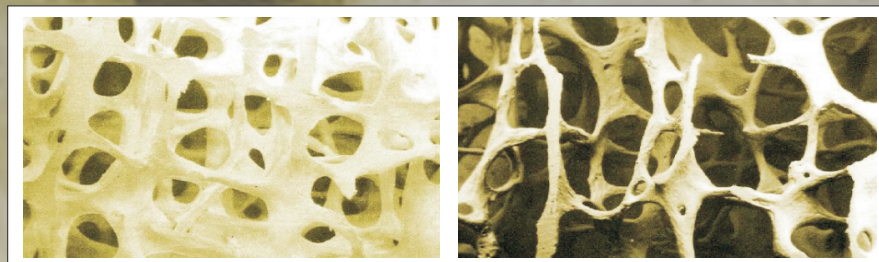


**Die Wirkung von Bisphosphonaten auf
den Verlauf der Knochendichte bei post-
menopausalen Frauen mit Osteoporose
unter Berücksichtigung nutritiver
Aspekte und körperlicher Aktivität**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades im Fachbereich
Agrarwissenschaft, Ökotoxologie
und Umweltmanagement der
Justus-Liebig-Universität Giessen

ARIANE LIEBCHEN



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

3-89687-498-5

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2004

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1st Edition 2004

© 2004 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, WETTENBERG
Printed in Germany



VVB LAUFERSWEILER VERLAG
édition scientifique

GLEIBERGER WEG 4, D-35435 WETTENBERG
Tel: 06406-4413 Fax: 06406-72757
Email: VVB-IPS@T-ONLINE.DE

www.doktorverlag.de

**Institut für Ernährungswissenschaften
der Justus-Liebig-Universität Gießen**

**Die Wirkung von Bisphosphonaten auf den Verlauf der Knochendichte bei
postmenopausalen Frauen mit Osteoporose unter Berücksichtigung
nutritiver Aspekte und körperlicher Aktivität**

Inaugural-Dissertation zum Erlangen des Doktorgrades im Fachbereich:
Agrarwissenschaft, Ökotrophologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dipl. oec.-troph. Ariane Liebchen

Gießen, Juni 2004

Aus dem Zentrum für Innere Medizin,
Medizinische Klinik III und Poliklinik,
Direktor: Prof. Dr. med. R.G. Bretzel,
des Universitätsklinikums Gießen

Dissertation am Fachbereich
Agrarwissenschaften, Ökotoxikologie und Umweltmanagement
der Justus-Liebig-Universität Gießen
Juni 2004

Prüfungskommission

Vorsitzender: Prof. Dr. Hans-Otto Brückner
1. Gutachter: Prof. Dr. Hilmar Stracke
2. Gutachter: Prof. Dr. Monika Neuhäuser-Berthold
Prüfer: Prof. Dr. Michael Krawinkel
Prüfer: Prof. Dr. Michael Berliner

Tag der mündlichen Prüfung: 29.06.2004

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VIII
Abkürzungen und Symbole	X
1 Einleitung	1
2 Krankheitsbild und Therapien	3
2.1 Der Knochen	3
2.1.1 Die makroskopische Anatomie des Knochens	3
2.1.2 Die mikroskopische Anatomie des Knochens	4
2.1.3 Die Knochenmatrix	6
2.1.4 Der zelluläre Aufbau des Knochens	6
2.1.4.1 Osteoblasten	7
2.1.4.2 Osteozyten	8
2.1.4.3 Osteoklasten	9
2.1.5 Physiologie des Knochenstoffwechsels	9
2.1.5.1 Regulation des Knochenstoffwechsels	11
2.1.5.2 Hormonelle Calcium- und Phosphatregulation	14
2.2 Osteoporose	16
2.2.1 Definition der Osteoporose	17
2.2.2 Klassifikation der Osteoporose	18
2.2.2.1 Einteilung nach Alter und Geschlecht	18
2.2.2.2 Einteilung nach Ätiologie	19
2.2.2.3 Einteilung nach Schweregrad	20
2.2.3 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung	20

2.3	Pathogenese und Risikofaktoren der Osteoporose	22
2.3.1	Risikofaktoren.....	22
2.3.1.1	<i>Östrogenmangel</i>	24
2.3.1.2	<i>Genussmittelkonsum</i>	26
2.3.1.2.1	Alkohol.....	26
2.3.1.2.2	Koffein	26
2.3.1.2.3	Nikotin	27
2.3.1.3	<i>Immobilität</i>	28
2.3.1.4	<i>Medikamente</i>	28
2.4	Diagnose der Osteoporose	30
2.4.1	Anamnese.....	30
2.4.2	Körperliche Untersuchung.....	30
2.4.3	Methoden zur Bestimmung der Knochendichte	30
2.4.3.1	<i>Röntgen-Nativaufnahmen</i>	31
2.4.3.2	<i>Knochendensitometrie</i>	31
2.4.3.2.1	Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry; DXA) ...	33
2.4.3.2.2	Die quantitative Computertomographie (QCT)	34
2.4.3.2.3	Quantitative Ultraschallsonometrie (QUS).....	35
2.4.4	Laborparameter.....	36
2.5	Ernährung und Sport bei Osteoporose	40
2.5.1	Ernährung.....	40
2.5.1.1	<i>Protein</i>	42
2.5.1.2	<i>Calcium</i>	44
2.5.1.3	<i>Vitamin D</i>	45
2.5.1.4	<i>Vitamin K</i>	47
2.5.1.5	<i>Vitamin C</i>	48

2.5.2	Sport.....	49
2.6	Therapie der Osteoporose	50
2.6.1	Ernährungstherapie bei Osteoporose	50
2.6.1.1	<i>Calcium und Vitamin D</i>	<i>50</i>
2.6.1.2	<i>Natriumchlorid.....</i>	<i>53</i>
2.6.1.3	<i>Weitere Nährstoffe mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel</i>	<i>53</i>
2.6.2	Sport und Bewegungstherapie bei der Osteoporose	55
2.6.2.1	<i>Krankengymnastik.....</i>	<i>55</i>
2.6.2.2	<i>Rehabilitationssport.....</i>	<i>55</i>
2.6.3	Medikamentöse Therapie.....	56
2.6.3.1	<i>Bisphosphonate</i>	<i>58</i>
2.6.3.2	<i>Calcitonin.....</i>	<i>61</i>
2.6.3.3	<i>Fluorid</i>	<i>61</i>
2.6.3.4	<i>Hormonsubstitutionstherapie (HRT)</i>	<i>62</i>
2.6.3.5	<i>Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs).....</i>	<i>63</i>
2.6.3.6	<i>Parathormon.....</i>	<i>63</i>
3	Fragestellung	65
4	Material und Methoden.....	67
4.1	Studiendesign.....	67
4.1.1	Einschlusskriterien	68
4.1.2	Ausschlusskriterien	69
4.2	Einflussgrößen.....	70
4.2.1	Medikation	70
4.2.2	Ernährungsfaktoren.....	70
4.2.3	Sportliche Aktivität.....	71
4.3	Studieninstrumente.....	72

4.3.1	Knochendichtemessung	72
4.3.2	3-Tage-Verzehrprotokoll.....	73
4.3.3	Fragebogen.....	75
4.3.4	Laborparameter	76
4.4	Untersuchungszeitraum	81
4.5	Statistische Methoden.....	82
5	Ergebnisse	84
5.1	Beschreibung des Teilnehmerkollektivs	84
5.2	Einfluss der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonat	85
5.3	Analyse medikamentöser, nutritiver und sportlicher Einflussgrößen auf die Knochendichte.....	90
5.3.1	Verlauf der Knochendichte	91
5.3.2	Einfluss Medikation (Bisphosphonat).....	93
5.3.3	Einfluss sportlicher Aktivität	94
5.3.4	Einfluss nutritiver Aspekte	96
5.3.5	Nährstoffzufuhr der Gruppen mit (E) und ohne (NE) Erfolg	100
5.3.6	Laborparameter	106
5.3.7	Korrelationen zwischen Ernährungs- und Laborparametern	111
5.3.8	Deskriptive Statistik: Nahrungsmittelzufuhr der Patientinnen	114
5.3.9	Deskriptive Statistik: Alltagsbewältigung der Patientinnen	115
5.3.9.1	<i>Einschränkungen im Haushalt.....</i>	<i>115</i>
5.3.9.2	<i>Bewegungsunsicherheit.....</i>	<i>115</i>
5.3.9.3	<i>Sport im jugendlichen Alter</i>	<i>116</i>
6	Diskussion	117
7	Schlussfolgerung	138
8	Zusammenfassung.....	142

Literaturverzeichnis.....	144
----------------------------------	------------

Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 2.1	Aufbau eines Röhrenknochens	3
Abb. 2.2	Aufbau eines Lamellenknochens.....	5
Abb. 2.3	Knochenzelltypen	7
Abb. 2.4	Knochenumbauphasen.....	10
Abb. 2.5	Regulation der Calciumhomöostase I.....	15
Abb. 2.6	Regulation der Calciumhomöostase II	15
Abb. 2.7	Vergleich zwischen gesundem und osteoporotischem Knochen.....	16
Abb. 2.8	Knochenstoffwechsel der Frau	17
Abb. 2.9	Diagnostischer Bereich des t-Wertes basierend auf der " <i>peak bone mass</i> "	18
Abb. 2.10	Glukokortikoid-induzierte Osteoporose	29
Abb. 2.11	DXA-Messung der Hüfte	34
Abb. 2.12	Vitamin D-Stoffwechsel.....	45
Abb. 2.13	Einsatzmöglichkeiten osteoporotisch wirksamer Medikamente	57
Abb. 5.1	Knochendichteverlauf " L_2-L_4 " der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	85
Abb. 5.2	Knochendichteverlauf " <i>NECK</i> " der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	86
Abb. 5.3	Knochendichteverlauf " L_2-L_4 " der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	91
Abb. 5.4	Knochendichteverlauf " <i>NECK</i> " der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	92
Abb. 5.5	Medikamenteneinnahme der Gruppe <i>NE</i>	93
Abb. 5.6	Medikamenteneinnahme der Gruppe <i>E</i>	93
Abb. 5.7	Sportliche Aktivität der Gruppe <i>NE</i>	94
Abb. 5.8	Sportliche Aktivität der Gruppe <i>E</i>	95
Abb. 5.9	Eiweißaufnahme in Prozent der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	97
Abb. 5.10	Tierische Proteinaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	98
Abb. 5.11	Cholesterinaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	98
Abb. 5.12	Body-Mass-Index der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	101

Abb. 5.13	Kohlenhydrataufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	102
Abb. 5.14	Fettaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	102
Abb. 5.15	Vitamin C-Aufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	103
Abb. 5.16	Vitamin D-Aufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	103
Abb. 5.17	Vitamin K-Aufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	104
Abb. 5.18	Retinolaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	104
Abb. 5.19	Calciumaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	105
Abb. 5.20	Verlauf der Osteocalcinwerte der Gruppe <i>NE</i> und <i>E</i>	107
Abb. 5.21	Verlauf der Parathormonwerte der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	107
Abb. 5.22	Verlauf der BAP der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	108
Abb. 5.23	Verlauf der AP der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	108
Abb. 5.24	Verlauf der 25-(OH)-Vitamin D-Werte in den Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	109
Abb. 5.25	Verlauf der Calciumwerte der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	109
Abb. 5.26	Verlauf der Cholesterinwerte der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	110
Abb. 5.27	Korrelation zwischen Proteinaufnahme und DPD	111
Abb. 5.28	Korrelation zwischen tierischer Proteinaufnahme und DPD.....	112
Abb. 5.29	Korrelation zwischen Cholesterinaufnahme und -spiegel.....	112
Abb. 5.30	Korrelation zwischen Parathormon und 25-(OH)-Vitamin D.....	113

Tabellenverzeichnis

Tab. 2.1	Phasen des Knochenumbaus.....	10
Tab. 2.2	Hormone und Wachstumsfaktoren mit Einfluss auf die Knochenaktivität	13
Tab. 2.3	Wirkungsmechanismen des Östrogens	25
Tab. 2.4	Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose der Osteoporose	36
Tab. 2.5	Biochemische Knochenstoffwechselfparameter.....	37
Tab. 2.6	Ursachen für Fehl- und Mangelernährung im Alter	41
Tab. 2.7	Biologische Wirkungen von Calcitriol.....	47
Tab. 2.8	Medikamente zur Osteoporosetherapie	58
Tab. 2.9	Einteilung der klinisch zur Verfügung stehenden Bisphosphonate.....	59
Tab. 4.1	Ernährungsparameter.....	71
Tab. 4.2	Statistische Tests und abgeprüfte Hypothesen	83
Tab. 4.3	Statistischer Test und abgeprüfte Hypothese (Korrelationskoeffizient)	83
Tab. 5.1	Strukturvergleich der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	84
Tab. 5.2	Veränderung der Knochendichte „L ₂ -L ₄ “ der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	85
Tab. 5.3	Veränderung der Knochendichte "NECK" der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	86
Tab. 5.4	Tägliche Energie- und Nährstoffaufnahme der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	88
Tab. 5.5	Veränderung der Laborparameter der Gruppen <i>I</i> und <i>2</i>	89
Tab. 5.6	Strukturvergleich der Gruppen <i>E</i> und <i>NE</i>	90
Tab. 5.7	Veränderung der Knochendichte "L ₂ -L ₄ " der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	91
Tab. 5.8	Veränderung der Knochendichte "NECK" der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	92
Tab. 5.9	Tägliche Nährstoffaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	96
Tab. 5.10	Tägliche Energie- und Nährstoffaufnahme der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	100
Tab. 5.11	Verlauf der Laborparameter der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	106
Tab. 5.12	Tägliche Nahrungsmittelzufuhr der Gruppen <i>NE</i> und <i>E</i>	114
Tab. 5.13	Einschränkungen in der Hausarbeit und beim Spazieren gehen	115

Tab. 5.14	Antworten zur Bewegungssicherheit.....	116
Tab. 5.15	Situationen der Bewegungsunsicherheit.....	116
Tab. 5.16	Sport im jugendlichen Alter	116

Abkürzungen und Symbole

Abb.	Abbildung
AE	Acridiniumester
AP	alkalische Phosphatase
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
BGP	bone gamma-carboxylglutamic acid-containing protein (Osteocalcin)
BMD	Bone mineral density
BMI	Body-Mass-Index
BMU	bone remodeling units
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
C	Kohlenstoff
Ca	Calcium
ca.	circa
Cl	Chlor
cm ²	Quadratcentimeter
cm ³	Kubikmeter
d.h.	das heißt
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
dl	Deziliter
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband Osteologie
DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie)
E	Erfolgsgruppe
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure

et al.	et alii
etc.	etcetera
FDA	Food and Drug Administration
FSH	follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
GGT	Gammaglutamyltransferase
GLA	Gammacarboxyglutaminsäurerest
GnRH	Gonotropin-releasing-hormone
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
H	Wasserstoff
HRT	Hormon-Replacement-Therapy (Hormon-Ersatz-Therapie)
IE	Internationale Einheiten
Il	Interleukin
kcal	Kilokalorien
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
L	Lendenwirbelkörper
l	Liter
LH	luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
MFP	Monofluorphosphat
Mg	Magnesium
mg	Milligramm
MHz	Megahertz

min.	Minuten
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Mrd.	Milliarden
mrem	milli roentgen equivalent man
MW	Mittelwert
N	Anzahl
N	Stickstoff
NE	Gruppe ohne Erfolg
NaF	Natriumflourid
ng	Nanogramm
NOF	National Osteoporosis Foundation
nmol	Nanomol
O	Sauerstoff
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
P	Phosphat
Pi-C-Pi	Bisphosphonat
Pi-O-Pi	Pyrophosphat
PICP	c-terminal propeptide of type 1 collagen
PNF	propriozeptive neuromuskuläre Förderungstechnik
pOCT	periphere quantitative Computertomographie
PTH	Parathormon
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	quantitative Ultrasonometrie
RLU	relative Lichteinheiten
SD	Standardabweichung

SERM selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren

sog. sogenannt

Std.abw. Standardabweichung

Tab. Tabelle

TSH tyreoideastimulierendes Hormon

U Unit

u.a. unter anderem

UV Ultraviolett

VDBP Vitamin D-bindendes Protein

z.B. zum Beispiel

α alpha

β beta

γ gamma

μA Mikroampere

μg Mikrogramm

μm Mikrometer

$<$ kleiner

$>$ größer

\leq kleiner gleich

\geq größer gleich

1 Einleitung

In den Industriestaaten ist die demographische Entwicklung geprägt durch eine steigende Lebenserwartung und den zunehmenden Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung. Folgen dieses demographischen Umbaus sind u.a. eine Zunahme altersbedingter Funktionsstörungen und Erkrankungen (RASPE & MATTHIS 1998).

Die Osteoporose ist in den letzten 15 Jahren zunehmend in den Mittelpunkt des Forschungsinteresses gerückt und zählt laut WHO weltweit zu den zehn häufigsten Krankheiten. Auch in der Bundesrepublik Deutschland ist die Osteoporose heute mit circa 5-6 Millionen betroffenen Patienten eine der bedeutendsten Volkskrankheiten (HADJI *et al.* 2002).

Charakterisiert ist die Osteoporose durch Demineralisation des Knochens einhergehend mit Strukturverlust. Letztlich führt sie zu einer verminderten Tragfähigkeit des Knochens. Frakturen im Bereich des Oberschenkelhalses, des Unterarms und der Wirbelsäule sind die typischen Spätkomplikationen der Osteoporose (POLLÄHNE & MINNE 2001).

Die sozioökologischen Folgen der Osteoporose sind enorm. Nach konservativen Schätzungen liegen die jährlichen direkten und indirekten Kosten der Osteoporosebehandlung bei circa 2,5 bis 3 Milliarden Euro (PFEILSCHIFTER *et al.* 2003).

Die demographische Bevölkerungsentwicklung, der zunehmende Anstieg der durchschnittlichen Lebenserwartung sowie die Veränderung der Lebensgewohnheiten werden in den kommenden Jahren zu einer dramatischen Zunahme der Osteoporose führen (COOPER 1999).

Die Prävention und Behandlung der Osteoporose bilden daher einen Interessensschwerpunkt in der Forschung. Neben einer Vielzahl an medikamentösen Therapiemöglichkeiten sind auch die Ernährung und die körperliche Aktivität zweifelsohne wichtige Stützpfeiler der Osteoporosetherapie. Die Ernährungsempfehlungen sind zum Teil widersprüchlich. Während die Bedeutung einer lebenslangen ausreichenden Calcium- und Vitamin D-Zufuhr allgemein akzeptiert ist, stehen andere Einflussfaktoren, wie die Aufnahme von tierischem Protein, die Supplementierung von Vitamin K oder negative Effekte aufgrund einer chronisch erhöhten Retinol-Aufnahme in der Literatur zur Diskussion.

Ziel der vorliegenden Arbeit war zu untersuchen, welchen Einfluss die medikamentöse Therapie mit Calcium und Vitamin D₃ bzw. Bisphosphonat, Ernährungsfaktoren und die körperliche Aktivität auf den Verlauf der Knochendichte innerhalb eines Zeitraumes von 12-15 Monaten nahmen.

Die Untersuchung erfolgte an ambulanten postmenopausalen Osteoporose-Patientinnen des Universitätsklinikums Gießen. Während des Untersuchungszeitraumes von 12 bis 15 Monaten erhielten die Patientinnen als Basistherapie eine Calcium-/Vitamin D₃-Kombination, die Hälfte zusätzlich eine Bisphosphonattherapie. Ein von den Patientinnen selbständig geführtes Ernährungsprotokoll diente dazu die Nährstoffaufnahme zu dokumentieren und auszuwerten. Die Erfassung der täglichen Bewegung erfolgte in Form eines Interviews und sollte Aufschluss über die Auswirkungen der sportlichen Aktivität auf den Verlauf der Knochendichte geben.

2 Krankheitsbild und Therapien

2.1 Der Knochen

Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Durchblutung und Stoffwechselaktivität. Nur wenige Knochenteile sind bei der Geburt fertig angelegt, ein Großteil wird erst nach und nach aus Knorpel oder Bindegewebe zum festen lamellären Knochen umgebaut. Erst in der Pubertät wird das Knochenwachstum (“modelling”) mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen (BARTL 2001_a).

2.1.1 Die makroskopische Anatomie des Knochens

Die beiden wesentlichen Strukturen des Knochens lassen sich makroskopisch in die *Kompakta* (*Substantia compacta*, *Kortikalis*) und die *Spongiosa* (*Substantia spongiosa*, trabekuläres Knochengewebe) einteilen. Der Knochen wird außen vom *Periost* begrenzt, innen wird der Knochen überwiegend vom *Endost* ausgekleidet.

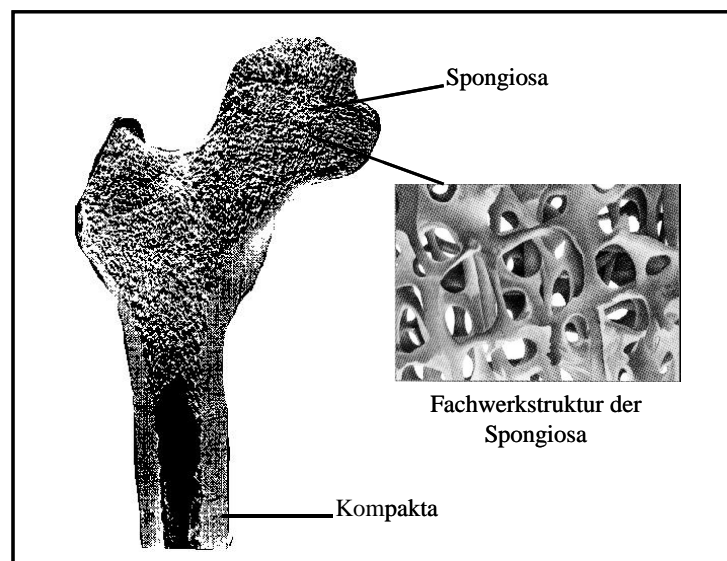


Abb. 2.1 Aufbau eines Röhrenknochens

Etwa 80% des menschlichen Skeletts bestehen aus *Kompakta*, die übrigen 20% der Knochenmasse stellen trabekuläres Knochengewebe dar. Die *Kompakta* ist ein dichtes, solides Gewebe ohne Einschluss von größeren mineralfreien Arealen und wird lediglich von feinsten Kanälchen durchzogen. Die *Spongiosa* besteht aus einem Netz von kleinen Knochenbälkchen, deren Dimensionen und Anordnung je nach Lokalisation, Beanspruchung und Alter stark variieren. Durch Anlagerung von Knochensubstanz kann es zu einer

Verstärkung der Bälkchen und somit zu einer Verdichtung der Knochensubstanz kommen. Stufenlose Übergänge von *Spongiosa* zu *Kompakta* sind möglich. Die *Kompakta* kann wieder in *Spongiosa* verwandelt werden, z.B. bei Wachstumsvorgängen oder auch bei Alterungsprozessen (Osteoporose) (DELLING & VOGEL 1992; RAHN 1994).

Die Knochenhaut, das *Periost*, umkleidet den Knochen überall dort, wo sich keine Gelenkflächen befinden. Die äußere Schicht der Knochenhaut besteht aus straffem, geflechtartigen, kollagenen Bindegewebe (*Stratum fibrosum*), die innere Schicht ist zellreich und enthält ruhende Osteoblasten (*Stratum osteogeneticum*).

Die überwiegende Aufgabe des *Periosts* ist die Ernährung des Knochens, welche durch die Kollagenfasern, Zellen, Nerven, Blut- und Lymphgefäße geleistet wird. Periostfibroblasten können jedoch in Osteoblasten umgewandelt werden und somit zur Knochenneubildung beitragen (ADLER *et al.* 1992).

Bei Knochenbrüchen proliferieren die Osteoblasten des *Periosts* und bilden knöchernes Ersatzgewebe, welches anschließend in reguläres Knochengewebe umstrukturiert wird (PLATZER 1979).

Die markwärtsgelegene (innere) Oberfläche der *Knochenkompakta* und *Spongiosabälkchen* ist mit einer dünnen Zellschicht aus Osteoblasten, Osteoklasten, Knochenbelegzellen und Fibroblasten ausgekleidet und wird als *Endost* bezeichnet. Die osteogenen Zellen der HAVERS'schen Kanälchen können ebenfalls zum Endost gerechnet werden. Dem Endost kommt eine ähnliche Morphologie und Funktion wie dem *Periost* zu, allerdings mit weniger Kollagenfasern (RAHN 1994).

Die verschiedenen Zellen und ihre Aufgaben werden im Kapitel 2.1.4 *Der zelluläre Aufbau des Knochens* beschrieben.

2.1.2 Die mikroskopische Anatomie des Knochens

Ein weiteres Charakterisierungsmerkmal ist die Feinorganisation des desmal (direkte Knochenbildung aus Bindegewebe oder *Mesenchym*) gebildeten Knochens - beim Erwachsenen der Hauptanteil des Knochengewebes. Aufgrund der Anordnung der organischen Fasern können zwei Knochenarten unterschieden werden, nämlich der geflechtartige Knochen und der Lamellenknochen. Der geflechtartige Knochen entspricht dem Aufbau des verknöcherten Bindegewebes und kommt beim Menschen hauptsächlich während der Entwicklung vor. Beim Erwachsenen findet man ihn lediglich an den

Einstrahlungsstellen von Sehnen und Bändern und bei rasch ablaufenden Reparaturprozessen (PLATZER 1979; RAHN 1994).

Der wesentlich häufigere und wichtigere Lamellenknochen ist eine differenzierte Form der Knochenbildung und zeigt eine deutliche Schichtung. Charakteristisch für den Lamellenknochen sind parallel oder konzentrisch geschichtete Kollagenfasern (Knochenlamellen). Jede Lamelle ist 3 bis 7 μm dick und besteht ihrerseits wieder aus parallel angeordneten Kollagenfasern und mineralisierter Knochenmatrix. Zwischen den Lamellen finden sich in regelmäßiger Anordnung sog. Lakunen, die durch Knochenkanälchen (*Canaliculi ossei*) verknüpft sind. Sowohl Lakunen als auch Knochenkanälchen enthalten Osteozyten mit ihren zytoplasmatischen Fortsätzen, die untereinander durch "gap junctions" verbunden sind. Auf diese Weise wird ein Stofftransport von der Knochenoberfläche zu den tief im Knochen liegenden Osteozyten gewährleistet (DELLING & VOGEL 1992; RAHN 1994).

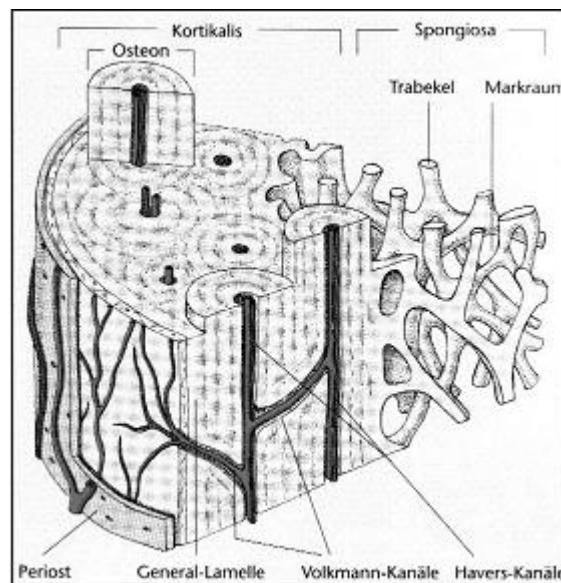


Abb. 2.2 Aufbau eines Lamellenknochens

Typisch für die Lamellenstruktur des kortikalen Knochens ist das *Osteon* (HAVERS-System), das aus dem zentral gelegenen HAVERS-Kanal und den konzentrisch darum verlaufenden Knochenlamellen (Speziallamellen) besteht. Jeder Kanal enthält ein einziges Gefäß vom Kapillartyp, vegetativen Nerven und Bindegewebe, mit einem Durchmesser von etwa 30 bis 70 μm .

Die Kollagenfasern der Speziallamellen sind unterschiedlich ausgerichtet. Anliegende Lamellensysteme stehen durch Querverbindungen miteinander in Verbindung und

gewährleisten so eine hohe Stabilität gegenüber Zug- und Druckkräften. Im *Osteon* wird die vaskuläre Versorgung von den sog. VOLKMANN'schen Kanälen, welche mit dem *Periost* bzw. *Endost* in Verbindung stehen, sichergestellt. Zwischen den *Osteonen* finden sich Schalllamellen, welche aus Resten ehemaliger *Osteone* bestehen und die Zwischenräume zwischen den einzelnen HAVERS-Kanälen ausfüllen (RAHN 1994; PLATZER 1997).

2.1.3 Die Knochenmatrix

Zusammen mit dem Zahnbein ist das aus dem Mesenchym entstehende Knochengewebe das am höchsten differenzierte Stützgewebe. Aufgrund der Einlagerung von anorganischen Bestandteilen in die organische Interzellulärsubstanz erhält der Knochen seine Festigkeit gegenüber Druck, Zug, Biegung und Torsion.

Das intakte Knochengewebe setzt sich aus 50% Mineralien sowie aus 25% organischer Grundsubstanz und 25% Wasser zusammen. Eine feste anorganische Phase steht in enger Verbindung mit einer organischen Matrix und bildet so die Knochenstruktur. Der Grad der Festigkeit und Elastizität des Knochengewebes wird durch das Verhältnis beider Matrices zueinander bestimmt (MARKS & ODGREN 2002).

Die anorganische Phase wird überwiegend aus Calcium und Phosphat gebildet, die zu einem schlecht kristallisierten Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) zusammengelagert sind. In den Oberschichten sind weitere Ionen (Magnesium, Carbonat) gegenwärtig, die sich zu Fluorapatit, Karbonatapatit, Kalziumkarbonat und Magnesiumkarbonat verbinden (KRUSE & KUHLENCORDT 1984).

Die organische Phase besteht aus endogenen Proteinen, die osteoblastären Ursprungs sind und aus exogenen Proteinen, die passiv aus dem Blut aufgenommen werden und eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit haben. Mit über 90% stellt das Typ-I-Kollagen den qualitativ bedeutendsten Anteil dar, die restlichen 10% bilden nicht-kollagene Proteine wie das Osteocalcin, Osteonectin, Osteopontin, "Bone Sialoprotein" und Proteoglykan (MARKS & ODGREN 2002).

2.1.4 Der zelluläre Aufbau des Knochens

Im wachsenden und im adulten Knochen sind grundsätzlich fünf Zelltypen zu unterscheiden. Dazu gehören die Vorläuferzellen der Knochenzellen, die Osteoblasten, die Osteozyten, die

Osteoklasten und die Knochenbelegzellen. Für die ständigen Reparaturen und Anpassungen bedient sich das Knochengewebe spezialisierter Zellsysteme.

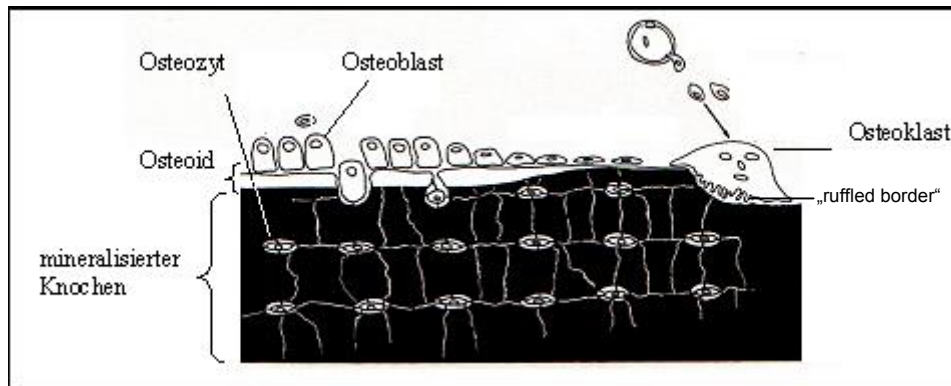


Abb. 2.3 Knochenzelltypen¹

Im Folgenden werden diese, für den Knochenumbau relevanten, Zellen genauer beschrieben.

2.1.4.1 Osteoblasten

Osteoblasten sind mesenchymale Zellen und kommen überall dort vor, wo Knochenbildung stattfindet, also bei Wachstums-, Umbau- und Reparationsvorgängen (RAHN 1994).

Es erfolgt eine Unterscheidung zwischen inaktiven und aktiven Osteoblasten. Inaktive Osteoblasten sind klein und weisen einen runden Kern auf, sie stehen in enger Verbindung mit den Knochen trabekeln (ADLER 1992).

Die Morphologie aktiver Osteoblasten ist durch eine kubische Form gekennzeichnet. Sie sind epithelartig angeordnet, weisen lange Zellfortsätze mit "gap junctions" zu anderen Zellen auf und sind mit einem ausgeprägten Proteinsyntheseapparat (Golgi-Apparat, endoplasmatisches Retikulum) ausgestattet (RAHN 1994).

An ihrer basalen Seite produzieren die Osteoblasten die aus Grundsubstanz (ungeformt) und Kollagenfaser-Typ-I (geformt) bestehende Interzellularsubstanz (Matrix) des Knochengewebes. Diese wird an der Knochenoberfläche angelagert. Die ungeformte Komponente besteht vornehmlich aus Proteoglykanen, an deren Zusammensetzung vorrangig Chondroitinsulfat und in geringen Mengen Hyaluronsäure beteiligt sind. In die vorerst nicht-mineralisierte Grundsubstanz wird nach Abschluss der Matrixproduktion Calciumphosphat in

¹ Adaptiert nach MARKS & ODGREN 2002

Form von Hydroxylapatit-Kristallen eingelagert. Die primäre Mineralisation des Osteoids wird durch die alkalische Phosphatase, welche in den Osteoblasten enthalten ist, gesteuert. Die Steuerung der Osteoblastenaktivität erfolgt über Hormone. Wichtige Hormone sind in diesem Zusammenhang: Parathormon, Calcitriol, Östrogene, Androgene, Wachstumshormone und Thyroxin. Aber auch lokal synthetisierte und sezernierte Wachstumsfaktoren und Zytokine spielen eine wichtige Rolle.

Durch die während der Knochenentwicklung und des Knochenwachstums anhaltende Matrixproduktion entfernen sich die zunächst eng benachbarten Osteoblasten immer mehr voneinander. Dadurch verschlechtern sich zunehmend die Bedingungen für den Stoffwechsel und die Matrixproduktion, die schließlich nahezu vollständig eingestellt wird. Die nun fast inaktiven "eingemauerten" Osteoblasten wandeln sich unter weitgehendem Verlust ihrer "blasten-typischen" Eigenschaften in Osteozyten um (LIAN & STEIN 2001).

2.1.4.2 Osteozyten

Osteozyten sind die Hauptbestandteile des vollständig ausgebildeten lamellären Knochengewebes. Sie liegen in knöchernen Höhlen, den Lakunen, und zwar in Reihen zwischen den Lamellen. Unmittelbar nach dem Einbau sind die Osteozyten den Osteoblasten noch sehr ähnlich.

Osteozyten besitzen einen ovalen Kern. Sie stehen durch lange Zellausläufer mit benachbarten Osteozyten und Osteoblasten in Verbindung und sind durch eine Reihe von *Canalikuli* noch immer mit den blutgefäßführenden Kanälen des Knochens verbunden.

Die Funktion der Osteozyten ist noch wenig erforscht. Beim Transport von organischen und anorganischen Stoffen im Knocheninneren scheinen sie eine wichtige Rolle zu spielen. Die Osteozyten besitzen die Fähigkeit in geringem Maße sowohl osteoblastische als auch osteoklastische Funktionen auszuüben, sodass sie bei physikalischer Krafteinwirkung über Zytoplasmafortsätze zu oberflächlichen Zellen auf- oder abbauende Prozesse starten können. Ebenfalls registrieren sie das Alter der Knochensubstanz und leiten deren Umbau ein. Ein Zeichen der Vitalität des Knochengewebes ist die erhaltene Struktur der Osteozyten; leere Osteozytenlakunen hingegen sprechen für eine Knochennekrose (NIJWEIDE *et al.* 2002).

2.1.4.3 Osteoklasten

Osteoklasten sind mobile Zellen und stammen von hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ab. Ihre unmittelbaren Vorläuferzellen akkumulieren an Orten der Knochenresorption und verschmelzen bei Bedarf zu Osteoklasten.

Sie sind vielkernige Riesenzellen, haben einen gut entwickelten Golgi-Apparat, wenig endoplasmatisches Retikulum und reichlich Mitochondrien. Sie weisen einen erheblichen Anteil an saurer Phosphatase auf. Neben diesen riesigen Osteoklasten gibt es auch kleine einkernige Osteoklasten, die nur aufgrund ihres Gehalts an tartratresistenter saurer Phosphatase nachzuweisen sind (HATTERSLEY et al. 1991).

Mit Hilfe von proteolytischen Enzymen (z.B. Kollagenase) sind Osteoklasten in der Lage, mineralisiertes Knochengewebe abzubauen. Der für die Resorption zuständige Bereich der Zellmembran ("ruffled border") ist durch Mikrovilli erheblich vergrößert und lichtmikroskopisch als Bürstensaum zu erkennen. Die Abbauprodukte werden resorbiert und die restliche phagozytierte Matrix im Zytoplasma verdaut (TAKAHASHI et al. 2002).

Die Rekrutierung, Differenzierung und Aktivierung der Osteoklasten werden ebenfalls durch zahlreiche Hormone (Parathormon, Östrogen, Leptin, Schilddrüsenhormone) und Wachstumsfaktoren gesteuert. Die Wirkung der Hormone und Wachstumsfaktoren sind in Tabelle 2.2 *Hormone und Wachstumsfaktoren mit Einfluss auf die Knochenaktivität* zusammengefasst. Bei gleichzeitiger Stimulierung (z.B. durch Parathormon) von Osteoblasten und Osteoklasten überwiegt die osteoklastäre Knochenresorption. Obwohl beide Zellarten entgegengesetzt agieren, arbeiten sie im Rahmen der Umbauvorgänge im Knochengewebe - hormonell gesteuert - auf einander abgestimmt (VÄÄNÄREN & ZHAO 2002).

2.1.5 Physiologie des Knochenstoffwechsels

In der Pubertät wird das Knochenwachstum ("modelling") mit Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen. Nach Abschluss des Längenwachstums befindet sich der Knochen in einem ständigen Umbau, wobei sich wiederholende Zyklen von Knochenabbau und Knochenaufbau miteinander abwechseln. Die Knochenstruktur wird den ständig wechselnden Bedürfnissen angepasst. Die alternde Knochensubstanz verliert durch Mineralverlust und Matrix-Alterung an Festigung und Elastizität, sie bricht leichter. Demzufolge wird in regelmäßigen Abständen die gesamte Knochensubstanz ausgetauscht. Jedoch nicht nur die Wiederherstellung und Heilung von Brüchen ganzer Knochen, sondern

auch die Reparatur von Mikrofrakturen (mikroskopisch kleine Perforationsbrüche der Knochenbälkchen) und die Umgestaltung der Knochenstruktur als Erwidern auf Stress sind von Bedeutung. Dieser Materialaustausch (“remodelling”) ist entscheidend für die gesamte Knochengesundheit.

Der Knochenumbau ist ein gut organisiertes Zusammenspiel verschiedener Zellen in einem zeitlich und räumlich definierten Vorgang. Die Umbaueinheiten werden als sog. BMU’s (“bone remodelling units”) bezeichnet; sie sind funktionelle Einheiten des Knochens, in der Osteoklasten und Osteoblasten zusammen arbeiten. Für den Umbauprozess des Knochens (“remodelling”) stehen ca. 2-5 Millionen Baueinheiten (BMU’s) bereit. Dieser Prozess besteht aus der vereinten Tätigkeit von Osteoklasten, welche den Knochen abbauen, und so eine Vertiefung bilden, und der Osteoblasten, die neue Knochensubstanz bilden, um diesen Platz stufenweise wieder aufzufüllen (BARTL 2001_a; MARTIN & RODAN 2001).

In der Abbildung 2.4 *Knochenumbauphasen* sind die einzelnen Phasen des Knochenumbaus dargestellt und in Tabelle 2.1 *Phasen des Knochenumbaus* die einzelnen Schritte erläutert.

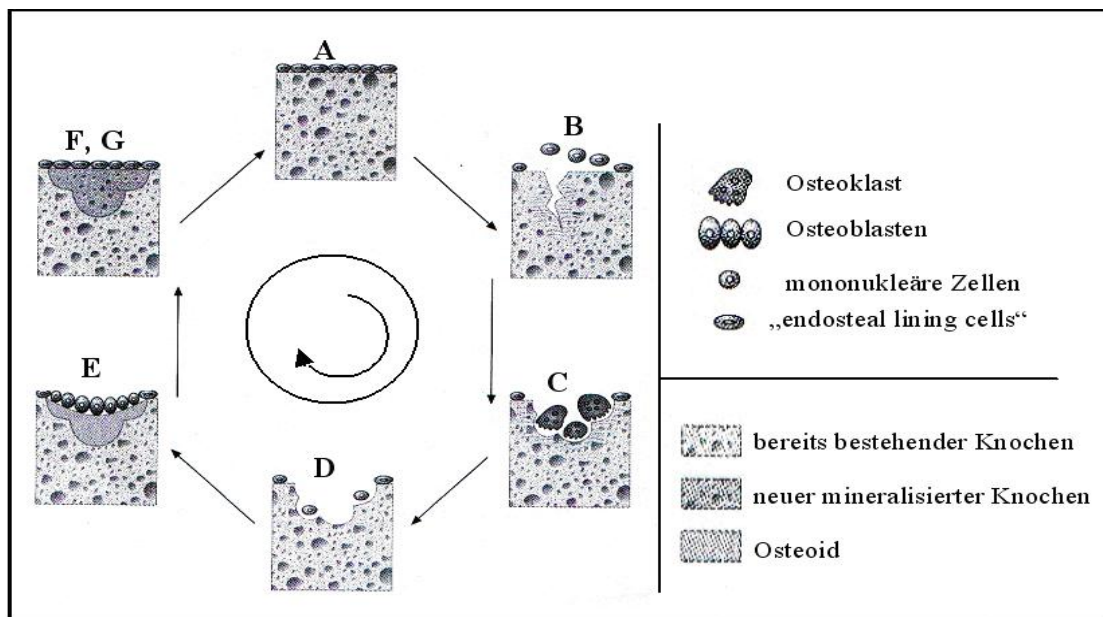


Abb. 2.4 Knochenumbauphasen²

Tab. 2.1 Phasen des Knochenumbaus³

² Adaptiert nach BARTL 2001_a

³ Adaptiert nach: BARTL 2001a & WHO 1994

Phasen des Knochenbaus	
A) Ruhephase	Sogenannte “bone lining cells” oder ruhende Osteoblasten liegen als schützender Belag auf der Knochenoberfläche
B) Aktivierungsphase	Mikrofraktur eines alten Knochens, Osteoklasten werden angezogen
C) Resorptionsphase	Der Knochen wird an der Oberfläche von den Osteoklasten abgebaut (osteoklastischer Knochenabbau / “Resorption”) und es entsteht ein Hohlraum
D) Umschaltphase	Der schwache Knochen ist resorbiert und die Oberfläche des Hohlrums wird durch mononukleäre Zellen “geglättet” und Osteoblasten werden angezogen
E) Anbauphase mit Osteoidproduktion	Osteoblasten synthetisieren eine osteoide Matrix
F) Anbauphase mit Osteoidmineralisation	An die kontinuierliche Matrixneusynthese schließt sich die Mineralisation des neu gebildeten Knochens an ⁴
G) Ruhephase	Es erfolgt eine Umwandlung der Osteoblasten in “bone lining cells”, welche erneut die Knochenoberfläche schützen

2.1.5.1 Regulation des Knochenstoffwechsels

Die zellulären und biomechanischen Mechanismen der Resorption sind heute im wesentlichen bekannt. In der Resorptionsphase, die bis zu drei Wochen dauern kann, bewirkt

das Parathormon (PTH) im Knochen eine Osteolyse, welche auf die Aktivierung der Osteoklasten zurückzuführen ist. Osteoklasten heften sich an die Knochenoberfläche an. Innerhalb dieser Zone wird durch die "ruffled border" ein saures Milieu geschaffen: durch die Bindung von PTH an den Rezeptoren erfolgt eine Freisetzung von Kollagenasen und Interleukin-6 (IL-6). Die Kollagenasen erlauben einen Abbau organischer Substanzen. Zusätzlich sezernieren die Osteoklasten (aktiviert durch IL-6) Kathepsine, saure Phosphatasen und Protonen. Dieser Vorgang führt zum Abbau der organischen und anorganischen Knochenmatrix⁵ (DELLING & VOGEL 1992).

Die vermehrte Freisetzung der „knochenspezifischen alkalischen Phosphatase“ und die Sekretion von Osteocalcin (ein nicht-kollagenes-Knochenprotein) ins Blutserum sind biochemische Marker einer gesteigerten Osteoblastenaktivität. Ab einer bestimmten Tiefe der Resorptionslakune (70 µm) wird die Osteoklastenaktivität, durch den von den Osteoblasten gebildeten Wachstumsfaktor TGF-β, verlangsamt und durch Apoptose der Osteoklasten letztlich beendet. Der Defekt der Lakune wird mittels aktivierter Osteoblasten durch Ablagerung von Kollagenen und Proteoglykanen sowie durch eine verzögerte Mineralisation (nach 7-10 Tagen) wieder aufgefüllt (MUNDY *et al.* 2001).

Die Ausbildung, das Wachstum und die adaptiven Umbauvorgänge des Skeletts werden von mechanischen Belastungen beeinflusst. Für Knorpel- und Knochengewebe stellt eine druckbedingte Verformung einen Wachstumsreiz dar, und zwar sowohl während der eigentlichen Wachstumsphase als auch für die nach ihrem Abschluss ablaufenden Umbauvorgänge. Die Aktivierung bzw. Inaktivierung wird von sogenannten Signalsubstanzen, wie z.B. Hormonen (systemische Wirkung) oder auch Wachstumsfaktoren (lokale Wirkung) gesteuert (MUNDY *et al.* 2001).

Die einzelnen Hormone und ihre Wirkungen sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

⁴ Die Mineralisierung aus Calcium und Phosphat zu Hydroxylapatit setzt ein, wenn die Lakune mit organischer Matrix gefüllt ist (primäre Mineralisation). Anschließend erfährt der Knochen eine mehrwöchige Ruhephase (sekundäre Mineralisation) (DELLING & VOGEL 1992).

⁵ Über die Blutzirkulation werden das gelöste Calcium, Phosphat, Magnesium und auch organische Bestandteile eliminiert oder zur osteoblastären Recalzifizierung wiederverwertet; diese Mechanismen werden über verschiedene Hormone gesteuert (DELLING & VOGEL 1992).

Tab. 2.2 Hormone und Wachstumsfaktoren mit Einfluss auf die Knochenaktivität⁶

Hormon / Wachstumsfaktor	Wirkung
Androgene	Hemmung der Knochenresorption
Calcitonin	Hemmung der Knochenresorption
Calcitriol	Förderung (über verbesserte Calciumverfügbarkeit) der Knochenneubildung; Förderung der Knochenresorption
Glukokortikoide	Indirekte Förderung des Knochenabbaus (Stimulierung der Parathormonsekretion infolge verminderter enteraler Calciumabsorption und erhöhter renaler Calciumexkretion); Hemmung der Knochenneubildung
Insulin	Anregung der Knochenneubildung
Östrogene	Hemmung der Knochenresorption
Parathormon	bei physiologischer Konzentration: Förderung von Knochenabbau und -neubildung; bei erhöhter Konzentration: Verstärkung des Knochenabbaus
Somatotropin	Indirekte Förderung des Knochenwachstums über Somatomedin-C-Bildung
Thyroxin	Anregung von Knochenauf- und Knochenabbau
α -Interferon	Hemmung von Knochenauf- und Knochenabbau
Interleukin	Steigerung des Knochenabbaus; Hemmung der Neubildung
Prostaglandin E2	Förderung von Knochenauf- und -abbau (erhöhter Umsatz)
TGF- β	Förderung der Knochenneubildung; Hemmung der Knochenresorption

Der Mangel an systemisch wirksamen Hormonen wie z.B. Somatotropin, Thyroxin, Calcitriol oder Sexualhormon führt in der Wachstumsphase zu Störungen der Skelettbildung. Beim Erwachsenen hingegen führt eine übermäßige Einwirkung von Glukokortikoiden und ein Mangel an Sexualhormonen zu einer gesteigerten Resorption und Demineralisierung des Knochens (Osteoporose) (ADLER 1992).

⁶ Adaptiert nach ADLER 1992; MUNDY *et al.* 2001

2.1.5.2 *Hormonelle Calcium- und Phosphatregulation*

Das Knochengewebe enthält den größten Anteil des im Organismus vorkommenden Calciums (ca. 99%) und Phosphats (ca. 75%). Dadurch stellt der Knochen ein wichtiges Speicherorgan für diese Stoffe dar, deren Übertritt in das Blut durch Hormone gesteuert wird. In pathologischen Situationen wird die Knochenmasse "geopfert", um den nötigen intra- und extrazellulären Calciumbedarf zu decken (WEAVER & HEANEY 1998).

An der Regulierung des Calcium- und Phosphat-Haushalts sind hauptsächlich drei Hormone beteiligt: Parathormon aus der Nebenschilddrüse, Calcitonin aus der Schilddrüse und Calcitriol, welches von der Niere gebildet wird. Ihre Zielorgane sind die Knochen, der Darm und die Nieren. Das Ziel dieser Regulation ist die Kontinuität der Ca^{2+} -Konzentration im Extrazellulärraum.

Die Knochen bilden das Calciumreservoir des Organismus. Bei einem absinkenden Calciumspiegel im Plasma wird aus den Epithelkörperchen der Schilddrüse das Parathormon freigesetzt. Dem Parathormon kommen zwei entscheidende Aufgaben zu: Es mobilisiert Ca^{2+} aus dem Skelett und es steigert die renale Ca^{2+} -Rückresorption in der Henle'schen Schleife. Parathormon aktiviert die Osteoklasten, was zu einem vermehrten Knochenabbau führt. Neben Calcium-Ionen werden auch Phosphat-Ionen aus den Knochen freigesetzt. Die Bindung des Calciums an Phosphat-Ionen wird dadurch verhindert, dass das Parathormon gleichzeitig die Ausscheidung von Phosphat in der Niere fördert.

Zusätzlich induziert das Parathormon die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase und somit die Bildung von Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol). Das durch Parathormon vermehrt gebildete Calcitriol bewirkt sowohl eine gesteigerte duodenale Ca^{2+} -Resorption, als auch eine erhöhte renale Ca^{2+} -Rückresorption. Das Calcitriol wirkt an den Epithelkörperchen der Schilddrüse negativ rückkoppelnd, sodass die Parathormonsekretion durch Calcitriol inhibiert wird und es zu einem Knochenaufbau kommt (NISSENSON 2001; WEAVER & HEANEY 1998).

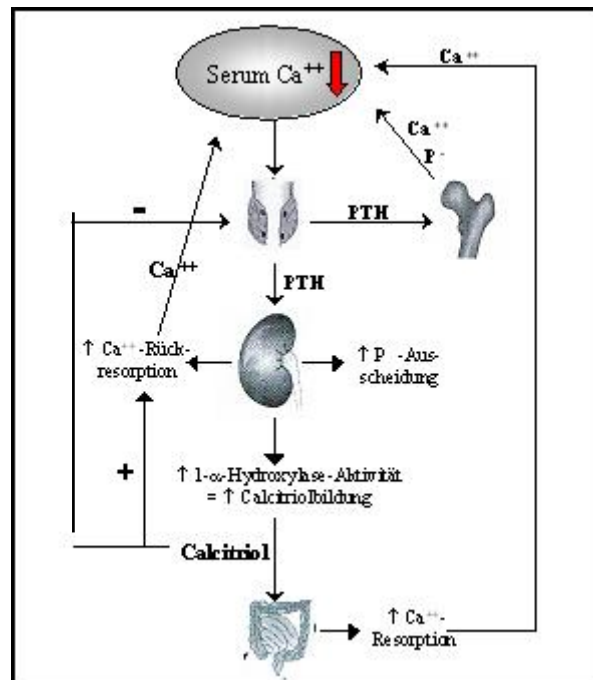


Abb. 2.5 Regulation der Calciumhomöostase I

Umgekehrt führt eine erhöhte Calciumkonzentration im Plasma zu einer Freisetzung von Calcitonin aus den C-Zellen in der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse und dem Thymus. Bezogen auf den Knochen stellt Calcitonin einen Gegenspieler des Parathormons da. Unter dem Einfluss von Calcitonin wird die Calciumeinlagerung in das Skelett gefördert. Es hemmt die Osteoklastenaktivität und damit die Mobilisation von Calcium und Phosphat; auf diese Weise wird die Calcium-Konzentration im Blut gesenkt. Gleichzeitig wird die renale Ca^{2+} -Ausscheidung stimuliert. Eine Abnahme der Calciumkonzentration hemmt die Hormonsekretion (HOFF *et al.* 2001).

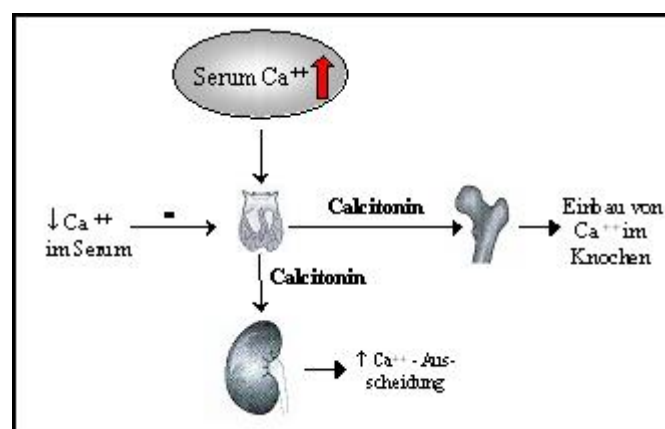


Abb. 2.6 Regulation der Calciumhomöostase II

2.2 Osteoporose

Die Osteoporose ist die häufigste generalisierte Knochenerkrankung, deren klinische Symptomatik besonders durch Frakturen der oberen Extremität, des Schenkelhalses und der Wirbelkörper sowie den damit verbundenen Komplikationen gekennzeichnet ist.

