

# **Osteoporose bei Patienten unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten**

**Stephanie Liebig, geb. Schäfer**

**INAUGURALDISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

**édition scientifique**  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

**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 2006

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.

1<sup>st</sup> Edition 2006

© 2006 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**  
édition scientifique

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

# **Osteoporose bei Patienten unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten**

**INAUGURALDISSERTATION**  
zur Erlangung des Grades eines  
Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Medizin der  
Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

**Stephanie Liebig, geb. Schäfer**  
aus Berlin

Gießen 2006

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik IV  
(Leiter: Prof. Dr. H. Pralle)  
des Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH  
Standort Gießen

Gutachterin: Prof. Dr. Bettina Kemkes-Matthes

Gutachter: PD Dr. Clemens Jaeger

Tag der Disputation: 02.10.2006

## **Erklärung:**

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.



---

## Inhaltsverzeichnis

<b>1. EINLEITUNG.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. Blutgerinnung.....</b>	<b>1</b>
1.1.1. Historische Entwicklung der Blutgerinnung.....	1
1.1.2. Einführung in die Blutgerinnung.....	2
<b>1.2. Vitamin K-Antagonisten.....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Wirkung von Vitamin K-Antagonisten .....	5
<b>1.3. Osteoporose .....</b>	<b>7</b>
1.3.1. Einführung in das Krankheitsbild der Osteoporose .....	7
1.3.2. Diagnostik der Osteoporose.....	10
<b>1.4. Fragestellung.....</b>	<b>12</b>
<b>2. PATIENTENKOLLEKTIV UND METHODEN.....</b>	<b>13</b>
<b>2.1. Patienten .....</b>	<b>13</b>
2.1.1. Patientenkollektiv .....	13
2.1.2. Kontrollkollektiv .....	14
<b>2.2. Methoden.....</b>	<b>15</b>
2.2.1. Untersuchungsmaterial .....	15
2.2.2. Bestimmung der Hormonwerte im Einzelnen.....	17
2.2.3. Bestimmung der Gerinnungsparameter im Einzelnen .....	22
2.2.4. Beschreibung der Bestimmung von Deoxypyridinolin (DPD) im Urin.....	24
2.2.5. Beschreibung der Dual-X-Ray-Absorptiometry (DXA).....	25
2.2.6. Statistische Auswertung.....	25

---

---

<b>3. ERGEBNISSE</b> .....	<b>26</b>
<b>3.1. Altersverteilung</b> .....	<b>26</b>
<b>3.2. Gerinnungsuntersuchungen</b> .....	<b>27</b>
3.2.1. INR .....	27
3.2.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT) .....	28
3.2.3. Fibrinogen .....	30
<b>3.3. Klinisch-chemische Befunde (Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte)</b> .....	<b>31</b>
<b>3.4. Urinuntersuchungen</b> .....	<b>31</b>
3.4.1. Kreatinin .....	31
3.4.2. Deoxypyridinolin (DPD) .....	32
<b>3.5. Hormonbestimmungen</b> .....	<b>34</b>
3.5.1. Cortisol .....	34
3.5.2. Testosteron .....	35
3.5.3. Parathormon (PTH) .....	37
3.5.4. Östradiol .....	38
3.5.5. 25 (OH) Vitamin D3 .....	39
3.5.6. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) .....	40
3.5.7. Thyroxin (T4) .....	41
3.5.8. Trijodthyronin (T3) .....	42
<b>3.6. Knochendichtemessungen und Röntgen</b> .....	<b>43</b>
<b>3.7. Osteoporose-Inzidenz in Abhängigkeit von der Einnahmedauer     von Vitamin K-Antagonisten</b> .....	<b>46</b>
<b>4. DISKUSSION</b> .....	<b>49</b>
<b>4.1. Osteoporose-Inzidenz</b> .....	<b>49</b>
<b>4.2. Die Rolle von Vitamin K im Knochenstoffwechsel</b> .....	<b>50</b>
<b>4.3. Die Rolle von Vitamin D im Knochenstoffwechsel</b> .....	<b>52</b>
<b>4.4. Vorkommen von Osteoporose beim Mann</b> .....	<b>53</b>

---

---

<b>5. ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>55</b>
<b>6. SUMMARY .....</b>	<b>56</b>
<b>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>57</b>
<b>8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....</b>	<b>59</b>
<b>9. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>61</b>
<b>10. ANHANG.....</b>	<b>69</b>
<b>10.1. Aufklärungsbogen.....</b>	<b>69</b>
<b>10.2. Anamnesebogen.....</b>	<b>70</b>
<b>10.3 Danksagung .....</b>	<b>71</b>

---



## 1. Einleitung

### 1.1. Blutgerinnung

#### 1.1.1. Historische Entwicklung der Blutgerinnung

Die Beschreibung der Physiologie und Pathologie der Blutgerinnung beginnt bereits in der griechischen Antike. Auch die hippokratischen Ärzte (5. und 4. Jahrhundert vor Christus) wie auch Galen (129-199 nach Christus) beschäftigten sich mit dem Gerinnungsvorgang. Sie fanden Fibræ im zirkulierenden Blut die anschließend im Blutkuchen wieder zu finden waren.

1876 stellte Alexander Schmidt (1831- 1892) eine erste komplexere Gerinnungstheorie auf, die er 1892 in modifizierter Form wie folgt beschrieb:

Die Faserstoffgerinnung besteht im Wesentlichen aus drei aufeinander folgenden und voneinander abhängigen Akten.

1. Abspaltung von Thrombin vom Prothrombin durch zytoplasmatische Substanzen
2. Spaltung des Paraglobulins (= fibrinoplastische Substanz) und Überführung der aus der Spaltung hervor gehenden fibrinogenen Substanz in den flüssigen Faserstoff → Wirkung des Thrombins
3. Fällung des flüssigen Faserstoffs durch die Plasmasalze in unlöslicher Modifikation.

Erst 1904 legte Paul Morawitz den Grundstein zur plasmatischen Gerinnungstheorie. Er unterschied zwei Phasen der Gerinnung:

1. Phase: Prothrombin + Thrombokinase und Kalzium → Thrombin

2. Phase: Fibrinogen + Thrombin → Fibrin

Im weiteren Verlauf des 20. Jahrhunderts wurde diese Theorie um die Fibrinolyse, die Aktivatoren und Inhibitoren erweitert und führte zu der heutigen Gerinnungskaskade (Abb. 1.1.).

Gleichzeitig fand die Erforschung der Interaktion mit den zellulären Bestandteilen einen Aufschwung, deren Grundlage mit der ersten Entdeckung

---

der Blutkörperchen 1665 durch Marcello Malpighi und im 19. Jahrhundert mit der Zellentheorie gelegt worden war.

### 1.1.2. Einführung in die Blutgerinnung

Die Blutgerinnung lässt sich einteilen in die primäre und die sekundäre Blutstillung.

Das Ziel der primären Blutstillung liegt in der Bildung eines (weißen) Plättchenthrombus und einer Vasokonstriktion durch die Wirkung und Wechselwirkung von Thrombozyten (Thromboxan A<sub>2</sub>: Thrombozytenaggregation und Vasokonstriktion) und Endothelzellen (Prostazyklin: Hemmung überschießender Plättchenaggregation und Vasodilatation).

Die sekundäre Blutstillung aktiviert die plasmatische Gerinnungskaskade mit dem Ziel des endgültigen Defektverschlusses. Dabei wird der primäre Thrombozytenthrombus durch Fibrin fixiert (durch Einschluss von Erythrozyten „roter“ Thrombus) und durch Einwirkung von Faktor XIII (= fibrinstabilisierender Faktor) entsteht ein irreversibler Thrombus.

Die plasmatische Gerinnungskaskade kann entweder durch Verletzung des Gewebes (extrinsische Aktivierung) oder durch Verletzung des Gefäßendothels (intrinsische Aktivierung) aktiviert werden. Den gemeinsamen Endpunkt beider Systeme bildet der Prothrombinaktivator - ein Enzymkomplex.

---

Abbildung 1.1. Gerinnungskaskade

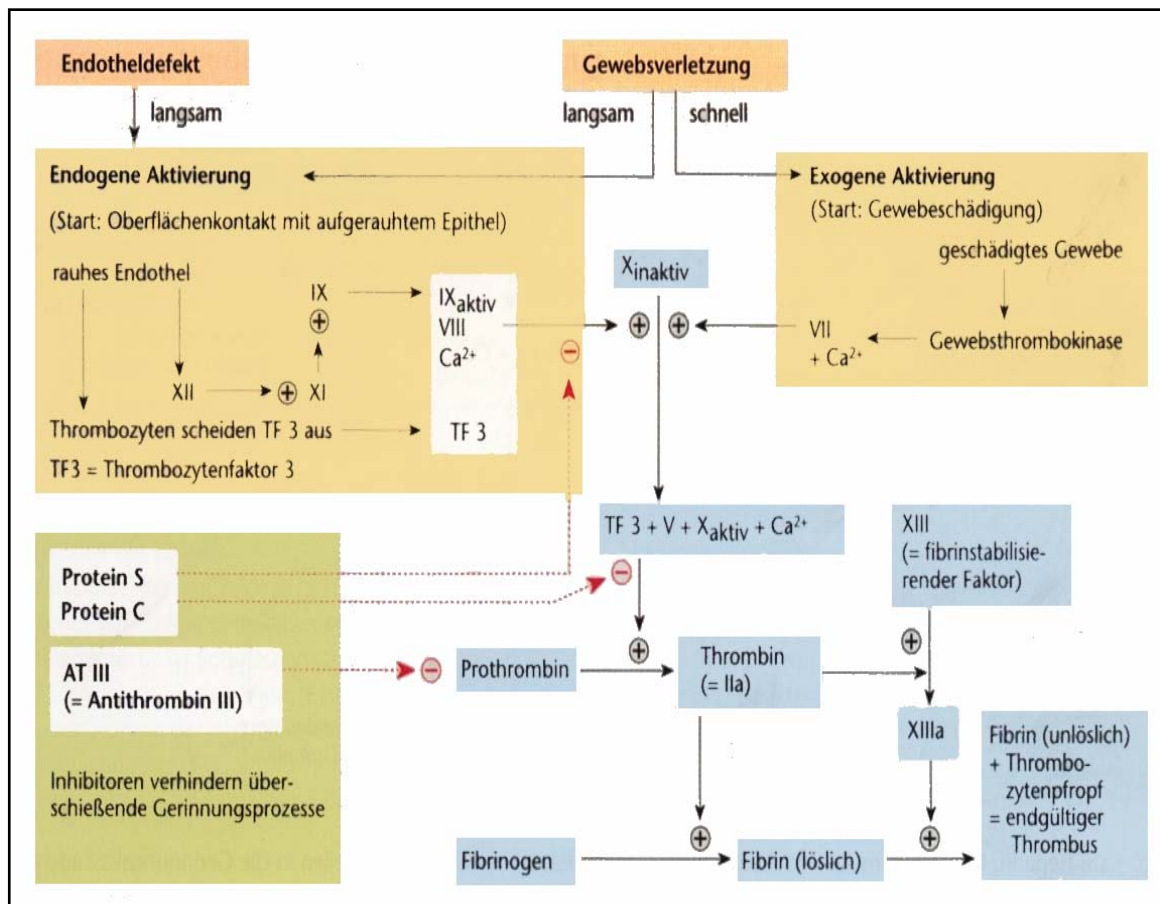


Abbildung 1.1.: Gerinnungskaskade (Renz-Polster et al, 2001)

Aktivierung des Extrinsisches und intrinsisches Systems durch Interaktion mit Endothel und Gefäßwandfaktoren

Fibrinogen = Faktor I, Prothrombin = Faktor II, Gewebsthrombokinase = Faktor III, Calcium = Faktor IV, Proaccelerin = Faktor V, aktivierter Faktor V = Faktor VI, Prokonvertin = Faktor VII, Hämophilie-A-Faktor = Faktor VIII, Hämophilie-B-Faktor = Faktor IX, Stuart-Prower-Faktor = Faktor X, Rosenthal-Faktor = Faktor XI, Hageman-Faktor = Faktor XII, fibrinstabilisierender Faktor = Faktor XIII

TF3 = Thrombozytenfaktor 3

#### 1.1.2.1. Extrinsisches System

Der extrinsische Mechanismus wird nach größeren, äußeren Verletzungen mit Einblutungen durch Gewebsthromboplastin (Lipoproteine) aktiviert. Diese Lipoproteine verbinden sich mit dem Faktor VII. In Anwesenheit von  $\text{Ca}^{2+}$  aktiviert der Faktor VIIa den Faktor X. Die Aktivierung dieses Systems erfolgt innerhalb von wenigen Sekunden.

#### 1.1.2.2. Intrinsisches System

Das intrinsische System beginnt mit der bei Endothelläsionen entstehenden Kontaktaktivierung des Faktors XII. An der Aktivierung und Wirkung des Faktors XII sind zusätzlich hochmolekulares Kininogen und proteolytische Enzyme wie Kallikrein, Thrombin, und Trypsin beteiligt. Am Ende der Gerinnungskaskade steht die Aktivierung von Prothrombin zu Thrombin. Diese Kaskade ist länger und reagiert daher langsamer, aber empfindlicher.

---

## 1.2. Vitamin K-Antagonisten

### 1.2.1. Wirkung von Vitamin K-Antagonisten

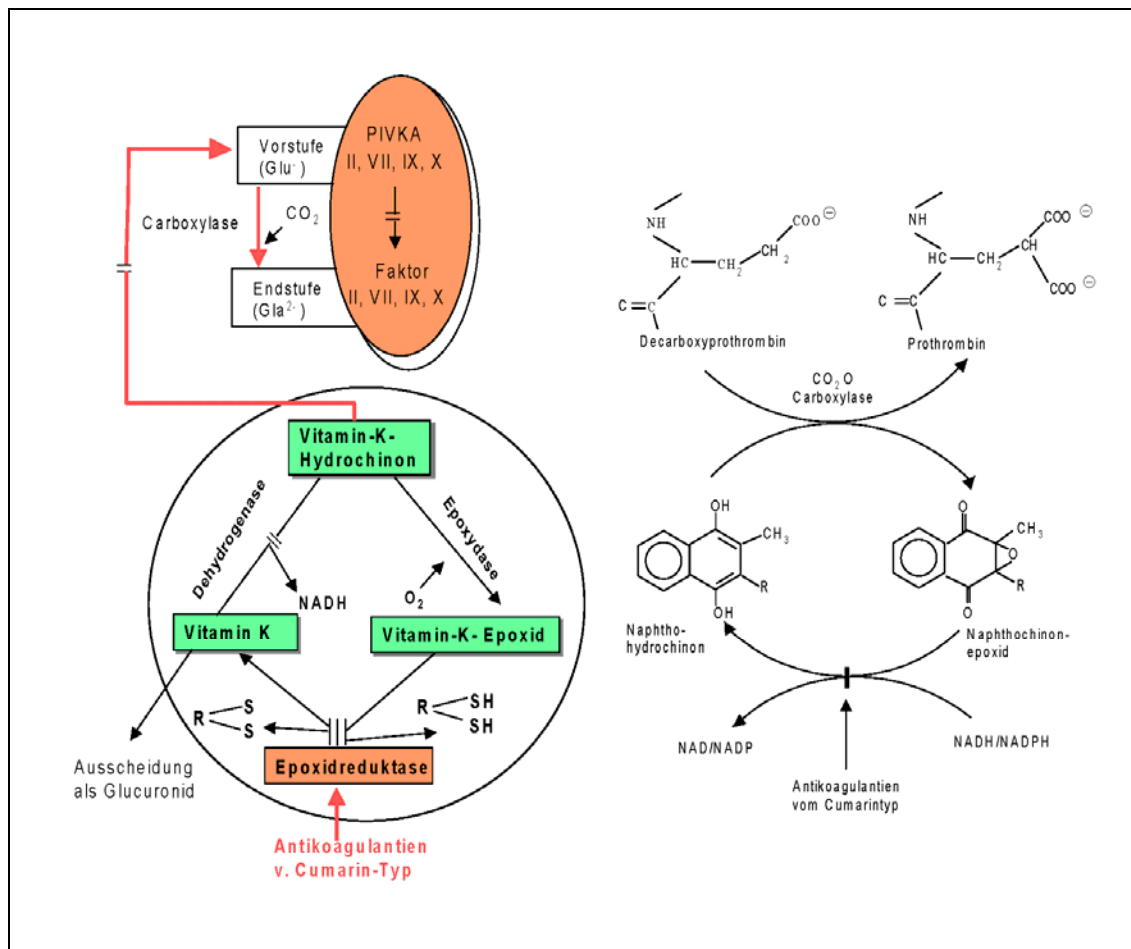
Vitamin K-Antagonisten vom Kumin-Typ haben ein breites Indikationsspektrum. Sie werden vor allem bei Patienten mit Zustand nach Herzklappenersatz, Vorhofflimmern sowie thromboembolischen Erkrankungen eingesetzt – nicht selten über Jahre oder Jahrzehnte.

