 2001).

1.10.5 Östradiol

Östrogene spielen eine wichtige und auch kritische Rolle beim Knochenstoffwechsel der Frau. In den letzten Jahren konnte immer wieder gezeigt werden, dass Östrogene auch beim männlichen Knochenstoffwechsel ein entscheidender Faktor sind (Riggs et al., 2002).

Das wichtigste biologisch aktive Östrogen stellt auch beim Mann das Östradiol dar. Dieses wird annähernd zu 60% aus der peripheren Aromatisierung von zirkulierendem Testosteron, zu 20% aus der Konversion von Östrone zu Östradiol und zu 20% direkt aus den Leydigzellen der Hoden sezerniert (Meier, 2005). Da der mehrheitliche Teil des zirkulierenden Östradiols in peripheren Geweben, wie auch unter anderem Gehirn, Prostata und Knochen, durch Aromatisierung aus dem Androgen Testosteron hergestellt wird, stellt das Testosteron somit ein Prohormon für das Östradiol dar. Diese beschriebene Aromataseaktivität nimmt aber mit dem Alter und der vorherrschenden Körperfettmasse ab. Vor allem bei jungen Männern ist eine sehr enge Korrelation zwischen Testosteron und Östradiol festzustellen. Daher wäre durch abfallende Testosteronsekretion im Alter ein dementsprechender Östrogenabfall zu erwarten, der aber in verschiedenen Studien nicht bewiesen werden konnte. Demgegenüber wurden aber bei Männern über dem 60sten Lebensjahr Serumöstradiolspiegel aufgezeigt, welche um 30% niedriger waren als Serumspiegel 30-jähriger Männer. Dieses widersprüchliche Ergebnis zeigt, dass nur solche Patienten erniedrigte Östrogenspiegel aufweisen, welche auch unter einem Testosterondefizit leiden und diesen durch erhöhte Konversionsraten nicht ausgleichen können. Demgegenüber wird bei einem Großteil der Patienten der Testosteronmangel durch eine erhöhte Konversionsrate aufgehoben, welche durch Zuwachs von Fettgewebe gewährleistet werden soll.

Der alleinige Östrogenmangel ohne synchrones Defizit an Testosteron ist nur bei einem angeborenem Mangel an Aromatase bekannt. Dieses Krankheitsbild ist nur bei sehr wenigen Männern bereits erforscht und durch Bestätigung einer Aromatase-Gen-Mutation beschrieben worden.

Patienten mit einem solchen Aromatasemangel zeigen als auffälligstes Zeichen Störungen im Knochenstoffwechsel. Das Krankheitsbild einer schweren Osteoporose mit Frakturen bereits vor dem 30sten Lebensjahr stellt das charakteristische klinische Bild dar.

Die beiden gefundenen Östrogenrezeptoren a und b (ERa, ERb) werden in vielen Geweben exprimiert.

Den Östrogenrezeptor a kann man im Hypophysenvorderlappen, Hoden, Leber, Niere, Gehirn und Knochen finden, Östrogenrezeptor b dagegen unter anderem im Knorpel, Knochen, Schilddrüse oder Prostata (Jockelhövel, 2004).

Dabei bewirken die Östrogene eine Stimulation der Calcitoninsekretion der C-Zellen. Diese wirkt besonders auf die osteoklastäre Knochenresorption hemmend, indem sie die Proliferation osteoklastärer Vorläuferzellen und deren Verschmelzung zu multinukleären Osteoklasten verhindert und eine apoptotische Degeneration dieser multinukleären Osteoklasten induziert. Diese apoptotische Degeneration kann auch durch vermehrte osteoblastäre TGF- β -Produktion herbeigeführt werden. Zudem führt die Stimulation der Calcitoninsekretion durch Östrogene zu einer Erhöhung der osteoblastären Wachstumsfaktorproduktion. Eine direkte Wirkung der Östrogene auf den Knochenstoffwechsel bewirkt die Hemmung der mono-/makrophagozytären Produktion von Zytokinen mit positiver Wirkung auf die osteoklastäre Differenzierung, z.B. Interleukin-1, Interleukin-6 und TNF- α (Thomas, 1998).

Durch Gabe von Östradiol kam es bei Patienten mit einem solchen Aromatasemangel zum Verschluss der Epiphysenfugen und einem Wachstum der Knochenmasse. Dadurch wurde gezeigt, dass Östradiol auch beim Mann das essentielle Sexualsteroid für den Knochenstoffwechsel darstellt (Jockelhövel, 2004).

1.10.6 Testosteron und Sex-hormon-bindendes Globulin (SHBG)

Die Synthese des Testosterons erfolgt beim Mann zum Großteil in den Tubuli seminiferi und den Leydig-Zellen des Hodens. Nur etwa 5% der Androgenproduktion ist in der Nebennierenrinde lokalisiert. Alle Androgene leiten sich von dem biologisch unwirksamen Androstan ab.

Cholesterin, welches in den Leydig-Zellen aus Acetat hergestellt wird, stellt die Ausgangssubstanz für testikuläre Steroidsynthese dar. Diese Biosynthese wird durch das oben bereits beschriebene LH mit Hilfe von spezifischen membranständigen Rezeptoren aktiviert. Dabei stimuliert LH nicht nur die Testosteronsynthese, sondern auch die gleichzeitige Bildung von Gegenregulatoren wie Östradiol, β -Endorphin oder Testosteron selbst.

Daher ist eine Vielzahl an Regulationsmechanismen bekannt, die für die Abstimmung der Steroidsynthese verantwortlich sind.

Über Blutgefäße in den Hoden gelangt das Testosteron, zum größten Teil an Plasmaproteine gebunden, zu den Zielgeweben.

Diese Proteine sind die Albumine und das sexualhormonbindende Globulin (SHBG). Das SHBG, welches im Folgenden noch näher erläutert wird, transportiert etwa 60 % der Androgene im Serum, das Albumin bindet ungefähr 40% des Testosterons. Albumin besitzt dabei im Vergleich zum SHBG eine relativ geringe Bindungsaffinität zum Testosteron.

Die biologischen Wirkungen des Testosterons in den Zielgeweben und Zielorganen werden durch verschiedenartige Mechanismen ausgelöst. Eine direkte Wirkung des Testosterons, welche durch einen spezifischen Androgenrezeptor in der Zielzelle ausgelöst wird, sieht man als Beispiel im zentralen Nervensystem (ZNS), der Hypophyse, Muskulatur oder den Organen des Immunsystems. Eine weitere Wirkinduktion findet man bei Organen wie Haut, Knochen, Prostata oder Nebenhoden. Hier wird Testosteron erst zu Dihydrotestosteron (DHT) umgewandelt und kann so an den Androgenrezeptor anbinden. Bei weiteren Zielorganen wie Hypophyse, Hypothalamus oder ZNS ist eine Umwandlung des Testosteron in Östradiol notwendig.

Testosteron besitzt eine anabole Wirkung auf Muskeln und Knochen. Hier ist es für die Massenzunahme während der Pubertät und deren Aufrechterhaltung im Erwachsenenalter verantwortlich. Es fördert sowohl das Wachstum an der Epiphysenfuge als auch deren Verschluss am Ende der Geschlechtsreife. Ebenso spielt es im Alter eine entscheidende Rolle bei der Erhaltung der Knochenmasse. Fehlt dem Organismus Testosteron, so folgt der Zustand eines Hypogonadismus (Reinwein, 1992; Thomas, 1998). Unter physiologischen Gegebenheiten wirkt Testosteron direkt positiv auf den Osteoblastenstoffwechsel, indem der osteoblastäre Wachstumsfaktor $TGF\beta_2$ und dessen Rezeptorexpression gesteigert werden. Auch hemmt das Testosteron die Knochenresorption, da Mechanismen des Parathormons an Osteoblasten gestört und unterbunden werden. Gleichsam verhält es sich bei den resorptionshemmenden Vorgängen der Östrogene. Hier wird die Freisetzung von resorptionsstimulierenden Zytokinen wie Interleukin-1 und Interleukin-6 gehindert (Thomas; 1998).

Im Serum ist das Testosteron zum größten Teil an Plasmaproteine wie das sexualhormonbindende Hormon (SHBG) oder das Albumin gebunden.

Das humane SHBG wird in der Leber synthetisiert, ist ein homodimeres Glykoprotein und besitzt ein Molekulargewicht von etwa 95 kD, welches aus zwei 373-Aminosäuren-Untereinheiten zusammengesetzt ist. Erhöhte SHBG-Level stehen mit Leberzirrhose, Alkoholkrankheiten und Hypogonadismus in Verbindung.

Erniedrigte Spiegel findet man bei Hypothyreose, Adipositas und Akromegalie. Insulin senkt ebenso die Plasmalevel des SHBG bei Männern und sagt daher eine Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II voraus. IGF-I scheint keinen Effekt auf den Plasma-Level dieses Bindungsproteins zu haben.

Im Blut des Mannes liegen 2% des Testosterons in ungebundener Form vor, wohingegen 54% an Albumin und 44% an das SHBG gebunden sind. So findet man zwischen den Konzentrationen von SHBG und Testosteron eine negative Korrelation. Dem zu Folge fällt bei einer hohen Konzentration von SHBG der freie Testosteronspiegel ab (Wilson, 1998).

Nur die freie, nicht an das Protein gebundene Form des Testosteron, ist für die biologische Aktivität verantwortlich. Die bestehende hohe Proteinbindung zwischen dem SHBG und Testosteron hat dabei die Aufgabe, einen Puffer zwischen der Hormonbildungsstätte und dem Zielorgan herzustellen. So bildet SHBG ein Reservoir für das gebundene Hormon und einen Schutz vor weiterer Metabolisierung (Reinwein, 1992).

Werden erhöhte Werte für SHBG gemessen, muss also immer der Verdacht auf Hypogonadismus gestellt werden, der wiederum als Faktor für die Osteoporose angesehen werden muss.

Neben den direkten Wirkungen auf den menschlichen Knochen, können Androgene auch über verschiedene weitere Gewebe auf das Skelett Einfluss nehmen. So steigern Androgene die Muskelmasse, die mechanische Knochenstimulation und führen somit zu einem verminderten Sturzrisiko. Ebenfalls führen die Androgene zu einem Anstieg des IGF-I, welches anabole Wirkungen auf den Knochen aufweist (siehe 1.10.7) (Kung, 2003).

1.10.7 Wachstumshormon (GH) und Insulin Growth Factor-I (IGF-I)

Das Wachstumshormon (GH) stellt ein einkettiges Peptidhormon mit 191 Aminosäuren, 2 Disulfidbrücken und einer relativen Molekülmasse von 21.500 Dalton dar. Das Gen für das humane Wachstumshormon liegt auf dem langen Arm des Chromosoms 17. Das Wachstumshormon wird im Gegensatz zum Prolaktin in großen Mengen in den somatotrophen Zellen des Hypophysenvorderlappens (HVL) intragranulär gespeichert.

Einleitung

Somit ist in der menschlichen Hypophyse 4mg-6mg GH, das etwa 3%-4% des Drüsentrockengewichtes entspricht, enthalten. Die tägliche GH-Produktionsmenge beträgt bei einem Erwachsenen dagegen nur etwa 400 µg.

Eine verringerte Glucosekonzentration im Blut stellt einen starken Anreiz für die GH-Sekretion dar, dagegen ist ein Anstieg des Blutzuckers ein Hemmfaktor der GH-Sekretion. Freie Fettsäuren haben ähnliche Wirkung wie Glukose, Glukokortikoide hemmen aber die GH-Sekretion.

Außerdem steht diese unter dualer hypothalamischer Kontrolle durch das stimulierende GHRH und das inhibierende Somatostatin. Diese Freisetzung erfolgt pulsatil und wird durch eine zeitversetzte, intermittierende Sekretion von GHRH und Somatostatin in das hypothalamische-hypophysäre Portalblut hervorgerufen (Werder; 2005).

Die meisten Stoffwechselwirkungen werden allerdings nicht direkt durch GH, sondern durch den Insulin-like-growth-faktor-I (IGF-I, früher Somatomedin C), der in der Leber gebildet wird, vermittelt. IGF-I wirkt über einen negativen Feedbackmechanismus auf die GH-Sekretion, wobei es auf hypophysärer Ebene die GH-Expression und auf hypothalamischer Ebene die Sekretion von GHRH hemmt. IGF-I wird dabei an charakteristische Transportproteine gebunden (IGF-binding protein=IGFBP). Bisher sind sechs solcher Bindungsproteine beschrieben worden, wobei nur IGFBP-3 GH-abhängig gebildet wird.

IGF-I ist ein Polypeptid mit 67 Aminosäuren, welches von der Leber hergestellt und ins Plasma sezerniert wird. Klinisch wird die Regulation der Wachstumshormone auf IGF-I in dem Maße erkennbar, dass es bei Akromegalie erhöht und bei Hypophysenunterfunktion erniedrigt ist (Werder, 2005; Wieland, 1997).

Sowohl Defizite als auch ein Überschuss an GH bewirken Effekte am Knochenwachstum. Dabei werden durch das GH die zirkulierenden IGF-I-Spiegel, welche die Reaktionen am Knochenwachstum vermitteln, angehoben. Auf den Knochenumsatz (Remodelling) wirkt sowohl das GH als auch das IGF-I. Das Wachstumshormon stimuliert somit indirekt durch Vermehrung des systemischen IGF-I, als auch direkt das Knorpelwachstum am menschlichen Knochen. Die Rolle des systemischen IGF auf den Knochen ist noch unzureichend bekannt, jedoch hat die Regulation des IGF-I mit seinem Hauptbindungsprotein IGFBP-3 durch das GH einen großen Einfluß auf den Knochenstoffwechsel. Die lokale Freisetzung in mesenchymalen Zellen erscheint jedoch als der wichtigste Vermittler von IGF-I-Wirkung am Knochen, die systemische Freisetzung leistet dazu lediglich einen Beitrag, wenngleich dieser klinisch relevant sein kann.

Einleitung

Im Allgemeinen erhöhen die IGFs die Knochenzellvermehrung, die Matrixsynthese und den Knochenaufbau. Beide Wachstumsfaktoren, IGF-I und IGF-II, werden unter anderem direkt in Knochenzellen gebildet und gespeichert, wobei IGF-I dabei den stärkeren Aktivator für die Osteoblasten darstellt. Zudem soll IGF-I die Osteoklastenformation steigern.

IGF-I steht aber nicht nur mit GH in direkter Verbindung, sondern übermittelt auch die Effekte weiterer Hormone an den Knochen.

So wurde beschrieben, dass Östradiol, PTH und PGE₂ die IGF-I-Synthese am Knochen steigern und Glukokortikoide diese Synthese unterdrücken (Wilson et al., 1998).

2 Material und Methoden

2.1 Patienten

Die prospektive, monozentrische Studie wurde im Zeitraum vom Januar 2005 bis Mai 2006 in der Orthopädischen Klinik König-Ludwig-Haus Würzburg unter Leitung von Prof. Dr. med. Franz Jakob durchgeführt.

Innerhalb dieser Studie wurden einhundert Patienten im Alter von 45 bis 79 Jahren (Mittelwert 57,75 Jahre) im König-Ludwig-Haus Würzburg ambulant untersucht. Diese Patienten wurden aus der Osteologiesprechstunde im König-Ludwig-Haus und aus der endokrinologischen Sprechstunde (Leitung Prof. Dr. med. Allolio) der Medizinischen Klinik I der Universität Würzburg ermittelt. Dabei wurden 68 Patienten des Prof. Jakob und 31 Patienten des Prof. Allolio in die Studie aufgenommen.

Desweiteren erfolgte eine Kontaktaufnahme zu niedergelassenen Orthopäden der Umgebung mit der Bitte um Überweisung in Frage kommender Patienten. Ein Patient wurde daraufhin von einer niedergelassenen orthopädischen Praxis ins König-Ludwig-Haus überwiesen.

Folgende Einschlusskriterien wurden dabei formuliert:

- Männliche Patienten im Alter von 45 – 80 Jahren
- Vorliegen einer manifesten Osteopenie (= Knochendichte niedriger als $-2,5$ SD in der DXA-Messung der Wirbelsäule oder der Hüfte oder niedriger als 80 mg/cm^3 im Wirbelsäulen-CT) oder einer manifesten Osteoporose (= Knochendichte niedriger als $-2,5$ SD in der DXA -Messung der Wirbelsäule oder Hüfte oder niedriger als 80 mg/cm^3 im Wirbelsäulen-CT und einer oder mehrerer erlittener Frakturen oder eines Hauptrisikofaktors zur Entwicklung einer Osteoporose nach Kriterien der DVO-Leitlinien).

Im Verlauf der Studie wurden entsprechend den Leitlinien des DVO für die Behandlung der Osteoporose (www.dv-osteologie.de) auch Patienten mit manifester Osteoporose und osteoporotischen Frakturen ab einer Knochendichte von $-2,0$ SD in die Studie aufgenommen.

Folgende Ausschlusskriterien wurden formuliert:

Erkrankungen, die eine Osteoporose bedingen können:

- Diabetes mellitus
- Hyperparathyreodismus
- Vitamin-D-Mangelerkrankung
- Einnahme von Kortikosteroiden

Anhand dieser Kriterien wurden 104 Patienten zwischen 45 und 79 Jahren (Mittelwert 57,75 Jahre) für diese Studie ins König-Ludwig-Haus Würzburg einbestellt. Vier Patienten konnten aufgrund später diagnostizierter Ausschlusskriterien doch nicht in die Studie aufgenommen werden.

Von den in die Studie aufgenommen einhundert Patienten haben 85 einen T-Wert der DXA-Messung von -2 bis $-5,3$ SD (Mittelwert $-3,247$ SD) und 9 Patienten eine Knochendichte von 73 mg/cm^3 bis $31,6 \text{ mg/cm}^3$ (Mittelwert $56,3 \text{ mg/cm}^3$) im Wirbelsäulen-CT. Zwei Patienten haben eine Knochendichte von 62% und 59% und von zwei Patienten ist die Knochendichte mit $0,632 \text{ g/cm}^2$ und $0,569 \text{ g/cm}^2$ angegeben. Nicht mehr im messbaren Bereich waren die Werte von zwei weiteren Studienteilnehmern.

Die als Kriterium verwendeten Knochendichtewerte der einzelnen Patienten sind Parameter, die im Auftrag der jeweiligen Hausärzte innerhalb der letzten Untersuchungen gemessen wurden.

2.2.1 Ablaufprotokoll

Die Patienten wurden telefonisch oder im Rahmen der Osteoporosesprechstunde durch Professor Jakob von der Studie informiert und zu einem gesonderten Termin ins König-Ludwig-Haus einbestellt.

Im Rahmen dieses gesonderten Termins erfolgte die mündliche und schriftliche Aufklärung über das Ziel der Studie, den Verlauf und die zusätzlichen Untersuchungen, die in Verbindung mit dieser Studie benötigt werden (siehe Anhang).

Anschließend wurde ein gesonderter Fragebogen mit dem Patienten durchgegangen und ausgefüllt, in dem nochmals die Ein- und Ausschlusskriterien besprochen und erläutert wurden. Daran schloss sich die Besprechung und Unterzeichnung einer Einverständniserklärung an.

Im weiteren Verlauf erfolgte die Abnahme diverser Blutparameter, die im Folgenden besonders aufgeführt werden.

2.3 Bestimmung der Blutparameter

Den Patienten wurden zwei EDTA-Proben, zwei Serum-Proben und eine Probe zur Bestimmung der BSG entnommen.

Jeweils von einer EDTA-Probe und einer Serum-Probe wurde der zentrifugierte Überstand bei -40°C tiefgefroren und am Folgetag vom Fahrdienst des Labor Limbach in Heidelberg abgeholt und dorthin ausgeliefert.

Dort wurden folgende Hormonspiegel untersucht:

- Parathormon intakt (PTH),
- 25-Hydroxy-Vitamin (25 (OH)D),
- Prolaktin,
- Luteinisierendes Hormon (LH),
- Follikel-stimulierendes Hormon (FSH),
- Östradiol,
- Testosteron,
- Sex-Hormon-bindendes Globulin (SHBG),
- Quotient Testo/SHBG (FAI),
- Somatotropes Hormon (SHG/hGH) sowie
- Somatomedin C, IGF-I

Alle aufgeführten Hormonparameter außer dem Parathormon (PTH) wurden anhand des tiefgefrorenen Serums bestimmt. Das PTH wurde mittels des tiefgefrorenen EDTA-Plasmas untersucht.