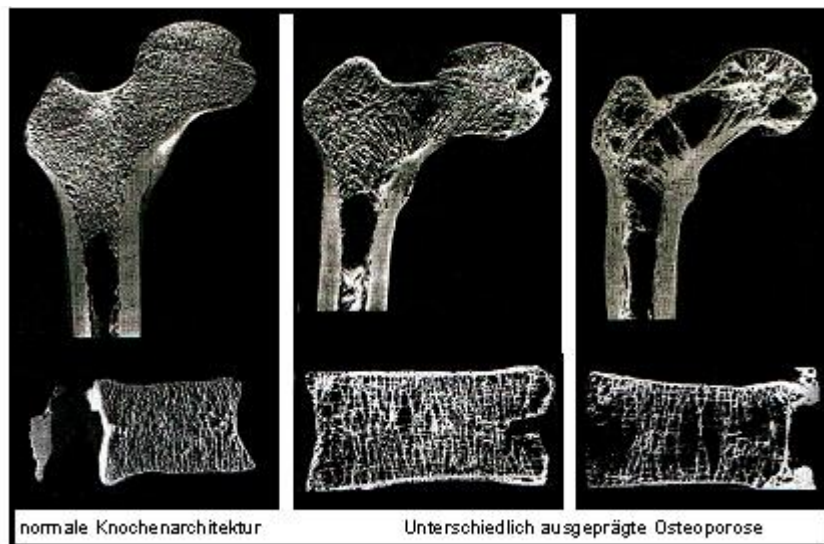


Abb. 2.7 Vergleich zwischen gesundem und osteoporotischem Knochen

Die Knochenmasse, der bestimmende Faktor des osteoporotischen Frakturrisikos, nimmt von der Kindheit bis zur dritten Lebensdekade zu und fällt danach progredient ab. Die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens von Osteoporose ist von zwei Faktoren abhängig:

1. Höhe der maximalen Knochenmasse (*“peak bone mass”*) und
2. Rate und Dauer des Knochenabbaus nach Erreichen der maximalen Knochenmasse

Als *“peak bone mass”* wird die individuelle, im Laufe des Lebens, spätestens bis zum 35. Lebensjahr, erworbene maximale Knochenmasse bezeichnet. Die *“peak bone mass”* ist in erster Linie genetisch determiniert und in zweiter Linie abhängig von Geschlecht, Menarchealter, Lebensgewohnheiten wie die Ernährung und physischer Aktivität (HEANEY *et al.* 2000; SLEMENDA *et al.* 1991).

In der folgenden Abbildung ist der „Knochenstoffwechsel der Frau“ dargestellt.

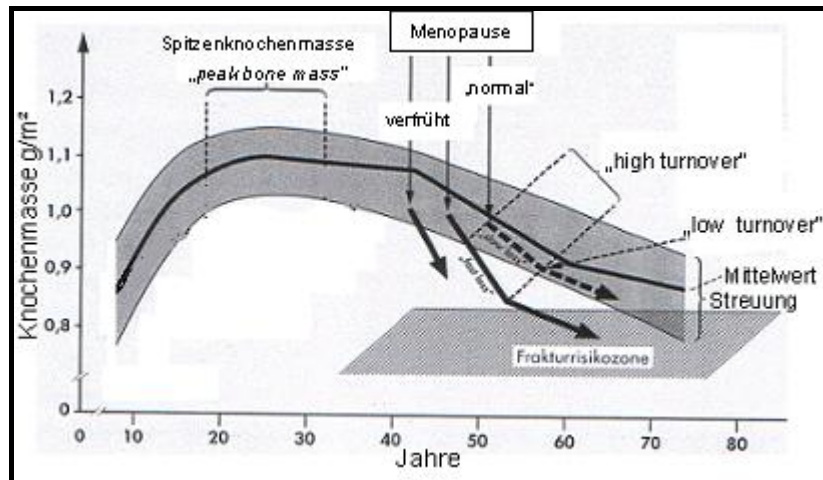


Abb. 2.8 Knochenstoffwechsel der Frau⁷

Die verschiedenen Einflussgrößen, welche in Bezug auf Rate und Dauer des Knochenabbaus eine Rolle spielen, werden im Kapitel 2.3 *Pathogenese und Risikofaktoren der Osteoporose* ausführlich besprochen.

2.2.1 Definition der Osteoporose

Auf der „Internationalen Consensus Development Conference“ in Hongkong 1993 wurde die Osteoporose wie folgt definiert: *“Die Osteoporose ist eine systemische Stoffwechselerkrankung des Knochens, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiver erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist”* (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

In dieser Definition bleibt offen, ab welchem Grad der Verminderung der Knochendichte von Osteoporose zu sprechen ist. Eine Arbeitsgruppe der WHO hat daher für die praktische Diagnostik folgende Richtlinie vorgeschlagen: *“Eine Osteoporose liegt vor, wenn die Knochenmineraldichte (BMD) um mehr als 2,5 Standardabweichung (SD) unterhalb des Mittelwertes gesunder junger Erwachsener liegt. Hierzu wird der jeweilige Messbefund (t-Wert) in Relation zur maximalen Knochenmasse gesetzt, die im Alter von 30-40 Jahren*

⁷ Adaptiert nach HADJI & STRACKE 2001

erreicht wird ("peak bone mass")" (KANIS *et al.* 1994). Eine exakte Einteilung der Osteoporose nach Schweregrad ist im Kapitel 2.2.2 *Klassifikation der Osteoporose* erläutert.

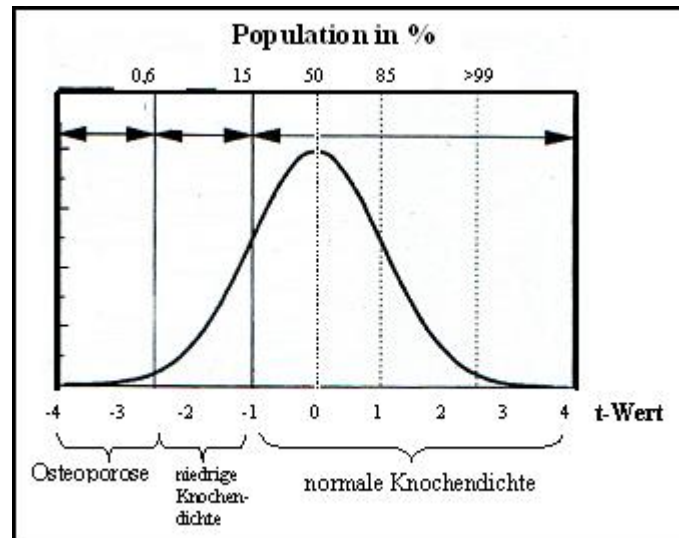


Abb. 2.9 Diagnostischer Bereich des t-Wertes basierend auf der "peak bone mass"⁸

2.2.2 Klassifikation der Osteoporose

Die Einteilung der verschiedenen Osteoporoseformen erfolgt nach unterschiedlichen Gesichtspunkten. Im Folgenden werden die verschiedenen Einteilungen der Osteoporoseformen kurz beschrieben.

2.2.2.1 Einteilung nach Alter und Geschlecht

Idiopathische juvenile Osteoporose: Die juvenile Osteoporose ist eine seltene, selbstlimitierende Erkrankung präpubertärer Kinder. Zwischen dem 8. und 14. Lebensjahr manifestiert sich die Osteoporose in Form von Kompressionsfrakturen der Wirbelkörper und schweren Rückenschmerzen.

Idiopathische Osteoporose junger Erwachsener: Die Erkrankung tritt zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr auf und betrifft vor allem Männer. Besonders betroffen ist das Achsenskelett mit Wirbelfrakturen. Der Knochenabbau ist deutlich gesteigert. Häufig liegt ein Nikotinabusus als möglicher kausaler Faktor vor.

⁸ Adaptiert nach KANIS *et al.* 1994

Postmenopausale (Typ I) Osteoporose: Diese häufigste Form tritt zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr auf, u.a. als Folge des Ausfalls der Ovarfunktion. Bereits Jahre vor der Menopause setzt der Knochenschwund verstärkt ein. Etwa 30% aller Frauen erkranken nach der Menopause an Osteoporose. Verschiedene Faktoren, die im Kapitel 2.3.1.1 *Östrogenmangel* näher beschrieben werden, führen zu einem verstärkten Abbau des spongiosen Knochens im Bereich der Wirbel und des Oberschenkels, mit entsprechender Frakturneigung. Die postmenopausale Form tritt definitionsgemäß bei Frauen auf. Jedoch kann auch bei Männern infolge eines Testosteronmangels ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenschwund auftreten.

Senile (Typ II) Osteoporose: Die postmenopausale Osteoporose geht stufenlos in die senile Form über. Sie repräsentiert den Alterungsprozess und ist mit einer Zunahme der Osteoklastentätigkeit verbunden. Bei der senilen Osteoporose, die etwa nach dem 70. Lebensjahr auftritt, sind sowohl Spongiosa als auch kortikaler Knochen betroffen. Diese Form der Osteoporose ist bei Frauen nur noch zweimal häufiger als bei Männern vorzufinden (BARTL 2001_a).

2.2.2.2 *Einteilung nach Ätiologie*

Die Osteoporose kann in primäre und sekundäre Formen eingeteilt werden. Zu den **primären Osteoporoseformen** zählen die juvenile, die postmenopausale und die senile Osteoporose. Siehe Kapitel 2.2.2.1. *Einteilung nach Alter und Geschlecht*.

Häufig ist eine Skeletterkrankung keine isolierte Erkrankung, sondern Haupt- und Teilmanifestation eines anderen Leidens. Tritt die Osteoporose als Folge bestimmter Erkrankungen auf, spricht man von **sekundärer Osteoporose**. Dabei lassen sich *endokrine/metabolische* (z.B.: Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hyperparathyreodismus), *iatrogene/medikamentöse* (z.B.: Glukokortikoide, Heparin, Schilddrüsenhormonüberdosierung), *myelogene/onkologische* (z.B.: multiples Myelom, Mastozytose) und *gastrointestinale* (z.B.: Malabsorptionssyndrome) Osteoporoseformen unterscheiden. *Inaktivität/Immobilisation* (z.B.: Bettruhe, Paraplegie, Raumfahrt), *hereditäre Bindegewebserkrankungen* (z.B.: *Osteogenesis imperfecta*, Marfan-Syndrom), *komplexe Osteopathien* (z.B.: renale, intestinale Osteopathie) sowie *Knochenmarkserkrankungen* (z.B.: systemische Mastozytose) spielen ebenfalls eine Rolle bei der Entwicklung einer sekundären Osteoporose (STRACKE 2000).

2.2.2.3 Einteilung nach Schweregrad

Die Osteoporose kann nach osteodensitometrischen und klinischen Kriterien in verschiedene Schweregrade eingeteilt werden. Aufgrund der unterschiedlichen diagnostischen Wertigkeit verschiedener Knochendichtemessverfahren und -messorte war lange umstritten, ab welchem Knochenmineralgehalt eine Osteoporose vorliegt. Die klinische Graduierung der Osteoporose, basierend auf Ergebnissen von Knochendichteanalysen, wird von der WHO für die Frau wie folgt eingeteilt:

Schweregrad 0

Der Knochenmineralgehalt wird als niedrig bezeichnet, wenn er zwischen -1 bis -2,5 SD unterhalb der *“peak bone mass”* liegt. In diesem Stadium liegen keine Frakturen vor.

Schweregrad 1

Der Knochenmineralgehalt ist erniedrigt und liegt bei $> -2,5$ SD unterhalb der *“peak bone mass”*. Es liegen noch keine Frakturen vor, erste Frakturen sind jedoch durch das Missverhältnis von Belastung und Belastbarkeit möglich.

Schweregrad 2

Der Knochenmineralgehalt ist $> -2,5$ SD unterhalb der *“peak bone mass”*. Zu diesem Zeitpunkt sind erste Wirbelfrakturen nachweisbar. Das Risiko weiterer Frakturen ist um ein Vielfaches erhöht.

Schweregrad 3

Der Knochenmineralgehalt ist stark erniedrigt, er liegt bei > -4 SD unterhalb der *“peak bone mass”*. Es liegen multiple Wirbelfrakturen und extravertebrale Frakturen vor. Die Effizienz einer Pharmakotherapie ist deutlich vermindert (POLLÄHNE & MINNE 2001; WHO 1994).

Mit Hilfe des Osteodensitometriebefundes und dem röntgenologischen Ausschluss oder Nachweis von Wirbelkörperfrakturen kann eine Stadienzuordnung erfolgen.

2.2.3 Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung

Die Osteoporose erlangt ihre sozialmedizinische und ökonomische Bedeutung vor allem durch die Häufigkeit, Schwere und Prognose der mit ihr assoziierten Frakturen. Die Zahl der an Osteoporose erkrankten Menschen wird in Deutschland auf 6 Millionen geschätzt, wobei ca. 10% der Männer und ca. 30% der Frauen nach dem 50. Lebensjahr betroffen sind.

Schätzungen zu Folge belaufen sich die Gesamtkosten für medizinische Betreuung, Rehabilitationsmaßnahmen und Pflege auf 2,5 bis 3 Milliarden Euro jährlich (PFEILSCHIFTER *et al.* 2003).

Weltweit steigt die Inzidenz von osteoporotischen Frakturen an, nicht zuletzt auch aufgrund der immer höheren Lebenserwartungen der Menschen (DEMPSTER & LINDSAY 1993).

Osteoporotische Knochenbrüche bedingen eine signifikante Morbidität und Mortalität. Wirbel- und Hüftfrakturen können verheerende Folgen haben, neben starker Schmerzen kommt es bei etwa einem Drittel aller Patienten zu funktionellen Störungen und etwa 50% müssen mit einer langfristigen Behinderung rechnen und sind auf dauernde Fremdhilfe bis hin zur Vollverpflegung angewiesen (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993; COOPER *et al.* 1992).

Ferner verursachen osteoporotische Frakturen auch schwere emotionale und soziale Belastungen des Patienten und können die Lebensqualität wesentlich beeinträchtigen. Zu den häufigsten Problemen gehören die Schmerzen, besonders beim Stehen, Tragen oder Heben von Gegenständen. Die, mit der Fraktur verbundenen, Schmerzen haben "tiefgreifende Auswirkungen" auf das Leben der Patienten. Das Familienleben ist erheblich beeinträchtigt, was zu einer zusätzlichen emotionalen Belastung führt. Einige Frauen entwickeln eine panische Angst vor Stürzen bzw. weiteren Frakturen. Mit ein Grund dafür sind wahrscheinlich die bei Bewegung auftretenden starken Schmerzen (COOK *et al.* 1993).

2.3 Pathogenese und Risikofaktoren der Osteoporose

Das Knochengewebe unterliegt einem lebenslangen kontinuierlichen Auf- und Abbau. Bei diesem als “bone remodelling” beschriebenen Vorgang kommt es zu einer jährlichen Erneuerung von ca. 4-10% der gesamten Knochenmasse des Körpers. Bei der Osteoporose liegt grundsätzlich ein Missverhältnis zwischen dem Knochenabbau und dem Knochenaufbau zugrunde. Dies kann verschiedene Ursachen haben:

- *Vermehrung der Knochenresorption:* Aufgrund der erhöhten Aktivität der Osteoklasten kann ein übermäßig tiefer Raum entstehen, der durch die Tätigkeit der Osteoblasten nicht wieder ausreichend gefüllt werden kann (“high turnover”).
- *Verminderung der Knochenformation:* Die Tätigkeit der Osteoblasten kann so stark vermindert sein, dass selbst eine normale Vertiefung nicht aufgefüllt werden kann (“low turnover”).

Durch die verstärkte Aktivität der Osteoklasten, bzw. geringe Aktivität der Osteoblasten steigt die Zahl der Resorptionslakunen auf der Knochenoberfläche, deren Tiefe und Ausdehnung zunimmt. Als Folge werden die Knochenbälkchen verdünnt, und bei weiterem Fortschreiten des Knochenabbaus verschwinden die Querverbindungen vollständig. Dies kann in den Wirbelkörpern zu Sinterungsfrakturen oder auch zu Einbrüchen der Endplatten führen (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

2.3.1 Risikofaktoren

Pathogenetisch betrachtet ist die Osteoporose keine einheitliche Erkrankung. Die Behauptung, dass der Großteil der Osteoporoseproblematik auf einen Östrogenmangel zurückzuführen sei, kann wissenschaftlich nicht bestätigt werden. Die Osteoporose ist eine multikausale Erkrankung. Eine individuelle lebenslange Konstellation von Risikofaktoren, die eine Vielzahl retrospektiv häufig kaum sicher einzuschätzender Faktoren, wie Ernährung, Genussmittel, körperliche Aktivität, Krankheiten und Medikamente beinhalten, spielen eine wichtige Rolle.

In den ärztlichen Leitlinien für Osteoporose sind von der *Nationale Osteoporosis Foundation* (NOF 1998) folgende Faktoren als Schlüsselrisikofaktoren für osteoporosebedingte Brüche gekennzeichnet worden⁹:

Genetische Faktoren

- weibliches Geschlecht
- kaukasische oder asiatische Rasse
- Familienanamnese (osteoporosebedingte Schenkelhalsfraktur der Mutter)

Physische Faktoren

- geringe Knochenmasse
- niedriger Body-Mass-Index (BMI)

Hormonelle Faktoren

- Östrogenmangel
 - späte Menarche
 - frühe Menopause (< 45 Jahre oder beidseitige Ovariectomie)
 - anhaltende prämenopausale Amenorrhoe (> 1 Jahr)
- Nullipara

Lebensstil

- Rauchen
- Alkoholabusus
- unzulängliche körperliche Aktivität
- Vitamin-D-Mangel aufgrund geringer UV-Exposition
- übermäßiger Sport (Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe verursachend)

Ernährungsbedingte Faktoren

- unzureichende Calciumzufuhr
- geringe Vitamin D-Aufnahme
- hohe Phosphatzufuhr
- hohe Proteinzufuhr

Krankheiten

- Anorexia nervosa
- Hyperprolaktinämie
- Multiple Myelome
- schwere primäre Hyperparathyreose
- Hyperthyreose

⁹ Adaptiert nach CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993; NOF 1998

Medikamente

langfristige Einnahme von Glukokortikoiden
GnRH-Agonisten /-Antagonisten
übermäßige Schilddrüsenhormonsubstitution
Heparin, Antazida, Laxanzien etc.

Operative Eingriffe

Oophorektomie
Gastrektomie

Etwa 95% der Osteoporosepatientinnen leiden an der postmenopausalen Osteoporose. Die übrigen 5% verteilen sich auf andere Osteoporoseformen oder sekundäre Ursachen.

Die in dieser Arbeit untersuchten Patientinnen sind von einer postmenopausalen Osteoporose betroffen, daher wird im Folgenden der Östrogenmangel als Risikofaktor näher beschrieben.

2.3.1.1 Östrogenmangel

Wie bereits angeführt, ist bei der Frau eine beschleunigte Abnahme der Knochenmasse nach Einsetzen der Menopause festzustellen. Bereits in den 40er Jahren erkannten ALBRIGHT *et al.* (1941) den Zusammenhang zwischen Knochenverlust und Menopause und prägten so den Begriff "postmenopausale Osteoporose" (RINGE 1998).

Der Ausfall der Ovarfunktion und ein damit einhergehender Östrogenmangel tritt in der Regel zwischen dem 51. und 75. Lebensjahr auf. Aufgrund vielfach widersprüchlicher Untersuchungen und klinischer Studien war die Wirkung des Östrogenmangels lange unklar. Heute ist wissenschaftlich belegt, dass Östrogene über direkte (spezielle Rezeptoren) und indirekte Mechanismen (Zytokine) die Funktion bzw. Kooperation der Knochenzellen beeinflussen. Durch klinische Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass ein Östrogenmangel zu einem gesteigerten "*bone turnover*" mit Verlust an Knochensubstanz führt (PACIFICI 1998).

Der Wirkungsmechanismus des Östrogens am Knochen ist komplex und umfasst mehrere Angriffspunkte:

Tab. 2.3 Wirkungsmechanismen des Östrogens¹⁰

Angriffspunkt	Wirkung
zellulär	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hemmung der Osteoklasten-Aktivität ◆ Stimulierung der Kollagensynthese in den Osteoblasten
hormonell	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Beeinflussung der Sekretion des Parathormons ◆ Stimulierung der Calcitonin-Ausschüttung
gastrointestinal	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Förderung der gastrointestinalen Calciumresorption
renal	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Verbesserung der tubulären Reabsorption von Calcium ◆ Hemmung der Ausscheidung von Calcium
zentralnervös	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Verbesserung zentralnervöser Funktionen, dadurch Verringerung der Fallneigung
sonstige	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Verbesserung der Durchblutung des Knochens

Klinische Studien haben gezeigt, dass ein Östrogenmangel zu einer gesteigerten Knochenresorption führt. Der dadurch verstärkte Calciumausstrom aus dem Knochen führt zu einer verminderten Parathormon-Produktion, und einer damit einhergehenden verringerten Bildung von 1,25-Dihydroxycalciferol. Zusätzlich kommt es in Folge des Östrogenmangels zu einer verminderten Aktivität der 1- α -Hydroxylase in der Niere, sodass ebenfalls weniger Calcitriol gebildet wird. Dies führt zu einer verminderten Calciumresorption aus dem Dünndarm und einer hieraus resultierenden negativen Calciumbilanz. Eine weitere Rolle spielt die durch den Östrogenmangel bedingte Verminderung der Calcitonin-Sekretion aus den C-Zellen der Schilddrüse.

Im Knochen bewirkt der Östrogenausfall einen Abfall von Interleukin-6 und anderen Zytokinen, was zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit der Osteoklasten führt. Zusätzlich wird der Knochen empfindlicher für die resorptiven Effekte des Parathormons. Die Folge ist ein verstärkter Abbau des spongiösen Knochens im Bereich der Wirbel und des Oberschenkels, mit entsprechender Frakturneigung. Der Östrogenmangel wirkt sich jedoch nicht nur nachteilig auf den Knochenmetabolismus aus. Aufgrund der fehlenden anabolen Wirkung auf die Muskulatur und der damit einhergehenden Abnahme der

¹⁰ Modifiziert nach BARTL 2001_b

Muskelkraft erfolgt ein biomechanisch basierter Knochenabbau (PACIFICI 1998; RICHARD *et al.* 2002).

2.3.1.2 Genussmittelkonsum

Lifestyle Faktoren welche sich ungünstig auf die Knochendichte auswirken sind u.a. exzessiver Alkoholkonsum, Kaffeekonsum und Rauchen (FRANCESCHI *et al.* 1996).

2.3.1.2.1 Alkohol

In den Statistiken zur sekundären Osteoporose wird Alkoholismus sehr häufig genannt. Ein übermäßiger Alkoholkonsum kann über vielfältige Ursachen schädlich auf den Knochen wirken. Ursachen, die bei einem ausgeprägten Alkoholkonsum eine Osteoporose begünstigen können sind: nutritive Mängel, Vitamin D-Mangel, direkte suppressive Wirkung auf den Knochenanbau, Hypogonadismus und Leberschäden (LAITINEN *et al.* 1991).

GRISSO *et al.* (1994) belegten, dass bereits ab einem Konsum von mehr als 7 Alkoholeinheiten pro Woche ein erhöhtes Schenkelhalsfrakturrisiko besteht (GRISSO *et al.* 1994), ein leichter bis mäßiger Alkoholkonsum scheint dagegen mit einer bis zu 10% höheren Knochendichte und einem geringeren Frakturrisiko der Hüfte verbunden zu sein. Bei Osteoporosepatienten, die weder alkoholassoziierte Folgeschäden noch einen exzessiven Alkoholkonsum aufweisen, ist bei der Diagnose einer „Alkohol-induzierten“ Osteoporose Vorsicht geboten (RAPURI *et al.* 2000).

2.3.1.2.2 Koffein

Die Auswirkung von Koffein auf die Knochendichte wurde in vielen Studien untersucht und immer wieder kontrovers diskutiert.

In der „*Study of Osteoporotic Fractures*“ hatten Personen mit einem hohen Kaffeekonsum ein erhöhtes Frakturrisiko, das sich jedoch nur teilweise über einen Knochendichteverlust erklären lässt (CUMMINGS *et al.* 1995).

Um überhaupt negative Auswirkungen von Kaffeegenuss nachweisen zu können scheint ein recht ausgeprägter Konsum notwendig zu sein. Bei einer Aufnahme von 100 mg Koffein/Tag wird eine Abnahme der Knochendichte um ca. 1% an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals postuliert (CONLISK & GALUSKA 2000).

Im Akutversuch führte Kaffeegenuss zu einem vermehrten Calciumverlust über die Nieren; dieser ist alters- und risikoabhängig. Bei älteren Menschen kann der Calciumverlust, bedingt durch eine erhöhte Kaffeinzufuhr, nicht innerhalb von 24 Stunden ausgeglichen werden. Um die negative Calciumbilanz ausgleichen zu können, muss auf eine erhöhte Calciumaufnahme geachtet werden (GRASSHOFF 2002).

Der weltweit größte Kaffeekonsum ist in Norwegen zu finden. Eine dort durchgeführte Studie dokumentierte, dass bei Frauen, die täglich Kaffee konsumierten, nicht allein dem Kaffeekonsum die negative Wirkung auf die Knochendichte zugesprochen werden konnte. Vielmehr wurde so argumentiert, dass Raucher einen höheren Kaffeekonsum aufwiesen als Nichtraucher. Daher sei die negative Korrelation von Kaffeekonsum und Knochendichte eher durch den zusätzlichen Nikotinkonsum zu erklären. Der Kaffeegenuss scheint vielmehr die Stellung eines Risikofaktors als die eines Verursachers der sekundären Osteoporose zu haben (FORSMO *et al.* 2001).

2.3.1.2.3 Nikotin

Verschiedene Studien untersuchten den Einfluss des Rauchens auf die Knochendichte und auf die Entwicklung einer Osteoporose. Die Untersuchungen bezogen sich zum einen auf die Entwicklung der *“peak bone mass”*, und zum anderen auf den Verlust der Knochenstruktur.

Der Mechanismus der nachteiligen Effekte des Rauchens auf die Knochenmasse ist bis heute nicht vollständig verstanden. Wahrscheinlich müssen viele chemische Substanzen des Zigarettenrauchs verantwortlich gemacht werden. Die Senkung der Calciumabsorption und die daraus resultierende Zunahme der Knochenresorption ist als ein Faktor anzusehen (MORRI & GENANT 1998).

Schon in der Jugend scheint sich Rauchen negativ auf die *“peak bone mass”* auszuwirken. VÄLIMÄKI *et al.* (1994) haben in Studien eine bis zu 10% niedrigere Knochendichte am Schenkelhals im Vergleich zu Nichtrauchern gefunden (VÄLIMÄLKI *et al.* 1994).

Bei Raucherinnen setzt die Menopause eher ein als bei Nichtraucherinnen, möglicherweise aufgrund von Veränderung im Östrogen-Metabolismus: Nikotin hemmt die Östrogenproduktion und fördert den schnellen Östrogenabbau in der Leber. Andere vermutete Mechanismen sind sowohl die hemmende Wirkung des Rauchens auf die normale Gewichtszunahme, als auch ungünstige Auswirkung des Rauchens auf die allgemeine Gesundheit, neuromuskuläre Kräfte und Bewegungsaktivität (CUMMINGS *et al.* 1995). Der

Knochenverlust scheint post-menopausal ausgeprägter zu sein als prä-menopausal. Die Kausalität ist jedoch nicht ganz klar. Möglicherweise sind die assoziierten Erkrankungen wichtiger als das Rauchen selbst (LAW & HACKSHOW 1997).

2.3.1.3 Immobilität

Sowohl das Älterwerden als auch die Osteoporose verursachen Veränderungen an der Skelettmuskulatur. Der Grad der körperlichen Aktivität und Muskelkraft nimmt mit dem Alter ab, bei Frauen mit zunehmenden Alter signifikanter als bei Männern (SINAKI & OFFORD 1988). Zahlreiche Studien belegen, dass Immobilität jedoch nicht nur zu einer Muskelatrophie, sondern auch zu einer erheblichen Abnahme des Knochenkalksalzgehaltes führt (FORWOOD 2001).

So führt der Mangel an physiologischer Krafteinwirkung zu einem rapiden Skelettverlust. Beispiele sind Osteoporose bei querschnittsgelähmten Patienten oder nach längerer Bettruhe. Extreme Beispiele sind auch bei völliger Schwerelosigkeit aus der Raumfahrt bekannt. Ohne stimulierende Effekte bzw. mechanische Belastungen kommt es sowohl am axialen als auch am peripheren Skelett zu einem schnellen und ausgeprägten Knochenmasseverlust. Eine wesentliche Voraussetzung für die Knochengesundheit stellen gewichtsbelastende, körperliche Aktivitäten dar, hier spielen sowohl Berufs- und Alltagsaktivitäten als auch der Gesundheits-, Freizeit- und Leistungssport eine Rolle (PLATEN 1997).

2.3.1.4 Medikamente

Einige Medikamente, die über einen längeren Zeitraum verabreicht werden, können eine schwere Osteoporose verursachen. Im Kapitel 2.3.1 *Risikofaktoren der Osteoporose* sind relevante Medikamente bereits erwähnt worden.

Hyperkortizismus ist die häufigste Ursache einer medikamenten-induzierten Osteoporose. Bei längerer Exposition mit höheren Steroiddosen ist die attributable Verminderung der Knochendichte in der Regel so groß, dass die Glukokortikoidexposition zu Recht als Hauptursache der Osteoporose angeschuldigt wird. Die vielfachen negativen Wirkungen von Glukokortikoiden auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel führen zu einer herabgesetzten Knochenformation und einer gesteigerten Knochenresorption. Die Konsequenz ist eine generalisierte Osteopenie mit Betonung des trabekulären Knochens sowie Frakturen am Stamm- und peripheren Skelett (REID 1997).

Der Hauptverlust an Knochensubstanz ereignet sich innerhalb der ersten 6 bis 12 Monate und kann bis zu 20% der Knochenmasse betragen. Bei bis zu 50% der Personen, die eine Langzeit-Glukokortikoidtherapie von >6 Monaten erfahren, liegt eine manifeste Osteoporose vor. Um diesen Verlust möglichst gering zu halten, sollten Maßnahmen zur Prophylaxe der glukokortikoid-induzierten Osteoporose erfolgen. Maßnahmen zur Prophylaxe stellen die Supplementierung von ca. 1000 mg Calcium/Tag und 1000-3000 IE Vitamin D/Tag, Hormonsubstitution bei Mangel, Steigerung der körperlichen Aktivität und allgemeine Regeln der Glukokortikoid-Therapie dar. Die 1. Wahl zur Therapie der glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind laut Leitlinien der DVO die Bisphosphonate (SCHEIDT-NAVE *et al.* 2003).

In der folgenden Abbildung sind die Wirkungen der Glukokortikoide auf die verschiedenen Organe dargestellt.

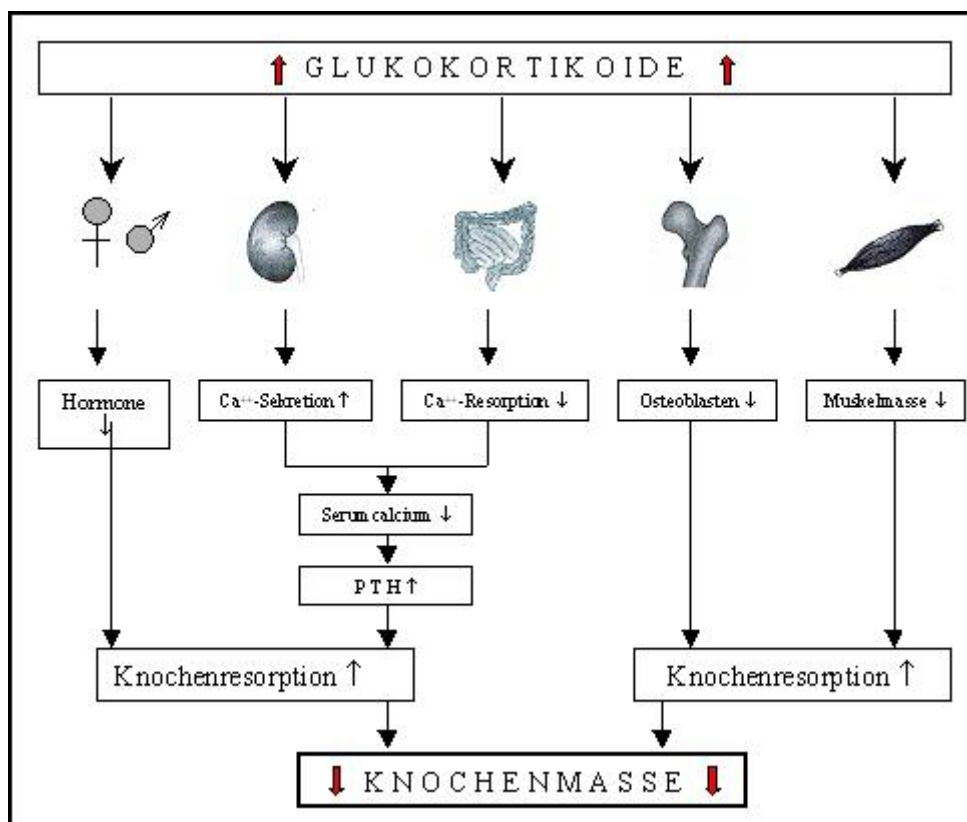


Abb. 2.10 Glukokortikoid-induzierte Osteoporose¹¹

¹¹ Adaptiert nach PATSCHAN *et al.* 2001

2.4 Diagnose der Osteoporose

Die Diagnose der Osteoporose besteht aus einer Kombination von Anamnese, körperlicher Untersuchung, Osteodensitometrie, ggf. konventionellem Röntgen und Laborwertbestimmungen. Ziel dieser umfassenden Diagnostik ist die Erstellung eines individuellen Risikoprofils mit anschließender Therapieentscheidung.

2.4.1 Anamnese

Die Erhebung der Anamnese zielt insbesondere auf die Abklärung von sekundären Ursachen und anderen Risikofaktoren (Kapitel 2.3.1 *Risikofaktoren der Osteoporose*) und erlaubt bereits differenzialdiagnostische Rückschlüsse. Dazu gehören: die Errechnung der Östrogenexpositionszeit (Menarche – Menopause), Frage nach längeren Amenorrhoe-/Oligomenorrhoe-Phasen, gynäkologischen Operationen sowie Zahl der Schwangerschaften und Stillperioden. Zusätzlich sind bei der Anamnese krankheitsauslösende bzw. -begünstigende Ursachen (berufliche oder sportliche Belastungen) sowie gegenwärtige Beschwerden zu berücksichtigen (CUMMINGS *et al.* 1995).

2.4.2 Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung ergeben sich neben akuten und chronischen Schmerzen auch spezifische Befunde, wie z.B. der Körpergrößenverlust (Körpergröße jetzt im Vergleich zur Passgröße), die Brustkyphose, Lendenlordose sowie das Tannenbaum-Phänomen. Die körperliche Untersuchung kann hierbei bereits den Schweregrad der Osteoporose aufzeigen (LEIDIG *et al.* 1990).

2.4.3 Methoden zur Bestimmung der Knochendichte

Das diagnostische Vorgehen umfasst neben der zielorientierten und sorgfältigen Erhebung anamnestischer Risiken den Einsatz verschiedener bildgebender Verfahren. Eine rechtzeitige Diagnose vor Fraktur ist derzeit nur durch den Einsatz der bildgebenden Verfahren möglich, dazu zählen die Knochendensitometrie¹² und die Skelettradiologie (POLLÄHNE & MINNE 2001).

¹² Densitometrie: Bestimmung der Dichte eines Stoffes (PSYCHREMBEL 1993)

2.4.3.1 Röntgen-Nativaufnahmen

Konventionelle Röntgenaufnahmen, z.B. der Wirbelsäule, sind wesentlicher Bestandteil der Diagnostik einer manifesten Osteoporose sowie die Feststellung von morphologischen Veränderungen wie Einbrüchen von Grund- und Deckplatten, Sinterungsfrakturen, Kompressionsfrakturen und die Ausbildung von Fisch- und Keilwirbeln.

Die Beurteilung des Mineralsalzgehaltes des Knochens ist hierbei nicht möglich. Die Osteoporose wird erst nach Demineralisierung von 30-40% sichtbar. Aus diesem Grund ist zur Diagnose einer Osteoporose (ohne Frakturen) eine Osteodensitometrie unabdingbar (HADJI *et al.* 2001).

2.4.3.2 Knochendensitometrie

Zwischen Frakturrisiko und Knochendichte besteht ein nachgewiesener Zusammenhang. Die Bestimmung der Knochenmasse muss daher im Hinblick auf das Frakturrisiko als diagnostisches Hauptkriterium für die Osteoporose gelten. Da die Knochenmasse jedoch nicht direkt am Menschen gemessen werden kann, erfolgt die Ermittlung des Mineralsalzgehaltes des Knochens als Abschätzung für die Knochenmasse.

Grundprinzip der Osteodensitometrie ist die Messung der Abschwächung eines Photonen- oder Röntgenstrahls, was bei den vorwiegend eingesetzten Zweispektrenverfahren weitgehend durch das Knochenhydroxylapatit erfolgt. Alle osteodensitometrischen Methoden verwenden als Energiequelle ionisierende Strahlung. Diese tritt mit dem Messobjekt (Wirbelkörper, Schenkelhals oder Radius) in Wechselwirkung und wird entsprechend des noch vorhandenen Calciumhydroxylapatits im Knochen geschwächt. Die dann aus dem Körper austretende Röntgenenergie ist ein Maß für die noch vorhandene "Knochendichte". Die Schwächung wird als Absolutwert in g Calciumhydroxylapatit/cm² oder in mg Calciumhydroxylapatit/ml für das untersuchte Objekt angegeben (HADJI *et al.* 2001).

In bevölkerungsbezogenen Studien konnte gezeigt werden, dass sowohl osteoporotisch-typische Frakturen als auch niedrige DXA-gemessene Knochendichtewerte mit zunehmendem Lebensalter exponentiell anstiegen. Die besten Übereinstimmungen im Verlauf der Kurven zeigte sich dabei für DXA-gemessene Knochendichtemesswerte an Lendenwirbelsäule oder *Femur*, die mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Referenzwertes für junge gesunde Frauen liegen (t-Wert < -2,5 Standardabweichung). Von einer WHO-Studiengruppe wurde auf der Basis der Untersuchungsergebnisse der DXA-Methode 1994 die zurzeit noch

gültige osteodensitometrische Stadieneinteilung der Osteoporose eingeführt (Kapitel 2.2.2.3 *Einteilung nach Schweregrad*). Nach dieser allgemeinen angewendeten Definition der WHO-Arbeitsgruppe liegt bei einem Knochendichtemesswert von $< -2,5$ SD (t-Wert) eine Osteoporose vor und der Befund stellt sich als behandlungsbedürftig dar (POLLÄHNE & MINNE 2001; WHO 1994). Nach FAULKNER *et al.* (1999) hat diese Definition jedoch ihre klinische Limitation, da aufgrund der altersphysiologischen Abnahme der Knochendichte hierbei ein überproportionaler Anteil der über 70-jährigen Frauen per Definition an Osteoporose erkrankt sind (FAULKNER *et al.* 1999).

Trotz dieser klinischen Limitation und weiteren Einschränkungen (wie z.B. verkalkte Aorta, Osteoarthritis, Frakturen, Skoliose, welche zu falsch hohen t-Werten führen können), wird die Messung der Knochendichte mit der Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (DXA) von den DVO-Leitlinien empfohlen. Andere Methoden zur Knochendichtemessung, wie z.B.: pQCT-Messung an *Radius* und *Ulnar* oder DXA-Messung am *Calcaneus* oder *Radius*, QCT an der Wirbelsäule, Quantitative Ultraschallmessung (QUS des Knochens) können derzeit nicht empfohlen werden.

Auch international ist die Osteodensitometrie als unverzichtbarer Baustein der Osteoporosediagnostik anerkannt. Es ist jedoch zu beachten, dass die Knochendichte nur ein diagnostisches Hilfsmittel ist, und niemals allein Grundlage für therapeutische Entscheidungen sein kann. Andere Osteopathien müssen durch Anamnese und Laborscreening ausgeschlossen werden. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die DXA-Messung derzeit die Methode der Wahl darstellt (RINGE 1998; SCHEIDT-NAVE 2003).

Im Folgenden werden die unterschiedlichen Möglichkeiten zur Bestimmung der Knochendichte der Vollständigkeit halber kurz aufgezeigt. Näher eingegangen wird auf die DXA-Messung, die in der vorliegenden Arbeit zur Auswertung der Knochendichte benutzt wurde.

2.4.3.2.1 Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry; DXA)

Die weltweit am meisten verbreitete Methode ist die sogenannte DXA-Messung (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993).

Das Verfahren der DXA-Messung ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes von einzelnen Regionen des Körpers. Bei diesem Verfahren wird der Knochen an der Lendenwirbelsäule, dem Schenkelhals, am Ganzkörper oder an Spezialregionen flächig abgebildet und das Messergebnis als Gewichtswert pro Fläche (g Calciumhydroxylapatit/cm²) angegeben. Die DXA-Messung stellt ein bildgebendes Verfahren dar, das mit zwei Röntgenstrahlen unterschiedlicher Beschleunigungsspannung arbeitet und die Knochendichte quantitativ misst. Durch die Verwendung von zwei verschiedenen Photonenenergien konnte das Problem der unterschiedlichen Stärke umliegender Weichteilgewebe gelöst werden. Mit Hilfe dieser Methode kann sowohl die Knochenmasse der Wirbelsäule, der Hüfte und auch der Mineralgehalt im Gesamtskelett gemessen werden (FOLGEMAN & RYAN 1992).

Im Einzelnen werden mit Hilfe der DXA-Messung folgende Werte gemessen:

- ◆ der Knochenmineralgehalt (bone mineral content, BMC), angegeben in Gramm;
- ◆ die Knochenmineraldichte (bone mineral density, BMD), angegeben in Gramm/cm².

Die BMD stellt den Knochenmineralgehalt, bezogen auf die Knochengröße dar und ist der klinisch aussagekräftigste Wert. Gewöhnlich wird die gemessene Knochenmineraldichte als z-Wert (z-Score) und/oder als t-Wert (t-Score) angegeben, abhängig von der Fragestellung beim einzelnen Patienten (KANIS & GLUER 2000).

DXA-Messung der Wirbelsäule

Gegenwärtig können DXA-Messungen der Wirbelsäule entweder auf die posterior-anterior oder die laterale Ansicht konzentriert sein. Gewöhnlich wird eine Region einschließlich L₁-L₄ oder L₂-L₄ geprüft. Die Analyse von anderen Regionen als L₂-L₄ kann hilfreich sein, wenn Artefakte oder Frakturen die Analyse von L₂, L₃ oder L₄ unmöglich machen (RIZZOLI *et al.* 1995).

DXA Scan der Hüfte

Für die DXA-Messung der Hüfte werden ebenfalls verschiedene Messstellen benutzt: der *Femur*, der *Trochanter major*, *Intertrochanter*, das Ward'sche Dreieck oder die Gesamthüfte. Aufgrund der Messung eines großen Bereichs der Gesamthüfte, können Messfehler minimiert werden. Bei der Messung des Ward'schen Dreiecks ist zu beachten, dass die Messung eines kleinen Bereichs eine höhere Messfehler-Wahrscheinlichkeit beinhaltet und die anatomische Stelle selbst von den unterschiedlichen Herstellern variabel definiert werden kann (BLAKE & FOGELMAN 1998).

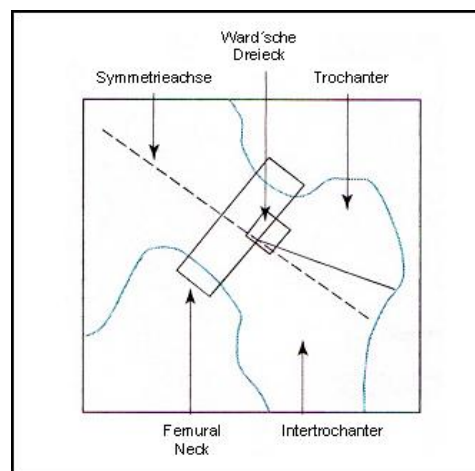


Abb. 2.11 DXA-Messung der Hüfte¹³

2.4.3.2.2 Die quantitative Computertomographie (QCT)

Die QCT misst selektiv *Spongiosa* und *Kortikalis* an der Wirbelsäule und Unterarm. Mit der QCT-Methode erfolgt die Messung eines definierten Volumens, sodass das Messergebnis in ml Calciumhydroxylapatit/cm³ ausgedrückt wird.

Die Vorteile der Methode sind die Unterscheidungsmöglichkeit zwischen *Spongiosa* und *Kompakta*, die hohe Präzision, die Messung einer wirklichen physikalischen Dichte (unterhalb eines Wertes von 100 mg/cm³ steigt das Frakturrisiko) und die langjährigen Erfahrungen. Obwohl diese Technik einen großen Fortschritt bei der Messung der Knochenmasse darstellt, ist ihr Einsatz aufgrund der geringen Zahl verfügbarer Geräte, der hohen Strahlendosis und der hohen Kosten begrenzt (FOGELMAN & RYAN 1992).

¹³ Adaptiert nach BLAKE & FOGELMAN 1998

Weiterhin besteht die Möglichkeit der Anwendung der „peripheren quantitativen Computertomographie“ (pQCT) am *Radius* sowie an der *Tibia*, wobei der prospektive Stellenwert der selektiven Spongiosamessung mittels peripherer Verfahren noch nicht eindeutig geklärt ist (HADJI *et al.* 2001).

2.4.3.2.3 Quantitative Ultrasonometrie (QUS)

Die seit einigen Jahren zur Verfügung stehende quantitative Ultrasonometrie (QUS) stellt eine röntgenfreie Messmethode dar. Bei dieser Methode wird Ultraschall verschiedener Wellenlängen (zwischen 0,25-1,25 MHz) eingesetzt. Vergleiche mit histologischen und biomechanischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die Ultraschallparameter von Knochenstrukturdefekten ebenso wie vom Mineralsalzgehalt beeinflusst werden (GLUER 1997).

Mittlerweile wurden in vielen Studien die Möglichkeiten und Grenzen der QUS untersucht. Die am besten untersuchten Geräte messen am *Os calcaneus* sowie an den *Phalangen* und benutzen Wasser einer konstanten Temperatur bzw. Gel als Kopplungsmedium zwischen Ultraschall und dem Knochen. Im Rahmen von radiologischen Knochendichteverfahren ist das Fersenbein bereits als prädikative Frakturvorhersage validiert worden. Zusätzlich ist das Fersenbein ein gewichtstragender Knochen mit einem hohen Anteil an trabekulären Knochen und weist einen der Wirbelsäule vergleichbaren Knochenstoffwechsel bzw. eine vergleichbare Knochenverlustrate auf.

Es konnte gezeigt werden, dass mit einigen, nicht aber mit allen Geräten der QUS am *Os calcaneus* sowie an den *Phalangen* eine ebenso gute Frakturvorhersage möglich ist wie mit der DXA- und der QCT-Methode (BAUER *et al.* 1995).

Als Nachteile gelten zurzeit noch die geringen Erfahrungen hinsichtlich des Therapiemonitorings, die schwierige Standardisierbarkeit, das Fehlen von internationalen Phantomen sowie von deutschen Referenzkollektiven mit einer ausreichenden Größe (2000-3000 Messungen) (HADJI *et al.* 2002).

2.4.4 Laborparameter

Zur Diagnose und Differenzialdiagnose der Osteoporose wird ein orientierendes, labormedizinisches Basisprogramm herangezogen. In der *Tabelle 2.4 Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose der Osteoporose* sind die Laborparameter zusammengefasst.

Tab. 2.4 Laborchemisches Basisprogramm zur Diagnose der Osteoporose

Laborparameter im Blut	
Calcium	Parathormon
Phosphat	Calcitonin
Alkalische Phosphatase	25-Hydroxy-Vitamin-D ₃
Kreatinin	1,25-Dihydroxy-Vitamin D ₃
Harnstoff	Cortisol
GPT	TSH
Blutsenkungsgeschwindigkeit	Testosteron, LH, FSH
Serumeiweißelektrophorese	C-reaktives Protein

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von biochemischen Knochenstoffwechselfparametern entwickelt und sehr erfolgreich für wissenschaftliche Fragestellungen angewandt. Knochenumbaumarker sind Substanzen, die beim Knochenanbau bzw. Knochenabbau durch die Aktivität von Osteoblasten bzw. Osteoklasten freigesetzt werden. Sie können im Blut oder im Harn nachgewiesen werden. Die Bestimmung der Knochenumbaumarker ermöglichen eine quantitative Beurteilung der Aktivität des Knochenstoffwechsels. Bezüglich der Diagnostik und Therapie der Osteoporose sind die Knochenumbaumarker in der klinischen Praxis heute essenzielle Parameter (PRICE & THOMPSON 1995; SEIBEL 1999).

Tab. 2.5 Biochemische Knochenstoffwechselfparameter¹⁴

Knochenformation	Knochenresorption
Osteocalcin	Hydroxyprolin
Alkalische Phosphatase	Pyridinolin
knochenspezifische alkalische Phosphatase	Desoxypyridinolin
PICP (c-terminal propeptide of type 1 collagen)	Tartratresistente saure Phosphatase

Das Messen der Knochenumsatzmarker liefert nützliche Informationen und kann so die Knochendichtemessung ergänzen. Die Bedeutung biochemischer Knochenstoffwechselfparameter für die klinische Praxis wird derzeit noch kontrovers diskutiert; bei entsprechender Erfahrung können durch sie aber wesentliche Zusatzinformationen gewonnen werden. Die alleinige Bestimmung der Knochenmarker erlaubt jedoch weder die Diagnosestellung einer Osteoporose noch die Bestimmung ihres Schweregrades oder die Auswahl einer spezifischen Therapie (DELMAS *et al.* 2000; KANIS *et al.* 1997).

Im Folgenden werden wichtige Parameter, die auch in der vorliegenden Untersuchung Anwendung fanden, erläutert.

25-(OH)-Vitamin-D-Spiegel

In der deutschen Normalbevölkerung ist mit einem Alter über 50 Jahren der Vitamin-D-Status signifikant mit der Knochendichte assoziiert (SCHARLA *et al.* 1996). Die analytische Bestimmung der Vitamin D-Konzentration im Blut ist meist wenig aussagekräftig, da der Vitamin D-Gehalt im Serum vor allem die momentane Aufnahme mit der Nahrung bzw. die Eigensynthese in der Haut widerspiegelt. Am besten lässt sich der Vitamin D-Status anhand des Plasma-Spiegels an 25-(OH)-Vitamin D bestimmen (SCHMIDT-GAYK 1998).

¹⁴ Adaptiert nach PRICE & THOMPSON 1995

Calcium-Spiegel

Zur frühzeitigen Erfassung und Differenzierung von Störungen im Calcium- und Phosphatstoffwechsel wird die Bestimmung von Calcium und Phosphat im Serum empfohlen (THOMAS 1998_a). Die Bestimmung des Phosphat-Spiegels im Serum wurde im Rahmen der Routine-Laborparameter durchgeführt und wird hier nicht weiter erläutert.

Osteocalcin-Spiegel

Osteocalcin ist ein Vitamin K abhängiges Protein. Es wird auch als GLA Protein (BGP) bezeichnet, da es in seiner Primärstruktur drei γ -Carboxyglutaminsäurereste (GLA) zeigt, die Calcium und Hydroxylapatit binden. Mit einem Anteil von ca. 3% ist Osteocalcin das in höchster Konzentration vorkommende Nichtkollagenprotein des Knochens. Das Knochengewebe ist den ständigen dynamischen Prozessen des Knochenauf- und -abbaus unterworfen. Osteocalcin wird entsprechend seiner Funktion im Knochenaufbau von den Osteoblasten produziert. Gleichzeitig wird die Osteocalcin-Konzentration direkt von calciumregulierenden Hormonen (Calcitonin, PTH, Calcitriol) beeinflusst.

Osteocalcin wird als prognostischer Faktor für Knochenerkrankungen diskutiert. Erhöhte Osteocalcin-Konzentrationen werden bei verschiedenen Erkrankungen wie z.B. Osteomalazie, *Morbus Paget* oder auch bei der postmenopausalen Osteoporose aufgrund des erhöhten Knochenumsatzes beobachtet (STRACKE 1998).

Parathormon-Spiegel

Die Wirkung von PTH ist in Kapitel 2.1.5.2 *Hormonelle Calcium- und Phosphatregulation* beschrieben.

Alkalische Phosphatase (AP)

Die in vielen Geweben exprimierte AP kommt in hoher Konzentration in aktiven Osteoblasten vor und wird bei der osteoblastären Knochenbildung in den Blutkreislauf abgegeben. Die im Serum messbare alkalische Phosphatase (AP) ist jedoch kein einheitliches Enzym, sondern besteht aus den genetisch determinierten gewebespezifischen Isoenzymen aus Leber, Knochen, Dünndarm oder Plazenta. Zur Beurteilung der osteoblastären Aktivität erscheint die Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase sinnvoller (THOMAS 1998_b).

Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (BAP)

In den meisten Fällen ist eine Erhöhung der Leber- und/oder BAP verantwortlich für die Erhöhung der Gesamt-AP. Deshalb spielt die Trennung dieser beiden Formen in der Praxis differentialdiagnostisch die größte Rolle. Bei vielen Patienten mit lokalen und generalisierten Knochenerkrankungen ist neben der BAP auch die Leber-AP erhöht, sodass hier eine quantitative Differenzierung der AP-Isoenzyme erforderlich ist. Bei postmenopausalen Frauen ist die erhöhte BAP Ursache eines erhöhten Knochenumsatzes (SEIBEL & WOITGE 1999).

Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Urin

Desoxypyridinolin (DPD) ist ein Aminosäurederivat, das hauptsächlich im reifen Knochenkollagen des Typs 1 zu finden ist. Es bildet Querverbindungen mit naheliegenden Kollagenmolekülen und bietet Dehnfestigkeit für die Kollagenmatrix im Knochen (SEIBEL *et al.* 1992). Während der Knochenresorption wird DPD aus der Matrix freigesetzt und schließlich mit dem Urin ausgeschieden. Da DPD nur während des Abbaus reifer Knochen freigesetzt wird, weisen Abweichungen in den ausgeschiedenen DPD-Mengen auf quantitative Veränderungen in der Knochenresorptionsrate hin. Durch das Messen der DPD-Konzentration im Urin, die weder durch Diät noch durch Sport beeinflusst wird, kann so die wahre Knochenumbaurate bestimmt werden (ROBIN *et al.* 1994).

2.5 Ernährung und Sport bei Osteoporose

Eine effektive Prävention der Osteoporose ist mittels einer Optimierung der Ernährung sowie einer Steigerung der allgemeinen körperlichen Aktivität zu erwarten, wobei beide Aspekte in gleicher Weise zu beachten sind.

2.5.1 Ernährung

In Industrieländern markiert das Ausscheiden aus dem aktiven Berufsleben mit 60-65 Jahren im kalendarischen Sinne den Beginn des Seniorenalters. Die Lebenserwartung nach dem 60. Lebensjahr liegt bei ca. 20 Jahren (STATISTISCHES BUNDESAMT 1998).

Demnach umfasst das Alter eine beachtliche Lebensspanne und zugleich ein breites Spektrum von Lebens- und Gesundheitssituationen. Den Prototyp des älteren Menschen gibt es nicht. Wie die Menschen altern und ob und wie lange das Alter in (weitgehender) Gesundheit erlebt werden kann, hängt von zahlreichen Einflussfaktoren ab – nicht zuletzt auch vom Ernährungsverhalten und Ernährungsstatus. Eine bedarfsgerechte Ernährung wirkt sich im Alter ebenso positiv auf körperliches und geistiges Leistungsvermögen aus, wie in jüngeren Jahren. Umgekehrt können Fehl- und Mangelernährung das Morbiditätsrisiko erhöhen und dadurch sowohl Lebensqualität als auch Eigenständigkeit schmälern und Lebenserwartungen verkürzen (VOLKERT 1999).

Das präventive und therapeutische Potenzial einer altersgerechten, ausgewogenen Ernährung wird bei weitem nicht genutzt. Die Ursachen für eine inadäquate Fehl- und Mangelernährung im Alter sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst (SEILER 2000; SELBERG 2000; VOLKERT 1999)

Tab. 2.6 Ursachen für Fehl- und Mangelernährung im Alter

Erhöhter Kalorien- und Nährstoffbedarf	<i>Altersbedingt:</i> Vitamin D; Vitamin B ₁₂ (in Diskussion), Folsäure und antioxidative Vitamine <i>Krankheitsbedingt:</i> schwere Infektion, Krebsleiden, Zustand nach Operationen, Rekonvaleszenz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Resorptionsstörungen, bedingt durch: Darminfektionen, exokrine Pankreasinsuffizienz, Gastritis, Karzinome, Kolitis, Resektionen Lebensmittelintoleranzen (z.B.: Laktose-, Galaktoseintoleranz)
Lebensgewohnheiten	Rauchen, übermäßiger Alkoholkonsum
Lebensmittelauswahl	Einseitigkeit, Bevorzugung nährstoffarmer Lebensmittel, gezieltes Meiden bestimmter Lebensmittel (z.B. wenig Gemüse und Obst, zu wenig Milch- und Vollkornprodukte) u.a. aus Unkenntnis, Bequemlichkeit, Desinteresse am Kochen, bei (vermeintlichen) Unverträglichkeiten, bei Kau- und Schluckbeschwerden
Medikamentengebrauch, Strahlen-, Chemotherapie	gestörte Metabolisierung, Resorptionseinschränkungen, erhöhte Verluste u.a. bei verschiedenen Antibiotika, Diuretika, Laxanzien, antineoplastische Medikamente, H ₂ -Blocker, Antirheumatika, Antiepileptika
Soziale, psychische Faktoren	beginnende Demenz, Depression, Immobilität, Unselbständigkeit, Vereinsamung
Zubereitungsverluste	unsachgemäße Lebensmittellagerung und -verarbeitung in Privathaushalt oder Großküche, bewusstes "Zerkochen" von Speisen bei Kau- und Schluckbeschwerden (Vitamin- und Mineralstoffverlust)

Unterernährung und Malnutrition sind besonders häufig bei Hochbetagten zu beobachten. In der Bethanien-Ernährungsstudie (BEST) in Heidelberg wurde bei 60% der ins Krankenhaus aufgenommenen 75-jährigen Patienten eine Unterernährung diagnostiziert. Ähnliches berichten auch andere Länder, daher gehen viele Experten davon aus, dass die Malnutrition im hohen Alter die häufigste, jedoch zu wenig beachtete Krankheit sei (KRAUSE 2000; NEUHÄUSER-BERTHOLD *et al.* 1999).

Natürliche Altersveränderungen des Organismus treten biologisch gesehen bereits nach der Pubertät auf, aufgrund der erheblichen Funktionsreserven und Kompensationsmöglichkeiten des Organismus sind Stoffwechselveränderungen jedoch erst jenseits des 60. Lebensjahr deutlich zu beobachten. Das Eintreten von akuten und chronischen Erkrankungen wird wahrscheinlicher. Im Alterungsprozess kommt es zu Veränderungen von Energie- und

Nährstoffbedarf. Der Energiebedarf ist rückläufig, im Vergleich zum mittleren Lebensalter um 10-25%. Bei Erkrankungen oder schweren Infektionen ist der Energiebedarf allerdings erhöht (SEILER 2000).

Der Bedarf an lebensnotwendigen und funktionsfördernden Nährstoffen hingegen bleibt weitgehend unverändert. Bei Vitamin K, vor allem bei Vitamin D (Erhöhung auf das Doppelte) besteht sogar ein altersbedingter Mehrbedarf. Viele Erkrankungen, wie z.B.: Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Osteoporose und auch die chronische Einnahme von Medikamenten lassen den Bedarf an Mineralstoffen (u.a. Calcium, Kalium, Magnesium) und an Vitaminen (C, B-Gruppe, E und D) teils erheblich ansteigen (DGE 2000).

Eine weitere Veränderung ist in der Körperzusammensetzung zu finden. Mit zunehmendem Alter nimmt der relative Fettanteil zu, der Proteinbestand hingegen sinkt, zusätzlich kommt es zu einer Abnahme sowohl des Gesamtkörperwassergehalts als auch des Gesamtkörpergewichts.

Ungefähr ab dem 35. Lebensjahr beginnt die kontinuierliche Abnahme des Knochenmineralgehaltes, dieser wird jenseits des 50. bzw. 60. Lebensjahres durch die nachlassende Produktion von Östrogenen und Androgenen verstärkt. Die kritische Knochendichte, bei der das Frakturrisiko steigt, kann bei unzureichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr und mangelnder Bewegung im Alter vorzeitig eintreten (ZITTERMANN 1997).

In der Literatur werden verschiedene Nährstoffe genannt, die einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben und im Rahmen der Osteoporoseentwicklung eine Rolle spielen. Im Folgenden werden solche Nährstoffe beschrieben bei denen ein Effekt auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen worden ist bzw. diskutiert wird.

2.5.1.1 Protein

Obwohl es keinen direkten experimentellen Nachweis für eine schädigende Wirkung einer Proteinzufuhr über die empfohlene Menge von 0,8g Protein/kg Körpergewicht/Tag hinaus gibt, so ist eine überhöhte Proteinzufuhr jedoch auch nicht mit positiven Effekten verbunden (METGES & BARTH 2000). Die Auswirkungen einer proteinreichen Ernährung, insbesondere die Zufuhr tierischer Proteine, werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Von einigen Autoren wird eine hohe Eiweißaufnahme, insbesondere tierisches Eiweiß, in Zusammenhang mit einer erhöhten Calciumausscheidung, einer gesteigerten

Knochenresorption und einem daraus resultierendem Risiko von Knochenfrakturen gebracht (BALL & MAUGHAN 1997; BUSHINSKY 2001; ITHOD *et al.* 1998; SELLMAYER *et al.* 2001).

Für dieses Phänomen werden verschiedene Mechanismen verantwortlich gemacht. Die Zufuhr von tierischen Proteinen führt durch den Abbau von Aminosäuren zu einer vermehrten Anhäufung eliminationspflichtiger Protonen. Der im Stoffwechsel täglich entstehende Protonenüberschuss wird durch die Puffersysteme des Extrazellulärtraumes kompensiert. Die kontinuierlich gebildeten H^+ -Ionen müssen daher aus dem Organismus entfernt werden, damit die Puffer wieder aufnahmefähig sind. Zur Eliminierung von Protonen ist nur die Niere befähigt (BRÄNDEL *et al.* 1996).

BUSHINSKY führte in seiner Arbeit an, dass die mit dem Alter einhergehenden Funktionsverluste der Nieren dazu führen können, dass eine ausreichende Ausscheidung von eliminationspflichtigen Protonen nicht mehr ausreichend gewährleistet ist. Damit ist das Gleichgewicht des Säure-Basen-Haushaltes gestört. Die metabolische Azidose (Zunahme der H^+ -Ionen) führt zu einer vermehrten Calciumausscheidung im Urin, ohne dass jedoch die intestinale Calciumresorption erhöht wird. Die damit einhergehende verminderte Calciumkonzentration im Extrazellulärtraum führt zu einer Calciumresorption aus dem Knochen, was letztendlich eine Knochendemineralisierung bewirkt (BUSHINSKY 2001).

Die Ergebnisse der „*Nurses Health Study*“ bestätigten, dass bei einer normalen Nierenfunktion ein hoher Proteinverzehr nicht mit einer Änderung der glomerulären Filtrationsrate assoziiert war. Allerdings zeigte sie auch, dass Frauen mit einer milden Niereninsuffizienz durchaus von einer höheren Calciumausscheidung im Urin betroffen waren (KNIGHT *et al.* 2003).

Weiterhin werden in der Arbeit von BUSHINSKY auch direkte Effekte am Knochen diskutiert, wobei die H^+ -Ionen eine Calciumresorption am Knochen bewirken sollen (BUSHINSKY 2001). In der Arbeit von ZAMZAM und Mitarbeitern (2003) hingegen wurde kein negativer Effekt einer tierischen proteinreichen Ernährung auf die Calcium-Homöostase beobachtet (ZAMZAM *et al.* 2003).

2.5.1.2 Calcium

Calcium stellt das wichtigste Elektrolyt im menschlichen Körper dar. Der ausgewachsene Organismus enthält ca. 1000 bzw. 1200 g Calcium, dies macht ca. 2-2,5% der Körpermasse aus. Der überwiegende Teil des Calciums befindet sich als Hydroxylapatit im Skelettsystem (99%), der Rest liegt in der extrazellulären Flüssigkeit vor. Somit stellt der Knochen ein wichtiges Speicherorgan dar. Pro Tag findet ein Austausch, welcher hormonell gesteuert wird, von etwa 500 mmol Calcium zwischen Knochengewebe und extrazellulärer Flüssigkeit statt. Die Calciumplasmakonzentration beträgt 2,2-2,6 mmol/l. Der hauptsächliche Teil des Calciums wird im Dünndarm resorbiert, wobei unter physiologischen Bedingungen die Calciumresorption direkt an den Calciumbedarf angepasst ist. In pathologischen Situationen wird die Knochenmasse „geopfert“, um den nötigen intra- und extrazellulären Calciumbedarf zu decken (WEAVER & HEANEY 1998).

Plasmacalcium wird glomerulär filtriert, die tubuläre Rückresorption erfolgt zu >98% und unterliegt dem Einfluss des Parathormons. Dieser Mechanismus trägt zur Regulierung der Plasmacalciumkonzentration bei. Eine Hyper- bzw. Hypocalzämie sind nicht nur Folgen einer gestörten diätetischen Calciumversorgung, sondern vielmehr eine hormonelle Fehlsteuerung. Der Einfluss von Parathormon und auch Calcitriol ist ausführlich im Kapitel 2.1.5.2 *Die hormonelle Calcium- und Phosphatregulation* beschrieben.

Für die optimale Höhe der Calciumzufuhr existiert ein altersabhängiger Schwellenwert. Eine Überschreitung dieses Wertes hat keine zusätzliche positive Wirkung auf die Calciumbilanz oder den Knochenmineralgehalt. Der Überschuss an Calcium wird mit dem Stuhl und in geringem Maße mit dem Urin wieder ausgeschieden (MATKOVIC & HEANEY 1992).

Basierend auf diesen Ergebnissen empfiehlt die „Deutsche Gesellschaft für Ernährung“ im gesamten Erwachsenenalter eine tägliche Calciumzufuhr von 1000 mg/Tag. Die optimale Calciumzufuhr im Alter von über 50 Jahren ist nicht bekannt, vermutlich ist der Calciumbedarf im Vergleich zu jüngeren Erwachsenen erhöht. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass eine Calciumzufuhr von 1000 mg/Tag den Bedarf deckt (DGE 2000).

2.5.1.3 Vitamin D

Zur Vitamin-D-Familie gehören eine Reihe von Verbindungen, die alle antirachitische Aktivität besitzen. Sowohl im deutschen als auch im anglo-amerikanischen Sprachraum wird der Begriff "Vitamin-D" sowohl für Vitamin D₃ also auch für das aktive Hormon 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ benutzt. Korrekterweise ist unter Vitamin D₃ das Cholecalciferol zu verstehen. Ein wichtiger Abkömmling des Vitamin D₃ im Serum ist das 25(OH)-Cholecalciferol aus der Leber. Das eigentliche Vitamin D-Hormon ist das 1,25(OH)₂-Cholecalciferol (Synonyme: 1,25(OH)₂-Vitamin D₃, 1,25-Dihydroxycholecalciferol, Calcitriol, Vitamin-D-Hormon) (JAKOB 1999).

Eine Vorstufe des Cholecalciferols ist das 7-Dehydrocholesterin, das in Leber und Darmschleimhaut mit Hilfe einer Dehydrogenase aus Cholesterin gebildet und dann zur Haut transportiert wird. In der Haut erfolgt unter dem Einfluss von UV-Licht eine Photoisomerisierung, eine anschließende Thermoisomerisierung bewirkt die Bildung von Vitamin-D₃ (Cholecalciferol).

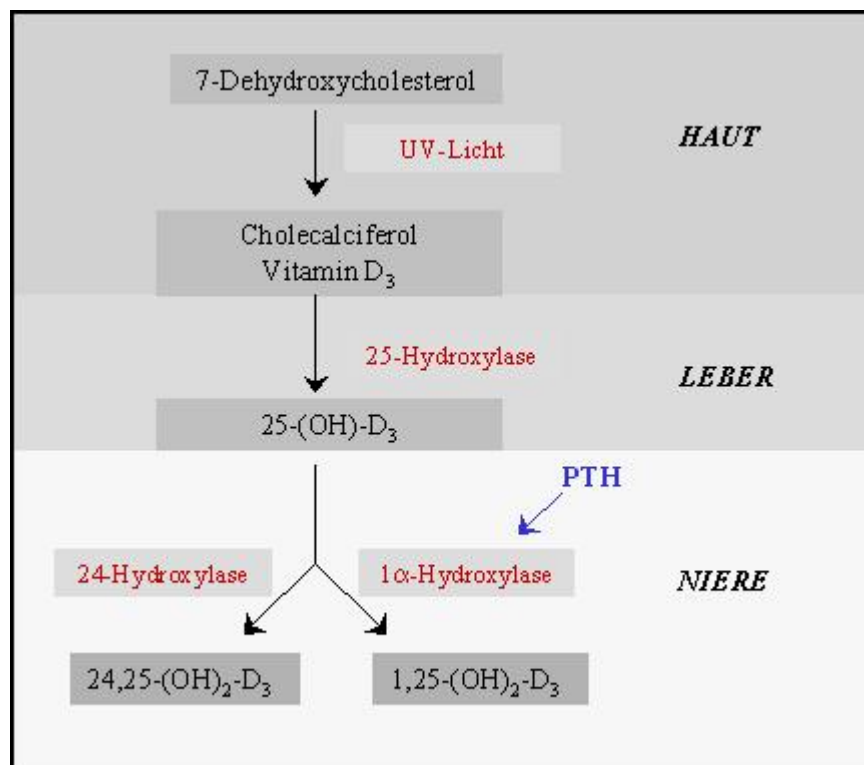


Abb. 2.12 Vitamin D-Stoffwechsel

Vitamin-D₃ wird in der Leber zu 25(OH)-Vitamin-D₃ hydroxyliert. Ist eine genügende Menge an Substrat zugeführt worden, so ist der Stoffwechselschritt selten limitiert und wird im klinisch relevanten Ausmaß kaum reguliert. In späteren Stadien der Leberinsuffizienz wird die 25-Hydroxylierung eingeschränkt. Im Winter, bei Mangelernährung sowie bei Malabsorptions-/ Malassimilations-Syndromen werden erniedrigte Spiegel an 25(OH)-Vitamin-D₃ gemessen, da nicht genügend Vitamin D₃ vorhanden ist.

In den proximalen Tubuluszellen der Niere findet der überwiegende Teil der Aktivierung zum 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ (Calcitriol) statt. Eine Einschränkung liegt bei der fortgeschrittenen Niereninsuffizienz vor. Die 1 α -Hydroxylierung von 25(OH)-Vitamin-D₃ wird in der Niere hauptsächlich durch Parathormon stimuliert, das Serum-Calcium ist hier der dominierende Stellparameter. Es besteht eine enge Rückkopplung zwischen Parathormon und 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃. Der genaue Mechanismus ist in Kapitel 2.1.5.2 *Hormonelle Calcium- und Phosphatregulation* beschrieben.

Die Umwandlung in eliminationsfähige Metabolite erfolgt in den Zielorganen. Die 24-Hydroxylierung leitet den Abbau von 1,25(OH)₂-Vitamin-D₃ ein. Über die Gallenflüssigkeit mit dem Faeces und teilweise auch im Urin werden 24,25-(OH)₂-D₃ und in geringen Mengen 1,24,25-(OH)₃-D₃ sowie 25,26-(OH)₂-D₃ ausgeschieden (HOLICK 1998).

Ein Mangel an Vitamin D verursacht Störungen der Calciumhomöostase und des Phosphatstoffwechsels. Im Erwachsenenalter führt ein ausgeprägter Vitamin-D-Mangel zur Osteomalazie. Eine suboptimale Vitamin D-Versorgung führt im Alter zur Osteoporose (BOUILLON 1999).

Die bekanntesten und wichtigsten Wirkungen von Calcitriol sind die auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel. Zielorgane sind hierbei die Knochenzellen, der Dünndarm, die Niere und die Nebenschilddrüsen. In der folgenden Tabelle sind die Wirkorte und jeweiligen Wirkungen von Calcitriol zusammengefasst.

Tab. 2.7 Biologische Wirkungen von Calcitriol¹⁵

Wirkort	Wirkung
Knochen	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Stimulierung der Knochenneubildung ◆ stimuliert die Differenzierung und Funktion von Osteoblasten ◆ begünstigt die Rekrutierung von Osteoklasten
Dünndarm	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Regulierung und Förderung der Calciumaufnahme ◆ Regulierung der Enterozytendifferenzierung ◆ Stimulierung des aktiven und passiven Transports von Phosphat
Niere	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Expression von 24- Hydroxylase wird stimuliert (Calcitriol-Abbau wird begünstigt) ◆ Hemmung der Exkretion von Calcium und Phosphat
Nebenschilddrüse	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Hemmung der Parathormonproduktion ◆ Hemmung der Parathormonsekretion
Muskel	<ul style="list-style-type: none"> ◆ beeinflusst den Calciumstoffwechsel im Skelettmuskel

2.5.1.4 Vitamin K

Die in der Natur vorkommenden Vitamin K-Verbindungen sind hauptsächlich Vitamin K₁ (Phyllochinon) und Vitamin K₂ (Menachinone mit unterschiedlich langen Seitenketten), aber auch andere Chinone mit Vitamin K-Wirkung. Für die spezifische biologische Wirksamkeit ist die Methylgruppe, für die Fettlöslichkeit und andere Eigenschaften sind die Phytyl- bzw. Prenylketten verantwortlich.

Eine nicht ausreichende Vitamin K-Zufuhr und ein damit einhergehender Vitamin K-Mangel kann zu erhöhten Serum-Konzentrationen an nicht vollständig carboxyliertem Osteocalcin und damit zu einer ungenügenden Mineralisation des Knochens führen.

Die unter dem Begriff Vitamin K zusammengefassten 3-substituierten 2-Methyl-1,4-Naphthochinone fungieren als Coenzyme bei der Blutgerinnungskaskade und bei der Gamma-Carboxylierung des Osteocalcins. Nur das carboxylierte Osteocalcin kann an das Hydroxylapatit binden und die Mineralisation des Knochens fördern. Der Gamma-

¹⁵ Adaptiert nach JAKOB 1999

Carboxylierung im Knochen wird eine ähnlich essentielle Bedeutung zugeschrieben wie im Gerinnungssystem, obgleich es bisher keine eindeutigen Befunde gibt, dass eine Antikoagulantienbehandlung zu einer Osteoporose führt. Bestätigt wird die Bedeutung von Vitamin K für den Knochenstoffwechsel durch eine Reihe von Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen Vitamin K-Mangel und Frakturhäufigkeit (FESKANICH *et al.* 1999; OLSON 1998).

In verschiedenen Studien werden Ergebnisse dargestellt, die Vitamin K eine stimulierende Wirkung auf die Knochenneubildung zuschreiben. Ein Anstieg von Knochenaufbaumarkern unter Vitamin K-Substitution war ebenfalls zu beobachten. Außerdem scheint Vitamin K beim Einbau von Calcium in den Knochen beteiligt zu sein. Es ist davon auszugehen, dass Vitamin K positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel hat. Diese sind jedoch nicht allein Folge einer verbesserten Gamma-Carboxylierung von Matrixproteinen wie Osteocalcin, sondern wohl auch durch eine seitenkettenabhängige Hemmung der Knochenresorption erklärbar (FESKANICH *et al.* 1999; HARA *et al.* 1995).

2.5.1.5 *Vitamin C*

Vitamin C ist an zahlreichen Reaktionen des Stoffwechsels beteiligt. Neben der Biosynthese von Neurotransmittern, Entgiftungsreaktionen und der Carnitinbiosynthese stellt die Beteiligung an Hydroxylierungsreaktionen eine der wichtigsten biochemischen Funktionen dar. So ist Vitamin C ein essentieller Cofaktor für die Synthese von Kollagen (JACOB 1998).

Die Auswirkungen von Vitamin C auf den Knochenstoffwechsel sind bisher widersprüchlich. In einer von MICHAELSSON *et al.* (1995) vorliegenden Studie, wird eine zu hohe Vitamin C-Zufuhr mit einem erhöhten Hüftfrakturrisiko in Verbindung gebracht (MICHAELSSON *et al.* 1995). Andere Studien hingegen berichten, von einer erniedrigten Knochendichte bei Frauen mit einer zu niedrigen Vitamin C-Zufuhr (KAPTOGE *et al.* 2003; MAGGIO *et al.* 2003). Gegenwärtig ist die Wirkung von Vitamin C auf den Knochenstoffwechsel noch nicht geklärt.

2.5.2 Sport

Ausreichende körperliche Aktivität wird in hohem Grade als allgemeine Gesundheitsmaßnahme angesehen. In einer Anzahl von kontrollierten Untersuchungen wurde das Verhältnis zwischen Übungsprogrammen und Knochenmineraldichte überprüft und die positive Beziehung zwischen gewichtsbelastender körperlicher Aktivität und Knochenmasse bei Kindern, jungen Frauen, prämenopausalen Frauen und postmenopausalen Frauen bestätigt (KHORT *et al.* 1995; RECKER *et al.* 1992; SLEMENDA & JOHNSON 1993). Mehrere Studien weisen darauf hin, dass aktivere Kinder mit einer fünf bis zehn Prozent höheren "peak bone mass" aus der Jugend hervorgehen und somit die "kritische Frakturschwelle" erst etwa zehn Jahre später erreichen, als inaktive Kinder (MØLGAARD *et al.* 2001; WELTEN *et al.* 1994).

Die körperliche Aktivität ist nicht nur von der Seite der Osteoporose-Prävention, mit dem Ziel einer Steigerung der Knochendichte, zu betrachten, sondern auch über eine Steigerung der Muskelmasse, einer verbesserten Koordinationsfähigkeit, Flexibilität und Gleichgewichtsgefühl – was letztendlich zu einer Senkung der Sturzgefahr beiträgt (BOUXSEIN & MARCUS 1994).

Im Hinblick auf das Frakturrisiko können Übungen einen günstigen Effekt auf den Knochenumbau haben, indem die Muskelstärke gesteigert und so das Risiko von Fällen reduziert wird. Zweifellos führt ein Mangel an körperlicher Übung (z.B.: Immobilisierung oder Bettruhe) zu einer schnellen Atrophie der Muskeln und einem Verlust der Knochendichte. Jedoch kann übermäßige Übung ebenso einen erhöhten Knochenverlust verursachen (NOF 1998).

Über den Zusammenhang zwischen Bewegung und Frakturrisiko ist nur wenig bekannt. LAU *et al.* (1998) fanden ein beträchtlich gesunkenes, relatives Risiko von Hüftfrakturen bei Personen, die regelmäßig wanderten. Ebenso zeigten COOPER *et al.* (1988) in einer Parallelstudie, dass gesteigerte tägliche Aktivität ein protektiver Faktor gegen Hüftfrakturen darstellt (LAU *et al.* 1988; COOPER *et al.* 1988).

Nachdem deutlich belegt ist, dass Bewegung positive Auswirkungen auf das Skelett hat, bleibt jedoch immer noch zu klären, wie genau Art, Intensität und Dauer der gewichtsbelastenden körperlichen Aktivität aussehen sollte, um eine optimale Knochengesundheit zu erreichen (MARCUS 2001).

2.6 Therapie der Osteoporose

Das übergreifende Ziel des Patienten-Managements ist die Vermeidung osteoporosebedingter Frakturen bei Frauen, die gefährdet sind an einer Osteoporose zu erkranken oder schon eine manifeste Osteoporose aufweisen. Eine Strategie für die Verhinderung eines Knochenbruchs besteht entweder darin, den Knochenverlust zu verhindern oder aber die Knochenmasse zu erhöhen. Man unterscheidet Allgemeinmaßnahmen und spezifische Therapieverfahren.

2.6.1 Ernährungstherapie bei Osteoporose

Die Ernährung spielt bei der Therapie der Osteoporose eine maßgebliche Rolle. Durch zahlreiche Untersuchungen ist belegt, dass bestimmten Mineralstoffen, Spurenelementen und Vitaminen eine wichtige Bedeutung für den Knochenstoffwechsel zukommt.

2.6.1.1 Calcium und Vitamin D

In Mittel- und Nordeuropa besteht bei älteren Menschen häufig ein Calcium- und Vitamin-D-Defizit, welches sich durch Lebens- (geringe UV-Exposition) und Ernährungsgewohnheiten (calciumarme Kost und überreichliche Phosphatzufuhr) erklären lässt. Dieses Ungleichgewicht ist bei bestehender Osteoporose auszugleichen.

In kontrollierten Studien zeigte sich wiederholt der günstige Einfluss von Calcium oder calciumreichen Lebensmitteln auf die Knochendichte (GENNARI 2001; LOOKER *et al.* 1993; NORDIN 1997). Calcium ist das wichtigste Mineral zur Prävention und Behandlung der Osteoporose. Daher ist eine täglich ausreichende Calciumzufuhr sicherzustellen. Milch und Milchprodukte sind besonders calciumreiche Lebensmittel, wobei der Gehalt je nach Verarbeitungsverfahren erheblich schwankt. Auch in Gemüse können im Durchschnitt nicht zu vernachlässigende Calciummengen vorhanden sein, allerdings können diese vom Körper nur in geringem Maße genutzt werden.

Die empfohlene Calciumzufuhr für Erwachsene > 65 Jahre liegt laut DGE bei 1000 mg/Tag. Als ernährungstherapeutische Maßnahmen wird der täglicher Einsatz calciumreicher Nahrungsmittel und Getränke empfohlen (DGE 2000).

Vitamin D wird heutzutage kaum noch als Nahrungssubstanz angesehen. Es ist ein Prohormon, das bei jungen Menschen zu 80% und mehr über die Synthese in der Haut

bereitgestellt und nach zwei Hydroxylierungsschritten in Leber und Niere zu dem Hormon Calcitriol (1,25-Dihydroxycholecalciferol) aktiviert wird.

Bei ungenügender Sonnenexposition muss das Prohormon Cholecalciferol durch bestimmte Nahrungsmittel oder durch Vitamin-D-Präparate zugeführt werden. Zusätzlich ist im Alter die Fähigkeit zur Vitamin-D-Bildung in der Haut im Vergleich zu der junger Erwachsener deutlich herabgesetzt (BURCKHARDT & LAMY 1998).

Die empfohlene Vitamin-D-Zufuhr für Erwachsene > 65 Jahre liegt laut der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“ bei 10 µg/Tag. Nur wenige Lebensmittel enthalten Vitamin D in nennenswerter Menge: Lebertran, Fettfische (z.B. Makrele, Hering), Leber, Margarine (angereichert mit Vitamin D) und Eigelb. Zur Erzielung einer optimalen Vitamin D-Wirkung bei älteren Personen (> 70 Jahre) ist eventuell eine Zufuhr von 15-20 µg/täglich notwendig, diese Vermutung ist laut „DGE“ jedoch nicht ausreichend belegt (DGE 2000).

Für die Prävention und Behandlung der Osteoporose sind Calcium und Vitamin D nützliche Therapien. Calcium- und Vitamin D-Substitutionen scheinen nach der dritten Dekade und im hohen Alter wichtig zu sein. Obgleich die Calcium- /Vitamin D-Substitution nicht als separate Therapie zu betrachten ist, um dem frühen postmenopausalen Knochenverlust entgegenzuwirken, nimmt sie dennoch eine wichtige Rolle in der späten Menopause und bei Personen im vorgerückten Alter zur präventiven Knochengesundheit ein (MORGAN 2001).

Die Resultate von randomisierten Studien zeigten, dass diätetische Ergänzungen mit Calcium und Vitamin D bei älteren Personen eine Zunahme der Knochenmasse und eine Abnahme an Frakturen ergaben. Zum Beispiel berichteten DAWSON-HUGHES und Kollegen (1997) von einer Studie mit gesunden Männern und Frauen (>65 Jahre), die aufgrund der Supplementierung von 500 mg/Tag Calcium und 700 IE¹⁶/Tag Vitamin D eine erhöhte Knochenmineraldichte an allen skelettartigen Stellen aufwiesen (DAWSON-HUGHES *et al.* 1997).

¹⁶ 1 IE = 0,025 µg; 1 µg = 40 IE (DGE 2000)

Zur generellen Primärprophylaxe kann die Supplementierung von Calcium derzeit nicht empfohlen werden, da keine Studien vorliegen, die eine Effektivität belegen würden. Bei postmenopausalen Frauen, bei denen eine tägliche Calciumaufnahme von 1500 mg durch die Ernährung nicht gewährleistet ist, wird eine tägliche Supplementierung nach Bedarf (bis zu 1000 mg Calcium) jedoch empfohlen.

Bei institutionalisierten und/oder in ihrer Mobilität eingeschränkten Frauen über 65 Jahre wird die Supplementierung mit 1200 mg Calcium/täglich und 400 IE Vitamin D/täglich empfohlen.

Zur Behandlung postmenopausaler Frauen mit einer manifesten postmenopausalen Osteoporose (t-Wert < -2,5 SD) wird zu einer individuellen Pharmakotherapie die tägliche Zufuhr von 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE Vitamin D empfohlen (ABENDROTH 1998; SCHEIDT-NAVE *et al.* 2003)

Die Verabreichung von aktiven Vitamin-D-Metaboliten wie Calcitriol (=1,25-Dihydroxycholecalciferol) oder Alfacalcidol (=1- α -Hydroxycholecalciferol) führt im Blut und in der Gewebsflüssigkeit zu einer höheren Konzentration der aktiven Hormonform, da die interne Stoffwechsel- und Enzymregulation der 1- α -Hydroxylase umgangen wird. Zusätzlich haben aktive Vitamin-D-Metabolite eine kurze Halbwertszeit und sind gut steuerbar.

Alfacalcidol und Calcitriol verhindern in Kombination mit Calcium den schnellen postmenopausalen Knochenverlust durch Modulation der calciumregulierenden Hormone und Hemmung von knochenresorbierenden Zytokinen. Calcitriol und das "Prodrug" Alfacalcidol supprimieren indirekt PTH durch die erhöhte Calciumabsorption und hemmen direkt die Proliferation der Nebenschilddrüse (AKESSON *et al.* 1997; BURCKHARDT & LAMY 1998).

Die Behandlung mit Alfacalcidol und Calcitriol kann zur Hyperkalziurie und selten auch zur Hyperkalziämie führen. Klinische Probleme waren jedoch nicht zu beobachten; eine gesteigerte Inzidenz von Nierensteinen trat nicht auf (MEUNIER *et al.* 1999). Dennoch sollte die Aufnahme von Calcium auf 500 mg/Tag begrenzt sein; bei ausgewogener Ernährung ist auf die Calciumsubstitution sogar zu verzichten. Regelmäßige Kontrollen von Serumcalcium- und Urincalciumausscheidung sind bei einer Therapie mit Vitamin D-Metaboliten obligat.

Allerdings stellt das Vorliegen von Nierensteinen eine relative Kontraindikation dar (DEUBER 1996).

Das größte Problem beim Einsatz der Vitamin D-Metabolite sind die hohen Kosten und eine fehlende signifikante Überlegenheit gegenüber der preiswerteren Basistherapie mit Vitamin D₃. Nach übereinstimmender Auffassung im deutschen Sprachraum ist die Basistherapie mit 500-1000 mg Calcium und 400-800 IE Vitamin D als ausreichend anzusehen (LEHMANN & ALLOLIO 1998).

2.6.1.2 Natriumchlorid

Die wesentliche Zufuhr von Natriumchlorid erfolgt in Form von Speisesalz. Eine tägliche Zufuhr von 6 g Speisesalz (= 2,4 g Natrium) ist ausreichend (DGE 2000).

Eine zu salzreiche Kost führt zur Steigerung der renalen Calciumausscheidung; dies ist besonders bei postmenopausalen Frauen zu beachten. Durch einen hohen Speisesalzkonsum kann es bei diesen Frauen zu erhöhten Knochenabbauprozessen kommen und damit zu einer Verminderung der Knochendichte beitragen. Nach COHEN und ROE (2000) wird eine tägliche Zufuhr von 9 g Speisesalz jedoch gut toleriert und ist kein relevanter Risikofaktor für die Osteoporose (COHEN & ROE 2000).

Nach ANTONIOS und MAC GREGOR (1996) ist zu berücksichtigen, dass eine Reduktion von 10 auf 5 g Speisesalz täglich einen positiven Effekt auf die Knochendichte haben könnte und somit die Entwicklung der Osteoporose positiv beeinflussen kann (ANTONIOS & MAC GREGOR 1996).

Von Seiten der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“ gibt es diesbezüglich keine Empfehlungen. Ein eventueller Calciumverlust sollte jedoch mit einer erhöhten Calciumzufuhr kompensiert werden, dabei ist zu beachten, dass die prophylaktische Maßnahme nicht durch eine zu hohe Speisesalzzufuhr in ihrer Wirksamkeit beeinträchtigt wird (DGE 2000).

2.6.1.3 Weitere Nährstoffe mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Die Bioverfügbarkeit von Calcium kann sowohl von fördernden Faktoren, wie z.B. Vitamin D oder Laktose (CAMARA-MARTOS & AMARO-LOPEZ 2002) aber auch von hemmenden Faktoren (u.a. Phytat, Oxalat) (WEAVER & HEANEY 1998) beeinflusst werden.

Die in der Literatur beschriebenen negativen Effekte von Phosphor auf die Entwicklung einer Osteoporose beruhen auf der Annahme, dass Phosphor im Magen-Darmtrakt freies, zur Verfügung stehendes Calcium bindet und so dessen Aufnahme durch Bildung von schwer löslichen Calciumtriphosphat verhindert (KNOCHEL 1998).

Die empfohlene tägliche Zufuhr von Phosphor beträgt laut DGE 700 mg. Bei einer Zufuhr von 1,5 bis 2,5 g Phosphor kommt es zu einem Calciumabfall und einem Anstieg von Parathormon im Blutserum. Eine Verschlechterung der Calciumbilanz und eine damit einhergehende Erhöhung von Knochenabbauprozessen tritt jedoch nicht ein, sodass die Notwendigkeit zur Einhaltung eines bestimmten Ca:P-Verhältnisses nicht gegeben ist (DGE 2000).

Als weitere Resorptionshemmer werden in der Literatur: Oxalsäure (Rhabarber, Schokolade, Kakao, Spinat), Phytinsäure (Getreideprodukte, v.a. Kleie) und Gerbsäure (Schwarztee, Kaffee) beschrieben, hier gilt zu beachten, dass calciumreiche Nahrungsmittel nicht in Kombination mit oben genannten Nährstoffen aufgenommen werden (WEAVER & HEANEY 1998).

2.6.2 Sport und Bewegungstherapie bei der Osteoporose

Die physikalische Therapie ist in präventiver, kurativer als auch rehabilitativer Hinsicht bei der Behandlung der manifesten Osteoporose als ausgesprochen wichtig einzustufen.

Hierbei sind verschiedene Zielparameter zu unterscheiden:

1. Die physikalische Therapie zur Unterstützung der Sturzprophylaxe und eine Erhöhung des biologisch-physiologischen Frakturschutzes haben einen besonders hohen Stellenwert.
2. Die befundbezogene, differenzierte Schmerzlinderung sowie die Erhöhung der Knochendichte und die Strukturverbesserung der vorhandenen Knochenqualität soll in Verbindung mit der Pharmakotherapie erreicht werden (MARCUS 2001).

In den letztgenannten Zielparametern wird deutlich, dass die medikamentöse und physikalische Therapie sich zu einem integrierten Behandlungskonzept ergänzen, während sie als Einzelkomponenten als unzureichend angesehen werden (SCHEIDT-NAVE *et al.* 2003).

2.6.2.1 Krankengymnastik

Zu den Zielen der Krankengymnastik gehören die Schmerzlinderung und –beseitigung sowie die Therapie und Prophylaxe von Muskelkontrakturen, Haltungs- und Gehschulung, eine Verbesserung der Beweglichkeit und die Sturzprophylaxe.

Hierbei stehen verschiedene Behandlungen zur Auswahl. Es kann sowohl zwischen einer Gruppen- oder Einzeltherapie, passiven oder aktiven Übungen als auch zwischen verschiedenen Methoden ausgewählt werden. Gängige Methoden sind z.B. die Bewegungstechniken nach Klein-Vogelbach, die Muskelaktivierungstechnik PNF (propriozeptive neuromuskuläre Förderungstechnik) oder auch Brunkow'sche-Stemmübungen. Insbesondere sind hierbei Gleichgewichtsschulungen, eine Tonisation entspannter Muskelpartien, sowie die Kräftigung von hypotonen Muskelpartien von eminenter Wichtigkeit (UHLEMANN 1998).

2.6.2.2 Rehabilitationssport

Für den dauerhaften Erfolg einer Therapie kann eine stationäre oder ambulante Rehabilitation in spezialisierten Einrichtungen sinnvoll sein. Die Therapie muss jedoch über die Rehabilitationsdauer hinaus fortbestehen und sollte in Form einer krankengymnastischen und

sportrehabilitativen Betreuung mit einem auf die Belastbarkeit des Patienten abgestimmten Programm fortgesetzt werden.

Ziele des Rehabilitationssportes sind die Schmerzreduktion, Entlastung und Stützung des Skeletts, Steigerung der körperlichen Leistungsfähigkeit, Verbesserung der Kraft von Hüft- und Beinmuskulatur sowie das Anbahnen und Trainieren anatomisch-funktioneller und koordinativer Prozesse.

Zum Erreichen der obengenannten Ziele dienen Maßnahmen wie z.B.: medizinische Trainingstherapie, Heimergometertraining, Radfahren, Walking, funktionelle Gymnastikübung und Wassergymnastik (MALMROS *et al.* 1998).

2.6.3 Medikamentöse Therapie

Die NOF hat Leitlinien für die Verhinderung und Behandlung der Osteoporose entwickelt und schlägt vor, dass eine Arzneimitteltherapie bei den folgenden Patienten angezeigt ist:

- ◆ postmenopausale Frauen, mit vertebraler Fraktur oder Hüftbruch oder
- ◆ Frauen mit einem t-Wert unter -2 SD, wenn keine weiteren Risikofaktoren vorhanden sind oder
- ◆ Frauen mit einem t-Wert unter -1.5 SD, wenn weitere Risikofaktoren gegenwärtig sind (NOF 1998).

Die Basistherapie und die spezielle medikamentöse Therapie werden als zwei gleich wichtige Grundprinzipien in der Osteoporosebehandlung betrachtet. Auf eine Mithilfe von Seiten des Patienten ist besonders zu achten, da der medikamentöse Therapieeffekt nur dann eine bleibende Wirkung hat, wenn gleichzeitig die körperliche Fitness und der systematische Muskelaufbau aufrechterhalten werden. Der von der Therapie erwartete Schutz vor einem erhöhten Risiko der Knochenbrüchigkeit wird nur bei konsequenter Nutzung aller genannten Therapieprinzipien erreicht.

Die pharmakologischen Mittel, welche für die Osteoporoseprävention und Behandlung derzeit in Deutschland zur Verfügung stehen, sind (in alphabetischer Reihenfolge): Bisphosphonate, Calcitonin vom Lachs, Natriumfluorid und Natrium-Monofluorophosphat, Östrogene und Östrogen-Gestagen-Kombinationen, Raloxifen als Vertreter der Selektiven Östrogen Rezeptor Modulatoren (SERMs) und Vitamin D-Metabolite (1- α -Hydroxy-Vitamin D₃ =Alfacalcidol).

Die Basistherapie der Osteoporose stellen Calcium- und Vitamin D₃-Supplemente dar; zusätzlich sind sie als wichtige Zusatztherapie zur antiresorptiven Behandlungen der Osteoporose zugelassen (MORGAN 2001).

Die Supplementierung von Calcium und Vitamin D ist im Kapitel 2.6.1.1 *Calcium und Vitamin D* ausführlich beschrieben worden, daher wird an dieser Stelle auf eine weitere Ausführung verzichtet.

Die spezielle Therapie greift entweder in die Resorptions- oder Formationsphase des Knochens ein. In *Abbildung 2.13 Einsatzmöglichkeiten osteoporotisch wirksamer Medikamente* sind die knochenwirksamen Medikamente in einem Schema der Knochenumbaudynamik nach Ziegler (1995) zugeordnet. In der Phase mit vermehrtem Knochenabbau („*high turnover*“) werden antiresorptive Medikamente, in der Phase mit vermindertem Knochenumbau („*low turnover*“) knochenanbauende Pharmaka gegeben (SCHULZ 2000).

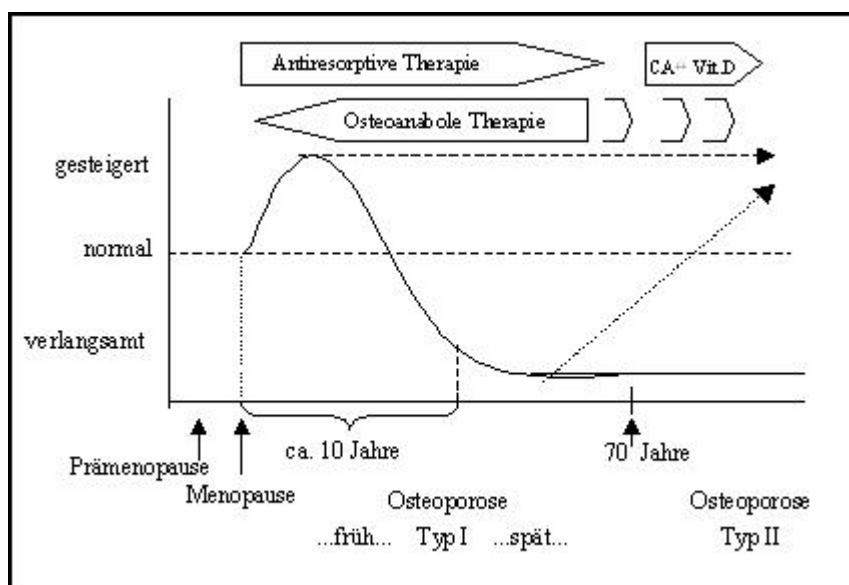


Abb. 2.13 Einsatzmöglichkeiten osteoporotisch wirksamer Medikamente¹⁷

¹⁷ Adaptiert nach Ziegler (1995) in SCHULZ 2000

Es erfolgt eine Einteilung in Osteoklasten-hemmende bzw. Osteoblasten-stimulierende Medikamente. Folgende Tabelle gibt diese Einteilung wieder.

Tab. 2.8 Medikamente zur Osteoporosetherapie¹⁸

Osteoklasten-Hemmung	Osteoblasten-Stimulation
<u>Antiresorptive Medikamente</u>	<u>Stimulation der Knochenneubildung</u>
Calcium	Fluoride (NaF, MFP)
Östrogen (+ Progesteron)	Anabole Steroide
Calcitonin	Parathormon
Bisphosphonate	Wachstumshormone
Vitamin-D-Metabolite	Lokale Wachstumsfaktoren

Nach den DVO-Leitlinien (2003) werden die genannten Pharmaka in folgende Klassifikation eingeteilt (SCHEIDT-NAVE 2003):

- ◆ A-Klassifikation: Bisphosphonate, Raloxifen
- ◆ B-Klassifikation: Fluoride, Calcitonin
- ◆ C-Klassifikation: HRT, Calcium/Vitamin D und Vitamin D-Metabolite

2.6.3.1 Bisphosphonate

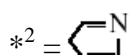
Im Folgenden sind die Bisphosphonate ausführlich beschrieben, da sie in der vorliegenden Untersuchung eingesetzt wurden. Die Bisphosphonate, ebenso als Diphosphonate bekannt, sind durch zwei Kohlenstoff-Phosphat-Bindungen gekennzeichnet. Die beiden Bisphosphonate (Pi-C-Pi) teilen sich das gleiche Kohlenstoffatom. Daher sind sie analog zum Pyrophosphat (Pi-O-Pi) und teilen einige Eigenschaften. Sie hemmen die osteoklastenvermittelte Knochenresorption, sind jedoch im Gegensatz zum Pyrophosphat gegen die enzymatische Hydrolyse beständig.

¹⁸ Adaptiert nach SCHULZ 2000

Die pharmakologische Aktivität der Bisphosphonate im Knochen ist auf ihre starke chemische Affinität zu den Hydroxylapatiten zurückzuführen. Der Ersatz von den unterschiedlichen Seitenketten für Wasserstoff an den Standorten R₁ und R₂ ändert das in-vitro Profil bzgl. der Wirkkraft und der Nebenwirkung des Arzneimittels (BARTL 2002).

Tab. 2.9 Einteilung der klinisch zur Verfügung stehenden Bisphosphonate¹⁹

Substanz	Handelsname	R1	R2	Antiresorptive Potenz
Etidronat	Didronel [®]	-OH	-CH ₃	1 x
Clodronat	Ostac [®]	-CL	-CL	10 x
Pamidronat	Aredia [®]	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	100 x
Alendronat	Fosamax [®]	-OH	-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NH ₂	1000 x
Risedronat	Actonel [®]	-OH	-CH ₂ - * ¹	5000 x
Ibandronat	Bondronat [®]	-OH	-CH ₂ -NH ₂ -CH ₃ C ₅ H ₁₁	10000 x
Zoledronat	Zometa [®]	-OH	CH ₂ -N-* ²	20000x



Alkylseitenketten (z.B. Etidronate[®]) kennzeichnen die erste Generation von Bisphosphonaten. Die zweite Generation der Bisphosphonate enthält Aminobisphosphonate mit einer Amino-terminal-Gruppe (z.B. Alendronate[®] und Pamidronate[®]). Die dritte Generation der Bisphosphonate weisen zyklische Seitenketten auf (z.B. Risedronat[®]). Bei den Aminobisphosphonaten gab es in einigen Fällen Unverträglichkeiten im Magen-Darm-Trakt. Bei dem Pyridinyl-Bisphosphonat Risedronat konnte die Wirksamkeit durch Einbinden des Stickstoffatoms in eine chemische Ringstruktur weiter verbessert werden. Gleichzeitig ist die Verträglichkeit in dieser dritten Bisphosphonat-Generation deutlich gesteigert - vermutet wird, dass durch das Fehlen einer freien Aminogruppe weniger Reaktionen mit der Oberfläche des Magen-Darm-Traktes auftreten.

¹⁹ Modifiziert nach BARTL 2002

Die antiresorptiven Eigenschaften von Bisphosphonaten erhöhen sich ungefähr um das zehnfache zwischen den verschiedenen Arzneimittelgenerationen. Die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate beruht vor allem auf einer vorzugsweisen Bindung an Stellen mit aktiver Knochenresorption und der verringerten Kinetik des Knochenumsatzes.

Bisphosphonate besitzen eine ausgeprägte Affinität zu dem Hydroxylapatit, werden so am Knochen angereichert und wirken sekundär auf die Osteoklasten. Während des Resorptionsprozesses säuern die Osteoklasten ihre Kontaktfläche zum Knochen an. Auf diese Weise wird das Bisphosphonat von der Knochenoberfläche in den Resorptionsraum freigesetzt und greift in die Bildung des Bürstensaums der Osteoklasten ein. Die Rekrutierung, die Differenzierung, die Adhäsion und die Funktion von Osteoklasten werden gehemmt, der Knochenumsatz wird reduziert. Das Bisphosphonat wird in die Knochenmatrix eingelagert und ist dort nicht länger pharmakologisch aktiv (RODAN & FLEISCH 1996).

Daraus resultiert mit der Zeit eine Zunahme der Knochenmasse. Da Bisphosphonate, als pharmakologische Gruppe, schlecht aufgenommen werden, sind sie auf nüchternen Magen einzunehmen. Für die postmenopausale Osteoporosetherapie wurden weitgehend die Bisphosphonate Etidronat, Alendronat und Risedronat getestet. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen gastrointestinale Irritationen wie Übelkeit und Diarrhoe. Unter Alendronat sind Ösophagusulcera mit lebensbedrohlichen Komplikationen nachgewiesen worden. Bei korrekter Einnahme wird dies weitgehend verhindert. Hohe kontinuierliche Dosen von Etidronat können zu einer geminderten Mineralisierung des Knochens führen, folglich werden Intervall-Dosen empfohlen. Alendronat, Etidronat, Pamidronat, Risedronat und Tiludronat haben die FDA-Anerkennung für *Morbus Paget*. Alendronat und Risedronat sind als Indikation sowohl für die Prävention als auch für die Behandlung der Osteoporose zugelassen (BARTL 2002).

Seit Anfang des Jahres 2003 stehen mit Risedronat, einmal wöchentlich 35 mg bzw. mit Alendronat 70 mg, neue Medikamente zur Therapie der Osteoporose zur Verfügung. Die Behandlung der Osteoporose mit einmal wöchentlich 35 mg Risedronat bzw. 70 mg Alendronat ist ebenso effektiv wie die Therapie mit täglich 5 mg bzw. 10 mg des gleichen Wirkstoffes über eine Woche. Entscheidender Pluspunkt des neuen Therapieregimes: die einmal wöchentliche Einnahme wird von den Patienten deutlich besser akzeptiert, die Compliance ist damit weitaus höher als unter einer konventionellen Therapie. Die Effektivität

des einmal wöchentlichen Therapieregimes ist dabei ebenso hoch wie die der klassischen Therapieschemata (BROWN *et al.* 2002; GREENSPAN *et al.* 2002).

2.6.3.2 Calcitonin

Durch Bindung an spezifische Oberflächenrezeptoren hemmt Calcitonin die Osteoklasten und bewirkt so eine geringe Zunahme in der Knochenmasse der Wirbelsäule. Gleichzeitig verringert es mäßig den Knochenumsatz bei Frauen mit Osteoporose. Calcitonin reduziert somit das Risiko einer vertebrealen Fraktur bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose, allerdings konnte kein bedeutender Effekt auf nicht-vertebrale Brüche beobachtet werden. Die eigentliche Domäne des Calcitonins wird heute im schnellen Ansprechen des Knochenschmerzes bei Wirbelkörperfrakturen gesehen (SILVERMANN 2001).

Calcitonin wird täglich subkutan (50-100 IE) oder intranasal (200 IE) verabreicht. Mittlerweile verdrängen aufgrund der einfachen Anwendung und besseren Datenlage bzgl. des Frakturrisikos die Bisphosphonate die Anwendung des Calcitonins (BARTL 2001_b).

2.6.3.3 Fluorid

Die Therapie mit Fluorid in der Osteoporosetherapie wird seit Anfang der 60er Jahre eingesetzt. Die Fluoridtherapie wird seit ihrem ersten Tag kontrovers diskutiert. Zwar ist unbestritten, dass bei der Fluorid-Intoxikation eine sehr starke Knochenneubildung stattfindet, jedoch ist dieser Knochen ausgesprochen spröde und brüchig (HAGUENAUER *et al.* 2000).

