

***Untersuchung***  
***zur Rolle des Serum-Östradiolspiegels***  
***bei der Osteoporose des Mannes***

**Inaugural-Dissertation**  
**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
**des Fachbereichs Humanmedizin**  
**der Justus-Liebig-Universität Giessen**

**vorgelegt von Florian Hanno Girg**  
**aus Braunfels**

**Giessen 2006**

***Untersuchung***  
***zur Rolle des Serum-Östradiolspiegels***  
***bei der Osteoporose des Mannes***

**Inaugural-Dissertation**  
**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin**  
**des Fachbereichs Humanmedizin**  
**der Justus-Liebig-Universität Giessen**

**vorgelegt von Florian Hanno Girg**  
**aus Braunfels**

**Giessen 2006**

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin  
Medizinische Klinik III und Poliklinik  
Leiter Prof. Dr. med. R. G. Bretzel  
des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Giessen

Gutachter: Prof. Dr. med. Stracke  
Gutachter: Prof. Dr. med. Schuppe

Datum der Disputation: 01.10.2007

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>5</b>
<b>1.1. PHYSIOLOGIE DES SKELETTSYSTEMS</b>	<b>5</b>
1.1.1. Grundprinzipien	5
1.1.2. Knochenzellen	6
1.1.3. Organische Bestandteile des Knochens	6
1.1.4. Anorganische Bestandteile des Knochens	7
1.1.5. Aufbauprinzip des Knochens	7
1.1.6. Bildung der maximalen Knochenmasse	8
1.1.7. Knochenumbau	10
<b>1.2. REGULATION DES KNOCHENSTOFFWECHSELS</b>	<b>12</b>
1.2.1. Calciumhomöostase	12
1.2.2. Parathormon	12
1.2.3. Calcitonin	14
1.2.4. Vitamin-D Hormon	14
1.2.5. Steroidhormone	15
1.2.5.1. Sexualsteroidhormone Testosteron und Östrogene	17
1.2.5.2. Nebennierensteroidhormone	19
<b>1.3. OSTEOPOROSE</b>	<b>20</b>
1.3.1. Definition der Osteoporose	20
1.3.2. Historischer Überblick Osteoporose	20
1.3.3. Epidemiologie und sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose	21
1.3.4. Einteilung der Osteoporose	22
1.3.4.1. Primäre und sekundäre Osteoporosen	23
1.3.4.2. Weitere Klassifikationen	25
<b>1.4. DIAGNOSE DER OSTEOPOROSE</b>	<b>26</b>
1.4.1. Anamnese und Körperliche Untersuchung	26
1.4.2. Konventionelle Radiologie	27
1.4.3. Osteodensitometrie	28
1.4.3.1. Single Photon Absorptiometry (SPA)	28

1.4.3.2. Dual-Photon Absorptiometry (DPA)	29
1.4.3.3. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)	29
1.4.3.4. Quantitative Computertomographie (QCT)	30
1.4.3.5. Quantitativer Ultraschall (QUS)	31
1.4.4. Klinische Chemie und laborchemische Marker des Knochenstoffwechsels	31
1.4.4.1. Alkalische Phosphatasen (AP) und knochenspezifische Isoform (BAP)	33
1.4.4.2. Osteocalcin (OC)	33
1.4.4.3. Typ I Kollagen Propeptide	34
1.4.4.4. Hydroxyprolin	34
1.4.4.5. Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD)	35
1.4.4.6. Telopeptide	35
<b>2. FRAGESTELLUNG</b>	<b>36</b>
<hr/>	
<b>3. PATIENTEN UND METHODEN</b>	<b>37</b>
<hr/>	
<b>3.1. PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGEN</b>	<b>37</b>
<b>3.2. GRUPPENEINTEILUNG</b>	<b>38</b>
<b>3.3. RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG</b>	<b>38</b>
<b>3.4. KNOCHENDICHTEMESSUNG DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)</b>	<b>39</b>
<b>3.5. LABORDIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGSPARAMETER</b>	<b>39</b>
3.5.1. Östradiol	40
3.5.2. Testosteron	41
<b>3.6. STATISTISCHE AUSWERTUNG</b>	<b>42</b>
<b>4. ERGEBNISSE</b>	<b>43</b>
<hr/>	
<b>4.1. DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER DATEN</b>	<b>44</b>
4.1.1. Altersverteilung aller Patienten	44
4.1.2 Darstellung der Knochendichte anhand des T-Wertes	46

<b>4.2. ÖSTRADIOL UND KNOCHENDICHTE</b>	<b>47</b>
4.2.1. Gruppenvergleich LWS	47
4.2.2. Gruppenvergleich Schenkelhals	48
4.2.3. Direkte Korrelation Östradiol und Knochendichte LWS	49
4.2.4. Direkte Korrelation Östrogen und Knochendichte Schenkelhals	50
<b>4.3. TESTOSTERON UND KNOCHENDICHTE</b>	<b>51</b>
4.3.1. Gruppenvergleich LWS	51
4.3.2. Gruppenvergleich Schenkelhals	52
4.3.3. Direkte Korrelation Testosteron und Knochendichte LWS	53
4.3.4. Direkte Korrelation Testosteron und Knochendichte Schenkelhals	54
<b>4.4. DIREKTE KORRELATION SEXUALSTEROIDE UND PATIENTENALTER</b>	<b>54</b>
<b>4.5. DIREKTE KORRELATION TESTOSTERON UND ÖSTRADIOL</b>	<b>54</b>
<b>5. DISKUSSION</b>	<b>55</b>
<hr/>	
<b>5.1. EINLEITUNG</b>	<b>55</b>
<b>5.2. DISKUSSION DER METHODEN</b>	<b>56</b>
<b>5.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE</b>	<b>57</b>
5.3.1. Patienten	57
5.3.2. Östradiol und Knochendichte	59
5.3.3. Testosteron und Knochendichte	60
<b>5.4. KRITISCHE STELLUNGNAHME UND LIMITATIONEN</b>	<b>61</b>
<b>5.5. AUSBLICK UND THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN</b>	<b>62</b>
<b>6. ZUSAMMENFASSUNGEN</b>	<b>65</b>
<hr/>	
<b>6.1. ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>65</b>
<b>6.2. SUMMARY</b>	<b>68</b>