Zudem befanden sich unter den 100 Studienteilnehmern 26 Patienten (26%), die keine Biphosphonatpräparate und 74 Patienten (74%), die zum Zeitpunkt der Screenings in regelmäßigen Abständen Biphosphonatpräparate erhielten.

Im Routinelabor, welches im Labor des König Ludwig Haus durchgeführt wurde, sind folgende Parameter bestimmt worden:

- Leukozyten,
- Kalzium,
- GOT,
- GPT,
- GGT,
- Alkalische Phosphatase,
- saure Phosphatase,
- Harnstoff,
- Harnsäure,
- CRP,
- Rheumafaktor sowie
- Blutsenkungsgeschwindigkeit

Das Routinelabor wurde „nach Standard-Untersuchungsmethoden“ durchgeführt, auf die im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden soll.

2.4 Verwendete Immunassays beim Hormonscreening

Wie bereits erwähnt, wurden die Blutproben durch Immunassays außerhalb des Hauses im Labor Limbach Heidelberg auf ihre Hormonspiegel untersucht.

Dabei wurden die Bestimmungen von PTH intakt, LH, FSH, Östradiol, SHBG, Testosteron und Prolaktin mit dem immunologischen Modul E170 aus der **MODULAR[®] ANALYTICS** Familie der Firma Roche mit der ECLIA-Methode (Elektrochemilumineszenz-Immunoassay) durchgeführt. Das Testprinzip bzw. Reaktionsprinzip der ECLIA-Methode basiert auf dem Sandwichprinzip.

Während der ersten Inkubation bilden ein biotinylierter, monoklonarer, substratspezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter, monoklonaler, substratspezifischer Antikörper mit dem Substrat der Probe einen Sandwich-Komplex. Nach Zugabe von Streptavidin beschichteten Mikropartikeln wird der Komplex während der zweiten Inkubation über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an der Festphase gebunden. Das Reaktionsgemisch wird in die Messzelle überführt, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung auf der Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Danach werden mit ProCell die ungebundenen Substanzen entfernt.

Durch Anlegen einer Spannung wird die Chemilumineszenz- Emission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen.

Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt. Diese wird durch eine 2- Punkt Kalibration und eine über den Reagenzienbarcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch generiert.

Das somatotrope Hormon (STH) und IGF-I wurden mit dem Immulite 2000, einem automatischen Random Access Immunoassay Analyzer der Firma DPC Biermann, bestimmt.

Das 25-OH-Vitamin D wurde von dem Gerät LIAISON der Firma DiaSorin bestimmt. Hierbei wurde die CLIA (Chemilumineszenz- Immunassay) - Methode angewendet. Es handelt sich um ein 1- Schritt- Assay. Dabei werden spezifische Antikörper gegen das Substrat zur Beschichtung der Magnetpartikel (Festphase) eingesetzt und ein mit Isoluminolderivat konjugiertes 25 OH verwendet, Vitamin-D zu binden. Die Probe wird zusammen mit dem Konjugat und den Magnetpartikeln in das Reaktionsmodul pipettiert. Während der Inkubation wird das 25(OH)-D der Probe von seinem Bindungsprotein gelöst und konkurriert nun mit dem konjugierten 25 OH um die Bindungsstellen des Antikörpers auf den Magnetpartikeln. Nach der Inkubation wird das Reaktionsmodul mit dem Reaktionsgemisch in die Waschstation transportiert, wo die Mikropartikel durch magnetische Wirkung an der Wand des Reaktionsmoduls fixiert werden. Bei einem folgenden Waschschrift werden ungebundene Antikörper herausgewaschen und anschließend das Reaktionsmodul in den PMT transportiert. Nach Zugabe der beiden Starterreagenzien wird eine Chemilumineszenz- Emission erzeugt, die im PMT gemessen wird. Die gemessenen RLUs sind der 25 OH- Konzentration in den Proben umgekehrt proportional (Dr. Kiralp, Labor Limbach Heidelberg, 2006).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse des Hormonscreenings

Von allen 100 in die Studie aufgenommenen Patienten wurde bei 79 Studienteilnehmern (79%) mindestens ein veränderter Hormonwert gefunden. Folglich befinden sich bei nur 21% (n=21) der Teilnehmer alle Screeningwerte im Normbereich.

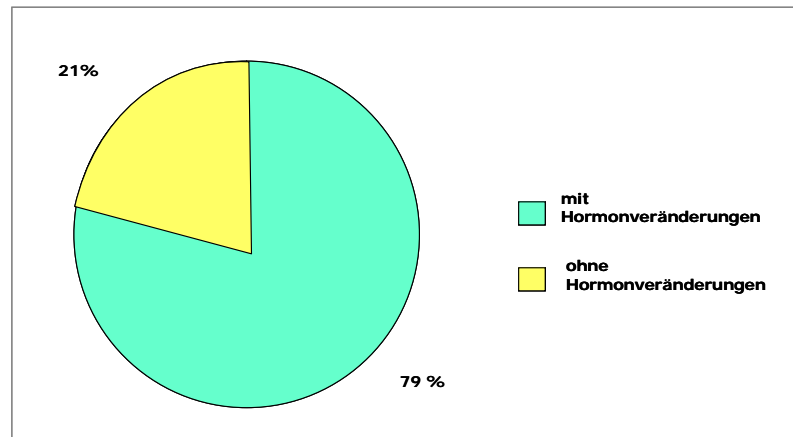


Abb. 9: Ergebnis des Hormonscreenings

3.1.1 Parathormon intakt (PTH)

Das Parathormon (PTH) wurde bei allen Patienten bestimmt, wobei der Normbereich für PTH durch das durchführende Labor Limbach für 1.2 – 4.5 pmol/l angegeben wurde.

Bei 67% Patienten (n=67) wurden Werte innerhalb des Normbereiches gemessen. Davon befanden sich sechs Patienten mit Werten von 4.4 – 4.5 pmol/l an der oberen Grenze des Normbereiches. Die Werte der restlichen 63 Patienten waren in der Mitte des Normbereiches zu finden. Erhöhte Werte wurden bei 33% (n=33) der Blutproben festgestellt, wobei die Ergebnisse hierbei von 0.1 – 7.5 pmol/l über die obere Normgrenze reichten.

Erniedrigte Werte für PTH wurden bei keinem Patienten innerhalb der Studie gemessen.

Ergebnisse des Hormonscreenings

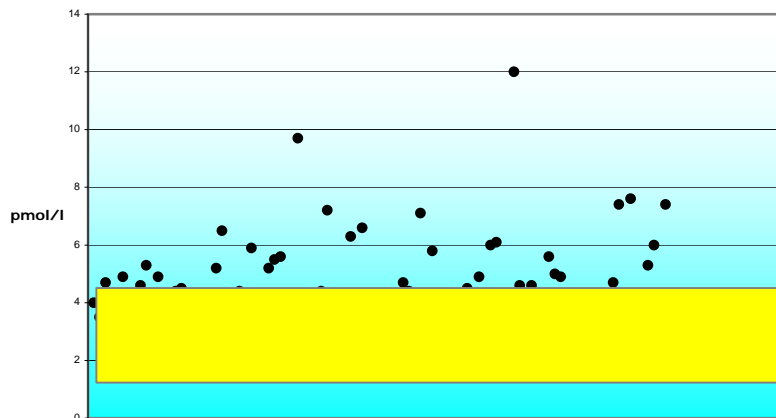


Abb. 10: Übersicht über die gemessenen PTH-Werte bei allen einhundert Patienten

Bei der Interpretation des gemessenen PTH-Wertes muss berücksichtigt werden, dass durch eine Einnahme von Biphosphonaten eine Hypokalzämie hervorgerufen werden kann, die wiederum eine Erhöhung der Parathormonwerte beim Patienten nach sich zieht.

Unter den 100 Studienteilnehmern waren 26 Patienten (26%), die keine Biphosphonate und 74 Patienten (74%), die zum Zeitpunkt der Screenings in regelmäßigen Abständen Biphosphonatpräparate erhielten.

Unter den 74 Patienten, welche aktuell unter Therapie mit Biphosphonaten standen, wurden bei 21 Studienteilnehmern ein erhöhter Wert des PTH ersichtlich (siehe Abbildung 11).

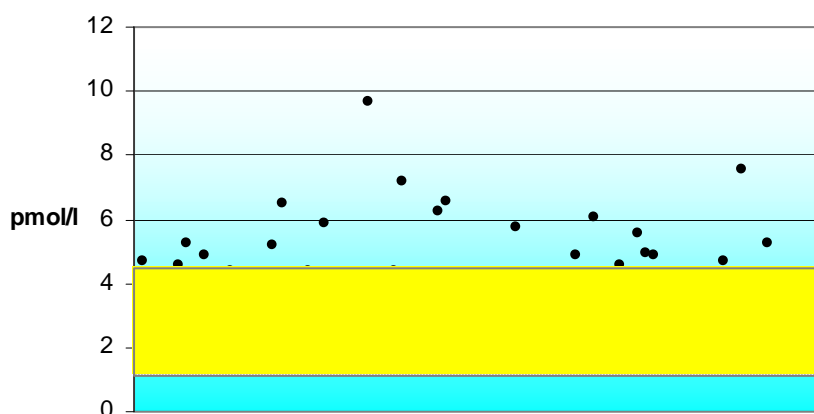


Abb. 11: Übersicht der gemessenen PTH-Werte bei Patienten mit Biphosphonattherapie

Ergebnisse des Hormonscreenings

Innerhalb des Patientenkollektivs ohne Biphosphonattherapie, konnte eine PTH-Erhöhung bei 12 Patienten beobachtet werden.

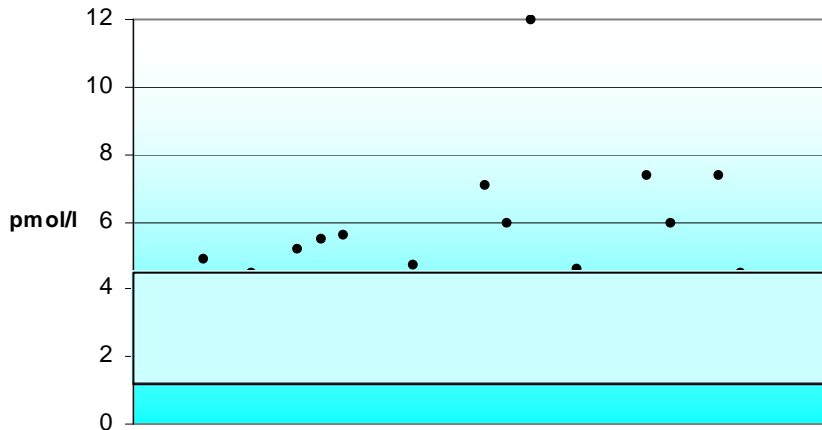


Abb. 12: Übersicht über die gemessenen PTH-Werte bei Patienten ohne Biphosphonattherapie

Somit haben 28% der unter Therapie stehenden Patienten und 46% der nicht Biphosphonat erhaltenden Männer einen erhöhten PTH - Wert.

Dies lässt erkennen, dass Patienten mit einer aktuellen Biphosphonattherapie nicht zwingend eine Erhöhung des PTH-Hormons aufweisen müssen. Nachdem nur ein Teil der unter Therapie stehenden Patienten abweichende Werte besaßen, muss davon ausgegangen werden, dass bei diesen Personen eine weitere Störung im Parathormon/Vitamin D-System oder im Kalziummetabolismus vorliegt.

3.1.2 25-Hydroxy-Vitamin 25(OH)D

Das 25(OH)D wurde bei allen Studienteilnehmern bestimmt. Bei der Angabe der Normbereiche muss beachtet werden, dass vom Labor Limbach im Verlauf der Studie der Normbereich von 10 – 70 ug/l auf 20 – 70 ug/l verändert wurde. Auf Anfrage wurde vom Labor Limbach mitgeteilt, dass es zu einer Referenzbereichsaktualisierung zum 30.06.2006 gekommen ist. Weitere Informationen dazu konnten nicht in Erfahrung gebracht werden.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsache traten bei 76 Patienten (76%) keine Auffälligkeiten auf. Bei fünf Patienten (5%) konnten Werte am unteren Bereich der Norm (20 – 22 ug/l) gemessen werden, wobei am oberen Normbereich keine Werte ermittelt wurden. Zudem wurde bei nur 1% (n=1) der Probanden Werte über dem Normbereich festgestellt (72 ug/l).

Ergebnisse des Hormonscreenings

Dagegen befanden sich 23% (n=23) der untersuchten Patienten unterhalb der Norm von 20 µg/l, wobei deren Werte bei 6,6 µg/l bis 19 µg/l lagen. Welche Patienten zu diesem Zeitpunkt bereits unter Therapie mit Vitamin D standen, war nicht konsequent und ausreichend eruierbar.

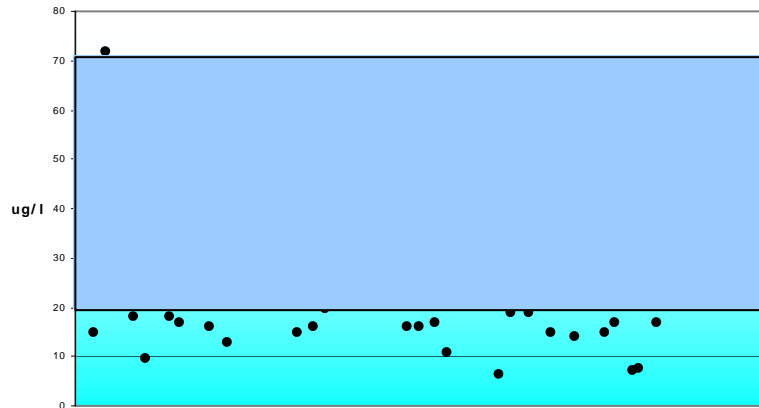


Abb. 12: Übersicht über die gemessenen 25-Hydroxy-Vitamin 25 (OH)D-Werte

Folgende Bereiche für die Vitamin-D-Spiegel werden beschrieben:

< 10 µg/l	klinisch relevante Osteomalazie
< 20 µg/l	Vitamin D-Mangel
20 –29 µg/l	relative Vitamin D-Insuffizienz (Hypovitaminosis D)
36 –48 µg/l	anzustrebender Bereich
> 150 µg/l	Vitamin D-Intoxikation

Tab. 6: Bereiche für Vitamin D-Spiegel, nach Jakob 2008

3.1.3 Prolaktin

Für Prolaktin lagen die Normwerte zwischen 2.1 – 18 µg/l und wurde bei allen Studienteilnehmern bestimmt (n= 100). 97% der Patienten (n=97) zeigten keine Abweichungen. Nur in einem Fall (n=1; 1%) wurde ein erniedrigter Wert mit 1.7 µg/l gemessen. Bei zwei Patienten wurden erhöhte Werte mit 32 µg/l und 19µg/l festgestellt. Die Norm wurde dabei um 14 µg/l beziehungsweise um 1 µg/l überschritten.

Ergebnisse des Hormonscreenings

Von den gemessenen Patientenwerten, welche innerhalb des Normbereiches lagen, fand sich kein Hormonspiegel an der unteren Normgrenze. Am oberen Normbereich lagen drei Patienten (3%) mit 16 ug/l und 18 ug/l.

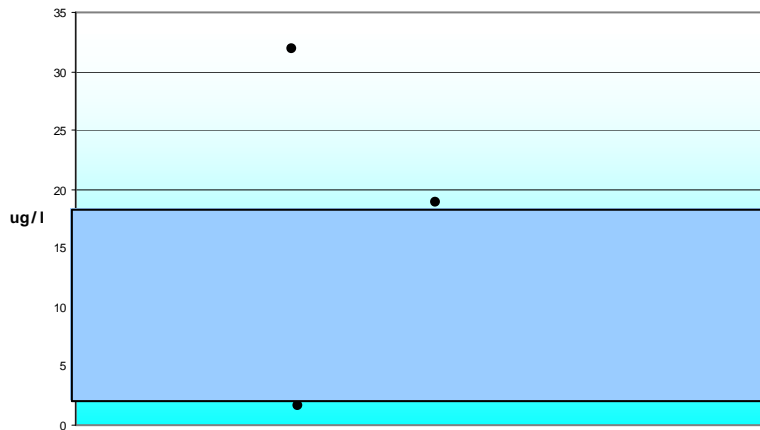


Abb. 13: Übersicht über die gemessenen Prolaktin-Werte

3.1.4 Luteinisierendes Hormon (LH)

Das luteinisierende Hormon (LH) konnte nur bei 96 Patienten (96%) der einhundert Studienteilnehmer bestimmt werden. Die genauen Gründe hierfür konnten von Seiten des Labors nicht erläutert werden. Der Referenzbereich für diesen Hormonspiegel im menschlichen Körper wird mit 1.7 – 8.6 IU/l angegeben. 85,4% (n=82) der bestimmten Blutproben lagen innerhalb der Norm. Von diesen 82 Patienten hatten vier Patienten (4,2%) Ergebnisse zwischen 1.8 und 1.9 IU/l, und lagen somit an der unteren Grenze der Norm. An den oberen Normbereichen befand sich mit einem Hormonspiegel von 8.6 IU/l nur ein Patient (1%). Außerhalb des Normbereichs lagen insgesamt 14 Patienten (14,6%). Zwölf Studienteilnehmer befanden sich mit Hormonwerten von 8.8 bis 22 IU/l oberhalb des Normbereichs, zwei Patienten (2,1%) mit Werten von 0,26 und 1,6 IU/l unterhalb der Norm.

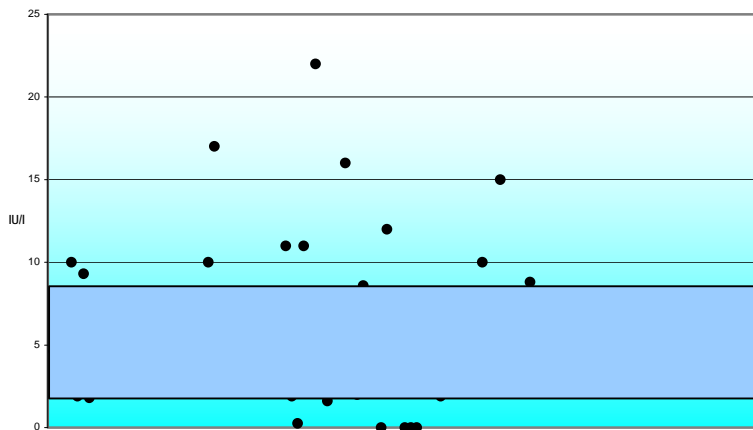


Abb. 14: Übersicht über die gemessenen LH-Werte

3.1.5 Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)

Ebenso wie beim LH wurden beim Follikel-stimulierenden Hormon (FSH) nur 96 Proben bestimmt. Auch hierfür konnte vom Labor Limbach kein Grund benannt werden. 89% (n=85) der bestimmten FSH-Parameter lagen dabei innerhalb der Norm, welche mit 1.5 – 12 IU/l festgelegt wurde. Bei dieser Hormonbestimmung konnte man bei einem Patienten einen Wert an der unteren Normgrenze mit 1.8 IU/l feststellen. Alle restlichen in der Norm liegenden Werte befanden sich in der Mitte des Referenzbereich. Zehn Patienten (10,4%) wiesen erhöhte Hormonspiegel auf. Diese reichten von 13 IU/l bis 53 IU/l. Bei einem Patienten wurde ein zu niedriger Wert von < 0,3 IU/l bestimmt.