Der Fluoridtherapie werden grundsätzlich zwei zum Teil gegenläufige Effekte auf den Knochen zugesprochen: Zum einen stimuliert Fluorid die Osteoblastenproliferation und die Matrixsynthese (TRAUTNER 1989); zum anderen verursacht Fluorid Mineralisationsdefekte im Sinne einer unregelmäßigen und verzögerten Mineralisation und Veränderung der Kristallstruktur. Dieser Mechanismus erklärt, warum der Knochen gleichzeitig mineralhaltiger und dennoch für mechanische Belastungen inkompetenter wird. Zusätzlich hängt die Menge eingebauten Fluorids und damit die Toxizität vom Calcium-Angebot ab; bei Calcium-Mangel wird mehr Fluorid eingebaut. Jede therapeutische Anwendung von Fluorid ist also ein Balanceakt zwischen ausreichender Osteoblastenstimulation einerseits und möglichst geringem Einbau von Fluorid in die Knochenmatrix andererseits (FRANZL *et al.* 1994).

Die Empfehlungen für Monofluorophosphat liegen bei einer Tagesdosis von 114 bis 152 mg, dies entspricht 15 bis 20 mg Fluor. Für Natriumfluorid liegt die empfohlenen Tagesdosis bei 40 bis 60 mg (entspricht 18 bis 27 mg Fluor). Es ist darauf zu achten, dass die Einnahme getrennt von Calcium und Milchprodukten erfolgt. Der durch Fluor induzierte Knochen zeigt häufig eine nicht-lamelläre Strukturierung und deutlich verminderte Mineralisation. Aufgrund dessen ist die zusätzliche Gabe von Calcium und Vitamin D₃ im Sinne der Basistherapie besonders bei Natriumfluorid und Monofluorophosphat zu empfehlen (ABENDROTH 1998).

2.6.3.4 Hormonsubstitutionstherapie (HRT)

Klinische Versuche mit Östrogen gehen bis in die siebziger Jahren zurück. In kontrollierten klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine langfristige Östrogentherapie sich positiv auf die Bewahrung der Knochenmasse auswirkt und ein positiver Effekt auf vertebrale Frakturen besteht (CAULEY *et al.* 1995; LINDSAY *et al.* 1980)

Der mit den Wechseljahren in Verbindung stehende Knochenverlust ist in den ersten 3-6 Jahren nach den Wechseljahren am größten und nimmt dann stufenweise die Ausprägung des pre-menopausalen Knochenverlustes an (RIGGS & MELTON 1992).

Basierend auf einer Auswertung von Beobachtungsstudien wird geschätzt, dass eine Hormon-Ersatz-Therapie innerhalb der ersten 5 Jahre des Klimakteriums die Gefahr der vertebrealen Frakturen um 50 bis 80% verringert, und das Frakturrisiko der Hüfte, des Handgelenkes und anderer Brüche um 25%. Sobald die HRT gestoppt wird, verschwindet der positive Effekt und nach 5 Jahren Unterbrechung ist jeglicher schützende Effekt verloren gegangen (NOF 1998).

Aufgrund der Nebenwirkungen und der möglicherweise erhöhten Gefahr von Brust- oder Endometrialkrebs ist die Compliance für eine HRT-Behandlung gewöhnlich schlecht. Bei einer angemessenen Calcium- und Vitamin D-Zufuhr sowie ausreichender Bewegung trat in Verbindung mit Östrogen-Behandlungen eine Zunahme der Knochendichte auf. Der Nutzen und die Gefahren von HRT müssen von Fall zu Fall festgesetzt werden (GALLAGHER 2001).

Östrogene können alleine oder in Kombination mit Gestagenen gegeben werden. Die HRT ist immer in Zusammenarbeit mit dem Gynäkologen und nach Ausschluss von Risikofaktoren oder Kontraindikationen durchzuführen. Die HRT kann sequenziell oder kontinuierlich erfolgen, z.B.:

Östrogen: Estradiol: (oral) 2 mg / (transdermal) 50 µg

Gestagen: Medroxyprogesteronacetat: (oral) 2,5–5 mg kontinuierlich oder 5–10 mg sequenziell (BARTL 2001_b)

2.6.3.5 Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERMs)

Selektive Östrogen-Empfänger-Modulatoren (SERMs) sind Arzneimittel, die eine kombinierte Tätigkeit von Agonist/Antagonist auf Östrogenrezeptoren in den unterschiedlichen Geweben aufweisen. In klinischen Versuchen mit SERMs konnten Knochenverluste verhindert und der Serumcholesterinspiegel gesenkt werden, ohne dass das Endometrium angeregt wurde und daher nicht die Gefahr des endometrialen Karzinoms erhöhte. Raloxifen ist ein Benzothiophen-SERM, welcher Östrogen-Agonist-Effekte auf den Knochen und Östrogen-Antagonist-Effekte auf Brust und Endometrium besitzt. Raloxifen wird sowohl zur Prävention als auch zur Behandlung der Osteoporose eingesetzt (ETTINGER *et al.* 1999). Jedoch konnten durch Raloxifen vasomotorische menopausale Symptome nicht vermindert werden, zusätzlich kam es zu einem erhöhten Auftreten von Hitzewallungen (DELMAS *et al.* 1997).

2.6.3.6 Parathormon

Die postmenopausale Osteoporose wird derzeit vorwiegend mit antiresorptiv wirksamen Medikamenten behandelt. Obwohl von nachgewiesenem Nutzen, ist mit dieser Behandlung lediglich eine Absenkung der Neufrakturnrate um ca. 30-50% möglich. Großes Interesse besteht daher an der Entwicklung von osteoanabol wirkenden Substanzen. Hierfür sind inzwischen Parathormon (PTH) und PTH-Analoga getestet worden. Das Parathormon ist ein körpereigener Botenstoff, der in den Nebenschilddrüsen gebildet wird und sowohl den Calciumstoffwechsel als auch die Aktivität der Osteoblasten reguliert.

Im Gegensatz zu den oben erwähnten Wirksubstanzen, die die Osteoklastenaktivität hemmen, führt Parathormon über eine Stimulation der Osteoblasten zu einer Zunahme der Knochenmasse. Bei der zur Osteoporosetherapie eingesetzten Parathormon handelt es sich um PTH (1-34), ein gentechnologisch hergestelltes, 34 Aminosäuren langes Fragment des physiologischen Parathormons. Die resorptionsfördernde Wirkung kommt nur nach intermittierender Gabe des Hormons zustande, als Dauerstimulus ist Parathormon osteolytisch wirksam. Das synthetische Parathormon wird nicht dauerhaft, sondern "pulsatil" (einmal pro Tag) gegeben, weil es nur so seine positiven Effekte auf den Aufbau neuer Knochensubstanz

ausüben kann. In Untersuchungen zeigte sich, dass die Knochenmasse rasch zunimmt und die natürliche Knochenstruktur wiederhergestellt wird (MAZZANTINI 2002).

Eine randomisierte Multizenterstudie zeigt, dass tägliche Injektionen von Parathormon das Risiko von Wirbelkörperfrakturen deutlich senkten und die Knochendichte der Wirbelsäule bei postmenopausalen Frauen mehr steigerten als andere Medikamente, die gewöhnlich für diese Indikation eingesetzt werden. Eine Gabe von 40 µg Parathormon war der 20 µg-Dosis bezüglich Verminderung der Frakturhäufigkeit nicht überlegen, allerdings mit mehr Nebenwirkungen verbunden (NEER *et al.* 2001).

3 Fragestellung

Bei der Behandlung der Osteoporose steht die Erhaltung bzw. die Verbesserung der Knochendichte und das damit verbundene reduzierte Frakturrisiko im Vordergrund. In Kapitel 2 *Krankheitsbild und Therapien* sind verschiedene Einfluss- und Risikofaktoren auf die Knochendichte beschrieben worden.

Die in der Medizin zur Verfügung stehenden Medikamente zur Osteoporosetherapie werden vielfach diskutiert. Die Bisphosphonate gehören zu den häufig eingesetzten Medikamenten in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose. In dieser Arbeit wurde untersucht, in wie weit die Bisphosphonattherapie und eine zusätzliche Calcium- und Vitamin D₃-Supplementierung der alleinigen Therapie mit Calcium- und Vitamin D₃ überlegen war. Die medikamentöse Behandlung der untersuchten Patientinnen erfolgte mit 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D₃ plus 5 mg Bisphosphonat oder mit 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D₃.

Die Dokumentation spezifischer Laborparameter diene der besseren Interpretierbarkeit des Therapieerfolges. Darüberhinaus sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- Sind zwischen den Patientinnen Unterschiede in Bezug auf die Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Urin zu finden?
- Gibt es Unterschiede in Bezug auf den Osteocalcin-Spiegel im Blut?
- Sind Unterschiede in Bezug auf den Parathormon-Spiegel im Blut aufzuzeigen?
- Sind Unterschiede in Bezug auf die knochenspezifische alkalische Phosphatase vorhanden?
- Bestehen Unterschiede in Bezug auf den alkalische Phosphatase-Spiegel im Blut?
- In wie weit verändert sich der Vitamin D-Spiegel im Verlauf der Therapie?
- Folgt auf einen Anstieg des Vitamin D-Spiegels im Blut eine Verringerung des PTH-Spiegels im Blut?

Eine weitere wichtige Einflussgröße in der Osteoporosetherapie ist die Ernährung. Auch hier stehen immer wieder unterschiedliche Nährstoffe zur Diskussion. In der vorliegenden Arbeit wurde das Ernährungsverhalten in Bezug auf die Protein- bzw. die prozentuale tierische Protein-Aufnahme untersucht und ein eventueller Einfluss auf die Knochendichte überprüft. Die Erfassung der Nahrungszufuhr erfolgte anhand eines von den Patientinnen selbständig geführten 3-Tage-Verzehrprotokolls, mit dem Ziel das Ernährungsverhalten der Patientinnen zu dokumentieren und eventuelle Unterschiede aufzuzeigen.

Die Dokumentation der Calcium- und Vitamin D-Aufnahme mit der Nahrung diente dazu, Rückschlüsse auf ein eventuelles Defizit in der Nahrungsaufnahme und eine damit einhergehende Begünstigung der Osteoporoseentwicklung aufzuzeigen.

Viele Autoren sind sich einig, dass die körperliche Aktivität in Form von Rehabilitationssport bzw. Krankengymnastik maßgeblich zur positiven Entwicklung der Knochendichte beiträgt. Mit Hilfe eines Fragebogens, der in Form eines Interviews abgefragt wurde, ist die körperliche Aktivität der einzelnen Patientinnen beschrieben worden. Die Auswertung des Fragebogens diente dazu, eventuelle Unterschiede zwischen den Patientinnen darzustellen und aufzuzeigen, ob und in wie weit sich diese Unterschiede auf den Therapieerfolg auswirken.

Viele Osteoporosepatientinnen sind nicht in der Lage die anfallenden Arbeiten im Alltag selber zu bewerkstelligen und vielfach auf Unterstützung angewiesen. Daher diente der Fragebogen ferner als Instrument zur Beschreibung des Alltags der Patientinnen.

4 Material und Methoden

4.1 Studiendesign

Die im Folgenden beschriebene Untersuchung wurde in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Universitätsklinikums Gießen durchgeführt. Bei den Teilnehmerinnen handelte es sich um ambulante Patientinnen der Klinik.

Alle Patientinnen, die an der Untersuchung teilnahmen, waren postmenopausale Frauen mit einer manifesten Osteoporose (t -Wert $\leq -2,5$ Standardabweichung), welche mittels Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry; DXA) vor ≥ 12 Monaten diagnostiziert worden war. Im Rahmen einer Verlaufskontrolle (nach 12-15 Monaten) stellten sich die Patientinnen erneut vor, um eine Kontroll-Knochendichtemessung durchzuführen. Unter Berücksichtigung der Ein- bzw. Ausschlusskriterien wurden die Patientinnen im Falle einer gesicherten Therapie über 12 bis 15 Monate entweder mit Calcium und Vitamin D₃ oder mit Calcium und Vitamin D₃ plus Bisphosphonat, um ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Untersuchung und zur Verwendung ihrer Daten gebeten. Anschließend erfolgte die Aufnahme der Patientin in die Untersuchung und die Vergabe einer Patientennummer (fortlaufend 01, 02 etc.). Eine Identifikationsliste mit Vor- und Zunamen, Initialen, Geburtsdatum und Patientennummer ermöglichte eine hundertprozentige Zuordnung der Patientinnen.

Folgende Daten wurden erfasst:

- ◆ Name und Geburtsdatum der Patientin
- ◆ die Erstellung eines Patientenprofils durch Erhebung der Anamnese und körperlichen Untersuchung, dabei sind folgende Parameter berücksichtigt worden:
 - Alter, Gewicht und Größe der Patientin
 - Body-Mass-Index (BMI)
 - Begleiterkrankungen unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien
 - Beginn des Klimakteriums
 - Behandlungsdauer
- ◆ Dokumentation von zusätzlich eingenommenen Medikamenten unter Berücksichtigung der Ausschlusskriterien

- ◆ Verlaufsknochendichtemessung mittels DXA-Verfahren
- ◆ Routine-Laboruntersuchung (Klinische Chemie)
- ◆ Spezielle Laboruntersuchungen (PTH, Osteocalcin, knochenspezifische alkalische Phosphatase, alkalische Phosphatase, 25-(OH)-Vitamin-D₃- und Calcium-Spiegel)
- ◆ Bestimmung von Desoxypyridinolin im Urin
- ◆ Durchführung des Interviews
- ◆ Ausgabe des 3-Tage-Verzehrprotokolls (mit der Bitte das Protokoll an den Tagen Sonntag, Montag und Dienstag zu führen und innerhalb von 2 Wochen zurückzusenden)

Primärer Endpunkt der Untersuchung war die Verbesserung der Kontroll-Knochendichtemessung um 0,200 Standardabweichungen (t-Wert) im Bereich der Lendenwirbelkörper L₂-L₄ verglichen zur 1. Knochendichtemessung vor 12-15 Monaten. Der Schenkelhals „NECK“ war nur als sekundärer Beobachtungsparameter anzusehen.

4.1.1 Einschlusskriterien

Für die Auswertung wurden nur von den Patientinnen Daten herangezogen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- ◆ Patientinnen der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Universitätsklinikums Gießen
- ◆ postmenopausale Frauen²⁰ im Alter von 60 bis 80 Jahren
- ◆ Patientinnen mit klinisch gesichertem Osteoporose-Befund²¹ (hier: ein t-Wert der Wirbel L₁ bis L₄ ≤ -2,5 SD)

²⁰ Als Menopause wird der Zeitraum der letzten Menstruation, als Postmenopause der Zeitraum 7 Jahre nach der Menopause bezeichnet (PSCHYREMBEL 1993)

²¹ Bei den Patientinnen musste eine Osteoporose gemäß den Kriterien der WHO klinisch gesichert sein. Eine Osteoporose liegt vor, wenn der Knochenmineralgehalt um mehr als -2,5 SD vom Mittelwert des jugendlichen Optimums („*peak bone mass*“) abweicht (CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE 1993)

- ◆ gesicherte Therapie über 12 bis 15 Monate mit einem Calcium-/Vitamin D₃-Kombinationspräparat bzw. einem Calcium-/Vitamin D₃-Kombinationspräparat plus 5 mg Bisphosphonat, die Einnahme erfolgte täglich

4.1.2 Ausschlusskriterien

Konnten folgende Kriterien nicht ausgeschlossen werden, so wurden die Daten der Patientin nicht in die Auswertung einbezogen:

- ◆ Dauermedikation von Kortison über 6 Monate
- ◆ Begleiterkrankungen, die einen Einfluss auf die Entwicklung der Osteoporose haben (z.B.: Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Hyperparathyreodismus)
- ◆ Hormonsubstitutionstherapie (HRT)
- ◆ Behandlung mit selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERMs)
- ◆ Behandlung mit Parathormon, Fluoriden oder Calcitonin
- ◆ Maligne Erkrankungen

4.2 Einflussgrößen

4.2.1 Medikation

Bei der Medikation handelt es sich um ein oral verabreichtes Bisphosphonat. Die Bisphosphonate und ihre Wirkung sind ausführlich im Kapitel 2.6.3.1 *Bisphosphonat* beschrieben.

Die Behandlung mit anderen osteoporose-wirksamen Medikamenten war über den gesamten Untersuchungszeitraum auszuschließen. Die Behandlung mit lipidsenkenden Medikamenten war zu dokumentieren.

Die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit erfolgte anhand des Verlaufs der Knochendichte. Zur Überprüfung des Therapieeinflusses von Calcium und Vitamin D₃ bzw. Bisphosphonat wurden die Patientinnen in zwei Gruppen eingeteilt.

Die eine Hälfte der Patientinnen nahm als Basis-Therapie 1000 mg Calcium und 800 IE Vitamin D₃. Das Kombinationspräparat wurde zum Mittag- und Abendessen eingenommen.

Die anderen Patientinnen nahmen ebenfalls das Calcium/Vitamin D₃-Kombinationspräparat und zusätzlich Bisphosphonat ein, welches zu 5 mg den Wirkstoff Risedronsäure-Mononatriumsalz enthielt. Das Bisphosphonat wurde jeden Morgen nüchtern eine halbe Stunde vor dem Frühstück, das Kombinationspräparat zum Mittag- und Abendessen eingenommen.

Anhand dieser beiden Gruppen wurde untersucht ob eine unterschiedliche Erfolgsquote bezüglich der Knochendichte vorlag. Erfolg war definiert über die Verbesserung der Knochendichte der Wirbelkörper L₂-L₄ um 0,200 SD innerhalb von 12-15 Monaten.

4.2.2 Ernährungsfaktoren

Zur Erfassung der Nährstoffzufuhr führten die Patientinnen selbständig ein 3-Tage-Ernährungsprotokoll. Die anschließende Auswertung des Protokolls erfolgte mit Hilfe des PC-Programms „OptiDiet“ und unter Berücksichtigung der Referenzwerte der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“ (Kapitel 4.6.1.3 *3-Tage-Verzehrprotokoll*).

Die Auswertung der Ernährungsparameter erfolgte, um eventuelle Gruppenunterschiede im Ernährungsverhalten aufzuzeigen. Der Einfluss einzelner Nährstoffe auf den Therapieerfolg, konnte aufgrund statistischer Erfordernisse nur für maximal 3 Nährstoffe überprüft werden.

Ausgewählte Ernährungskomponenten waren in diesem Zusammenhang: Gesamteiweiß, tierisches Eiweiß und Cholesterin.

Die Auswertung weiterer Ernährungsparameter diente zur Bewertung der Ernährungssituation der Patientinnen

In der folgenden Tabelle sind die untersuchten Ernährungsparameter aufgeführt.

Tab. 4.1 Ernährungsparameter

Energieträger	Vitamine	Mineralstoffe	Spurenelemente
Fette (Cholesterin)	Vitamin B ₁ ; B ₂ ; B ₆ ; B ₁₂	Calcium	Eisen
Kohlenhydrate (Ballaststoffe)	Vitamin C, D, E und K	Kalium	Fluorid
Protein	β-Carotin	Magnesium	Jod
	Niacinäquivalent	Natrium	Kupfer
	Retinol	Phosphor	Zink
	Pantothensäure		

4.2.3 Sportliche Aktivität

Die Erfassung der täglichen sportlichen Aktivität erfolgte in Form eines Interviews. Das Interview diente dazu, einen möglichen Einfluss der körperlichen Aktivität auf die Knochendichte zu untersuchen. Die Auswertung der einzelnen Aktivitäten erfolgte nur quantitativ und war auf eine positive (sporttreibend) bzw. negative (kein Sport) Antwort reduziert. Die Auswertung der sportlichen Aktivität im Alter zwischen 10 und 30 Jahren erfolgte deskriptiv.

Die Erfassung der täglichen Tätigkeiten im Haushalt und in der häuslichen Umgebung und das Spazieren gehen, diente dazu eventuelle Einschränkungen im Lebensalltag der Patientinnen zu dokumentieren.

Die Bewegungssicherheit und die Aufnahme von Nahrungsergänzungsmitteln ist deskriptiv beschrieben worden. Weitere Gesichtspunkte, die im Fragebogen Berücksichtigung fanden, werden ausführlich im Kapitel 4.6.2.1 *Fragebogen* dargestellt.

4.3 Studieninstrumente

4.3.1 Knochendichtemessung

In der vorliegenden Untersuchung erfolgte die Beurteilung der therapeutischen Wirksamkeit anhand der Knochendichtemessung mittels DXA-Verfahrens. Die DXA-Messung erfolgte mit einem LUNAR DPX-System²² im Bereich der Wirbelkörper „L₂-L₄“ (anterior-posterior; ap) und im Bereich des *Femurs* am Schenkelhals („NECK“).

Als Erfolg war eine Verbesserung der Kontroll-Knochendichtemessung um 0,200 SD im Bereich der Wirbelkörper „L₂-L₄“ verglichen zur 1. Knochendichtemessung vor 12-15 Monaten anzusehen. In Kapitel 2.4.3.2.1 *Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry; DXA)* wurde das DXA-Verfahren bereits erläutert, eine ausführliche Beschreibung befindet sich im *Anhang A*.

Zur klinischen Beurteilung der Knochendichte wurde der t-Wert herangezogen. Der t-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen, geschlechtsgleichen, gesunden Personen im Alter von ungefähr 30 Jahren, d.h. zur Zeit der *„peak bone mass“*. Hierbei stellt der t-Wert die gleiche Interpretation wie die alte *„Frakturschwelle“*²³ dar (KANIS et al. 1994; WÜSTER et al. 1998).

Der korrekte klinische Gebrauch der Densitometrie benötigt ein Verständnis der vorhandenen Techniken, ihrer passenden Anwendung und der möglichen Quellen von Messfehlern. Damit jede mögliche Knochendichtemessung von klinischem Nutzen ist, muss sie mit besonderer Aufmerksamkeit zum Detail durchgeführt werden, besonders hinsichtlich instrumentaler Kalibrierungen, der geduldigen Positionierung, Mess-Analysen und Bewertung.

LWS-Scans in ap-Projektion²⁴

Mit dem DPX-System kann ein Wirbelsäulenscan in ap-Projektion über der LWS-Region durchgeführt werden. Der Scan beginnt beim untersten Lendenwirbel, der dem Becken aufsitzt und führt dann aufwärts bis LWK 1. Ein typischer Scan dauert etwa zwei Minuten.

²² Modell: DPX-L; Type: Dual energy X-ray Absorptiometry (DXA)

²³ Die *„Frakturschwelle“* war definiert als die Grenze, unter der 95% aller Patienten mit Knochenbrüchen bei einer Messmethode liegen.

²⁴ Modifiziert nach: LUNAR DPX und DPX-L, Handbuch für Software-Version 3.4 und 1.2, Wiesbaden, Copyright MEI GmbH; 1992

Die Röntgendosis für den Patienten beträgt beim schnellen Scanmodus (3000 μA) ungefähr 2,4 mrem.

Die Vorbereitung des Patienten, die Kurzanleitung zur Messung der L₂-L₄ sowie die Analyse des Scans sind in *Anhang A* erläutert.

Femur-Scan²⁵

Mit dem DPX-System werden Scans am rechten oder linken Oberschenkel durchgeführt. Der Scan beginnt im Weichteilgewebe, das den Femurschaft umgibt und bewegt sich auf den Oberschenkelhals und den *Trochanter major* zu.

Der Scan liefert die Werte für die Knochendichte des Oberschenkelhalses (NECK), des Ward'schen Dreiecks und des *Trochanter major*. Ein typischer Scan dauert ungefähr 2 Minuten. Die Röntgendosis für den Patienten beträgt beim schnellen Scanmodus (3000 μA) ungefähr 2,4 mrem. In der vorliegenden Untersuchung wurde nur die Knochendichte des Oberschenkelhalses (NECK) in die Auswertung einbezogen.

Die Vorbereitung des Patienten, die Kurzanleitung zur Messung des Oberschenkelhalses, sowie die Analyse des Scans sind in *Anhang A* erläutert.

4.3.2 3-Tage-Verzehrprotokoll

Mehrere Studien weisen darauf hin, dass die aktuelle Ernährung anhand eines 3-Tage-Verzehrprotokolls ausreichend ermittelt werden kann; in diesen drei Tagen sollte ein Wochenende enthalten sein (LÜHRMANN 1999). In der vorliegenden Arbeit führten die Patientinnen an den Tagen Sonntag, Montag und Dienstag selbständig ein 3-Tage-Verzehrprotokoll (*Anhang B*).

Die Beurteilung und Auswertung des Verzehrprotokolls erfolgte mit Hilfe des PC-OptiDiet-Programms.

PC-OptiDiet-Programm

²⁵ Ein Scan, bei dem drei ROI's (die anatomische Region, die durch das LUNAR Programm gescannt wird und für die die BMD-Werte berechnet werden) gemessen werden: Oberschenkelhals, Ward'sche Dreieck und großer *Trochanter*.

In dieser Arbeit diente das Programm „OptiDiet²⁶“ ausschließlich für die Auswertung der 3-Tage-Verzehrprotokolle. Das Protokoll lag als Strichliste vor und von den Patientinnen 3 Tage in der Form ausgefüllt, dass jede küchenübliche Einheit eines verzehrten Lebensmittels einen Strich darstellte. Die Striche wurden addiert und in die Erfassungsmaske von OptiDiet eingegeben.

Für den Fall, dass im Ernährungsprotokoll Lebensmittel zusätzlich eingetragen wurden, die nicht im Vordruck enthalten waren, sind diese mit Hilfe eines Suchsystems nachträglich eingefügt worden.

Bereits im Verzehrprotokoll konnten einfache Nährstoffanalysen für jedes Lebensmittel oder auch für das ganze Protokoll durchgeführt werden. Standardeinstellungen für Umrechnungen ermöglichen es, auf beliebige Mengen oder auch auf Tagesebene umzurechnen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden die 3-Tage-Verzehrprotokolle auf Tagesebene heruntergerechnet und mit den Empfehlungen der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“ verglichen; anschließend für die in Tabelle 4.1 *Ernährungsparameter* genannten Parameter beurteilt.

²⁶ Beschreibung OptiDiet; Gesellschaft für Optimierte Ernährung mbH (GOE); Ostseebad Prerow; 2001

4.3.3 Fragebogen

Ein eventueller Therapieeinfluss durch die körperliche Aktivität wurde mittels eines Fragebogens erfasst.

Der *Fragebogen* (Anhang C), bestehend aus 8 Fragen, wurde durch ein persönliches Interview der Verfasserin mit der jeweiligen Patientin abgefragt. Das Interview lieferte zusätzliche Informationen über:

- ◆ die derzeitige Aktivität im Alltag (Hausarbeit, Spazieren gehen)
- ◆ die frühere (im Alter von 10 bis 30 Jahren) sowie die jetzige sportliche Aktivität
- ◆ die Bewegungssicherheit
- ◆ die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln

Im Folgenden werden wesentliche Aspekte einzelner Fragen näher beschrieben:

In *Frage 1* wurde nach einer längeren Immobilität, z.B. aufgrund von Bettlägerigkeit, gefragt.

Die *Frage 2* des Interviews bezog sich auf die Unsicherheit bei Bewegungen während des Alltags.

Die *Fragen 3* und *4* dienten zur Dokumentation der jetzigen körperlichen Aktivität. Dabei wurden Alltagsaktivitäten und sportliche Aktivitäten getrennt von einander abgefragt.

Frage 5 erfasste die tägliche Aufenthaltsdauer im Freien, mit dem Hintergrund zum einen die tägliche Sonnenexposition und zum anderen die tägliche Bewegungsaktivität zu dokumentieren.

Frage 6 ging auf das Aktivitätsniveau bis zu einem Alter von 30 Jahren ein.

Ferner war in den *Frage 7* und *8* nach dem Calcium- und Vitamin D₃-Intake in Form einer Supplementierung gefragt. Die derzeitige nutritive Calcium- bzw. Vitamin D₃-Aufnahme wurde mittels des 3-Tage-Verzehrsprotokoll ausgewertet.

4.3.4 Laborparameter

Im Rahmen der Verlaufskontroll erfolgte die erneute Bestimmung von Blutbild, Natrium, Kalium, Phosphat, Harnstoff, Harnsäure, Glukose, Gesamteiweiß, GOT, GPT, GGT, Gesamtbilirubin, Cholesterin, Triglyceride, Kreatinin, c-reaktives Protein und die Schilddrüsenwerte sowie Estradiol, um eventuell neu aufgetretene Erkrankungen auszuschließen. Dazu mussten die Patientinnen nicht nüchtern erscheinen. Die Bestimmung der Laborwerte fand im Zentrallabor der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Gießen statt.

Neben den Routine-Laborparametern wurden spezifische Laborparameter bestimmt. Die Ermittlung dieser Laborwerte fand zum einen im Zentrallabor der klinischen Chemie und zum anderen im Lokallabor der Medizinischen Klinik III und Poliklinik des Universitätsklinikums Gießen statt.

Folgende *spezifische Blutparameter* wurden bestimmt:

- ◆ 25-(OH)-Vitamin-D₃-Spiegel im Blut
- ◆ Calcium-Spiegel im Blut
- ◆ Osteocalcin
- ◆ Parathormon
- ◆ alkalische Phosphatase
- ◆ knochenspezifische alkalische Phosphatase

Im *Urin* wurde die

- ◆ Desoxypyridinolin-Ausscheidung bestimmt.

Messung des 25-(OH)-Vitamin-D-Spiegels²⁷

Messverfahren: Der für diese Untersuchung eingesetzte Testkit arbeitet nach dem Prinzip eines kompetitiven Protein-Bindungs-Assays. Das 25-(OH)-Vitamin D der Probe konkurriert mit dem zugesetzten Tracer (³H 25-(OH)-Vitamin D) um die Bindung an das Vitamin D-bindende Protein (VDBP, Gc-Globulin). Da *in vivo* das gesamte zirkulierende 25-(OH)-

²⁷ Adaptiert nach: IMMUN DIAGNOSTIK: Arbeitsanleitung. 25(OH)-Vitamin D₃. Zur in-vitro-Bestimmung von 25(OH)-Vitamin D₃ in Plasma, Serum und Urin; 2001

Vitamin D an VDBP gebunden vorliegt, müssen die Proben mit Acetonitril präzipitiert werden, um den Analyt freizusetzen. Der Acetonitrilüberstand kann dann ohne weitere Vorbehandlung im Test eingesetzt werden.

Aufbau: Im ersten Schritt werden der Tracer, Probe bzw. Standard pipettiert. Im zweiten Schritt wird dann das Vitamin D Bindungsprotein hinzugegeben. Das 25-(OH)-Vitamin D der Probe (Standard) kompetitiert mit dem Tracer um die spezifische Bindung an das VDBP. Mit steigender Analyt-Konzentration in der Probe (Standard) wird weniger VDBP über den Tracer gebunden. Ungebundener Tracer wird über Aktivkohle gebunden und abzentrifugiert. Die verbliebene Radioaktivität des Überstandes wird im Beta-Counter gezählt.

Referenzwert: Der Normbereich liegt zwischen 25 und 125 nmol/l.

Messung des Calcium-Spiegels²⁸

Messverfahren: Photometrische Bestimmung des Ca-Creasolphthaleinkomplexes Reagenz-Kit von Roche[®]

Aufbau: Calcium und O-Kresolphthalein-Komplexon bilden im alkalischen einen violetten Calcium-O-Kresolphthalein-Komplex. Die Farbintensität des Komplexes ist direkt proportional der Calcium-Konzentration.

Analysengerät: Hitachi 917 oder Hitachi 917 Teller

Referenzwert: Der Referenzwert liegt für Erwachsene zwischen 2,20 und 2,65 mmol/l.

Messung des Osteocalcin-Spiegels²⁹

Messverfahren: Immunometrischer Assay. Inkubationszyklen: 1 x 30 min.

Aufbau: Die Testdurchführung findet mit Hilfe des Analysengerätes IMMULITE[®] statt. Der IMMULITE Osteocalcin Assay erfasst nur das intakte Osteocalcin-Molekül und weist keine Kreuzreaktionen zu fragmentierten Formen auf. Es ist zu beachten, dass für eine optimale Funktion des Gerätes die Wartung des Gerätes regelmäßig durchgeführt wird. Zur Klärung von lipämischen Proben wird der Einsatz einer Ultrazentrifuge empfohlen. Die Blutentnahme soll in gekühlte Heparin-Röhrchen erfolgen (Hämolyse ist zu vermeiden), die anschließende Lagerung der Röhrchen findet im Eisbad statt. Zur Trennung von Plasma und Zellen soll eine

²⁸ Adaptiert nach der Arbeitsanleitung des Zentrallabors des Universitätsklinikums Gießen

Kühlzentrifuge verwendet werden. Das Plasma wird aliquotiert und in Plastik-Glasgefäßen tiefgefroren werden. Die Lagerung erfolgte 2 Stunden bei 2-8°C.

Referenzwert: Eine mit dem IMMULITE-Testsystem zur Bestimmung von Osteocalcin durchgeführte Studie zur Ermittlung des Referenzbereichs mit Proben von 40 für gesund befundenen Erwachsenen ergab einen zentralen 95%-Bereich von: 3,1 – 13,7 ng/ml.

Messung des Parathormon-Spiegels³⁰

Messverfahren: Der IMMULITE[®] 2000 PTH Intakt ist ein Festphasen-, sequenzieller Zweischnitt-Chemilumineszenz-, Immuno-Assay. Testdauer: 1 x 60 min.

Aufbau: Die Testdurchführung erfolgte ebenfalls mit Hilfe des Analysengerätes IMMULITE[®]. Der ausgewählte Assay besitzt eine Sensitivität zum intakten PTH und ermöglicht es so, zirkulierendes PTH bei Gesunden nachzuweisen und zwischen gesunden Probanden und Patienten mit primären Hyperparathyreodismus zu unterscheiden. Die Blutentnahme erfolgt in EDTA-Röhrchen. Für die Serumgewinnung müssen die Proben vollständig bei Raumtemperatur gerinnen. Die Trennung von Serum bzw. Plasma erfolgte in einer Kühlzentrifuge und die Lagerung der Proben bei 2-8°C.

Referenzwert: Eine Referenzwertstudie, die mit Serumproben von 245 nachweislich gesunden Freiwilligen mit dem IMMULITE[®] 2000 PTH Intakt Assay durchgeführt wurde ergab folgenden Referenzbereich: 7-53 pg/ml.

Messung der alkalischen Phosphatase (AP)³¹

Messverfahren: Photometrische Bestimmung des durch Phosphatasen im alkalischen freigesetzten p-Nitrophenols mit dem Reagenz-Kit "Alkalische Phosphatase opt." der Firma Roche[®]. Die Bestimmung wird bei 37°C durchgeführt.

Aufbau: p-Nitrophenylphosphat wird in Gegenwart von Magnesiumionen durch Phosphatasen in Phosphat und p-Nitrophenol gespalten. Das dabei freigesetzte p-Nitrophenol ist

²⁹ Der Testaufbau wurde der Gebrauchsanweisung von DPC Diagnostic Products Corporation, USA: IMMULITE[®] Osteocalcin; 2002 entnommen.

³⁰ Der Testaufbau wurde der Gebrauchsanweisung von DPC Diagnostic Products Corporation, USA: IMMULITE[®] 2000 Intact PTH; 2003 entnommen.

³¹ Der Testaufbau wurde der Arbeitsanweisung des Zentrallabors des Universitätsklinikums Giessens entnommen.

proportional der Phosphatase-Aktivität und wird photometrisch gemessen (Gelbfärbung in alkalischer Lösung).



Analysengerät: Hitachi 917

Der Referenzbereich liegt bei Frauen über 17 Jahren bei 30-120 U/l.

Messung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (BAP)³²

Messverfahren: Der MetraTM BAP-Kit ist ein Enzymimmunoassay im Mikrotiterplattenformat zur quantitativen Bestimmung der Aktivität von BAP im Serum.

Aufbau: Während der Erstinkubation (3 Std.) bindet das in den Standards, Kontrollen bzw. in den Proben vorliegende BAP an den in den Kavitäten auf der Mikrotiterplatte gebundenen monoklonaren Maus-Anti-BAP-Antikörper. Durch mehrmaliges Waschen wird ungebundenes BAP aus den Proben entfernt.

Nach Zugabe von p-Nitrophenyl-Phosphat als Substrat wird das an den Antikörper gebundene BAP während einer 30-minütigen Inkubation zu einem farbigen Endprodukt umgesetzt. Nach Abbruch der enzymatischen Reaktion durch Zugabe von Stopplösung (1N NaOH) erfolgt die Messung der Enzymaktivität im Enzymimmunoassay-Reader bei einer Wellenlänge von 405 nm, wobei die gemessene optische Dichte (OD) zur BAP-Aktivität direkt proportional ist.

Referenzwerte: Normalwerte wurden in mehreren Studien an gesunden Frauen und Männern erhoben. Der Zustand "gesund" war wie folgt definiert: keine Gelenk-, Knochen-, Leber-, endokrine oder chronische Erkrankungen; keine Medikation, die den Knochenstoffwechsel beeinflusst. Aufgrund dieser Daten ergeben sich folgende obere Normbereichsgrenzen der BAP bei postmenopausalen Frauen >45 Jahre: 14,2 – 42,7 U/l. BAP-Werte unterhalb der genannten altersspezifischen Normbereichsgrenzen sind als normal zu interpretieren.

³² Der Testaufbau sowie die Referenzwerte wurden der Gebrauchsanweisung von QUIDEL Deutschland GmbH: METRATM BAP entnommen.

Messung der Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Urin³³

Messverfahren: Der ACS:180 DPD-Assay ist ein kompetitiver Immunoassay, der mit Hilfe der Chemilumineszenz arbeitet.

Aufbau: Das in der Patientenprobe enthaltene DPD konkurriert mit dem in der Solid Phase kovalent an paramagnetische Partikel gekoppelten Pyridinolin um eine begrenzte Anzahl an monoklonalen Maus-Anti-DPD-Körper im Lite-Reagenz. Die monoklonalen Maus-Anti-DPD-Antikörper sind an mit Acridiniumester (AE) markierte polyklonale Ziegen-Anti-Maus-Antikörper gebunden. Zwischen der Menge an DPD in der Probe und den vom System erfassten relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht eine umgekehrt proportionale Beziehung.

Berechnung des DPD/Kreatinin-Verhältnisses: Für die manuelle Berechnung des DPD/Kreatinin-Verhältnisses wird folgende Formel verwendet:

$$\text{DPD/Kreatinin (nmol/mmol): } \frac{\text{ACS:180 DPD-Ergebnis (nmol)}}{\text{Ergebnis für Kreatinin im Urin (mmol)}}$$

Falls eine DPD/Kreatinin-Verhältnistestdefinition festgelegt wurde, berechnet das System das Ergebnis automatisch.

Referenzwerte: Die folgenden Bereiche wurden für gesunde Frauen (25-44 Jahre) errechnet: 3,0-7,4 nmol Desoxypyridinolin/mmol Kreatinin. Für die Bestimmung wurden gesunde Frauen wie folgt definiert: Offensichtlich gesund, ohne Knochen- oder Schilddrüsenerkrankungen, regelmäßiger Monatszyklus, nicht schwanger oder stillend, keine Einnahme von Medikamenten, die bekanntermaßen den Knochenstoffwechsel beeinflussen (z.B.: Kortikosteroide, GnRH-Analoga, Antikonvulsantia, Heparin, Schilddrüsenmedikamente).

³³ Der Testaufbau und die Referenzwerte wurden der Gebrauchsanweisung von Bayer: ACS:180. Automated Chemiluminescence System entnommen.

4.4 Untersuchungszeitraum

Die Patientinnen kamen zur ambulanten Behandlung in die Medizinische Klinik III und Poliklinik des Universitätsklinikums in Gießen. Der Untersuchungszeitraum war auf 2 Jahre festgelegt und begann Ende des Jahres 2000 und endete Ende des Jahres 2002.

4.5 Statistische Methoden

Die Daten der vorliegenden Untersuchung wurden mit dem Programm Excel 97 erfasst. Die Auswertung erfolgte mit Hilfe der Statistikprogramme SPSS 8.0 und mit personeller Unterstützung der MoRe.data GmbH. Die Graphiken wurden mittels Excel 97 und SPSS 8.0 erstellt.

Die meisten Testverfahren setzen voraus, dass die Daten normalverteilt sind. Um diese Voraussetzung zu prüfen, wurde der von Lilliefors modifizierte Kolmogorov-Smirnov-Test angewandt.

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen sind normalverteilt. Es kommen daher nur parametrische Verfahren zum Testen von Hypothesen zur Verwendung. Einige Parameter gelten als nicht normalverteilt, für diese sind nicht-parametrische Testverfahren angewandt worden. Auf diese Ausnahmen wird bei den Ergebnissen hingewiesen.

Zum Überprüfen von wissenschaftlichen Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine richtige Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, üblich Schranken sind $\alpha = 0,05$ und $\alpha = 0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Im Ergebnisteil werden die angewandten Tests erwähnt und die p-Werte angegeben. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als signifikant bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant (KÖHLER *et al.* 1996; SACHS 1992).

Im Folgenden werden die in dieser Arbeit verwendeten Tests und die abgeprüften Hypothesen aufgelistet.

Tab. 4.2 Statistische Tests und abgeprüfte Hypothesen

Test	Anwendung	Hypothese
t-Test für unabhängige Stichproben	Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei normalverteilten Daten	Gleichheit der Mittelwerte in den Gruppen
Mann-Whitney-Test	Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen
Chi ² -Test; Fishers exakter Test	Test auf Gleichheit der Verteilungen in Kontingenztafeln	Gleichheit der prozentualen Verteilung in den Zeilen (Spalten). [Unabhängigkeit der Zeilen-/Spaltenmerkmale]

Bei den Korrelationskoeffizienten wird die Hypothese geprüft, dass die Koeffizienten gleich null sind. Allerdings gelten erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 als bedeutend für einen Zusammenhang:

Tab. 4.3 Statistischer Test und abgeprüfte Hypothese (Korrelationskoeffizient)

Zusammenhangsmaß	Anwendung	Hypothese
Pearsonscher Korrelationskoeffizient	Messung der linearen Abhängigkeiten von Intervallskalierten Daten	Korrelationskoeffizient ist gleich Null (bei normalverteilten Daten)

5 Ergebnisse

5.1 Beschreibung des Teilnehmerkollektivs

Die Einteilung der Patientinnen, die an der Untersuchung teilnahmen, erfolgte anhand der unterschiedlichen Medikation in zwei Behandlungsgruppen. Beide Gruppen umfassten eine Größe von je 25 Patientinnen. Die Gruppe, welche neben der Basistherapie mit Calcium und Vitamin D₃ zusätzlich ein Bisphosphonat einnahm wurde als *Gruppe 1* bezeichnet. Die Gruppe, die ausschließlich Calcium und Vitamin D₃ einnahm erhielt die Bezeichnung *Gruppe 2*.

Die Strukturgleichheit der beiden Therapiegruppen wurde anhand von Alter und Behandlungsdauer mit Hilfe des t-Tests überprüft. Zwischen den Gruppen sind keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter Alter und Behandlungsdauer zu beobachten. Die jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeiten können der *Tabelle 5.1 Strukturvergleich der Gruppen 1 und 2* entnommen werden.

Die Patientinnen, welche zusätzlich ein Bisphosphonat (*Gruppe 1*) einnahmen, hatten ein Durchschnittsalter von 71,64 Jahren und die Behandlung betrug 14,16 Monate. Die Patientinnen, die nur Calcium und Vitamin D₃ (*Gruppe 2*) einnahmen waren im Schnitt 69,56 Jahre alt und wurden 14,56 Monate behandelt.

Tab. 5.1 Strukturvergleich der Gruppen 1 und 2

Merkmal	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
Alter	0,12
Behandlungsdauer	0,24
Body-Mass-Index	0,12

5.2 Einfluss der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonat

Zur Überprüfung der überlegenen Wirksamkeit der Bisphosphonattherapie (plus Calcium und Vitamin D₃) gegenüber einer alleinigen Behandlung mit Calcium und Vitamin D₃, wurden die Messwerte der Knochendichte zum Zeitpunkt 1 (vor Therapie) mit den Messwerten der Knochendichte zum Zeitpunkt 2 (nach Therapie) verglichen. Die Therapie galt als erfolgreich, wenn die Differenz der Knochendichte L₂-L₄ zwischen den Werten vor und nach Therapie größer als 0,200 SD war. Mit dem Vergleich von Prä- und Postwerten sollte ein eventueller Unterschied bzgl. des Therapieerfolgs in den Gruppen dargestellt werden.

Nach der oben genannten Erfolgsdefinition ist in *Gruppe 1* die Therapie bei 13 der 25 Patientinnen (=48%) erfolgreich verlaufen, in *Gruppe 2* bei 14 Patientinnen (=51%). Der *Tabelle 5.2 Veränderung der Knochendichte „L₂-L₄“ der Gruppen 1 und 2* sind die genauen Werte zu entnehmen:

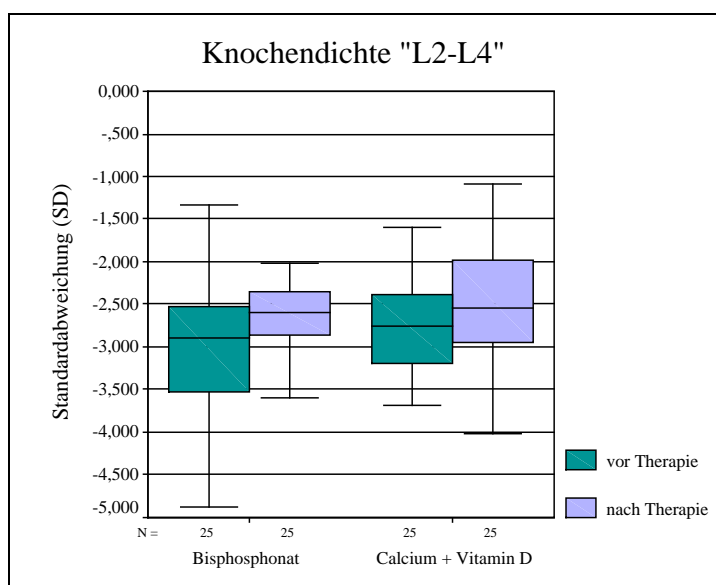


Abb. 5.1 Knochendichteverlauf "L₂-L₄" der Gruppen 1 und 2

Tab. 5.2 Veränderung der Knochendichte „L₂-L₄“ der Gruppen 1 und 2

Knochen- dichte	Therapie- gruppe	vor Therapie			nach Therapie		
		N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.
L ₂ -L ₄	1	25	-3,060 SD	1,024	25	-2,744 SD	1,003
L ₂ -L ₄	2	25	-2,860 SD	0,680	25	-2,643 SD	0,886

In der *Gruppe 1* hat sich die Knochendichte „L₂-L₄“ insgesamt um 10% verbessert, in der *Gruppe 2* insgesamt um 8%.

Ebenso konnte eine Veränderung der Knochendichte des Schenkelhalses beobachtet werden. Die Veränderung der Knochendichte des Schenkelhalses „NECK“ ist in der folgenden Abbildung dargestellt. In der *Gruppe 1* kam es bei 10 Patientinnen zu einer Verbesserung der Knochendichte in *Gruppe 2* waren es noch 8 Patientinnen.

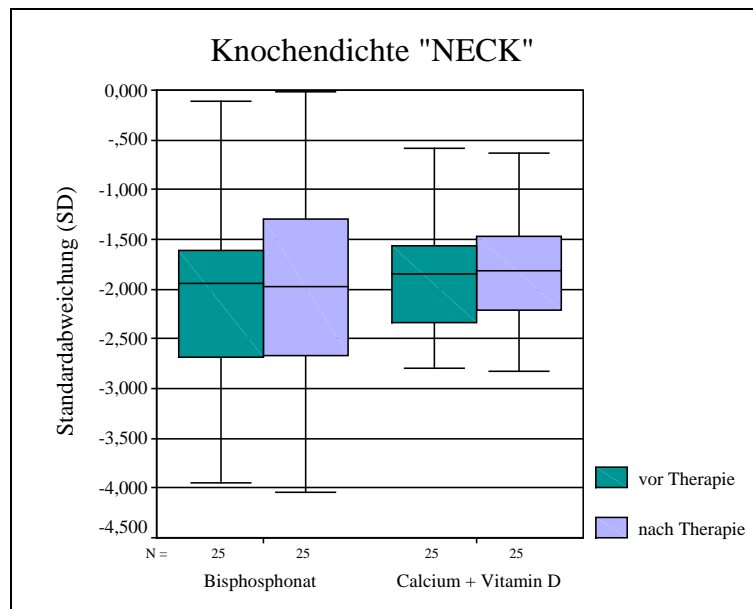


Abb. 5.2 Knochendichteverlauf "NECK" der Gruppen 1 und 2

Die genauen Werte sind in der *Tabelle 5.3 Veränderung der Knochendichte „NECK“ der Gruppen 1 und 2* wiedergegeben.

Tab. 5.3 Veränderung der Knochendichte "NECK" der Gruppen 1 und 2

Knochen- dichte	Therapie- gruppe	vor Therapie			nach Therapie		
		N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.
NECK	1	25	-2,066 SD	0,886	25	-1,966 SD	0,955
NECK	2	25	-1,813 SD	0,667	25	-1,747 SD	0,675

Insgesamt war in der *Gruppe 1* eine Verbesserung der Knochendichte um 5% zu beobachten und in der *Gruppe 2* um 4%.

Innerhalb des Untersuchungszeitraums waren bei keiner der Patientin neue Frakturen aufgetreten.

Zur statistischen Auswertung der Daten wurde *Fishers exakter Test* herangezogen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede ($p=1,000$) zwischen den beiden Therapiegruppen aufgezeigt werden, sodass in der vorliegenden Arbeit der Einfluss der Medikation mit Bisphosphonat auf den Therapieerfolg vernachlässigt bzw. nicht als dominierende Einflussgröße zur Verbesserung der Knochendichte bewertet werden konnte.

Ebenso konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der körperlichen Aktivität oder nutritiver Aspekte aufgezeigt werden. Auf eine ausführliche graphische Darstellung der Untersuchungsergebnisse wird an dieser Stelle verzichtet, der Vollständigkeit halber sind die Ergebnisse dargestellt, die auch in den Kapiteln 5.3.4 *Einfluss nutritiver Aspekte* bzw. 5.3.5 *Nährstoffzufuhr der Gruppen mit (E) und ohne (NE) Erfolg* dargestellt werden.

Tab. 5.4 Tägliche Energie- und Nährstoffaufnahme der Gruppen 1 und 2

Parameter	Gruppe	N	Mittelwert	Std.abw.	p-Wert ³⁴
Energie (kcal/d)	Bisphosphonat	25	1787	636	0,52
	Calcium/Vitamin D ₃	25	1887	439	
Kohlenhydratanteil an Gesamtenergie (%/d)	Bisphosphonat	25	44,48	7,08	0,62
	Calcium/Vitamin D ₃	25	45,44	6,45	
Protein ³⁵ (%/d)	Bisphosphonat	25	150,96	53,64	0,91
	Calcium/Vitamin D ₃	25	152,64	45,62	
tierischer Proteinanteil an Gesamtprotein (%/d)	Bisphosphonat	25	69,00	16,84	0,96
	Calcium/Vitamin D ₃	25	69,24	12,58	
Fettanteil an Gesamtenergie (%/d)	Bisphosphonat	25	35,72	5,90	0,83
	Calcium/Vitamin D ₃	25	36,08	6,12	
Cholesterin (mg/d)	Bisphosphonat	25	231,73	122,57	0,38
	Calcium/Vitamin D ₃	25	260,72	106,79	
Calcium (mg/d)	Bisphosphonat	25	950,84	293,78	0,28
	Calcium/Vitamin D ₃	25	1050,56	353,22	
Vitamin D (µg/d)	Bisphosphonat	25	3,42	4,13	0,99 ^{a)}
	Calcium/Vitamin D ₃	25	2,54	2,95	
Vitamin K (µg/d)	Bisphosphonat	25	464,08	191,69	0,68
	Calcium/Vitamin D ₃	25	441,72	183,36	
Retinol (mg/d)	Bisphosphonat	25	1,26	0,63	0,25
	Calcium/Vitamin D ₃	25	1,53	0,98	

Bei der Betrachtung der Laborparameter im Zeitverlauf konnte nur beim Vergleich der Differenzen der Werte vor und nach Therapie beim Parameter „Cholesterin im Serum“ ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden ($p=0,04$). In der *Gruppe 1* fällt der Parameter leicht ab, während er in der *Gruppe 2* steigt.

³⁴ p-Wert des t-Tests der Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2, bis auf ^{a)} p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

³⁵ Die Auswertung der Proteinzufuhr erfolgte unter der Berücksichtigung, dass die empfohlene Zufuhr bei 0,8 Gramm Protein pro Kilogramm Körpergewicht und Tag liegt. Bei Erreichen der empfohlenen Zufuhr wurde in dieser Arbeit die Proteinzufuhr mit 100% als ideal bewertet.