<b>7. LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>70</b>
<b>8. ANHANG</b>	<b>80</b>
8.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	80
8.2. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN	82
8.3. MESSPROTOKOLLE DEXA	83
8.4. PATIENTENFRAGEBOGEN DGOT/OGO	85
8.5. ERKLÄRUNG	87
8.6. DANKSAGUNG	88
8.7. LEBENSLAUF	89

## **1. EINLEITUNG**

Die Osteoporose ist als bedeutende Erkrankung in den letzten Jahren zusehends in das Interesse sowohl der behandelnden Ärzte als auch der Öffentlichkeit gelangt. Die hohe Prävalenz und die in Folge entstehenden volkswirtschaftlichen Kosten haben dazu geführt, dass die Osteoporose mittlerweile als eine der wichtigsten „Volkskrankheiten“ betrachtet wird. Diese Sichtweise wird auch von der WHO betont, welche die Osteoporose in die Liste der bedeutendsten Erkrankungen der Menschheit aufgenommen hat (WHO 1994). Aufgrund dieser Betrachtungen wird der große Forschungsaufwand verständlich, der in der heutigen Zeit der Osteoporose gewidmet wird.

Trotz der beträchtlichen Zahl an Untersuchungen zur Prävalenz und Pathophysiologie der Osteoporose sind die zugrunde liegenden Ursachen des Krankheitsbildes zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausreichend erforscht. Der größte Anteil der Osteoporosefälle wird auf endokrinologische Faktoren zurückgeführt, die eine Schlüsselrolle im Knochenstoffwechsel spielen. Im Mittelpunkt der Betrachtung stand in der Vergangenheit meist die postmenopausale Osteoporose der Frau. Bislang herrschte die Meinung vor, dass Östrogene die Regulationshormone des Knochenstoffwechsels der Frau seien, während Testosteron im Wesentlichen den Knochenumsatz des Mannes kontrolliert. Neuere Erkenntnisse lassen jedoch auch den Schluss zu, dass die Östrogene und ihre Rezeptoren wichtige Einflussgrößen auch im Knochenstoffwechsel des Mannes sind (Smith 1994, Morishima 1995).

Der Anstoß zur dieser Untersuchung wurde durch die klinische Beobachtung gegeben, dass sich auch bei männlichen Patienten mit Osteoporose deutlich häufiger ein Mangel an 17 $\beta$ -Östradiol als an Testosteron fand. Mit der vorliegenden Arbeit sollten die Zusammenhänge der Sexualhormone Testosteron und Östrogen auf den Knochenstoffwechsel objektiviert werden.

### **1.1. PHYSIOLOGIE DES SKELETTSYSTEMS**

#### **1.1.1. GRUNDPRINZIPIEN**

Das Skelettsystem des Menschen erfüllt elementare Aufgaben für die Integrität des gesamten Organismus. Es gibt dem Körper seine äußere Gestalt und ermöglicht als Träger von Muskelsystem und Gelenken die Bewegung. Es schützt und beherbergt innere Organe und dient als Reservoir und Regulationsstätte des Mineralstoffhaushaltes.

Das zugrunde liegende Knochengewebe kann auf zwei unterschiedliche Arten gebildet werden, man unterscheidet desmale und chondrale Ossifikation. Desmale Ossifikation (gr. desmos - Band) zeichnet sich dadurch aus, dass Knochengewebe direkt aus Bindegewebe oder Mesenchym gebildet wird. Diese Art der Ossifikation findet sich beispielsweise bei der Entstehung der Belegknochen des Schädels. Bei der enchondralen Ossifikation wird Knochengewebe um ein vorgeformtes Knorpelgerüst gebildet. Bestehende Knorpelanteile werden hierbei durch Knochen ersetzt, was auch zu der Bezeichnung Ersatzknochen geführt hat. Ein Beispiel für die chondrale Ossifikation bieten die langen Röhrenknochen des Skeletts (Delling 1992, Rahn 1994).

### **1.1.2. KNOCHENZELLEN**

An den Oberflächen des Knochens und in seinem Inneren finden sich verschiedene Zelltypen. Osteoblasten sind verantwortlich für die Synthese und Sekretion der organischen Matrix und modulieren die Mineralisation der Grundsubstanz. Im Verlauf der Mineralisation werden einige Osteoblasten von Knochengewebe umgeben („eingemauert“) und werden so zu Osteozyten (Kanis 1994). Diese ortsständigen Zellen sind für den Unterhaltungsstoffwechsel des Knochens verantwortlich. Weiterhin scheinen sie über die Funktion eines „Mechanosensors“ zu verfügen. Sie können auf Druck, Scher- und Zugkräfte reagieren und den Knochenumbau beeinflussen (Frost 1992, Ziegler 1995). Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen die der Zelllinie der Makrophagen und Monozyten entstammen.

Ihre Aufgabe am Knochen besteht in dem Abbau von calcifiziertem Knochengewebe, um es für eine Erneuerung vorzubereiten. Osteoklasten sezernieren, nachdem die Knochenoberfläche durch von Osteoblasten ausgeschiedene Kollagenase vorbereitet worden ist, saure Hydrolasen und Proteasen und sind dadurch in der Lage, Knochengewebe aufzulösen. Die so gebildeten Resorptionsdefekte werden als Howship'sche Lakunen bezeichnet.