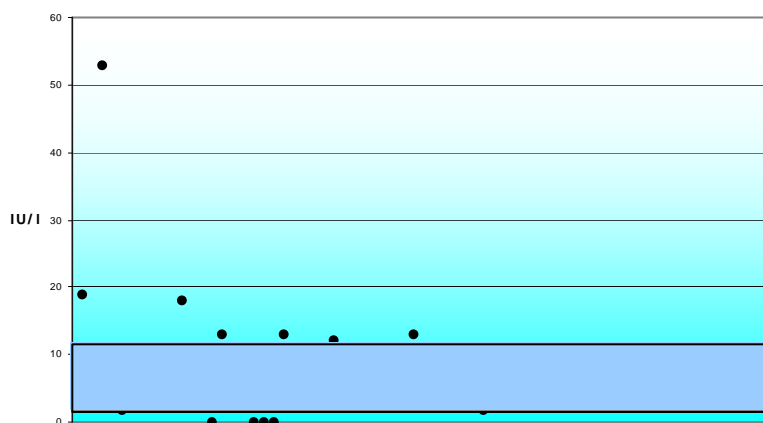


Abb. 15: Übersicht über die gemessenen FSH-Werte

3.1.6 Östradiol, 17-beta-/E2

Für Östradiol wird der Normbereich von 7.6 – 43 ng/l angegeben. Bei allen Patienten der Studie wurde dieser Wert bestimmt. Die Hormonwerte von 96% (n=96) der Patienten liegen dabei in der Norm, wobei bei 4% (n=4) der Patienten ein zu niedriger Wert (5 ng/l, 6 ng/l und 7 ng/l) festgestellt wurde. Bei einem Patienten lag der Parameter unterhalb 5 ng/l und war somit vom Labor nicht mehr messbar. Bei einem Studienteilnehmer lag der Östradiolspiegel mit 8 ng/l knapp an der unteren Norm. An der oberen Grenze der Norm ist kein Wert gemessen worden.

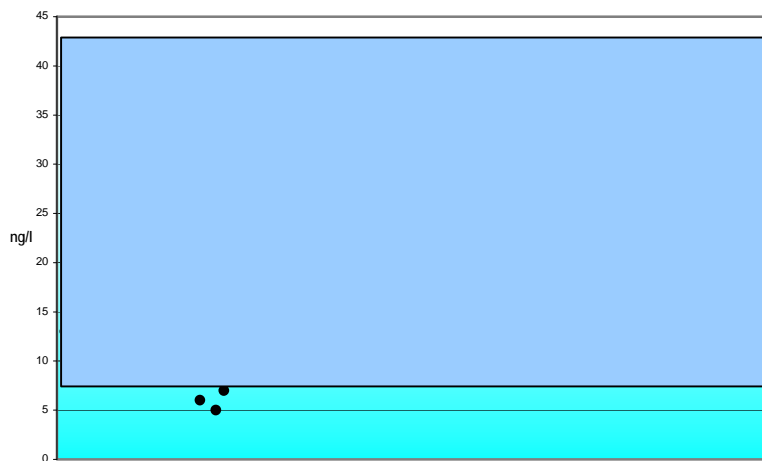


Abb. 16: Übersicht über die gemessenen Östradiol-Werte

3.1.7 Testosteron (T)

Auch beim Testosteron war es möglich 100% (n=100) der Proben auszuwerten. Der Normspiegel bei Testosteron liegt bei 2.8 ug/l – 8 ug/l. Es wurde festgestellt, dass sich 82% der Patienten (n=82) innerhalb und 2% (n=2) oberhalb dieser Norm befanden. Hier wurden Werte von 9,8 ug/l und 8,8 ug/l gemessen. Unterhalb der angegebenen Norm lagen 16% (n=16) der Patienten. Die Ergebnisse reichten hier von 1.6 bis 2.7 ug/l.

An der unteren Normgrenze mit Werten zwischen 2.8 und 3.0 ug/l befanden sich vier Patienten (4%). An der oberen Grenze des Referenzbereiches wurde kein Wert gemessen.

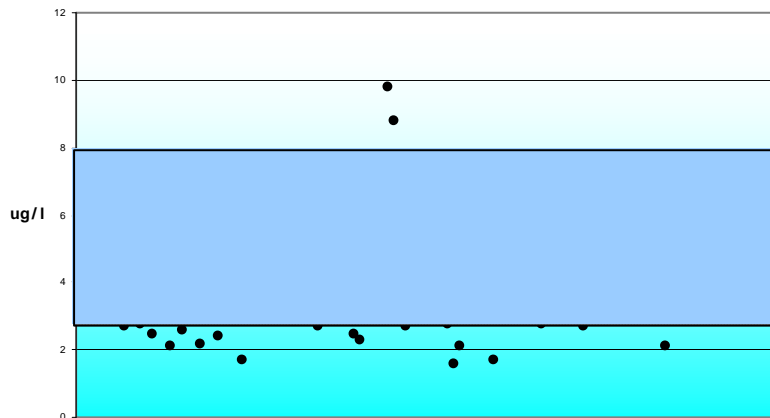


Abb. 17: Übersicht über die gemessenen Testosteron-Werte

Die Gesamt-Testosteron-Spiegel bei gesunden Männern zeigen mit zunehmenden Lebensalter einen leichten, kontinuierlichen physiologischen Abfall (siehe Tabelle 6)

Alter	Median
20 - 29 Jahre	4,82 ug/l
30 - 39 Jahre	4,29 ug/l
40 - 49 Jahre	3,98 ug/l
50 - 59 Jahre	3,69 ug/l
60 - 69 Jahre	3,57 ug/l
70 - 79 Jahre	3,50 ug/l

Tab. 7: Gesamt-Testosteron-Spiegel (Mittelwerte) im Bezug auf das Lebensalter (Labor Limbach)

3.1.8 Sex-hormon-bindendes Globulin (SHBG)

Das Sex-Hormon-bindende Globulin ist bei allen Studienteilnehmern bestimmt worden (n=100). Auch bei diesem Parameter wurden im Studienverlauf vom Labor Limbach unterschiedliche Referenzbereiche angegeben. Auf Anfrage wurde wiederum mitgeteilt, dass eine Referenzbereichsänderung beziehungsweise Referenzbereichsaktualisierung zum 20.06.2006 stattgefunden habe. Nachdem sich aber das Untersuchungsverfahren und die Einheiten nicht verändert haben, wurden alle Ergebnisse im Bezug auf den neuen Referenzbereich ausgewertet. Dieser nun angewandte Normbereich beträgt 16 nmol/l – 65 nmol/l.

Bei der Proteinbestimmung befanden sich die Spiegel von 73% der Patienten (n=73) innerhalb der Norm. Sieben Patienten (7%) besaßen mit 60 nmol/l bis 64 nmol/l Werte, die sich an der oberen Normgrenze befanden. Mit 16 nmol/l lag nur

Ergebnisse des Hormonscreenings

ein Patient im unteren Normbereich. Im Studienkollektiv war kein Patient vorhanden, dessen Wert unterhalb des Referenzbereiches zu finden war. Dagegen überschritten 27% der männlichen Patienten (n=27) mit ihren Parameterspiegeln den Normbereich, wobei Werte von 67 nmol/l bis 175 nmol/l gemessen wurden.

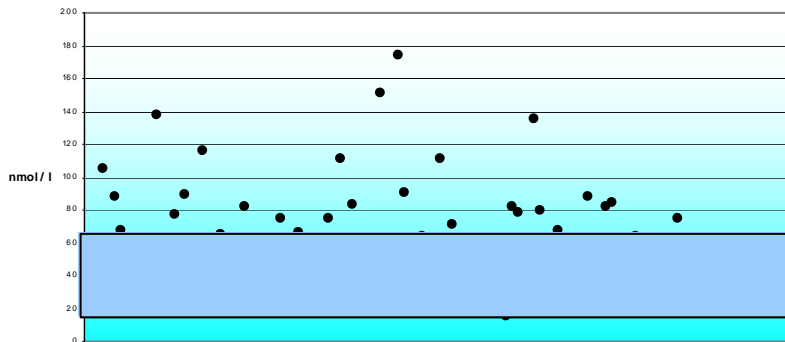


Abb. 18: Übersicht über die gemessenen SHBG-Werte

3.1.9 Quotient T/SHBG (FAI)

Der Referenzbereich für den Quotienten aus Testosteron und Sex-Hormon-bindenden-Globulin (FAI) wurde mit einem Bereich von 4 – 32 angegeben. Dieser Parameter ist bei allen Studienteilnehmern bestimmt worden. 93% (n=93) der Patienten lagen mit ihrem Quotienten innerhalb der Norm. Die restlichen sieben Patienten (7%) zeigten Ergebnisse unterhalb des Referenzbereiches, wobei Werte von 0.1 bis 1.3 bestimmt wurden. Zehn Teilnehmerbefunde lagen nahe an der unteren Normgrenze (4.1 bis 5.9). Kein Wert befand sich an der oberen Normgrenze, vielmehr bewegten sich alle in der Norm befindlichen Werte zwischen 4 und 15 in einem sehr niedrigen Bereich.

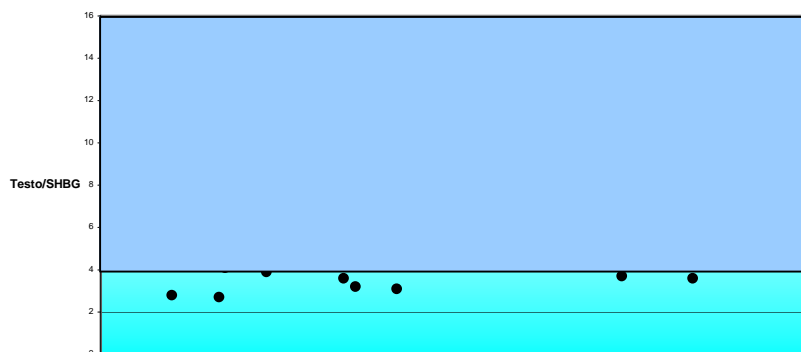


Abb. 19: Übersicht über die gemessenen FAI-Werte

3.1.10 Somatotropes Hormon (STH/hGH)

Bei diesem Untersuchungsparameter konnten ebenfalls nur 96 Proben (n=96, 100%), ausgewertet werden.

Als Normbereich wurden alle Serumspiegel angesehen, die kleiner als 7 ug/l sind (< 7 ug/l). Bei der Messung dieses Hormons befanden sich zwei Patienten (2,1%) mit einem Hormonspiegel von 14 ug/l nicht innerhalb der Norm und überragten diese um 7 ug/l.

Alle restlichen Patienten (n=94; 97,9%) lagen mit ihren Parameterspiegeln innerhalb des Referenzbereiches, wobei die Werte in diesem Patientenkollektiv von 0,1 ug/l bis 5.3 ug/l reichten.

Da bei der Großzahl der Patienten kein eindeutig definierter Wert gemessen wurde, muss an dieser Stelle auf die Darstellung der Werte in einer Abbildung verzichtet werden.

3.1.11 Somatomedin C, IGF-I

Bei allen Studienteilnehmern wurde der IGF-I-Wert bestimmt (n=100, 100%). Der Referenzbereich bei diesem Parameter entspricht der 2,5 bis 97,5 Perzentile des altersspezifischen Vorkommens von IGF-I. Diese altersabhängigen Normwerte für IGF-I, wie sie in dieser Studie angewendet wurden, werden in folgender Tabelle für jede Altersstufe dargestellt.

Alter	2,5. – 97,5. Perzentile (ug/l)
41 – 45 Jahre	100,8 – 267,0
46 – 50	93,5 – 251,9
51 – 55	86,9 – 238,1
56 – 60	80,8 – 225,4
61 – 65	74,8 – 212,4
66 – 70	69,3 – 200,1
71 – 75	64,1 – 188,3
76 – 80	59,1 – 176,9

Tab. 8: IGF-I (ug/l) (Labor Limbach)

Anhand dieser in der Tabelle gezeigten Referenzbereiche befanden sich 82% (n=82) der untersuchten Studienteilnehmer innerhalb ihrer Normbereiche. Dabei lagen sechs Patienten (6%) an der unteren Normgrenze (1.1 ug/l und 8.2 ug/l).

Am oberen Bereich der Norm wurden keine Werte festgestellt. Alle in der Norm befindlichen Ergebniswerte lagen zwischen 79 ug/l und 205 ug/l.

Bei 2% der Patienten (n=2) wurden Befunde oberhalb der 97,5 Perzentile gemessen. Diese Werte waren in Bezug auf den jeweiligen Perzentilen Wert 34.9 ug/l (absoluter Wert: 273 ug/l) und 38.6 ug/l (absoluter Wert 264 ug/l) zu hoch.

Unterhalb der 2,5. Perzentile befinden sich die Werte von 16 Patienten (16%). Hierbei wurden Abweichungen von der jeweiligen altersspezifischen unteren Norm von 1.3 ug/l (absoluter Wert: 68 ug/l) bis 43.3 ug/l (absoluter Wert: 26 ug/l) festgestellt.

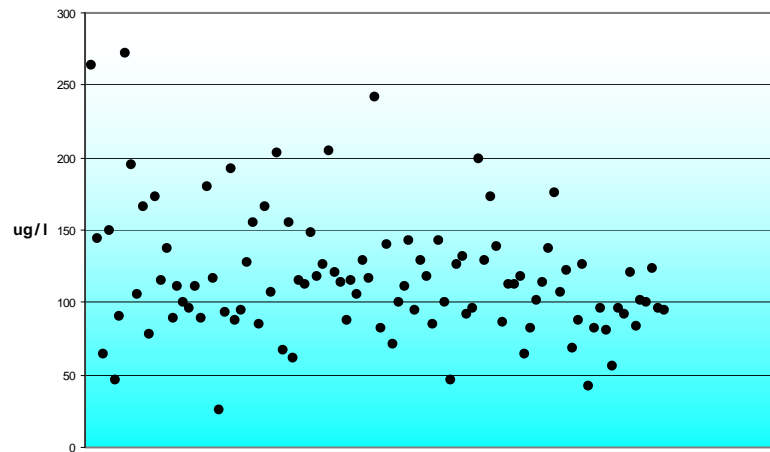


Abb. 20: Übersicht über die gemessene IGF-I-Werte

3.2 Ergebnisse der Routinelabors

Folgende Routinelaborparameter wurden bei allen Studienteilnehmern zusätzlich zum Hormonscreening im klinischen Labor des König-Ludwig-Haus Würzburg ermittelt:

- Leukozyten
- Kalzium
- GOT
- GPT
- GGT
- alkalische Phosphatase
- saure Phosphatase
- Harnstoff
- Harnsäure
- CRP
- Rheumafaktor sowie
- Blutsenkungsgeschwindigkeit

Dabei wurden bei keinem Patient Auffälligkeiten im Sinne der DVO ermittelt.

In folgender Tabelle werden von den untersuchten Blutparameter der minimale, mediane und maximale bestimmte Wert angegeben.

Ergebnisse des Hormonscreenings

<i>Parameter</i>	Minimaler Wert	Median	Maximaler Wert
Leukozyten ($10^3/\mu\text{l}$)	3,9	7,16	12,1
Kalzium (mmol/l)	2,11	2,38	2,64
GOT (U/l)	12	24,53	57
GPT (U/l)	1	24,81	83
GGT (U/l)	14	41,15	268
Alk. Phosphatase (U/l)	4,1	58,60	134
Saure Phosphatase (U/l)	4,2	4,84	6,7
Harnstoff (mmol/l)	2	5,50	13,3
Kreatinin (μl)	51	84,95	162
Harnsäure (μl)	175	315,01	500

Tab. 9: Blutparameter des Routinelabors

Zudem wurde soweit wie möglich versucht, bei allen Patienten das C-reaktive Protein (CRP), den Rheumafaktor, und die Blutsenkungsgeschwindigkeit zu bestimmen.

Das CRP konnte bei 94% der Blutproben definiert werden. Bei den restlichen sechs Patienten konnte das CRP wegen fehlerhaft gefüllten Blutröhrchen oder zu großem Abstand zwischen Blutabnahme und Untersuchung nicht mehr gemessen werden.

Der Referenzbereich für das CRP ist auf 0 – 8.8 mg/dl festgelegt.

Von den 94 untersuchten Blutproben waren 85 Proben (90,4%) negativ oder zeigten Werte von 0.1 – 0.8 mg/dl. Bei neun Patienten (9,6%) war ein positiver CRP-Wert vorhanden, wobei diese Befunde von 0.9 mg/dl – 2.2 mg/dl reichten.

Der Rheumafaktor wurde bei allen einhundert Patienten (100%) untersucht und war bei allen Proben (100%) negativ.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BKS) konnte bei 95 Blutproben (95%) bestimmt werden und zeigte bei allen untersuchten Proben keine Auffälligkeiten.

3.3 Darstellung der untersuchten Parameter nach dem Patientenalter

An dieser Stelle werden die Ergebnisse des Hormonscreenings im Bezug auf das Alter der Studienteilnehmer aufgezeigt (vgl. Tabelle 9).

Ergebnisse des Hormonscreenings

Parameter/Alter	45-49 (17) ¹	50-59 (41)	60-69 (34)	70-79 (8)
PTH (pmol/l) Mean ± SD ²	4,74 ± 1,36	4,24 ± 1,27	4,1 ± 2,19	3,723 ± 1,14
25(OH)D (ug/l) Mean ± SD	25,92 ± 13,65	28,84 ± 10,74	33,69 ± 15,13	27,25 ± 7,34
Prolaktin (ug/l) Mean ± SD	7,44 ± 4,24	6,86 ± 3,33	8,42 ± 5,49	7,86 ± 4,61
LH (IU/l) Mean ± SD	3,81 ± 1,98	4,77 ± 2,40	6,33 ± 4,31	5,55 ± 6,03
FSH (IU/l) Mean ± SD	4,59 ± 2,02	6,60 ± 4,68	9,28 ± 9,08	10,56 ± 13,89
17-beta-/E ₂ (ng/l) Mean ± SD	18,24 ± 7,79	19,20 ± 5,81	22,15 ± 7,35	20,86 ± 8,11
Testosteron (ug/l) Mean ± SD	4,04 ± 1,38	4,23 ± 1,49	4,40 ± 1,77	2,84 ± 0,7
SHBG (nmol/l) Mean ± SD	47,53 ± 21,54	53,37 ± 25,94	66,94 ± 33,88	55,86 ± 25,14
FAI Mean ± SD	9,30 ± 2,30	8,75 ± 2,49	7,03 ± 1,75	5,64 ± 2,27
STH (ug/l) Mean ± SD	--- ³	--- ³	--- ³	0,48 ± 0,49
IGF-I (ug/l) Mean ± SD	123,82 ± 35,38	127,08 ± 48,37	100,85 ± 40,75	124,25 ± 31,31

Tabelle 10: Darstellung der Ergebnisse nach dem Patientenalter

¹ Anzahl der Patienten in dem jeweiligen Alterszeitraum

² Mean ± SD: Mittelwert ± Standardabweichung

³ Mittelwert und Standardabweichung können nicht bestimmt werden, da bei vielen Patienten keine exakten Werte für STH bestimmt werden können

In dieser Studie kann man abfallende Werte von PTH und FAI mit wachsendem Alter feststellen. Einen kontinuierlichen Anstieg mit dem Alter kann man nur beim FSH erkennen. Bei den Hormonen 25(OH)D, Prolaktin, LH, E₂, T, SHBG, IGF-I wird keine eindeutige Tendenz der Werte im Bezug auf das steigende Patientenalter deutlich. Eine Erhöhung der Hormonwerte bei den 25(OH)D, LH, E₂, T und SHBG kann man zwischen dem 45sten und 69sten Lebensjahr ausmachen, obwohl bei all diesen genannten Parameter die Werte bei den 70-79-jährigen wieder fallen. Bei dem Hormon IGF-I kann kein klarer altersbezogener Verlauf nachvollzogen werden. Auch für das STH lässt sich aufgrund der nicht messbaren Mittelwerte kein altersabhängiger Verlauf darstellen.

3.4 Zusammenhänge der Ergebnisse in Bezug auf die Pathogenese der Osteoporose

Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse des Hormonscreenings in Bezug auf Wechselwirkung untereinander und Wirkmechanismen der einzelnen Parameter in Bezug auf die Pathogenese der Osteoporose aufgezeigt werden.

3.4.1 Parathormon, 25(OH)D und sekundärer Hyperparathyreodismus

Abbildung 21 zeigt dabei nochmals die Anzahl der Patienten, bei denen Störungen im PTH/25(OH)D-System vorliegen.