Tab. 5.5 Veränderung der Laborparameter der Gruppen 1 und 2

Parameter	Gruppe ³⁶	vor Therapie			nach Therapie			Diff. vor / nach Therapie			p-Wert ³⁷
		N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.	
Osteocalcin in ng/ml	1	25	23,05	8,68	25	13,03	5,71	25	-10,02	11,06	0,64
	2	25	22,26	13,20	25	13,87	8,15	25	-8,39	13,07	
PTH in pg/ml	1	25	30,48	8,20	25	28,74	9,89	25	-1,74	12,19	0,29
	2	25	35,90	16,48	25	30,86	13,83	25	-5,03	9,46	
BAP in U/l	1	10	21,87	3,81	25	20,52	6,68	10	-0,34	2,69	0,33
	2	7	27,01	13,63	25	27,48	12,56	7	2,65	7,51	
AP in U/l	1	25	117,16	47,44	25	88,08	26,26	25	-29,08	49,83	0,30
	2	25	117,24	41,96	25	101,12	32,92	25	-16,12	35,75	
nmol Desoxy- pyridinolin/ mmol Kreatinin	1	14	7,88	3,20	25	5,08	3,03	14	-2,79	2,51	0,70
	2	18	7,24	3,33	25	5,98	2,71	18	-1,17	2,31	
25-(OH)- Vitamin D in ng/ml	1	25	23,76	15,90	25	26,96	15,00	25	3,20	10,95	0,34 ^{a)}
	2	25	23,24	15,28	25	30,85	13,84	25	7,61	16,50	
Calcium in mmol/l	1	25	2,44	0,12	25	2,42	0,11	25	-0,02	0,13	0,07
	2	25	2,40	0,11	25	2,43	0,11	25	0,04	0,10	
Cholesterin in mg/dl	1	25	246,64	45,88	25	241,16	38,07	25	-5,48	27,61	0,04
	2	25	238,84	37,32	25	251,80	50,16	25	12,96	34,39	

³⁶ Gruppe 1 entspricht: Bisphosphonat und Gruppe 2: Calcium / Vitamin D₃³⁷ p-Wert des t-Tests der Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen 1 und 2, bis auf ^{a)} p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

5.3 Analyse medikamentöser, nutritiver und sportlicher Einflussgrößen auf die Knochendichte

Aufbauend auf dem unter Kapitel 5.1 *Einfluss der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonaten* beschriebenen Ergebnis, dass die Therapie mit Bisphosphonat keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte nimmt, erfolgte eine erneute Analyse der Daten.

Die aufgrund der Medikation vorgenommene Einteilung der Patientinnen in zwei Gruppen wurde aufgehoben. Im Rahmen der erneuten Analyse wurden die 50 Patientinnen als einheitliche Gruppe betrachtet und die verschiedenen Einflussgrößen Medikation, Ernährung und sportliche Aktivität auf die Veränderung der Knochendichte gleichwertig untersucht. Die erneute Gruppeneinteilung mit den gleichen Patientinnen war insofern möglich, da die gewählten Parameter, die die Gruppenbildung ergaben, statistisch unabhängig von einander waren.

Die Therapie konnte als erfolgreich angesehen werden, wenn die Differenz der Knochendichte „L₂-L₄“ zwischen den Werten nach und vor Therapie $> 0,200$ SD war.

Im Folgenden wird die Therapiegruppe, die einen Erfolg aufzeigte als *E-Gruppe* (Erfolgs-Gruppe) bezeichnet, die Patientinnen die keinen Erfolg hatten als *NE-Gruppe* (Nicht-Erfolgs-Gruppe).

Zwischen der *Gruppe E* und *NE* waren keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Parameter Alter und Behandlungsdauer zu beobachten. Die jeweiligen Irrtumswahrscheinlichkeiten sind in Tabelle 5.6 *Strukturvergleich der Gruppen E und NE* dargestellt.

Die Patientinnen, welche die Therapie erfolgreich abschlossen, hatten ein Durchschnittsalter von 70,04 Jahren und wurden 14,52 Monate behandelt (*E-Gruppe*). Die Patientinnen, die keine positive Veränderung der Knochendichte „L₂-L₄“ aufzeigten, waren im Schnitt 71,26 Jahre alt und wurden 14,17 Monate behandelt (*NE-Gruppe*).

Tab. 5.6 Strukturvergleich der Gruppen E und NE

Merkmal	Irrtumswahrscheinlichkeit (p)
Alter	0,36
Behandlungsdauer	0,31
Body-Mass-Index	0,26

5.3.1 Verlauf der Knochendichte

In der Abbildung 5.3 *Knochendichteverlauf "L₂-L₄" der Gruppen E und NE* ist der Verlauf der Knochendichte während des Therapieverlaufs dargestellt. Eine Zunahme der Knochendichte von > 0,200 SD war bei 54% der Patientinnen (=27) zu beobachten (*E-Gruppe*). Bei den übrigen Patientinnen (=23) blieb die Knochendichte entweder konstant oder verbesserte sich um weniger als 0,200 SD bzw. verschlechterte sich sogar (*NE-Gruppe*).

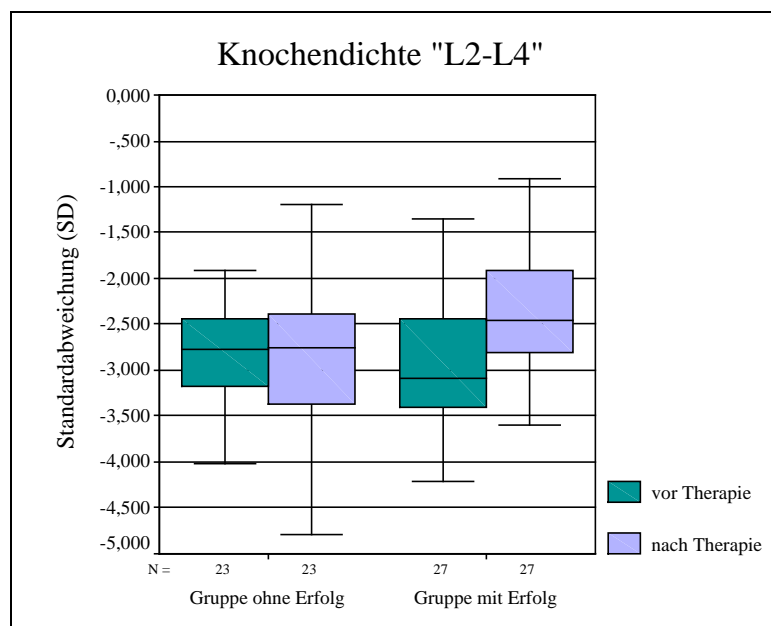


Abb. 5.3 Knochendichteverlauf "L₂-L₄" der Gruppen *NE* und *E*

Insgesamt war in der Erfolgsgruppe eine Zunahme der Knochendichte um 19% festzustellen, während in der anderen Gruppe die Knochendichte um 2,5% abgenommen hatte.

Tab. 5.7 Veränderung der Knochendichte "L₂-L₄" der Gruppen *NE* und *E*

Knochen- dichte	Therapie- gruppe	vor Therapie			nach Therapie		
		N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.
L ₂ -L ₄	E	23	-2,917 SD	0,860	23	-2,990 SD	0,966
L ₂ -L ₄	E	27	-2,996 SD	0,886	27	-2,440 SD	0,851

Die Messwerte des Schenkelhalses "NECK" wurden ebenfalls berücksichtigt, dienten jedoch nur als sekundäre Beobachtungsparameter. Sowohl in der Gruppe, die laut oben genannter Definition einen Erfolg aufwies (*E-Gruppe*), als auch in der anderen Gruppe (*NE-Gruppe*) konnte ein geringer Anstieg der Knochendichte des Schenkelhalses "NECK" aufgezeigt werden. Die genauen Werte sind der Tabelle 5.8 *Veränderung der Knochendichte "NECK" der Gruppen NE und E* zu entnehmen.

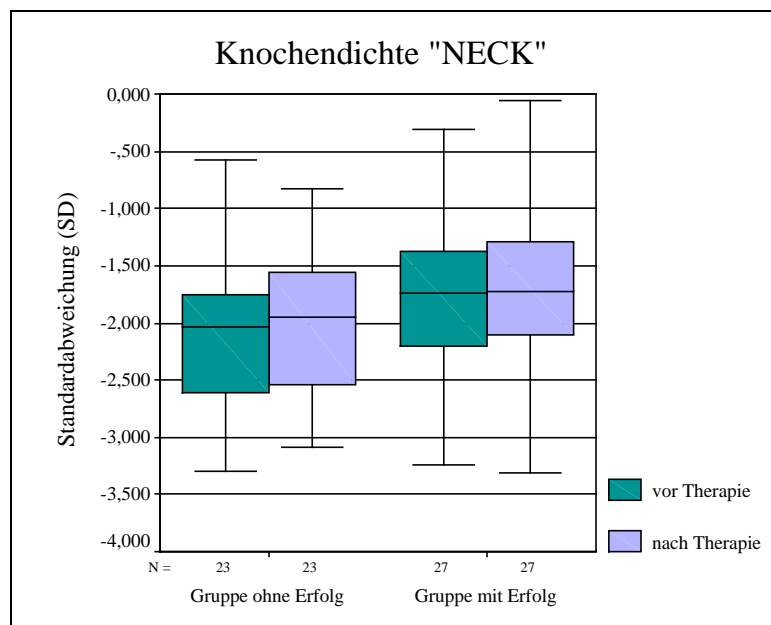


Abb. 5.4 Knochendichteverlauf "NECK" der Gruppen *NE* und *E*

Tab. 5.8 Veränderung der Knochendichte "NECK" der Gruppen *NE* und *E*

Knochen- dichte	Therapie- gruppe	vor Therapie			nach Therapie		
		N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.
NECK	NE	23	-2,139 SD	0,856	23	-2,017 SD	0,875
NECK	E	27	-1,769 SD	0,693	27	-1,726 SD	0,771

5.3.2 Einfluss Medikation (Bisphosphonat)

Der Einfluss der Medikation (Bisphosphonat) ist auch in dieser Datenanalyse mit berücksichtigt worden. Die erneute Analyse bestätigt die unter Kapitel 5.1 *Einfluss der medikamentösen Therapie mit Bisphosphonat* getätigte Aussage, dass zwischen der *E-Gruppe* und der *NE-Gruppe* bezüglich der Medikation nicht signifikant unterschieden werden kann ($p=1,000$; Fishers exakter Test).

In der *NE-Gruppe* erhielten 12 Patientinnen (=52%) zusätzlich ein Bisphosphonat, die anderen 11 Patientinnen (=48%) nahmen nur Calcium und Vitamin D₃ ein.

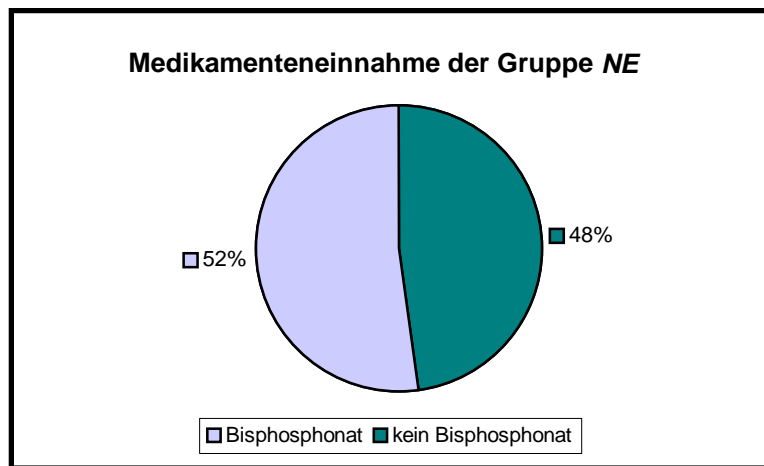


Abb. 5.5 Medikamenteneinnahme der Gruppe NE

In der *E-Gruppe* erfolgte bei 13 Patientinnen (=52%) eine zusätzliche Einnahme von Bisphosphonat, 14 Patientinnen (=48%) nahmen nur Calcium und Vitamin D₃ ein.

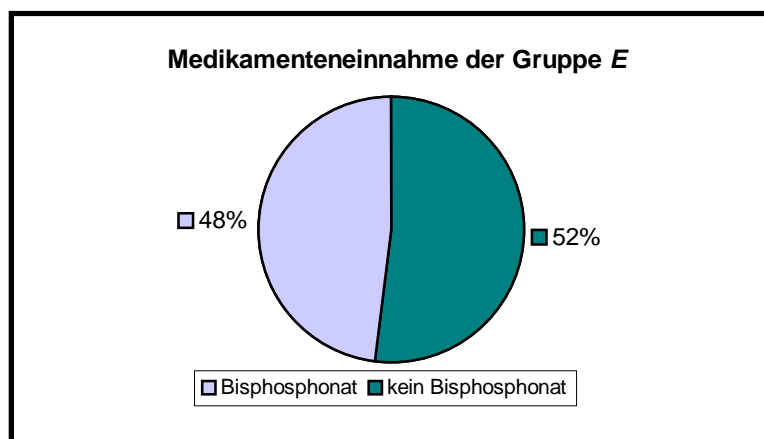


Abb. 5.6 Medikamenteneinnahme der Gruppe E

5.3.3 Einfluss sportlicher Aktivität

In der vorliegenden Auswertung ist zwischen einer positiven und negativen Antwort unterschieden worden. Eine positive Auswertung wurde nur dann vorgenommen, wenn die Patientinnen 2-3mal pro Woche jeweils mindestens 20 Minuten einer sportlichen Aktivität nachgingen. Es war zu beachten, dass nicht alle Patientinnen bei ihrer sportlichen Aktivität eine professionelle Hilfe in Anspruch nahmen. Zu den sportlichen Aktivitäten zählten (Wasser-) Gymnastik, Radfahren und Schwimmen. Spaziergänge wurden nicht als sportliche Aktivität bewertet. Andere sportliche Aktivitäten als die oben genannten wurden von den Patientinnen nicht durchgeführt.

Wie in Abbildung 5.7 *Sportliche Aktivität der Gruppe NE* ersichtlich, gingen in der *NE-Gruppe* 10 Patientinnen (43%) einer sportlichen Aktivität nach, 13 Patientinnen (57%) waren entweder nicht in der Lage einer sportlichen Aktivität nachzugehen oder zeigten kein Interesse.

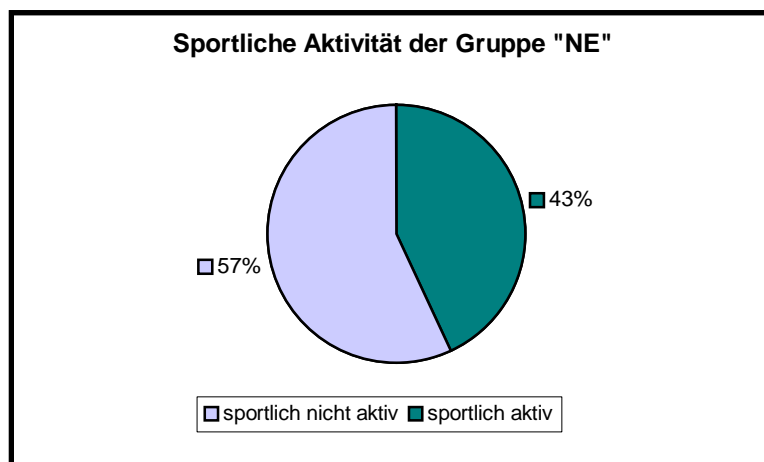


Abb. 5.7 Sportliche Aktivität der Gruppe *NE*

Ein ähnliches Ergebnis konnte in der *E-Gruppe* aufgezeigt werden. Hier kamen ebenfalls 10 Patientinnen (37%) einer sportlichen Bewegung nach, 17 Patientinnen (63%) waren überhaupt nicht aktiv.

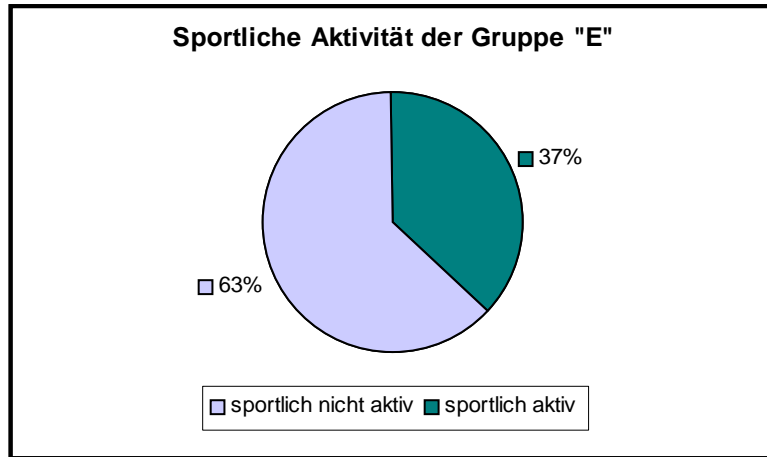


Abb. 5.8 Sportliche Aktivität der Gruppe *E*

Auch hier war zwischen der *E-* bzw. *NE-*Gruppe bezüglich der sportlichen Aktivität kein signifikanter Unterschied zu beobachten ($p=0,774$; Fishers exakter Test).

Bewegungsdauer

Die durchschnittliche Bewegungsdauer in der Woche betrug in beiden Gruppen ungefähr 100 Minuten.

5.3.4 Einfluss nutritiver Aspekte

Folgende Ernährungsparameter wurden bezüglich eines Einflusses auf die Knochendichte univariat untersucht:

- a) die Aufnahme von Protein
- b) tierischer Proteinanteil (%) an Gesamtprotein
- c) die Aufnahme von Cholesterin

Da von einer Normalverteilung der Daten ausgegangen werden kann, erfolgte die statistische Auswertung, wenn nicht anders angegeben, mit dem „t-Test für unabhängige Stichproben“. Die angegebenen Werte sind Mittelwerte; die Standardabweichung wird in Klammern angegeben. Zur besseren Anschaulichkeit werden im Folgenden die Daten auch graphisch dargestellt.

Tab. 5.9 Tägliche Nährstoffaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Parameter	Gruppe	N	Mittelwert	Std.abw.	p-Wert ³⁸
Protein-Aufnahme ³⁹ (%/d)	NE	23	156,74	56,96	0,52
	E	27	147,59	42,33	
tierischer Proteinanteil an Gesamtprotein (%/d)	NE	23	64,83	16,19	0,06
	E	27	72,78	12,48	
Cholesterin (mg/d)	NE	23	250,44	139,79	0,81
	E	27	242,63	90,75	

³⁸ p-Wert des t-Tests der Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen *NE* und *E*

³⁹ Die Auswertung der Proteinzufuhr erfolgte unter der Berücksichtigung, dass die empfohlene Zufuhr bei 0,8 Gramm Protein pro Kilogramm Körpergewicht und Tag liegt. Bei Erreichen der empfohlenen Zufuhr wurde in dieser Arbeit die Proteinzufuhr mit 100% als ideal bewertet.

Die Aufnahme des Proteins wurde für jede Patientin einzeln berechnet. Als „Optimal“-Wert wurde der Referenzwert (0,8 g Protein/kg KG/Tag) der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“ verwendet. Die hier dargestellten Werte entsprechen der prozentualen Aufnahme in Abhängigkeit vom Referenzwert. Eine Aufnahme von 100% entspricht somit dem „Optimal“-Wert.

Die Proteinaufnahme der Patientinnen, die keine Verbesserung der Knochendichte „L₂-L₄“ aufweisen konnten (*NE-Gruppe*), lag bei 157% (56,96) und somit 57% über dem empfohlenen Wert. Die Patientinnen der *E-Gruppe* (Verbesserung der Knochendichte) lagen bei 148% (42,33) und somit 48% über dem Referenzwert. Die Aufnahme von 157% entspricht einer täglichen Proteinaufnahme von 79 g. Die *E-Gruppe*, die eine prozentuale Aufnahme von 148% hatte, nahm pro Tag 76 g Protein auf. Die Proteinaufnahme in der *E-Gruppe* war somit etwas geringer als in der *NE-Gruppe*, jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,52$).

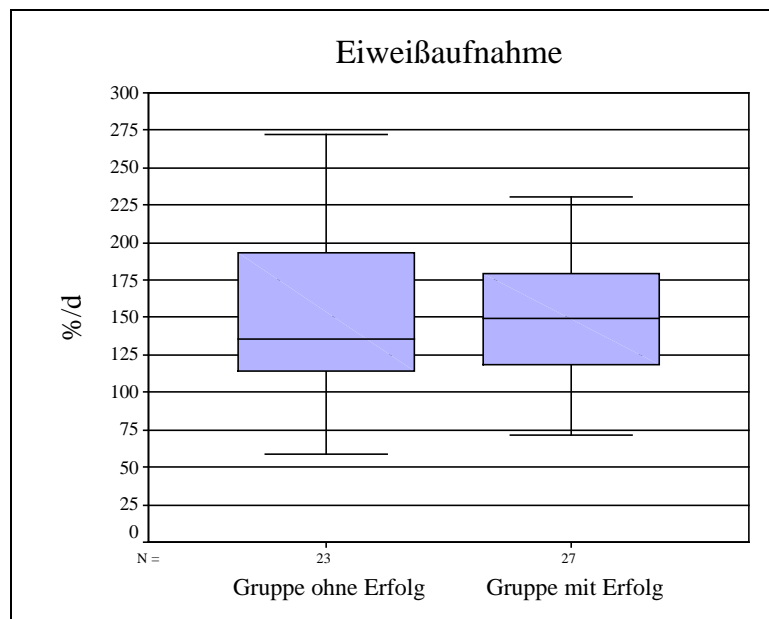


Abb. 5.9 Eiweißaufnahme in Prozent der Gruppen *NE* und *E*

Die tierische Eiweißaufnahme wurde ebenfalls in Prozent ausgedrückt. Der Prozentwert gibt an, wie viel der Gesamtproteinaufnahme aus tierischen Nahrungsmitteln stammt. Die Patientinnen der *NE-Gruppe* lagen mit 65% (16,19) unterhalb der *E-Gruppe* mit 73% (12,48). Die Unterschiede müssen jedoch als zufällig betrachtet werden ($p=0,06$).

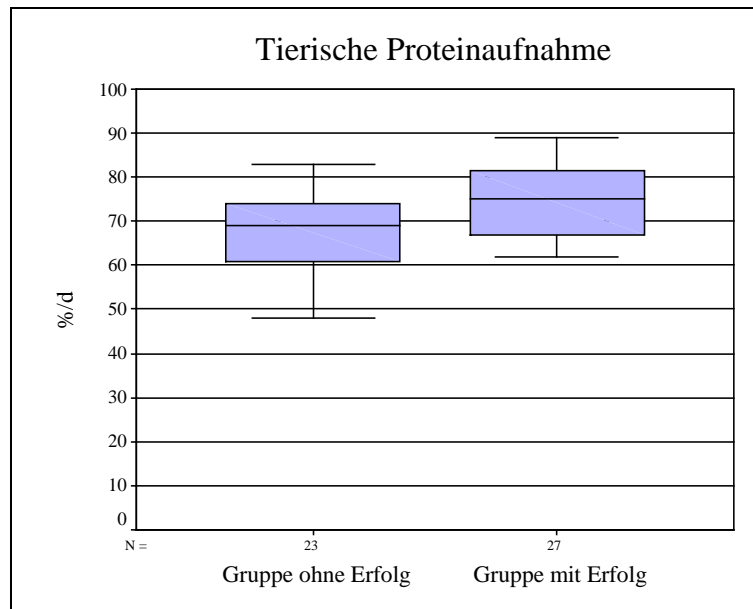


Abb. 5.10 Tierische Proteinaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die tägliche Cholesterinaufnahme mit der Nahrung betrug in der *NE-Gruppe* 250 mg (139,79) und in der *E-Gruppe* 242 mg (90,75). Bei einem p-Wert von 0,81 liegt auch hier kein signifikanter Unterschied vor.

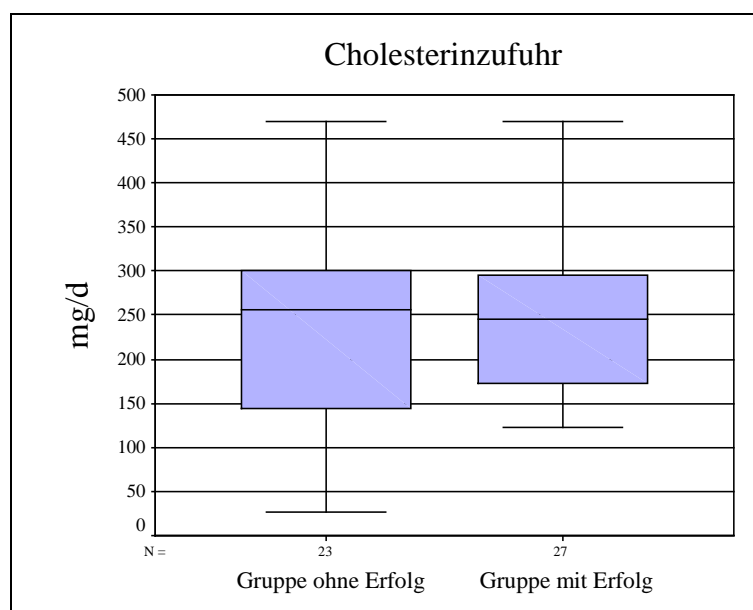


Abb. 5.11 Cholesterinaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Mit den binär codierten Parameter „Medikation“ (ja/nein), „Sport (ja/nein) und den metrisch codierten Parameter „Gesamtproteinaufnahme mit der Nahrung“, „Tierische Proteinaufnahme mit der Nahrung“ sowie „Cholesterinaufnahme mit der Nahrung“ wurde mit Hilfe der „*Logistische Regression*“ versucht, die Zugehörigkeit zur „Erfolgsgruppe“ zu prognostizieren.

Jedoch gelang es diesem Verfahren nicht, auch nur einen der genannten Parameter zu finden, dessen Koeffizient in der Regressionsgleichung signifikant dem Niveau $\alpha \leq 0,05$ unterschiedlich zu Null war. Werden alle Parameter in eine Regressionsgleichung hinzugenommen, so liegt, bei einem Klassifikationsschwellenwert von 50%, der Anteil der richtig klassifizierten Patientinnen bei 64%, was sich nicht sehr von einem zufälligen Wert von 54% unterscheidet, der entsteht, wenn alle Patientinnen der „*Erfolgsgruppe*“ zugeordnet werden.

Die „*Logistische Regression*“ führte ergo mit den ausgewählten Parametern nicht zu einem erfolgsversprechenden Modell.

5.3.5 Nährstoffzufuhr der Gruppen mit (E) und ohne (NE) Erfolg

Im Rahmen der Untersuchung wurden weitere Ernährungsparameter erfasst und auf Unterschiede zwischen den beiden Gruppen geprüft. In der *Tabelle 5.10 Ernährungsparameter der Gruppen NE und E* sind die untersuchten Ernährungsparameter, welche statistisch berechnet worden sind, zusammengefasst.

Tab. 5.10 Tägliche Energie- und Nährstoffaufnahme der Gruppen NE und E

Parameter ⁴⁰	Gruppe	N	Mittelwert	Std.abw.	p-Wert ⁴¹	SOLL ⁴²
Energie (kcal/d)	NE	23	1916	646	0,35	1800
	E	27	1769	440		
Kohlenhydratanteil an Gesamtenergie (%/d)	NE	23	45,48	6,29	0,62	>50
	E	27	44,52	7,16		
Fettanteil an Gesamtenergie (%/d)	NE	23	35,96	5,76	0,95	30
	E	27	35,85	6,22		
Calcium (mg/d)	NE	23	1042,35	244,30	0,41	1000
	E	27	965,22	382,46		
Vitamin C (mg/d)	NE	23	140,21	70,76	0,61	100
	E	27	120,16	63,46		
Vitamin D (µg/d)	NE	23	3,13	4,59	0,24 ^{a)}	10
	E	27	2,84	2,52		
Vitamin K (µg/d)	NE	23	558,22	186,06	< 0,0005	65
	E	27	363,19	133,16		
Retinol (mg/d)	NE	23	1,74	0,87	0,001 ^{a)}	0,8
	E	27	1,09	0,67		

Die Energieaufnahme lag in der *NE-Gruppe* bei 1916 kcal; in der *E-Gruppe* war sie mit 1769 kcal etwas niedriger. Zwischen den beiden Gruppen war jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen ($p=0,35$).

⁴⁰ Aufgrund der hohen Calcium- und Vitamin D-Supplementierung ist deren Aufnahme mit der Nahrung im Therapieverlauf nicht berücksichtigt worden. Die Aufnahme wurde aber dennoch erwähnt, um auf eventuelle Defizite in der Ernährung hinzuweisen.

⁴¹ p-Wert des t-Tests der Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen *NE* und *E*, bis auf ^{a)} p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests

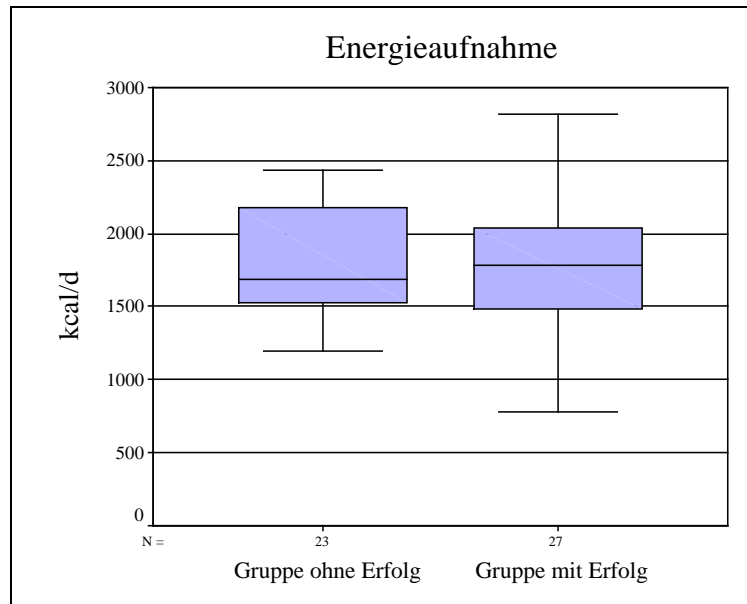


Abb. 5.12 Energieaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die geringfügig unterschiedliche Energie-Aufnahme zwischen den beiden Gruppen spiegelt sich im Body-Mass-Index (BMI) nicht wider. Der BMI lag in der *E-Gruppe* mit 26 kg/m² etwas höher als in der *NE-Gruppe*, hier lag er bei 25 kg/m². Der Unterschied muss jedoch als zufällig betrachtet werden ($p=0,26$).

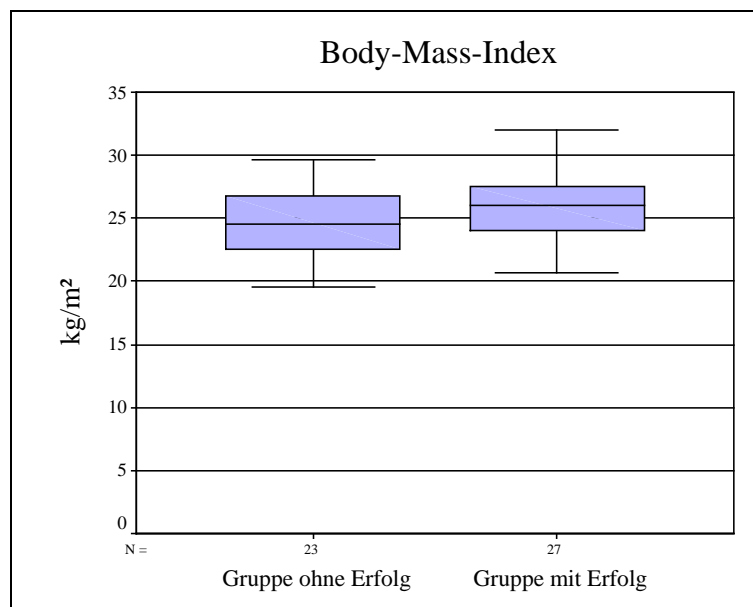


Abb. 5.12 Body-Mass-Index der Gruppen *NE* und *E*

Die Patientinnen der *E-Gruppe* hatten 45% der Energieaufnahme mit Kohlenhydraten abdeckt, die *NE-Gruppe* nahm 44% der Energie in Form von Kohlenhydraten auf. Auch hier war kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachzuweisen ($p=0,62$). Die Ballaststoffaufnahme lag in der *NE-Gruppe* bei 27,18 mg und in der *E-Gruppe* bei 21,20 mg.

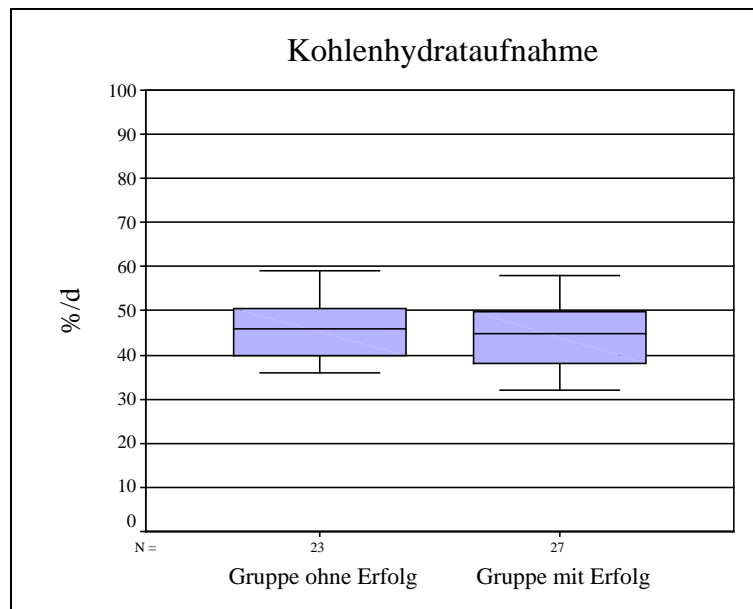


Abb. 5.13 Kohlenhydrataufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die Fettaufnahme war in beiden Gruppen nahezu identisch ($p=0,95$). Beide Gruppen nahmen 45% der Energiezufuhr in Form von Fett auf.

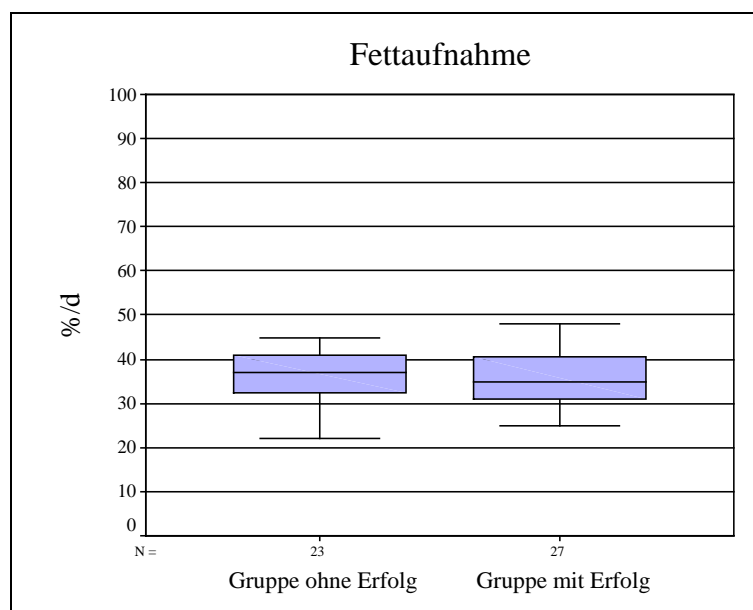


Abb. 5.14 Fettaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die unterschiedliche Vitamin C-Aufnahme der beiden Gruppen war statistisch nicht signifikant ($p=0,61$). In der *NE-Gruppe* lag die tägliche Vitamin C-Aufnahme bei 140 mg und in der *E-Gruppe* bei 120 mg.

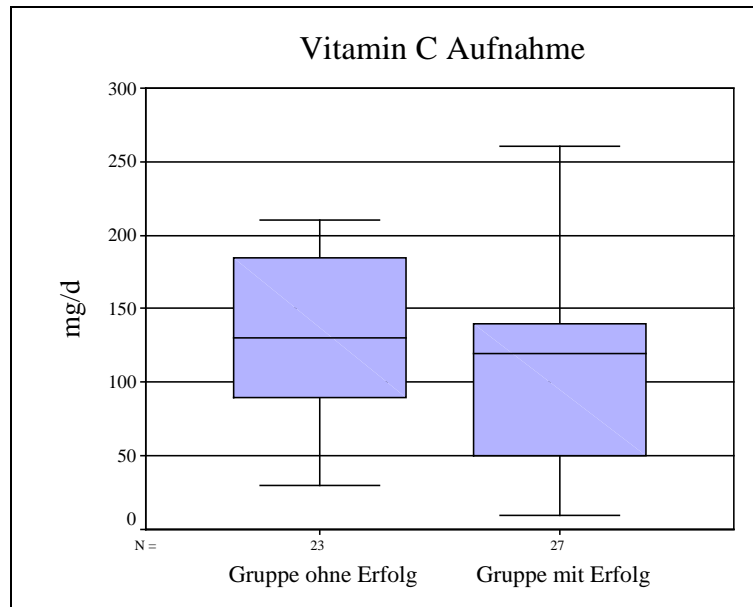


Abb. 5.15 Vitamin C-Aufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die Vitamin D-Aufnahme lag in beiden Gruppen weit unter den Empfehlungen der „Deutschen Gesellschaft für Ernährung“. In der *NE-Gruppe* betrug die Vitamin D-Aufnahme im Median 1,1 μg und in der *E-Gruppe* 2 μg . Dieser Vergleich wurde mit dem *Mann Whitney-U-Tests* durchgeführt. Es konnten keine überzufälligen Unterschiede festgestellt werden ($p=0,24$).

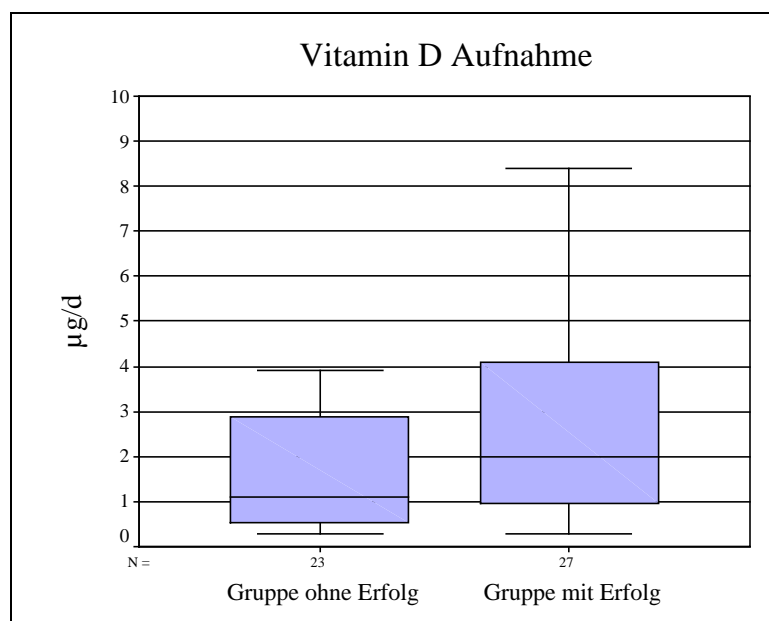


Abb. 5.16 Vitamin D-Aufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die Aufnahme von Vitamin K unterschied sich in den beiden Gruppen signifikant. Die Aufnahme von Vitamin K in der *NE-Gruppe* betrug 558 μg und in der *E-Gruppe* 363 μg . Die Werte der *E-Gruppe* sind hochsignifikant kleiner ($p < 0,0005$).

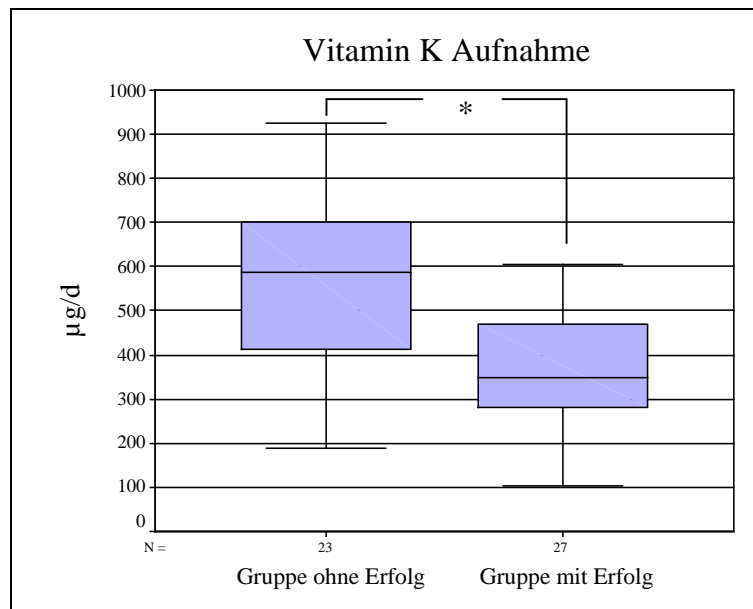


Abb. 5.17 Vitamin K-Aufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Ebenfalls die Aufnahme von Retinol war statistisch signifikant unterschiedlich. In der Gruppe *NE* lag die Aufnahme von Retinol bei 1,74 mg/Tag und war somit gegenüber der *E-Gruppe* mit 1,09 mg/Tag signifikant höher ($p=0,001$).

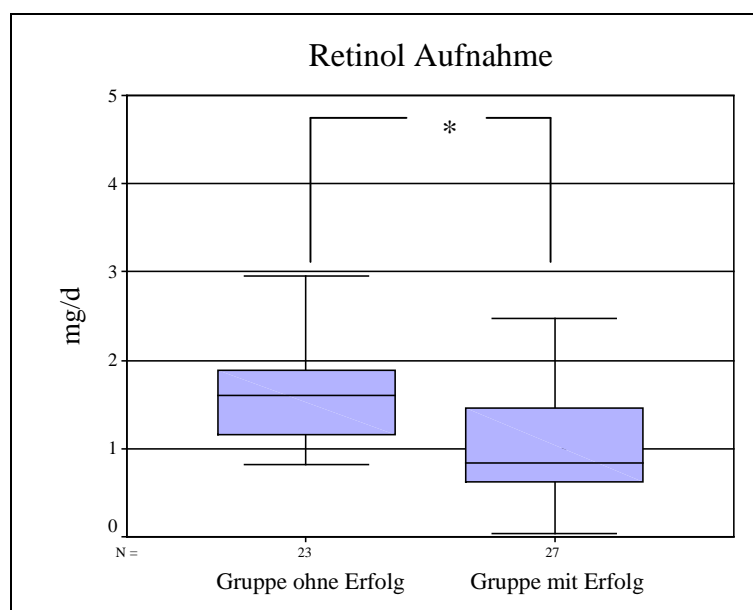


Abb. 5.18 Retinolaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Die mit der Ernährung aufgenommene Calciummenge unterschied sich zwischen den beiden Gruppen geringfügig. In der *NE-Gruppe* betrug die Calciumzufuhr 1042 mg, während sie in der *E-Gruppe* 965 mg betrug. Die Unterschiede müssen jedoch als zufällig betrachtet werden ($p=0,41$).

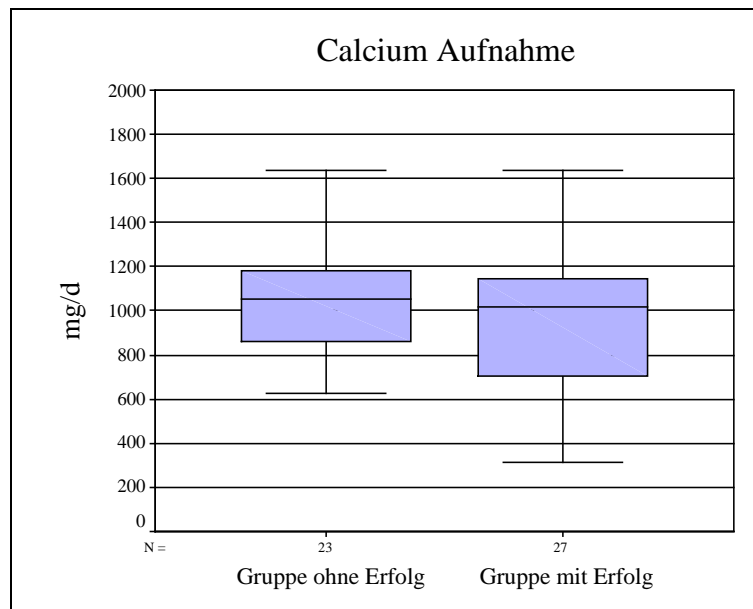


Abb. 5.19 Calciumaufnahme der Gruppen *NE* und *E*

Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung wurden weitere Parameter ausgewertet, um die Ernährungssituation der Patientinnen bewerten zu können. Die Auswertung dieser Nährstoffe erfolgte deskriptiv. Die Auswertung dieser Daten befindet sich im Anhang D.

5.3.6 Laborparameter

Im Rahmen der Therapie wurde der Verlauf verschiedener Laborparameter beobachtet. Die Laborparameter sind in *Tabelle 5.11 Verlauf der Laborparameter der Gruppen NE und E* wiedergegeben.

Tab. 5.11 Verlauf der Laborparameter der Gruppen NE und E

Parameter	Gruppe	vor Therapie			nach Therapie			Diff. vor/nach Therapie			p-Wert ⁴³
		N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.	N	MW	Std.abw.	
Osteocalcin in ng/ml	NE	23	21,96	9,64	23	15,90	7,67	23	-6,06	7,64	0,075
	E	27	23,25	12,30	27	11,37	5,68	27	-11,88	14,36	
PTH in pg/ml	NE	23	32,48	9,04	23	31,61	9,42	23	-0,87	12,21	0,135
	E	27	33,79	16,02	27	28,26	13,74	27	-5,53	9,42	
BAP in U/l	NE	7	27,84	16,29	23	26,25	12,86	7	2,47	7,18	0,566
	E	10	22,83	4,38	27	22,08	7,87	10	0,68	5,43	
AP in U/l	NE	23	107,74	36,76	23	98,57	33,02	23	-9,17	36,81	0,042
	E	27	125,26	49,12	27	91,22	27,76	27	-34,04	45,94	
nmol Desoxy- pyridinolin/ mmol Kreatinin	NE	16	8,77	3,22	23	6,10	3,14	16	-2,59	3,07	0,263
	E	16	6,43	2,84	27	5,04	2,60	16	-1,58	1,79	
25-(OH)- Vitamin D in ng/ml	NE	23	25,43	13,22	23	32,91	14,60	23	7,48	16,87	0,726 ^{a)}
	E	27	21,85	17,17	27	25,49	13,61	27	3,64	11,11	
Calcium in mmol/ml	NE	23	2,40	0,10	23	2,42	0,13	23	0,02	0,10	0,392
	E	27	2,44	0,12	27	2,43	0,10	27	-0,01	0,13	
Cholesterin in mg/dl	NE	23	228,09	30,42	23	233,74	35,08	23	5,65	21,77	0,691
	E	27	255,22	46,08	27	257,33	49,06	27	2,11	39,39	

⁴³ p-Wert des t-Tests der Varianzanalyse auf Gruppenunterschiede zwischen den Gruppen NE und E, bis auf ^{a)} p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests.

Die Messung des Osteocalcins zeigte einen deutlichen Abfall der Parameter. Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen müssen jedoch als zufällig betrachtet werden.

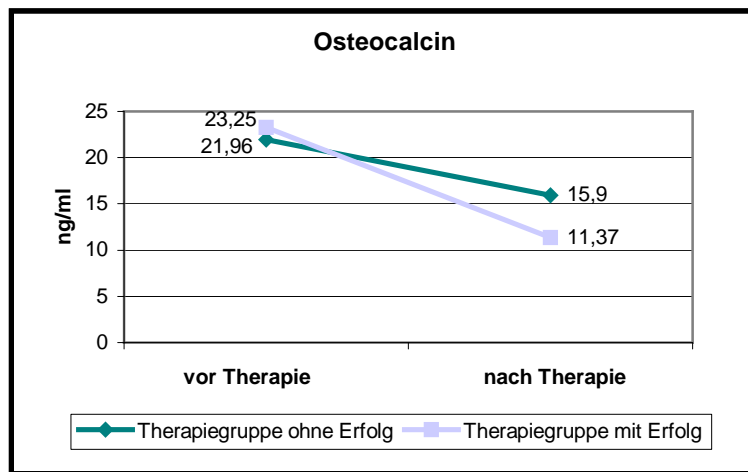


Abb. 5.20 Verlauf der Osteocalcinwerte der Gruppe *NE* und *E*

Wie in Abbildung 5.19 Verlauf der Parathormonwerte ersichtlich, konnte bei dem Parathormon ebenfalls ein leichter Abfall beobachtet werden. In der *E-Gruppe* konnte insgesamt ein stärkerer Abfall des Parathormons beobachtet werden. Der unterschiedlich starke Abfall zwischen den Gruppen muss jedoch als zufällig betrachtet werden ($p=0,135$).

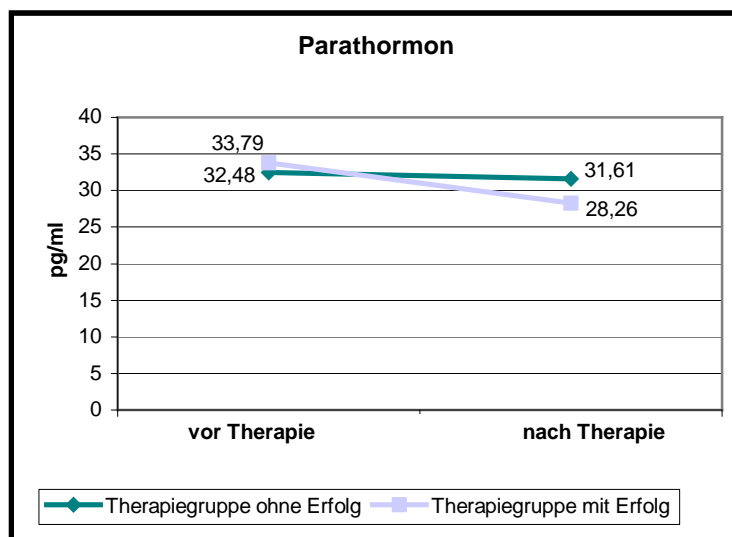


Abb. 5.21 Verlauf der Parathormonwerte der Gruppen *NE* und *E*

Der Ausgangswert der „knochenspezifischen alkalischen Phosphatase“ war in der *NE-Gruppe* bei nur 7 und in der *E-Gruppe* bei nur 10 Patientinnen vorhanden, der Endwert hingegen war in der *NE-Gruppe* bei 23 Patientinnen und in der *E-Gruppe* bei 27 Patientinnen vorhanden. Wie in der Abbildung 5.23 Verlauf der *knochenspezifischen alkalischen Phosphatase* zu sehen ist, fiel in beiden Gruppen der Wert geringfügig ab. Unterschiede zwischen den beiden Gruppen waren nicht vorhanden ($p=0,556$).

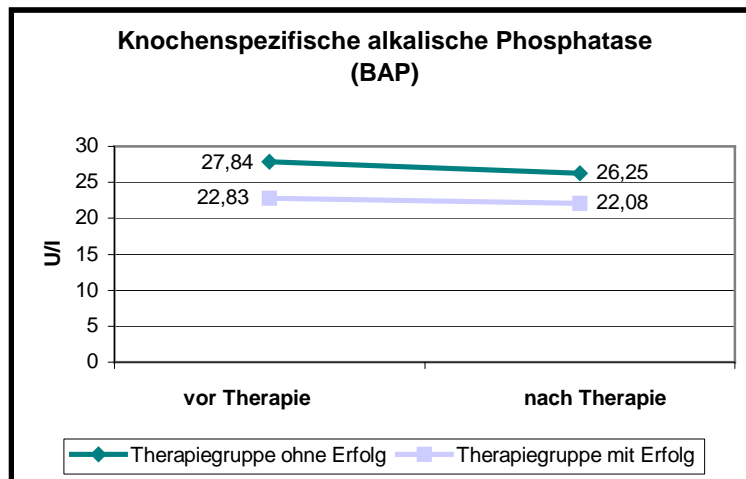


Abb. 5.22 Verlauf der BAP der Gruppen *NE* und *E*

Die „alkalische Phosphatase“ zeigte im Verlauf bei der *NE-Gruppe* einen leichten Abfall der Werte. In der *E-Gruppe* hingegen war eine stärkere Abnahme der Werte zu beobachten. Der Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen kann statistisch als signifikant bewertet werden ($p=0,042$).

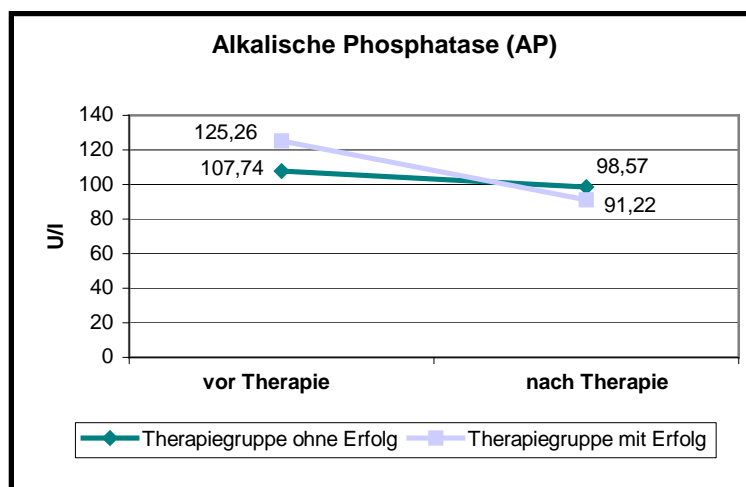


Abb. 5.23 Verlauf der AP der Gruppen *NE* und *E*

Der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel im Blut stieg in beiden Gruppen an. Die *NE-Gruppe* zeigte eine höhere Zunahme als die *E-Gruppe*, es konnten jedoch keine überzufälligen Unterschiede aufgezeigt werden ($p=0,726$).