### **1.1.3. ORGANISCHE BESTANDTEILE DES KNOCHENS**

Analysiert man die Bestandteile des Knochens, so besteht er aus der organischen Matrix (etwa 30% der Knochensubstanz), den mineralischen Anteilen (hauptsächlich Hydroxyapatit) und den Knochenzellen. Die organische Matrix besteht zu etwa 90% aus Kollagenfasern, von denen verschiedene Subtypen unterschieden werden. Beim adulten Skelett findet man

hauptsächlich Typ I Kollagen, welches sich aus zwei  $\alpha 1$  und einer  $\alpha 2$  Kette zusammensetzt. Die Generierung von Kollagen erfolgt in mehreren Schritten. Zunächst wird Protokollagen als Translationsprodukt von Genen, die auf Chromosom 7 und 17 lokalisiert sind, im Osteoblasten synthetisiert. Anschließend erfolgt eine Vielzahl an Modifikationen, besonders die Hydroxylierung von Prolin und Lysin. Nach räumlicher Anordnung der Alpha-Ketten zu einer Dreifach-Helix erfolgt die Sekretion aus der Zelle als Prokollagen. Nach Abspaltung der C- und N-terminalen Propeptide werden aus den entstandenen Tropokollagen-Molekülen durch Glycosilierung und Quervernetzung (cross-links) stabile Kollagenfibrillen (Löffler 1998). Die während dieses Aufbauprozesses entstehenden Zwischenprodukte wie Hydroxyprolin und cross-links können im Serum und im Urin bestimmt werden und erlauben Rückschlüsse auf die Aktivität der Stoffwechselprozesse im Knochen (Delmas 1991). In den Verbleibenden 10% der organischen Kollagenmatrix finden sich noch weitere Proteine wie Proteoglykane, Glykoproteine, Osteonektin, Osteopontin und Osteocalcin. Das von Osteoblasten synthetisierte Osteocalcin kann im Serum bestimmt werden und ermöglicht somit auch Rückschlüsse auf die Aktivität des Knochenumbaus (Stracke 1985).

#### **1.1.4. ANORGANISCHE BESTANDTEILE DES KNOCHENS**

Unter den anorganischen Bestandteilen, die etwa 70% der Knochensubstanz ausmachen, finden sich etwa 50% Phosphor, 35% Calcium, 7% Carbonat und weiterhin geringe Anteile von Natrium, Nitrat, Fluor, Magnesium und Spurenelementen (Schiebler 1991). Der Hauptbestandteil der mineralischen Phase des Knochens ist das Hydroxyapatit (Calciumphosphat), eine längliche, der Struktur des Kollagens folgende Anlagerung von hexagonalen Kristallen. Technisch lässt sich die Funktion des Hydroxyapatits mit der des Zementes in einem Stahlbeton vergleichen, wobei die Kollagenfibrillen der Stahlarmierung entsprechen (Ziegler 1995).

#### **1.1.5. AUFBAUPRINZIP DES KNOCHENS**

Beim adulten Skelett finden sich zwei Arten von Knochengewebe, der kortikale (auch als kompakter Knochen bzw. Kompakta bezeichnet) und der spongiöse Knochen. Die Spongiosa bildet hierbei das Innere des Knochens und besteht aus einem netzartig angeordneten, dreidimensionalen Verband von Knochenbälkchen. Die Verlaufsrichtung dieser Knochenbälkchen ist dabei den auf den Knochen einwirkenden Kräften angepasst. Diese

„Trägerkonstruktion“ ermöglicht eine hohe Festigkeit bei geringem Gewicht. Der spongiöse Knochen macht etwa 80% des Knochenvolumens, aber nur 20% der Knochenmasse aus (Kanis 1994). In den Hohlräumen der Spongiosa finden sich die Zellen des Knochenmarks. Nach außen wird das spongiöse Knochengewebe von der Kompakta umschlossen. Diese setzt sich aus einem Verbund von Osteonen (auch Haver'sches System) zusammen. Ein Osteon besteht aus mehreren, um ein zentral liegendes Blutgefäßpaar angeordneten Osteocytenringen, die durch feine Kanäle miteinander verbunden sind. Die Osteone sind in Längsrichtung zum Knochen angeordnet, der Verbund der Osteone wird nach außen von Primärlamellen und schließlich dem Periost umgeben (Rahn 1994, Schiebler 1991, Abbildung 1).