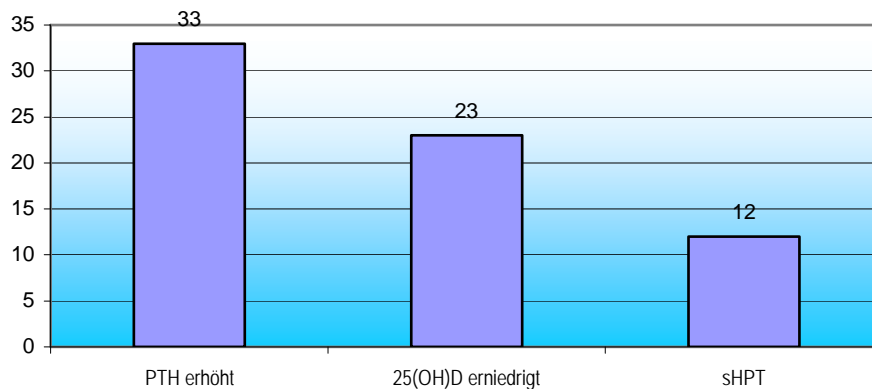


Abb. 21: Anzahl der Patienten mit Störung PTH/25(OH)D-System (sHPT: sekundärer Hyperparathyreodismus)

Wie oben (Abbildung 21) dargelegt, wurden bei 33 Patienten (33%) ein erhöhter Parathormonspiegel und bei 23 Patienten (23%) erniedrigte Werte des 25-Hydroxy-Vitamin-Ds festgestellt. Bei 12 Studienteilnehmern (12%) liegen sowohl eine Parathormonerhöhung als auch eine 25-Hydroxy-Vitamin D-Erniedrigung vor. Somit ist bei diesen zwölf Patienten ein sekundärer Hyperparathyreoidismus zu erkennen.

Bei den restlichen 21 (21%) der 33 Patienten mit erhöhten Parathormonspiegeln liegt der Anstieg nicht gepaart mit einem 25-Hydroxy-Vitamin-D-Mangel vor. Ebenso haben die übrigen 11 Studienteilnehmer (11%) mit erniedrigten 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegeln keinen zusätzlichen Parathormonüberschuss.

3.4.2 Hypothalamus-Hypophyse-Testosteron-Achse

Im Folgenden sollen Mängel innerhalb der Hypothalamus-Hypophyse-Testosteron-Achse aufgezeigt werden. Abbildung 22 zeigt dabei den prozentualen Anteil der Störungen der einzelnen Hormone als auch den Anteil kombinierter Störungen bei 100 Studienteilnehmer.

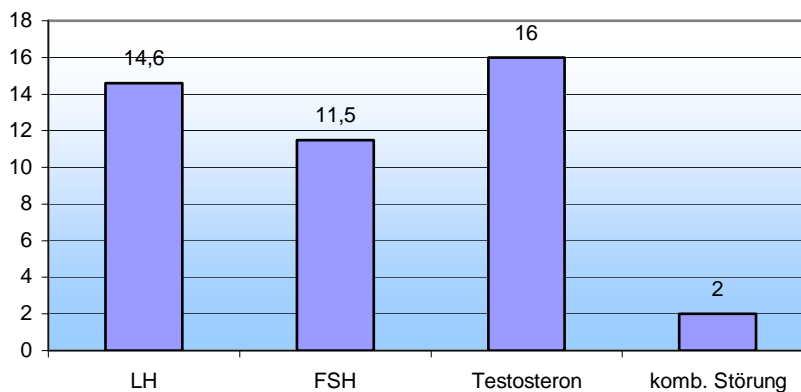


Abb. 22: Anzahl der Patienten mit Störungen der Hypothalamus-Hypophysen-Testosteron-Achse (in %)

Bei der Bestimmung des LH wurden 14 Patienten (14,6%) gefunden, die nicht in der Norm lagen. Dabei befanden sich 12 Werte oberhalb und 2 Werte unterhalb der Norm. Das Follikel-stimmulierende Hormon FSH wich bei den 96 untersuchten Proben bei 11 Patienten (11,5%) ab, wobei zehnmal ein abweichender Wert nach oben und nur einmal nach unten beobachtet wurde. Betrachtet man die Hormone LH und FSH in Kombination, so konnte man bei nur einem Patienten einen gemeinsamen Mangel an LH und FSH feststellen. Bei dieser Probe wurde zusätzlich auch ein Mangel an Östradiol gefunden (siehe unten), wobei der Testosteronwert jedoch im Normbereich lag.

Dagegen wurde bei sieben Patienten (7,4%), bei denen der LH- und FSH-Spiegel gemessen werden konnte, eine gemeinsame Erhöhung dieser Gonadotropine deutlich. Lediglich bei einem dieser sieben Studienteilnehmer wurde bei einem gemeinsamen Anstieg von LH und FSH auch ein Mangel an Testosteron gefunden. Dieser Hypogonadismus ist nach THOMAS auf einen testikulären Ursprung zurückzuführen (Thomas, 1998). Somit könnte es sich um einen hypergonadotropen Hypogonadismus handeln.

Bei allen anderen Patienten mit erhöhten LH- und FSH-Werten bewegten sich die Testosteronwerte innerhalb des Normbereiches. Hier kann in Betracht gezogen werden, dass ein möglicher Hypogonadismus durch erhöhte Gonadotropine ausgeglichen wurde.

Bei der Testosteronbestimmung der einhundert Proben konnten bei 16% (n=16) ein Hypogonadismus diagnostiziert werden. Ein isolierter Mangel an Testosteron lag in sieben Fällen vor. Bei fünf Studienteilnehmern konnte ein niedriger Testosteronwert in Kombination mit erniedrigten 25-Hydroxy-Vitamin-D beobachtet werden.

Die Konstellation des erniedrigten Testosteron mit einem inadäquat niedrigen LH lässt auf eine zentrale Störung der gonadotropen Achse schließen. Alternativ könnte das biologisch verfügbare freie Testosteron hier eine reaktive Gonadotropinausschüttung vermindern.

Bei zwei weiteren Studienteilnehmern (2%) wurde eine Verknüpfung zwischen Testosteron und dem Sex-Hormon-bindendem Globulin (SHBG) gefunden. Hier ist der Mangel an dem Androgen mit einer Erhöhung des SHBG verbunden.

Die Verknüpfung zwischen einem Hypogonadismus und einem Mangel an LH wird bei einem Patienten (1%) aufgefunden. Bei diesem Studienteilnehmer könnte der Mangel an LH ausschlaggebend für den eingetretenen hypogonadotropen Hypogonadismus sein.

3.4.3 Östradiol, 17-beta-/E2

Östradiol (17-beta-/E2) wurde bei allen Patienten bestimmt und bei 96% (n=96) der Proben wurden normgerechte Werte gemessen. Bei den vier restlichen Proben (4%) mit erniedrigten Östradiol-Werten wurde bei zwei Patienten ein gleichzeitiger Mangel an Testosteron deutlich. Bei einem Studienteilnehmer wurden erniedrigte LH- und FSH-Werte gefunden.

3.4.4 Sex-hormon-bindendes Globulin (SHBG), Quotient T/SHBG, FAI

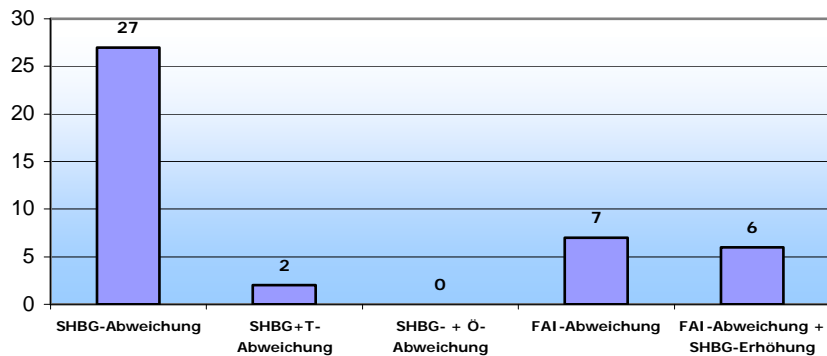


Abb. 23: Anzahl der Patienten mit Störungen des SHBG und FAI (in %)

Bei der Bestimmung des SHBG lagen die Werte von 27 Patienten oberhalb der Norm. Durch die Erhöhung des Globulins war der Quotient aus Testosteron und SHBG (FAI) nur bei sechs Patienten mit erhöhtem SHBG zu niedrig. Bei den restlichen 21 Proben mit erhöhtem SHBG war der FAI noch im Normbereich zu finden. Bei zwei Patienten wurden erniedrigte Testosteronspiegel zusammen mit erhöhten SHBG-Werten ermittelt. Eine SHBG-Steigerung in Verbindung mit einem Östradiol-Mangel wurde bei keinem der Osteoporosepatienten deutlich. Bei sechs Patienten mit erhöhten Globulinwerten kam es zu einer Verschiebung des FAI aus der Norm, wobei bei sieben Männern ein nicht in der Norm befindlicher Wert im Screening gefunden wurde.

3.4.5 GH-IGF-I-Achse

Abbildung 24 macht deutlich, wie viele Patienten Abweichungen bei den Hormonen GH und IGF-I alleine und in Kombination zeigten.

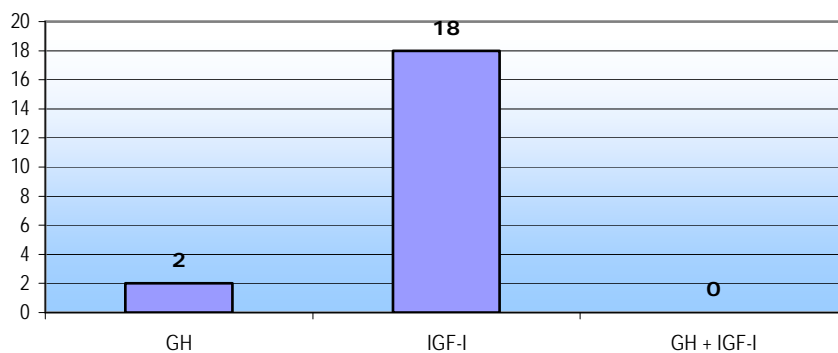


Abb. 24: Anzahl der Patienten mit Abweichung von GH und IGF-I einzeln und kombiniert (in %)

Ergebnisse des Hormonscreenings

Durch die Bestimmung des somatotropen Hormons STH/hGH wurde deutlich, dass sich nur bei zwei Patienten aus dem Studienkollektiv abweichende Werte für dieses Hormon diagnostizieren lassen. Bei einem dieser Patienten wurde zugleich eine Erhöhung des Parathormons und beim anderen eine Erhöhung des SHBG ersichtlich. Weitere Parameter, die im Zusammenhang mit dieser Erhöhung stehen könnten, wurden nicht gefunden. Der IGF-I-Wert einer dieser Patienten lag an der unteren Normgrenze. Hier könnte eine Aufrechterhaltung der IGF-I -Norm als Grund für die Erhöhung des STH angesehen werden.

Innerhalb der ausgewerteten einhundert Blutproben wurden bei 16% (n=16) ein erniedrigter

IGF-1- Wert festgestellt. Bei Patienten konnte allerdings wie bereits oben erwähnt keine Veränderung des Wachstumshormons STH diagnostiziert werden. Auch eine auffällige Verbindung zu weiteren gemessenen Parametern war in diesem Fall nicht zu erkennen.

4 Diskussion

Inwiefern nun die Ergebnisse des Hormonscreenings auf die Osteoporose der männlichen Patienten Einfluss nehmen und die Osteoporose in ihrer Entstehung beeinflusst haben, muss nun im Folgenden erörtert werden. Besondere Beachtung bei dieser Diskussion muss der Tatsache geschenkt werden, dass das Kollektiv der in dieser Studie untersuchten Personen nicht dem Kollektiv der DVO-Leitlinie 2006 für männliche Osteoporose entspricht. Diese Leitlinie wurde für männliche Osteoporosepatienten ab dem 60. Lebensjahr verfasst. In dieser Studie wurden Patienten von 45-79 Jahren untersucht, was einem Altersmittelwert von 57,75 Lebensjahren entspricht.

4.1 Parathormon, Hydroxyvitamin 25(OH)D und sekundärer Hyperparathyreoidismus

Wie in zahlreichen Studien bereits belegt, spielen die kalzitropen Hormone bei der Pathogenese der Osteoporose eine wichtige Rolle. Dabei wird generell berichtet, dass ein PTH-Exzess einen erhöhten kortikalen Knochenverlust bewirkt (Center et al., 1998). Dieser Zustand des Hyperparathyreoidismus, sei er primär oder sekundär, spielt bei der Pathogenese der Osteoporose eine wichtige Rolle. Durch die Voruntersuchungen der bei dieser Studie teilnehmenden Patienten, welche sich in Behandlung befinden, ist bei einer Erhöhung der PTH-Spiegel von einem sekundären Hyperparathyreoidismus auszugehen. Ursächlich für dieses Krankheitsbild ist eine Überproduktion an PTH als Folge eines Kalziumverlustes oder Vitamin-D-Mangels des Körpers, welcher aufgrund einer regulatorischen Überfunktion bei Niereninsuffizienz oder Malabsorptionssyndrom entsteht (Scriba, 2000) Allerdings können sich bei einem erhöhten PTH-Spiegel auch normale Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Labor zeigen. Diese Situation offenbart sich bei allen Patienten mit erhöhten PTH-Spiegeln innerhalb dieser Studie, da bei keinem Patienten ein erniedrigter Kalziumwert im Routinelabor gefunden wurde (Thomans, 1998; www.wikipedia.org).

Wie bereits oben erwähnt, spielt das Parathormon im Knochenstoffwechsel eine wichtige Rolle. Das PTH stimuliert dabei die Knochenresorption durch das indirekte Aktivieren der Osteoklasten über Osteoblasten. PTH-Rezeptoren befinden sich nur auf Osteoblasten, nicht aber auf Osteoklasten (Wilson et al., 1998). Entscheidend dabei scheint die chronische pathologische Erhöhung des PTH. Dies führt zu einem Knochenmassenverlust, der vor allem durch eine gesteigerte Knochenresorption zustande kommt (Jakob, 2006).

In der zu dieser Arbeit vorliegenden Sekundärliteratur wurden keine spezifischen Altersgrenzen für den sekundären Hyperparathyreoidismus gefunden. Somit ist dieses Krankheitsbild mit der Gefahr einer entstehenden Osteoporose auch bei jüngeren Männern von großer Bedeutung (Jordan et al., 2002). In nur wenigen Studien wurden PTH-Spiegel bei Männern mit Osteoporose gemessen. PIETSCHMANN et al. verglichen diesen Knochenstoffwechsel-Marker von Osteoporose-Patienten mit einem gesunden Kollektiv. Dabei beschrieben sie das Ergebnis, dass die PTH-Konzentrationen bei beiden Gruppen nahezu identisch sind. Es wurde aber eine Korrelation zwischen PTH und 25-Vitamin- D beschrieben (Pietschmann et al., 2001).

FATAYERJI et al. legen in ihrer Studie die altersabhängigen Veränderungen beim männlichen Knochenumsatz dar. Auch sie gehen auf den bereits in vielen vorausgegangenen Studien belegten altersbezogenen Anstieg der PTH-Spiegel ein. Allerdings wurde in der Arbeit von FATAYERJI gezeigt, dass keine direkte Beziehung zwischen dem Knochenumsatz bei Männern und dem Parathormon besteht. Wie bereits unter Punkt 3.3. erläutert, ist ein altersabhängiger Anstieg der PTH Spiegel in dieser Studie nicht zu erkennen. Dabei muss aber betont werden, dass sich bei dieser Studie in jeder Altersgruppe weniger Patienten in dem jeweiligen Kollektiv befinden als in den hier zum Vergleich herangezogenen Studien von CENTER et al., FATAYERJI et al. und MEIER et al. Daher lässt sich das erhobene Ergebnis bezüglich der Altersassoziation nicht oder nur schwer mit den genannten Arbeiten in Bezug bringen (Fatayerij et al., 1999; Center et al., 1999; Meier et al., 2005). Möglicherweise sind die hier gemessenen oft nur leicht erhöhten Werte für das Parathormon auf eine grenzwertige Unterversorgung mit Kalzium zurückzuführen, die sich noch nicht in erniedrigten Spiegeln im Serum niederschlägt, aber die etwas erschwerte Mobilisation des Kalzium aus dem Knochen bei laufender antiresorptiver Therapie reflektiert

In der Pathogenese der männlichen Osteoporose sind die kalzitropen Hormone wie das Parathormon und das 25(OH)D ein wichtiger Faktor. Wie bereits erläutert, kann man bei den PTH-Werten, welche in unserer Studie erhoben wurden, keine Parallelen zu bereits veröffentlichten Studien erkennen. Ebenso stellt sich das Ergebnis für Vitamin-D dar. MEIER et al. und CENTER et al. beschreiben einen kontinuierlichen Abfall des Vitamin-Ds im Alter (Meier et al., 2005; Center et al., 1998). Kontrovers zu diesen Untersuchungen steigt das Hormon in dieser Studie bis zum 79sten Lebensjahr an und erst in der darauffolgenden Dekade ist ein Abfall des Mittelwertes für Vitamin- D zu erkennen

Bei 23% (n=23) aller Studienteilnehmer wurde hier ein erniedrigter Wert für 25(OH)D gefunden.

Bei nur 12 dieser 23 Patienten wurde ein gleichzeitig erhöhter Parathormonspiegel ermittelt. Bei diesen Patienten liegt somit ein sekundärer Hyperparathyreoidismus vor, den man mit klassischen pathophysiologischen Überlegungen begründen kann. Im Falle therapierter Patienten, die alle eine Basistherapie erhalten sollten muss man somit entweder von schlechter Compliance oder von schlechter Resorption der Medikamente ausgehen.

Ein solcher sekundärer Hyperparatyreoidismus, hervorgerufen durch ein Vitamin-D-Defizit, führt zu einem erhöhten Knochenumsatz, Knochenverlust, Mineralisationsdefekte und verschiedenartiger Frakturen (Lips, 2001). Die Hauptfunktion dieses Hormons im Menschen ist es, die Absorptionsrate von Kalzium und Phosphat für die Knochenmineralisation zu erhöhen und aufrechtzuerhalten.

Eine niedrige Serum-25(OH)D-Konzentration ist ein Kennzeichen für ein Vitamin-D-Defizit. Niedrige Serum-25(OH)D-Konzentration wiederum führen über weitere Schritte zu einer erniedrigten Kalziumabsorption. Die daraus resultierende PTH-Erhöhung stimuliert eine Kalziumfreisetzung und im Weiteren eine 1,25-(OH)₂D-Produktion. Somit bleiben bei einem sekundären Hyperparathyreoidismus die 1,25-(OH)₂D-Werte nahezu konstant. Der Anstieg des PTH führt über die erwähnte Kalziumfreisetzung zu einem erhöhten Knochenumsatz mit resultierendem Knochenmassenverlust. Somit bezeichnet LIPS den sekundären Hyperparathyreoidismus als den Hauptmechanismus, wodurch ein Vitamin D-Mangel zur Pathogenese von Frakturen beitragen kann. Viele weitere Autoren haben erhöhte Serum-PTH-Konzentrationen bei älteren Menschen mit oder ohne Frakturen zusammen mit einem Vitamin-D-Mangel beobachtet. In vielen Studien korrelieren Serum PTH-Spiegel negativ mit den Serum Vitamin-D-Werten (Lips, 2001). HOLICK erwähnt zudem, dass ein Vitamin-D-Mangel bei Kindern nicht nur eine offene Rachitis verursachen kann, sondern auch dazu führen kann, dass deren genetisch programmierter Peak Bone Mass nicht erreicht wird. Beim Erwachsenen führt der sekundäre Hyperparathyreoidismus zu einer Kalziumfreisetzung aus dem Skelett, was zu einem Verlust der Knochenmineraldichte und ultimativ zum Ausbruch einer Osteoporose führt (Holick, 2004).