Antikoagulantien vom Kumin-Typ wirken als Vitamin-K-Antagonisten. Vitamin K ist zur Biosynthese der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X und Protein Z sowie der Inhibitoren Protein C und S notwendig. Es wirkt als Cofaktor bei der posttranslationalen Carboxylierung der genannten Faktoren. Erst durch die Carboxylierung wird die für die Aktivierung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren notwendige Bindung von Calciumionen und Phospholipiden ermöglicht. Bei Vitamin K-Mangel bzw. unter Einfluss von Vitamin K-Antagonisten vom Kumin-Typ ist die Menge an aktivierbaren Gerinnungsfaktoren herabgesetzt: im Plasma entstehen funktionsuntüchtige, nicht carboxylierte Gerinnungsproteine, sog. PIVKA (protein induced by vitamin K absence) [Pihusch et al., 1993, Sato et al., 1998]. Da die Synthese der Gerinnungsfaktoren (II, VII, IX, X, Protein Z, C und S) Zeit erfordert, setzt die Wirkung der Antikoagulation langsam ein (Beginn nach ca. 6-12 Stunden, ausgeprägt nach 24-48 Stunden).

Die wichtigste Nebenwirkung in der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten ist die erhöhte Blutungsneigung, aber auch Haarausfall, Allergien, verzögerte Frakturheilung, Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe kommen vor. Da Vitamin K als Coenzym im Knochenstoffwechsel fungiert, wird auch Osteoporose als mögliche Nebenwirkung von Vitamin K-Antagonisten diskutiert.

---

Abbildung 1.2.: Wirkungsmechanismus von Vitamin K-Antagonisten

Abbildung 1.2.: Wirkung von Vitamin K-Antagonisten (Dassow H, 2003)  
PIVKA: protein induced by vitamin K absence

### 1.3. Osteoporose

#### 1.3.1. Einführung in das Krankheitsbild der Osteoporose

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine unzureichende Knochenmasse, -struktur und -funktion charakterisiert ist, die zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert. Sie gilt als häufigste Knochenerkrankung im höheren Lebensalter und lässt sich in die primäre und sekundäre Osteoporose einteilen.

Die Knochenmasse baut sich unter dem Einfluß von Sexualhormonen im Laufe des Kindes- und Jugendalters auf und erreicht seinen Höhepunkt um das 20. Lebensjahr (peak bone mass = PBM). Männer erreichen eine 30 % höhere PBM als Frauen. Nach dem 40. Lebensjahr kommt es bei Männern und Frauen zu einer langsamen Verminderung der Knochenmasse (0,5%/Jahr). In den ersten 10 Jahren nach der Menopause erleiden Frauen einen stärkeren Knochenverlust (2%/Jahr und mehr). Deshalb sollte jede Frau ab der Menopause, die einen Risikofaktor für Osteoporose aufweist, einer Knochendichtemessung unterzogen werden [Cosman F, 2005].

Grundsätzlich lässt sich Osteoporose in primäre Osteoporose und sekundäre Osteoporose unterscheiden:

Zu der primären Osteoporose (d.h. von Grunderkrankungen unabhängig) zählt die idiopathische Osteoporose junger Menschen (selten), die postmenopausale Osteoporose (Typ-I Osteoporose) und die senile Osteoporose (Typ-II Osteoporose). Als Risikofaktoren gelten zunehmendes Alter (die Knochenmasse sinkt mit zunehmendem Alter), das Geschlecht (Frauen haben eine niedrigere Knochenmasse, die in der Menopause noch einmal abnimmt), genetische Faktoren (Osteoporose in der Familienanamnese), Mangel an Geschlechtshormonen bzw. Östrogenexpositionszeit < 30 Jahre (späte Menarche, frühe Menopause), körperliche Inaktivität, Ernährungsfaktoren (Mangel an Vitamin D3 und Calcium) und starker Zigaretten- bzw. Alkoholkonsum.

---

Zur sekundären Osteoporose (d.h. auf definierten Grunderkrankungen bzw. iatrogenen Einflüssen beruhende Form) gehören die medikamentöse Osteoporose, durch Immobilisation ausgelöste Osteoporose oder Osteoporose aufgrund endokriner Ursachen (z.B. Hyperkortisolismus, Hypogonadismus). Bewegungsarmut, kalziumarme Ernährung, Rauchen, Alkohol, genetische Faktoren, Nulliparität, späte Menarche, frühe Menopause und Milchunverträglichkeit werden zu den Risikofaktoren einer sekundären Osteoporose gezählt.

Die Stadieneinteilung basiert auf den Messergebnissen der Knochendichtemessung. Laut WHO liegt eine Osteoporose vor bei einem T-Score  $> -2,5$  SD. Von einer Osteopenie spricht man bei Werten zwischen  $-1$  und  $-2,5$  SD. Zusätzlich lässt sich ein Unterschied zwischen manifester Osteoporose, d.h. es liegen bereits Frakturen vor, und präklinischer Osteoporose, d.h. es liegt noch keine Fraktur vor, feststellen (Abb.1.4.)

Merkmal	Osteoporose-Typ	
	I (postmenopausal)	II (senil)
Alter (Jahre)	50-70	>70
Geschlecht (w:m)	Frauen	2:1
Knochenverlust	Stärker trabekulär als kortikal	Gleichermaßen trabekulär und kortikal
Häufigste Frakturen	Wirbelkörper	Femur-Schenkelhals, Humerus, Radius, Wirbelkörper
Ätiologische Faktoren	Östrogenmangel	Alterungsprozeß, Bewegungsmangel, Mangel an Calcium u./o. Vitamin D3

**Abb. 1.3.: Typische Merkmale und Verteilung der Osteoporose-Typen.**

Klinisches Stadium	Kriterien (DEXA-Messung)
0 Osteopenie (präklinische Osteoporose)	T-Score: -1,0 bis -2,5 SD keine Frakturen
1 Osteoporose (ohne Frakturen)	T-Score: > -2,5 SD Keine Frakturen
2 manifeste Osteoporose (mit Frakturen)	BMD erniedrigt 1-3 Wirbelfrakturen ohne adäquates Trauma
3 fortgeschrittene Osteoporose	BMD erniedrigt Multiple Wirbelfrakturen Oft auch extraspinale Frakturen

**Abb.1.4.: Stadieneinteilung der Osteoporose**

**T-Score: Standardabweichung (SD) unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte gesunder Menschen im Alter von 30 Jahren**

**BMD: bone mass density**

Die Osteoporose-Prävention erfordert eine adäquate Aufnahme von Calcium und Vitamin D, regelmäßige körperliche Aktivität, Verzicht auf Nikotin sowie exzessiven Alkoholkonsum. Eine verbesserte Calcium-Aufnahme schon vor der Pubertät führt zu einer höheren Peak bone mass (PBM) im frühen Erwachsenenalter, aus der später ein vermindertes Osteoporose-Risiko resultiert [Miggiano et al., 2005].

Alle Patienten mit einer Osteoporose-bedingten Fraktur (Wirbel- oder Hüftfraktur) sollten einer Therapie unterzogen werden. Bei einem grenzwertigen Ergebnis in der Knochendichtemessung sollte die Indikation zu einer Therapie nach der Anzahl und Schwere weiterer Risikofaktoren gestellt werden [Cosman F, 2005].

### 1.3.2. Diagnostik der Osteoporose

Osteoporose lässt sich zum einen im Nativröntgen zum anderen durch eine Knochendichtemessung diagnostizieren.

Im Röntgenbild ist eine verminderte Knochendichte erst ab einer Minderung von mehr als 30% zu erkennen. Die homogene Struktur des normalen Wirbelkörpers erinnert dann an ein feines Gewebe. Ebenso treten bei beginnender Osteoporose Deckplatten und vertikale Trabekel hervor. Bei ausgeprägter Osteoporose sind horizontale Trabekel kaum zu erkennen, die vertikalen Trabekel spärlich und stark akzentuiert. Es tritt eine Fisch- und Keilwirbelbildung auf.

Die Knochendichtemessung (Densitometrie) kann nach dem Prinzip der DXA (Dual X-ray-Absorptiometry) durchgeführt werden. Dabei erfolgt die Messung der Flächendichte (gemessener Calcium-Hydroxylapatit-Gehalt pro Flächeneinheit in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) des Knochenmineralgehaltes. Die Densitometrie zeigt bei der Osteoporose einen verminderten Mineralgehalt des Knochens und bei Langzeitkontrollen einen erhöhten Verlust an Knochenmasse.

#### 1.3.2.1. Deoxypyridinolin im Urin

Der Knochenstoffwechsel unterliegt einem ständigen Wechsel zwischen Resorption und Transformation. Dieser Umbauprozess ist Bestandteil des normalen Erhaltungs- und Entwicklungsvorgangs von Knochen.

Altes Knochenmaterial wird während des Umbaus durch Enzyme aufgelöst und von den Osteoklasten (knochenfressende Zellen) freigesetzt. Die entstehenden Hohlräume werden dann von den Osteoblasten (knochenbildende Zellen) mit neuer Knochenmatrix gefüllt. Unter normalen Bedingungen herrscht ein Gleichgewicht zwischen Knochenabbau und -bildung. Während des

---

Alterungsprozesses und bei bestimmten Krankheiten kann es zu einem übermäßigen Abbau des Knochenmaterials kommen.

Deoxypyridinolin (DPD) ist ein Aminosäurederivat, das hauptsächlich im reifen Knochenkollagen des Typ 1 zu finden ist. Durch die Bildung von Quervernetzungen mit naheliegenden Kollagenmolekülen bietet es die Dehnfestigkeit für die Kollagenmatrix im Knochen. Während der Knochenresorption wird DPD aus der Matrix freigesetzt und mit dem Urin ausgeschieden. Abweichungen in den ausgeschiedenen DPD-Mengen weisen auf quantitative Veränderungen in der Knochenresorptionsrate hin, da nur DPD während des Abbaus reifer Knochen freigesetzt wird. Durch Messung der DPD-Konzentration im Urin, die weder durch Diät oder Sport beeinflusst wird, kann so die wahre Knochenumbaurate bestimmt werden.

Besonders hohe DPD-Konzentrationen werden bei Kindern, Frauen mit Östrogenmangel nach der Menopause und bei Patienten mit Krankheiten, die eine hohe Knochenumbaurate zur Folge haben gemessen.

Die Ergebnisse dieser Messmethode korrelieren sehr gut mit histomorphometrischen und Radioisotopen-Messungen.

---

#### **1.4. Fragestellung**

Vitamin K greift als Coenzym in den Knochenstoffwechsel ein, so dass Osteoporose als mögliche Nebenwirkung von Vitamin K-Antagonisten diskutiert wird. Bis zum heutigen Zeitpunkt existieren jedoch keine aktuellen Untersuchungen zur Abhängigkeit zwischen der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten und Osteoporose-Inzidenz.

Ziel unserer Untersuchungen war daher, das Auftreten von Osteoporose bei Patienten unter Langzeittherapie mit Vitamin K-Antagonisten zu untersuchen. Dazu wurden drei unterschiedliche Gruppen (unterschiedliche Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten) untersucht.

---

## **2. Patientenkollektiv und Methoden**

Im Zeitraum von September 2000 bis Juni 2002 wurden 30 Patienten bezüglich des Auftretens einer Osteoporose unter Einnahme von Vitamin K-Antagonisten untersucht. Die Einteilung erfolgte in drei Gruppen abhängig von der Einnahmedauer der Vitamin K-Antagonisten.

29 Patienten beendeten das komplette Untersuchungsprogramm, welches Blutentnahme, Nativröntgenaufnahmen und Knochendichtemessungen beinhaltet. Bei einer Patientin konnte aufgrund von Übergewicht keine Knochendichtemessung durchgeführt werden. Hier dienten die Nativröntgenaufnahmen als Grundlagen zur Diagnostik der Osteoporose.

### **2.1. Patienten**

#### **2.1.1. Patientenkollektiv**

Insgesamt wurden 30 Personen (15 Männer, 15 Frauen) im Alter zwischen 38 und 77 Jahren (Durchschnittsalter:  $65,1 \pm 11,2$  Jahre) untersucht (Patientenkollektiv = Gruppe 1).

Die Patienten nahmen zwischen 6 Monaten und mehr als 11 Jahren Vitamin K-Antagonisten (Marcumar® oder Coumadin®) ein. Als Indikation für die Einnahme wurden Thrombosen, Lungenembolien, Vorhofflimmern, Schlaganfall und Herzinfarkt angegeben. Alle Patienten lagen mit der „International Normalized Ratio“ (INR) in dem für sie angestrebten therapeutischen Bereich.

Als Zusatzerkrankungen bestanden bei einigen Patienten Herzrhythmusstörungen, Herzklappeninsuffizienz, Hypertonie oder Schilddrüsenerkrankungen. Die regelmäßige Einnahme von Cortison oder Hormonen wurde von zwei Patienten angegeben.

---

Die Patienten wurden abhängig von der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt:

Gruppe A: Einnahmedauer zwischen 0-5 Jahren

Gruppe B: Einnahmedauer zwischen 6-11 Jahren

Gruppe C: Einnahmedauer > 11 Jahre

### 2.1.2. Kontrollkollektiv

Die Kontrollgruppe bestand aus 30 Personen im Alter zwischen 39 und 81 Jahren (18 Frauen, 12 Männer Durchschnittsalter  $61,5 \pm 12,0$  Jahre) ohne schwerwiegende Grund- bzw. Begleiterkrankungen.

Schriftliche Einverständniserklärungen aller Patienten sowie aller Personen der Kontrollgruppe lagen vor, ebenso die Zustimmung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität (JLU) Giessen.

---

## 2.2. Methoden

### 2.2.1. Untersuchungsmaterial

Den Patienten bzw. Kontrollpersonen wurde Blut (morgens zwischen 8-10 Uhr) und eine Urinprobe (zweiter Frühmorgen-Urin, Kreatinin (<250 mg/dl) und Deoxypyridinolin (2,2-8,0 nmol/mmol Crea, Immunoassay , Bayer, Germany) entnommen.

Die Blutentnahme erfolgte nach einem kurzen Venenstau mit einem 21-Gauge Butterfly-Venenpunktionsbesteck durch eine möglichst schnelle und schonende Venenpunktion im Bereich der Ellenbeuge oder des Handrückens.

Zuerst wurde jedem Patienten ein Serumröhrchen à 10 ml zur Bestimmung der Hormonwerte (Cortisol (5-20 µg/dl), Östradiol (m: >14 Jahre: 10-60, w: 10-55 Jahre: 10-360, >55 Jahre: 5-30 pg/ml), Testosteron (m: >16 Jahre: 300-1000, w: >16 Jahre: 24-70 ng/dl), 25(OH)Vitamin D3 (16-74 ng/ml) und Parathormon (PTH: 10-55 pg/ml)) abgenommen.

Danach wurden drei Citrat-Gerinnungsröhrchen à 5 ml (je neun Teile frisch entnommenes Blut wurden mit je einem Teil Natriumcitratlösung gemischt), welche durch mehrfaches vorsichtiges Kippen sorgfältig mit der Antikoagulantienlösung vermenget wurden, abgenommen. Zwei der drei Gerinnungsröhrchen wurden zur Bestimmung von Protein Z zweimal bei 2000 g je zehn Minuten zentrifugiert und das so gewonnene Plasma auf zehn Aliquots verteilt. Diese wurden dann bei -20°C tiefgefroren und so bis zur Durchführung des Tests aufbewahrt.

Die übrigen Gerinnungsparameter (Quick/INR (<1,2 INR; Hepatoquick-Reagenz, Dade Behring Marburg GmbH, Germany), Fibrinogen (1,77-4,00 g/l),) wurden anhand des dritten Gerinnungsröhrchen bestimmt.

Außerdem wurde jedem Patienten ein EDTA-Röhrchen à 5 ml abgenommen. Hieraus erfolgte die Bestimmung eines kleinen Blutbildes (Erythrozyten, Hb, Hk, Leukozyten, Thrombozyten).

---

Zuletzt wurde noch ein Natrium-Heparinat-Röhrchen à 10 ml zur Bestimmung der klinisch-chemischen Parameter (Elektrolyte (Na: 135-145 mmol/l, K: 3,5-5,0 mmol/l, Ca: 2,0-2,6 mmol/l, P: 0,8-1,6 mmol/l), Leberwerte ( GOT: m: 10-50, w: 10-35 U/l, GPT: m: 10-50, w: 10-35 U/l, GGT: m: 10-66, w: 5-39 U/l), Nierenwerte ( Harnstoff: 10-50 mg/dl, Kreatinin: m: 0,7-1,3, w: 0,6-1,2 mg/dl) und Schilddrüsenwerte (TSH: >15 Jahre: 0,4-4,0 mU/l, T3: 15-60 Jahre: 0,8-2,0, >60 Jahre: 0,6-1,8 ng/ml, T4: >15 Jahre: 5-12 µg/dl) entnommen.

Außerdem wurden bei allen Patienten und Kontrollpersonen Knochendichtemessungen (Dual-X-ray absorptiometry) und Röntgenuntersuchungen des Achsenskeletts durchgeführt.

Die Knochendichtemessung erfolgte nach dem Prinzip der DXA-Messung (Dual-X-ray-absorptiometry; Gerät: Lunar DPX-L, Fa: GE Medical Systems, Solingen). Zum Nachweis der Knochendichte diente die Untersuchung von Lendenwirbelsäule und proximalem Femur (Femurhals).

Ergänzend zur DXA-Messung wurden Nativröntgenaufnahmen von Brust- und Lendenwirbelsäule in jeweils zwei Ebenen angefertigt. Diese Aufnahmen dienten zur Aufdeckung von eventuellen Weichteilverkalkungen, degenerativen Skelettveränderungen oder abnormen Skelettstrukturen.