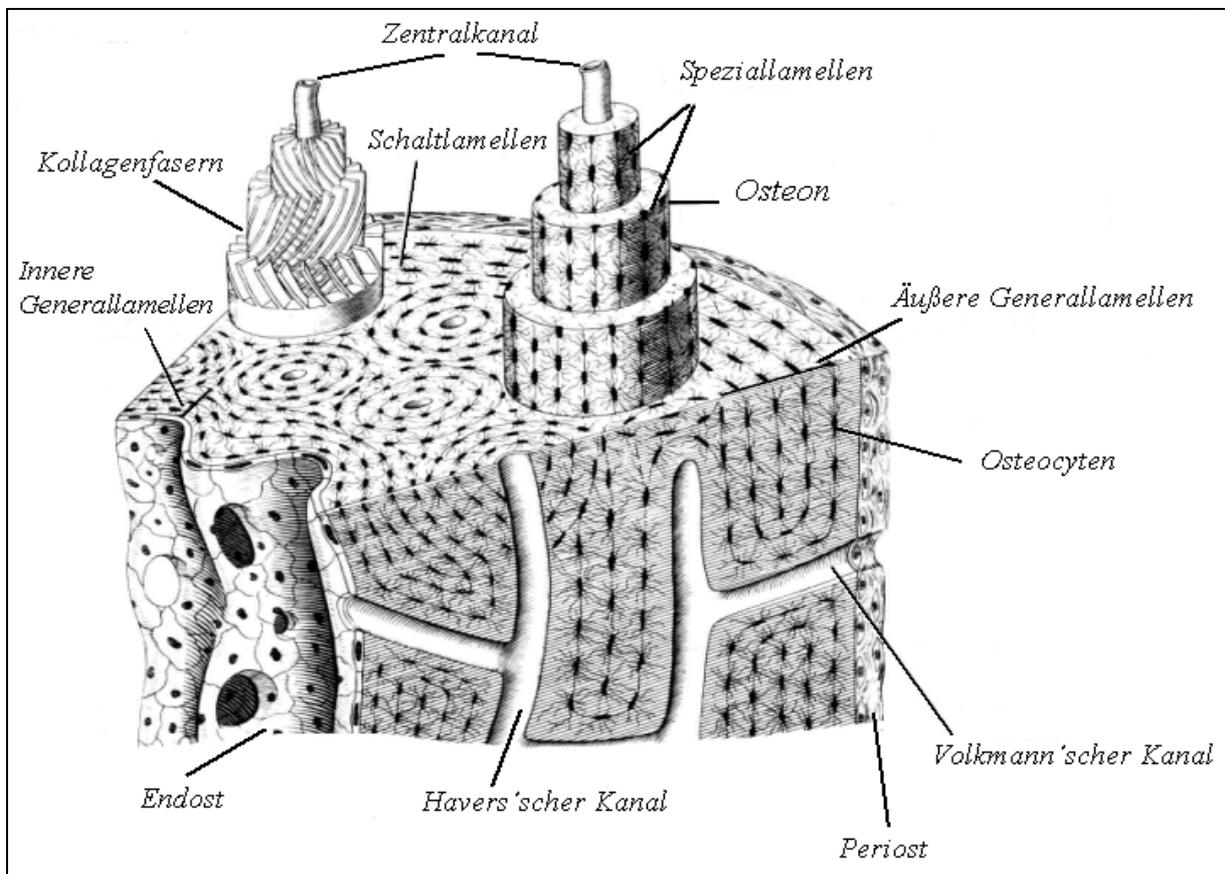


Abbildung 1: Aufbau eines Röhrenknochens (modifiziert nach Schiebler)

### 1.1.6. BILDUNG DER MAXIMALEN KNOCHENMASSE

Die Entwicklung des Skeletts und dessen Wachstum sind Prozesse, die sich über einen Zeitraum von vielen Jahren erstrecken. Es werden hierbei Phasen mit schneller Entwicklung,

wie in den ersten Lebensjahren und während des Wachstumsschubs in der Pubertät, von Abschnitten mit geringerer Dynamik, wie beispielsweise nach der Pubertät bis zum 35. Lebensjahr, unterschieden. Beträgt der Gesamtgehalt des Körpers an Calcium beim Neugeborenen noch etwa 25 g, erreicht er beim adulten Skelett 1000 bis 1300 g. Etwa um das 30. Lebensjahr ist die maximale Knochenmasse (peak bone mass, peak adult bone mass) erreicht (Recker 1992). Männer erlangen, je nach Messort, eine um 10% bis 50% höhere Spitzenknochenmasse als Frauen.

Die Höhe der erreichbaren maximalen Knochenmasse ist von vielen Faktoren abhängig. Körpergewicht und genetische Einflüsse spielen hierbei eine bedeutende Rolle (Soroko 1994, McGuigan 2002). Morrison et al. wiesen in einer Untersuchung (1994) die Abhängigkeit der Knochendichte von verschiedenen Vitamin-D-Rezeptor-Allelen nach. Zwischen verschiedenen Rassen bestehen ebenso Unterschiede in der alters- und gewichtskorrigierten, maximal erreichbaren Knochenmasse. Farbige verfügen beispielsweise über eine höhere Knochendichte als die kaukasische Rasse (Melton 1991, Ettinger 1997). Angehörige der asiatischen Rasse scheinen eine niedrigere Spitzenknochenmasse zu erlangen (Bachrach 1999).

Das wachsende Skelett benötigt ein ausreichendes Angebot an Energie, Calcium und Vitamin-D. Eine Mangelernährung und besonders ein Calciummangel erniedrigen die erreichbare Knochenmasse (Stracke 1993). Weitere Einflussfaktoren sind eine verspätet einsetzende Pubertät und ein primärer oder sekundärer Hypogonadismus (Turner- und Klinefelter-Syndrom), der ebenfalls mit verminderter Knochenmasse einhergeht (Kanis 1994). Körperliche Aktivität hingegen fördert die Bildung einer hohen Knochenmasse (Recker 1992, McGuigan 2002).

Nach dem Erreichen der Spitzenknochenmasse schließt sich nun eine Plateauphase bis etwa zum vierzigsten Lebensjahr an, in welcher die Knochenmenge nur geringen Schwankungen unterliegt. Ab der fünften Lebensdekade findet sich eine Abnahme der Knochendichte, die bei Männern eher langsam und kontinuierlich verläuft, bei Frauen (Abbildung 2) jedoch eine schnellere Abnahme in der Zeit nach Beginn der Menopause aufweist (Ringe 1995).