Ein Vitamin-D-Defizit beim Erwachsenen resultiert in Abweichungen im Kalzium- und Phosphatmetabolismus. Daher beschreibt auch HOLICK wie bereits LIPS die Aufgabe des Vitamin-D darin, den Kalziumhaushalt in physiologischen Grenzen zu halten. Ein entstehendes Defizit an Vitamin-D resultiert in abfallenden Kalziumkonzentrationen, welche in den Nebenschilddrüsen erkannt werden.

Der daraus resultierende PTH-Anstieg führt zum Abbau vom Knochen mit dem Ziel, den Kalziumhaushalt wieder anzugleichen (Holick, 2001; Lips, 2001).

In seinem Artikel berichtet LIPS über die „Amsterdam Vitamin D Study“, in welcher gezeigt wurde, dass die Serum PTH-Spiegel signifikant mit den Serum-25(OH)D-Spiegeln korrelieren. Dabei wird deutlich, dass die Knochenmineraldichte (BMD) der Hüfte bei Vitamin-D-defizienten Patienten stets niedriger war als in der Kontrollgruppe. Die Zunahme der Serum PTH-Spiegel, der Knochenresorption und Knochenbildung ist mit dem vergrößerten Knochenumsatz und Knochenverlust bei Patienten mit Vitamin-D-Defizit übereinstimmend (Lips, 2001). Ebenso beschrieb LIPS Studien aus England und Neuseeland, in welchen eine negative Verbindung zwischen der BMD der Hüfte und dem PTH als auch eine positive Korrelation zwischen dem 25(OH)D und der Hüft-BMD gefunden wurde.

Findet man nun bei Patienten Störungen im Parathormon/Vitamin-D-System, ergibt sich daraus die Indikation zur Behandlung dieses sekundären Hyperparathyreoidismus. Dabei stehen die Ziele im Vordergrund, dass stark erhöhte Phosphat Spiegel verhindert oder korrigiert werden, die Parathormonwerte sich innerhalb der Normwerte befinden, sich das Serumkalzium in der Norm befindet und ein Vitamin-D-Mangel ausgeglichen wird.

Wie bereits ausführlich unter Punkt 1.7.2.2 erläutert, wird laut DVO-Leitlinie eine ausreichende Kalzium- und Vitamin-D-Supplementierung in der Ernährung empfohlen. Dabei soll eine tägliche Zufuhr von 1200-1500mg Kalzium und 400-1200 Einheiten Vitamin-D gewährleistet sein. Ist eine solche Versorgung durch besondere Lebensumstände nicht möglich, muss eine medikamentöse Supplementierung durchgeführt werden (DVO-Leitlinie 2006; www.shpt.de). Durch die Gabe von inaktivem oder auch aktivem Vitamin-D wird ein vorhandener Mangel zunächst ausgeglichen und die Produktion des Parathormons (PTH) verringert. Dieser Mechanismus wird daher für die Normalisierung der entgleisten PTH-Spiegel genutzt (www.shpt.de). Kommt es trotz ausreichender Supplementierung zur Ausbildung eines Mangelzustandes oder eines sekundären Hyperparathyreoidismus, so müssen weitere internistische Krankheiten wie ein Malabsorptionsyndrom ausgeschlossen werden.

4.2 Prolaktin

Bei nur 3% der untersuchten Patienten findet man in dieser Studie eine Abweichung vom Normbereich für das Prolaktin. Bei zwei Patienten wird dabei eine Hyperprolaktinämie und bei einem eine Hypoprolaktinämie festgestellt. Wie bereits oben erwähnt, hat nur die gesteigerte Prolaktin-Sekretion eine pathophysiologische Bedeutung (Thomas, 1998).

Als Ursachen für eine solche Hyperprolaktinämie sind bei männlichen Patienten meist Makroprolaktinome zu finden. Die klinische Symptomatik der Mehrsekretion ist ebenfalls schon kurz aufgezeigt worden (Thomas, 1998). Eines dieser Symptome ist der Hypogonadismus, welcher in Bezug auf die Pathogenese der Osteoporose von Bedeutung ist. MAYER betont, dass die Entstehung der Osteoporose nicht durch das Prolaktin direkt, sondern durch eine mangelnde Produktion von Geschlechtshormonen, also durch eine Gonadendysfunktion, bedingt ist. Dabei ist die Störung der hypothalamischen-hypophysären-Achse der entscheidende Faktor. Durch einen erhöhten Prolaktinspiegel wird die pulsatile Ausschüttung des LH- Releasing Hormons (LHRH) unterbunden. Daher verschlechtert sich die Sekretion der Gonadotropine und folglich die Funktion der Hoden (Wilson et al., 1998; www.neuro24.de).

Von einem Patienten, welcher eine erhöhte Prolaktinausschüttung aufweist, konnten keine LH- und FSH-Werte bestimmt werden. Bei dem anderen Patienten mit einer solchen Spiegelerhöhung sind allerdings keine Auffälligkeiten bei den Gonadotropinen zu erkennen. Hier sind die Werte für LH und FSH im Normbereich anzufinden. Folglich kann man bei diesem Patienten mit erhöhten Prolaktinwerten davon ausgehen, dass diese gemessenen Werte nicht direkt mit der Pathogenese der Osteoporose in Zusammenhang zu bringen sind, da MAYER, wie bereits erwähnt, die direkte Wirkung des Prolaktins auf den Knochenstoffwechsel ausschließt. Nachdem bei nur 2% ein relevanter Wert für die Pathogenese der Osteoporose gefunden wurde, scheint es doch für ein Screening sinnvoller zu sein, Folgeerscheinungen einer möglichen Hyperprolaktinämie zu finden und zu untersuchen. Zeigen sich bei Patienten solche Erscheinungen wie zum Beispiel erniedrigte LH- beziehungsweise FSH-Werte, dann kann zur genaueren Diagnosestellung eine Prolaktinbestimmung folgen.

Wird nun bei Patienten eine Hyperprolaktinämie nachgewiesen, so muss eine spezifische Therapie folgen. MAYER schreibt, dass eine solche Hyperprolaktinämie behandelbar ist und unter einer Hormontherapie reversibel erscheint. Liegt dieser übermäßigen Prolaktinausschüttung ein Prolaktinom zugrunde, so kann dies zu 80%-90% durch Medikamente behandelt werden. Zu der Klasse der Medikation gehören die Dopaminantagonisten, welche die Symptome einer gesteigerten Prolaktinsekretion verschwinden lassen und die Prolaktinkonzentration normalisieren. Zusätzlich kann von Fall zu Fall auch eine Gabe von Geschlechtshormonen sinnvoll sein (www.neuro24.de).

Wurde ein Prolaktinom sicher nachgewiesen und zeigt die beschriebene Therapie keine Besserung, so ist eine chirurgische oder radiologische Intervention erforderlich (www.charite.de; www.klinikum-bremen-mitte.medical-guide.net).

4.3 Luteininsierendes Hormon (LH) und Follikel-stimulierendes Hormon (FSH)

Wie bereits unter Punkt 3.4 erwähnt, wird bei der Diskussion der Ergebnisse der Gonadotropine LH und FSH im Zusammenhang betrachtet. In der vorliegenden Studie findet man bei den untersuchten Teilnehmern 14 Patienten mit nicht in der Norm liegenden LH-Werten und 11 Personen mit Abweichungen von normwertigen FSH-Werten. Eine altersbezogene Steigerung der LH-Level um 0,9% pro Jahr beschrieben FELDMAN et al. in der "Massachusetts Male Aging Study" (MMAS). Einen Anstieg der durchschnittlichen LH-Werte mit dem Alter kann man auch in dieser Studie für die Patienten zwischen dem 45. und 70. Lebensjahr feststellen (siehe Tab.9). Allerdings kommt es in dieser Studie bei den Patienten über dem 70. Lebensjahr zu einem Abfall der Durchschnittswerte in Bezug auf das LH. Auch hier muss man die geringe Anzahl an Studienteilnehmer in diesem Kollektiv beachten (8 Patienten zwischen dem 70. und 79. LJ.). Bei den FSH-Werten dagegen lässt sich in dieser Studie eine durchgehende Steigerung der Durchschnittswerte mit dem Alter feststellen. Dies deckt sich mit den gefundenen Ergebnissen der MMAS, in welcher ein kontinuierlicher Anstieg der FSH-Werte von mehr als 3% beschrieben wurde (Feldman et al.; 2002).

Im Folgenden soll nun die Frage erörtert werden, wie diese gefundenen Ergebnisse mit der Entstehung der Osteoporose in Zusammenhang stehen. Die Gonadotropine LH und FSH regulieren beim Mann sowie bei der Frau die Synthese der Sexualhormone und spielen in der Hypophysen-Gonaden-Achse eine entscheidende Rolle, indem FSH die Spermatogenese direkt über die Sertoli-Zellen beeinflusst und LH über spezifische Rezeptoren die Testosteronproduktion in den Leydig-Zellen anregt (Meng, 1997).

Erniedrigte LH- und FSH-Werte beim Mann werden bei hypothalamisch-hypophysärer Insuffizienz, Hyperprolaktinämie sowie dem Kallmann-Syndrom deutlich. Erhöhte Werte dagegen findet man beim Swyer-Syndrom (46XY), beim Klinefelter Syndrom (XXY), bei einer Androgenresistenz oder auch nach einer Zytostatikatherapie und Radiatio in der Gonadenregion (Scriba, 2000).

Von den 14 nicht in der LH-Norm liegenden Patienten zeigen 12 erhöhte LH-Werte (siehe Punkt 3.1.4). Bei diesen 12 Studienteilnehmern liegen aber die Testosteronwerte bei nur einem Patienten unterhalb der altersspezifischen Norm. Hier muss davon ausgegangen werden, dass es sich um eine primäre Testosteronproduktionsstörung im Hodengewebe handelt (Guder, 2005). Dieser entstandene primäre Hypogonadismus kann als ein Grund für die Pathogenese der Osteoporose angesehen werden.

Bei den restlichen elf Patienten mit erhöhten LH-Werten findet man eine Überstimulation der Testes durch die Hypophyse („Hypergonatroper Normogonadismus“), wodurch vermutlich vorher etwas erniedrigte Verhältnisse normalisiert wurden.

Die restlichen zwei Patienten, deren LH-Werte nicht in der Norm lagen, haben folglich erniedrigte Werte. Bei einem dieser Patienten wurde gleichzeitig ein erniedrigter Testosteronwert festgestellt. Für diesen hier gefundenen Hypogonadismus muss die Ursache im Hypothalamus oder der Hypophyse gesucht werden, da die fehlende Testosteronproduktion aufgrund eines Gonadotropinmangels vorhanden sein dürfte (Guder, 2005). Hier handelt es sich um einen endokrinologisch gesicherten sekundären Hypogonadismus. Alle mit einem erniedrigtem Testosteron einhergehenden Störungen bedürfen einer extensiven endokrinologischen Abklärung um das Vorliegen einer sekundären Osteoporose zu erhärten und dann gegebenenfalls eine kausale Therapie zu diskutieren.

Bei der Bestimmung der FSH-Werte wurden bei 11,5% (n=11) der untersuchten Studienteilnehmern ein außerhalb der Norm liegender Wert festgestellt, wobei zehnmal erhöhte und nur einmal ein erniedrigter Befund bestimmt wurde. Bei zwei Patienten konnte dabei ein erhöhter Wert in Kombination mit erniedrigten Testosteronspiegeln ermittelt und einmal mit zu niedrigen Testosteronwerten gezeigt werden. Betrachtet man nun LH und FSH in Verknüpfung, so findet man nur bei einem Patienten gemeinsam einen LH- und FSH-Mangel. Entscheidend dabei scheint, dass man hier auch einen Mangel an Östradiol nachweisen kann. Wie allerdings Östradiol zu Knochenschwund führt, wird noch im Weiteren aufgezeigt. Ebenfalls kann bei nur einem Patienten eine kollektive Erhöhung beider Gonadotropine nachgewiesen werden. Hier findet man keine weiteren Abweichungen der Normwerte im gesamten Screening. WILSON et al. schreiben, dass das meist gefundene Krankheitsmerkmal eines LH- und FSH-Defizits der sekundäre Hypogonadismus unter Männern und Frauen darstellt (Wilson et al., 1998). PIETSCHMANN et al. untersuchten in einer Studie die Knochenstoffwechsellmarker und Sexualhormone bei Männern mit ideopathischer Osteoporose. Dabei verglichen sie die Marker und Hormone von Patienten mit einem gesunden Kontrollkollektiv und kam zu dem Ergebnis, dass bei LH und FSH keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen (Pietschmann et al, 2001).

Zusammenfassend lässt sich darstellen, dass sich nur bei zwei Patienten ein Gonadotropinmangel aufzeigen lässt, der zu einem sekundären Hypogonadismus führen könnte. Eine solche Diagnose bedarf wie bereits oben diskutiert einer ausführlichen Abklärung, da bei erniedrigten Sexualhormonen in Kombination mit niedrigen Gonadotropinen immer eine zentrale Störung, gegebenenfalls mit einem Tumor, ausgeschlossen werden muss

Die Therapie eines sekundären Hypogonadismus erfolgte in der Vergangenheit nur mit intramuskulärem Testosteron. Aktuell gibt es Testosteronundecanoat, welches nur alle drei Monate intramuskulär gegeben werden muss. Da in unserer Studie auch jüngere Patienten mit eingeschlossen sind, ist ein Kinderwunsch nicht auszuschließen. Ist dies gegeben, muss die Therapie abgesetzt werden und durch eine pulsatile GnRH-Therapie ausgetauscht werden. Diese muss mindestens drei Monate lang durchgeführt werden um eine ausreichende Spermio-genese zu erlangen (Werder, 2005).

4.4 Testosteron und Hypogonadismus

Der Hypogonadismus stellt den am besten dokumentierten und untersuchten Risikofaktor für die Osteoporose bei Männern dar.

Nicht wie beim extremen Abfall des Serumöstradiol bei Frauen während der Menopause, beginnen die Werte des freien Testosterons bei Männern innerhalb des dritten und vierten Lebensjahrzehntes zu fallen. Viele Studien zeigen die signifikanten niedrigeren Testosteron-Spiegel bei älteren Männern im Vergleich zu einem jüngeren Kollektiv. Allerdings variieren die absoluten Raten des Testosteronabfalles von 0,11nM über 0,29nM bis hin zu 0,38nM pro Jahr in verschiedenen Untersuchungen. Die „Massachusetts Male Aging Study“ (MMAS) beschreibt einen Abfall des Androgens um 1,6% pro Jahr. Beachtet man dabei zusätzlich den Effekt des ansteigenden SHBG-Levels mit dem Alter, so fallen die Spiegel des freien Testosterons im Durchschnitt sogar um 2%-3% pro Jahr (Felsman et al., 2002; Allan, McLachlan, 2004). Über den Anstieg der SHBG-Spiegel wird im Folgenden noch diskutiert. Auch CENTER et al. zeigten einen kontinuierlichen Abfall sowohl des Gesamt- als auch des freien Testosterons im Alter. Dies kann in dieser Studie allerdings nicht belegt werden. Hier wird keine Kontinuität der Testosteronwerte in Bezug auf die verschiedenen Altersgruppen deutlich. Im Gegensatz zu CENTER steigt das Testosteron in dieser Untersuchung bis zur siebten Lebensdekade stetig an und fällt erst bei den über 70jährigen Patienten ab. Dieser Zustand kann wie bereits beim Parathormon auf die kleineren Patientenanzahlen pro Alterskollektiv zurückgeführt werden. Im Vergleich zu dieser Studie, in welche 100 Patienten aufgenommen wurden, untersuchte CENTER weit über 400 Patienten, was für die Aussagekraft solcher Verteilungen von Notwendigkeit ist (Center et al., 1999). Betrachtet man die gemessenen Testosteronwerte (T) in dieser Studie isoliert, so findet man bei 16 der 100 untersuchten männlichen Osteoporosepatienten nach unten abweichende Ergebnisse. Bei vier weiteren Blutproben liegen die Werte für das Androgen an der unteren Normgrenze.

Wie bereits unter Punkt 1.10.4 beschrieben, sind LH und FSH als die primären hypophysären Hormone zu bezeichnen, welche die Hodenfunktion und die Testosteronproduktion regulieren. Betrachtet man nun diese Parameter in Zusammenhang mit Testosteron, so ist nur bei einem Patienten ein gemeinsamer Mangel von LH und T gefunden worden. In diesem Fall kann der Mangel von LH verantwortlich für das Fehlen von T sein. Umgekehrt ist ebenfalls bei nur einem Patienten ein Mangel an T zusammen mit erhöhten LH-Werten zu beobachten. Über eine solche Art von Hormonkonstellationen in Verbindung mit Osteoporose wurde bereits im vorhergehenden diskutiert.

In vielen Studien wurde bereits die Wirkung des Testosteron auf den Knochen untersucht. DAM und FRANCIS machen deutlich, dass sich bei 50% aller Schenkelhalsfrakturen und bei 20% aller Wirbelsäulenfrakturen erniedrigte Testosteronspiegel nachweisen lassen. PIETSCHMANN et al. dagegen beschreiben den Hypogonadismus als zugrundeliegende Krankheit bei der Osteoporose bei Männern nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 6%. Auch CENTER et al. finden in ihrer Studie aus dem Jahre 2000 keine Verbindung zwischen dem freien Testosteron und dem Frakturrisiko von 437 Männern (Pietschmann et al., 2004; Center et al., 2000; Francis, 1999).

In einer weiteren Untersuchung von PIETSCHMANN, in der er Knochenstoffwechselfparameter und Sexualhormone bei Männern mit idiopathischer Osteoporose mit einer altersentsprechenden, gesunden Kontrollgruppe verglich, wurden keine signifikanten Unterschiede bei den Testosteronspiegeln in beiden Gruppen gefunden. VANDERSCHUEREN et al. schreiben, dass Männer mit Hypogonadismus eine signifikant niedrigere Knochenmineraldichte besitzen als altersbezogene Kontrollgruppen. Sie betonen, dass viele gefundene Daten eine erhöhte Knochenresorption bei hypogonadalen Männern suggerieren. Sie meinen aber auch, dass das Ausmaß des gesteigerten Frakturrisikos durch die erhöhte Knochenresorption noch genauer geklärt werden muss. Studien belegen eine höhere Prävalenz von Testosteronmangel bei Osteoporosepatienten als allgemein angenommen wird. Auch VANDERSCHUEREN et al. verdeutlichen in weiteren Studien die direkte Wirkung von fehlendem Testosteron bei Männern mit Hüftfrakturen und gleichzeitig vorhandener erhöhter Knochenresorption. Vergleichende Daten zeigen, dass der Hypogonadismus per se und nicht das primäre Krankheitsbild verantwortlich für den Knochenabbau ist (Vanderschueren et al., 2004).

Nach FRANCIS und DUPREE et al. stellt das Testosteron bekanntlich einen entscheidenden Faktor bei der Aufrechterhaltung der Knochenmasse dar. Viele Effekte des Testosterons auf den Körper werden durch das lokal umgewandelte 5α -Dihydrotestosteron (DHT) vermittelt, da hier eine größere Affinität zu den Androgenrezeptoren erreicht wird.

Dabei nehmen Androgene positiven Einfluss auf die Proliferation der Osteoblasten und verhindern zugleich die Osteoklasten-Aktivität. Sowohl kortikaler als auch trabekulärer Knochen reduziert sich durch hypogonadale Osteoporose. Ebenso zeigen histologische Untersuchungen eine erhöhte Knochenresorption sowie einen erniedrigten Knochenaufbau (Francis, 1999; Dupree et al., 2004).