Folgende Kriterien wurden anhand von Standardwerten für die Diagnose „Osteoporose“ berücksichtigt:

1. Eine Osteopenie/beginnende Osteoporose ist definiert durch einen T-Score zwischen -1 und -2,5 SD, basierend auf der Knochendichtemessung.
2. Eine Osteoporose ist definiert durch einen T-Score > -2,5 SD, basierend auf der Knochendichtemessung.

Der T-Score vergleicht die Knochendichte des Patienten mit Mittelwerten junger Erwachsener und wird mit Standardabweichungen über bzw. unter diesen Mittelwerten angegeben. Im weiteren Verlauf der Arbeit werden die beiden erläuterten Kategorien (Osteopenie/Osteoporose) unter dem Begriff der Osteoporose zusammengefasst.

---

## 2.2.2. Bestimmung der Hormonwerte im Einzelnen

### 2.2.2.1. Testosteron

Die quantitative Bestimmung des gesamten Testosteron (gebunden und ungebunden) erfolgte mit dem ACS:180® Testosteron Test (Automated Chemiluminescence System) der Firma Bayer. Es handelt sich hierbei um einen kompetitiven Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie. Dabei konkurriert das in der Patientenprobe enthaltene Testosteron mit dem im Lite-Reagenz enthaltenen Testosteron und wird an den mit Acridiniumester markierten polyklonalen Kaninchen-Anti-Testosteron-Antikörper der Solid Phase gekoppelt. Da Testosteron in der Probe an endogene Bindeproteine gebunden ist, wird während des Tests zur Lösung ein Releasing Agens eingesetzt.

Zwischen der Menge an Testosteron in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein umgekehrt proportionales Verhältnis.

Für diesen Test werden Serumproben empfohlen.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2000) durchgeführt.

Der Referenzbereich für Männer liegt zwischen 241-827 ng/dl, der für Frauen zwischen 14-76 ng/dl.

---

#### 2.2.2.2. TSH (Thyreoida-stimulierendes Hormon)

Die quantitative Bestimmung von TSH erfolgte mit dem ASC:180® TSH Test der Firma Bayer. Es handelt sich hierbei um einen an zwei Stellen ansetzenden Immunoassay mit direkter Chemilumineszenz-Technologie nach der Sandwichmethode.

Es werden dazu zwei Antikörper mit jeweils konstanten Mengen benutzt. Der erste Antikörper befindet sich im Lite-Reagenz und ist ein monoklonaler Maus-Anti-TSH-Antikörper, markiert mit Acridiniumester. Der zweite Antikörper befindet sich in der Solid Phase und ist ein polyklonaler Schaf-Anti-TSH-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist.

Zwischen der Menge an TSH in der Patientenprobe und dem vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein proportionales Verhältnis.

Für diesen Test werden Serumproben empfohlen.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2000) durchgeführt.

Der Referenzbereich liegt zwischen 0,35-5,50 µU/ml.

#### 2.2.2.3. Trijodthyronin (T3)

Die quantitative Bestimmung von T3 erfolgte mit dem ACS:180® T3 Test der Firma Bayer. Hierbei handelt es sich um einen kompetitiven Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie. Es konkurrieren das T3 in der Probe und ein T3-Analog, das kovalent an paramagnetische Partikel in der Solid Phase gebunden ist, um eine begrenzte Menge von Acridiniumester markierten monoklonalen Maus-Anti-T3-Antikörper in dem Lite-Reagenz.

---

Zwischen der Menge an T3 in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht eine umgekehrte proportionale Beziehung.

Für diesen Test werden Serumproben empfohlen.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2000) durchgeführt.

Der Referenzbereich liegt zwischen 0,6-1,81 ng/ml.

#### 2.2.2.4. Thyroxin (T4)

Die quantitative Bestimmung von T4 erfolgte mit dem ACS:180® T4 Test der Firma Bayer. Hierbei handelt es sich um einen kompetitiven Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie. Dabei konkurriert T4 in der Probe mit T4, das kovalent an paramagnetische Partikel in der Solid Phase gebunden ist, um eine begrenzte Menge von Acridiniumester markierten monoklonalem Maus-Anti-T4-Antikörper in dem Lite-Reagenz. Zwischen der Menge an T4 in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht eine umgekehrt proportionale Beziehung.

Für diesen Test werden Serumproben empfohlen.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2000) durchgeführt.

Der Referenzbereich liegt zwischen 4,5-10,9 µl/dl.

---

#### 2.2.2.5. Cortisol

Die quantitative Bestimmung von Cortisol erfolgte mit dem ACS:180® Cortisol Test der Firma Bayer. Hierbei handelt es sich um einen kompetitiven Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie. Das in der Patientenprobe enthaltene Cortisol konkurriert mit dem in dem Lite-Reagenz enthaltenen Acridiniumester markierten Cortisol um polyklonalen Kaninchen-Anti-Cortisol-Antikörper. Der polyklonale Kaninchen-Anti-Cortisol-Antikörper wird an einen monoklonalen Maus-Anti-Kaninchen-Antikörper gebunden der seinerseits an paramagnetische Partikel (Solid Phase) gekoppelt ist.

Zwischen der Menge an Cortisol in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten (RLUs) besteht ein umgekehrt proportionales Verhältnis.

Für diesen Test können sowohl Serum- als auch Urinproben verwendet werden. Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2000) durchgeführt.

Der Referenzbereich liegt morgens (7-9h) zwischen 4,3-22,4 µl/dl und nachmittags (15-17h) zwischen 3,09-16,6 µl/dl.

#### 2.2.2.6. Parathormon (PTH)

Zur quantitativen Bestimmung von inaktivem PTH wird der Elecsys Test der Firma Roche verwendet. Es handelt sich hierbei um einen ElektroChemilumineszenzimmunoassay (ECLIA) nach dem Sandwich-Testprinzip. Dabei bilden ein biotinylierter monoklonaler PTH spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler PTH spezifischer Antikörper einen Sandwich-Komplex. Anschließend werden

---

Streptavidin-beschichtete Mikropartikel zugegeben und der Komplex über die Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Nach Überführen in eine Messzelle und Entfernung der ungebundenen Substanzen wird durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz Emission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen. Die Ergebnisse werden anhand einer Kalibrationskurve ermittelt.

Für diesen Test können entweder Serumproben oder  $K_3$ -EDTA-Plasma verwendet werden.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2002) durchgeführt.

Der Referenzbereich liegt zwischen 15-65 pg/ml.

#### 2.2.2.7. Östradiol

Zur quantitativen Bestimmung von Östradiol wird der Elecsys Test der Firma Roche verwendet. Es handelt sich hierbei um einen Test nach dem Kompetitionsprinzip. Es wird ein polyklonaler Antikörper verwendet, der spezifisch gegen  $17\beta$ -Estradiol gerichtet ist. Hierbei konkurrieren endogenes Estradiol in der Probe, welches mittels Mesterolone freigesetzt wird, mit dem im Test exogen zugesetzten Estradiolderivat, markiert mit einem Ruthenium-Komplex, um die Bindungsstelle am biotinylierten Antikörper. Das Reaktionsgemisch wird in eine Messzelle überführt, ungebundene Substanzen entfernt und durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz Emission induziert und mit dem Photomultiplier gemessen. Abschließend werden anhand einer Kalibrationskurve die Ergebnisse gemessen.

Für diesen Test können Serumproben sowie  $NH_4^+$ -, Li-, Na-Heparin-,  $K_3$ -EDTA-, Na-Citrat-, Na-Fluorid/K-Oxalat-Plasma verwendet werden.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2003) durchgeführt.

---

Der Referenzbereich liegt für Männer zwischen 7,63-42,6 pg/ml und bei Frauen in der Follikelphase zwischen 12,5-166 pg/ml, in der Ovulationsphase zwischen 85,8-498 pg/ml, in der Lutealphase zwischen 43,8-211 pg/ml und in der Postmenopause zwischen <5,00-54,7 pg/ml.

### 2.2.3. Bestimmung der Gerinnungsparameter im Einzelnen

#### 2.2.3.1. Quick-Wert

Der Quick-Wert wurde mit Hilfe des Thromborel® S Test der Firma Dade Behring Marburg GmbH durchgeführt.

Die Thromboplastinzeit nach Quick gilt als schnelle und empfindliche Screeningmethode auf Störungen im Bereich des exogenen Systems (Faktoren II, V, VII, X) und des Fibrinogens. Durch Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge von Gewebethromboplastin und Calcium wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Aus Prothrombin entsteht Thrombin, welches Fibrinogen in Fibrin umwandelt. Die Zeit, gemessen in Sekunden, bis das Fibringerinnsel entsteht, wird in Prozent Gerinnungsaktivität (= Quick-Wert) bzw. als Internationale Normalisierte Ratio (INR) angegeben.

Der Normbereich beträgt 70-130 Quick % bzw. für den INR-Wert 0,8-1,2.

---

### 2.2.3.2. Aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aktivierte partielle Thromboplastinzeit wurde mit Hilfe des Pathromtin® SL Test der Firma Dade Behring Marburg GmbH ermittelt.

Der Test ist ein Suchtest auf Gerinnungsstörungen des endogenen Systems und wird in menschlichem Citratplasma bestimmt. Er umfasst die Faktoren V, VIII, IX sowie Fibrinogen und die Kontaktfaktoren. Nach Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge an gerinnungsaktiven Phospholipiden (partielle Thromboplastine) und einem Oberflächenaktivator (z.B. Kollagen, Basalmembranen) erfolgt die Aktivierung von Faktoren des endogenen Systems. Nach Zugabe von Calcium-Ionen setzt sich der Gerinnungsvorgang in Gang. Die Zeit bis zur Bildung des Blutgerinnsels wird auch hier in Sekunden gemessen.

Der Referenzbereich liegt zwischen 26-36 sec.

### 2.2.3.3. Fibrinogen

Das Fibrinogen wurde mit Hilfe des Multifibren® U Test der Firma Dade Behring Marburg GmbH ermittelt.

Dieser Test dient zur quantitativen Bestimmung von Fibrinogen im Plasma und ist eine Modifikation der Methode nach Clauss (Schnellmethode).

Hierbei wird Citratplasma mit einem großen Überschuß einer standardisierten Menge an Thrombin versetzt und so die Gerinnung in Gang gesetzt. Die Gerinnungszeit hängt dabei vom Fibrinogengehalt der Probe ab und wird nicht von Thrombin hemmenden Substanzen, wie z.B. Heparin in therapeutischen Dosen, beeinflusst. Die Gerinnungszeit ist proportional zur Menge an Fibrinogen.

---

Das Ergebnis wird in g/l angegeben, wobei der Referenzbereich zwischen 1,77-4,00 g/l liegt.

#### 2.2.3.4. Beschreibung der Bestimmung von Deoxypyridinolin (DPD) im Urin

Die quantitative Bestimmung von DPD im Urin erfolgte mit dem ACS:180® der Firma Bayer. Hierbei handelt es sich um einen kompetitiven Immunoassay, der mit Hilfe der Chemilumineszenz arbeitet. Es konkurrieren das in der Patientenprobe enthaltene DPD mit dem in der Solid Phase an kovalent paramagnetische Partikel gekoppelte Pyridinolin um eine begrenzte Anzahl an monoklonalen Maus-Anti-DPD-Antikörper im Lite-Reagenz. Dabei sind die monoklonalen Maus-Anti-DPD-Antikörper an mit Acridinumester markierte polyklonale Ziegen-Anti-Maus-Antikörper gebunden.

Es besteht eine umgekehrt proportionale Beziehung zwischen der Menge an DPD in der Probe und den vom System erfassten relativen Lichteinheiten (RLUs).

Für diesen Test sollte der zweite Morgenurin verwendet werden.

Der Test wurde gemäß der dem Test beiliegenden Testbeschreibung (Stand 2000) durchgeführt.

Das Ergebnis wird in ng DPD/mg Kreatinin angegeben, wobei der Referenzbereich für Frauen (25-44 Jahre) zwischen 11,0- 27,0 ng DPD/mg Kreatinin und für Männer (25-55 Jahre) zwischen 8,4- 19,7 ng DPD/mg Kreatinin liegt.

---

#### 2.2.4. Beschreibung der Dual-X-Ray-Absorptiometry (DXA)

Die Knochendichtemessung mit planarer Dualenergie-Röntgen-Absorptiometrie ist in der Praxis weit verbreitet. Bei dieser Messmethode wird die Absorption von Röntgenstrahlen für zwei verschiedene Energien ermittelt, der Weichteil-bedingte Absorptionsanteil wird mittels Referenzphantom gemessen, aus den Gesamtwerten wird anschließend der Knochen-bedingte Resorptionsanteil bestimmt. Zum Nachweis der Knochendichte diente die Untersuchung von Lendenwirbelsäule (a.p. Strahlengang) und proximalem Femur (Femurhals). Die Vorzüge dieser Messmethode liegen in internationaler Standardisierung und der geringen Strahlenbelastung. Meßfehler können durch überlagernde kalkdichte Strukturen (Spondylophyten, Kompressionfaktoren, Aortenkalk) auftreten, das bedeutet, dass die Lendenwirbelsäule in zunehmendem Alter ungeeignet ist [Bartl 2001, Richmond 2003, Schild1992].

#### 2.2.5. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sämtlicher Daten wurde am Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Giessen (Leiter: Prof. Dr. Dudeck) in Zusammenarbeit mit Herrn Pabst durchgeführt.

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm SPSS (Statistic Program for Social Sciences) für Windows (Version 6.1.3.).

Die Parameter wurden deskriptiv anhand von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung und Standardfehler dargestellt.

Die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten und dem Vorliegen einer Osteoporose wurde mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests untersucht. Die Frage nach dem Auftreten von Osteoporose im Patienten- und Kontrollkollektiv wurde mit Hilfe des exakten Tests von Fisher-Yates ermittelt.

---

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Altersverteilung

Die Altersverteilung aller Patienten dieser Studie reichte von 38 bis 77 Jahren, das Durchschnittsalter lag bei 65 Jahren (siehe auch Tabelle 3.1.)

**Tabelle 3.1. Altersverteilung**

Gruppe	Mittelwert (Jahre)	Standardabweichung	Median (Jahre)	Minimum (Jahre)	Maximum (Jahre)
Gruppe A	68,40	8,26	70	48	78
Gruppe B	63,90	12,16	66,50	39	78
Gruppe C	63,10	11,41	64,50	40	76

**Tabelle 3.1.: Altersverteilung der Patienten  
Vergleich zwischen den jeweils 10 Patienten einer Gruppe**

## 3.2. Gerinnungsuntersuchungen

### 3.2.1. Internationale Normalisierte Ratio

Alle Patienten befanden sich in regelmäßiger Kontrolle in der OAC-Ambulanz der Medizinischen Klinik Giessen. Nach Verlaufskontrolle der OAC-Ausweise (Werte hier nicht gezeigt) fand sich bei allen Patienten eine stabile Einstellung. Die INR-Mittelwerte aller Patienten betragen zum Untersuchungszeitpunkt im Mittel  $2,55 \pm 0,41$ . Die INR-Werte aller Kontrollpersonen lagen ebenfalls im Normbereich.