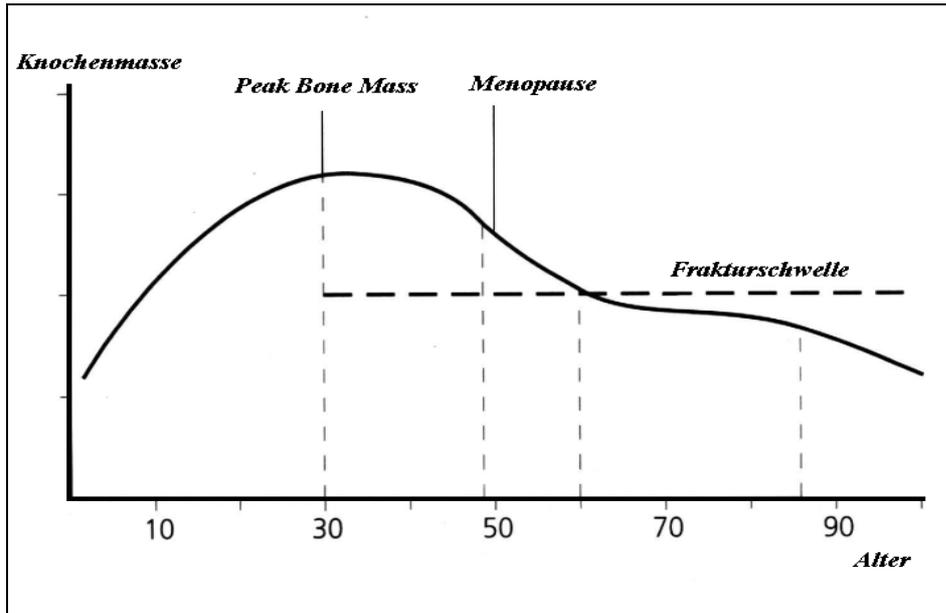


Abbildung 2: Peak bone mass (modifiziert nach Ringe)

Die Höhe des Knochenverlustes unterscheidet sich nach Geschlecht, Alter und Knochenart. Männer verlieren etwa fünf Prozent pro Lebensjahrzehnt. Bei Frauen vor der Menopause entspricht die Abnahme der Knochendichte etwa dem Verlauf des Knochendichteverlustes der Männer. Nach Eintritt der Menopause beschleunigt sich der Verlust für einige Jahre und kann drei bis fünf Prozent pro Jahr erreichen (Kanis 1994). Dieser Mechanismus, eine höhere Lebenserwartung und die insgesamt niedrigere Spitzenknochenmasse erklären, warum Frauen häufiger von Osteoporose und Frakturen betroffen sind. Die gemessene Knochendichte und das Lebensalter sind die derzeit besten Vorhersageparameter für das Entstehen von osteoporotischen Frakturen (Hui 1988).

Die Ursachen des Knochenabbaues sind noch nicht ausreichend erforscht. Als Gründe werden „physiologische“ Alterungsprozesse („Altersinvolution“), eine verringerte körperliche Aktivität (mit damit einhergehend geringerer Muskelmasse) und bei postmenopausalen Frauen der Verlust der osteoprotektiven Östrogene diskutiert. Auch ein Calcium- und Vitamin-D-Mangel werden in diesem Zusammenhang genannt.

### 1.1.7. KNOCHENUMBAU

Nach Abschluss des Längenwachstums unterliegt das Skelettsystem lebenslang einem dynamischen Umbauprozess. Knochensubstanz wird kontinuierlich resorbiert und erneut aufgebaut. So wird dem Knochen eine Anpassungsmöglichkeit an geänderte Belastungen

ermöglicht. Auch Reparaturen, beispielsweise nach Frakturen, können so durchgeführt werden. Der überwiegende Teil des Knochenumbaus („bone remodelling“) findet an den Oberflächen der Spongiosa und den endostalen Anteilen der Kompakta statt. Da die spongiösen Anteile des Knochens, trotz der insgesamt höheren Masse der Kompakta, über die wesentlich größere Oberfläche verfügen, betrifft der Großteil der Umbauaktivität die Spongiosa. Aus diesem Grund wird der trabekuläre Knochen auch früher von Störungen des Gleichgewichts von Knochenabbau und Erneuerung betroffen, wie beispielsweise bei der Osteoporose (Kanis 1994). Die eigentliche Arbeitseinheit für den Knochenumbau ist das Zusammenspiel von Osteoblasten und Osteoklasten.

Hierbei kommt es nach Sekretion von Kollagenase durch Osteoblasten zu einer Aktivierung von mehreren Osteoklasten, die anschließend in der Phase der Resorption mittels Abgabe von sauren Valenzen und Proteasen Knochensubstanz auflösen. Die an diesen Stellen entstehenden Aussparungen von 40 bis 60 µm werden von mononukleären Zellen (Umschlagzellen) geglättet. In der so genannten Kopplungsphase werden Osteoblasten zur Migration in die entstandene Lakune gelockt und beginnen mit der Sekretion von Knochengrundsubstanz. Nach der Mineralisation dieses Osteoids ist der Umbau abgeschlossen. Der neu entstandene Knochen wird als Knochenstruktureinheit (bone structural unit) bezeichnet (Eriksen 1986). Die an diesen Stoffwechselfunktionen beteiligten Zellen stehen durch eine Vielzahl von Transmittersubstanzen, wie beispielsweise ORDF (osteoblast derived resorption factor), PAI (Plasminogen-Aktivator-Inhibitor) und TGFβ (transforming growth factor) in Verbindung. Diese Arbeitseinheit von Osteoblasten und Osteoklasten benötigt für ihre kontinuierliche Aktivität keine übergeordneten Regelmechanismen, dennoch kann ihr Zusammenspiel durch endokrine Faktoren wie Hormone (z.B. Östrogene, Wachstumshormone) moduliert werden (Ziegler 1995). Verschiebt sich das Verhältnis zugunsten des Knochenabbaues, werden entstandene Defekte nicht vollständig wieder mit neuer Knochensubstanz aufgefüllt. Tritt dieser Effekt generalisiert auf, führt dies zur Entstehung einer Osteoporose.