Beweise für den knochenabbauenden Effekt des Hypogonadismus beschreibt eine osteuropäische Studie, in welcher aufgezeigt wird, dass sich bei kastrierten Männern ein rapider Knochenverlust in den folgenden fünf Jahren nach dem Eingriff einstellt. Dasselbe Phänomen zeigt sich auch bei der Gabe von GnRH-Agonisten oder bei Unterdrückung der Androgene bei der Prostatakarzinomtherapie (Francis, 1999; Benito et al., 2003; Binkley, 2006; Syed, 2005). Werden solche Patienten wiederum mit Testosteron behandelt, so kann eine Steigerung der BMD beobachtet werden (Benito et al., 2003). SCHUBERT et al. zeigen hier allerdings einen Unterschied zwischen primären und sekundären Hypogonadismus. Es kommt nur bei einem primären Hypogonadismus zu einer dosisabhängigen Steigerung der BMD, wohingegen beim sekundären Hypogonadismus nur Testosteron-Enanthate zu einer BMD - Erhöhung führen (Schubert et al., 2001). In einer weiteren Studie legen BENITO et al. dar, dass hypogonadale Männer, sei es durch eine hypophysäre oder testikuläre Krankheit, eine niedrigere Knochendichte als eugonadale Männer aufweisen. BENITO et al. untersuchten zehn hypogonadale Männer und verabreichten ihnen Testosteron-Gel für 24 Monate. Unter dieser Therapie stiegen innerhalb von 24 Monaten die Serumtestosteronspiegel auf Normalwerte, die Knochenmineraldichte der Hüfte um 3,8% und die der Wirbelsäule um 7,4% (Benito et al., 2003). Auch ROCHIRA beschreibt die positive Wirkung der Testosteronersatztherapie auf die Knochendichte (Rochira et al., 2006). Diese Ergebnisse zeigen, dass Testosteron einen sehr großen Einfluss auf den Knochen sowie auf die Knochenmineraldichte (BMD) aufweist und für die Pathogenese einer Osteoporose verantwortlich sein könnte. ROCHIRA et al. betonen in ihrem Review von 2006, dass eine klare Beziehung zwischen der Knochenmineraldichte und dem altersbezogenem Hypogonadismus besteht, da man bei hypogonadalen Männern eine ansteigende Hüftfrakturrate beobachten kann (Rochira et al., 2006). Daher erachtet man die Osteoporose im Alter auch als Folge einer Störung der hypothalamischen-hypophysären-gonadalen-Achse. Der kontinuierliche Abfall der zirkulierenden Androgene, vor allem des totalen und bioverfügbaren Testosterons, ist eng mit einem Knochenverlust verbunden (Rochira et al., 2006). Viele Studien untersuchen allerdings nur die Entwicklung der Androgene bei älteren Männern.

Deshalb muss wiederum an dieser Stelle erwähnt werden, dass in dieser Studie auch jüngere Männer untersucht und in das Patientenkollektiv aufgenommen wurden. Folglich müsste man in Anlehnung an die Studie von BENITO et al. bei diesen Patienten über eine Testosterontherapie diskutieren.

Unter dieser therapeutischen Strategie, also einer Behandlung mit Testosteron, nimmt die Knochendichte bei männlichen Osteoporosepatienten wieder zu (Bartl, 2004a; Benito et al., 2003). Allerdings schreibt BARTL, dass die Substitution mit Testosteron auf Männer mit niedrigen Spiegel unter ständiger Kontrolle des Blutbildes, Glukose im Blut sowie des prostataspezifischen Antigens beschränkt bleiben sollte. Auch müssen mögliche Kontraindikationen wie eine Prostatahyperplasie oder ein Prostatakarzinom ausgeschlossen werden (Bartl, 2004a). Daher sollte eine solche Behandlung nur von Spezialisten und unter ständiger urologischer Beobachtung erfolgen.

4.5. Sex-hormon bindendes Globulin (SHBG)

In vielen Studien wird die Rolle des Sex-hormone-binding-Globulins (SHBG) in der Pathogenese der männlichen Osteoporose diskutiert. Die Aufgabe des SHBGs, welches 1965 erstmals isoliert wurde, ist der Transport von Testosteron und Östradiol im Blut (Legrand et al., 2001). Dabei liegen im Blut des Mannes 2% des Testosterons in ungebundener Form, 54% an Albumin und 44% an das SHBG gebunden vor. So findet man zwischen den Konzentrationen von SHBG und Testosteron eine negative Korrelation (Wilson et al., 1998).

Nur die freie, nicht an das Protein gebundene Form des Testosterons ist dabei für die biologische Aktivität verantwortlich. SHBG mit seiner Proteinbindung zum Testosteron hat die Aufgabe, einen Puffer zwischen der Hormonbildungsstätte und dem Zielorgan herzustellen. So bildet SHBG ein Reservoir für das gebundene Hormon und einen Schutz vor weiterer Metabolisierung (Reinwein, 1992).

In dieser Studie finden wir bei 73% der Teilnehmer einen Wert für SHBG innerhalb der Norm. Alle anderen Patienten, bei denen der Wert für das Globulin nicht in der Norm liegt, haben erhöhte Werte. Es ist festzustellen, dass ein damit verbundener Hypogonadismus nur bei zwei Patienten in dieser Studie zu belegen ist. Bei allen anderen Studienteilnehmern befinden sich die Werte für Testosteron im Normbereich oder sind zu hoch. Bei der Assoziation der SHBG-Werte mit dem Alter, zeigt sich bei dieser Studie ein altersbezogener Anstieg der Mittelwerte bei den Patienten bis zum 70sten Lebensjahr (vgl. Tab. 9). Bei den Patienten im Alter von 70-79 Jahren ist allerdings ein leichter Abfall des mittleren SHBG-Wertes festzustellen.

Dies zeigt sich kontrovers zu Ergebnissen aus der Studie von CENTER et al., in welcher stetig ansteigende mittlere SHBG-Spiegel mit dem Alter beschrieben worden sind. PIETSCHMANN und weitere Autoren stellen dazu die Hypothese auf, dass mit einer Erhöhung des SHBG das bioverfügbare Testosteron abfällt und dadurch ein erhöhter Knochenabbau durch Osteoklastenvermehrung stattfindet (<http://www.medical-tribune.at>; Tenover, 1999; Center et al., 1999). Durch die hohe Affinität zu den Sexualhormonen, bewirkt eine Veränderung der SHBG-Plasmakonzentrationen eine drastische Änderung sowohl an freien als auch an Albumin gebundenen Hormonen (Legrand et al., 2001). So machten LEGRAND et al. die bezeichnende Beobachtung eines angestiegenen SHBGs bei gleichzeitigem Abfall von freien Androgenen und Östrogen bei männlichen Osteoporosepatienten. In einer weiteren Untersuchung aus dem Jahre 2004 beschrieben PIETSCHMANN et al. die Knochenstoffwechselfparameter und Sexualhormone bei Männern mit idiopathischer Osteoporose. Dabei fanden sie signifikant höhere SHBG-Spiegel bei den Osteoporosepatienten als in den Kontrollgruppen (Pietschmann et al., 2004; Legrand et al., 2001). Auch an dieser Stelle verdeutlichen sie nochmals die verringerte Bioverfügbarkeit des Testosterons sowie die dadurch verminderte Umwandlung zu Östradiol (siehe unten) durch die erhöhten Globulin-Werte. Auch in weiteren Studien wurden die Osteoporosepatienten mit Kontrollgruppen bezüglich der SHBG-Spiegel verglichen und untersucht. So belegten auch LORMEAU et al. in ihrer Studie deutlich höhere SHBG-Level in den Patientengruppen. Darüber hinaus wurde eine negative Korrelation zwischen SHBG und der Knochendichte im Femurhals und Lumbalwirbel deutlich. Auch unter Ausschluss von Hypogonadismus- und Alkoholpatienten, bestätigte LORMEAU das Vorhandensein der signifikanten Unterschiede. Weitere Querschnittsstudien suggerieren die bedeutende Rolle des SHBG in der Pathogenese der männlichen Osteoporose (Lormeau et al., 2004). So beschrieben auch LEGRAND et al. bei Zweidrittel ihrer Studienteilnehmer höhere Werte für Plasma-SHBG. Auch hier besteht eine negative Korrelation zwischen der Knochendichte am Femurhals und den SHBG-Spiegeln sowohl bei idiopathischer als auch sekundärer Osteoporose. PIETSCHMANN et al. untersuchten im Jahre 2001 31 Patienten mit idiopathischer Osteoporose auf SHBG-Werte und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe. Dabei belegten sie auch, dass diese Werte in der Patientengruppe signifikant höher sind als in ihrer Vergleichsgruppe (Pietschmann, et al., 2001; Legrand et al., 2001).

Verschiedene Studien scheinen auch die Beziehung zwischen SHBG und der Knochenmasse zu belegen. So zeigten CENTER et al. das Verhältnis zwischen der SHBG-Plasmakonzentration und dem Frakturrisiko.

Diese Autoren beschreiben das SHBG als unabhängige vorhersagende Größe für das Frakturrisiko (Center et al., 2000; Lormeau et al., 2004; Legrand et al., 2001).

Ebenso zeigt MELLSTRÖM et al in einer aktuellen Studie mit schwedischen Männern, dass ein erhöhter SHBG-Level das Frakturrisiko erhöht (Mellström et al., 2008).

Letztlich muss man feststellen, dass ein erhöhter Wert des SHBG in Verbindung mit einer Osteoporose sehr häufig beschrieben wird, aber ein eindeutiger pathophysiologischer Interpretationsversuch nicht genannt werden kann. Deshalb ergibt sich daraus vorerst keine therapeutische Konsequenz bei Patienten mit erhöhtem SHBG-Spiegeln. Möglicherweise kann sich aber in Zukunft die Bestimmung des SHBG als ein Risikoprädiktor für die männliche Osteoporose entwickeln. Zu dieser Problematik müssen noch weitere Untersuchungen und Studien folgen.

4.6 Östradiol, 17-beta-/E2

In den vergangenen Jahren haben immer wieder neue Daten, Fallberichte und epidemiologische Studien eine entscheidende Rolle des Östradiols im männlichen Knochenstoffwechsel beschrieben. Östradiol scheint seither in der Entwicklung und Wachstum junger Männer zum Erreichen eines hohen Peak Bone Mass von entscheidender Bedeutung zu sein (Szulc et al., 2001; Alexandre, 2005; Ronde et al., 2003; Slemenda et al., 1997). PIETSCHMANN et al. veranschaulichten in einer Studie aus dem Jahre 2004, dass Östradiol im Zusammenhang mit dem Knochenabbau eine noch wichtigere Rolle einzunehmen scheint als Testosteron (<http://www.medical-tribune.at>). Die endgültige Rolle des Östrogens in der Pathophysiologie der männlichen Osteoporose ist aber noch Gegenstand gegenwärtiger Diskussionen (Lormeau et al., 2004).

In dieser Studie wurden bei allen einhundert Patienten die Östradiolwerte bestimmt. Dabei haben 96 Patienten einen Wert innerhalb der Norm. Bei den restlichen vier Patienten wurden Werte unterhalb des Normbereiches ermittelt.

Die klassische Sichtweise über die Rolle von Testosteron und Östrogenen im männlichen Knochenstoffwechsel wurde mit der Beschreibung des ersten ER-negativen Mannes durch SMITH im Jahre 1994 stark verändert. Dabei wurde ein eunuchaler 28jähriger Mann mit offenen Epiphysen und schwerer Osteoporose trotz normaler Testosteronwerte aber mit erhöhten Östrogenwerten beschrieben. Dies führte zu einem radikalen Umdenken bezüglich der Regulation des männlichen Skeletts durch Sexualhormone.

Dieser Umbruch verstärkte sich noch mehr durch die Beschreibung zweier aromatasedefizienter Männer, knock-out Mäuse und Ratten, welche mit Aromatase-Inhibitoren behandelt wurden (Khosla et al., 2002).

Wichtig ist neben dem Verständnis der menschlichen ER-Mutationen oder dem Defizit der Aromatase das Begreifen des männlichen Knochenstoffwechsels durch Östrogen oder Testosteron (Khosha et al., 2002). Die starken Defizite in der Knochenmasse bei einem ER-Mutant oder aromatasedefizienten Mann spiegeln nach KHOSLA deutlich die Bedeutung von Östrogenen im Erwerb der Maximalknochenmasse wieder. Auch schreibt dieser Autor weiter, dass eigentlich alle neuen bei Männern durchgeführten Querschnittsbeobachtungsstudien herausfanden, dass Östrogene, und besonders die nicht an SHBG gebundenen (oder bioverfügbar) Östrogen-Niveaus, besser mit der Knochenmineraldichte (BMD) korrelierten als totale oder bioverfügbare Testosteronspiegel. Weitere Studien an erwachsenen Männern konnten beweisen, dass sowohl der Anstieg der BMD im jungen Alter als auch der Abfall der BMD bei älteren Männern eng mit den Serumspiegeln des Östradiols verbunden sind. Die Daten von KHOSLA et al. weisen nicht nur darauf hin, dass Östrogene wichtig für den Knochenaufbau im Wachstum sind, sondern dass auch der spätere Abfall der bioverfügbaren Östrogene wesentlich zum Knochenverlust während des Alterns beiträgt. Daher kommen KHOSLA et al. zu dem Schluss, dass das Östrogen die vielleicht wichtigste Rolle bei der Regulation des männlichen Knochenstoffwechsels spielt. Hierbei verliert das Testosteron aber nicht seine bedeutenden Effekte am Knochen, welche im obigem Absatz bereits erläutert wurden (Khosla et al., 2002; Syed, 2005).

Auch SZULC et al. belegten in einer Querschnittsanalyse mit Männern von 55-81 Lebensjahren, dass niedrige Östradiolspiegel mit einem hohen Knochenumbau und einem niedrigen BMD verbunden sind. Ihre Studie suggeriert, dass der altersbezogene Abfall an bioverfügbarem Östradiol zu einem Knochenverlust durch einen erhöhten Knochenumsatz bei Männern führt (Szulc et al., 2001 und 2004). Weiterhin wurde aufgezeigt, dass hypogonadale Ratten durch eine Östrogentherapie einen besseren Knochenaufbau zeigten, als durch eine Therapie mit Androgenen (Alexandre, 2005). Auch beim Vorliegen eines Aromatasedefizites verbesserte die Therapie mit Östradiol die BMD und reduzierte die Knochenumsatzmarker (Hofbauer et al., 1999).

GENNARI et al. erforschten den Knochenverlust von älteren Männern in Bezug auf die Sexualhormone. Dabei wurden 200 Männer im Alter von 55-85 Jahren untersucht. Auch hier zeigte sich, dass niedrige Serum-Östradiol-Spiegel als zuverlässigstes Vorzeichen für den Knochenumsatz und Knochenverlust herangezogen werden können.

Dazu spielt die periphere Umwandlung von Testosteron zu Östradiol eine entscheidende Rolle im männlichen Knochenstoffwechsel (Gennari et al., 2003; Hofbauer et al., 1999; Center et al., 1999).

Allerdings gibt es auch Untersuchungen, welche die obengenannten Ergebnisse nicht bestätigen können. So fanden LORMEAU et al. in ihrer Studie von 2004 keine signifikanten Unterschiede zwischen den Östrogen-Spiegeln bei Osteoporosepatienten und einer Kontrollgruppe. Dabei korrelierte das Serumöstradiol nicht mit der Knochenmineraldichte und die Beziehung zwischen Östradiol und der Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals war schwach. Allerdings wurden in den meisten obengenannten Studien Patienten über 60 Jahre untersucht, was in dieser Studie von LORMEAU et al. nicht der Fall war. In dieser Studie mit jüngeren Patient- und Kontrollgruppen fand man keine Verbindung vom Östradiol zur BMD, was wiederum beweist, dass das Östradiol mit dem Alter abzufallen scheint. Auch weitere Autoren, welche LORMEAU et al. in ihren Untersuchungen anführen, fanden keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Plasma-Östradiol und Knochenmasse bei Männern. So auch LEGRAND et al., welche keine signifikanten Unterschiede der Sexhormone zwischen ihren Osteoporosepatienten und in ihrer Studie dazugehörigen Kontrollgruppe entdeckten. Ebenso konnten CENTER et al. in ihrer Studie mit 437 älteren Herren keine Verbindung zwischen Total-Östradiol-Level und Frakturrisiko aufzeigen. Andererseits zeigten ROCHIRA et al. im Jahre 2006 in ihrem Review eine Studie, in der die Verbindung von Serum-Östradiol und Osteoporose bei Männern demonstriert wurde. Auch betont ROCHIRA in dieser Studie, dass bei gesunden jungen und älteren Männern die BMD eher mit dem zirkulierenden Östrogen als mit dem Testosteron in Verbindung steht (Legrand, et al., 2001; Center et al., 2000; Lormeau et al., 2004; Rochira et al., 2006).

Die Sexualsteriode stellen die entscheidenden hormonellen Regulatoren des Knochenumsatzes in beiden Geschlechtern dar. Es ist bekannt, dass Testosteron als auch Östrogen wichtige Prozesse am Knochen auslösen. Östrogene unterbinden den Knochenumbau und helfen die Peak Bone Mass aufrechtzuerhalten. Testosteron und Östrogene stoppen den Knochenabbau, wobei beim menschlichen Skelett das Östrogen beim Knochenaufbau den führenden Teil einnimmt. Folglich scheint ein relatives Östrogendefizit stark an der Pathogenese des altersbezogenen Knochenabbaus als auch der Osteoporose beim Mann beteiligt zu sein (Seyd, 2005; Ronde et al., 2003; Rochira et al., 2006; Mellström et al., 2008). Daher kann davon ausgegangen werden, dass das Östrogendefizit der vier in dieser Studie gefundenen Patienten mit der Pathogenese der Osteoporose in direkter Verbindung steht.

Allerdings schreibt JOCKENHÖVEL, dass von einer Östrogentherapie zum jetzigen Zeitpunkt nur inständig abgeraten werden muss. Viele klinische Studien belegen in diesem Zusammenhang, dass die Mortalität bei Männern unter Gabe von hohen Dosen an Östrogenen steigt anstatt sinkt. Wie sich diese Auswirkung unter niedrigeren Dosen verändert, ist noch nicht ausreichend erforscht. Zusätzlich erwähnt JOCKENHÖVEL die Tatsache, dass es in keiner Weise klar erscheint, ob ein Mann an einem direktem Östradiolmangel leidet, oder ob dies nur eine Folge einer nachlassenden Testosteronproduktion darstellt. Deshalb sollte bei heutigem Wissensstand eine notwendige Hormontherapie nur im Rahmen eines Hypogonadismus mit Testosteron stattfinden. Durch die stattfindende Metabolisierung des Testosterons zu Östrogenen wird damit ebenfalls die Serumkonzentration des 17-Östradiols angehoben (Jockenhövel, 2004).

4.7 GH-IGF-I-Achse

Die GH/IGF-I-Achse scheint eine wichtige Rolle im Knochenmetabolismus und auch in der Ätiologie der idiopathischen Osteoporose zu spielen. Gerade das Serum IGF-I wird bei männlichen Osteoporosepatienten in niedrigen Blutkonzentrationen gefunden. Dies kann sowohl einer GH-Hyposekretion als auch einer hepatischen Immunität gegenüber GH zugeschrieben werden (Patel et al., 2005).

Es stellt sich nun die Frage, welche physiologische Rolle die Hormone GH und IGF-I in der Knochenhomöostase einnehmen. Die Rolle des GH im Knochenmetabolismus war bis vor kurzem kaum bekannt. Mehrere Studien sowohl in vivo als auch in vitro haben gezeigt, dass GH entscheidend für die Regulation des Knochenaufbau als auch des Knochenabbaus ist. GH vergrößert das Knochenwachstum sowohl direkt über Rezeptoren auf Osteoblasten als auch indirekt über die Induktion von IGF-I (Ohlsson et al., 1998). Es ist allerdings schwer zu bestimmen, welche GH-Effekte direkt und welche indirekt vermittelt werden. Sowohl bei Tieren als auch bei Menschen folgte einem GH-Defizit ein Abfall der Knochenmasse. Daraus folgte die Behandlung dieser Patienten mit GH-Analoga mit einem anschließenden wiederkehrenden Anstieg der Knochenmasse. Gleiche Ergebnisse fand man in einer Studie mit Ratten, welche allerdings keinen bestehenden GH-Mangel aufwiesen. Neuere Studien zeigten ebenso einen Anstieg des Knochenumbaus bei Patienten mit altersbezogener GH-Sekretion bei einer Behandlung mit GH (Ohlsson et al. 1998). Dabei wirkt GH durch eine direkte Stimulation auf die Osteoblasten. Dieser Effekt wurde an einer Reihe von osteoblastischen Zellreihen verschiedener Herkunft untersucht.