**Tabelle 3.2.: Internationale Normalisierte Ratio**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	2,45	1,90	3,40	2,55	0,41

**Tabelle 3.2.: INR-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**

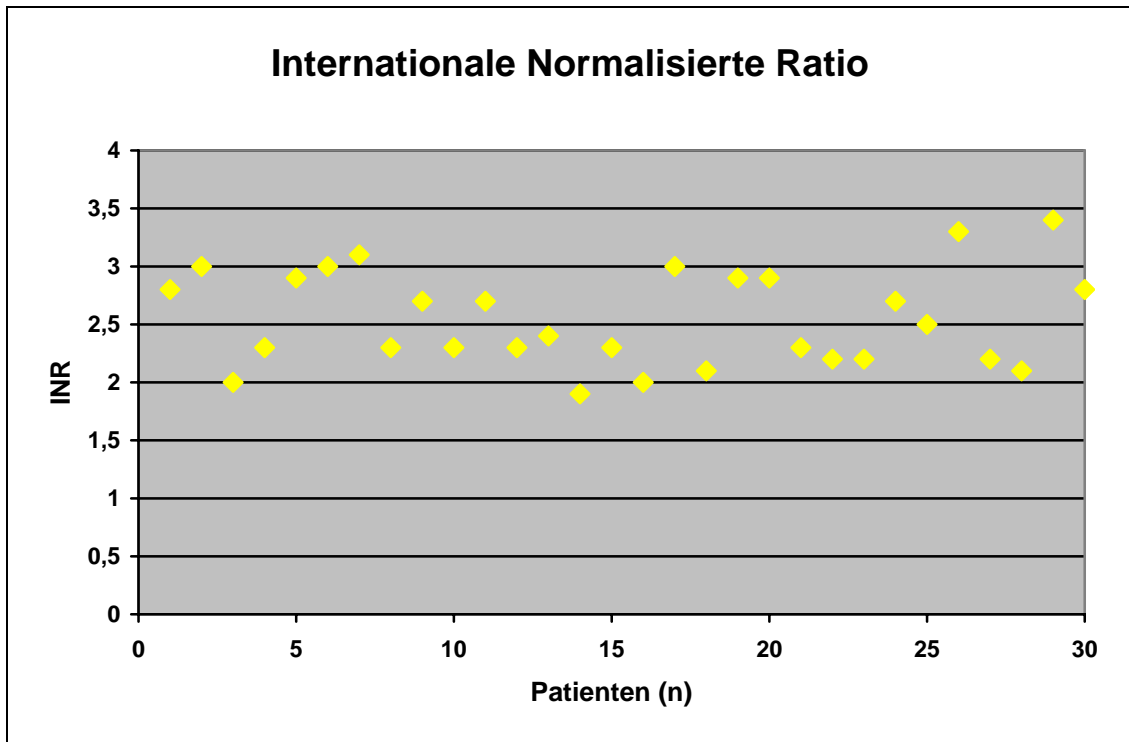


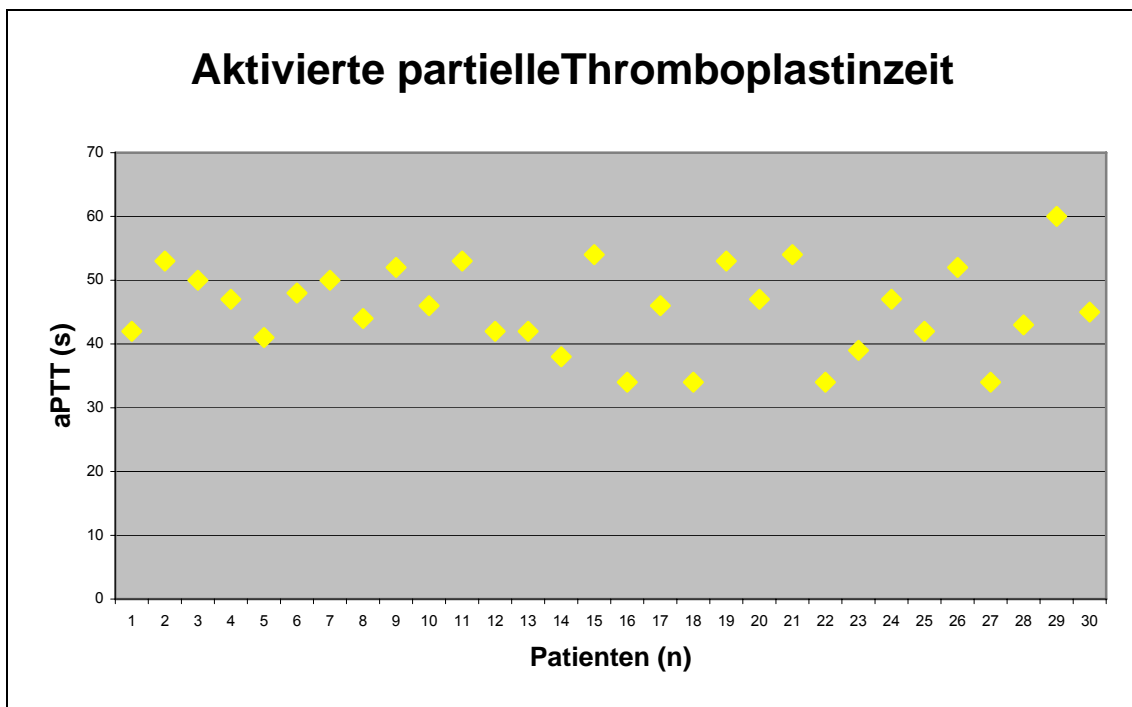
Abbildung 3.2.: Dargestellt sind die INR-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

### 3.2.2. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT)

Die aPTT-Werte aller 30 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen alle im Rahmen des Referenzbereichs (26-36 sec).

**Tabelle 3.3. Aktivierte partielle Thromboplastinzeit**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Gruppe 1	46	34	60	45,53	6,75

**Tabelle 3.3.: aPTT-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.****Abbildung 3.3.: Dargestellt sind die aPTT-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).**

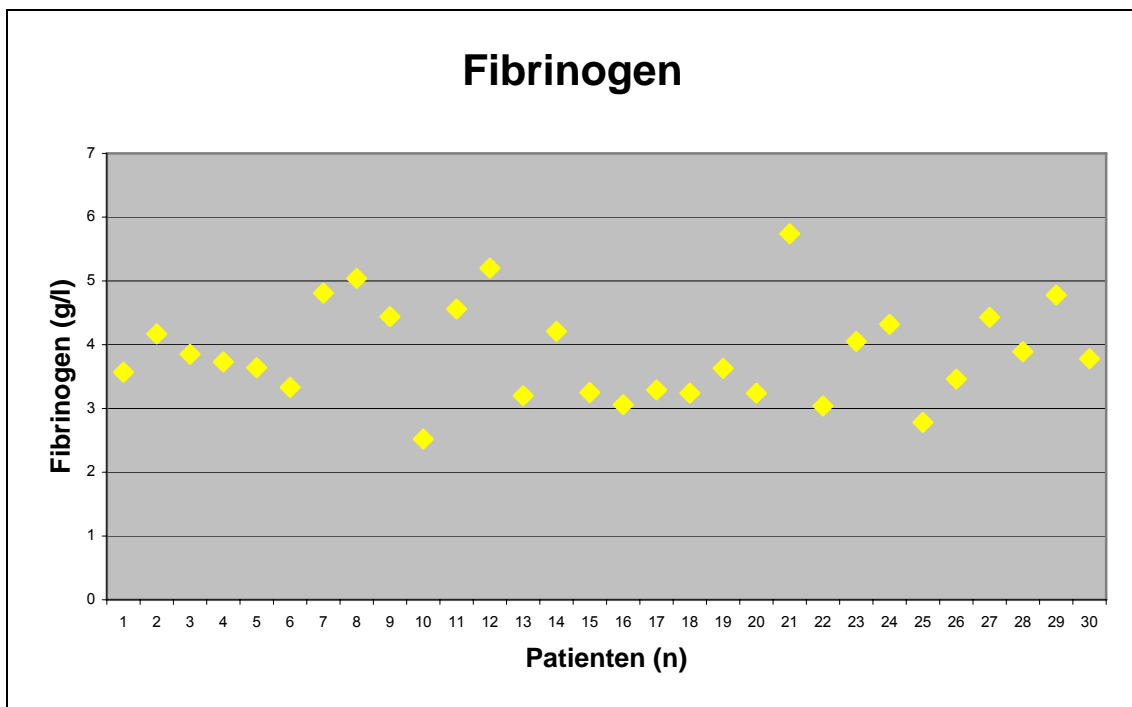
### 3.2.3. Fibrinogen

Die Fibrinogen-Werte aller 30 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Rahmen des Referenzbereiches (1,77-4,00 g/l).

**Tabelle 3.4. Fibrinogen**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	3,76	2,52	5,74	3,88	0,75

**Tabelle 3.4.: Fibrinogen-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**



**Abbildung 3.4.: Dargestellt sind die Fibrinogen-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).**

### 3.3. Klinisch-chemische Befunde (Elektrolyte, Leber- und Nierenwerte)

Bei allen Patienten und Kontrollpersonen wurden folgende Laborparameter bestimmt: Natrium, Kalium, Calcium, Phosphat, Kreatinin (CR), Harnstoff (HST), GOT, GPT, GGT. Die Ergebnisse lagen alle im Referenzbereich (Na: 135-145 mmol/l, K: 3,5-5,0 mmol/l, Ca: 2,0-2,6 mmol/l, P: 0,8-1,6 mmol/l, CR: m: 0,7-1,3, w: 0,6-1,2 mg/dl, HST: 10-50 mg/dl, GOT: m: 10-50, w: 10-35 U/l, GPT: m: 10-50, w: 10-35 U/l, GGT: m: 10-66, w: 5-39 U/l). Es fanden sich keinerlei Hinweise auf Leber- oder Nierenfunktionsstörungen.

### 3.4. Urinuntersuchungen

#### 3.4.1. Kreatinin

Im Rahmen der Urinuntersuchungen wurden Kreatinin-Werte bestimmt. Die Ergebnisse aller Patienten lagen im Referenzbereich (<250 mg/dl).

**Tabelle 3.5. Kreatinin**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	113,50	19,20	312	107,01	64,90

**Tabelle 3.5.: Kreatinin-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**

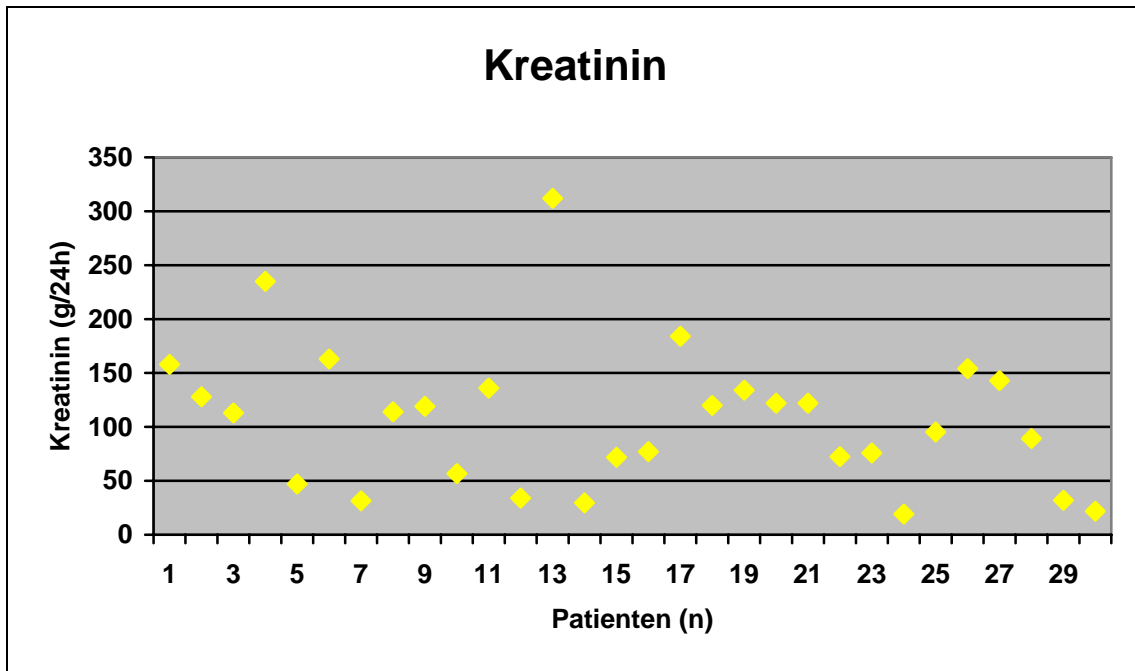


Abbildung 3.5.: Dargestellt sind die Kreatinin-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

#### 3.4.2. Deoxypyridinolin (DPD)

Die im Rahmen der Urinuntersuchungen ermittelten DPD-Werte lagen bei allen Patienten im Referenzbereich (2,2-8,0 nmol/mmol Crea). Es fand sich kein Hinweis auf Knochenresorptionsstörungen.

Tabelle 3.6. Deoxyipyridinolin

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	5,00	1,40	10,80	5,21	2,18

Tabelle 3.6.: Deoxyipyridinolin-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.

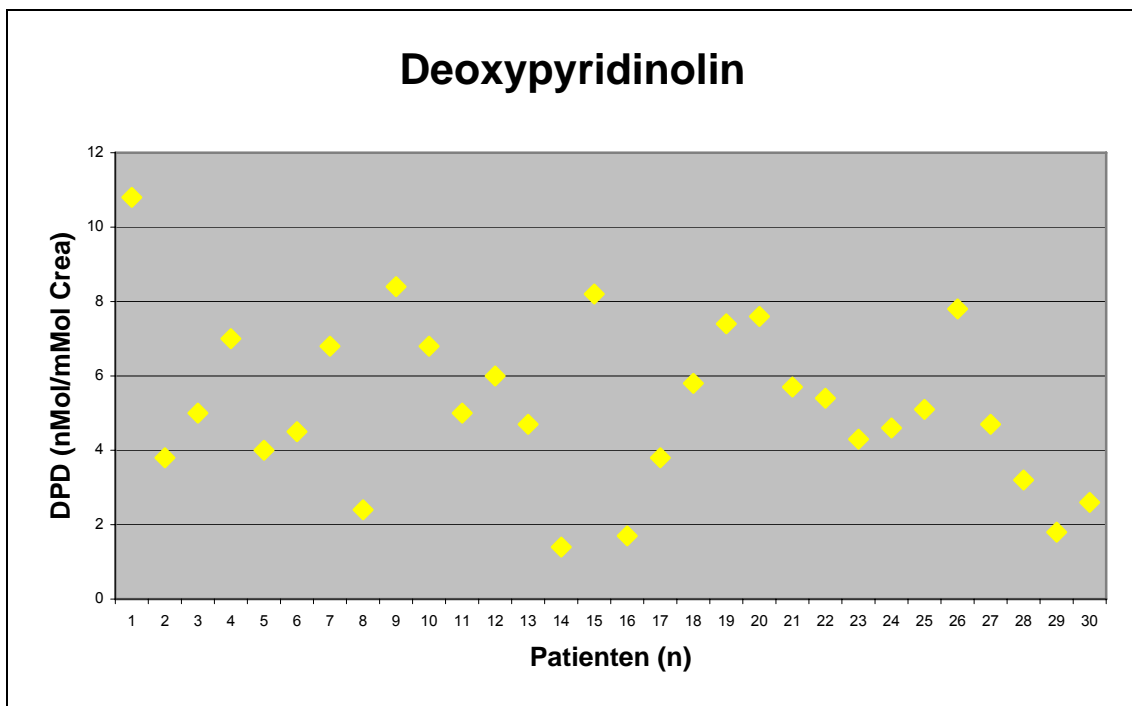


Abbildung 3.6.: Dargestellt sind die Deoxyipyridinolin-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

### 3.5. Hormonbestimmungen

#### 3.5.1. Cortisol

Die Cortisol-Werte von 29 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (5-20 $\mu$ g/dl). Bei einer Patientin mit Osteopenie fiel ein grenzwertig erhöhter Cortisol-Wert auf. Grund- bzw. Begleiterkrankungen waren der Patientin aber nicht bekannt.

**Tabelle 3.7. Cortisol**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	16,45	9,70	25,20	16,95	3,70

**Tabelle 3.7.: Cortisol-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**

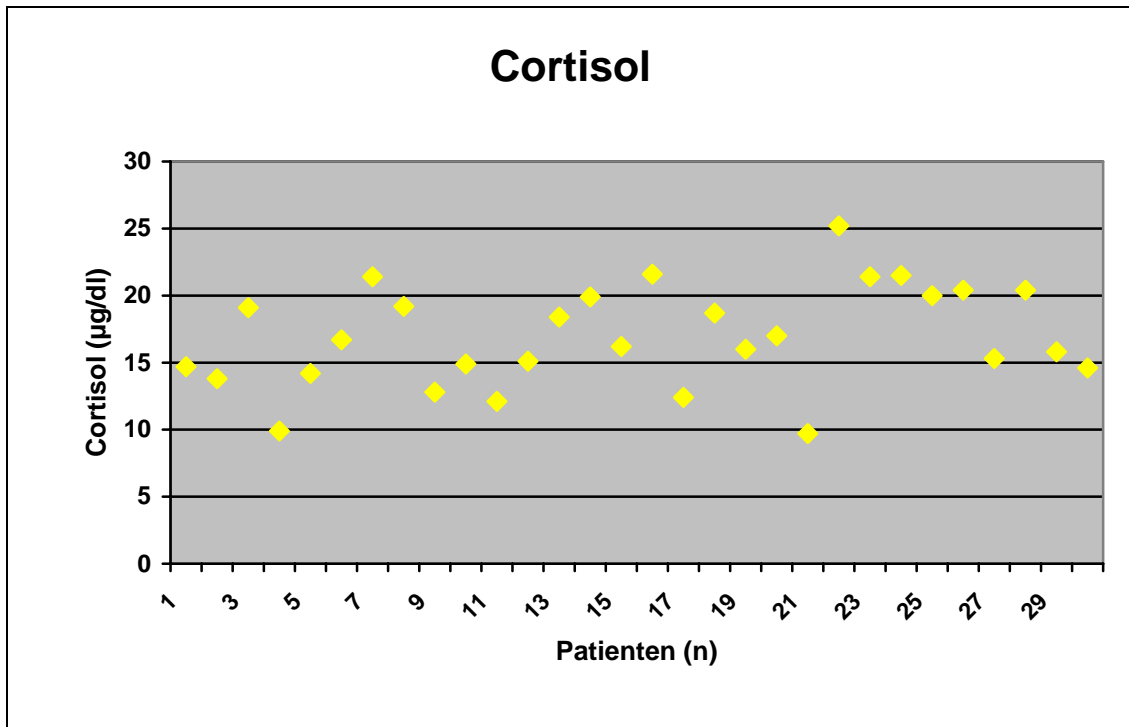


Abbildung 3.7.: Dargestellt sind die Cortisol-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

### 3.5.2. Testosteron

Die Testosteron-Werte zeigten bei 29 Patienten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (m: >16 Jahre: 300-1000, w: >16 Jahre: 24-70 ng/dl). Bei einem Patienten mit Osteopenie fiel ein grenzwertig erhöhter Testosteron-Wert auf. Als Begleiterkrankung gab der Patient eine Hypertonie und ein Kurzdarmsyndrom an.

Tabelle 3.8. Testosteron

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	59,50	11,00	1060,00	252,57	281,91

Tabelle 3.8.: Testosteron-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.