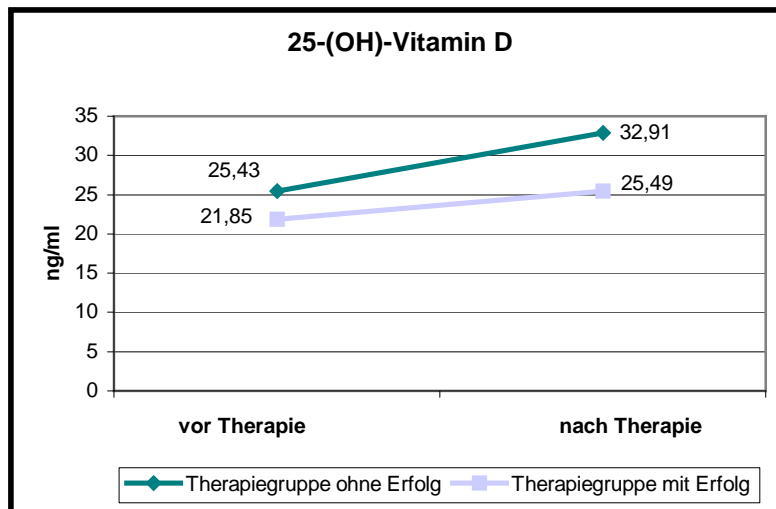


Abb. 5.24 Verlauf der 25-(OH)-Vitamin D-Werte in den Gruppen *NE* und *E*

Bei der Auswertung des 25-(OH)-Vitamin D-Verlaufs fiel auf, dass bei 17 Patientinnen (davon: 8 in *NE-Gruppe* und 9 in der *E-Gruppe*) der Wert nicht angestiegen war.

In der Abbildung 5.25 *Verlauf der Calciumwerte der Gruppen NE und E* ist ersichtlich, dass der Calcium-Spiegel keinen wesentlichen Schwankungen unterlag, weder innerhalb noch zwischen den beiden Gruppen ($p=0,392$).

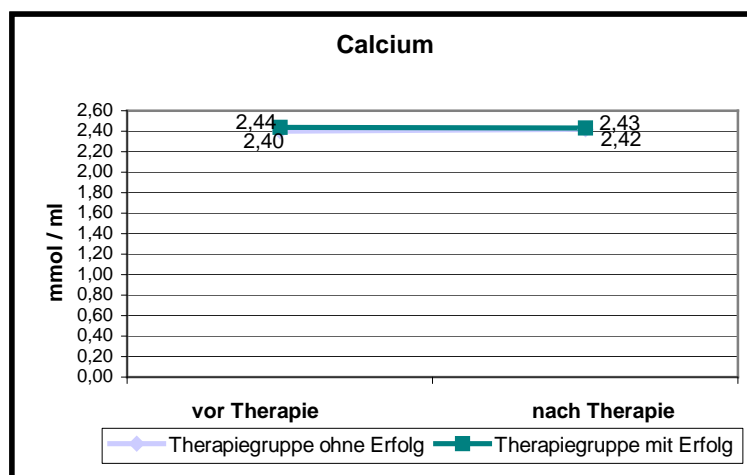


Abb. 5.25 Verlauf der Calciumwerte der Gruppen *NE* und *E*

Der Verlauf der Cholesterinwerte zeigte zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied ($p=0,691$). In beiden Gruppen war ein leichter Anstieg der Cholesterinwerte zu beobachten.

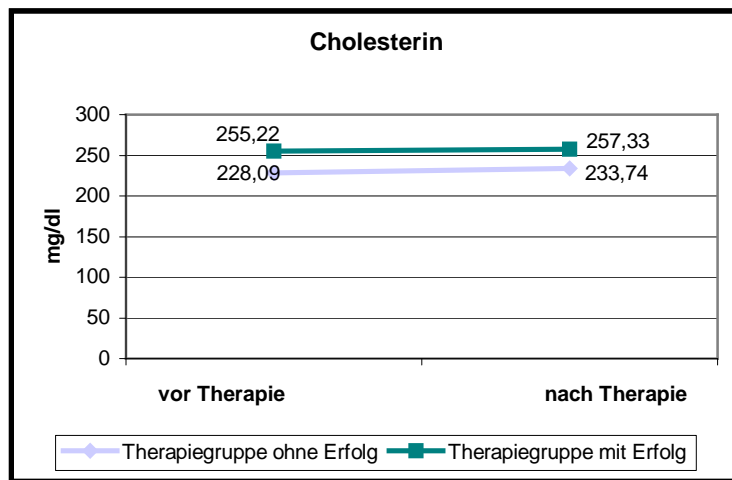


Abb. 5.26 Verlauf der Cholesterinwerte der Gruppen *NE* und *E*

Der Desoxypyridinolingehalt im Urin der Patientinnen war, wie in Abbildung 5.27 *Verlauf der Desoxypyridinolin-Ausscheidung im Urin* zu erkennen, in beiden Gruppen abgefallen. Jedoch war auch hier zu beachten, dass die Ausgangswerte nur jeweils von 16 Patientinnen vorlagen. Gegen Ende der Therapie lagen von allen Patientinnen die Werte vor. In beiden Gruppen sind die Werte abgefallen. Die Unterschiede zwischen den Gruppen waren jedoch nicht statistisch signifikant ($p=0,263$).

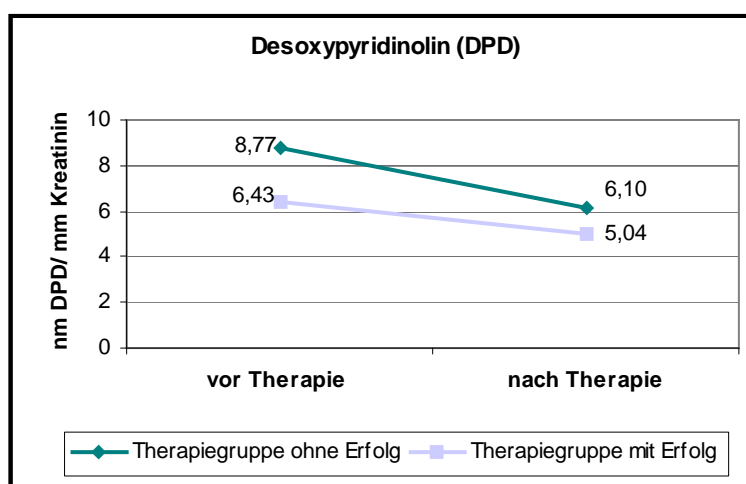


Abb. 5.27 Verlauf der DPD im Urin der Gruppen *NE* und *E*

5.3.7 Korrelationen zwischen Ernährungs- und Laborparametern

In der statistischen Auswertung wurden verschiedene Korrelationen zwischen Ernährungs- und Laborparametern untersucht. Die folgenden Untersuchungen erfolgten gruppenübergreifend.

- a) Im Folgenden wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Proteinaufnahme und der Ausscheidung von Desoxypyridinolin (DPD) im Urin besteht.

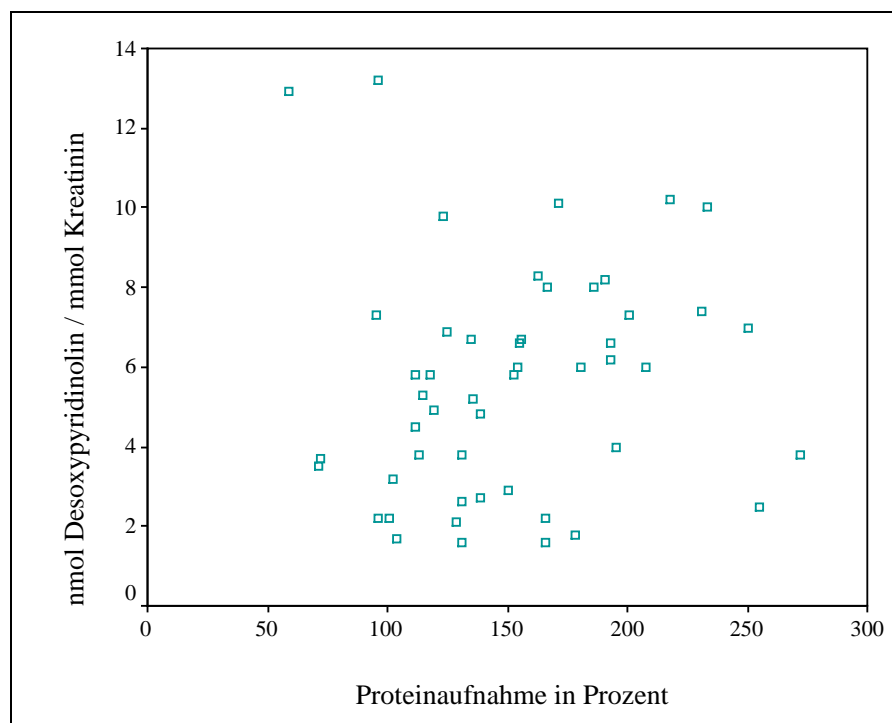


Abb. 5.27 Korrelation zwischen Proteinaufnahme und DPD

Bei der einfachen Betrachtung des Gesamtkollektivs war kein funktioneller Zusammenhang zwischen der Proteinaufnahme und der Ausscheidung von Desoxypyridinolin festzustellen; es waren keine signifikanten Pearson'schen Korrelationen zu beobachten ($p=0,437$).

- b) In der folgenden Abbildung ist die Korrelation zwischen der tierischen Proteinaufnahme und der Ausscheidung von Desoxyypyridinolin (DPD) im Urin dargestellt.

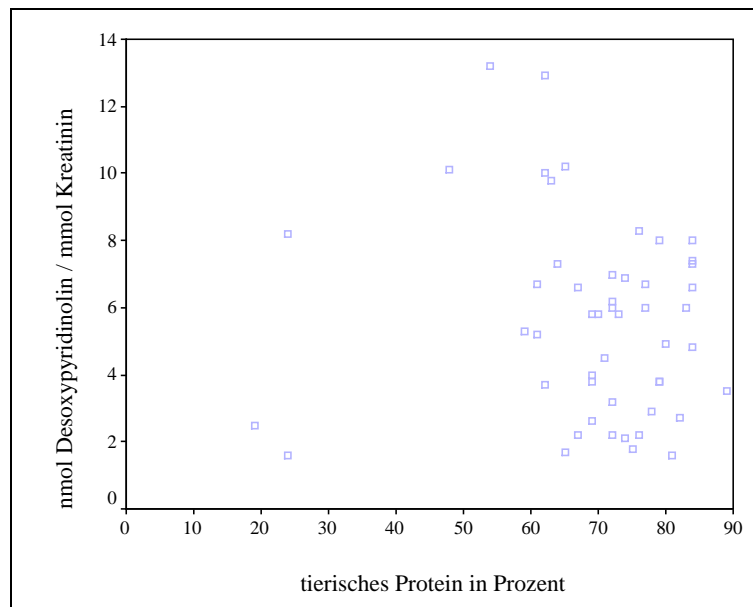


Abb. 5.28 Korrelation zwischen tierischer Proteinaufnahme und DPD

Ebenso scheint kein funktioneller Zusammenhang zwischen der tierischen Proteinaufnahme und der Ausscheidung des Desoxyypyridinolin (DPD) zu bestehen ($p=0,446$).

- c) Im Folgenden wurde untersucht, ob eine Korrelation zwischen der Cholesterinaufnahme und dem Cholesterinspiegel im Serum besteht.

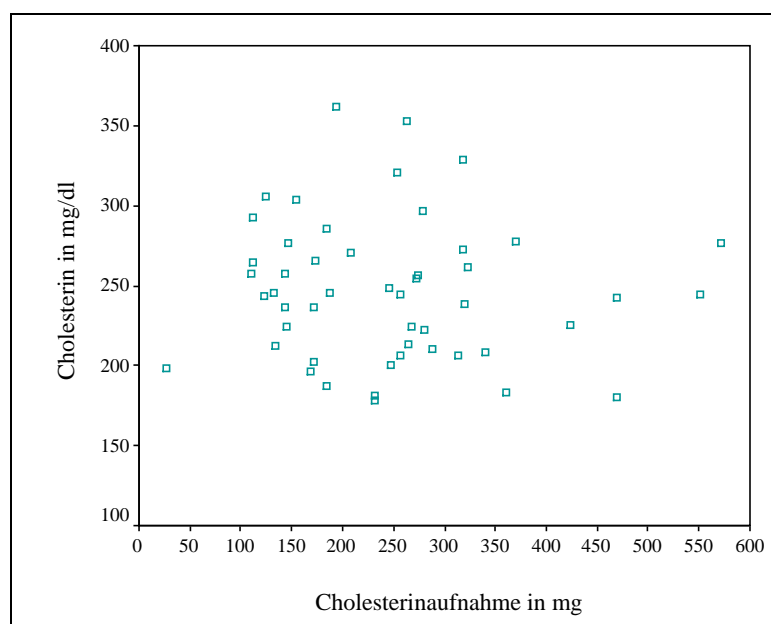


Abb. 5.29 Korrelation zwischen Cholesterinaufnahme und -spiegel

Auch hier waren keine signifikanten Pearson'schen Korrelationen zu beobachten ($p=0,638$).

- d) Abschließend wurde geprüft, ob eine Korrelation zwischen dem Verlauf des Vitamin D-Spiegels im Serum und des Parathormonspiegels im Serum besteht.

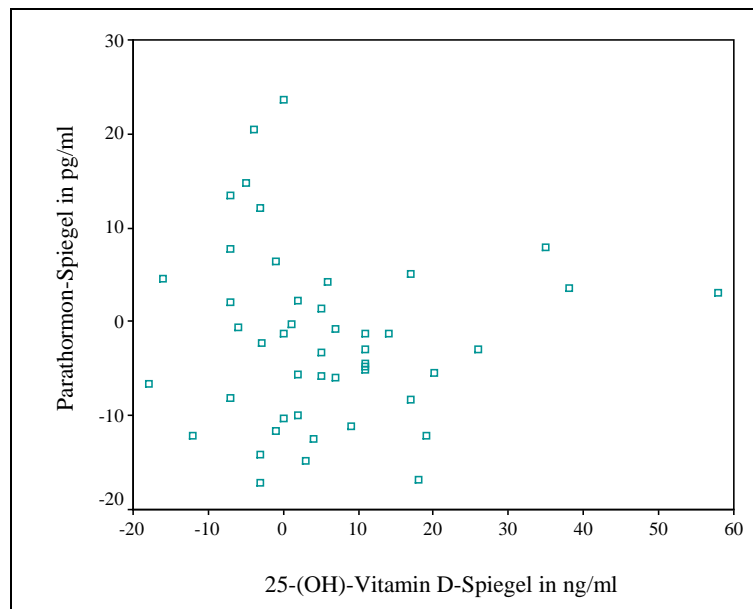


Abb. 5.30 Korrelation zwischen Parathormon und 25-(OH)-Vitamin D

Es wurden keine signifikanten Pearsonschen Korrelationen beobachtet ($p=0,906$).

5.3.8 Deskriptive Statistik: Nahrungsmittelzufuhr der Patientinnen

Bei einigen Nahrungsmitteln bestanden zwischen den Patientengruppen Unterschiede in der zugeführten Menge. In der Tabelle 5.12 *Nahrungsmittelzufuhr der Gruppen NE und E* sind diejenigen Nahrungsmittel aufgeführt, deren Zufuhr um $\geq 25\%$ zwischen den beiden Patientengruppen variierten. Die Nahrungsmittelzufuhr der *NE*-Gruppe wurde gleich 100% gesetzt. Die Prozentzahl der *E*-Gruppe gibt an, um wie viel die Menge des Nahrungsmittels von der *NE*-Gruppe abwich.

Tab. 5.12 Tägliche Nahrungsmittelzufuhr der Gruppen *NE* und *E*

Nahrungsmittel	Lebensmittel- einheit	<i>NE</i> -Gruppe (N=23)		<i>E</i> -Gruppe (N=27)	
		Menge ⁴⁴ / <i>NE</i>	Prozent	Menge ⁴⁴ / <i>E</i>	Prozent
Alkoholische Getränke	125 ml	11	100 %	21	138 %
Fertiggerichte	1 Port.	6	100 %	2	26 %
Fisch	150 g	15	100 %	24	127 %
Fleisch	125 g	23	100 %	41	134 %
Mineralwasser	200 ml	142	100 %	75	43 %
Mineralwasser, calciumreich	200 ml	52	100 %	124	151 %
Obst	Stück	140	100 %	122	74 %
Obstkuchen	125 g	25	100 %	14	55 %
Quark	30 g	63	100 %	52	70 %
Saft	200 ml	44	100 %	36	69 %
Schmelzkäse	10 g	17	100 %	6	28 %
Spinat	150 g	8	100 %	0	0 %
Suppe	250 ml	16	100 %	4	29 %
Tee	150 ml	124	100 %	73	53 %
Trockenobst	70 g	7	100 %	1	10 %
Vollkornbrot	45 g	76	100 %	56	63 %
Weizenbrot	40 g	84	100 %	158	139 %

Die Patientinnen nahmen keine Nahrungsergänzungsmittel ein.

⁴⁴ Die Mengenangaben geben die jeweilige Verzehrsmenge der einzelnen Nahrungsmittel pro Tag innerhalb der Gesamtgruppe an.

5.3.9 Deskriptive Statistik: Alltagsbewältigung der Patientinnen

5.3.9.1 Einschränkungen im Haushalt

Die Auswertung des Fragebogens bezüglich der Einschränkungen, die die Patientinnen in ihrem Haushalt erfahren, wird in der nachstehenden Tabelle 5.13 *Einschränkungen in der Hausarbeit und beim Spazieren gehen* dargestellt. Neben der Tätigkeit im Haushalt wurden Spaziergänge der Patientinnen mit in die Bewertung einbezogen.

Tab. 5.13 Einschränkungen in der Hausarbeit und beim Spazieren gehen

	Einschränkungen Hausarbeit/Spazieren gehen				
	Statistik	zwei Einschränkungen	eine Einschränkung	keine Einschränkung	Gesamt
Gruppe ohne Erfolg	Anzahl	3	7	13	23
	% von Erfolg	13,0%	30,4%	56,5%	100%
Gruppe mit Erfolg	Anzahl	5	3	19	27
	% von Erfolg	18,5%	11,1%	70,4%	100%
Gesamt	Anzahl	8	10	32	50
	% von Erfolg	16,0%	20,0%	64,0%	100%

Gruppenübergreifend berichteten 32 der 50 Patientinnen (=64%) von keinerlei Einschränkungen, die anderen 18 Patientinnen (=36%) gaben wenigstens bei einer der beiden Aktivitäten Einschränkungen an; 8 der Patientinnen (=16%) fühlten sich in beiden Aktivitäten eingeschränkt.

5.3.9.2 Bewegungsunsicherheit

Ein weiterer Betrachtungspunkt des Fragebogens bezog sich auf die Bewegungsunsicherheit der Patientinnen.

Auf die Frage „Fühlen Sie sich in Ihren Bewegungen unsicher?“ hatten die Patientinnen die Möglichkeit mit „ja“, „nein“ bzw. „teilweise“ zu antworten. Viele der Patientinnen konnten sich mit der Antwort „vorsichtiger“ besser identifizieren, so dass diese Antwort in den Fragebogen mit aufgenommen wurde.

In der folgenden Tabelle wird die Verteilung der jeweiligen Antworten gruppenübergreifend zusammengefasst und anschließend die wesentlichen Gründe aufgeführt, in welchen Situationen sich die Patientinnen unsicher fühlten bzw. vorsichtiger waren.

Tab. 5.14 Antworten zur Bewegungssicherheit

Statistik	Antworten zur Bewegungssicherheit			Gesamt
	„Nein“	„Vorsichtiger“	„Ja“	
Anzahl	17	21	12	50
% von Gesamt	34 %	42 %	24 %	100 %

Tab. 5.15 Situationen der Bewegungsunsicherheit

Antwort	Situation
„vorsichtiger“	<ul style="list-style-type: none"> ◆ Treppen steigen (Festhalten am Geländer) ◆ Ein- und Aussteigen in öffentliche Verkehrsmittel ◆ Tragen von Einkaufstaschen ◆ Waschen und Aufhängen von Gardinen ◆ Fensterputzen ◆ Steigen auf Stuhl, Hocker bzw. Trittleiter ◆ Fahrradfahren ◆ Aufheben von Gegenständen
Antwort	Verzicht auf folgende Tätigkeiten
„ja“	<ul style="list-style-type: none"> ◆ siehe oben; ausgenommen „Treppen steigen“ ◆ Gartenarbeit

5.3.9.3 Sport im jugendlichen Alter

Tab. 5.16 Sport im jugendlichen Alter

Statistik	Antworten zu Sport im jugendlichen Alter		Gesamt
	„Nein“	„Ja“	
Anzahl	31	19	50
% von Gesamt	62 %	38 %	100 %

6 Diskussion

Die Osteoporose zählt heute zu den häufigsten Erkrankungen postmenopausaler Frauen und ist in der Bundesrepublik Deutschland eine der bedeutendsten Volkskrankheiten mit enormen sozioökonomischen Folgen (PFEILSCHIFTER *et al.* 2003). Da die Osteoporose eine multifaktorielle Erkrankung ist, gestaltet sich die Therapie schwierig. Ebenso spielen verschiedene Einflussfaktoren auf den Verlauf der Osteoporosetherapie eine Rolle.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung einer Bisphosphonattherapie mit einer zusätzlichen Calcium- und Vitamin D-Supplementierung gegenüber einer alleinigen Calcium- und Vitamin D-Therapie auf den Verlauf der Knochendichte innerhalb von 12-15 Monaten bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose untersucht. Zusätzlich wurde geprüft, in wie weit nutritive Aspekte und körperliche Aktivität Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte nehmen.

Im ersten Teil der Diskussion erfolgt die Beurteilung der Medikationswirkung, der zweite Teil betrachtet den Einfluss verschiedener Nährstoffe. Abschließend werden Bewegungstherapie und Lebensqualität der Patientinnen sowie notwendige Maßnahmen der Osteoporosetherapie diskutiert.

Medikation

Entgegen den Erwartungen zeigte die Supplementierung mit Calcium und Vitamin D₃ eine vergleichbare Zunahme der Knochendichte wie unter einer Bisphosphonattherapie. In beiden Therapiegruppen war die Knochenresorption deutlich gehemmt und eine Zunahme der Knochendichte war zu beobachten. Zwischen den beiden Gruppen waren keine signifikanten Unterschiede zu beobachten.

Der therapeutische Nutzen der Bisphosphonate bei der Behandlung der postmenopausalen Osteoporose ist im Sinne einer Zunahme der Knochenmasse und vor allem im Hinblick auf eine signifikante Senkung der Frakturrate in einer Reihe von Multizenterstudien überzeugend belegt (HARRIS *et al.* 1999; REGINSTER *et al.* 2000).

Für das abweichende Ergebnis der vorliegenden Arbeit bieten sich verschiedene Erklärungsmöglichkeiten an.

In bisher durchgeführten Studien (FOGELMAN *et al.* 2000; HARRIS *et al.* 1999), die einen positiven Effekt von Bisphosphonaten gegenüber Calcium- und Vitamin D-Supplementen auf die Knochendichte aufzeigten, entsprachen die Knochendichtemessungen zu Beginn der Studie einem t-Wert von -2 Standardabweichungen. In der vorliegenden Arbeit diente als Einschlusskriterium eine manifeste Osteoporose mit einem t-Wert von $\leq -2,5$ Standardabweichungen. Hier gilt zu überlegen, ob die Osteoporose bei den Patientinnen, die an der Studie von HARRIS *et al.* (1999) teilnahmen, möglicher Weise weniger weit fortgeschritten war als bei den Patientinnen der vorliegenden Untersuchung und somit effektiver behandelt werden konnten (HARRIS *et al.* 1999).

Auch in der vorliegenden Arbeit differierten die Knochendichteausgangswerte zwischen den beiden Therapiegruppen geringfügig. Bezogen auf den Mittelwert lag der Knochendichteausgangswert in der Patientengruppe, welche nur Calcium und Vitamin D₃ einnahm, um 0,2 Standardabweichungen (SD) höher als in der Bisphosphonatgruppe. Eine mögliche Erklärung für die in dieser Arbeit fehlende therapeutische Überlegenheit der Bisphosphonate könnte durch eine in dieser Gruppe weiter fortgeschrittene Osteoporose begründet sein. Eine frühzeitige Behandlung der Osteoporose scheint damit unerlässlich, da mit zunehmender Osteoporosedauer das Ausmaß der Knochenresorption zunimmt.

In einer Studie von MC CLUNG *et al.* (2001), in der Frauen mit einem Knochendichteausgangswert von < -2 SD oder $< -2,5$ SD eingeschlossen waren, konnte bezüglich der Knochendichte von einem signifikanten Unterschied zwischen der Bisphosphonattherapie und einer Calcium-/Vitamin D₃-Supplementierung gesprochen werden, nicht jedoch bezüglich der Oberschenkelhalsfrakturen bzw. nicht-vertebraler Frakturen (MC CLUNG *et al.* 2001). In der vorliegenden Arbeit war bei keiner der Patientinnen eine neue Fraktur aufgetreten.

Eine weitere Erklärung für die differierenden Ergebnisse könnte der unterschiedlich lange Beobachtungszeitraum sein. Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Untersuchung betrachtet einen Zeitraum von 12 bis 15 Monaten. Vorausgegangene Studien (FOGELMAN *et al.* 2000; HARRIS *et al.* 1999), die einen positiven Effekt von Bisphosphonaten gegenüber Calcium und Vitamin D₃ auf die Knochendichte bzw. auf das Frakturrisiko zeigten, waren auf einen Zeitraum von 36 Monaten festgelegt. Andererseits berichteten oben genannte Studien bereits auch schon nach 6 Monaten von einer Verbesserung der Knochendichte im Wirbelkörperbereich. Primärer Endpunkt der genannten Studien war jedoch nicht die

Knochendichte, sondern die Frakturrate; da das Ziel einer Osteoporosetherapie in erster Linie die Verhinderung von weiteren Frakturen ist (HARRIS *et al.* 1999).

Ein anderer Grund für das diskrepante Ergebnis könnte die geringe Fallzahl der vorliegenden Untersuchung gegenüber den erwähnten Studien sein. Bei den erwähnten Studien (FOGELMAN *et al.* 2000; HARRIS *et al.* 1999; MC CLUNG *et al.* 2001) handelte es sich um Multizenterstudien, die zum Teil 500 bis 2000 Patientinnen einschlossen.

Das abweichende Ergebnis gegenüber anderen Untersuchungen ist weiterhin mit einer eventuell nachlassenden Compliance im Verlauf der Untersuchung zu erklären. Die tägliche Einnahme der Medikation über 12 bis 15 Monate erfordert eine hohe Compliance von Seiten der Patientinnen. Mehrere Autoren weisen in diesem Zusammenhang auf die Non-Compliance der Patienten hin (HUTSCHENREUTER & HUTSCHENREUTER 1985). In dieser Hinsicht stellt eine neue Generation der Bisphosphonate, die nur einmal pro Woche eingenommen werden müssen, eine gute Alternative zu den herkömmlichen Bisphosphonaten dar. Entscheidender Pluspunkt des neuen Therapieregimes: die einmal wöchentliche Einnahme wird von den Patienten deutlich besser akzeptiert, die Compliance ist damit weitaus höher als unter einer konventionellen Therapie (BROWN *et al.* 2002).

Die Bedeutung des Calciums für den Knochenstoffwechsel sowie der Einfluss von Vitamin D und seiner Metabolite auf die Calciumversorgung des Körpers sind seit langer Zeit bekannt. Der Vitamin D-Mangel ist möglicherweise sogar als ein allgemein pathologischer Faktor bei der Osteoporose älterer Menschen anzusehen. Die positiven Ergebnisse mit Calcium und Vitamin D₃ in der vorliegenden Arbeit waren auch in vorausgegangenen Studien zu beobachten (GENNARI 2001). So konnte in Studien vor allem die Effektivität bezüglich einer Reduktion der Schenkelhalsfrakturen dargelegt werden (CHAPUY *et al.* 1992; DAWSON-HUGHES *et al.* 1997).

Im Vergleich zur Calcium-/Vitamin D₃-Therapie stellt die Behandlung mit Bisphosphonaten eine verhältnismäßig teure Therapie dar und wird aufgrund von Budgetzwängen vielen Patienten vorenthalten. Da in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Unterschied zwischen der Bisphosphonattherapie und einer zusätzlichen Calcium- und Vitamin D₃-Substitution gegenüber einer alleinigen Therapie mit Calcium und Vitamin D₃ aufgezeigt werden konnte; stellt sich die Frage, ob mit einer frühzeitigen (vor der Menopause) Calcium-

/Vitamin D₃-Supplementierung der Knochenverlust effektiv aufgehalten werden kann, um so teure Therapiemaßnahmen zu verhindern.

Neben dem Einfluss von Bisphosphonaten auf den Verlauf der Osteoporosetherapie berücksichtigte die vorliegende Arbeit die Wirkung nutritiver bzw. sportlicher Aspekte. Zwischen den beiden Therapiegruppen konnten jedoch weder im Ernährungsverhalten noch bezüglich der sportlichen Aktivität Unterschiede aufgezeigt werden. Lediglich die Cholesterinwerte im Blut zeigten einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Der Cholesterinwert im Serum fiel in der Patientinnengruppe, die zusätzlich Bisphosphonate einnahm, signifikant stärker ab als in der anderen Therapiegruppe, die nur mit Calcium und Vitamin D₃ versorgt wurde. Es ist davon auszugehen, dass der signifikante Unterschied der Cholesterinwerte im Blut auf die Bisphosphonateinnahme zurückzuführen ist. In verschiedenen Studien wurde der Einfluss der Bisphosphonate auf den Cholesterinstoffwechsel beschrieben (AMIN *et al.* 1992).

Da die Bisphosphonattherapie in der vorliegenden Arbeit offenbar keinen dominierenden Einfluss auf die Knochendichte hatte, erfolgte eine weitere Datenanalyse aufgrund anderer Kriterien. In dieser Analyse wurden alle Patientinnen als einheitliche Gruppe betrachtet, und nach dem Parameter „Erfolg“ bzw. „nicht Erfolg“ unterschieden. Anschließend erfolgte die Analyse nach Unterschieden zwischen diesen beiden Gruppen bezüglich der Medikation, der Ernährung und der sportlichen Aktivität.

Die statistische Auswertung der Medikamenteneinnahme bestätigte, dass die Bisphosphonate keinen signifikanten Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte hatten. Es zeigte sich sogar, dass in der *Erfolgsgruppe* die Mehrzahl der Patientinnen nur Calcium und Vitamin D₃ einnahmen. Es ist zu überlegen, ob hinsichtlich der Calcium- und Vitamin D₃-Einnahme eine bessere Compliance bestand, als in der zusätzlichen Kombination mit Bisphosphonat.

Parallel zur Knochendichtemessung wurden in der vorliegenden Arbeit sowohl Routinelaborparameter als auch spezifische Knochenparameter zur Überwachung der therapeutischen Wirksamkeit herangezogen. Der Nutzen von biochemischen Markern zur Kontrolle der Osteoporosetherapie wurde in vielen Studien bestätigt (DELMAS *et al.* 2000; DE LEO *et al.* 2000).

Bezüglich der Routinelaborparameter konnten weder Veränderungen noch Unterschiede zwischen den beiden Gruppen („Erfolg“/„Nicht-Erfolg“) beobachtet werden. Die Calciumwerte im Serum unterlagen keinen nennenswerten Schwankungen. Der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel im Serum stieg gruppenübergreifend an, jedoch nicht bei jeder Patientin. Dies kann auf eine mangelnde Compliance oder auf eine nicht-diagnostizierte Fettmaldigestion zurückzuführen sein.

Bekannter Weise wird Vitamin D mit Nahrungsfett absorbiert und in den Chylomikronen über das Lymphsystem aus dem Darm abtransportiert. Die Absorptionsrate liegt bei circa 80%, aufgrund einer Störung der Fettverdauung und -absorption kann sie erheblich beeinträchtigt sein (HOLICK 1998). Hier gilt zu untersuchen, ob eine eventuelle Störung der exokrinen Pankreasfunktion bei den Patientinnen vorliegt, die zu einer verminderten Fettverdauung und im Laufe der Zeit zu einer mangelnden Vitamin D-Versorgung geführt hat. In einer Studie konnte aufgezeigt werden, dass bei Patientinnen mit einem Verlust der Knochendichte und einem niedrigen Vitamin D-Spiegel vermehrt Einschränkungen der exokrinen Pankreasfunktion vorlagen (MANN *et al.* 2003). Inwieweit eine Störung der exokrinen Pankreasfunktion mit einem erhöhten Osteoporoserisiko einhergeht, muss in weiteren Studien untersucht werden.

Bezüglich der spezifischen Laborparameter ist die „alkalische Phosphatase“ in der *Erfolgsgruppe* signifikant stärker abgefallen, als in der anderen Gruppe. Der Abfall der „alkalischen Phosphatase“ kann über die Medikationswirkung am Knochen erklärt werden. Sowohl Bisphosphonate als auch Calcium bzw. Vitamin D₃ wirken antiresorptiv, daher ist davon auszugehen, dass die Knochenumbaurate zunächst gebremst wurde. Zwei weitere Laborparameter bestätigten dies: Sowohl der Laborparameter Osteocalcin als auch die Ausscheidung von Desoxypyridinolin (Knochenabbaumarker) im Urin war in beiden Gruppen rückläufig. Diese Ergebnisse bestätigten die Hemmung der Knochenresorption.

In der vorliegenden Arbeit war zu beobachten, dass der Parathormonspiegel während der Therapie in beiden Gruppen abfiel. Ein Mangel an Vitamin D und der damit reduzierten Synthese von Calcitriol hat einen Anstieg des Parathormons zur Folge, da der Organismus mehr Parathormon benötigt, um die Vitamin D-Aktivität zu erhalten (DAMBACHER & SCHACHT 1998). Ob eine Supplementierung von Vitamin D₃ mit dem Abfall des Parathormonspiegels in Zusammenhang stand, wurde in einer weiteren Analyse untersucht, konnte jedoch nicht bestätigt werden. Aus welchen Gründen der Rückgang des

Parathormonspiegels in der Erfolgsgruppe tendenziell stärker war als in der anderen Gruppe, kann in dieser Arbeit nicht beantwortet werden.

Sowohl der Verlauf der Knochendichte als auch die Entwicklung der genannten Laborparameter zeigten, dass eine Therapie mit Calcium und Vitamin D₃ ebenso effektiv sein kann, wie eine wesentliche teurere Therapie mit Bisphosphonaten. Zusätzlich muss beachtet werden, dass die Calcium-/Vitamin D₃-Therapie wahrscheinlich physiologischer ist als die Therapie mit Bisphosphonaten. Die klinisch wirksamen Bisphosphonate sind synthetische Analoga des anorganischen Pyrophosphats. Im Gegensatz zu Pyrophosphat sind sie jedoch widerstandsfähig gegenüber dem Abbau durch endogene Phosphatasen und verbleiben daher in der Knochenmatrix (LIBERMAN *et al.* 1995). Das weitere Schicksal der Bisphosphonate und die physiologische Langzeitwirkung ihres Einbaus in die Knochenmatrix ist in der Literatur bisher nicht bekannt.

Beide Therapiemöglichkeiten (Bisphosphonat und Calcium/Vitamin D₃) sind Osteoporose-Therapeutika mit anitresorptiven Eigenschaften. Die Behandlung mit Anitresorptiva verringern die Knochenresorption und führen zu einer mäßigen Erhöhung der Knochenmineraldichte. Sie können zwar ein Fortschreiten des Knochenstrukturverlustes vermindern und damit das Frakturrisiko verringern, unter keiner dieser Therapien ist jedoch der eingetretene Konnektivitätsverlust reversibel, um eine normale Knochenmasse oder Knochenfestigkeit wiederherzustellen (NEER *et al.* 2001).

Mit dem vor kurzem zugelassenen kurzkettigen humanen Parathormonfragment „Teriparatid [1-34]“ dürfte sich diese Situation grundlegend ändern. Erstmals steht mit dieser Therapie eine Substanz zur Verfügung, die die Knochenformation stimuliert und so die Knochenmasse und Knochenstabilität erhöht. Dieses Hormon scheint Frakturen bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose wirksam verhindern zu können (RINGE & NICKELSEN 2003). In wiefern sich diese Substanz im Praxisalltag eignet, muss in weiteren kontrollierten Studien untersucht werden und wird insbesondere auch von der Finanzierbarkeit abhängig sein.

Ernährungsfaktoren

Neben der geeigneten Medikation spielt die Ernährung im Rahmen der Osteoporoseprävention eine bedeutende Rolle. Zur Beurteilung der aktuellen

Ernährungssituation wurde von den Patientinnen über drei Tage ein Verzehrsprotokoll geführt und mit Hilfe des „OptiDiet-Programms“ ausgewertet.

In dem vorliegenden Kollektiv kann bei einer durchschnittlichen Kalorienzufuhr von 1920 kcal in der *Erfolgsgruppe* und 1780 kcal in der anderen Gruppe von einer ausreichenden Energieversorgung ausgegangen werden. Die Richtwerte der „*Deutschen Gesellschaft für Ernährung*“ („DGE“) für die durchschnittliche Energiezufuhr liegen bei Personen ab einem Alter von 65 Jahren durchschnittlich bei 1800 kcal.

Die Problematik des in anderen Studien (LÜHRMANN *et al.* 2001) berichteten „Underreportings“ bezüglich der Energieaufnahme kann auch in diesem Kollektiv nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Das Körpergewicht stellt einen der sinnvollsten Ernährungsparameter dar. Der Body-Mass-Index (BMI; Körpergewicht dividiert durch Körpergröße zum Quadrat) hat sich als wichtiger Indikator bei der Beurteilung des Ernährungszustandes etabliert. Die Klassifikation von Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen wird durch den BMI ausgedrückt. Während ein BMI von 18,5 kg/m² bis 24,9 kg/m² als Normalgewicht definiert wird, ist ein BMI von > 25 kg/m² als Übergewicht anzusehen (SCHUTZ 1999).

In dem vorliegenden Kollektiv lag der BMI in der *Erfolgsgruppe* bei 26 kg/m² und in der anderen Gruppe bei 25 kg/m². Beide Gruppen liegen somit im unteren Grenzbereich des Übergewichts. Die Auswertung der Ernährungsprotokolle ergab keine erhöhte Energieaufnahme, aufgrund der erhöhten BMI-Werte kann davon ausgegangen werden, dass die Problematik des „Underreportings“ eventuell auch in diesem Kollektiv vorlag. Die positiven Auswirkungen eines erhöhten BMIs auf die Knochendichte, wie sie in der EPOS-Studie beschrieben sind (ROY *et al.* 2003), konnten in dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Zwar zeigte sich die Tendenz, dass die *Erfolgsgruppe* einen höheren BMI hat, die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant.

In mehreren Studien (FESKANICH *et al.* 1996; MUNGER *et al.* 1999; SELLMAYER *et al.* 2001) ist der Zusammenhang zwischen einer proteinreichen Ernährung und einem Verlust der Knochendichte untersucht und kontrovers diskutiert worden. Eine zu hohe Proteinaufnahme ist mit einer gesteigerten glomerulären Filtrationsrate und somit vermehrten Ausscheidung von Calcium über die Nieren verbunden (KERSTETTER & ALLEN 1994).

In der vorliegenden Arbeit ist der Einfluss der Proteinaufnahme auf den Verlauf der Knochendichte untersucht worden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer erhöhten Proteinaufnahme und einem vermehrten Knochenmasseverlust aufgezeigt werden. Bei Betrachtung der einzelnen Gruppen zeigte sich zwar, dass die Proteinaufnahme in der *Erfolgsgruppe* niedriger war als in der anderen Gruppe, diese Tendenz war statistisch jedoch nicht signifikant.

Zusätzlich wurde untersucht, ob sich eine höhere prozentuale Aufnahme von tierischem Protein negativ auf die Knochendichte auswirkte, wie in der Mehrzahl der hier vorgestellten Studien nahe gelegt wird. Die Patientinnen, die eine Verbesserung der Knochendichte aufzeigten, nahmen aber im Gegenteil tendenziell mehr tierische Proteine mit der Nahrung auf als die anderen. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen der Studie von TUCKER *et al.* (2001).

FESKANICH *et al.* (1996) beschrieben den Zusammenhang zwischen einer erhöhten Proteinaufnahme und einem damit einhergehenden erhöhten Frakturrisiko am *Humerus* (FESKANICH *et al.* 1996). Im Gegensatz zu MUNGER *et al.* (1999) fand die Arbeitsgruppe FESKANICH *et al.* (1996) jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Proteinaufnahme und dem vermehrten Auftreten von Hüftfrakturen (MUNGER *et al.* 1999).

SELLMAYER *et al.* (2001) beschrieben in einer Studie, dass eine erhöhte Aufnahme von pflanzlichen Proteinen und eine geringere von tierischen Proteinen einem Verlust der Knochendichte effektiv entgegenwirkt und somit das Risiko von Hüftfrakturen vermindert. (SELLMEYER *et al.* 2001).

Die Arbeitsgruppe TUCKER *et al.* (2001) fand entgegen den oben genannten Studien, dass die Patientinnen mit der höchsten Proteinaufnahme (1,2-2,8 g/kg KG pro Tag) nach vier Jahren die geringste Abnahme der Knochendichte aufwiesen. Bei einer Differenzierung von tierischem und pflanzlichem Protein konnte gezeigt werden, dass die Patientinnen mit der niedrigsten tierischen Proteinaufnahme den höchsten Knochendichtemasseverlust aufzeigen (TUCKER *et al.* 2001).

Obwohl in der vorliegenden Arbeit kein signifikanter Einfluss zwischen der Proteinaufnahme und dem Verlauf der Knochendichte dargelegt werden konnte, erfolgte eine weitere Analyse, die Aufschluss über eine eventuelle Korrelation zwischen einer erhöhten Proteinaufnahme und einem vermehrten Knochenmasseabbau geben sollte. Die Ausscheidung des Laborparameters Desoxypyridinolin (DPD) im Urin galt hier als Marker für einen erhöhten

Knochenmasseabbau. Während der Knochenresorption wird Desoxypyridinolin aus der Knochenmatrix freigesetzt und schließlich mit dem Urin ausgeschieden. Abweichungen in den ausgeschiedenen Desoxypyridinolin-Mengen weisen auf quantitative Veränderungen in der Knochenresorptionsrate hin (ROBIN *et al.* 1994).

In der Auswertung der Daten waren weder Korrelation zwischen einer vermehrten Proteinaufnahme und der Ausscheidung von Desoxypyridinolin im Urin, noch eine vermehrte Ausscheidung aufgrund einer erhöhten tierischen Proteinaufnahme zu beobachten.

Hier bieten sich verschiedene Erklärungsmöglichkeiten an: Zum einen waren in der vorliegenden Untersuchung nur Frauen mit normaler Nierenfunktion eingeschlossen, sodass ein hoher Proteinverzehr wahrscheinlich nicht mit einer erhöhten glomerulären Calciumausscheidung assoziiert war (KNIGHT *et al.* 2003)

Des Weiteren lagen die aufgenommenen Mengen zwar über den Empfehlungen der „DGE“; überstiegen jedoch nicht den kritischen Wert von 2 g Protein/kg KG/Tag (ZITTERMANN 1997). Zusätzlich war zu beachten, dass die Patientinnen aufgrund der Calcium-/Vitamin D₃-Supplementierung ausreichend mit Calcium versorgt waren, sodass ein niedriges Calcium/Protein-Verhältnis ausgeschlossen werden konnte, welches in anderen Studien zu negativen Effekten bezüglich der Frakturrate geführt hatte (FESKANICH *et al.* 1996). Laut HEANEY kann der Calciurieeffekt, bedingt durch eine erhöhte Proteinaufnahme, nach einiger Zeit durch eine erhöhte intestinale Calciumresorption sogar kompensiert werden (TUCKER *et al.* 2001).

Der von SELLMAYER *et al.* (2001) beschriebene Vorteil einer pflanzlichen Proteinzufuhr gegenüber Protein tierischer Herkunft konnte in dieser Untersuchung nicht bestätigt werden, vielmehr war die Tendenz einer positiven Korrelation zwischen tierischem Protein und einer Zunahme der Knochendichte zu beobachten. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen der Studie von TUCKER *et al.* (2001) und es kann vermutet werden, dass tierische Proteine durchaus einen positiven Effekt auf die Knochendichte haben, wie auch in anderen Untersuchungen belegt wurde (HANNAN *et al.* 2001; PROMISLOW *et al.* 2002_a; SELLMAYER *et al.* 2001).

Vom derzeitigen Standpunkt aus kann ein Verzicht auf Protein mit der Absicht einer Verbesserung des Knochenstatus nicht empfohlen werden. Nach einer Untersuchung von CAMPELL & EVANS (1996) ist sogar davon auszugehen, dass der Proteinbedarf bei

Erwachsenen über 65 Jahre höher liegt als bei jüngeren Erwachsenen (CAMPELL & EVANS 1996).

Die Korrelation zwischen Proteinaufnahme und Calciumbalance ist sehr komplex. Es scheint, dass sich der Effekt von Protein im Zusammenhang mit anderen Lebensmittelkomponenten oder mit der Gesamtnahrung verändert. Das Zusammenspiel von Calciumaufnahme, Ernährungsfaktoren, Einfluss von Calciumbioverfügbarkeit und die Kapazität der Calciumabsorption könnten einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben (WEINSIER & KRUMDIECK 2000).

Da eine verminderte Proteinzufuhr durchaus auch mit negativen Effekten verbunden ist (KERSTETTER *et al.* 1998), sollte eine ausreichende Versorgung mit Protein gewährleistet sein. Die negativen Effekte auf die Calciumbilanz aufgrund einer zu hohen Proteinzufuhr, können mit einer ausreichenden Calciumzufuhr ausgeglichen werden (DAWSON-HUGHES 2003). Gerade im Hinblick darauf, dass viele ältere Personen in unserer Gesellschaft nicht ausreichend ernährt sind (KRAUSE 2000), ist von Empfehlungen einer niedrigen Proteinzufuhr Abstand zu nehmen.

In den letzten Jahren ist der Zusammenhang zwischen Calcium und Osteoporose wiederholt in großen Übersichtsarbeiten dargestellt worden (DAWSON-HUGHES 1998; GENNARI 2001; MEUNIER 1999). Trotz kontrovers geführter Diskussionen ist heute die Mehrheit der Experten überzeugt, dass eine optimale Calciumzufuhr einen positiven Effekt auf das Skelett hat. Obwohl Calcium nicht allein als Therapeutikum der manifesten Osteoporose erachtet wird, gibt es dennoch zahlreiche gesicherte Ergebnisse über den Effekt oraler Calciumsupplemente bei manifester Osteoporose. Um einer Osteoporose vorzubeugen, besteht vor allem für Frauen die Notwendigkeit, lebenslang auf eine ausreichende Calciumzufuhr zu achten. Damit eine ausreichende intestinale Ca-Resorption und der Einbau von Calcium in den Knochen gewährleistet ist, muss genügend Vitamin D zur Verfügung stehen (RINGE 1999).

Aufgrund der hohen Supplementierung von Calcium bzw. Vitamin D₃ kann in dieser Arbeit die Aufnahme dieser beiden Nährstoffe mit der Ernährung nicht als Einflussparameter auf den Verlauf der Knochendichte bewertet werden. Es lassen sich jedoch Rückschlüsse auf die Vitamin D- bzw. Calciumversorgung vor deren Supplementierung ziehen.

In dieser Arbeit lag die Calciumaufnahme mit der Nahrung im Durchschnitt in der *Erfolgsgruppe* bei 965 mg/Tag und in der *Nicht-Erfolgsgruppe* bei 1042 mg/Tag und unterschied sich somit nur geringfügig. Die Calciumaufnahme im Alter von >65 Jahren sollte laut „DGE“ bei 1000 mg/Tag liegen (DGE 2000). Bei Frauen, die an einer Osteoporose erkrankt sind, liegen die Empfehlungen sogar bei 1500 mg/Tag (ABENDROTH 1998). Beide Gruppen lagen somit unter der empfohlenen Zufuhr.

Gleiches gilt für die Aufnahme von Vitamin D. Hier lag die *Erfolgsgruppe* (2 µg) im Median etwas höher als die andere Gruppe (1,1 µg). Beide Gruppen lagen weit unter der empfohlenen Zufuhr. Die empfohlene Aufnahme von Vitamin D liegt bei 10 µg/Tag (DGE 2000).

Es ist zu beachten, dass das Ernährungsprotokoll geführt wurde, nachdem die Patientinnen darüber aufgeklärt wurden, dass bei ihnen eine Osteoporose vorliegt. Einige Patientinnen gaben an, dass sie seit dieser Diagnose vermehrt Milch und Milchprodukte zu sich nehmen. Da weder die Calcium- noch die Vitamin D-Zufuhr ausreichend war, ist davon auszugehen, dass auch vor Therapie eine ungenügende Zufuhr dieser Nährstoffe bestand.

Dass die ältere Bevölkerung in der Regel eine zu geringe Calcium- bzw. Vitamin D-Aufnahme aufweist, wird in mehreren Studien bestätigt. In der SENECA Studie wurde die tägliche Calcium-Aufnahme in Europa bei älteren Menschen evaluiert. Bei mehr als einem Drittel der untersuchten Personen lag die tägliche Calciumaufnahme bei den Frauen zwischen 300 und 600 mg/Tag und bei Männern zwischen 350 und 700 mg/Tag. Vermehrt wurde auch ein Vitamin-D-Defizit bei älteren Leuten beobachtet. So zeigte eine Studie in Deutschland, dass 69% der Frauen und 55% der Männer mit einer Hüftfraktur ein Vitamin D-Mangel aufwiesen (GENNARI 2001).

Calcium besitzt sowohl einen präventiven als auch therapeutischen Effekt. Daher ist es wichtig, bereits vor der Menopause auf eine ausreichende Calciumzufuhr zu achten. Die Nahrungsmittelgruppe Milch und Milchprodukte sind mit Abstand die besten Calciumlieferanten.

Die von manchen Autoren vertretene Meinung, dass Milch und Milchprodukte einen negativen Einfluss auf den Knochen haben, ja sogar eine Osteoporose begünstigen, wird vielfach damit begründet, dass in asiatischen Ländern das Vorhandensein von Osteoporose geringer sei. Begründet wird dies mit einem traditionell geringen Verzehr von Milch und Milchprodukten in diesen Ländern. Wissenschaftliche Studien widerlegen diese Annahme. Sowohl für asiatische als auch afrikanische Länder gilt, dass eine mangelhafte

Calciumversorgung zu einer schlechteren Knochengesundheit führt und durch Calciumzufuhr die Knochendichte erhöht werden kann (HU *et al.* 1993; LAU 2002).

Außerdem gilt zu beachten, dass sich die Populationen und Umweltbedingungen dieser Länder auch in anderer Hinsicht unterscheiden. So herrscht in agrarwirtschaftlichen Ländern ein höherer Grad an körperlicher Arbeit. Studien haben bestätigt, dass die Ausnutzung des Calciums durch erhöhte Aktivität verbessert werden kann (BRANCA & VATUENA 2001).

Andere Autoren berichten von funktionellen Milchproteinen, die aus Molkenprotein isoliert wurden, denen eine knochenabbauhemmende Wirkung nachgesagt wird. Zurückzuführen ist dieser Effekt wahrscheinlich auf einen im basischen Milchprotein identifizierten Cystein-Proteasehemmer. Während des Kollagenabbaus in der Knochenmatrix sezernieren Osteoklasten Cystein-Proteasen, diese könnten in ihrer Wirkung gehemmt werden (DIBBA *et al.* 2002; MATSUOKA *et al.* 2002).

Die Bewertung von resorptionsfördernden Substanzen wie z.B. Caseinphosphopeptide oder präbiotisch wirksame Oligosaccharide stehen derzeit im Mittelpunkt aktueller Forschungsprojekte. Weitere in der Literatur beschriebene Untersuchungen haben gezeigt, dass unverdauliche Oligosaccharide (HIRAMA *et al.* 2003; *et al.* 1998) oder Laktose die Calcium-Absorption fördern (CAMARA-MARTOS & AMARO-LOPEZ 2002). Um diesbezüglich Ernährungsempfehlungen herauszugeben, müssen jedoch noch weitere signifikante Ergebnisse vorgelegt werden.

In vielen Studien, die verschiedene Milchprodukte untersuchten, hat die Milch gegenüber anderen Milchprodukten eine weitaus bessere Wirksamkeit auf den Knochenstoffwechsel. Nicht alle Milchprodukte sind in ihrem Calciumgehalt vergleichbar; dies ist wahrscheinlich auf die unterschiedlichen Gehalte von Protein, Calcium, Natrium, Kalium und Vitamin A der einzelnen Lebensmittel zurückzuführen. Es gibt deutliche Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Milchprodukten und ihre vermuteten Auswirkungen auf das Knochensystem. Der hohe Calciumgehalt in Käseprodukten wird durch den hohen Natriumgehalt, Polyphosphate und hohen Proteingehalt negativ beeinflusst, da sie wahrscheinlich die Calciumausscheidung steigern (WEINSIER & KRUMDIECK 2000).

In anderen Studien wird ebenfalls der negative bzw. positive Einfluss von Nährstoffen auf den Knochenstoffwechsel diskutiert. Für einige Vitamine und Mineralstoffe ist ein möglicher Zusammenhang mit der Osteoporose relativ wahrscheinlich, für andere umstritten.

So ergaben verschiedene Studien an postmenopausalen Frauen, dass eine chronisch erhöhte Aufnahme von Retinol ($> 1,6$ mg/Tag) zu einer erniedrigten Knochendichte und einem erhöhten Frakturrisiko beiträgt (FESKANICH *et al.* 2002; PROMISLOW *et al.* 2002_b). In früheren Untersuchungen konnten für diese Mengen keine negative Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel gefunden werden (SOWERS & WALLACE 1990).