Hier befand sich die effektive GH-Konzentration innerhalb der physiologischen Norm, was suggeriert, dass GH direkt auf die Osteoblasten wirkt. Ebenso beschrieben OHLSSON et al. (1998) einen Einfluss von GH auf die Osteoklasten. Dabei fand man einen GH-induzierten Osteoklastenanstieg in der proximalen Tibia von hypophysectomierten Ratten. In weiteren Studien bestätigte man eine Osteoklastendifferenzierung durch GH. Allerdings betonen OHLSSON et al. die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen, um die genauere Physiologie dieses GH-induzierten Effektes zu verstehen.

Studien während der letzten 20 Jahre haben immer wieder auch die Rolle des IGF-I im Bezug auf das Knochenwachstum untersucht. Durch genetische Elimination von IGF-I und dessen Rezeptoren wurde deutlich, dass IGF-I ebenso für die Gewebeentwicklung als auch für das Knochenwachstum sehr entscheidend ist (Ohlsson et al. 1998). IGFs erhöhen die Zellteilung, die Matrixsynthese und den Knochenaufbau. Sowohl IGF-I als auch IGF-II synthetisieren Knochenzellen und lagern diese in der Knochenmatrix ab. IGF-I besitzt aber eine größere Stimulationskraft in Bezug auf die Osteoblasten (Wilson et al., 1998). ROSEN et al. erwähnten, dass IGFs mit Hilfe verschiedener Modelle durch endokrinen, autokrinen und parakrinen Weg die Funktionen der Osteoblasten als auch der Osteoklasten reguliert. Trotz der Anwesenheit weiterer Wachstumsfaktoren und Zytokinen, ist IGF-I ein wichtiger Faktor für die Osteoblastenentwicklung. In vitro Studien haben verdeutlicht, dass sowohl GH als auch IGF-I an prä-Osteoblasten binden, um die Differenzierung und Proliferation dieser zu bewirken (Patel et al., 2005). Auch ERIKSEN et al. beschrieben die Hauptaufgabe des IGF-I in der Förderung des Skelettwachstums. Dabei spielen die IGFs die Schlüsselrolle bei der Stimulierung der Osteoblasten, welche IGF-I-Rezeptoren besitzen. IGFs sind ebenfalls in die osteoblastische Reaktion bei mechanischen Stimuli integriert. Auch wurde die Hypothese aufgestellt, dass IGFs in das so genannte „Coupling“ zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau involviert ist (Erikson et al., 1996; Rosen et al., 2004; DiGirolamo et al., 2007; Crippa et al., 2008).

Die Rolle des IGF-I im Knochenmetabolismus wurde besonders bei Mäusen mit Leber- und osteoblastspezifischen Knockouts beschrieben. Diese Studien haben das Verständnis über das IGF-I-System im Knochenmetabolismus verbessert (Ueland, 2004). In Verbindung mit anderen Wachstumsfaktoren wie den Fibroblasten, Prostaglandinen und auch Zytokinen spielt das IGF-I-System eine signifikante Rolle bei der Kontrolle aller Knochenumbauprozesse. Zovkova betont, dass eine inadäquate Synthese von Wachstumsfaktoren ein Grund für die Entstehung einer Osteoporose sein kann. Das IGF-I stimuliert, wie auch weitere Faktoren, den Knochen direkt. Nach der Bindung an Osteoblastenrezeptoren regt es die Kollagensynthese an.

Die so aktivierte Knochenformation zeichnet sich durch einen weiteren lokalen Anstieg von IGF-I und einigen Bindungsproteinen aus, welche wiederum weitere Osteoblasten und Wachstum der Knochenmatrix bewirken (Zofkova, 2004).

In dieser Studie wurde bei keinem Patienten ein GH-Wert außerhalb der Norm gefunden. Bei den untersuchten Werten für IGF-I wurden allerdings bei 16% des Patientenkollektivs Werte bestimmt, die nicht innerhalb der 2,5.-97,5. Perzentile lagen. Plasma IGF-I-Werte fallen mit steigendem Alter kontinuierlich ab (Erikson et al., 1996; Rosen et al., 1998; Zofkova, 2004; Niu et al., 2005). Daher muss der Normwert für dieses Hormon dem steigenden Alter angepasst werden. Dies wurde auch in unserer Studie berücksichtigt und dementsprechend ausgewertet (siehe Tab. 7, Punkt 3.1.11). Somit ist der altersbezogene Abfall der IGF-I-Werte in unsere Berechnung integriert und die Werte außerhalb der Norm stehen nicht mit dem altersbezogenem Abfall in Verbindung. Allerdings kann man in dieser Studie, kontrovers zu vielen weiteren Autoren, keinen kontinuierlichen Abfall der Mittelwerte für IGF-I feststellen.

Inwieweit nun erniedrigte GH/IGF-I-Spiegel an der Pathogenese der Osteoporose beteiligt sein können, muss im Folgenden erörtert werden. Dabei muss man als erstes die Beziehung zwischen Serum IGF-I und der Knochenmineraldichte (BMD) darstellen. NIU et al. beschrieben innerhalb einer Studie die enge Beziehung zwischen Serum IGF-I und BMD. Weiter verweisen NIU et al. auf eine Untersuchung aus Frankreich, in welcher wiederum niedrige IGF-I-Level mit einem erhöhten Frakturrisiko für die Hüfte dargelegt werden. In einer Studie über 61 junge Männer wird berichtet, dass IGF-I einen signifikanten Vorhersagewert für die Knochendichte der Hüfte darstellt. In einer Untersuchung von 721 Männer von 19-85 Jahren wurden ebenso abfallende Werte für IGF-I mit dem Alter bestimmt. IGF-I korrelierte hier positiv mit der Knochendichte des gesamten Körpers und der Lendenwirbelsäule (Niu et al., 2005). Störungen in der GH/IGF-Achse in der Pathogenese der Osteoporose beschrieben auch ERIKSON et al. Hier wird auch die Studie von LJUNGHAL et al. erwähnt, in welcher eine Gruppe von männlichen Osteoporosepatienten untersucht und festgestellt wurde, dass auch hier die BMD mit den Serum IGF-I-Werten korrelieren. In ihrem Review kommen ERIKSON et al. zu dem Resultat, dass sicher Gruppen von Osteoporosepatienten gefunden werden, die durch reduzierte zirkulierende IGF-I beschrieben werden können, jedoch ein generalisierter Ursprung der Osteoporose nicht in Defekten der GH-Sekretion oder der GH-IGF-Achse aufgezeigt werden kann (Erikson et al., 1996). RUCKER et al. können ihre Ergebnisse mit den oben genannten Ergebnissen verbinden.

Auch hier kam man zu dem Resultat, dass die zirkulierenden IGF-I-Spiegel mit der Höhe der BMD der Hüfte, des Oberschenkelhalses und des Trochanters bei Männern mit idiopathischen Osteoporose im mittleren Alter in direkter Verbindung stehen. Es wurde deutlich, dass IGF-I zusammen mit weiteren gonadalen Hormonen für das Aufrechterhalten des normalen Calciumhaushaltes und der Knochenmasse bei Männern eine wichtige Rolle spielt (Rucker et al., 2004).

PATEL et al. beschreiben den wachsenden Beweis, dass die GH/IGF-Achse einen bestimmenden Faktor für die BMD und für das Aufrechterhalten der Knochengesundheit darstellt und dass ein Defekt in der GH/IGF-Achse ein Faktor für die Pathogenese der Osteoporose sein kann. Dabei stimuliert, wie bereits erwähnt, das GH die Knochenzellen sowohl auf direktem Weg als auch indirekt über die Bildung von IGF-I in der Leber. In der Studie von PATEL et al. wurde gezeigt, dass Männer mit niedrigen Serum-IGF-I-Spiegeln eine erniedrigte Knochendichte aufweisen. Diese Autoren betonten aber auch, dass die entscheidende Aufgabe im Aufrechterhalten der Knochenmasse bei Erwachsenen durch die Regulation des Knochenumbaus dabei der GH-IGF-IGFBP-Achse zugeschrieben werden kann. Die Fehlfunktion der GH/IGF-Achse ist deshalb als Mechanismus für die Pathogenese der Osteoporose mehrfach vorgeschlagen worden.

Vorhergehende Studien über männliche Osteoporose fanden keine Beweise dafür, die Rolle der GH-Sekretion als ein Mechanismus für die Entstehung der Osteoporose zu sehen. Dazu erwähnen PATEL et al. eine Studie von GILLBERG, innerhalb welcher keine Unterschiede in der GH-Sekretion bei Osteoporosepatienten zu einer gesunden Kontrollgruppe gefunden wurden. Die Ergebnisse der PATEL-Studie unterstrichen die Ansicht von GILLBERG, da auch hier keine Unterschiede in der GH-Sekretion in Bezug auf die BMD festgestellt wurden. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen im Bezug auf die GH-Sekretion, wurden in den meisten Studien eine Korrelation zwischen Serum-IGF-I und BMD gefunden. Betrachtet man die Ergebnisse von Männern mit niedriger BMD ohne schwere Osteoporose, so könnte man suggerieren, dass das niedrige IGF-I wichtig für die normale Pathophysiologie des BMD-Abfalles im Alter ist. Wie es allerdings zu den niedrigen IGF-I-Konzentrationen bei Männern mit Osteoporose kommt, ist noch nicht ausreichend geklärt. PATEL et al. haben vorausgesetzt, dass bei solchen Patienten eine GH-Resistenz der Leber, durch verminderte Anzahl an GH-Rezeptoren in der Leber, vorliegt. Diese Hypothese wurde aber durch eigene Studien und Ergebnisse von PATEL nicht bestätigt, in welchen gezeigt wurde, dass es zu einer markierten Zunahme an IGF-I durch GH-Stimulation, unabhängig von der jeweiligen BMD, kommt. Es wurde auch aufgezeigt, dass die IGF-I-Synthese auch vom PTH abhängig sein kann.

Obwohl hier in der Untersuchung von PATEL et al. eine negative Korrelation zwischen diesen beiden Hormonen gefunden wurde, gab es keinen Beweis dafür, dass das PTH die geringeren IGF-Spiegel bei Männern mit erniedrigten BMD vermittelt (Patel et al., 2005; Gillberg et al., 2002).

Auch OHLSSON et al. bestimmten die GH-IGF-Achse als eine entscheidende Größe der Knochenmasse des erwachsenen Menschen. So wird hier über viele Studien berichtet, in welchen eine positive Relation zwischen BMD und Serum IGF-I Werten bei gesunden Männern gefunden wurde. Dazu wurden signifikante niedrigere Werte für zirkulierende IGF- Werte sowohl bei Frauen als auch bei Männern mit Osteoporose gefunden und auch OHLSSON et al. berichteten über Beziehungen zwischen IGF-I und der femuralen Knochendichte (Ohlsson et al., 1998)

Weitere Ergebnisse aus Studien von KURLAND et al. zeigten, dass Serum IGF-I Niveaus bei Männern mit idiopathischer Osteoporose reduziert sind, und dass das IGF-I mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule korreliert beziehungsweise zur Reduktion dieser beiträgt. In einer eigenen späteren Untersuchung kamen KURLAND et al. zu dem Ergebnis, dass bei Patienten mit einer idiopathischen Osteoporose und zusätzlich erniedrigten IGF-I-Niveaus kein Mangel an GH-Hormon vorliegen muss. Weitere Hormone und lokale Faktoren scheinen entscheidend für die Regulation der IGF-I-Sekretion zu sein. Ein solch entstandener Mangel an IGF-I könnte nun den entscheidenden Punkt bei der Pathogenese der Osteoporose darstellen (Kurland et al., 1997 und 1998).

MOHAN et al. untersuchten bei Mäusen die Beziehung der GH/IGF-I-Achse zur Peak Bone Mass. Dabei kam man zu dem Schluss, dass sowohl das lokale als auch das systemisch durch GH induzierte IGF-I maßgeblich für das Wachstum als auch für den Erwerb der peak BMD verantwortlich sind (Mohan et al., 2003).

Im Gegensatz zu den bisher aufgeführten Studien, kamen JOHANSSON et al. zu dem Resultat, dass die Serum-IGF-I-Level bei den Studienteilnehmern keine Unterschiede zur altersbezogenen Kontrollgruppe zeigen. In dieser Untersuchung wurde aufgezeigt, dass nur das Bindungsprotein IGFBP-3 in der Patientengruppe niedrigere Werte aufweist als in der gesunden Kontrollgruppe. Allerdings berichteten JOHANSSON et al. in einer vorangegangenen Studie über das Auftreten von IGF-I-Mangel bei Patienten mit idiopathischer Osteoporose. Bringt man nun diese Ergebnisse von JOHANSSON et al. zusammen, so suggerieren die Daten eine Regulation des Knochenstoffwechsels durch IGF-I und IGFBP-3 bei idiopathischer Osteoporose. JOHANSSON et al. betonen, dass niedrige Serum-Level des IGFBP-3 bei männlicher Osteoporose eine Konsequenz, aber nicht den Grund der Erkrankung darstellen können (Johansson et al., 1997).

Inwiefern nun eine Gabe von Wachstumshormon oder „Insulin-like-growth-factor-I“ eine therapeutische Strategie in der Behandlung von Patienten mit einem Mangel solcher Hormone darstellt, ist Gegenstand gegenwärtiger Untersuchungen. GILLBERG et al. untersuchten den Effekt von Wachstumshormon auf den Knochen bei Männern mit idiopathischer Osteoporose, wobei zwei verschiedene Dosierungen verwendet wurden. Unter der Dosierung 0,4mg/d kam es innerhalb des ersten halben Jahres zu einem Abfall der Knochendichte im LWS-Bereich. Nach einem Behandlungsjahr wurde der Ausgangswert wieder erreicht und erst danach konnte ein Anstieg der Knochendichte beobachtet werden. Bei einer Dosierung von 0,8mg/d für zwei Wochen im Quartal zeigte sich die Knochenmasse während des ersten Behandlungsjahres stabil, während sich im Weiteren ein Knochendichteanstieg beobachten ließ. Das Gesamtergebnis bei beiden Dosierungen war vergleichbar (Gillberg et al, 2002). Auch OHLSSON et al. schrieben zusammenfassend, dass die Gabe von GH und IGF-I die biochemischen Marker sowohl für den Knochenaufbau als auch für den Knochenabbau erhöht. GH steigert die Knochenmasse bei GH-defizienten Patienten. Ob IGF-I die vergleichbare Effizienz beim menschlichen Knochenmasseaufbau besitzt bleibt bei OHLSSONs Studie von 1998 fraglich (Ohlsson et al., 1998).

Mehrere Studien untersuchen gegenwärtig die Wirksamkeit von GH und IGF-I als Therapieoption, in welchen bereits eine Korrelation zwischen einer GH-Dosis und der dadurch gewachsenen Knochenmineraldichte deutlich wurde. Besonders der Gebrauch von IGF-I/IGFBP-3-Komplexen scheint bei der Therapie älterer Frauen mit Hüftfrakturen nützlich zu sein, woraus sich die Indikation für eine Therapie männlicher Osteoporosepatienten ergeben könnte.

Auch die Möglichkeit GH/IGF-I mit antiresorptiven Pharmaka, wie Calcitonin oder Alendronat, zu verknüpfen, ist erforscht worden. Die Untersuchungen zeigten allerdings umstrittene Ergebnisse. Daher sind weitere Studien nötig, um das Potential dieser Hormone in der Therapie der Osteoporose bewerten zu können.

5 Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde die Indizidenz hormoneller Veränderungen bei Männern mit Osteoporose mit speziellem Interesse bezüglich des Hypothalamus-Hypophysen GH/IGF-1-Systems untersucht. Dazu wurden bei einhundert Patienten mit gesicherter primärer Osteoporose die Hypophysenhormone, Sexualsteroid- und Hormone des Kalzium- und Knochenstoffwechsels bestimmt. Dabei konnte eindrücklich festgestellt werden, dass sich bei 79 Patienten Hormonveränderungen nachweisen ließen.

Dabei zeigten sich bei 33 Patienten erhöhte Parathormonspiegel und bei 23 Patienten erniedrigte 25(OH)D-Werte. Nur bei 12 Studienteilnehmern wurde aber die klassische Konstellation eines sekundären Hyperparathyreidismus ermittelt. Dies kann zum einen dafür sprechen, dass das individuelle Ansprechen der regulativen Parathormonausschüttung bei niedrigem 25-OH-Vitamin D3 sehr unterschiedlich ist, zum anderen könnte eine unzureichende Kalziumzufuhr dabei eine Rolle spielen.

Die Untersuchung der Gonadotropine, der Sexualsteroid- und der assoziierten mammotropen Hypophysenhypophysenachse erbrachte ebenfalls auffällige Befunde. Bei zwei Patienten ließ sich eine therapierelevante Erhöhung des Prolaktins nachweisen. Aufgrund einer solchen Hyperprolaktinämie kann es wie bereits beschrieben zu einem Hypogonadismus mit folglich möglichem Knochenabbau kommen. Bei vier Patienten wurde bezüglich des Hormons Östradiol ein auffälliger Wert festgestellt. Obwohl in der heutigen Literatur gerade auch bei Männern das Östradiol für die Entstehung der Osteoporose diskutiert wird, konnte diese Abweichung nur selten festgestellt werden. Es fanden sich jedoch häufige Auffälligkeiten des Serum-SHBG. Nahezu ein Drittel der untersuchten Studienteilnehmer zeigten eine Erhöhung dieses Globulins, das den Transport der Sexualsteroid- im Serum und den Körperflüssigkeiten übernimmt. In dieser Studie ließen sich zwei Patienten finden, welche einen Hypogonadismus, gekoppelt mit einem erhöhten SHBG-Wert, zeigten. Möglicherweise stellt das SHBG in Zukunft einen Prädiktor / Risikofaktor für die männliche Osteoporose dar.

Bei der Untersuchung der gonadotropen Achse und deren jeweiligen Hormonen konnte bei zwei Studienteilnehmern eine kombinierte Störung festgestellt werden. Bei der Bestimmung der einzelnen Hormone dieser Achse wurde eine Abweichung des LH bei 14,6%, FSH bei 11,5% und des Testosteron bei 18% gefunden.

Die Verdachtsdiagnose eines Hypogonadismus musste also in einem hohen Prozentsatz eine weitere Abklärung nach sich ziehen.

Die Untersuchung der somatotropen Achse (GH-IGF-1-System) erbrachte zwar keine außerhalb der Norm gelegenen Werte, bei 16% der Teilnehmer fanden sich allerdings IGF-1-Werte außerhalb der Normperzentilen. Inwiefern nun bei diesen Patienten eine Verbindung zwischen dem Abfall der Knochendichte und dem gemessenen erniedrigten IGF-1-Wert besteht, müssten weitere Untersuchungen z.B. Stimulationstests erhärten und letztlich müsste der Nachweis einer Besserung der Knochenmasse durch Ersatztherapie mit GH erbracht werden.

Diese Untersuchung bestätigt, dass bei Männern mit Osteoporose sehr häufig hormonelle Auffälligkeiten zu finden sind, die sowohl Störungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels als auch der gonadotropen und der somatotropen Hypophysenfunktion betreffen. Die Schlussfolgerung hieraus für den klinischen Alltag muss sein, dass bei Männern mit Osteoporose besonders im jüngeren Alter bei der Erstdiagnostik immer eine ausführliche Untersuchung angezeigt ist, um mögliche kausale Ansätze in der Therapie der Osteoporose nicht zu übersehen.