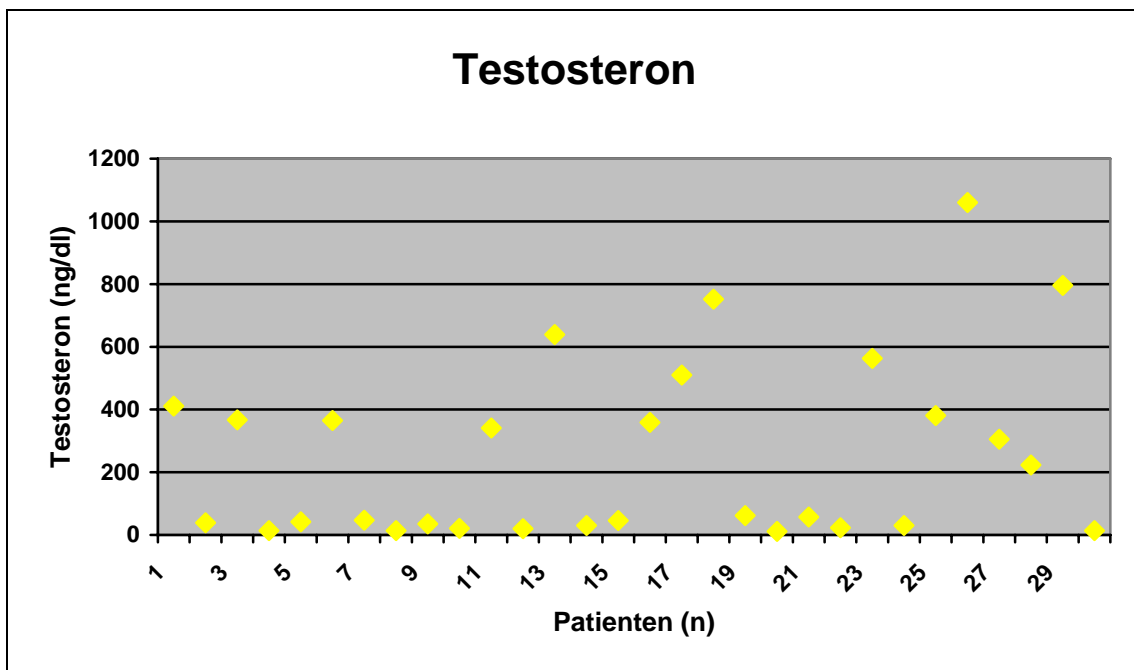


Abbildung 3.8.: Dargestellt sind die Testosteron-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

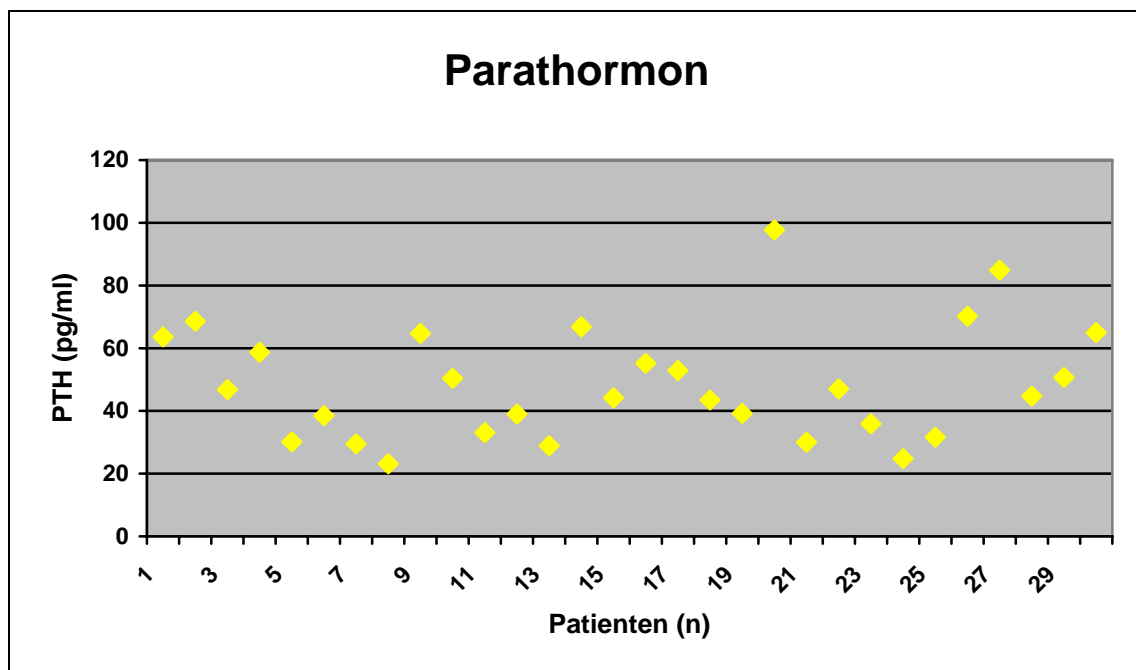
### 3.5.3. Parathormon (PTH)

Die PTH-Werte zeigten bei allen 30 Patienten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (10-55 pg/ml).

**Tabelle 3.9. Parathormon**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	45,75	23,10	97,70	48,64	17,84

**Tabelle 3.9.: Parathormon-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**



**Abbildung 3.9.: Dargestellt sind die Parathormon-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).**

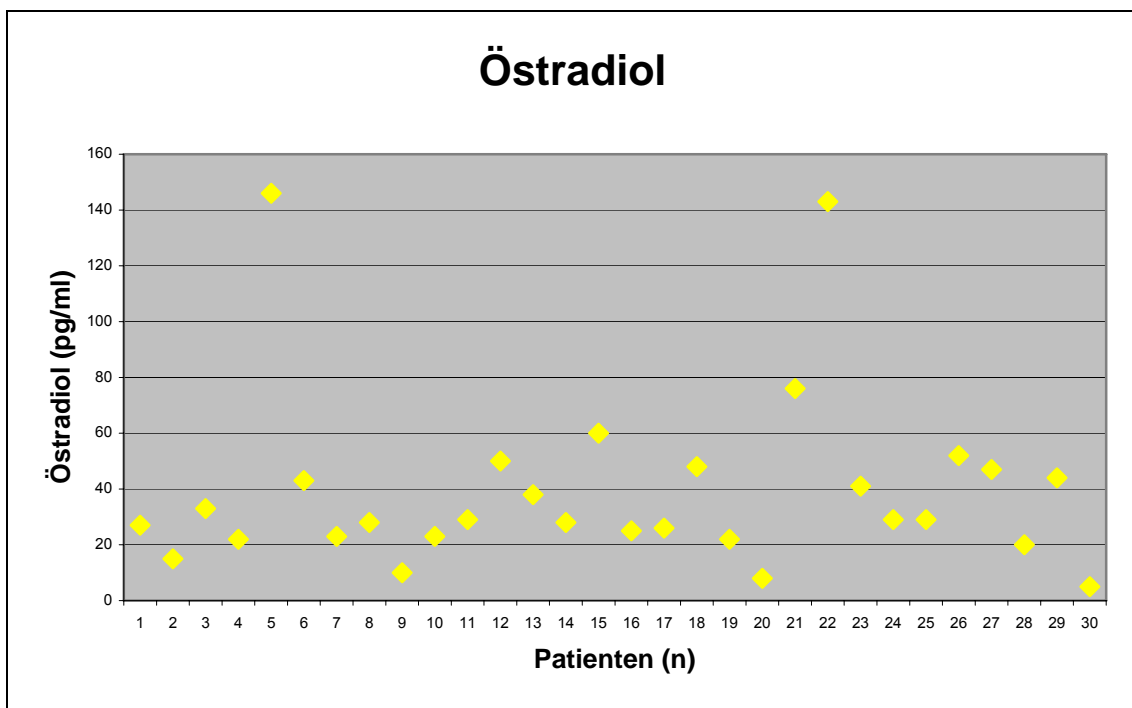
### 3.5.4. Östradiol

Die Östradiol-Werte der 30 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (m: >14 Jahre: 10-60, w: 10-55 Jahre: 10-360, >55 Jahre: 5-30 pg/ml).

**Tabelle 3.10. Östradiol**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gruppe 1	29,00	5,00	146,00	39,67	31,95

**Tabelle 3.10.:** Östradiol-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.



**Abbildung 3.10.:** Dargestellt sind die Östradiol-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

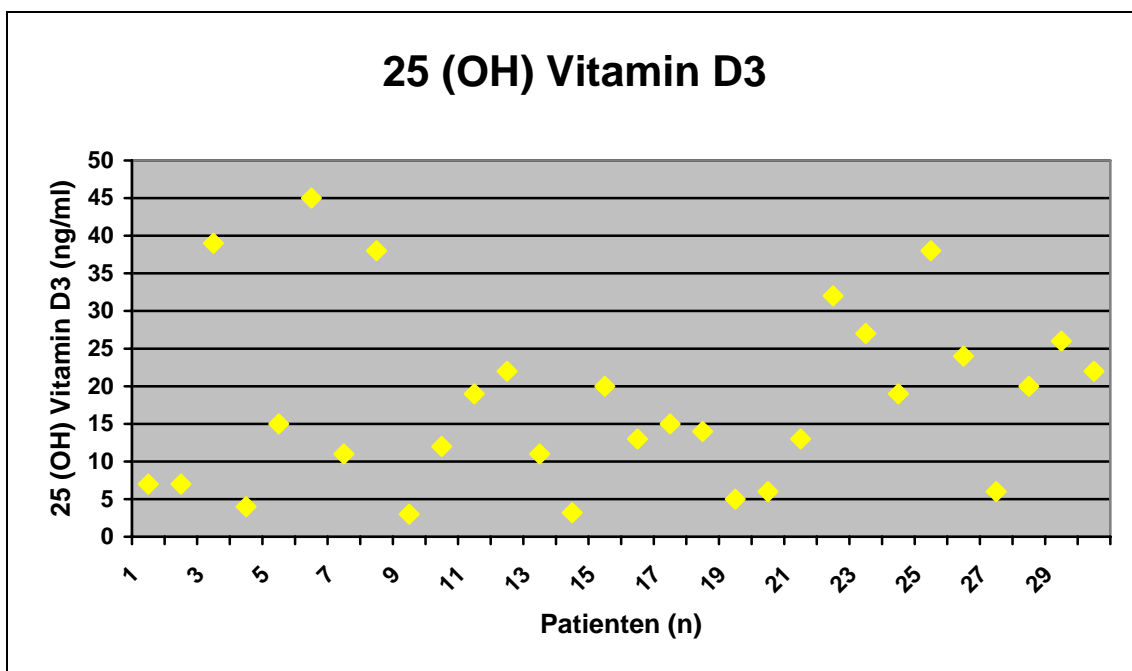
### 3.5.5. 25 (OH) Vitamin D3

Die 25 (OH) Vitamin D3-Werte zeigten bei allen 30 Patienten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (16-74 ng/ml).

**Tabelle 3.11.: 25 (OH) Vitamin D3**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gruppe 1	15,00	3,00	45,00	17,87	11,47

**Tabelle 3.11.: 25 (OH) Vitamin D3-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**



**Abbildung 3.11.: Dargestellt sind die 25 (OH) Vitamin D3-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).**

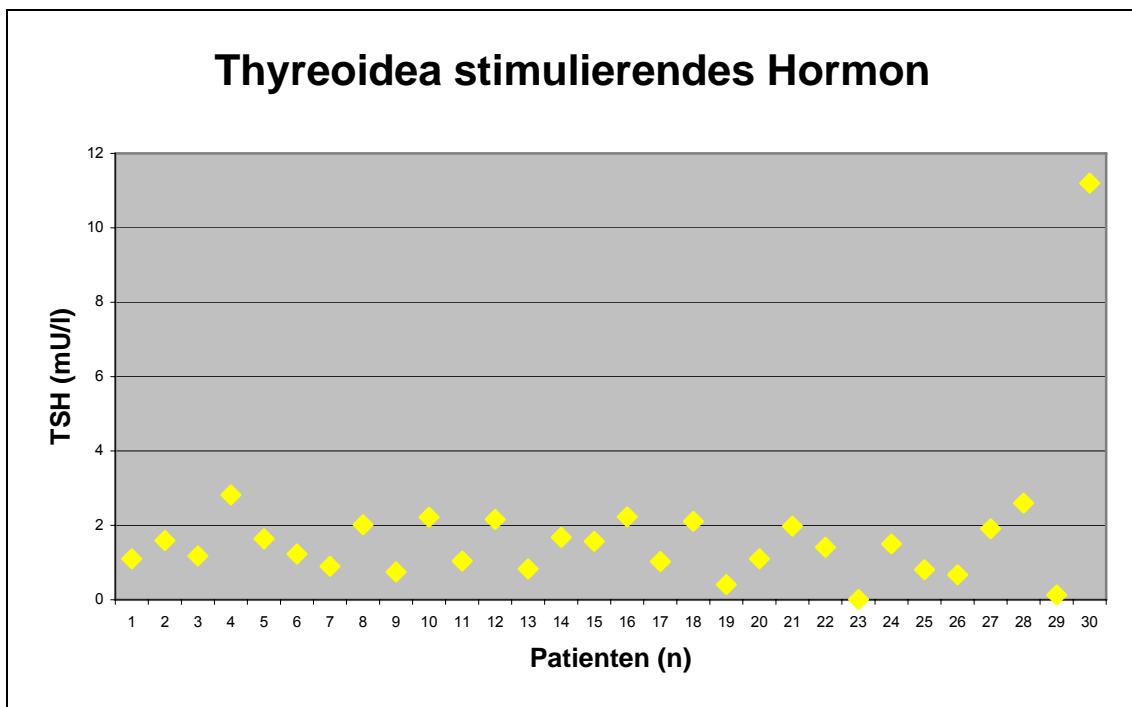
### 3.5.6. Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH)

Die TSH-Werte aller 30 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (>15 Jahre: 0,4-4,0 mU/l).

**Tabelle 3.12. Thyreoidea stimulierendes Hormon**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Gruppe 1	1,46	0,01	11,20	1,73	1,89

**Tabelle 3.12.: Thyreoidea stimulierendes Hormon-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**



**Abbildung 3.12.: Dargestellt sind die Thyreoidea stimulierendes Hormon-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).**

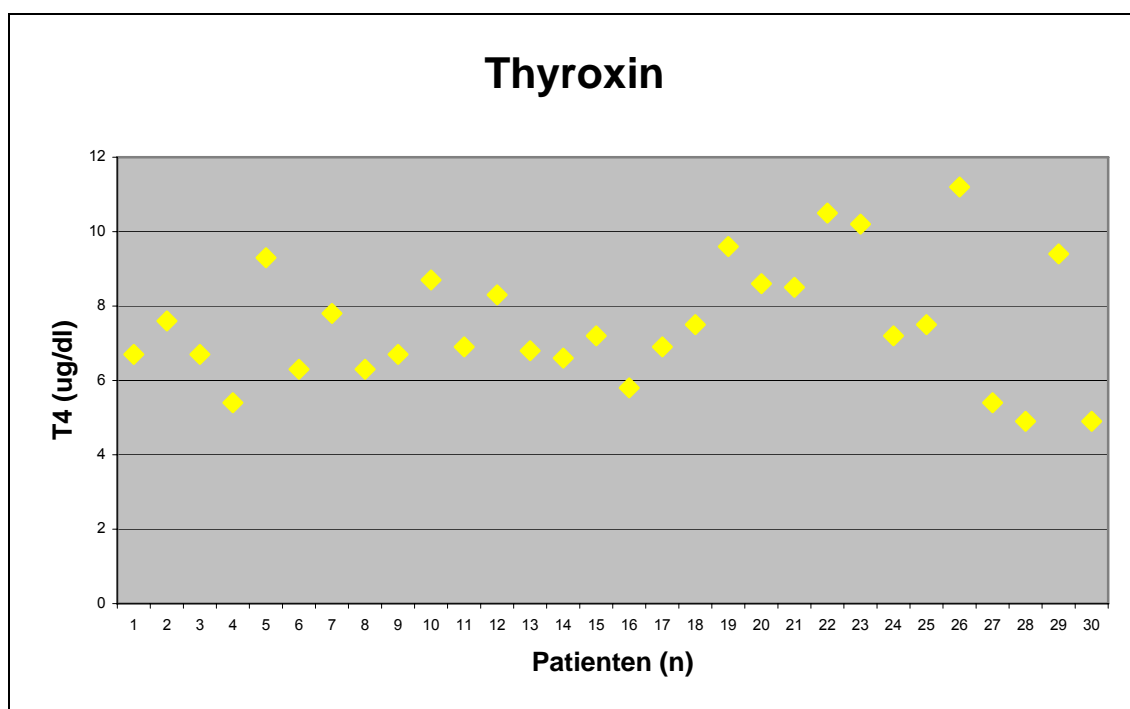
### 3.5.7. Thyroxin (T4)

Die T4-Werte aller 30 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (>15 Jahre: 5-12 µg/dl).