In der vorliegenden Arbeit war die Retinol-Aufnahme zwischen der *Erfolgsgruppe* (0,8 mg/Tag) und der anderen Gruppe (1,6 mg/Tag) signifikant unterschiedlich. Die Aufnahme der *Erfolgsgruppe* entsprach den „DGE“-Empfehlungen, während die Retinolzufuhr der anderen Gruppe vergleichbar mit der Aufnahme oben genannter Studien war, die einen negativen Effekt von Retinol auf die Knochendichte beschrieben. Ob die erhöhte Aufnahme von Retinol jedoch wirklich negative Auswirkungen auf die Knochendichte hat, konnte in dieser Arbeit nicht überprüft werden. Dennoch sind die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung vergleichbar mit den Ergebnissen von FESKANICH *et al.* 2002 und PROMISLOW *et al.* 2002_b. Daher sollte eine Retinolsupplementierung mit Bedacht eingesetzt werden.

In der Literatur werden verschiedenen Vitamin K-Verbindungen unterschiedliche Wirkungen zugeschrieben. In der Nurses' Health Study konnte gezeigt werden, dass eine unzureichende Vitamin K₁-Zufuhr mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen einherging. Eine direkte Verbindung zwischen der Vitamin K-Zufuhr und der Knochendichte war jedoch nicht zu finden (BOOTH *et al.* 2000). Auch andere Studien bestätigten die positiven Wirkungen von Vitamin K, so zeigten FESKANICH und Mitarbeiter (1999), dass bei Personen mit hoher Vitamin K-Zufuhr (≥ 109 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) das Risiko einer Oberschenkelhals-Fraktur um 30% reduziert werden konnte (FESKANICH *et al.* 1999).

Die positiven Effekte auf den Knochenstoffwechsel sind bisher nur für Vitamin K₂ belegt (MEUNIER 1999; IWAMOTO *et al.* 2000). So scheint Vitamin K₂ für die Hemmung der Knochenresorption verantwortlich zu sein, nicht jedoch Vitamin K₁ (HARA *et al.* 1995).

In der vorliegenden Arbeit erfolgte keine Differenzierung der einzelnen Vitamin K-Verbindungen. Die Aufnahme von Vitamin K lag in beiden Gruppen weit über den „DGE“-Empfehlungen (65 $\mu\text{g}/\text{Tag}$). Zusätzlich war zwischen den beiden Therapiegruppen ein hochsignifikanter Unterschied festzustellen. Entgegen den Ergebnissen mancher Studien (HARA *et al.* 1995; FESKANICH *et al.* 1999), war in dieser Arbeit zu beobachten, dass die Patientinnengruppe, die eine höhere Vitamin K-Aufnahme (558 $\mu\text{g}/\text{Tag}$) hatte, nach 12-15

Monaten Therapie eine schlechtere Knochendichte aufwies, als die Gruppe mit der niedrigeren Vitamin K-Aufnahme (363 µg/Tag).

Das Zustandekommen der unterschiedlichen Vitamin K-Aufnahmen zwischen den beiden Gruppen war nicht erklärbar. Die Ernährung der Patientinnen bestand in der Regel aus einer Mischkost, sodass nicht von einer übermäßigen Zufuhr von Vitamin K-reichen Lebensmittel ausgegangen werden konnte. Das zur Auswertung herangezogene Ernährungsprogramm gibt keine überdurchschnittlich erhöhten Vitamin K-Mengen für die auszuwertenden Lebensmittel an.

In anderen Untersuchungen war bei Erwachsenen eine durchschnittliche Phyllochinon- (Vitamin K₁) Aufnahme zwischen 80 und 120 µg/Tag zu beobachten. Eine Beeinträchtigung der Gesundheit aufgrund einer zu hohen Vitamin K-Aufnahme ist bisher nicht beschrieben worden (GASSMANN 2001).

Die Befunde der vorliegenden und anderen Studien deuten darauf hin, dass die Vitamin K-Zufuhr mit der Ernährung eine mögliche Rolle beim altersabhängigen Knochendichteverlust spielen könnte. Es ist jedoch zu vermuten, dass der Einfluss noch nicht bekannter Ernährungs- und Lebensstile eine größere Rolle spielen, und eine unzureichende Vitamin K-Zufuhr lediglich ein Marker für eine insgesamt schlechte Ernährung ist, die wiederum zu einem Verlust der Knochendichte führt.

Aufgrund fehlender klinischer Untersuchungen ist die Wirkung einer Vitamin K-Substitution zur Prophylaxe bzw. Therapie der Osteoporose derzeit noch nicht abzuschätzen und daher nicht angezeigt.

Auch bezüglich der Effekte von Vitamin C auf den Knochenstoffwechsel liegen verschiedene Studien mit unterschiedlichen Ergebnissen vor. Während MICHAELSSON und Mitarbeiter (1995) eine zu hohe Vitamin C-Zufuhr mit einem erhöhten Risiko von Hüftfrakturen in Verbindung brachten, berichteten KAPTOGE *et al.* (2003) und MAGGIO *et al.* (2003) von einer erniedrigten Knochendichte bei zu geringer Vitamin C-Zufuhr (MICHAELSSON *et al.* 1995; KAPTOGE *et al.* 2003; MAGGIO *et al.* 2003).

In der vorliegenden Arbeit waren alle Patientinnen ausreichend mit Vitamin C versorgt; die Aufnahme lag in beiden Gruppen über den Empfehlungen der „DGE“. In der Gruppe ohne Erfolg war die Vitamin C-Zufuhr insgesamt etwas höher. In wieweit eine erhöhte Vitamin C-

Zufuhr wirklich negative Effekte auf den Knochenstoffwechsel hat, muss in weiteren Studien untersucht werden. Auch hier gilt zu überlegen, ob die, in den oben genannten Studien, negativen Effekte einer zu geringen Vitamin C-Zufuhr insgesamt auf eine schlechte Ernährung zurückzuführen sind.

Zwischen den Nährstoffen, die in dieser Arbeit untersucht worden sind, konnten keine weiteren signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Insgesamt war zu beobachten, dass die Ernährung der Patientinnen weitgehend die empfohlene „DGE“-Zufuhr von bestimmten Nährstoffen deckte. Kritische Nährstoffe waren Jod und Folsäure. Hier lag die Zufuhr gruppenübergreifend unterhalb den „DGE“-Empfehlungen. Dabei war jedoch zu beachten, dass die Zufuhr von Jod sehr wahrscheinlich nicht vollständig erfasst werden konnte, da die Durchführung des Ernährungsprotokolls an den Tagen Sonntag, Montag und Dienstag erfolgte, und somit der „klassische Fischtag“ (Freitag) aus der Bewertung fiel.

Deutlich über den Empfehlungen lag in beiden Gruppen die Zufuhr von Natrium (ca. 2500 mg) und Phosphat (ca. 1300 mg). Beide gehören zu den Nährstoffen, denen ein negativer Effekt auf die Calciumbalance und somit auf die Knochendichte zugesprochen wird (WEAVER & HEANEY 1998).

Aus den vorliegenden Ergebnissen kann gefolgert werden, dass eine dauerhafte Calcium und Vitamin D-Unterversorgung gegenüber einer stets erhöhten Natrium- und Phosphataufnahme negativen Einfluss auf die Calciumbalance und somit auch auf die Knochendichte nahm. Die Ernährung mit einem hohen Natrium-(Kochsalz) bzw. Phosphatgehalt erfordert deshalb einen höheren Calciumbedarf.

Ebenso wie sich die Wirkung von Protein im Zusammenhang mit anderen Lebensmittelkomponenten oder mit der Gesamtnahrung verändert (WEINSIER & KRUMDIECK 2000), so ist zu vermuten, dass auch weitere Nährstoffe von derartigen Effekten betroffen sind. Daher erfolgte in der vorliegenden Untersuchung eine deskriptive Auswertung der Nahrungsmittelzufuhr. Dabei waren zwischen den beiden Gruppen prozentuale Unterschiede aufzuzeigen:

Die Zufuhr von calciumreichem Mineralwasser war in der *Erfolgsgruppe* doppelt so hoch wie in der anderen Gruppe. Besonders bei einer vorliegenden Laktoseintoleranz, von der auch häufig ältere Personen betroffen sind (LEE & KRASINISKI 1998), stellen calciumreiche Mineralwässer in Bezug auf die Calcium-Zufuhr eine gute Alternative zu Milch und Milchprodukten dar.

Der Teegeuss war in der *Erfolgsgruppe* nur halb so hoch wie in der anderen Gruppe. Da im Verzehrsprotokoll keine Differenzierung zwischen den unterschiedlichen Teesorten erfolgte, war eine Interpretation dieser Werte nicht möglich.

Die Alkoholaufnahme der Patientinnen der vorliegenden Untersuchung war mit 2-3 Alkoholeinheiten pro Woche als gering einzuschätzen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung ergaben, dass in der Patientinnengruppe, die keinen Erfolg hatten im Vergleich zur anderen Gruppe vermehrt Abstinenzler eingeschlossen waren. Die Wirkung von Alkohol auf den Knochenstoffwechsel wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einer Studie von RAPURI *et al.* (2000) wurde ein leichter bis mäßiger Alkoholkonsum mit einer höheren Knochendichte und einem geringeren Frakturrisiko der Hüfte assoziiert (RAUPURI *et al.* 2000). GRISSO *et al.* (1994) berichten ab 7 Alkoholeinheiten die Woche von einem erhöhten Risiko einer Schenkelhalsfraktur (GRISSO *et al.* 1994). Ob ein moderater Alkoholgenuss sich tatsächlich positiv auf die Knochendichte auswirkt, ist jedoch in weiteren Untersuchungen zu prüfen.

Nährstoffe, die im Zusammenhang mit der Osteoporose aufgrund bestimmter Nährstoffe als kritisch bewertet werden, wie z.B. Spinat (Oxalsäure), Quark und Schmelzkäse (Phosphat, Natrium) (WEAVER & HEANEY 1998) wurden in der Patientengruppe ohne Erfolg vermehrt aufgenommen. Diese Ergebnisse unterstützen die oben genannte Empfehlung, auf Lebensmittel mit erhöhtem Natrium- bzw. Phosphatgehalt zu verzichten.

Der Verzehr von Fertiggerichten und Suppen war in der *Erfolgsgruppe* niedriger als in der anderen Gruppe; der Verzehr von Fisch und Fleisch hingegen höher. Hier stellt sich die Frage, ob das Bewusstsein einer gesunden und vollwertigen Ernährung in der *Erfolgsgruppe* insgesamt besser war und somit eine höhere Bereitschaft zu einer frischen Nahrungszubereitung bestand, verbunden mit einer insgesamt besseren Auswirkung auf die (Knochen-) Gesundheit.

Auffällig war der unterschiedliche Konsum von Vollkornbrot. So nahm die *Erfolgsgruppe* gegenüber der anderen Gruppe fast 40% weniger Vollkornbrot auf. Ebenso lag der Verzehr von Obst (Trockenobst) und Gemüse in der *Erfolgsgruppe* tendenziell unter der anderen Gruppe. Dies erklärt wahrscheinlich auch die in der *Erfolgsgruppe* niedriger liegende Aufnahme von Ballaststoffen bzw. von Vitamin K.

Ballaststoffen werden resorptionshemmende Wirkungen nachgesagt (Jenkins *et al.* 1998). Die Aufnahme von Ballaststoffen war in der Gruppe ohne Erfolg höher. Da beide Gruppen unter

der empfohlenen „DGE-Zufuhr“ (Richtwert: 30 g/Tag) lagen (DGE 2000), ist eine verminderte Resorption von Mineralstoffen verbunden mit einer negativen Wirkung auf den Knochenstoffwechsel unwahrscheinlich. In vielen Untersuchungen ist die positive Wirkung von Ballaststoffen auf die Gesundheit und Prävention von Krankheiten beschrieben (Jenkins *et al.* 1998), daher sollte der Verzehr ballaststoffreicher Lebensmittel auch weiterhin empfohlen werden.

Die vorliegende Untersuchung zeigte, dass im Rahmen der Ernährung eine ausreichende Nährstoffversorgung möglich ist.

Während die präventive und therapeutische Wirksamkeit von Calcium und Vitamin D₃ hinreichend untersucht und belegt ist und auch in dieser Untersuchung bestätigt werden konnte, ist die Supplementierung weiterer Nährstoffe kritisch zu betrachten und nur im Falle eines nachgewiesenen Mangels in Betracht zu ziehen. Der Zusammenhang von Nährstoffaufnahme, Nährstoffbioverfügbarkeit und die Kapazität der Nährstoffabsorption sind so komplex, dass mit der Supplementierung einzelner Nährstoffe eine positive Wirkung auf den Knochenstoffwechsel wahrscheinlich nicht möglich ist. Eine ausreichende Nahrungsaufnahme und ausbalanciertes Verhältnis von Calcium zu Protein, Natrium oder anderen Nährstoffen scheint wichtiger zu sein, als die jeweilige Höhe der Zufuhr. Von daher scheint eine patientenbezogene Ernährungsberatung im Sinne einer Osteoporoseprävention und -therapie wichtiger zu sein, als die Supplementierung einzelner Nährstoffe.

Körperliche Aktivität

Bei der Behandlung der Osteoporose ist neben der medikamentösen Therapie die physikalische Therapie ein weiterer wichtiger Stützpfeiler der Osteoporosetherapie (BOUXSEIN & MARCUS *et al.* 1994). Entgegen der daraus resultierenden Erwartung konnte, in der hier vorgestellten Untersuchung, kein positiver Einfluss einer körperlichen Aktivität nachgewiesen werden. Es zeigte sich sogar die Tendenz, dass die *Erfolgsgruppe* sportlich weniger aktiv war. Für diesen scheinbaren Widerspruch bieten sich mehrere Erklärungen an.

Obwohl in vielen Studien (BOUXSEIN & MARCUS *et al.* 1994; MALMROS *et al.* 1998; NIKLAUS 1993) die Notwendigkeit einer geeigneten Krankengymnastik nachgewiesen wurde und allgemein akzeptiert ist, gehen die wenigsten Patientinnen einer entsprechenden Empfehlung nach. Hier bleibt zu überprüfen, ob Unwissenheit, nicht gegebene Möglichkeiten oder Ignoranz der entscheidende Faktor war. Die sportlichen Aktivitäten, denen die Patientinnen in der vorliegenden Arbeit nachgingen, war überwiegend die (Wasser-) Gymnastik, Radfahren und Schwimmen, die wenigsten nahmen eine professionelle Anweisung in Anspruch.

Eine professionelle Betreuung ist insofern wichtig, da die Auswahl der einzelnen sportlichen Maßnahmen vom Schweregrad der Osteoporose abhängen. Des Weiteren ist eine gezielte Beeinflussung der lokalen Muskelaktivität mittels dosierter muskelkräftigender Krankengymnastik ebenso wichtig, wie eine ganzheitlich orientierte Belastung, um den Allgemeinzustand positiv zu beeinflussen. Die positive Korrelation zwischen Muskelkraft und körperlicher Aktivität auf die Knochenqualität ist in vielen Studien gut untersucht und belegt. Gleichzeitig ist jedoch darauf zu achten, dass bei inadäquater Belastung, sprich Fehl- und Überbelastung, auch negative Korrelationen zu beobachten waren (UHLEMANN 1998; SABO *et al.* 1990).

Da in der vorliegenden Arbeit bei den meisten Patientinnen eine entsprechende Anleitung fehlte, hatte die sportliche Aktivität (z.B. bei Überbelastung) eventuell negative Einflüsse auf den Verlauf der Osteoporosetherapie. Die aufgezeigte Problematik verdeutlicht, wie wichtig eine individuelle, auf den Patienten abgestimmte, Bewegungstherapie ist, um eine erfolgreiche Therapie der Osteoporose zu erreichen. Leider ist es in Zeiten knapper Ressourcen fraglich, ob eine Bewegungstherapie in ausreichendem Umfang verordnet wird.

Eine weitere Erklärung für das diskrepante Ergebnis gegenüber anderen Studien könnte eine nicht ausreichende sportliche Aktivität sein. Die an dieser Untersuchung teilnehmenden Patientinnen gingen im Durchschnitt 100 Minuten in der Woche einer sportlichen Aktivität nach. Aufgrund der Ergebnisse anderer Studien ist ein nach der individuellen Leistungsfähigkeit angepasster minimaler Trainingsumfang von 120 bis 180 Minuten pro Woche auf drei oder mehr Trainingseinheiten notwendig, um einen positiven Effekt zu bewirken (NIKLAUS 1993; PLATEN 1997). Weiterhin ist zu beachten, dass der Beobachtungszeitraum von 12 bis 15 Monaten möglicher Weise zu kurz war, um positive Veränderungen einer geeigneten Bewegungstherapie zu beobachten.

Obwohl in dem hier untersuchten Kollektiv kein positiver Effekt der körperlichen Aktivität auf den Osteoporoseverlauf aufgezeigt werden konnte, ist die überwiegende Anzahl diesbezüglicher Publikationen (BOUXSEIN & MARCUS *et al.* 1994; MALMROS *et al.* 1998; NIKLAUS 1993) eindeutig und sowohl eine lebenslange ausreichende Bewegung als auch eine Bewegungstherapie unter professioneller Anwendung unverzichtbar.

Auch der Einfluss des allgemeinen Aktivitätsniveaus auf die Knochenmasse wird in einer Vielzahl von Studien behandelt. Die Ergebnisse dieser Studien lassen zusammenfassend vermuten, dass vor allem alltägliche Belastungen wie beispielsweise Gehen, Treppensteigen sowie Haus- und Gartenarbeit sich positiv auf die Gesamtskelettmasse auswirken (MALMROS *et al.* 1998; NGUYEN *et al.* 2000; SIRIS *et al.* 2001). Diese Beobachtung wurde in der vorliegenden Arbeit tendenziell bestätigt, die Gruppe der erfolgreich behandelten Patientinnen zeigte eine höhere Alltagsaktivität auf, als die Gruppe ohne Therapieerfolg.

In verschiedenen Untersuchungen konnte eine positive Korrelationen zwischen der per Fragebogen erhobenen Aktivität in der Kindheit bzw. Adoleszenz und der aktuellen Knochenmasse am *Radius* beziehungsweise am *Calcaneus* aufgezeigt werden. Die sportlichen Aktivitäten wurden nicht genauer spezifiziert (LUNT *et al.* 2001; FEHILY *et al.* 1992). In der vorliegenden Arbeit gaben 19 Frauen bezüglich ihrer sportlichen Aktivität im jugendlichen Alter eine positive Antwort. Es konnte kein Zusammenhang zwischen einer früheren sportlichen Aktivität und einer jetzigen Bereitschaft, sich sportlich zu betätigen, aufgezeigt werden. Von den 19 Frauen, die sich in der Vergangenheit sportlich betätigten, waren heute nur noch 8 Frauen sportlich aktiv. Viele Frauen gaben im Laufe der Adoleszenz die sportliche Aktivität aufgrund der Haushaltsversorgung bzw. des Familienlebens auf. Ob die Frauen, die früher sportlich aktiv waren, eine höhere Ausgangsknochendichte aufwiesen, kann in der hier vorliegenden Untersuchung nicht mehr nachvollzogen werden. Eine Interpretation dieser Werte ist nicht möglich, da die genaue Osteoporosedauer der Patientinnen und damit der Beginn der Osteoporoseerkrankung nicht ermittelt werden. Zwar liegen die Diagnosezeitpunkte der Osteoporose vor, jedoch kann nicht davon ausgegangen werden, dass dieser Zeitpunkt der Beginn der Osteoporose ist, da Frühstadien der Osteoporose im allgemeinen symptom- und beschwerdearm sind. Erst mit Fortschreiten der Erkrankung kommt es vor allem in Folge von Wirbelkörperfrakturen zu akuten Schmerzen und über die veränderte Wirbelsäulenstatik auch zu chronischen Schmerzen und Behinderungen.

Obwohl jede Osteoporose – auch im symptomatischen Frühstadium – zuverlässig diagnostizierbar ist, werden die hierfür notwendigen diagnostischen Maßnahmen aus Kostengründen von den öffentlichen Krankenkassen nicht mehr getragen. Damit steht ein effektives Screening zur Diagnose der Osteoporose derzeit nicht zur Verfügung, sodass die Osteoporose häufig erst zu spät, sprich durch eine Fraktur erkannt wird. Zu diesem Zeitpunkt liegt in den meisten Fällen eine klinisch manifeste Osteoporose mit einer Standardabweichung von $< -2,5$ (t-Wert) vor und erfordert teure Therapiemaßnahmen (RINGE & NICKELSEN 2003).

Wie wichtig eine frühzeitige Diagnose ist, wird im Hinblick auf die Langzeitfolgen der Osteoporose deutlich. Die Erkrankung erschwert den Lebensalltag der Patientinnen erheblich und senkt zunehmend die Lebensqualität.

Die Auswertung des in der vorliegenden Arbeit eingesetzten Fragebogens zeigte, dass die Patientinnen zum Teil nicht in der Lage waren gewöhnlichen Alltagsaktivitäten wie leichte Hausarbeit, Einkaufen, Anheben von Gegenständen, Ein- und Aussteigen in öffentliche Verkehrsmittel oder Spaziergängen nachzugehen. Viele Patientinnen ziehen sich sozial zurück. Zurückzuführen ist dies auf bestehende Schmerzen und Bewegungsunsicherheiten, die die Patientinnen bei oben genannten Tätigkeiten erfahren. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stehen im Einklang mit anderen Studien, die die Lebenssituation von Osteoporosepatientinnen untersuchten (COOPER 1997; LEIDIG *et al.* 1997).

Bei vielen Patienten führt der Krankheitsverlauf der Osteoporose zu Einbußen der Selbständigkeit bis hin zur dauerhaften Pflegebedürftigkeit. Die eingeschränkte Mobilität sowie die soziale Isolation kann bei vielen Patientinnen zu einer weiteren Verschlechterung des allgemeinen Gesundheits- und Funktionszustandes führen (CAULEY *et al.* 2000; SCHÜRCH *et al.* 1996). Die sich daraus ergebenden ökonomischen Auswirkungen sind enorm.

Die jährlichen direkten und indirekten Kosten der Osteoporose belaufen sich in Deutschland auf ca. 2,5-3 Milliarden Euro. Bei der Betrachtung eines einfach zu erfassenden Parameters, wie z.B. die Zahl der Bettentage, liegt allein die Schenkelhalsfraktur gleich auf mit den kardiovaskulären Erkrankungen (PFEILSCHIFTER *et al.* 2003). Diese Zahlen machen deutlich, wie wichtig präventive Maßnahmen bzw. die Primärprävention osteoporotischer Frakturen sind.

Um rechtzeitige Präventivmaßnahmen ergreifen zu können, muss jedoch ein einheitliches Konzept für ein frühzeitiges und effektives Screening zur Verfügung stehen. Obwohl unter Experten Einigkeit über die Empfehlungen für eine knochengesunde Lebensweise herrscht, gibt es keine einheitlichen Qualitätsstandards zur Identifikation von Hochrisikopersonen, die eine intensivere Therapie zur Verhütung drohender Frakturen benötigen. Ebenso klafft die Qualität der Patientenversorgung auseinander. Ursachen hierfür sind mangelnde Vergütung, unzureichende Definitionen von Zuständigkeiten und Schnittstellen zwischen Haus- und Fachärzten sowie widersprüchliche Expertenempfehlungen (PFEILSCHIFTER *et al.* 2003).

Ein Umdenken ist dringend erforderlich, leider werden in unserem Gesundheitssystem für die nachstehenden notwendigen Behandlungen und Therapiemaßnahmen (Tertiärprävention) immer noch mehr finanzielle Mittel ausgegeben werden, als für Präventionsmaßnahmen (Primärprävention). Gerade auch in Hinblick auf die Budgetengpässe im Gesundheitssystem sind sinnvolle Veränderungen dringend notwendig.

Bezogen auf die Osteoporoseerkrankung bedeutet dies, dass der Schwerpunkt ganz klar auf der Primärprävention (gesunde Lebensweise schon ab dem Kindesalter) liegen sollte. Hier sind vor allem geeignete Systeme zum Screening von Hochrisikopatienten und kompetente Multiplikatoren zur Gesundheitsaufklärung gefragt, um möglichst viele Patientinnen mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko erreichen zu können. Je früher eine Osteoporose erkannt wird, desto früher kann in den Verlust der Knochendichte eingegriffen werden und so Frakturen und deren Spätfolgen verhindert werden.

7 Schlussfolgerung

Als Ergebnis der vorliegenden Untersuchung erscheint die Calcium-/Vitamin D₃-Supplementierung zur Therapie der Osteoporose durchaus sinnvoll. Zum einen stellt die Therapie mit Calcium und Vitamin D₃ eine wesentlich preiswertere Alternative zur Behandlung der Osteoporose dar als andere Therapeutika; und zum anderen ist ihr Einsatz physiologischer als z.B. die Bisphosphonate, zu deren Langzeitwirkung bisher noch keine Daten vorliegen.

Insbesondere im Frühstadium der Osteoporose ist eine ausreichende Calcium- und Vitamin D- Zufuhr wichtig, um ein weiteres Fortschreiten der Osteoporose zu verhindern bzw. zu vermindern. Es ist völlig unverständlich, dass die Krankenkassen erst im Falle einer manifesten Osteoporose (t-Wert=-2,5) mit vorliegender Fraktur für die Kostenerstattung einer Calcium- und Vitamin D₃-Therapie aufkommen. Die Supplementierung von Calcium und Vitamin D stellt sowohl einen präventiven als auch therapeutischen Nutzen zur Behandlung der Osteoporose dar und sollte aus diesen Gründen auch bei Hochrisikopatientinnen frühzeitig eingesetzt werden.

In der vorliegenden Arbeit war zu beobachten, dass eine Supplementierung mit Vitamin D₃ nicht bei allen Patientinnen zu einem Anstieg von Vitamin D im Blutspiegel führte. Inwiefern eine gestörte Pankreasfunktion und somit eine Fettresorptionsstörung mit unzureichender Vitamin D-Aufnahme eine Rolle in der Osteoporoseentwicklung spielt, muss in weiteren Untersuchungen überprüft werden. Generell sollte der Therapieverlauf mit Hilfe gängiger Untersuchungen, wie der Knochendichtemessung und speziellen Laborparametern, in regelmäßigen Abständen überprüft werden, um den Therapieeffekt beurteilen zu können. Zusätzlich fördert der kontinuierliche Kontakt von Betreuer und Patientin das Vertrauensverhältnis und die Compliance der Patientinnen.

Die positive Korrelation zwischen Muskelkraft und körperlicher Aktivität auf die Knochenqualität ist in vielen Studien gut untersucht und belegt worden. Es gilt jedoch zu beachten, dass bei inadäquater Belastung, sprich Fehl- und Überbelastung, auch negative Korrelationen zu beobachten waren. Die an dieser Untersuchung teilnehmenden Patientinnen erfuhren in der Regel keine professionelle Anwendung. Dies könnte, neben einer nicht ausreichenden sportlichen Aktivität der Patientinnen und dem kurzen Beobachtungszeitraum,

eine Begründung für das diskrepante Ergebnis gegenüber anderen Studien sein. Trotz des fehlenden positiven Effektes der körperlichen Aktivität auf die Knochendichte, sind die überwiegende Anzahl diesbezüglicher Publikationen eindeutig und eine individuelle Bewegungstherapie unter professioneller Anweisung unverzichtbar. In Zeiten knapper Ressourcen ist es fraglich, ob eine Bewegungstherapie ausreichend verordnet wird. Daher besteht die Notwendigkeit, die Patienten über die Bedeutsamkeit der Bewegungstherapie aufzuklären und zur Eigeninitiative (Selbsthilfegruppen, Bewegungstherapie in Gruppen unter professioneller Anweisung, etc.) zu motivieren.

Die verschiedenen Wirkungen von Nährstoffen auf den Knochenstoffwechsel werden in der Literatur immer wieder kontrovers diskutiert. Viele Untersuchungen beschrieben die ungenügende Versorgung mit Calcium und Vitamin D bei älteren Menschen. Auch in der vorliegenden Untersuchung nahmen die Patientinnen im Rahmen der Ernährung nicht genügend Calcium und Vitamin D auf. Eine lebenslange ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D ist die Voraussetzung für einen gesunden Knochenstoffwechsel. Daher ist eine ausreichende Calcium- und Vitamin D-Versorgung mit der Nahrung unverzichtbar. Milch und Milchprodukte gelten in unserer Gesellschaft nach wie vor als gute Calciumlieferanten. Entgegengesetzte Standpunkte, die Milch und Milchprodukten einen negativen Effekt auf die Knochengesundheit zuschreiben, basieren auf keinen wissenschaftlichen Grundlagen. Bei einer gegebenen Laktoseintoleranz stellen calciumreiche Mineralwässer eine gute Alternative dar. Ist eine ausreichende Versorgung im Rahmen der Ernährung dennoch nicht möglich, so sollte eine Supplementierung mit Calcium und Vitamin D₃ erfolgen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten, dass eine über den „DGE“-Empfehlungen liegende Proteinzufuhr keinen negativen Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte nahm. Es ist davon auszugehen, dass die Patientinnen der vorliegenden Untersuchung aufgrund der Calcium-/Vitamin D₃-Supplementierung die negativen Effekte einer hohen Proteinzufuhr ausglich und gleichzeitig von den positiven Effekten einer ausreichenden (tierischen) Proteinzufuhr profitierten.

Im Hinblick darauf, dass die ältere Bevölkerung eher mangelernährt und der Proteinbedarf bei Menschen über 65 Jahre gegenüber jüngeren Erwachsenen sogar erhöht ist, kann ein Verzicht auf Protein, insbesondere auf tierisches Protein, mit der Absicht einer Verbesserung des

Knochenstatus derzeit nicht empfohlen werden. Vielmehr sollte eine ausreichende Calciumzufuhr gewährleistet sein, um so mögliche negative Effekte einer zu hohen Proteinzufuhr zu kompensieren. Bei unzureichender Calciumzufuhr mit der Ernährung ist eine Calcium-Supplementierung erforderlich.

In wissenschaftlichen Studien wird vermehrt auf die stimulierende Wirkung von Vitamin K auf die Knochenneubildung hingewiesen. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung zeigten, dass von Seiten der Ernährung kein Vitamin K-Mangel vorliegt, im Gegenteil: die Vitamin K-Zufuhr mit der Nahrung lag weit über den Empfehlungen der „DGE“. Aufgrund der ausreichenden Vitamin K-Aufnahme mit der Nahrung und fehlenden klinischen Untersuchungen erscheint eine Vitamin K-Substitution zur Prophylaxe bzw. Therapie der Osteoporose derzeit nicht sinnvoll.

In einigen Studien wird der chronisch erhöhten Retinol-Zufuhr eine negative Wirkung auf den Knochenstoffwechsel zugesprochen. In dieser Arbeit war zu beobachten, dass die Gruppe, die doppelt so viel Retinol aufnahm wie die „DGE“ empfiehlt, keine Verbesserung der Knochendichte aufzeigte. Ob die erhöhte Aufnahme wirklich negative Auswirkungen auf die Knochendichte hatte, konnte im Rahmen dieser Arbeit nicht bestätigt werden. Da die Aufnahme von Retinol in beiden Gruppen ausreichend war, sollte von einer Supplementierung, ohne begründeten Verdacht eines vorliegenden Mangels, Abstand genommen werden.

Wenngleich die Ernährung auch nur ein Faktor unter vielen in der Präventionsmöglichkeit der Osteoporose ist, so steht dies jedoch außer Zweifel. Die Korrelation zwischen verschiedenen Nährstoffen und anderen Lebensmittelkomponenten bzw. mit der Gesamtnahrungsaufnahme ist sehr komplex. So scheint das Zusammenspiel von Calciumaufnahme, Calciumbioverfügbarkeit und die Kapazität der Calciumabsorption einen Einfluss auf die Knochenerkrankungen zu haben. Die in vielen Studien beschriebenen negativen Wirkungen einer zu geringen Zufuhr von bestimmten Nährstoffen sind wahrscheinlich eher auf eine insgesamt schlechte Ernährung zurückzuführen, als auf den Mangel einzelner Nährstoffe. Daher ist es wichtiger, Osteoporose-Patienten die Notwendigkeit einer ausgewogenen Ernährung näher zu bringen, anstatt die Supplementierung einzelner Nährstoffe.

Abschließend ist festzuhalten, dass die Prävention im Sinne von Vermeidung von Risikofaktoren eine lebenslange Aufgabe darstellt. Es steht außer Zweifel, dass die

modifizierbaren Faktoren Bewegung und Ernährung eine wichtige Rolle bei der Erreichung einer optimalen Knochengesundheit spielen. Dies betrifft insbesondere eine optimale Calcium- und Vitamin D-Zufuhr und die Notwendigkeit einer regelmäßigen körperlichen Aktivität bis ins (hohe) Alter. Die Prävention der Osteoporose sollte sinnvoller Weise im Jugendalter durch Sicherstellung einer genügenden Calciumzufuhr beginnen, da bis zum Ende der Adoleszenz 90% der maximalen Knochenmasse („*peak bone mass*“) aufgebaut werden.

Die Notwendigkeit einer frühzeitigen Osteoporosediagnose, um Folgeerscheinungen wie Frakturen zu vermeiden ist unumstritten. Die sozioökonomischen Folgen einer Osteoporose sind sowohl für die Betroffenen, Angehörigen als auch für das Gesundheitssystem sehr beachtlich. Auch heute noch ist unser Gesundheitssystem so ausgelegt, dass für nachstehende Behandlungen und Therapien (Tertiärprävention) mehr finanzielle Mittel aufgewandt werden als für Präventionsmaßnahmen (Primärprävention).

Um rechtzeitig Präventivmaßnahmen ergreifen zu können, muss jedoch ein einheitliches Konzept für ein frühzeitiges und effektives Screening zur Verfügung stehen. Obwohl unter den Experten Einigkeit über die Empfehlungen für eine knochengesunde Lebensweise herrscht, haben sich bisher noch keine einheitlichen Qualitätsstandards zur Identifikation von Hochrisikopersonen etabliert. Weiterhin werden von den Krankenkassen derzeit keine Leistungen übernommen, die ein effektives Screening (Knochendichtemessung) ermöglichen. Hier ist zum einen die Entwicklung geeigneter Systeme zum Screening von Osteoporoserisikopatienten dringend erforderlich, und zum anderen sind kompetente Multiplikatoren zur Gesundheitsaufklärung gefragt, um möglichst viele Patientinnen mit einem erhöhten Osteoporose-Risiko zu erreichen.

Die Osteoporose stellt eine multifaktorielle Krankheit mit einer langen Latenzzeit dar. Daher sind große, langangelegte Kohortenstudien notwendig, um weitere zweckmäßige Empfehlungen sowohl im Hinblick auf eine erfolgsversprechende Prävention als auch Therapie geben zu können. Damit eine Verlagerung des Schwerpunktes von der Tertiär- auf die Primärprävention erfolgen kann, mit dem Ziel die Osteoporose und deren Spätfolgen zu verhindern.

8 Zusammenfassung

Die Osteoporose zählt in der Bundesrepublik Deutschland mit circa 5-6 Millionen Betroffenen zu einer der bedeutendsten Volkskrankheiten. Mit der zunehmenden Verschiebung der Alterspyramide in den Industrienationen nimmt ihre epidemiologische und sozioökonomische Bedeutung ständig zu. Eine sinnvoll gestaltete Therapie der Osteoporose ist schwierig, da es sich bei der Osteoporose um eine multifaktorielle Krankheit handelt. Das Ziel einer jeden Therapie sollte darin bestehen, Frakturen zu verhindern bzw. frakturassoziierte Beschwerden zu lindern.

In der vorliegenden Arbeit sind ausgewählte Einflussgrößen (Calcium-/Vitamin D₃- und Bisphosphonat-Therapie, körperliche Bewegung und Ernährungsfaktoren) und deren Stellenwert im Krankheitsverlauf der Osteoporose untersucht worden. Zielgröße der Untersuchung war eine Zunahme der Knochendichte der Wirbelkörper „L2-L4“ um $\geq 0,200$ Standardabweichungen nach 12 bis 15 Monaten. Daneben erfolgte die Bestimmung routinemäßiger sowie spezieller Laborparameter, um den Krankheitsverlauf der Osteoporose besser interpretieren zu können.

Die Erfassung der körperlichen Aktivität sowie der Bewältigung des Alltags erfolgte in Form eines Interviews. Das Ernährungsprotokoll, welches die Patientinnen selbständig führten, diente dazu eventuelle Unterschiede im Ernährungsverhalten zwischen den Patientinnen aufzuzeigen.

In der vorliegenden Arbeit war unter einer alleinigen Calcium- und Vitamin D₃-Supplementierung eine ähnliche Besserung der Knochendichte zu beobachten wie unter einer zusätzlichen Bisphosphonattherapie. Eine frühzeitige Calcium und Vitamin D₃-Therapie stellt nicht nur eine preiswerte Alternative zu anderen Therapeutika dar, sondern erscheint auch physiologischer. So sind nach Einbau der Bisphosphonate in die Knochenmatrix deren langfristigen Effekte bisher noch nicht ausreichend geklärt.

Die in vielen Untersuchungen beschriebenen positiven Wirkungen der körperlichen Bewegung konnte in der vorliegenden Arbeit nicht bestätigt werden. Dennoch sind andere diesbezügliche Publikationen eindeutig, und eine individuelle Bewegungstherapie unter professioneller Anwendung unverzichtbar.

Der Einfluss verschiedener Nährstoffe auf die Osteoporose wird in der Literatur vielfach diskutiert. Die in vielen Untersuchungen beschriebene ungenügende Calcium- bzw.

Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung war auch in dieser Arbeit zu beobachten. Daher sollte in Fällen einer unzureichenden Calcium- und Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung eine Calcium-/Vitamin D₃-Supplementierung erfolgen. Ebenso zeigten die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung, dass die Patientinnen mit einer höheren tierischen Proteinzufuhr nach Therapie tendenziell eine bessere Knochendichte aufwiesen als die mit einer niedrigeren. In Anbetracht der Tatsache, dass die ältere Bevölkerung eher mangelernährt ist, kann ein Verzicht auf (tierisches) Protein, mit der Absicht einer Verbesserung des Knochenstatus derzeit nicht empfohlen werden.

Die stimulierende Wirkung von Vitamin K auf den Knochenstoffwechsel konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht bestätigt werden. Zusätzlich war zu beobachten, dass von Seiten der Ernährung kein Vitamin K-Mangel vorlag; im Gegenteil die Vitamin K-Zufuhr lag gruppenübergreifend weit über den „DGE“-Empfehlungen. Die Gruppe mit der höheren Vitamin K-Zufuhr zeigte zu Therapieende eine schlechtere Knochendichte auf. Die vorliegenden Ergebnisse bezüglich der negativen Wirkung einer chronisch erhöhten Retinol-Zufuhr waren tendenziell auch in dieser Arbeit zu beobachten.

Aufgrund der ausreichenden Nährstoffaufnahme mit der täglichen Ernährung (kritische Nährstoffe waren Jod und Folsäure) ist die Supplementierung weiterer Nährstoffe aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse und fehlender klinischer Untersuchungen kritisch zu betrachten. Nicht die Zufuhr einzelner Nährstoffe, sondern die Korrelationen zwischen verschiedenen Nährstoffen und anderen Lebensmittelkomponenten scheinen einen Einfluss auf die Calciumbioverfügbarkeit und letztendlich auf die Knochendichte zu haben. Eine optimale Zufuhr von Nährstoffen, auch schon in frühesten Kindheit und Adoleszenz („*peak bone mass*“), ist die Voraussetzung für die Osteoporoseprävention durch Ernährung.

Die lange Latenz zwischen dem asymptomatischen Beginn und der Manifestation der Osteoporose bereitet in Zeiten knapper Gesundheitsbudgets zunehmend Probleme im praktischen Management von Diagnostik und Therapie. Obwohl jede Osteoporose im Frühstadium zuverlässig diagnostizierbar ist, werden die hierfür notwendigen Maßnahmen aus Kostengründen nicht mehr von der Krankenkasse getragen.

Die Entwicklung eines einheitlichen Konzepts für ein frühzeitiges und effektives Screening von Hochrisikopatienten ist dringend erforderlich, um schon frühzeitig sinnvolle Präventivmaßnahmen durchzuführen, mit dem Ziel die Osteoporose und deren Spätfolgen zu verhindern.

Literaturverzeichnis

- ABENDROTH, K. (1998): Prinzipien der Osteoporosetherapie. *Arthritis und Rheuma*; 18 (1); 8-12
- ADLER, C.P. (1992): Grundlagen der klinischen Medizin: Anatomie, Physiologie, Pathologie, Mikrobiologie, Klinik; hrsg. von Thomas C. – Stuttgart; New York: Schattauer. 8. Knochen und Gelenke / von Adler, C.-P. unter Mitwirkung von Neumann, K. und Joseph, K.; S. 2-7
- AKESSON, K.; LAU, K.H.W.; BAYLINK, D.J. (1997): Rationale for active vitamin D analog therapy in senile osteoporosis. *Calcif Tissue Int*; 60; 100-105
- AMIN, D.; CORNELL, S.A.; GUSTAFSON, S.K. *et al.* (1992): Bisphosphonates used for the treatment of bone disorders inhibit squalene synthase and cholesterol biosynthesis. *J Lipid Res*; Vol. 33, 1657-1663
- ANTONIOS, T.F.T.; MAC GREGOR, G.A. (1996): Salt – more adverse effects. *Lancet*; 348; 250-251
- BALL, D.; MAUGHAN, R.J. (1997): Blood and urine acid-base status of premenopausal omnivorous and vegetarian women. *Br J Nutr*; 78; 683-693
- BARTL, R. (2001_a): Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie. Osteoporose-besser verstehen. Osteoporose-besser einteilen. Thieme-Verlag; S. 1-31
- BARTL, R. (2001_b): Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie. Osteoporose-erfolgreich behandeln; Thieme-Verlag; S. 73-108
- BARTL, R. (2002): Bisphosphonate. In: MANUAL Multiples Myelom. Tumorzentrum München und W. Zuckwert; Verlag München; S. 146-158
- BAUER, D.C.; GLÜER, C.C.; GENANT, H.K. *et al.* (1995): Quantitative ultrasound and vertebral fracture in post menopausal women. *J Bone Miner Res*; 10; 353-358
- BLAKE, G.M.; FOGELMAN, I. (1998): Applications of bone densitometry for osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Amer*; 27; 267-287
- BOOTH, S.L.; TUCKER, K.L.; CHEN, H. *et al.* (2000): Dietary Vitamin K intakes are associated with hip fractures but not with bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr*; 71; 1201-1208
- BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; DACI, E. *et al.* (1999): Vitamin D: Stoffwechsel und Wirkungsmechanismus. In: Ringe, J.D.; Burckhardt, P.: Vitamin D/Calcium in der Osteoporosetherapie; Stuttgart; New York; Thieme-Verlag; S.35-51
- BOUXSEIN, M.L.; MARCUS, R. M. (1994): Overview of exercise and bone mass. *Rheum Dis Clin North Am*; Vol. 20; Nr. 3; 787-802
- BRANCA, F.; VATUENA, S. (2001): Calcium, physical activity and bone health – building bones for a stronger future. *Public Health Nutr*; 4 (1A); 117-123
- BRÄNDLE, E.; SIEBERTH, H.G.; HAUTMANN, R.E. (1996): Effect of chronic protein intake on the renal function in healthy subjects. *Eur J Clin Nutr*; 50; 734-740
- BROWN, J.P.; KENDLER, D.L.; MCCLUNG, M.R. *et al.* (2002): The efficacy and tolerability of Risedronat once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*; 71; 103-111

- BURCKHARDT, P.; LAMY, O. (1998): Vitamin D and its metabolites in the treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int*; Suppl. 8; S40-S44
- BUSHINSKY, D. (2001): Acid-bone imbalance and the skeleton. *Eur J Nutr*; 40; 238-244
- CAMARA-MARTOS, F.; AMARO-LOPEZ, M. A. (2002): Influence of dietary factors on calcium bioavailability: a brief review. *Biol Trace Elem Res*; 89 (1); 43-52
- CAMPELL, W.W.; EVANS, W.J. (1996): Protein requirements of elderly people. *Eur J Clin Nutr*; 50; Suppl. 1; S180-S185
- CAULEY, J.A.; SEELEY, D.G.; ENSRUD, K. *et al.* (1995): Estrogen replacement therapy and fractures in older women. *Ann Int Med*; 122: 9-16
- CAULEY, J.A.; THOMPSON, D.E.; ENSRUD, K.C. *et al.* (2000): Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int*; 11; 556-561
- CHAPUY, M.C.; ARLOT, M.E.; DUBOEU, F. *et al.* (1992): Vitamin D₃ and calcium to prevent hip fractures in elderly women. *N Engl J Med*; 327; (23); 1637-1642
- COHEN, A.J.; ROE, F.J.C. (2000): Review of risk factors for osteoporosis with particular reference to a possible aetiological role of dietary salt. *Food Chem Toxicol*; 38; 2-3; 237-253
- CONLISK, A.J.; GALUSKA, D.A. (2000): Is coffee associated with bone mineral density in young adult women? *Prev Med*; 31; 562-568
- CONSENSUS DEVELOPMENT CONFERENCE (1993): Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94; 6; 646-650
- COOK, D.J.; GUYATT, G.H.; ADACHI, J.D. *et al.* (1993): Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. *Arthritis Rheum*; 36 (6); 750-756
- COOPER, C. (1997): The crippling consequences of fractures and their impact on quality of life. *Am J Med*; 103 (2A); S12-S19
- COOPER, C. (1999): Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int*; Suppl. 2; S2-S8
- COOPER, C.; BARKER, D.J.P.; WICKHAM, C. (1988): Physical activity, muscle strength and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *BMJ*; 297; 1443-1446
- COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L.J. (1992): Hip fractures in the elderly: A worldwide projection. *Osteoporos Int*; 2; 285-289
- CUMMINGS, S.R.; NEVITT, M.C.; BROWNER, W.S. *et al.* (1995): Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med*; 332; 767-773
- DAMBACHER, M.A.; SCHACHT, E. (1998): Aktive Vitamin D Metabolite in der Osteoporosetherapie. *Osteologie*; 7; 1; 5-25
- DAWSON-HUGHES, B. (1998): Vitamin D and Calcium: Recommended intake for bone health. *Osteoporos Int*; Suppl. 8; S30-S34
- DAWSON-HUGHES, B. (2003): Interaction of dietary calcium and protein in bone health in humans. *J Nutr*; 133; S852-S854
- DAWSON-HUGHES, B.; HARRIS, S.S.; KRALL, E.A. *et al.* (1997): Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med*; 337; 670-676

- DE LEO, V.; DITTO, A.; LA MARCA, A.; et al. (2000): Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in peri- and postmenopausal women. *Calcif Tissue Int*; 66; 263-267
- DELLING, G.; VOGEL, M. (1992): Pathomorphologie der Osteoporose. In: Schild, H.H.; Heller, M.: Osteoporose. Stuttgart; New York; Thieme-Verlag; S. 7-26
- DELMAS, P. D.; EASTELL, R.; GARNERO, P.; et al. (2000): The use of biochemical Marker of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporos Int*; Suppl. 6; S2-S17
- DELMAS, P.D.; BJARNASON N.H.; MITLAK B.H. et al. (1997): Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med*; 337; 1641-1647
- DEMPSTER, D.W.; LINDSAY, R. (1993): Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet*; 341; 797-801
- DEUBER, H.J. (1996): Prophylaxe und Therapie der Osteoporose mit Kalzium und Vitamin D; Übersichtsartikel: Workshop Halle am 5. Juli; *Osteologie Forum*; 3; 55-58
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ERNÄHRUNG (DGE) (2000): Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr; 1. Aufl.-Frankfurt am Main: Umschau/Braus; 79-87
- DIBBA, B.; PRENTICE, A.; CEESAY, M. et al. (2002): Bone mineral contents and plasma osteocalcin concentrations of Gambian children 12 and 24 mo after the withdrawal of a calcium supplement. *Am J Clin Nutr*; 76; 3; 681-686
- ETTINGER, B.; BLACK, D.M.; MITLACK, B.H. et al. (1999): Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomised clinical trial. *JAMA*; 282 ; 637-645
- FAULKNER, K.G.; VON STETTEN, E.; MILLER, P. (1999): Discordance in patient classification using T-Scores. *J Clin Densitom*; 2; (3); 343-350
- FEHILY, A.M.; COLES, R.J.; EVANS, W.D. et al. (1992): Factors affecting bone density in young adults. *Am J Clin Nutr*; 56; 579-586
- FESKANICH, D.; SINGH, V.; WILLETT, W.C. et al. (2002): Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. *JAMA*; Jan 2; 287; (1); 47-54
- FESKANICH, D.; WEBER, P.; WILLETT, W. et al. (1999): Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr*; 69; 74-79
- FESKANICH, D.; WILLETT, C.W.; STAMPFER, M.J. et al. (1996): Protein consumption and bone fractures in women. *Am J Epidemiol*; 143; (3); 472-479
- FOGELMAN, I; RIBOT, C.; SMITH, R.; et al. (2000): Risedronat reverse bone loss in postmenopausal women with low bone mass: Results form a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*; 85; 5; 1895-1900
- FOGELMAN, I; RYAN, P. (1992): Measurement of bone mass. *Bone*; 13; Suppl. 1; S23-S28
- FORSMO, S.; SCHEI, B.; LANGHAMMER, A. et al. (2001): How do reproductive and lifestyle factors influence bone density in distal and ultradistal radius of early postmenopausal women? The Nord-Trondelag Health Survey, Norway. *Osteoporos Int*; 12; 222-229
- FORWOOD, M. R. (2001): Mechanical Effects on the Skeleton: Are there clinical implications? *Osteoporos Int*; 12; 77-83

- FRANCESCHI, S.; SCHINELLA, D.; BIDOLI, E. *et al.* (1996): The influence of body size, smoking and diet on bone density in pre- and postmenopausal women. *Epidemiology*; 7; (4); 411-414
- FRANZL, P.; PROSCHGER, P.; ESCHENBERGER, B. *et al.* (1994): Abnormal bone mineralization after fluorid treatment in osteoporosis: A small-angle X-ray scattering Study. *J Bone Miner Res Vol*; 9; (10); 1541-1549
- GALLAGHER, J.C. (2001): Role of estrogens in the management of postmenopausal bone loss. *Rheum Dis Clin North Am*; 27; 1; 143-162
- GASSMANN, B. (2001): Dietary Reference Intakes (DRI), Report 4: Vitamin A und K. *Ernährungs-Umschau*; 48; 3
- GENNARI, C. (2001): Calcium and Vitamin D nutrition and bone disease of the elderly. *Public Health Nutr*; Vol. 4; No. 2B; 547-559
- GLUER, C.C. (1997): For the International Quantitative Ultrasound Consensus Group: Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. *J Bone Miner Res*; 12; 1280-1288
- GRASSHOFF, K. (2002): Osteoporose – eine pädiatrische Erkrankung. *Ernährungs-Umschau*; 49 (9); S. 367-370
- GREENSPAN, S.L.; BONE, G.; SCHNITZER, T.J. *et al.* (2002): Two years results of once-weekly administration of Alendronate 70 mg for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 17; 1988-1996
- GRISSE, J.A.; KELSEY, J.L.; STROM, B.L. *et al.* (1994): Risk factors for hip fractures in black women. The Northeast Hip Fractures Study Group. *N Engl J Med*; 2; 330; 22; 1555-1559
- HADJI, P.; BOCK, K.; EMONS, G. *et al.* (2002): Früherkennung und Prävention der Osteoporose. *Gynäkologe*; 35; 518-526
- HADJI, P.; BOCK, K.; WÜSTER, C. *et al.* (2001): Osteodensitometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosediagnostik. *Reproduktionsmedizin*; 17; 261-270
- HADJI, P.; STRACKE, H. (2001): Osteoporosediagnostik I. Regionaler Expertenkreis Osteoporose Hessen
- HAGUENAUER, D.; WELCH, V.; SHEA, B.; *et al.* (2000): Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: A Meta-Analysis; *Osteoporos Int*; 11; 9; 727-738
- HANNAN, M.T.; TUCKER, K.L.; DAWSON-HUGHES, B. *et al.* (2001): Effect of dietary protein on bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res*; 15; 2504-2512
- HARA, K.; AKIYAMA, Y.; NAKMURA, T.; *et al.* (1995): The inhibitory effect of vitamin K₂ (Menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain. *Bone*; 16; 179-184
- HARRIS, S.T.; WATTS, N.B.; GENANT, H.K.; *et al.* (1999): Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. A randomized controlled trial. *JAMA*; 282; No. 14; 1344-1352
- HATTERSLEY, G.; KERBY, J.A.; CHAMBERS, T.J. (1991): Identification of osteoclast precursors in multilineage hemopoietic colonies. *Endocrinology*; 128; 259-262