## **1.2. REGULATION DES KNOCHENSTOFFWECHSELS**

### **1.2.1. CALCIUMHOMÖOSTASE**

Im menschlichen Organismus spielt Calcium unter anderem bei der Aufrechterhaltung der Funktionen des Nerven- und Muskelgewebes, für den Ablauf der Blutgerinnung und als Botenstoff eine entscheidende Rolle. Der Calciumspiegel im Serum muss daher in engen Grenzen konstant gehalten werden. Calcium liegt im Plasma zu etwa 50% als biologisch aktives, freies Ion ( $\text{Ca}^{2+}$ , Normwert 1,1 bis 1,3 mmol/l) vor. Zu ca. 15% ist es an Proteine (hauptsächlich Albumin) gebunden, der Rest von etwa 35% liegt komplexgebunden vor (Hierholzer 1997).

Calcium wird über den Darm aufgenommen, bei einer täglichen Zufuhr von etwa 1000 mg (25 mmol) werden ca. 400 mg (10 mmol) aufgenommen. Durch Sekretion in das Darmlumen gehen ungefähr 200 mg (5 mmol) verloren, die Nettoaufnahme beträgt demnach ca. 200 mg (5 mmol). Da über die Nieren etwa 200 mg (5 mmol) täglich ausgeschieden werden, ist die Netto-Calciumbilanz beim gesunden Erwachsenen normalerweise ausgeglichen (Kanis 1994). Da beim Menschen mehr als 99% des Gesamtkörpercalciums im Knochen gespeichert sind, wird dieses Reservoir in Zeiten einer unzureichenden Calciumaufnahme zur Aufrechterhaltung des Serumcalciumspiegels genutzt (Dambacher 1982). An der Regulation des Calciumspiegels sind mehrere Hormonsysteme beteiligt, die kurzfristige Anpassung wird vor allem über das Parathormon erreicht, während die biologisch aktiven Metaboliten des Vitamin-D eher die längerfristige Regulation gewährleisten (Blind 2001). Die Niere erfüllt eine zentrale Funktion in der Kontrolle des Calciumhaushaltes, da die tubuläre Rückresorption des Calciums hormonabhängig reguliert werden kann.

### **1.2.2. PARATHORMON**

Parathormon ist ein aus 84 Aminosäuren bestehendes Peptidhormon, welches über die Vorstufen Präproparathormon und Präparathormon in den Nebenschilddrüsen gebildet wird. Sekretion und Produktion von Parathormon unterliegen einem hormonellen Regelkreis. Bei einem erniedrigten Serumcalciumspiegel, der von spezifischen Rezeptoren an der Oberfläche der Nebenschilddrüse gemessen wird, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung und Produktion (Brown 1995). Ein hoher Serumcalciumspiegel hemmt die Sekretion von Parathormon. An den Nieren stimuliert Parathormon die Bildung von 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D und dadurch die vermehrte Aufnahme von Calcium über die Darmschleimhaut.

Auf direktem Wege steigert es in den distalen Tubuli der Nieren die Calciumreabsorption und fördert konsekutiv die Ausscheidung von Phosphat. Am Knochen selbst wirkt Parathormon stimulierend auf die Osteoklasten, diese bewirken durch Freisetzung von knochenengebundenem Calcium eine Erhöhung des Serumcalciumspiegels. Osteoblasten werden durch höhere Dosen von Parathormon gehemmt, auch ihre Sekretion an Botenstoffen, die eine Hemmung der Osteoklastenaktivität bedingen, nimmt ab.

Paradoxaerweise können niedrige und intermittierend gegebene Dosen von Parathormon osteoanabole Wirkungen auf den trabekulären Knochen haben (Hesch 1989). Die hierfür zugrunde liegenden Mechanismen sind noch nicht abschließend geklärt.

Aus den physiologischen Wirkungen des Parathormons lassen sich die Folgen und Symptome einer Störung des Hormonsystems ableiten. Bei der seltenen primären Unterfunktion der Nebenschilddrüsen liegen meist Missbildungssyndrome (z.B. Di-George-Syndrom) oder Autoimmunerkrankungen (Polyglanduläres Autoimmunsyndrom) vor.

Sekundär entwickelt sich ein Hypoparathyreoidismus, häufig nach operativen Eingriffen an der Schilddrüse. Weiterhin wird ein Pseudohypoparathyreoidismus beschrieben, hierbei liegt eine Endorganresistenz durch einen Rezeptordefekt vor, die Parathormonspiegel sind bei erniedrigten oder normalen Serumcalciumspiegeln erhöht.

Das klinische Leitsymptom des Hypoparathyreoidismus ist die Tetanie, die mit Muskelspasmen und Parästhesien imponiert.

Der Hyperparathyreoidismus wird eingeteilt in eine primäre, sekundäre und tertiäre Form. Der primäre Hyperparathyreoidismus ist die dritthäufigste endokrinologische Erkrankung. Die Nebenschilddrüsen sind hierbei vergrößert und agieren autonom. Meist findet sich ein Adenom eines Epithelkörperchens, die Ursache hierfür ist bisher nicht bekannt. Seltener ist das Auftreten im Rahmen einer multiplen endokrinen Neoplasie (MEN-Syndrome) oder eines Nebenschilddrüsenkarzinoms. Klinisch manifestiert sich die Erkrankung durch das Auftreten einer Hypercalcämie mit Bildung von Nierensteinen, Knochenentkalkung (Osteodystrophia fibrosa generalisata), intestinalen Symptomen (wie Übelkeit, Erbrechen Obstipation) und Abgeschlagenheit (Bilezikian 1999).