**Tabelle 3.13. Thyroxin**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	7,20	4,90	11,20	7,51	1,61

**Tabelle 3.13.: Thyroxin-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.**



**Abbildung 3.13.: Dargestellt sind die Thyroxin-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).**

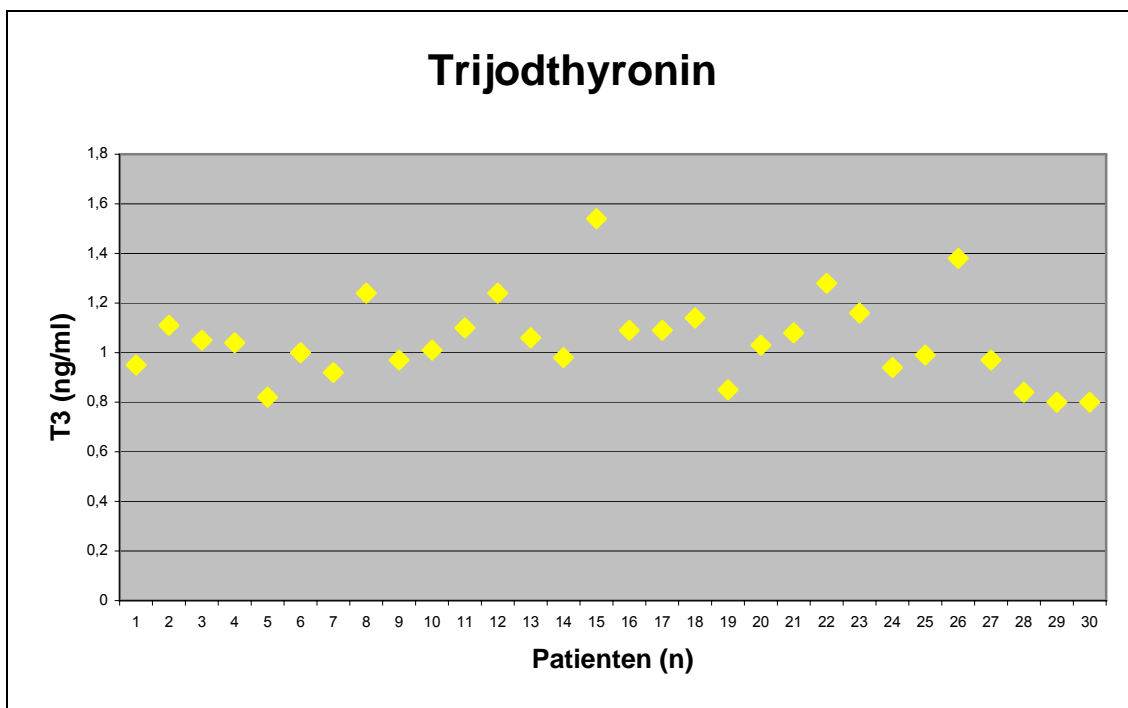
### 3.5.8. Trijodthyronin (T3)

Die T3-Werte aller 30 Patienten zeigten keinerlei Auffälligkeiten und lagen im Referenzbereich (15-60 Jahre: 0,8-2,0, >60 Jahre: 0,6- 1,8 ng/ml).

**Tabelle 3.14. Trijodthyronin**

Gruppe	Median	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Gruppe 1	1,04	0,80	1,54	1,05	0,17

**Tabelle 3.14.:** Trijodthyronin-Werte (Median, Minimum, Maximum, Mittelwert, Standardabweichung) des Patientenkollektivs.



**Abbildung 3.14.:** Dargestellt sind die Trijodthyronin-Werte (Einzelwerte) der 30 Patienten aus Gruppe 1 (Patientenkollektiv).

### 3.6. Knochendichtemessungen und Röntgen

Bei 21 von 30 Patienten (12 Männer, 9 Frauen, Alter: 40-78 Jahre, Durchschnittsalter:  $69,2 \pm 8,75$  Jahre) konnte mit Hilfe der Knochendichtemessung eine Osteoporose bzw. Osteopenie anhand der oben genannten Kriterien nachgewiesen werden. 9 von 30 Patienten (3 Männer, 6 Frauen, Alter: 39-77 Jahre, Durchschnittsalter:  $57,44 \pm 10,98$  Jahre) wiesen nach definierten Kriterien keine Osteoporose auf. In der Kontrollgruppe konnte bei 5 von 30 Patienten (17%) eine Osteoporose nachgewiesen werden.

**Tabelle 3.15. Ergebnisse der Knochendichtemessungen der Patientengruppe**

Patientengruppe	Männer	Frauen	Gesamt
Keine Osteoporose bzw. Osteopenie	3	6	9
Osteopenie	6	8	14
Osteoporose	6	1	7
Gesamt	15	15	30

Tabelle 3.15.: Dargestellt sind die Ergebnisse der Knochendichtemessungen der Patientengruppe aufgeteilt nach den Kriterien: keine Osteoporose, Osteopenie und Osteoporose. Die Ergebnisse werden verglichen nach dem Auftreten zwischen Männern und Frauen.

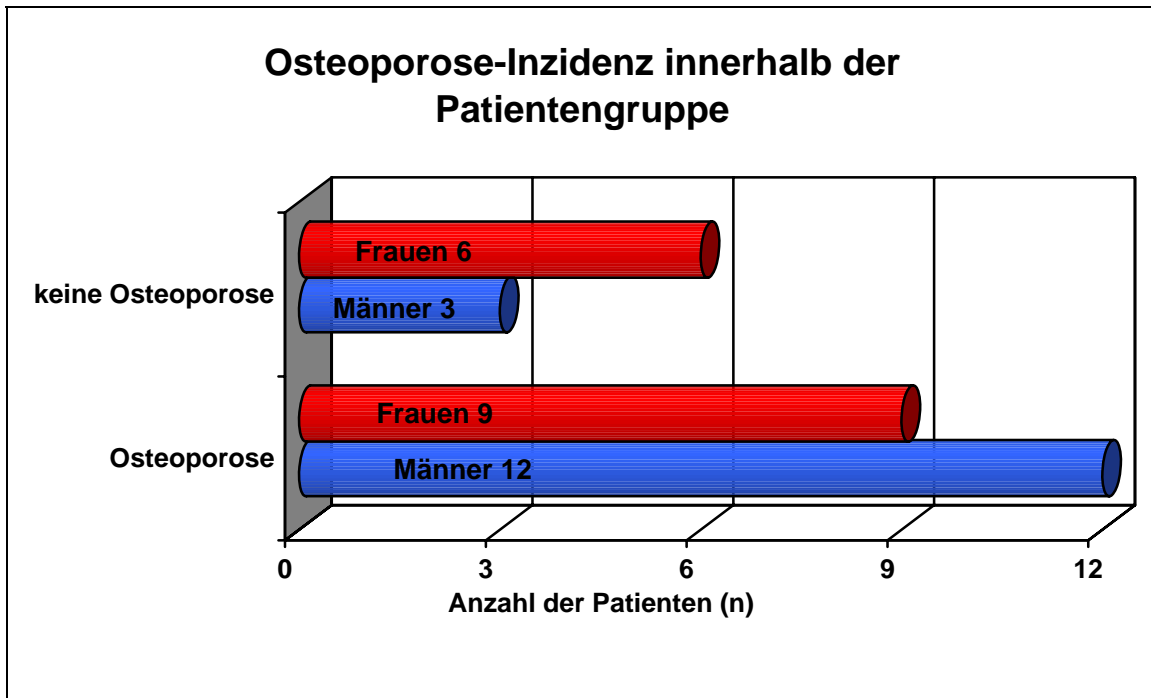
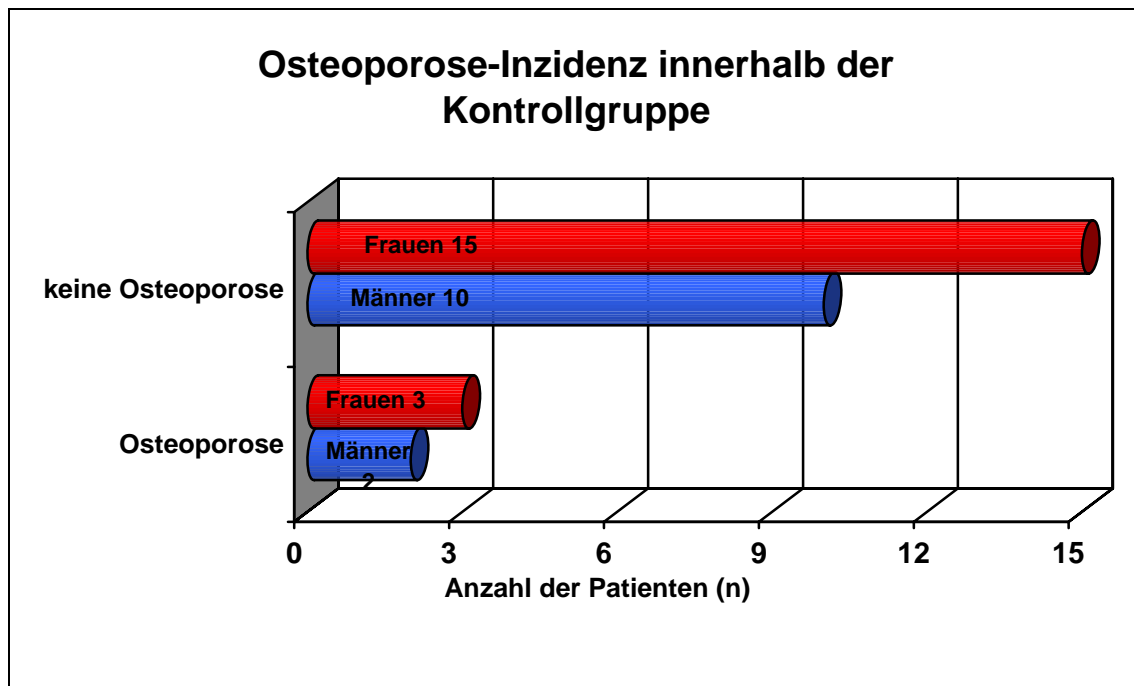


Abbildung 3.15.: Dargestellt ist das Auftreten von Osteoporose im Vergleich zwischen Männern und Frauen in der Patientengruppe  
 Rot dargestellt: kein Nachweis von Osteoporose bzw. Auftreten von Osteoporose bei Frauen  
 Blau dargestellt: kein Nachweis von Osteoporose bzw. Auftreten von Osteoporose bei Männern

**Tabelle 3.16. Ergebnisse der Knochendichtemessungen der Kontrollgruppe**

Kontrollgruppe	Männer	Frauen	Gesamt
Keine Osteoporose bzw. Osteopenie	<b>10</b>	<b>15</b>	<b>25</b>
Osteoporose	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>5</b>
<b>Gesamt</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>30</b>

Tabelle 3.16.: Dargestellt sind die Ergebnisse der Knochendichtemessungen der Kontrollgruppe aufgeteilt nach den Kriterien: keine Osteoporose und Osteoporose. Die Ergebnisse werden verglichen nach dem Auftreten zwischen Männern und Frauen.



**Abbildung 3.16.:** Dargestellt ist das Auftreten von Osteoporose im Vergleich zwischen Männern und Frauen in der Kontrollgruppe  
Rot dargestellt: kein Nachweis von Osteoporose bzw. Auftreten von Osteoporose bei Frauen  
Blau dargestellt: kein Nachweis von Osteoporose bzw. Auftreten von Osteoporose bei Männern

Anhand der Knochendichtemessungen konnte ein signifikanter Unterschied ( $p > 0,001$ ) im Auftreten von Osteoporose zwischen dem Patientenkollektiv (21 von 30 Patienten; 70%; 9 Frauen, 12 Männer) und dem Kontrollkollektiv (5 von 30 Personen; 16,7%; 3 Frauen, 2 Männer) festgestellt werden.

### 3.7. Osteoporose-Inzidenz in Abhängigkeit von der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten

Die Patienten wurden abhängig von der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten in drei Gruppen eingeteilt (wie oben beschrieben).

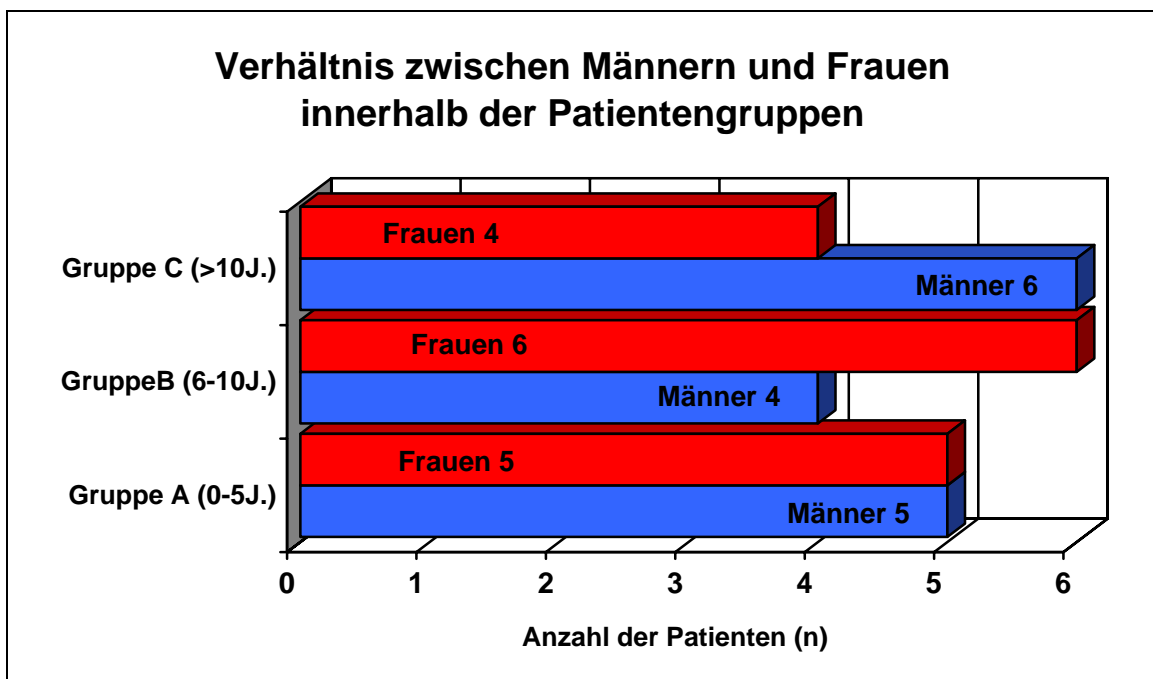


Abbildung 3.17.: Dargestellt ist das Verhältnis zwischen Männern und Frauen innerhalb der Patientengruppen  
Rot dargestellt: Anzahl der Frauen innerhalb der Gruppen  
Blau dargestellt: Anzahl der Männer innerhalb der Gruppen

In Gruppe 1 (Einnahmedauer: 0-5 Jahre, n=10) wiesen 70% der Patienten (4 Männer, 3 Frauen) pathologische Knochendichtemessungen auf, in Gruppe 2 (Einnahmedauer: 6-11 Jahre, n=10) konnten bei 60% der Patienten (3 Männer, 3 Frauen) pathologische Knochendichtemessungen nachgewiesen werden und in Gruppe 3 (Einnahmedauer: > 11 Jahre, n=10) hatten 80% der Patienten (5 Männer, 3 Frauen) pathologische Knochendichtemessungen. Es konnte bei keinem der Patienten, die pathologische Knochendichtemessungen hatten, eine manifeste Osteoporose (Frakturen) nachgewiesen werden. Zwischen den einzelnen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede ( $p=0,62$ ) nachgewiesen werden.

Eine Osteopenie konnte bei 14 von 21 Patienten mit pathologischen Knochendichtemessungen (6 Männer, 8 Frauen, Alter: 40-78 Jahre, Durchschnittsalter:  $66,86 \pm 10,58$  Jahre) diagnostiziert werden. Klinisch relevante Zeichen der Osteoporose wurden bei 7 von 21 Patienten mit pathologischen Knochendichtemessungen (6 Männer, 1 Frau, Alter: 67-78 Jahre, Durchschnittsalter:  $71,57 \pm 3,96$  Jahre) nachgewiesen. Es fanden sich bei keinem der Patienten Frakturen.

---

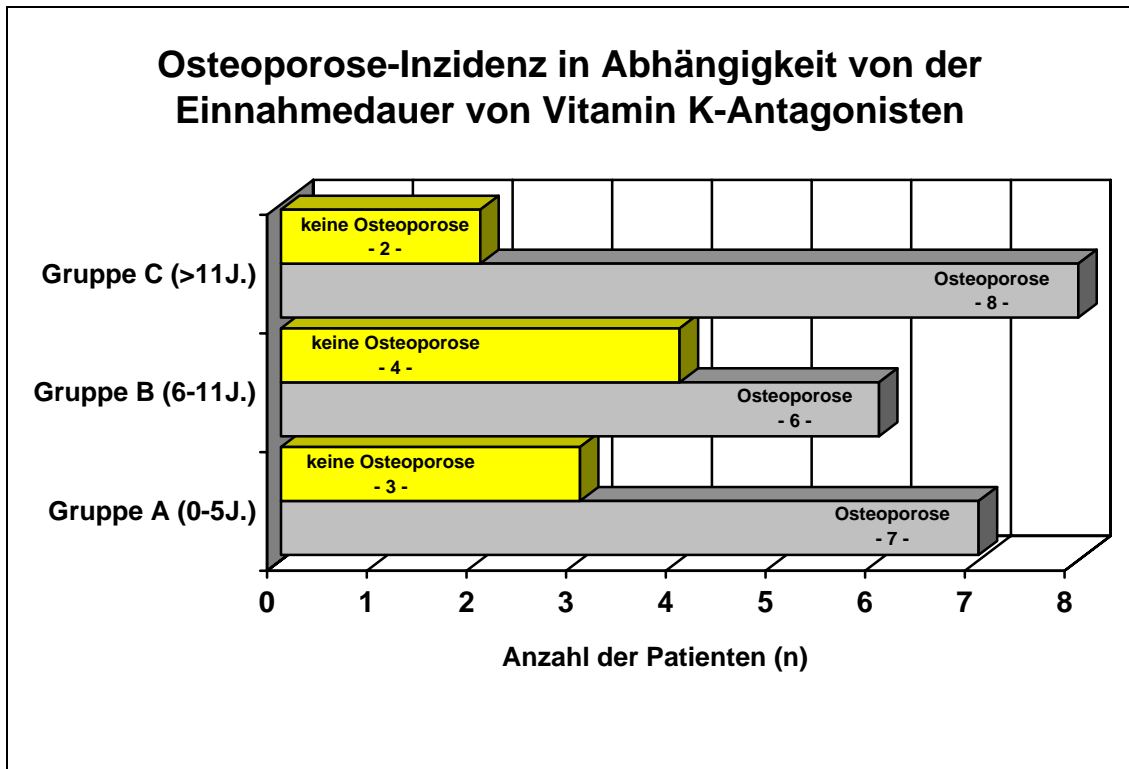


Abbildung 3.18.: Dargestellt ist die Osteoporose-Inzidenz in Abhängigkeit von der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten.