- HEANEY, R.P.; ABRAMS, S.; DAWSON-HUGHES, B. *et al.* (2000): Peak bone mass. *Osteoporos Int*; 11; 985-1009
- HIRAMA, Y.; MOROHASHI, T.; SANO, T. *et al.* (2003): Fructooligosaccharides prevent disorders of the femoral neck following gastrectomy in growing rats. *J Bone Miner Metab*; 21(5); 294-298
- HOFF, A.O.; COTE, G.J.; GAGEL, I.F. (2001) Calcitonin. In: Marcus, R.; Feldmann, D.; Kelsey, J.: Osteoporosis. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 247-256
- HOLICK, M.F. (1998): Vitamin D. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M. *et al.*: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S. 329-345
- HU, J.; ZHAO, X.; JIA, J. *et al.* (1993): Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China. *Am J Clin Nutr*; 58; 2; 219-227
- HUTSCHENREUTER, U.; HUTSCHENREUTER, K. (1985): Möglichkeiten und Grenzen der Behandlung des chronischen Schmerzes durch Medikamente. In: Klose, R.; Lutz, H. *et al.*: Der chronische Schmerz. PMI-Verlag, Frankfurt; 41-67
- ITOH, R.; NISHIYAMA, SUYAMA, Y. (1998): Dietary protein intake and urinary excretion of calcium: a cross-sectional study in healthy Japanese population. *Am J Clin Nutr*; 67; 438-444
- IWANMOTO, J.; TAKEDA, T.; ICHIMURA, S. (2000): Effect of combined administration of vitamin D₃ and vitamin K₂ on bone mineral density of the lumbar spine in postmenopausal women with osteoporosis. *J Orthop Sci*; 5; 546-551
- JACOB, R.A. (1998): Vitamin C. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M. *et al.*: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S 467-483
- JAKOB, F. (1999): 1,25(OH)₂-Vitamin D₃. Das Vitamin D-Hormon. *Der Internist*; (4); 414-430
- JENKINS, D.J.A.; WOLEVER, T.M.S.; JENKINS, A.L. (1998): Fiber and other dietary factors affect nutrient absorption and metabolism. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M. *et al.*: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S. 679-698
- KANIS, J.A.; DELMAS, P.D.; BURCKHARDT, P. *et al.* (1997): Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporos Int.*; 7; 390-406
- KANIS, J.A.; GLÜER, C.C. (2000): An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int*; 11; 192-202
- KANIS, J.A.; MELTON, L.J.; CHRISTIANSEN, C. *et al.* (1994): The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 9; 1137-1141
- KAPTOGE, S.; WELCH, A.; MCTAGGART, A. *et al.* (2003): Effects of dietary nutrients and food groups on bone loss from the proximal femur in men and women in the 7th and 8th decades of age. *Osteoporos Int*; 14; 418-428
- KERSTETTER, J.E.; ALLEN, L.H. (1994): Protein intake and calcium homeostasis. *Adv Nutr Res*; 9; 167-181
- KERSTETTER, J.E.; O'BRIEN, K.O.; INSOGNA, K.L. (1998): Dietary protein affects intestinal calcium absorption. *Am J Clin Nutr*; 68; 859-869

- KNIGHT, E.L.; STAMPFER, M.J.; HANKINSON, S.E. *et al.* (2003): The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*; 138; 287-294
- KNOCHEL, J.P. (1998): Phosphorus. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; *et al.*: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S. 157-167
- KÖHLER, W. *et al.* : Biostatistik 2. Auflage; Springer-Verlag; Berlin; Heidelberg
- KOVRT, W.; SNEAD, D.; SLATKOPOLSKY, E. *et al.* (1995): Additive effects of weight-bearing exercise and estrogens on bone mineral density in older women. *J Bone Miner Res*; 10; 1303-1311
- KRAUSE, D (2000): Mangelernährung – ein unterschätztes Problem in der Geriatrie. *Ernährungs-Umschau*; 47; 395-397
- KRUSE, H.-P.; KUHLENCORDT, F. (1984): Grundzüge der Osteologie. Springer-Verlag; Berlin; Heidelberg; New York; Tokyo; S. 4-8
- LAITINEN, K.; VÄLIMÄKI, M. (1991): Alcohol and bone. *Calcif Tissue Int*; 49; S70-S73
- LAU, E.; DONNAN, S.; BARKER, D.J.P. *et al.* (1988): Physical activity, muscle strength and calcium intake in fracture of the proximal femur in Hong Kong. *BMJ*; 297; 1441-1443
- LAU, E.; LYNN, H.; CHAN, Y. (2002): Milk supplementation prevents bone loss in postmenopausal women. *Bone*; 31; 536-540
- LAW, M.R.; HACKSHOW, A.K. (1997): A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 315; 841-846
- LEE, M.F.; KRASINSKI, S.D. (1998): Human adult-onset lactase decline: an update. *Nutr Rev*; 56; 1-8
- LEHMANN, R.; ALLOLIO, B. (1998): Osteoporose-Therapie. Ein pluralistischer Ansatz. *Der Internist*; 39; 1253-1263
- LEIDIG, G.; MINNE, H.W.; SAUER, P. *et al.* (1997): Clinical grading of spinal osteoporosis: quality of life components and spinal deformity in women with chronic low back pain and women with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 12; 663-675
- LEIDIG, G.; MINNE, M.W.; SAUER, P. *et al.* (1990): A study of complaints and their relation to vertebral destruction in patient with osteoporosis. *J Bone Miner Res*; 8; 217-229
- LIAN, J.B.; STEIN, G.S. (2001): Osteoblast biology. In: Marcus, R.; Feldmann, D; Kelsey, J: Osteoporosis. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 21-71
- LIBERMAN, U.A.; WEISS, PH. D.; BRÖLL, J. *et al.* (1995): Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronat Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *New England Journal of Medicine*; 333; 1437-1443
- LINDSAY R.; HART, D.M.; FORREST, C. *et al.* (1980): Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet*; 2;1151-1154
- LOOKER, A.C.; HARRIS, T.B.; MADANS, J.H. *et al.* (1993): Dietary calcium and hip fracture risk: The NHANES I Epidemiological follow-up Study. *Osteoporosis Int*; 3; 177-184

- LÜHRMANN, P.M.; HERBERT, B.M.; NEUHAEUSER-BERTHOLD, M. (2001): Underreporting of energy intake in an elderly German population. *Nutrition*; 17; (11-12); 912-916
- LÜHRMANN, P.M.; HERBERT, B.M.; NEUHAEUSER-BERTHOLD, M. *et al.* (1999): Validation of a self-administred 3-day estimated dietary record for use of the elderly. *Eur J Nutr*; 38; 235-240
- LUNT, M.; MASARYK, P.; SCHEIDT-NAVE, C. (2001): The Effects of Lifestyle, Dietary Dairy Intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: The EVOS Study; *Osteoporos Int*; 12; 688-698
- MAGGIO, D.; BARABANI, M.; PIERANDREI, M. *et al.* (2003): Marked Decrease in Plasma Antioxidants in Aged osteoporotic Women: Results of a Cross-Sectional Study. *J Clin Endocrinol Metab*; 88; 4; 1523-1527
- MALMROS, B.; MORTENSEN, L.; JENSEN, M.B. *et al.* (1998): Positive effects of physiotherapy on chronic pain and performance in osteoporosis. *Osteoporos Int*; 8; 215-221
- MANN, S.T.; STRACKE, H.; LANGE, U. *et al.* (2003): Alternations of bone mineral density and bone metabolism in patients with serious grades of chronic pancreatitis. *Metabolism*; 52; 5; 579-585
- MARCUS, R. (2001): Role of exercise in preventing and treating osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*; 27; (1); 131-141
- MARKS, S.C.; ODGREN, I.R. (2002): Structure and development of the skeleton. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S.3-16
- MARTIN, T.J.; RODAN, G.A. (2001): Coupling of bone resorption and formation during bone remodelling. In: Marcus, R.; Feldmann, D.; Kelsey, J.: Osteoporosis. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 361-371
- MATKOVIC, V.; HEANEY, R.P. (1992): Calcium balance during human growth: evidence of threshold behaviour. *Am J Clin Nutr*; 55; 992-996
- MATSUOKA, Y.; SERIZAWA, A.; YOSHIOK, T. *et al.* (2002): Cystatin C in milk basic protein (MBP) and its inhibitory effect on bone resorption in vitro. *Biosci Biotechnol Biochem*; 66; 12; 2531-2536
- MAZZANTINI, M. (2002): Daily injections of parathyroid hormone increase bone density and reduce the risk of vertebral and non-vertebral fractures in postmenopausal women. *Clin Exp. Rheumatol*; 20; 5; 614-616
- MC CLUNG, M.R.; GEUNENS, P.; MILLER, P.D. *et al.* (2001): Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. *N Engl J Med*; 5; 333-340
- METGES, C.C.; BARTH, C.A. (2000): Metabolic consequences of a high dietary protein intake in adulthood: Assessment of the available evidence. *J Nutr*; 130; 363-366
- MEUNIER, P. (1999): Calcium, Vitamin D and Vitamin K in the prevention of fractures due to osteoporosis. *Osteoporos Int*; Suppl. 2; S48-S52
- MEUNIER, P.J.; DELMAS, P.D.; EASTELL, R. *et al.* (1999): Diagnosis and Mangement of Osteoporosis in postmenopausal women. *Clin Therap*; 21; 6; 1025-1044
- MICHAELSSON, K.; HOLMBERG, L.; MALLMIN, H. *et al.* (1995): Diet and hip fractures risk : A case-control Study. *Int J Epidemiol*; 24; 4; 771-782

- MØLGAARD, C.; THOMSEN, B.L.; MICHAELSEN, K.F. (2001): The influence of Calcium Intake and Physical Activity on Bone Mineral Content and Bone Size in Healthy Children and Adolescents. *Osteoporos Int*; 12; 10; 887-894
- MORGAN, S.L. (2001): Calcium and vitamin D in osteoporosis. *Rheum Dis Clin North Am*; 27 (1); 101-130
- MORRI, H.; GENANT, H.K. (1998): Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the Consensus Development Conference at the Second International Conference on osteoporosis. Osaka 1997. *J Bone Miner Metab*; 16; 206-214
- MUNDY, G.R.; OYAJOBO, B.; TRAIANEDES; S.D. et al. (2001): Cytokines and bone remodelling. In: Marcus, R.; Feldmann, D.; Kelsey, J.: Osteoporosis. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 373-404
- MUNGER, R.; CERHAN, J.; CHIU, B. (1999): Prospective study of dietary protein intake and risk of hip fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*; 69; 1; 147-152
- NATIONAL OSTEOPOROSIS FOUNDATION (1998): Osteoporosis: Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment and cost-effectiveness analysis. *Osteoporos Int*; 8 (Suppl.4); S1-S88
- NEER, R.M.; ARNAUD, C.D.; ZANCHETTA, J.R. et al. (2001): Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*; 10; 344; 1434-1441
- NEUHÄUSER-BERTHOLD, M.; LÜHRMANN, P.; HERBERT, B. et al. (1999): Ausgewählte Parameter zum Ernährungszustand von Teilnehmern der Giessener Senioren Langzeitstudie (GIESELA). In: 6. Ernährungsfachtagung – Ernährung Älterer. Deutsche Gesellschaft für Ernährung – Sektion Thüringen (Hsrg.); Jena; 26-39
- NGUYEN, T.V.; CENTER, J.R.; EISMAN, J.A. (2000): Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity, and body mass index. *J Bone Miner Res*; 15; 322-331
- NIJWEIDE, P.J.; BURGER, E.H.; KLEIN-NULEND; J. (2002): The osteocyt. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S.93-108
- NIKLAUS, J.G. (1993): Prophylaxis of falls and treatment of fractures. *Baillière's Clinical Rheumatology*; Vol. 7; No. 3; 561-571
- NISSENSON, P.A. (2001): Parathyroid Hormone and parathyroid Hormone-related Protein. In: Marcus, R.; Feldmann, D.; Kelsey, J.: Osteoporosis. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 221-246
- NORDIN, B.E.C. (1997): Calcium and Osteoporosis. *Nutrition*; Vol. 13; No. 7; 664-686
- OHTA, A.; OHTSUKI, M.; HOSONO, A. et al. (1998): Dietary fructooligosaccharides prevent osteopenia after gastrectomy in rats. *J Nutr*; 128 (1); 106-110
- OLSON, R.E. (1998): Vitamin K. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; et al.: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S. 363-380
- PACIFICI, R. (1998): Editorial: cytokines, estrogens, and postmenopausal osteoporosis - the second decade. *Endocrinol* 139: 2659-2661

- PATSCHAN, D.; LODDENKEMPER, K.; BUTTGEREIT, F. (2001): Molecular mechanisms of Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone*; 29 (6); 498-505
- PEACOCK, M. (1991): Calcium absorption efficiency and calcium requirements in children and adolescents. *Am J Clin Nutr*; 54, 261S-265S
- PEPPLER, W.W.; MAZESS R.B. (1981): Total bone mineral and lean body mass by dual-photon absorptionmetry. I. Theory and measurement procedure. *Clacif Tissue Intern* 33; 353-359
- PFEIFER, M.; WITTENBERG, R.; WÜRTZ, R. *et al.* (2001): Schenkelhalsfrakturen in Deutschland. *Dtsch Ärztebl*; 26; 1502-1507
- PFEILSCHIFTER, J.; PIENKA, L.; SCHEIDT-NAVE, C. (2003): Osteoporose in Deutschland 2003. *MMW-Fortschr Med*; 42; Nr. 9; 123-124
- PLATEN, P. (1997): Prävention und Therapie der Osteoporose. Die Bedeutung des Sports und der körperlichen Aktivität. *Dtsch Ärztebl*; 94 (40); 49-54
- PLATZER, W. (1979): Taschenatlas der Anatomie: für Studium u. Praxis / Kahle, W.; Leonhardt, H.; Platzer, W.; Stuttgart: Thieme; München: Deutscher Taschenbuch-Verlag. Bd.1. Bewegungsapparat von Platzer, W.; 3. überarb. Aufl.; S.10-24
- POLLÄHNE, W.; MINNE, H.W. (2001): Epidemiologie, Diagnostik und klinisches Bild der Osteoporose. *Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz*; 44; 32-36
- PRICE, P.C.; THOMPSON, P.W. (1995): The role of biochemical tests in the screening and monitoring of osteoporosis. *Ann Clin Biochem*; 32; 244-260
- PROMISLOW, J.H.; GOODMAN-GRUEN, D.; SLYMEN, D.J. *et al.* (2002_b): Retinol intake and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res*; 17; 8; 1359-1362
- PROMISLOW, J.H.; GOODMAN-GRUEN, D.; SLYMEN, D.J. *et al.* (2002_a): Protein consumption and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol*; 155; 636-644
- PSYCHREMBEL (1993): Medizinisches Wörterbuch. Sonderausgabe Pschyrembel Klinisches Wörterbuch; bearb. Verlag Walter de Gruyter; 257. Auflage
- RAHN, B.A. (1994): Knochengewebe, Knochenbau. In: Benninghoff, A.: Anatomie: makroskopische Anatomie, Embryologie und Histologie des Menschen. Band 1. Hrsg. von Drenckhahn, D. u. Zenker W., 15. völlig neu bearb. Aufl.; Urban & Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore, S. 145-159
- RAPURI, P. B.; GALLAGHER, J.C.; BALHORN, K.E. (2000): Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr*; 72; 1206-1213
- RASPE, H.H.; MATTHIS, C. (1998): Die Epidemiologie der vertebrealen Osteoporose in Europa: Prävalenz, Risikofaktoren und Krankheitslast in Deutschland (EVOS). *Z Rheumatol* 57; 248-250
- RECKER, R.R.; DAVIES, M.K.; HINDERS, S.M. *et al.* (1992): Bone gain in young adult women. *JAMA*; 268; (17); 2403-2408
- REGINSTER, J.Y.; MINNE, H.W.; SORENSEN, O.H. *et al.* (2000): Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*; 11; 83-92

- REID, I. R. (1997): Glucocorticoid osteoporosis – mechanisms and management. *Eur J Endocrinol*; 137; (3) ; 209-217
- RICHARD, D.; HARRIS, S.A.; TURNER, R. *et al.* (2002): Estrogens and Progestins. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S.
- RIGGS, B.L.; MELTON, L.J. (1992): The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*; 327; 620-627
- RINGE, J.; NICKELSEN, T. (2003): Rekonstruktion osteoporotischen Knochengewebes mit Teriparatid. *Arzneimitteltherapie*; 21; 194-199
- RINGE, J.D. (1998): Prävention und Frühtherapie der postmenopausalen Osteoporose; *Gynäkologie*; 31; 870-876
- RINGE, J.D. (1999): Erkrankungen des Skelettsystems In: Biesalski, H.K.; *et al.*: Ernährungsmedizin, 2. überarb. und erw. Auflage – Stuttgart; New York; Thieme; 1999; 567-575
- RIZZOLI, R.; SLOSMAN, D.; BONJOUR, J. (1995): The role of dual energy x-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *Am J Med*; 98; 2A; S33-S36
- ROBIN, S.; WOITGE, H.; HESLEY, R. *et al.* (1994): Direct, enzyme-linked immunoassay for urinary deoxypyridinoline as a specific marker for measuring bone resorption. *J Bone Miner Res*; 9; 1643-1649
- RODAN, G.A.; FLEISCH, H.A. (1996): Bisphosphonates: mechanisms of action. *J Clin Invest*; 97; 2692-2696
- ROY, D.K.; O'NEILL, T.W.; FINN, J.D. *et al.* (2003): Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int*; 14; 1; 19-26
- SABO, D.; REITER, A.; PFEIL, J. *et al.* (1990): Beeinflussung der Knochenqualität durch extreme körperliche Belastung. *Z Orthop*; 134; 1-6
- SCHARLA, S.; SCHEIDT-NAVE, C.; LEIDIG, G. (1996): Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with increased bone resorption markers and lower bone density at the proximal femur in normal females: a population based Study. *Exp Clin Endocrinol Diab*; 104; (3); 289-292
- SCHEIDT-NAVE, C.; BAUM, E.; DÖREN, M. *et al.* (2003): DVO-Leitlinie Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. *Osteol*; 12; 63-91
- SCHMIDT-GAYK, H. (1998): 25-Hydroxy-Vitamin D[25(OH)D, Calcidiol] In: Thomas, L.: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborparametern für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. – Frankfurt/Main; TH-Books-Verl.-Ges.; S. 261-262
- SCHULZ, W. (2000): Therapie der Osteoporose mit Fluoriden. *Wiener Medizinischen Wochenschrift* 150; Heft 3; 42-51
- SCHÜRCH, M.A.; RIZZOLI, R.; MERMILLOD, B.; *et al.* (1996): A prospective study on socioeconomic aspects of fracture of the proximal femur. *J Bone Miner Res*; 11; 1935-1942

- SCHUTZ, Y. (1999): Bestimmung des Ernährungszustandes. In: Biesalski, H.K.; Fürst, P.; Kasper, H. *et al.*: Ernährungsmedizin / hrsg. von H.K. Biesalski *et al.*; mit Beiträgen von Adam, O. *et al.* überarb. u. erw. Aufl.-Stuttgart; New York; Thieme; S. 20-26
- SEIBEL, M.J.; WOITGE, H.W. (1999): Biochemical Markers of bone metabolism – update 1999 Part I: Basic Prinziples. *Clin Lab*; 45; 237-256
- SEILER, W.O. (2000): Hohes Vorkommen von Malnutrition bei kranken Betagten. *Ernährungs-Umschau*; 46; 298-303
- SELBERG, O. (2000): Ursachen und Charakteristika der Tumorkachexie – Perspektiven einer ernährungsmedizinischen Behandlung, *Ernährungs-Umschau*; 47; 298-303
- SELLMEYER, D.; STONE, K.; SEBASTIAN, A. *et al.* (2001): A high ratio of dietary animal to vegetable protein increase the rate of bone loss and the risk of fracture in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*; 73; 118-122
- SILVERMANN, S.L. (2001): Calcitonin. *Rheum Dis Clin North Am*; 27; 1; 187-196
- SINAKI, M.; OFFORD, K. (1988): Physical activity in postmenopausal women: effect on back muscle strength & bone mineral density of the spine. *Arch Phys Med Rehab* 69: 277-280
- SIRIS, E.S.; MILLER, P.D.; BARRETT-CONNOR, E. *et al.* (2001): Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA*; 286; 2815-2822
- SLEMENDA, C.W.; JOHNSON, C.C. (1993): High intensity activities in young women: site specifies bone mass effects among female figure skaters. *Bone Miner*; 20; 125-132
- SLEMENDA, C.W.; MILLER, J.Z.; HUI, S.L. *et al.* (1991): Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Min Res*; 6; 1227-1233
- SOWERS, M.F.; WALLACE, R.B. (1990): Retinol, supplement vitamin A and bone status. *J Clin Epidemiol*; 43; 693-699
- STATISTISCHES BUNDESAMT (Hrsg.) (1998): Gesundheitsbericht für Deutschland. Stuttgart: Metzler-Poeschel; 41-48
- STRACKE, H. (1998): Osteocalcin. In: Thomas, L.: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborparametern für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. – Frankfurt/Main; TH-Books-Verl.-Ges.; S. 264-266
- STRACKE, H. (2000): Osteoporose. Arcis-Verlag, München; S. 13-15
- TAKAHASHI, N.; LEDAGAWA, N.; TAKAMI, M. *et al.* (2002): Cells of bone. Osteoclast generation. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 109-126
- THOMAS, L. (1998_b): Alkalische Phosphatase. In: Thomas, L.: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborparametern für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. – Frankfurt/Main; TH-Books-Verl.-Ges.; S. 37-47
- THOMAS, L. (1998_a): Calcium (Ca). In: Thomas, L.: Labor und Diagnose. Indikation und Bewertung von Laborparametern für die medizinische Diagnostik. 5. Aufl. – Frankfurt/Main; TH-Books-Verl.-Ges.; S. 237

- TRAUNTER, K. (1989): Influence of food on relative bioavailability of fluoride in man from Na₂FPO₃-containing tablets for treatment of osteoporosis. *Intern J Clin Pharmacol Ther Toxicol*; 27; 242-249
- TUCKER, K; HANNAN, M.; KIEL, D. (2001): The acid-base hypothesis: diet and bone in the Framingham Osteoporosis Study. *Eur J Nutr*; 40; 231-237
- UHLEMANN, C. (1998): Strategien der Physiotherapie beim Osteoporosesyndrom. *Osteologie*; 7; 4; 190-202
- VÄÄNÄREN, K.; ZHAO, H. (2002): Osteoclast function. Biology and Mechanisms. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press; S. 127-139
- VÄLIMÄKI, M.J.; KÄRKKÄINEN, M.; LAMBERG-ALLARDT, C. *et al.* (1994): Exercises, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinate of peak bone mass. *BMJ*; 309; (6949); 230-235
- VOLKERT, D. (1999): Seniorenernährung – Praktische Umsetzung. In : 6. Ernährungsfachtagung – Ernährung Älterer. Deutsche Gesellschaft für Ernährung – Sektion Thüringen (Hrsg.); Jena; 50-59
- WEAVER, C.M.; HEANEY, R.P. (1998): Calcium. In Shils, M.E.; Olson, J.A.; Shike, M.; et al.: Modern Nutrition in Health and Disease. 9th-Edition; Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia; S. 141-155
- WEINSIER, R. L.; KRUMDIECK, C.L. (2000): Dairy food and bone health: examination of the evidence. *Am J Clin Nutr*; 72; 681-689
- WELTEN, D.C.; KEMPER, H.C.G.; POST, G.B. *et al.* (1994): Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res*; 9; 1089–96
- WHO Study Group (1994): Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report; Series 843. Geneva. Switzerland; World Health Organization; 1-129
- WÜSTER, C.; ENGELS, K.; RENNER, E. *et al.* (1998): Messwertinterpretation in der Osteodensitometrie. *Dtsch Ärztebl*; 41; B1990-B1994
- ZAMZAM, K.; JOHNSON, L.; LYKKEN, G. *et al.* (2003): Controlled high meat diets do not affect calcium retention or indices of bone status in healthy postmenopausal women. *J Nutr*; 133; 1020-1026
- ZITTERMANN, A. (1997): Pathogenese und Prävention der postmenopausalen Osteoporose. *Ernährungs-Umschau*; 44; 10-13, 51-57

Der Anhang enthält die technischen Spezifikationen für jedes LUNAR DPX System, das mit einem IBM – kompatiblen Computer und einem der folgenden Drucker ausgestattet ist: HP DeskJet PLUS, HP DeskJet 500, HP PaintJet, HP LaserJet series III oder EPSON FX-850. Die Anweisungen entsprechen der Betriebsanleitung des Handbuchs: „LUNAR DPX und DPX-L, Handbuch für Software-Version 3.4 und 1.2, Wiesbaden, im Februar 1992, Copyright MEI GmbH“.

Modell: DPX-L; (DPX- alpha)

TYPE: Dual energy X-ray Absorptiometry (DEXA = DXA)

Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (Dual energy X-ray Absorptionsmetry (DXA))

Das DXA-Verfahren ermöglicht eine quantitative Messung des Knochenmineralgehaltes von einzelnen Regionen des Körpers. Da Photonenstrahlen mit zwei verschiedenen Energien benutzt werden, werden Messfehler minimiert, die auf der ungleichmäßigen Verteilung des Weichteilgewebes und den nicht konstanten Körperkonturen beruhen.

Theoretisch braucht man für die Dichteanalyse einer gegebenen Anzahl von Substanzen Absorptionsmessungen mit der gleichen Anzahl verschiedener diskreter Photonenenergien. Mit Hilfe des Lambert'schen Gesetzes erhält man ein unabhängiges Gleichungssystem, das nur dann gelöst werden kann, wenn es die gleiche Anzahl Gleichungen wie Variablen enthält. Da die Schwächungskoeffizienten voneinander abhängen, ist die Anzahl der Substanzen, die gleichzeitig bestimmt werden kann, limitiert.

Eine Messung mit zwei verschiedenen Photonenenergien erlaubt also die Bestimmung von zwei Substanzen unterschiedlicher Dichte in einem System. In diesem Fall ist die Messung sehr genau.

Wenn mehr als zwei Substanzen im System enthalten sind, nimmt die Messgenauigkeit für die beiden Substanzen, die bestimmt werden sollen, ab. Sie hängt von folgenden Faktoren ab: der Anzahl der zusätzlichen hinzugefügten Substanzen, ihren Schwächungskoeffizienten und ihrem prozentualen Anteil am System.

Klinisch kann der Körper in guter Näherung als ein Zweikomponenten-System aus Knochenmineral und Weichteilgewebe beschrieben werden. Die Gleichungen, die die Abschwächung von Photonen mit zwei verschiedenen Energien beschreiben, wenn sie durch Knochengewebe geschickt werden, lauten folgendermaßen:

$$\begin{array}{l} I_{38} = I_{038} e^{-(\mu_{S38} M_S + \mu_{B38} M_B)} \\ I_{70} = I_{070} e^{-(\mu_{S70} M_S + \mu_{B70} M_B)} \end{array}$$

I_0 = Intensität des Photonenstrahls beim Austritt aus der Röntgenquelle
(Photonen/sec)

I = Intensität des Photonenstrahls nach dem Durchtritt des Gewebes

M = Masse der zu untersuchenden Substanz (g/cm³)

μ = Massenschwächungskoeffizient

38, 70 = Indices für die Photonenenergien 38 und 70 keV⁴⁵

S, B = Indices für Weichteilgewebe (soft issue) und Knochen (bone)

⁴⁵ Abkürzung für Kiloelektronenvolt. 1 keV ist die kinetische Energie, die ein Elektron besitzt, nachdem e eine Potentialdifferenz von 1000 Volt durchlaufen hat.

Die Photonenenergien sind mit 38 und 70 keV angegeben, weil dies die am meisten verwendeten Energien für DXA-Scans sind. Mit diesen niedrigen Photonenenergien sind schon kleine Dichteänderungen im Zweikomponentensystem messbar. Der Photonenfluss kann direkt gemessen werden und die Schwächungskoeffizienten können durch verschiedene Methoden bestimmt oder einfach der Literatur entnommen werden.

Die beiden unbekanntenen Größen (die Massen der Substanzen) können durch die Auflösung des Gleichungssystems bestimmt werden:

$$M_S = \frac{R_B * \ln(I_{70} / I_{070}) - \ln(I_{38} / I_{038})}{\mu_{S38} - \mu_{S70} * R_B}$$

$$M_B = \frac{R_S * \ln(I_{70} / I_{070}) - \ln(I_{38} / I_{038})}{\mu_{B38} - \mu_{B70} * R_S}$$

mit $R_S = \mu_{S38} / \mu_{S70}$

$R_B = \mu_{B38} / \mu_{B70}$

Der RS-Wert ist das Verhältnis der Abschwächungsraten von Photonen mit 38 keV zu der von Photonen mit 70 keV in Weichteilgewebe. Der Durchschnittswert liegt bei 1,34; bei mageren Patienten liegt er höher (1,37), bei kräftigeren Patienten liegt er niedriger (1,31).

In hydratisiertem Knochengewebe macht das Knochenmineral einen Gewichtsanteil von ungefähr 60% aus; 38% des Knochenminerals ist Calcium. Die nicht-mineralischen Bestandteile des Knochengewebes sind u.a. Fett, Kollagen und Hydratwasser. Die Zusammensetzung des Knochenminerals ist im wesentlichen unvariabel, während die Zusammensetzung des nicht-mineralischen Knochengewebes und des umgebenden Weichteilgewebes bei verschiedenen Patienten sehr unterschiedlich sein kann; dasselbe gilt auch für einen Patienten, der zu verschiedenen Zeitpunkten untersucht wird. Die LUNAR Software enthält einen Datenreduktionsalgorithmus, der die durch die Variabilität des Weichteilgewebes hervorgerufenen Messfehler korrigiert (Totzeitfehler, Überlauf vom 70 keV in den 38 keV Kanal, Hintergrundstrahlung und Aufhärtung des Strahls).

Ergebnisse der DXA-Methode

Der Scanner misst laufend den Knochenmineralgehalt (BMC, bone mineral content), während er in einzelnen Linien quer über die Lendenwirbelsäule oder andere ROI's (Die anatomische Region, die durch das LUNAR Programm gescannt wird und für die die BMD-Werte berechnet werden.) bewegt wird. Die so erhaltenen Messprofile bilden die Grundlage für die quantitative Analyse. Die Messung der BMC wird mit Hilfe einiger Standards geeicht, die Knochengewebe simulieren.

LWS (ap)

Für die Lendenwirbelsäule wird die BMD in der Regel für die Region L₂ bis L₄ berechnet, aber es können auch anderen ROIs analysiert werden.

In jedem Scan werden auf das Weichteilgewebe bezogene Nulllinien automatisch berechnet. Es kann dennoch nützlich sein, diese Nulllinien bei der Analyse zu überprüfen. Das gilt besonders für Regionen, in denen Rippen, Querfortsätze, das Becken oder Artefakte im Bild liegen. In die Berechnung von Nulllinien gehen die Werte für die benachbarten Scanlinien mit ein; die Position stellt einen Mittelwert dar, der in einer 1 cm breiten Region ermittelt wurde. Dieser Wert ist verlässlicher, aber immer noch auf die unmittelbare Umgebung bezogen. Die Rohdaten in den knöchernen Anteilen der ROI werden vom Programm nicht gemittelt oder gefiltert. Wenn die Kantenbegrenzung richtig gesetzt wird, werden nur die eigentlichen Wirbelkörper und nicht die Querfortsätze in die Messung einbezogen. Die Software glättet dann die aufgenommenen Werte, begründet dadurch die Kantenbegrenzung und erleichtert somit eventuelle Korrekturen.

Femur

Im proximalen Femur ist die ROI normalerweise eine 1,5 cm breite Fläche quer über den gesamten Schenkelhals. Das Programm definiert zusätzliche ROIs in der Region des Ward'schen Dreiecks, in der die Knochendichte niedriger ist und in der Region des *Trochanter major*. Normalerweise beginnt der Knochenverlust im proximalen Femur in der Region des Ward'schen Dreiecks und schreitet von da aus weiter fort. Dadurch sind Veränderungen in dieser Region als früher Indikator für einen Knochenverlust zu werten. Da die Messergebnisse hier aber sehr variabel sind, ist für die endgültige Stellung der Diagnose die Region des Oberschenkelhalses besser geeignet. (PEPLER & MAZESS 1981)

LWS-Scans in AP-Projektion

Vorbereitung des Patienten:

Der Patient darf keine Materialien tragen, die den Röntgenstrahl abschwächen können, z.B. Kleidungsstücke mit Reißverschlüssen, Gürtelschnallen oder Knöpfe.

Der Patient darf keine Radionuklide oder Kontrastmittel während der letzten 3 bis 5 Tage erhalten haben, weder als Injektion noch in Form eines Kontrastmittelbreis.

Kurzanleitung

1. Drücken Sie [F1], „Patienten Scannen“, aus dem Hauptmenü „Wirbelsäule“.
2. Tragen Sie einen neuen Patienten ins Patientenverzeichnis ein oder wählen Sie einen bereits vorhandenen Namen. Weiter mit [ESC].
3. Geben Sie die obligatorischen Informationen zum neuen Patienten ein oder korrigieren Sie ggf. die Eingaben bei einem bereits vorhandenen Patienten. Danach gibt es zwei Möglichkeiten, wie Sie fortfahren können:
 - a. Drücken Sie [F1], um zusätzliche Informationen über den Patienten einzugeben. Weiter mit 4.
 - b. Mit Schritt Nr. 5 können Sie sofort mit dem Scan beginnen.
4. Geben Sie zusätzlich Informationen für einen neuen Patienten ein oder korrigieren sie ggf. die Zusatzinformationen bei einem bereits vorhanden Patienten.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü mit den Scanparametern erscheint.
6. Drücken Sie [F1], „Werte bestätigen“, um die Scanparameter zu überprüfen. Ein Fenster mit den verschiedenen Scanmodi erscheint. Nachdem Sie den Modus überprüft und ggf. geändert haben, schließen Sie das Fenster mit [ESC].
7. Überprüfen Sie die anderen Scanparameter. Weiter mit [POS1].
8. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die Home Position.
9. Der Patient soll sich nun auf den Scantisch legen.
10. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die ungefähre Ausgangsposition.
11. Heben Sie die Beine des Patienten auf den Lagerungsblock.
12. Positionieren Sie das Markierungslicht ungefähr zwei Fingerbreit unter dem Nabel des Patienten. Das Licht muss in der medianen Longitudinalebene des Patienten liegen.
13. Fassen Sie das Ende der Bauchbinde und ziehen Sie das Klettband durch den Griff an der Vorderseite des Tisches. Nun können sie das Klettband mit dem Gegenstück in der Mitte der Bauchbinde befestigen.

14. Mit [ESC] starten Sie nun den Scan. Beobachten Sie die ersten Scanlinien auf dem Bildschirm um sicher zu gehen, dass der Detektor richtig positioniert ist. Sollte das nicht der Fall sein, halten Sie den Scan mit [F1] an. Folgen Sie den Anweisungen auf dem Bildschirm, um den Detektor richtig zu positionieren und starten Sie den Scan erneut.
15. Wenn der Scan beendet ist, lösen Sie die Bauchbinde und lassen Sie den Patienten aufstehen.
16. Mit [ESC] kehren Sie zum Hauptmenü „Wirbelsäule“ zurück.

Analyse eines LWS-Scans (AP-Projektion)

Das LUNAR Programm errechnet die Knochenmineraldichte (BMD), den Knochenmineralgehalt (BMC) und die Flächenparameter für die Lendenwirbel.

Kurzanleitung:

1. Drücken Sie [F2], Scananalyse, aus dem Hauptmenü „Wirbelsäule“.
2. Wählen Sie einen Patienten aus dem Patientenverzeichnis und drücken Sie [ESC].
3. Wählen Sie den LWS-Scan aus, den Sie analysieren wollen.
4. Überprüfen Sie, ob das richtige Datum in den obligatorischen Informationen über den Patienten angegeben ist.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü „Knochenergebnisse“ erscheint.
6. Wenn Sie die Bildwerte ändern wollen, drücken Sie [F1], „Veränderung der Werte“. Zurück mit [POS1].
7. Wenn Sie die Begrenzungslinien der Analyse überprüfen wollen, drücken Sie [F2], „automatische Analyse“. Nun können Sie falsche Basislinien oder Kantenbegrenzungen korrigieren.
8. Drücken Sie [F8], „Räume/Bezeichnungen“. Achten Sie darauf, dass die Zwischenwirbelräume und die Bezeichnungen der einzelnen Wirbelkörper korrekt sind.
9. Mit [ESC] sichern Sie die Veränderungen, die Sie vorgenommen haben.
10. Mit [↑] oder [↓] wählen Sie die Region, die auf dem Menü „Knochenergebnisse“ erscheinen soll.
11. Drücken Sie [ESC]. Die Analyseergebnisse erscheinen.
12. Drücken Sie [F1], „Änderungen sichern“. Sonst wird der Scan vom System als nicht analysiert erkannt, und die Ergebnisse werden nicht von der Datenbank gespeichert.
13. Drücken Sie [F2], „Drucken“, und geben Sie ein, wie viele Ausdrücke der Analyse Sie benötigen.
14. Drücken Sie [ESC], um das Analyseprogramm zu verlassen.
15. Drücken sie [N], um zum Hauptmenü „Wirbelsäule“ zurückzukehren.

Femur-Scan

Ein Scan, bei dem drei ROI's gemessen werden: Oberschenkelhals, Ward'sche Dreieck und großer Trochanter. Mit dem DPX-System können Sie Scans am rechten oder linken Oberschenkel durchführen. Der Scan beginnt im Weichteilgewebe, das den Femurschaft umgibt, und bewegt sich auf den Oberschenkelhals und den *Trochanter major* zu.

Der Scan liefert die Werte für die Knochendichte (bone mineral density, BMD) des Oberschenkelhalses, des Ward'schen Dreiecks und des *Trochanter major*. Ein typischer Scan dauert ungefähr 2 Minuten.

Die Röntgendosis für den Patienten beträgt beim schnellen Scanmodus (3000 μ A) ungefähr 2,4 mrem.

Vorbereitung des Patienten:

Analog zu LWS-Scan

Kurzanleitung:

1. Drücken sie [F1], „Patienten scannen“, auf dem Hauptmenü „Schenkelhals“.
2. Tragen Sie einen neuen Patienten ins Patientenverzeichnis ein oder korrigieren Sie einen bereits vorhandenen Namen. Weiter mit [ESC].
3. Geben Sie die obligatorischen Informationen zum neuen Patienten ein oder korrigieren Sie ggf. die Eingaben bei einem bereits vorhandenen Patienten. Danach gibt es zwei Möglichkeiten, wie Sie fortfahren können:
 - a. Drücken Sie [F1], um zusätzliche Informationen über den Patienten einzugeben. Weiter mit 4.
 - b. Mit Schritt Nr. 5 können Sie sofort mit dem Scan beginnen.
4. Geben Sie zusätzlich Informationen für einen neuen Patienten ein oder korrigieren sie ggf. die Zusatzinformationen bei einem bereits vorhandenen Patienten.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü mit den Scanparametern erscheint.
6. Drücken Sie [F1], „Werte bestätigen“, um die Scanparameter zu überprüfen. Ein Fenster mit den verschiedenen Scanmodi erscheint. Nachdem Sie den Modus überprüft und ggf. geändert haben, schließen Sie das Fenster mit [ESC].
7. Überprüfen Sie die anderen Scanparameter. Weiter mit [POS1].
8. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die Home Position.
9. Der Patient soll sich nun auf den Scantisch legen.
10. Drücken Sie [ESC]. Scannerarm und Detektor bewegen sich in die ungefähre Ausgangsposition.
11. Suchen Sie den *Trochanter major* des Patienten und positionieren Sie das Markierungslicht zwei Fingerbreit unter dem *Trochanter major*.
12. Schnallen Sie die Füße des Patienten in der Fußklammer fest. (Die Fußklammer ist dreieckig und dient dazu, die Beine des Patienten während des Scans zu fixieren. Sie ist so geformt, dass das Bein in der Hüfte in die optimale Stellung für einen Femurscan rotiert wird.) Der Fuß, den Sie scannen wollen, sollte von der gewinkelten Seite der Klammer gehalten werden.
13. Verstellen Sie die Klammer solange, bis der Oberschenkelschaft parallel zur Mittellinie des Scantisches liegt.
14. Positionieren Sie das Markierungslicht in der Mitte des Oberschenkels des Patienten.
15. Mit [ESC] starten Sie nun den Scan. Beobachten Sie die ersten Scanlinien auf dem Bildschirm um sicher zu gehen, dass der Detektor richtig positioniert ist. Sollte das nicht der Fall sein, halten Sie den Scan mit [F1] an. Folgen Sie den Anweisungen auf dem Bildschirm, um den Detektor richtig zu positionieren und starten Sie den Scan erneut.

16. Wenn der Scan beendet ist, lösen Sie den Fußgurt und lassen Sie den Patienten aufstehen.
17. Mit [ESC] kehren Sie zum Hauptmenü „Schenkelhals“ zurück.

Analyse vom Femur-Scan

Das LUNAR Programm errechnet die Knochendichte (BMD), den Knochenmineralgehalt (BMC) und die Flächenparameter für folgende Regionen: den Oberschenkelhals, das Ward'sche Dreieck und den *Trochanter major*.

Kurzanleitung:

1. Drücken Sie [F2], „Scananalyse“, aus dem Hauptmenü „Schenkelhals“.
2. Wählen Sie einen Patienten aus dem Patientenverzeichnis und drücken Sie [ESC].
3. Wählen Sie den LWS-Scan aus, den Sie analysieren wollen.
4. Überprüfen Sie, ob das richtige Datum in den obligatorischen Informationen über den Patienten angegeben ist.
5. Drücken Sie [ESC]. Das Menü „Knochenergebnisse“ erscheint.
6. Wenn Sie die Bildwerte ändern wollen, drücken Sie [F1], „Veränderung der Werte“. Zurück mit [POS1].
7. Drücken Sie [F2], „automatische Analyse“.
8. Positionieren Sie die ROI (Fläche, die analysiert wird), am obersten Ende des Oberschenkelhalsknochens, rechtwinklig zu einer Längsachse. Vergessen Sie nicht, Weichteilgewebe an beiden Enden der ROI mit einzuschließen.
9. Nachdem Sie die ROI positioniert haben, drücken Sie [ESC]. Das Programm analysiert die während des Femurscans aufgenommenen Daten und geht danach zum Menü „Knochenergebnisse“ zurück.
10. Wählen Sie die Region, die auf dem Menü „Knochenergebnisse“ erscheinen soll.
11. Drücken Sie [ESC]. Die Analyseergebnisse erscheinen.
12. Drücken Sie [F1], „Änderungen sichern“. Sonst wird der Scan vom System als nicht analysiert erkannt, und die Ergebnisse werden nicht von der Datenbank gespeichert.
13. Drücken Sie [F2], „Drucken“, und geben Sie ein, wie viele Ausdrücke der Analyse Sie benötigen.
14. Drücken Sie [ESC], um das Analyseprogramm zu verlassen.
15. Drücken sie [N], um zum Hauptmenü „Schenkelhals“ zurückzukehren.

3-Tage-Verzehrprotokoll

Name: _____

Alter: _____

Größe: _____

Gewicht: _____

Tätigkeit: _____

Protokolltage: _____

Beachten Sie bitte beim Ausfüllen:



1. Nehmen Sie Ihr Verzehrprotokoll überall mit hin. Notieren Sie bitte alles. Auch z.B. Nüsse, Bonbons und Snacks. Versuchen Sie während dieser Woche nicht abzunehmen, aber auch nicht zuzunehmen.
2. Machen Sie jeweils einen Strich für die angegebene Portionsmenge.
3. Die Bezeichnung „Tasse“ ist ein Maß für die Menge, die in eine normale Kaffeetasse paßt.

Brot			
Lebensmittel	Anzahl	Summe	Kücheneinheit
Graubrot			Scheibe 40 g
Weißbrot, Toastbrot			Scheibe 20 g
½ Brötchen			Stück 25 g
¼ Vollkornbrötchen			Stück 30 g
Vollkornbrot			Scheibe 45 g
Knäckebrot, Zwieback			Scheibe 10 g
Brotbelag			
Butter			Teelöffel 5 g
Frischkäse			Teelöffel 7 g
Honig			Teelöffel 10 g
Hüttenkäse			Teelöffel 15 g
Käse unter 20 % Fett			Scheibe 30 g
Käse 20 - 40 % Fett			Scheibe 30 g
Käse über 40 % Fett			Scheibe 30 g
Margarine			Teelöffel 5 g
Margarine halbfett			Teelöffel 5 g
Marmelade, Gelee			Teelöffel 10 g
Nußnougatcreme			Portion 20 g
Quark (mager)			Eßlöffel 30 g
Quark (20 %)			Eßlöffel 30 g
Quark (40 %)			Eßlöffel 30 g
Schmelzkäse			Teelöffel 10 g
Sojaaufschnitt			Portion 30 g
Teewurst			Teelöffel 15 g
Vegetarische Pasteten			Teelöffel 7 g
Wurst			Scheibe 25 g
Wurst, halbfett			Scheibe 25 g

Cerealien (Getreide)			
Lebensmittel	Anzahl	Summe	Kücheneinheit
Haferflocken, trocken			Eßlöffel 10 g
Müsl, trocken			Eßlöffel 10 g
Cornflakes, trocken			Tasse 20 g
Frühstückscerealien			Tasse 20 g
Frischkornbrei			Tasse 125 g
Sonnenblumen-, Kürbiskerne			Eßlöffel 20 g
Fertig- und Schnellgerichte			
Pizza, vegetarisch			Stück 300 g
Pizza			Stück 300 g
Spaghetti in Tomatensoße			Portion 400 g
Gemüse-Lasagne			Portion 400 g
Ratatouille			Portion 200 g
Pfannkuchen			Portion 180 g
Fette und Öle			
Kokosfett, Butterschmalz o. ä.			Eßlöffel 12 g
Sonnenblumen, Kalmöl, Distelöl			Eßlöffel 12 g
Oliveneröl			Eßlöffel 12 g
Fisch			
Fisch, gebraten			Portion 150 g
Fisch, gekocht			Portion 150 g
Fisch, geräuchert			Stück 75 g
Fischkonserven			Dose 180 g
Fischstäbchen			Stück 30 g
Heringssalat			Portion 50 g
Krustentiere			Portion 100 g

Lebensmittel	Anzahl	Summe	Kücheneinheit
Rollmops, Matjes			Stück 90 g
Fleisch			
Kotelett, Schnitzel			Portion 125 g
Steak, Schnitzel natur			Portion 125 g
Putenschnitzel			Portion 125 g
Braten			Portion 125 g
Gulasch, Ragout			Portion 125 g
Würstchen, Bockwurst			Stück 125 g
Fleisch-, Kochwurst			Portion 100 g
Fleischsalat			Portion 50 g
Frikadelle, Klops			Stück 100 g
Eisbein, Haxe			Portion 130 g
Leber, Niere, Herz			Portion 65 g
Mett, Gehacktes			Portion 125 g
Tatar, Schabefleisch			Portion 70 g
Speck, Bauchfleisch			Scheibe 50 g
Hähnchenfleisch			Stück 125 g
Bratwurst			Stück 150 g
Gemüse			
Aubergine			Portion 150 g
Bambussprossen			Portion 100 g
Bohnen, Erbsen grün			Portion 200 g
Broccoli			Portion 200 g
Chinakohl, Grünkohl			Portion 200 g
Endivien-, Eisberg-, Feld-, Kopf-, Blattsalat			Portion 100 g
Fenchel, Spargel, Porree			Portion 200 g
Gurke, Paprika, Tomate, Mais			Portion 150 g

Lebensmittel	Anzahl	Summe	Kücheneinheit
Kohlrabi, Rosenkohl			Portion 200 g
Küchenkräuter			Eßlöffel 5 g
Löwenzahn			Portion 100 g
Möhren, Schwarzwurzeln			Portion 200 g
Pilze			Portion 100 g
Rohkostsalat			Portion 150 g
rote Beete			Portion 150 g
Rotkohl, Weißkohl, Sauerkraut, Wirsing			Portion 200 g
Salat, angemacht			Portion 120 g
Sojasprossen			Portion 100 g
Spinat, Mangold			Portion 150 g
Zwiebeln			Stück 60 g
Getränke			
Bier			Glas 300 ml
Bier, alkoholfrei			Glas 300 ml
Cola			Glas 200 ml
Diätfruchtsaft			Glas 200 ml
Diätgetränke			Glas 200 ml
Fruchtsaft			Glas 200 ml
Gemüsesaft			Glas 200 ml
Liköre			Gläser 20 ml
Limonade			Glas 200 ml
Mineralwasser			Glas 200 ml
Mineralwasser (Kalziumreich)			Glas 200 ml
Spirituen			Gläser 20 ml
Wein, Sekt			Glas 125 ml

Kaffee und Milch / Milchprodukte			
Lebensmittel	Anzahl	Summe	Kücheneinheit
Buttermilch, Dickmilch			Tasse 150 g
Crème Fraîche			Eßlöffel 15 g
Joghurt Natur 1,5 %			Becher 150 g
Joghurt Natur 3,5 %			Becher 150 g
Joghurt mit Früchten 1,5 % Fett			Becher 150 g
Joghurt mit Früchten 3,5 % Fett			Becher 150 g
Kaffee			Tasse 150 g
Kakao			Tasse 150 g
Kondensmilch			Teelöffel 5 g
Sahne (sauer)			Eßlöffel 15 g
Schmand, 24 % Fett			Eßlöffel 15 g
Sojamilch			Tasse 150 g
Tee			Tasse 150 g
Tofu			Portion 100 g
Trinkmilch 1,5 % Fett			Glas 200 ml
Trinkmilch 3,5 % Fett			Glas 200 ml
Zucker			Teelöffel 5 g
Kartoffeln und Beilagen			
Bratkartoffeln			Portion 150 g
Hackfleischsoße			Eßlöffel 20 g
Hülsenfrüchte, gegart			Tasse 100 g
Kartoffeln			Stück 80 g
Kartoffelpuffer			Stück 70 g
Kartoffelpüree			Portion 150 g
Köße, Knödel			Stück 80 g
Naturreis, gekocht			Tasse 100 g

Pat.Nr.:

Datum

Name: _____

Geburtsdatum: _____

1) Waren Sie länger als 6 Monate bettlägerig?

- nein ja, wie lange?

2) Fühlen Sie sich in Ihren Bewegungen unsicher?

- nein
 ja
 teilweise

3) Haben Sie zur Zeit viel körperliche Bewegung (Hausarbeit, Spaziergehen)?

- _____
- mehrfach pro Woche (3-7 x pro Woche) wie lange ____ x ____ min. = ____
 seltener (1-2 x pro Woche) wie lange ____ x ____ min. = ____
 nie

4) Treiben Sie zur Zeit Sport?

- nein
 ja, und zwar:
- Joggen
 Gymnastik
 Radfahren
 Schwimmen
 Walken
 Sonstiges _____

Wie oft?

- mehrfach pro Woche (3-7 x pro Woche) wie lange ____ x ____ min. = ____
 seltener (1-2 x pro Woche) wie lange ____ x ____ min. = ____
 nie

5) Wie viel Zeit verbringen Sie täglich draußen im Freien (Spaziergehen, Fahrradfahren, Gartenarbeit, etc.)?

- keine
 weniger als eine halbe Stunde
 eine halbe Stunde bis eine Stunde
 mehr als eine Stunde

6) Haben Sie im Alter zwischen 10 und 30 Jahren Sport getrieben?

a) nein

ja, und zwar:

- Joggen
 Gymnastik
 Radfahren
 Schwimmen
 Walken
 Sonstiges _____

b) Wie oft?

mehrfach pro Woche (3-7 x pro Woche) wie lange ____ x ____ min. = ____

seltener (1-2 x pro Woche) wie lange ____ x ____ min. = ____

nie

c) Hat sich das geändert ? Wann: _____

7) Haben Sie jemals Calcium oder Vitamin D in Form von Tabletten, Pulver oder ähnliches eingenommen?

Calcium nein ja Seit wann _____

Name	Darreichungsform	Dosierung	Einnahme
_____	_____	_____	_____

Vitamin D nein ja seit wann _____

Name	Darreichungsform	Dosierung	Einnahme
_____	_____	_____	_____

8) Haben sie jemals andere Nahrungsergänzungsmittel (Vitamine, Mineralstoffe) eingenommen?

nein ja seit wann _____

Name	Darreichungsform	Dosierung	Einnahme
_____	_____	_____	_____
_____	_____	_____	_____

Tägliche Vitaminaufnahme der Gruppen NE und E

Parameter	Gruppe	N	Mittelwert	Std.abw.	Soll-Wert ⁴⁶
β-Carotin (mg/d)	NE	23	3,49	3,23	2-4
	E	27	2,21	1,81	
Biotin (µg/d)	NE	23	47,06	20,58	30-60
	E	27	40,30	14,19	
Folsäure (µg/d)	NE	23	310	172	400
	E	27	230	122	
Niacinäquivalent (mg/d)	NE	23	29,24	10,75	13
	E	27	29,09	8,13	
Pantothensäure (mg/d)	NE	23	4,98	1,80	6
	E	27	4,63	1,46	
Vitamin B ₁ (mg/d)	NE	23	1,38	0,70	1,0
	E	27	1,27	0,39	
Vitamin B ₂ (mg/d)	NE	23	1,60	0,51	1,2
	E	27	1,53	0,56	
Vitamin B ₆ (mg/d)	NE	23	1,89	0,82	1,2
	E	27	1,72	0,45	
Vitamin B ₁₂ (mg/d)	NE	23	4,87	2,78	3,0
	E	27	5,47	2,52	
Vitamin E (mg/d)	NE	23	19,99	10,60	11
	E	27	17,45	9,65	

⁴⁶ Referenzwerte der DGE 2000

Tägliche Mineralstoff- und Spurenelementaufnahme der Gruppen NE und E

Parameter	Gruppe	N	Mittelwert	Std.abw.	Soll-Wert ⁴⁷
Eisen (mg/d)	NE	23	14,56	4,79	10
	E	27	11,69	3,42	
Jod (µg/d)	NE	23	120	56,27	180
	E	27	130	73,12	
Kupfer (mg/d)	NE	23	2,02	0,67	1,0-1,5
	E	27	1,79	0,58	
Magnesium (mg/d)	NE	23	390	0,14	300
	E	27	360	0,11	
Natrium (mg/d)	NE	23	2550	1140	550
	E	27	2560	1120	
Phosphat (mg/d)	NE	23	1370	0,44	700
	E	27	1280	0,36	
Zink (mg/d)	NE	23	11,36	3,57	7
	E	27	10,51	3,01	

⁴⁷ Referenzwerte der DGE 2000

DANKSAGUNG

Mein Dank geht an Herrn Prof. Dr. Hilmar Stracke für die Überlassung des Themas und die gute Betreuung sowie an Frau Prof. Dr. Monika Neuhäuser-Berthold für das Interesse und die konstruktive Kritik an meiner Arbeit.

Weiterhin danke ich dem Team von Herrn Prof. Dr. Hilmar Stracke für die positive Unterstützung.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Herrn Dr. Philip Hardt und Frau Sonja Hartmann sowie Frau Christel Liebchen und Frau Prof. Dr. Margarete Sobotka, die mir mit Rat und Tat zur Seite standen.