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entsteht, wenn die Sekretion von Parathormon durch Rückkopplung innerhalb des Regelkreises gesteigert ist. Auslösend wirken ein niedriger Serumcalciumspiegel, eine Hyperphosphatämie oder ein niedriger Spiegel an 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D. Die häufigsten klinischen Auslöser sind Niereninsuffizienz, renale

Calciumverluste, Calciummangel durch Aufnahmestörungen oder ein vermindertes Angebot, UV-Mangel und Hepatopathien. Die klinischen Symptome sind je nach der Ursache des Hyperparathyreoidismus vielfältig und beinhalten unter anderem Knochenentkalkung und Deformitäten, extraossäre Verkalkungen und Muskelschwäche.

Der tertiäre Hyperparathyreoidismus beruht auf einer länger bestehenden sekundären Form, bei der sich die durch permanente Stimulation hypertrophierten Nebenschilddrüsen der übergeordneten Regelung entziehen und eine Autonomie entwickeln (Olafur 1999).

### **1.2.3. CALCITONIN**

Calcitonin ist ein aus 34 Aminosäuren zusammengesetztes Peptidhormon, welches beim Menschen hauptsächlich in den C-Zellen der Schilddrüse produziert wird. Der primäre Reiz für die Sekretion ist ein schnell ansteigender Serumcalciumspiegel. Calcitonin hemmt die Resorption von Knochen durch eine direkte Erniedrigung der Beweglichkeit und Resorptionsaktivität der Osteoklasten. Hierdurch ist es in der Lage den Serumcalciumspiegel zu senken (Azria 1989). Weiterhin vermindert Calcitonin an der Niere die Rückresorption von Calcium, Phosphat, Magnesium und Kalium und wirkt diuretisch. Calcitonin wird wegen seiner osteoklasten-inhibierenden Fähigkeit und einem analgetischen Effekt in der medikamentösen Therapie der Osteoporose eingesetzt (Deftos 1999).

### **1.2.4. VITAMIN-D HORMON**

Vitamin-D<sub>3</sub> (Cholecalciferol) entsteht in der Haut durch UV-B-Licht-abhängige Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol oder kann als fettlösliches Vitamin über die Nahrung aufgenommen werden. In einem weiteren Umwandlungsschritt findet in der Leber eine Hydroxylierung an C-Atom 25 statt. Das nun entstandene 25-Hydroxy-Vitamin-D wird hauptsächlich in der Niere zum biologisch-aktivsten 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D erneut hydroxyliert. Dieser Herstellungsschritt unterliegt in einem Regelkreis der Rückkopplung durch den Serumcalciumspiegel. Die biologischen Wirkungen des aktiven Vitamin-D-Hormons (1,25 (OH)-Vitamin-D) sind durch Wirkung auf Darm und Knochen gekennzeichnet. Am Darm steigert Vitamin-D-Hormon die Resorption von Calcium und Phosphat und deren Weitergabe in das Blut.

Die Wirkungen am Knochen sind vielfältig. Vorläuferzellen werden durch Vitamin-D-Hormon zur Differenzierung zu Osteoklasten angeregt, dadurch werden die Resorption von

Knochengewebe und die Erhöhung des Calciumspiegels gefördert. An den Osteoblasten wird die Produktion von Kollagen inhibiert, die von Alkalischer Phosphatase, Osteopontin und Osteocalcin hingegen gefördert. Weiterhin wird die Mineralisation der Knochengrundsubstanz gesteigert (DeLuca 1988). Aus dem Verlauf des Vitamin D-Stoffwechsels ergeben sich verschiedene Möglichkeiten, an denen es zu Störungen dieses Metabolismus kommen kann. Ein Mangel an mit der Nahrung zugeführtem Vitamin-D kann ebenso wie eine Störung der Aufnahme aus dem Darm (Maldigestion, Malabsorption) oder verminderte Sonnenlichtexposition die Versorgung des Organismus mit Vitamin-D-Hormon beeinträchtigen. Ist durch Erkrankungen der Leber oder der Niere die weitere Umwandlung nicht möglich, kommt es beim Kind zur Rachitis, beim Erwachsenen zur negativen Calciumbilanz und einer Osteomalazie (DeLuca 1988). Die Wirkung des Vitamin-D kann, bedingt durch genetische Polymorphismen des Rezeptors, unterschiedlich sein (McGuigan 2002).

### 1.2.5. STEROIDHORMONE

Das gemeinsame Merkmal der Gruppe der Steroidhormone ist die chemische Grundstruktur, die sich durch drei Kohlenstoffringe mit sechs C-Atomen und einem Ring mit fünf C-Atomen auszeichnet (Cyclopentanoperhydrophenantren, Steran). Um eine genaue Bezeichnung der Vorstufen und Hormone zu ermöglichen, sind die Kohlenstoffatome des Steroidgrundgerüsts durchnummeriert. Nach dieser Klassifikation ist eine Einteilung in verschiedene Gruppen möglich. Man unterscheidet C<sub>27</sub>-Steroide (Cholesterin), C<sub>24</sub>-Steroide (Cholan, Gallensäuren), C<sub>21</sub>-Steroide (Glucocorticoide, Mineralcorticoide, Gestagene), C<sub>19</sub>-Steroide (Androgene) und C<sub>18</sub>-Steroide (Östrogene). Der Aufbau des Grundgerüsts der Steroidhormone beruht auf dem Cyclopentanoperhydrophenantren (frühere Bezeichnungen Steran/Gonan) und ist in Abbildung 3 dargestellt.