Gelb dargestellt: Keine Osteoporose in der jeweiligen Gruppe

Grau dargestellt: Auftreten von Osteoporose in der jeweiligen Gruppe.

## **4. Diskussion**

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die mit verminderter Bruchfestigkeit des Knochens und erhöhtem Frakturrisiko einhergeht. Ein erhöhtes Osteoporose-Risiko kann sowohl erworben als auch genetisch (Schneider et al. 2003, Schütze et al. 2003) bedingt sein.

### **4.1. Osteoporose-Inzidenz**

In einer der ersten Studien zur Osteoporose-Inzidenz bei Patienten unter Langzeitbehandlung mit Vitamin K-Antagonisten (Warfarin) fand sich kein Anhalt für eine schädliche Wirkung von Warfarin auf den Knochen (Piro et al. 1982), jedoch wurde ein reduzierter Mineralgehalt des Knochens unter Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten bereits 1990 beschrieben. Damals wurden Patienten nach Herzklappenersatz untersucht, die alle unter Therapie mit Acenocoumarol (Sintrom®) standen. Ein Zusammenhang zwischen Dauer der Einnahme und Knochendichte konnte damals nicht aufgezeigt werden [Fiore et al. 1990]. Auch bei Patienten, die wegen Herzklappenersatz, Herzklappenfehlern ohne Klappenersatz, Vorhofflimmern, Schlaganfall oder rezidivierenden Venenthrombosen unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten standen, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen der Knochendichte des untersuchten Kollektivs und der im Vergleich dazu untersuchten Kontrollgruppe festgestellt werden [Rosen et al. 1993]. Diese Ergebnisse werden durch die vorliegende Studie bestätigt, bei der auch wir keinen Zusammenhang zwischen Osteoporose-Inzidenz und der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten demonstrieren konnten [Liebig et al. 2004].

Überraschend in der vorliegenden Untersuchung war jedoch der hohe Anteil an Patienten (70%), bei denen unter Langzeitbehandlung mit Vitamin K-Antagonisten pathologische Knochendichtemessungen nachgewiesen werden

---

konnten. In der Normalbevölkerung leidet ca. ein Drittel der vergleichbaren Altersgruppe an Osteoporose. In unserer Kontrollgruppe wies ebenfalls nur ein relativ kleiner Teil (17%) eine Osteoporose auf.

#### **4.2. Die Rolle von Vitamin K im Knochenstoffwechsel**

Vitamin K spielt nicht nur in der Blutgerinnung, sondern auch im Knochenstoffwechsel eine wichtige Rolle. Vitamin K ist ein fettlösliches Vitamin, das in Phylloquinon (K1), Menaquinon (K2) und Menadion (K3) aufgeteilt wird. Am besten bekannt ist Vitamin K1, es zeigte sich jedoch in einer Studie mit Ratten, dass Vitamin K2 eine wichtigere Rolle bei der Induktion von Osteoblasten und der Knochenmineralisation spielt [Yamaguchi et al., 1999]. Einige Studien belegen, dass Vitamin K die Knochendichte bei Osteoporose-Patienten verbessert [Akjba et al. 1991, Sato et al. 1998, Yonemura et al. 2000] und damit das Frakturrisiko gesenkt wird [Ishida et al. 2000, Shiraki et al. 2000]. So führt ein Vitamin K-Mangel zu einer Beeinträchtigung der Aktivität von Osteocalcin, zu einer Reduktion der Osteoblasten-Funktion und damit zu einer verminderten Knochenentwicklung [Okano, 2005]. Bereits bei einer täglichen Vitamin K Substitution von 1-10 mg zeigt sich eine Zunahme der Knochenmineralisations-Marker im Serum (Osteocalcin, alkalische Phosphatase des Knochens) sowie eine leichte Abnahme der Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin (Marker für Knochenresorption) [Vermeer et al., 1998]. Eine Substitution unterhalb von 100 µg pro Tag erscheint nicht sinnvoll, da es zu Osteoporose und später zu Frakturen aufgrund des minder carboxylierten Osteocalcin beiträgt [Ryan-Harshman et al., 2004]. Die American Medical Association empfiehlt eine Vitamin K-Substitution von 90 mg/d für Frauen und 120 mg/d für Männer. Zusätzlich beeinflusst Vitamin K die Synthese und die Ausscheidung von Nephrocalcin und Interleukin-1,6, die sowohl das Calcium im

---

Gleichgewicht halten, als auch auf den Knochenstoffwechsel wirken [Luo et al., 2003].

Vitamin K dient als Cofaktor für die Vitamin K abhängige Carboxylase. Diese fördert bei Gerinnungsfaktoren und bei Osteocalcin, einem Protein, das bei der Knochenmineralisation eine Rolle spielt [Binkley NC et al. 1995, Ducky et al. 1996, Khosla et al. 1999, Weber 2001], die posttranslationale Umwandlung von Glutamyl in  $\gamma$ -Carboxyglutamyl (Gla). Zu den Hauptaufgaben der Gla-Proteine gehören die Calciumaufnahme und die Knochenmineralisation. Zu den drei bekanntesten Gla-Proteinen gehören Osteocalcin, matrix Gla-Protein und Protein S.

Osteocalcin wird in Osteoblasten synthetisiert und ist verantwortlich für mehr als 80% des  $\gamma$ -Carboxyglutamyl im reifen Knochen [Alban 2002]. Das neu gebildete Osteocalcin dient zusätzlich als Indikator für die Knochenbildung [Bugel 2003]. In Tierversuchen mit Mäusen wurde nachgewiesen, dass Osteocalcin eine steigernde Wirkung auf die Knochenbildung hat [Ducky et al. 1996, Boskey et al. 1998]. Ein Vitamin-K-Mangel führt demnach zu minder carboxyliertem Osteocalcin, das eine niedrigere biologische Aktivität aufweist. Hieraus kann eine niedrigere Knochendichte mit erhöhtem Frakturrisiko resultieren. Die genaue Funktion des Osteocalcin im Knochenstoffwechsel ist jedoch noch nicht komplett geklärt.

Vitamin K beeinflusst nicht nur Carboxylase-abhängig Osteocalcin, sondern auch den Calciumstoffwechsel: Unter Vitamin K-reicher Diät konnte eine Calciumretention [Sakamoto et al. 1999] und eine sinkende Calciumausscheidung [Craciun et al. 1998, Orimo et al. 1998] beobachtet werden. Auch hier bedarf es jedoch noch weiterer Klärung des zugrunde liegenden Mechanismus.

---

### 4.3. Die Rolle von Vitamin D im Knochenstoffwechsel

Vitamin D ist ein fettlösliches Hormon, das essentiell für einen normalen Calcium-Stoffwechsel ist. Aus einem Vitamin D-Mangel resultiert dementsprechend eine insuffiziente Calcium-Aufnahme und kann damit die Bedürfnisse des Körpers nicht mehr befriedigen. Als Folge wird Calcium aus dem Knochen freigesetzt und in der Niere reabsorbiert, um das Level im Serum aufrecht zu erhalten [Staud 2005].

Der Knochenstoffwechsel folgt einem saisonalen Muster mit einem hohen Knochenumsatz und Knochenverlust im Winter. So führt eine Calcium- und Vitamin D<sub>3</sub>-Substitution im Winter zu einem ansteigenden Body-Mass-Index (BMD) und stellt eine effiziente sowie kostengünstige Primärprävention für einen Knochenverlust dar [Binkley NC et al. 1995]. In den neuesten Studien zeigte sich jedoch dass die Therapie mit Vitamin D alleine sowie in Kombination mit Calcium wirkungslos zur Primär- sowie Sekundärprävention Osteoporosebedingter Frakturen erscheint (RECORD Studie, Northern und Yorkshire Studie, Wessex Studie). Eine positive Auswirkung der Therapie ließ sich bei älteren Patienten mit einem Vitamin D-Mangel und sekundärem Hyperparathyreoidismus feststellen [Francis, 2006].

Auch Vitamin D spielt im Knochenstoffwechsel eine entscheidende Rolle. So führt ein ausgeprägter Vitamin D-Mangel zu einer Mineralisationsstörung des Knochens (Osteomalazie) und über einen sekundären Parathormonanstieg zur Osteoporose.

In einer Studie mit ovariectomierten Ratten zeigte sich, dass eine Kombinationstherapie mit Vitamin K<sub>2</sub> (30 mg/kg) und Vitamin D<sub>3</sub> (0,3µg/kg 3x Woche) über acht Wochen eine signifikant höhere BMD (bone mineral density), Kortikalisstärke und Knochenstärke aufwies, als bei einer Therapie mit Vitamin K oder Vitamin D alleine. Zusätzlich ließ sich eine Steigerung der Osteocalcin-Produktion und eine Reduktion der Osteoklasen-Aktivität feststellen. Auch bei postmenopausalen Frauen mit Osteopenie/Osteoporose (BMD<0,98 g/cm<sup>2</sup>), die über 24 Monate alleine mit Vitamin K<sub>2</sub> (45 mg/d), alleine mit Vitamin D<sub>3</sub> (1µg/d) oder sowohl mit Vitamin K<sub>2</sub> als auch mit Vitamin D<sub>3</sub> behandelt wurden, konnten

---

deutliche Unterschiede festgestellt werden. So wurde durch die Kombinationstherapie eine Steigerung der Knochendichte um  $4,92\pm 7,89\%$  erreicht, während bei einer Therapie mit Vitamin K2 nur eine Steigerung um  $0,135\pm 5,44\%$  möglich war [Plaza et al., 2005].

Beim älteren Patienten wurde durch eine Vitamin D-Substitution eine Frakturreduktion erreicht, die hauptsächlich auf einer Verbesserung der Muskelkraft sowie Abnahme der Sturzhäufigkeit beruhte. Vitamin D hat sich neben Calcium in der Basistherapie der Osteoporose etabliert [Binkley N et al. 2002, Barthel et al. 2003].

#### **4.4. Vorkommen von Osteoporose beim Mann**

Osteoporose wird meist als Erkrankung der Frau angesehen, jede zweite Frau und jeder achte Mann über 50 Jahren erleidet im Laufe des Lebens eine Osteoporose-bedingte Fraktur (National Institutes of Health). Eine weitere Studie prognostiziert, dass jeder vierte Mann von einer Osteoporose-bedingte Fraktur betroffen sein wird [Binkley N et al. 2002]. Laut der „National Osteoporosis Foundation“ leiden heute zwei Millionen Amerikaner an Osteoporose, weitere drei Millionen haben ein erhöhtes Risiko, in Zukunft an Osteoporose zu erkranken [Carol et al. 2002]. Auch in Australien wurde eine Untersuchung (Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study) über das Auftreten von Osteoporose bei Männern durchgeführt. Die Daten zeigten, dass ca. 30% der australischen Männer über 60 Jahre eine Osteoporose-bedingte Fraktur erleiden werden. Auch Morbidität und Mortalität nach Osteoporose-bedingten Frakturen scheinen beim Mann größer zu sein als bei der Frau [Diamond et al. 2001]. In einer Studie aus Österreich wird darauf hingewiesen, dass Osteoporose bei beiden Geschlechtern eine Rolle spielt [Ismail et al. 1999]. Östrogen-Mangel kann auch bei Männern zur Minderung der Knochendichte

---

führen. Bei den Männern steht die sekundäre Osteoporose mehr im Vordergrund als bei den Frauen. Als Risikofaktoren für eine sekundäre Osteoporose beim Mann gelten neben Östrogen-Mangel Hypogonadismus, Cortikoidtherapie, Alkoholabusus, körperliche Inaktivität, geringe Calciumaufnahme und Gastrointestinale-bzw Leberstörungen [Blain 2004, Pietschmann et al. 2004, Audran et al. 2004, Stock et al. 2004, Meier et al. 2004]. Wirbelfrakturen ereignen sich bei Männern bereits bei einer höheren Knochendichte ( $120\text{mg}/\text{cm}^3$ ) als bei Frauen ( $100\text{ mg}/\text{cm}^3$ ). Hinsichtlich der spezifischen Unterschiede zwischen Frauen und Männern bei der Entstehung der Osteoporose bestehen noch Unklarheiten [Kudlacek et al. 2000]. Auch unsere Untersuchung zeigt, dass der Anteil der von Osteoporose betroffenen Männer hoch (ca. 60%) ist.

---

## 5. Zusammenfassung

Osteoporose wird häufig als mögliche Nebenwirkung einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten genannt – insbesondere bei Langzeitanwendungen. Aktuelle Daten zu diesem Thema existieren jedoch nicht. Ziel unserer Studie war es daher, das mögliche Auftreten von Osteoporose bei Patienten, die unter Langzeittherapie mit Vitamin K-Antagonisten stehen, zu dokumentieren.

Insgesamt wurden 30 Patienten (15 Frauen, 15 Männer) im Alter zwischen 38 und 77 Jahren untersucht, die je nach Dauer der Einnahme von Vitamin K-Antagonisten in drei unterschiedliche Gruppen eingeteilt wurden. Darunter waren 10 Patienten mit einer Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten von 0,5-5 Jahren (Gruppe A), 10 Patienten mit einer Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten von 6-11 Jahren (Gruppe B) und 10 Patienten mit einer Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten von mehr als 11 Jahren (Gruppe C). Die Kontrollgruppe bestand aus 30 Gesunden im Alter zwischen 39-81 Jahren (18 Frauen, 12 Männer).

Es konnte zwar keine Abhängigkeit zwischen dem Auftreten von Osteoporose und der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten aufgezeigt werden, jedoch war die Zahl der Patienten mit Osteoporose in der Patientengruppe (21 von 30 Patienten: 9 Frauen, 12 Männer) im Vergleich zur Kontrollgruppe (5 von 30 Personen: 2 Frauen, 3 Männer) überraschend hoch.

Wir folgern, dass das Osteoporose-Risiko bei Patienten unter Therapie mit Vitamin K-Antagonisten bisher deutlich unterschätzt wurde. Die Möglichkeit einer Osteoporose-Prophylaxe bei Patienten unter Langzeittherapie mit Vitamin K-Antagonisten, beispielsweise mit oraler Calcium- und Vitamin D- Substitution, sollte daher erwogen werden.

Generelle Leitlinienempfehlungen [Fassbender et al. 2003] zur Versorgung von Osteoporose-Patienten hat der Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften (DVO) im März 2003 veröffentlicht.

---

## 6. Summary

Osteoporosis is thought to be one possible side-effect of vitamin K antagonist therapy, especially of long-term treatment. Nevertheless, data concerning this problem only exist from earlier years. Therefore we decided to look for the incidence of osteoporosis in patients after long-term treatment with vitamin K antagonists.

30 patients (15 female, 15 male) – age between 38 and 77 years were examined. Group A: 10 patients with a capture time between 0.5 – 5 years; Group B: 10 patients with a capture time between 6 – 11 years; Group C: 10 patients with a capture time more than 11 years. The control group consisted 30 healthy people – age between 39 – 81 (18 female, 12 male).

No correlation between appearance of osteoporosis and duration of vitamin K antagonist treatment was detected. Nevertheless the number of patients presenting osteoporosis (21 out of 30 patients; 9 female, 12 male) in comparison with the control group (5 out of 30 patients; 2 female, 3 male) was highly unexpected and astonishing.

While treating patients with vitamin K antagonists the possibility of appearing osteoporosis should be kept in view. In those circumstances the therapy should be supported by calcium and vitamin D.

General masteragreement [Fassbender et al., 2003] about the treatment of patients with osteoporosis where published by DVO in march 2003.