6 Literaturverzeichnis

1. Alexandre, C.
Androgens and bone metabolism
Joint Bone Spine 72 (2005), 202–206.
2. Allan, C.; MacLachlan, R.
Age-related changes in testosterone and the role of replacement therapy in older men
Clinical Endocrinology (2004) 60, 653–670.
3. Allolio, B.
Praktische Endokrinologie
Urban-Fischer Verlag, München 1996.
ISBN 3541158417
4. Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004 a.
ISBN 3131057521
5. Bartl, R.; Bartl, C.
Osteoporose Manual
Springer-Verlag, Wien 2004 b.
ISBN 3540208925
6. Benito, M.; Gomberg, B.; Wehrli, F.; et al.
Deterioration of Trabecular Architecture in Hypogonadal Men
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2003) 88(4):1497–1502
7. Bernecker, P.
Anabole Wirkung auf den Knochen durch pulsatile exogenes Parathormon – ein wiederkehrendes Therapieprinzip
Journal für Mineralstoffwechsel 2002, 9 (2) 22-24.
8. Binkley, N.
Osteoporosis in men
Arq Bras Endocrinol Metab 2006; 50/4: 764-774.
9. Bischoff-Ferrari, H; Giovannucci, E; Willett, W; et al.
Estimation of optimal serum concentration of 25-hydroxyvitamin D for multiple health outcomes
Am J Clin Nutr (2006), 84, 18-28
10. Champion, J.-M.; Maricic, M.-J.
Osteoporosis in men
Am Fam Physician 2003; 67: 1521-6.
11. Center, J.; Nguyen, T.; Sambrook, P.; Eisman, J.
Hormonal and Biochemical Parameters in the Determination of Osteoporosis in Elderly Men
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (1999) Vol. 84, Nr. 10, 3626-3635.
12. Center, J.; Nguyen, T.; Sambrook, P.; Eisman, J.
Hormonal and Biochemical Parameters and Osteoporotic Fractures in Elderly Men
The American Society for Bone and Mineral Research (July 2000), Volume 15, Number 7 Page 1405.

13. Crippa, G; Beloti, M; Cardose, C; et al.
Effect of growth hormone on in vitro osteogenesis and gene expression of human osteoblastic cells is donor-age-dependent
Journal of cellular biochemistry (2007), 104 (2), 369-376.
14. Dam, K.
Wann wird ein Mann gebrechlich? Osteoporose beim Mann
Journal für Urologie und Urogynäkologie 2001; 8 (6) (Ausgabe für Österreich), 25-32.
15. De Ronde, W.; Pols, H.; van Leeuwen, J.; de Jong, F.
The importance of oestrogens in males
Clinical Endocrinology (2003) 58, 529-542.
16. DiGirolamo, DJ; Mukherjee, A; Fulzele, K; et al.
Mode of growth hormone action in osteoblasts
The Journal of biological chemistry (2007), 282 (43), 31666-31674.
17. Dupree, K.; Dops, A.
Osteopenia and male hypogonadism
Rev Urol. 2004; 6 (suppl 6):S30-S34.
18. DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr (Kurzfassung)
Dachverband Osteologie e.v. 2006.
http://www.lutherhaus-essen.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Kurzfassung_DVO-Leitlinien_15-03-06.pdf
(Aufrufdatum: 21.12.2007)
19. Erikson, E.; Kassem, M.; Langdahl, B.
Growth hormone, insulin-like growth factors and bone remodelling
European Journal of Clinical Investigation (1996), 26, 525-534.
20. Fatayerji, D.; Eastell, R.;
Age-Related Changes in Bone Turnover in Men
The American Society for Bone and Mineral Research (1999), Vol. 14, Nr. 7, Page 1203.
21. Feldman, H.; Longcope, C.; Derby, C.; Johannes, C.; Araujo, A.; et al.
Age Trends in the Level of Serum Testosterone and Other Hormones in Middle-Aged Men: Longitudinal Results from the Massachusetts Male Aging Study
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2002), 87(2): 589-598.
21. Francis, R.-M.
The effects of testosterone on osteoporosis in men
Clinical Endocrinology (1999) 50, 411-414.
22. Frick, H.; Leonhardt, H.; Starck, H.;
Spezielle Anatomie II
Thieme-Verlag, Stuttgart 1992.
ISBN: 313356904X
23. Gennari, L.; Merlotti, D.; Martini, G.; Gonnelli, S.; et al.
Longitudinal Association between Sex Hormone Levels, Bone Loss, and Bone Turnover in Elderly Men
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2003), 88(11):5327-5333.

24. Gillberg, P.; Mallmin, H.; Petren-Mallmin, M.; et al.
Two Years of Treatment with Recombinant Human Growth Hormone Increases Bone Mineral Density in Men with Idiopathic Osteoporosis
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(11):4900–4906.
25. Guder, W; Nolte, J.
Das Laborbuch für Klinik und Praxis
Urban Fischer-Verlag, München 2005.
ISBN: 3437233408
26. Hofbauer, L.; Khosla, S.
Androgen effects on bone metabolism: recent progress and controversies
European Journal of Endocrinology (1999), 140 271–286.
27. Holick, M.
Sunlight and vitamin D for bone health and prevention of autoimmune diseases, cancers, and cardiovascular disease
Am J Clin Nutr 2004; 80(suppl): 1678–1688.
28. Holick, M.
Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis
Am J Clin Nutr 2004; 79: 362–371.
29. Jakob, F.
Primäre und sekundäre Osteoporose
Der Internist 46, Mai 2005.
30. Jakob, F.
Abstrakt Osteoporose (April 2006).
31. Jakob, F.
Vitamin D-Mangel – Wann welche Therapie
Leipzig Handout 2008
32. Jeger, J.
Diagnose und Therapie der Osteoporose
Schweiz Med Forum Nr. 15 348-353, 10. April 2002.
33. Jockenhövel, F.; Lehnert, H.
Östrogene für den Mann – sinnvoll oder gefährlicher Unfug?
Deutsches Ärzteblatt (27. Februar 2004) Jg. 101, Heft 9, A578 – A582.
34. Johansson, A.; Erikson, E.; Lindh, E.; et al.
Reduced Serum Levels of the Growth Hormone-Dependent Insulin-Like Growth Factor Binding Protein and a Negative Bone Balance at the Level of Individual Remodeling Units in Idiopathic Osteoporosis in Men
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1997), Vol. 82, Nr. 9, pp. 2795-2798.
35. Jordan, K.; Cooper, C.
Epidemiology of osteoporosis
Best Practice & Research Clinical Rheumatology (2002), Vol. 16, Nr. 5, pp. 795-806.
36. Junqueira, L.; Carneiro, J.; Kelley, R.
Histologie
Springer-Verlag, Berlin 2002.
ISBN: 3-540-41858-X

37. Keck, E.
Osteoporose Klinik, Diagnostik, Therapie
Fischer-Verlag, Jena 1994.
ISBN: 3-334-60466-7
38. Khosla, S.; Melton, L.; Riggs, B.;
Estrogen and the male skeleton
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 87(4):1443–1450, 2002.
39. Kung, A.
Androgen and bone mass in men
Asian J Androl 2003 Jun; 5: 148-154.
40. Kurland, E.; Chan, F.; Rosen, C.-J.; Bilezikian, J.
Normal Growth Hormone Secretory Reserve in Men with Idiopathic Osteoporosis
and Reduced Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor-I
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1998), Vol. 83, No. 7.
41. Kurland, E.; Rosen, C.-J.; Cosman, F.; et al.
Insulin-Like Growth Factor-I in Men with Idiopathic Osteoporosis
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1997), Vol. 82, Nr. 9
pp. 2799-2805.
42. Legrand, E.; Hedde, C.; Gallois, Y.; Degasne, I.; et al.
Osteoporosis in Men: A Potential Role for the Sex Hormone Binding Globulin
Bone Vol. 29, No. 1, Juli 2001:90–95.
43. Lips, P.
Vitamin D Deficiency and Secondary Hyperparathyroidism in the Elderly: Conse-
quences for Bone Loss and Fractures and Therapeutic Implications
Endocrine Reviews (2001), 22(4):477–501.
44. Löffler, G.; Petrides, P.
Biochemie und Pathobiochemie
Springer-Verlag, Stuttgart 1998.
ISBN: 3-540-64350-8
45. Lormeau, C.; Soudan, B.; d`Herbomez, M.; Pigny, P.
Sex hormone-binding globulin, estradiol, and bone turnover markers
in male osteoporosis
Bone 34 (2004) 933– 939.
46. Meier, C.; Liu, P.; Handelsman, D.; Seibel, M.
Endocrine regulation of bone turnover in men
Clinical Endocrinology (2005) 62.
47. Mellström, D; Vendenput, L; Mallmin, H; et al.
Older men with low serum estradiol and high serum SHBG have an increased risk
of fractures
Journal of bone and mineral research (2008), 23, 1552-1560.
48. Meng, W.; Ziegler, R.;
Endokrinologie. Grundlagen-Klinik-Praxis
Fischer-Verlag, Jena 1997.
ISBN: 3-437-31018-6
49. Merlin, C.
Osteoporose-Leitfaden für die Praxis
Hippokrates-Verlag, Stuttgart 1998.
ISBN: 3-7773-1312-2

50. Mohan, S.; Richman, C.; Guo, R.; et al.
Insulin-Like Growth Factor Regulates Peak Bone Mineral Density in Mice by Both Growth Hormone-Dependent and -Independent Mechanisms
Endocrinology (2003), 144(3):929–936.
51. Nawroth, P.; Ziegler, R.
Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel
Springer-Verlag, Berlin 2001.
ISBN: 3-540-64765-1
52. Niethart, F.
Orthopädie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2003.
ISBN: 3131308141
53. Niu, T.; Rosen, C.-J.
The insulin-like growth factor-I gene and osteoporosis: A critical appraisal
Gene (2005).
54. Ohlsson, C.; Bengtsson, B.-A.; Isaksson, O.; et al.
Growth Hormone and Bone
Endocrine Reviews (1998), 19(1): 55–79.
55. Patel, M.; Arden, N.; Masterson, L.; Phillips, D.; et al.
Investigating the role of the growth hormone–insulin-like growth factor (GH–IGF) axis as a determinant of male bone mineral density (BMD)
Bone 37 (2005), 833–841.
56. Pietschmann, P.; Kudlacek, S.; Grisar, J.; Spitzauer, S.; Woloszczuk, W.; et al.
Bone turnover markers and sex hormones in men with idiopathic osteoporosis
European Journal of clinical Investigation (2001) 31, 444-451.
57. Pietschmann, P.; Kudlacek, S.; Peterlik, M.
Pathogenese und Therapie der Osteoporose beim Mann
J. Miner Stoffwechsel 2004; 11 (suppl 2): 12-14.
58. Prelevic, G.-M.
Osteoporosis in men
J R Soc Med 2001; 94; 620-623.
59. Reinwein, D.; Benker, G.;
Klinische Endokrinologie und Diabetologie
Schattauer-Verlag, Stuttgart 1992.
ISBN: 3-7945-1352-5
60. Ringe, J.-D.
Osteoporose in der täglichen Praxis
Thieme Verlag, Stuttgart 2003.
ISBN:3131055529
61. Rochira, V.; Balestrieri, A.; Madeo, B.; Zirilli, L.; Granata, A.; Carani, C.
Osteoporosis and male age-related hypogonadism: role of sex steroids on bone (patho)physiology
European Journal of Endocrinology (2006) 154 175–185.
62. Rosen CJ, Kurland E, Vereaul D, et al.
Association Between Serum Insulin Growth Factor-I (IGF-I) and a Simple Sequence Repeat in IGF-I Gene: Implications for Genetic Studies of Bone Mineral Density
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism (1998), Vol. 83, Nr. 7 2286-2290.

63. Rosen, C.-J.
Insulin-like growth factor I and bone mineral density: experience from animal models and human observational studies
Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism (2004)
Vol. 18, No. 3, pp. 423–435.
64. Rucker, D.; Ezzat, S.; Diamanti, A.; et al.
IGF-I and testosterone levels as predictors of bone mineral density in healthy, community-dwelling men
Clinical Endocrinology (2004) 60, 491–499.
65. Schubert, M.; Bullmann, C.; Minnemann, T; Reiners, C.; Krone, W.; Jockenhövel, F.
Osteoporosis in Male Hypogonadism: Responses to Androgen Substitution Differ among Men with Primary and Secondary Hypogonadism
Horm Res 2003;60:21–28.
66. Scriba, P.; Pforte, A.
Taschenbuch der medizinischen-klinischen Diagnostik
Springer-Verlag, Berlin 2000.
ISBN: 3-540-64867-4
67. Slemenda, C.; Longcope, C.; Zhou, L.; Hui, S.; Peacock, M.; Johnston, C.
Sex Steroids and Bone Mass in Older Men
J. Clin. Invest. (1997), Vol. 100, Nr. 7, 1755–1759.
68. Syed, F.; Koshla, S.
Mechanism of sex steroid effects on bone
Biochemical and Biophysical Research Communications 328 (2005) 688–696.
69. Szulc, P.; Claustrat, B.; Munoz, F.; et al.
Assessment of the role of 17 β -oestradiol in bone metabolism in men: does the assay technique matter? The MINOS study
Clinical Endocrinology (2004), 61, 447–457.
70. Szulc, P.; Munoz, F.; Claustrat, B.; Garneo, P.; Marchand, F.; et al.
Bioavailable Estradiol May Be an Important Determinant of Osteoporosis in Men: The MINOS Study*
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism (2001), Vol. 86, No. 1.
71. Tenover, J.-L.
Testosterone replacement therapy in older adult men
International journal of andrology (1999), 22: 300-306.
72. Thomas, L.
Labor und Diagnose
TH-Books-Verlag, Frankfurt/Main 1998.
ISBN: 3-9805215-3-2
73. Tuck, S.; Francis, R.-M.
Osteoporosis
Postgrad Med J 2002;78:526–532.
74. Ueland, T.
Bone metabolism in relation to alterations in systemic growth hormone
Growth Hormone & IGF Research 14 (2004), 404–417.
75. Van Staa, TP; Leufkens HG; Abenhaim, L; et al
Use of oral corticosteroids and risk of fracture
J Bone Miner Res.(2000), 15(6): 1001-5

76. Vanderschueren, D.; Vandenput, L.;
Androgens and Osteoporosis
Andrologia 32, 125–130 (2000).
77. Vanderschueren, D.; Vandenput, L.; Boonen, S.; et al.
Androgens and bone
Endocrine Reviews (2004), 25(3):389–425.
78. Weiske, R.; Lingg, G.; Glüer, C.
Osteoporose. Atlas der radiologischen Diagnostik und Differentialdiagnose
Fischer-Verlag, Stuttgart 1998.
ISBN: 3437213806
79. Werder von, K.
Klinische Neuroendokrinologie
Springer-Verlag, Heidelberg 2005.
ISBN: 3540218645
80. Wilson, JD; Foster, DW.; Kronenberg H.; Larsen P.
Williams Textbook of Endocrinology
Saunders-Verlag, Philadelphia 1998.
ISBN: 0-7216-6152-1
81. Wolf, D.
Zusammenhänge zwischen Knochendichte, Knochenmasse, Knochenfestigkeit
des Radius und dem maximalen Drehmoment der Unterarmbeugemuskulatur
Dissertation TU München 2003.
82. Zofkova, I.
Pathophysiological and clinical importance of insulin-like growth factor-I with re-
spect to bone metabolism
Physiol. Res. (2003), 52: 657-679.

7 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: nach
Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004; S. 128
ISBN 3131057521
- Abb. 2: nach
Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004; S. 11
ISBN 3131057521
- Abb. 3: nach
Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004; S. 42
ISBN 3131057521
- Abb. 4: nach
Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004; S. 13
ISBN 3131057521
- Abb. 5: nach
Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004; S. 25
ISBN 3131057521
- Abb. 6: nach
Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme-Verlag, Stuttgart 2004; S. 20
ISBN 3131057521
- Abb. 7: nach
Ringe, J.-D.
Osteoporose in der täglichen Praxis
Thieme Verlag, Stuttgart 2003; S. 49
ISBN: 3131055529
- Abb. 8: nach
Junqueira, L.; Carneiro, J.; Keeley, R.
Histologie
Springer-Verlag, Berlin 2002; S. 351
ISBN: 3-540-41858-X
- Abb. 9: Eigene Auswertung
- Abb. 10: Eigene Auswertung
- Abb. 11: Eigene Auswertung
- Abb. 12: Eigene Auswertung
- Abb. 13: Eigene Auswertung
- Abb. 14: Eigene Auswertung

Abbildungsverzeichnis

Abb. 15:	Eigene Auswertung
Abb. 16	Eigene Auswertung
Abb. 17:	Eigene Auswertung
Abb. 18:	Eigene Auswertung
Abb. 19:	Eigene Auswertung
Abb. 20	Eigene Auswertung
Abb. 21	Eigene Auswertung
Abb. 22	Eigene Auswertung
Abb. 23	Eigene Auswertung
Abb. 24	Eigene Auswertung

8 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Niethart, F.
Orthopädie
Thieme Verlag, Stuttgart 2003; S. 161
ISBN: 3131308141
- Tab. 2: Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Urban & Fischer Verlag, München 2001; S. 735
ISBN: 343742520X
- Tab. 3: Bartl, R., Bartl, C.
Osteoporose. Prävention-Diagnostik-Therapie
Thieme Verlag, Stuttgart 2004; S. 41
ISBN: 3131057521
- Tab. 4: Allolio, B.
Praktische Endokrinologie
Urban & Fischer Verlag, München 1996; S. 323
ISBN: 3541158417
- Tab. 5: DVO-Leitlinie 2006 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr (Kurzfassung)
Dachverband Osteologie e.v. 2006.
http://www.lutherhaus-essen.de/osteo/leitlinien-dvo/PDFs/Kurzfassung_DVO-Leitlinien_15-03-06.pdf
- Tab. 6: Eigene Erstellung
- Tab. 7: Labor Limbach, Heidelberg
- Tab. 8: Labor Limbach, Heidelberg
- Tab. 9: Eigene Auswertung
- Tab. 10: Eigene Auswertung

9 Verzeichnis der Internet-Adressen

1. <http://www.osteoporosezentrum.de/osteoporose/ursachen.html#vitamind>
Aufrufdatum: 10. Juni 2006
2. <http://de.wikipedia.org/wiki/PTH>
Aufrufdatum: 10. Juni 2006
3. <http://www.shpt.de/Consumer/Therapie/Therapie.html>
Aufrufdatum: 10. Juni 2006
4. <http://www.charite.de/stoffwechsel/content.php?top=02&sub=03&subsub=03#2>
Aufrufdatum: 20. März 2007
5. <http://zkh.live.conquest-cms.net/deutsch/H/Hormone/Hyperpolaktinmie/page.html>
Aufrufdatum: 20. März 2007
6. <http://www.medical-tribune.at/dynasite.cfm?dssid=4171&dsmid=60497&dspaid=432855>
Aufrufdatum: 25. März 2007
7. http://www.neuro24.de/show_glossar.php?id=1379
Aufrufdatum: 14. Februar 2007

Lebenslauf

Persönliche Daten

Familienname: Riegel
Vornamen: Christian Alexander
Geburtsdatum: 10.03.1980
Familienstand: verheiratet
Geburtsort: Schweinfurt
Nationalität: deutsch

Eltern: Dr. rer. nat. Friedrich Riegel, Studiendirektor
Waltraud Riegel, Verwaltungsangestellte

Geschwister: Michaela Riegel, Grundschullehrerin
Tobias Riegel, Student der Pharmazie

Berufliche Tätigkeit

Seit 15. Januar 2008 Assistenzarzt im Orthopädischen Krankenhaus
Schloss Werneck

Studium

November 2007 Approbation

10/2001 - 11/2007 Studium der Medizin an der Universität Würzburg

Physikum: August 2003
Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung:
Herbst 2007

08/2006 - 07/2007 Praktisches Jahr am Leopoldina Krankenhaus
der Stadt Schweinfurt

Schulbildung

09/1991 – 07/2000

Alexander-von-Humboldt-Gymnasium
Schweinfurt

Abitur

09/1987 – 07/1991

Kerschensteiner Grundschule Schweinfurt

Weitere Tätigkeiten

01/2005 bis heute

Promotion
König-Ludwig-Haus Würzburg/Orthopädisch
Klinik

09/2000 – 07/2001

Zivildienst im Leopoldina Krankenhaus der
Stadt
Schweinfurt

Fremdsprachen

Englisch

9 Jahre Schulbildung

Latein

5 Jahre Schulbildung

Hettstadt, 08.10.2009

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Dr. med. Jakob für die Betreuung der Arbeit und für sein stetes Entgegenkommen.

Herrn Prof Dr. med. Hendrich danke ich für die Übernahme des Koreferats.

Herrn Dr. med. Goebel danke ich für die Unterstützung bei der Durchführung der Studie.

Frau Steckel danke ich für die Hilfe am Computer.

Und zuletzt natürlich meiner Frau und meiner Familie Danke für jegliche Unterstützung.