---

## 7. Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1.1. Gerinnungskaskade
- Abb. 1.2. Wirkmechanismus von Vitamin K-Antagonisten
- Abb. 1.3. Typische Merkmale und Verteilung der Osteoporose-Typen
- Abb. 1.4. Stadieneinteilung der Osteoporose
- Abb. 3.2. Darstellung der INR-Werte
- Abb. 3.3. Darstellung der aPTT-Werte
- Abb. 3.4. Darstellung der Fibrinogen-Werte
- Abb. 3.5. Darstellung der Kreatinin-Werte
- Abb. 3.6. Darstellung der Deoxypyridinolin-Werte
- Abb. 3.7. Darstellung der Cortisol-Werte
- Abb. 3.8. Darstellung der Testosteron-Werte
- Abb. 3.9. Darstellung der Parathormon-Werte
- Abb. 3.10. Darstellung der Östradiol-Werte
- Abb. 3.11. Darstellung der 25(OH)Vitamin D3-Werte
- Abb. 3.12. Darstellung der Thyreoidea stimulierendes Hormon-Werte
- Abb. 3.13. Darstellung der Thyroxin-Werte
- Abb. 3.14. Darstellung der Trijodthyronin-Werte
- Abb. 3.15. Darstellung der Osteoporose-Inzidenz innerhalb der Patientengruppe
-

- Abb. 3.16. Darstellung der Osteoporose-Inzidenz innerhalb der Kontrollgruppe
- Abb. 3.17. Darstellung des Verhältnisses zwischen Männern und Frauen innerhalb der Patientengruppen
- Abb. 3.18. Darstellung der Osteoporose-Inzidenz in Abhängigkeit von der Einnahmedauer von Vitamin K-Antagonisten
-

---

## 8. Abkürzungsverzeichnis

a	aktivierter Faktor
Abb.	Abbildung
aPTT	Aktivierte partielle Thromboplastinzeit
BMD	bone mass density
Ca <sup>2+</sup>	Calciumionen
CR	Kreatinin
DXA	Dual X-ray Absorptiometry
DPD	Deoxypyridinolin
DVO	Dachverband der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften
et al.	et alii / und andere
F	Faktor
Gla	γ-Carboxyglutamyl
HST	Harnstoff
INR	Internationale Normalisierte Ratio
K1	Phylloquinon
K2	Menaquinon
K3	Menadion
PIVKA	protein induced by vitamin K absence
PBM	peak bone mass

---

PTH	Parathormon
sec	Sekunden
SD	Standardabweichung
T3	Trijodthyronin
T4	Thyroxin
Tab.	Tabelle
TF 3	Thrombozytenfaktor 3
TSH	Thyreoidea stimulierendes Hormon
z.B.	zum Beispiel

---

## 9. Literaturverzeichnis

### **ADAMS J, PEPPING J**

Vitamin K in the treatment and prevention of osteoporosis and arterial calcification.

*Am J Health Syst Pharm.* 2005 Aug; 62(15):1574-81

### **AKJBA T, KURIHARA S, TACHIBANA K ET AL.**

Vitamin K (K) increased bone mass (BM) in hemo-dialysis patients (pts) with low-turnover bone disease, (LTOBD).

*J Am Soc Nephrol* 1991; 608: 42P

### **ALBAN S.**

Der Thrombosegefahr vorbeugen.

*Regensburg, 2002*

### **PRO-RISQUEZ A, HARRIS SS, SONG L, RUDICEL S, BARNEWOLT B, DAWSON-HUGHES B**

Calcium supplement and osteoporosis medication use in women and men with recent fractures

*Osteoporos Int* (2004) 15:689 – 694

### **AUDRAN M, LEGRAND E, CHAPPARD D.**

Osteoporosis in men.

*Rev Prat.* 2004 Dec 15; 54 (19):2127-31

### **BARTL R**

Osteoporose

*Thieme, Stuttgart, 2001*

### **BARTHEL HR, SCHARLA SH.**

Mehr als nur Knochenschutz-Vitamin D zur Prävention von Stürzen, Krebs, Bluthochdruck und Autoimmunerkrankungen.

*Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 440-446

### **BINKLEY N, KRUEGER D.**

Osteoporosis in men.

*WMJ* 2002; 101: 28

---

**BINKLEY NC, SUTTIE JW.**

Vitamin K nutrition and osteoporosis.

*J Nutr* 1995; 125: 1812

**BLAIN H.**

Osteoporosis in men: epidemiology, physiopathology, diagnosis, prevention and treatment.

*Rev Med Interne*. 2004 Dec; 25 Suppl 5: S 552-9

**BOHNDORF K, IMHOF H**

Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke

*Thieme, Stuttgart, 1998*

**BOSKEY AL, GADALETA S, GUNDBERG C ET AL.**

Fourier transform infrared microspectroscopic analysis of bones of osteocalcin-deficient mice provides insight into the function of osteocalcin.

*Bone* 1998; 23: 187

**BUGEL S.**

Vitamin K and bone health.

*Proc Nutr Soc* 2003; 62: 839-843

**CAROL L.**

Osteoporosis and men.

*FDA Consum* 2002; 36: 15-17

**COSMAN F.**

The prevention and Treatment of osteoporosis: a review

*Med Gen Med*.2005 May 11;7(2):73

**CRACIUN AM, WOLF J, KNAPEN MHJ, BROUNS F, VERMEER C.**

Improved bone metabolism in female elite athletes after vitamin K supplementation.

*Int Sports Med* 1998; 19: 479

**DIAMOND T, SAMBROOK P, WILLIAMSON M, FLICKER L ET AL.**

Men and osteoporosis.

*Aust Fam Physician* 2001; 30: 781

---

**DUCY P, DESBOIS C, BOYCE B ET AL.**

Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice.

*Nature* 1996; 382: 448

**DVO-LEITLINIEN**

Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und im höheren Lebensalter – Prophylaxe, Diagnose, Therapie. Osteoporose des älteren Menschen. Glukokortikoid-induzierte Osteoporose.

*Stand 05/2003*

**FABBENDER WJ, SCHEIDT-NAVE CH, PFEILSCHIFTER J.**

Die neuen Leitlinien zur Osteoporose. Empfehlungen des Dachverbandes der deutschsprachigen osteologischen Fachgesellschaften.

*Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1615-1616

**FASSBENDER WJ, USADEL KH.**

Die Osteoporose ist eine Volkskrankheit-Evidenzbasierte Leitlinien wurden verabschiedet.

*Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 915

**FIORE CD, TAMBURINO C, FOTI R, GRIMALDI D.**

Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant.

*South Med J* 1990; 83: 538

**FRANCIS RM**

Calcium, vitamin D and involutional osteoporosis.

*Curr Opin Clin Nutr care.* 2006 Jan,9(1):13-7

**HARA K, KOBAYASHI M, AKIYAMA Y**

Effect of combined treatment with vitamin K2 and 1 alpha-(OH)-vitamin D3 on bone loss in ovariectomized rats.

*Nippon Yakurigaku Zasshi* 2001; 118:231-240

**HOLICK MF, SIRIS ES, BINKLEY N, BEARD MK, KHAN A, KATZER JT, PETRUSCHKE RA, CHEN E, DE PAPP AE**

Prevalence of Vitamin D inadequacy among postmenopausal North American women receiving osteoporosis therapy.

*J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jun;90(6):3215-24. Epub 2005 Mar29

---

**ICHIKAWA T, INOUE S**

Molecular mechanisms of vitamin K action in the bone homeostasis.

*Clin Calcium*. 2005 May; 15(5):839-44

**ISHIDA Y, SOH H, OGAWA S, KAWAHARA, MURATA H.**

A one-year randomized controlled trial of hormone replacement therapy, bisphosphonate, calcitonin, vitamin D and vitamin K in women with postmenopausal osteoporosis.

*J Bone Miner Res* 2000; 15: S310 (suppl 1)

**ISMAIL A, COOPER C, FELSEMBERG D ET AL.**

Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European vertebral osteoporosis study group.

*Osteoporos Int* 1999; 9: 206-213

**KHOSLA S, KLEEREKOPER M.**

Biochemical markers of bone turnover.

4<sup>th</sup> ed (Hrsg). Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, In: Favus MJ.ed.

*Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*.

1999:128

**KUDLACEK S, SCHNEIDER B, RESCH H, FREUDENTHALER O, WILLVONSEDER R.**

Gender differences in fracture risk and one mineral density.

*Maturitas* 2000; 36: 173-180

**LAWRENCE G RAISZ**

Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts and prospects.

*The journal of Clinical Investigation*, Volume 115, Number 12, Dec 2005

**LIEBIG S, STRACKE H, NEES M, KEMKES-MATTHES B**

Osteoporose bei Patienten unter oraler Antikoagulantien-Therapie

*Dtsch Med Wochenschr* 2004; 129:2707-2710

**Luo LZ, Xu L**

Vitamin K and osteoporosis

*Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao*, 2003 Jun; 25(3):346-9

---

**MEIER C, WOITGE HW, WITTE K, LEMMER B, SEIBEL MJ.**

Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial.

*J Bone Miner Res.* 2004 Aug; 19 (8): 1221-30. Epub 2004

**MIGGIANO GA, GAGLIARDI L**

Diet, nutrition and bone health.

*Clin Ter.* 2005 Jan-Apr; 156(1-2):47-56

**OKANO T**

Vitamin D, K and bone mineral density.

*Clin Calcium.* 2005 Sep; 15(9):1489-94

**ORIMO H, SHIRAKI M, TOMITA A ET AL.**

Effects of menatretentone on the bone and calcium in osteoporosis: a double-blind placebo-controlled study.

*J Bone Miner Metab* 1998; 16: 106

**PIETSCHMANN P, KERSCHAN-SCHINDL K.**

Osteoporosis: gender-specific aspects.

*Wien Med Wochenschr.* 2004 Sep; 154 (17-18): 411-5

**PIHUSCH R.**

Die Therapie mit oralen Cumarin-Derivaten.

*Medizinische Klinik III, Hämostaseologie Klinikum Großhadern, München, 1993*

**PIRO LD, WHYTE MP, MURPHY WA, BIRGE SJ.**

Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy.

*J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 470

**PLAZA SM, ND, LAC, LAMSON DW, MS, ND**

Vitamin K2 and bone metabolism and osteoporosis

*Alternative Medicine Review, Volume 10, Number 1, 2005*

**RENZ-POLSTER H, BRAUN J**

Basislehrbuch Innere Medizin

*Urban&Fischer 2001*

---

**RICHMOND B**

DXA scanning to diagnose osteoporosis: Do you know what the result mean?  
*Clev Clin J Med* 2003;70(4) 353-60

**ROSEN HN, MAITLAND LA, SUTTIE JW ET AL.**

Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults.  
*Am J Med* 1993; 94: 62

**RYAN-HARSHMAN M, ALDOORI W**

Bone health. New role for vitaminK?  
*Can Fam Physician.* 2004 Jul; 50: 993-7

**SAKAMOTO N, NISHIIKE T, IGUCHI H, SAKAMOTO K.**

The effect of diet on blood vitamin k status and urinary mineral excretion assessed by a food questionnaire.  
*Nutr Health* 1999; 13: 1

**SATO Y, HONDA Y, KUNO H, OIZUMI K.**

Menatetrentone ameliorates osteopenia in disuse-affected limbs of vitamin D- and K-deficient stroke patients.  
*Bone* 1998;23: 291

**SCHILD HH, HELLER M**

Osteoporose  
*Thieme, Stuttgart, 1992*

**SCHNEIDER P, SCHÜTZE N, JAKOB F.**

Genetik der Osteoporose.  
*Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 2216

**SCHÜTZE N, EBERT R, PAUNESCU K, JAKOB F.**

Genetik der Osteoporose.  
*Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 1609-1614

**SHIRAKI M, SHIRAKI Y, AOKI C, MIURA M.**

Vitamin K2 (Menatetrenone) effectively prevents fractures and sustains lumbar bone mineral density in osteoporosis.  
*J Bone Miner Res* 2000; 15: 515

---

**STAUD R**

Vitamin D: more than just affecting calcium and bone.

*Curr Rheumatol Rep.* 2005 Oct;7(5):356-64

**STOCK H, SCHNEIDER A, STRAUSS E.**

Osteoporosis: a disease in men.

*Clin Orthop Relat Res.* 2004 Aug; (425): 143-51

**SUGIYAMA T, KAWAI S.**

Carboxylation of osteocalcin may be related to bone quality: a possible mechanism of bone fracture prevention by vitamin K.

*J Bone Miner Metab.* 2001; 19(3): 146-9

**USHIROYAMA T, IKEDA A, UEKI M**

Effect of continuous combined therapy with vitamin K(2) and vitamin D(3) on bone mineral density and coagulofibrinolysis function in postmenopausal women.

*Maturitas* 2002; 41:211-221

**VERMEER C, KNAPEN MHJ, SCHURGERS LJ**

Vitamin K and metabolic bone disease

*J Clin Pathol* 1998;51:424-426

**VIETH R.**

The role of vitamin D in the prevention of osteoporosis.

*Ann Med.* 2005; 37(4):276-7

**WEBER P.**

Vitamin K and bone health.

*Nutrition* 2001; 17: 880

**WÜSTER C ET AL.**

Osteodensitometrie: Möglichkeiten und Tücken.

*Geriatric Journal* 2000;9 111-115

**YAMAGUCHI M, TAGUCHI H, GAO YH ET AL.**

Effect of vitamin K2 (menaquinone-7) in fermented soybean (natto) on bone loss in ovariectomized rats.

*J Bone Miner Metab* 1999; 17: 23-29

---

**YONEMURA K, KIMURA M, MIYAJI T, HISHIDA A.**

Short-term effect of vitamin K administration on prednisolone-induced bone loss of bone mineral density in patients with chronic glomerulonephritis.

*Calcif Tissue Int* 2000; 66: 123

**ZITTERMANN A**

Effects of vitamin K on calcium and bone metabolism.

*Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2001 Nov; 4(6): 483-7

---

## 10. Anhang

### 10.1. Aufklärungsbogen

#### Neigung zu Osteoporose bei der Behandlung mit oralen Antikoagulantien.

---

Sehr geehrter Patient!

Es besteht die Annahme, dass für Patienten, die orale Antikoagulantien (Marcumar® oder Coumadin®) einnehmen, ein erhöhtes Osteoporose-Risiko besteht. Um diese Annahme zu überprüfen und weitere Kenntnisse zu erlangen, möchten wir Sie um Ihre Mithilfe bitten und folgende Untersuchungen durchführen lassen:

1. **Blutuntersuchung**  
→ Dazu werden ca. 30 ml Blut abgenommen.
2. **Urinuntersuchung**  
→ Es wird eine Urinprobe benötigt, aus der ein Parameter bestimmt wird, der Auskunft über den Kollagenumsatz gibt. Anhand des Kollagenumsatzes können Aussagen über eventuelle Knochenerkrankungen gemacht werden.
3. **Knochendichtemessung**  
→ Bestimmung der Knochenmasse an der Brust- und Lendenwirbelsäule und am Oberschenkelknochen. Die gängigen Methoden beruhen auf dem Prinzip der Photonenabsorption. Die hierbei entstehende Strahlendosis ist sehr gering.
4. **Röntgen**  
→ Es werden die Brust- und Lendenwirbelsäule geröntgt. Die hierbei entstehende Strahlendosis ist ebenfalls sehr gering.

Durch meine Unterschrift bestätige ich, über die Vorgehensweise und die Risiken aufgeklärt worden zu sein. Ich erkläre mich einverstanden, die Untersuchungen durchführen zu lassen.

Gießen, den \_\_\_\_ . \_\_\_\_ . 20 \_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
(Unterschrift)

Vielen Dank Für Ihre Mitarbeit!

S. Schäfer

Prof. Dr. B. Kemkes-Matthes



### **10.3. Danksagung**

Zunächst möchte ich mich bei allen, die mich während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und ertragen haben, danken.

Ein ganz besonderer Dank gilt Frau Prof. Dr. med. B. Kemkes-Matthes für die Bereitstellung des Themas dieser Dissertation sowie die hervorragende Betreuung und umfassende Beratung. Sie hatte zu jeder Zeit ein offenes Ohr für alle Fragen.

Mein Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. H. Stracke für seine wertvollen Anregungen und seine Unterstützung.

Bedanken möchte ich mich bei allen Mitarbeitern des Gerinnungslabors. Insbesondere bei Frau Nees, die mir in jeder Phase der Arbeit mit Rat und Tat zur Seite stand und mit großem Einsatz zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Pabst vom Zentrum für medizinische Informatik für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung dieser Arbeit.

Von Herzen danke ich meinem lieben Mann Alexander für sein Verständnis und seine tatkräftige Unterstützung.

---

## **LEBENS LAUF**

### **Persönliche Daten**

Name: Stephanie Liebig (geb. Schäfer)  
Geburtsdatum: 13.07.1977  
Geburtsort: Berlin / Deutschland  
Eltern: Christina Schäfer (geb. Köllner)  
Michael Schäfer  
Familienstand: verheiratet  
Staatsangehörigkeit: deutsch

### **Schulbildung**

1983- 1989 Grundsule am Birkenhain / Berlin  
1989- 1996 Lily-Braun-Oberschule  
Juni 1996 Erwerb der Allgemeinen Hochschulreife

### **Hochschulstudium**

April 1999 Beginn des Studiums der Humanmedizin an  
der Justus-Liebig-Universität Giessen  
April 2001 Ärztliche Vorprüfung  
April 2002 1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

---

Februar 2003	Vorstellung der Teilergebnisse der Promotion im Rahmen der Tagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung (GTH) 2003
April 2003	Präsentation der Teilergebnisse der Promotion auf dem 109. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin (DGIM) 2003
Oktober 2003	Vorstellung der Teilergebnisse der Promotion im Rahmen der Tagung der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) 2003
April 2004	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
April 2004	Beginn des praktischen Jahres
Dezember 2004	Publikation der Promotionsergebnisse in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) 2004
April 2005	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 2005	Assistenzärztin in der Frauenklinik im Klinikum Wetzlar

---

**édition scientifique**  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFENBERGRING 15  
D - 3 5 3 9 6 G I E S S E N

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN 3-8359-5096-7



9 783835 950962