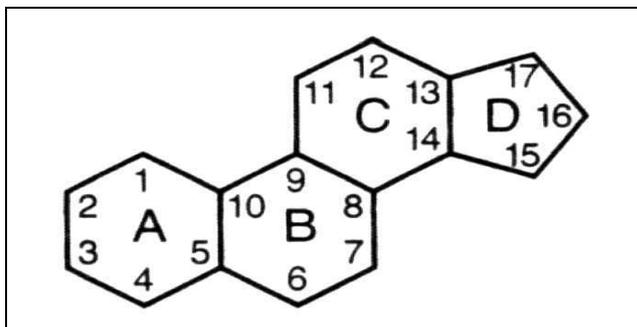


Abbildung 3: Cyclopentanoperhydrophenantren/Steran

Die biologische Wirksamkeit wird durch die Art der Bindungen innerhalb der Kohlenstoffringstrukturen und die Beschaffenheit der Seitenketten definiert. Zur genaueren Terminologie bezeichnet man unterhalb der Molekülebene stehende Liganden (wie Wasserstoffatome oder Hydroxygruppen) als  $\alpha$ -konfiguriert, oberhalb angeordnete Gruppen als  $\beta$ -konfiguriert (z.B. 17- $\beta$ -Östradiol).

Die Biosynthese der einzelnen Hormone basiert auf dem Cholesterin als Grundsubstanz. Einen Überblick über die Biosynthesewege der einzelnen Substanzen gibt Abbildung 4 wieder.

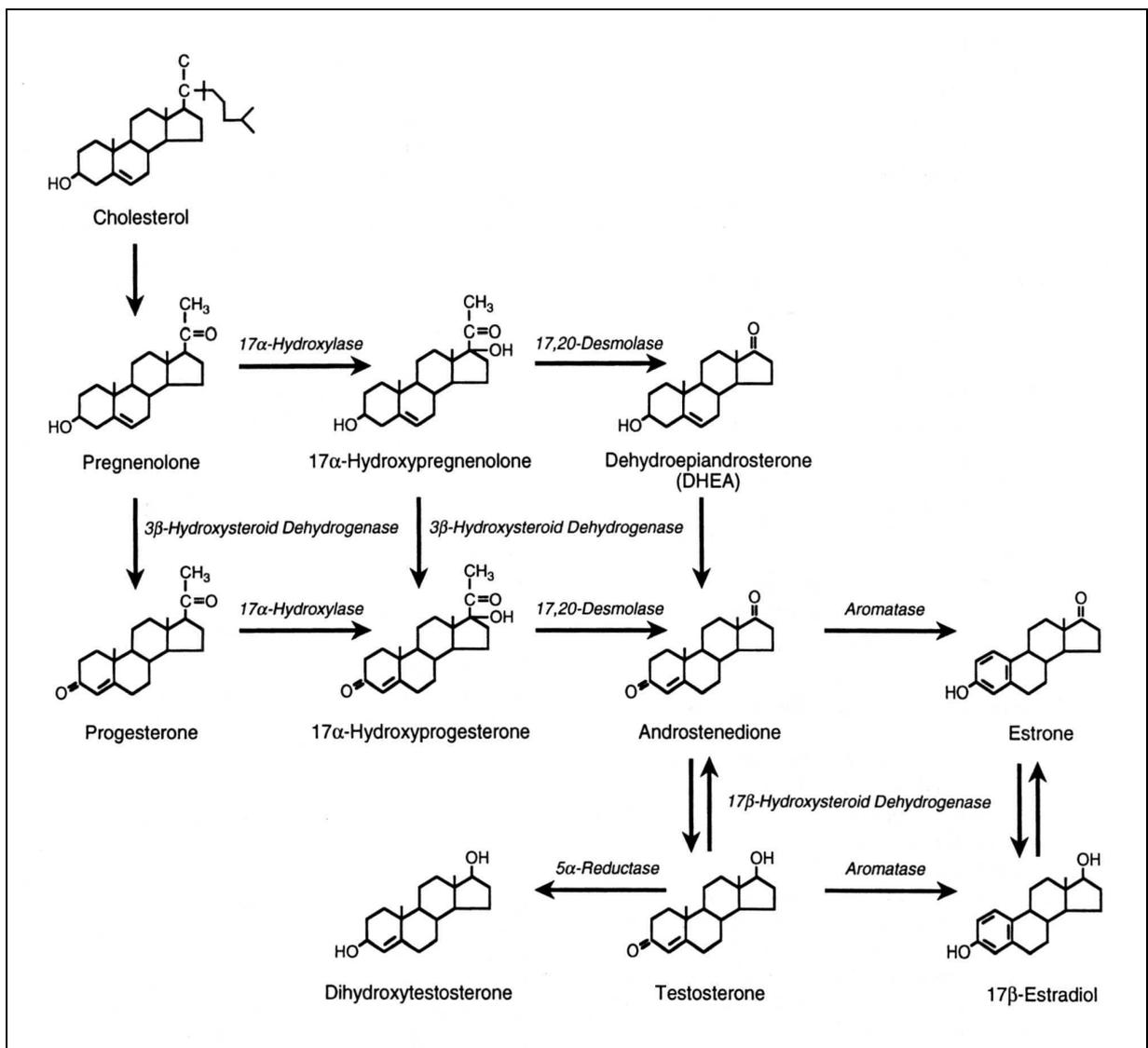


Abbildung 4: Biosynthesewege der Steroidhormone (modifiziert nach Waters 1999)

Zu den für die endokrinologischen Abläufe beim Menschen wichtigen Steroidhormonen zählt man die Glucocorticoide (z.B. Cortisol), die Mineralcorticoide (z.B. Aldosteron), die Androgene (z.B. Testosteron), die Gestagene (z.B. Progesteron) und die Östrogene (z.B. Östradiol). Die Produktionsstätten für die Steroidhormone sind vor allem die Nebenniere und die Gonaden. In mehreren peripheren Geweben ist jedoch auch die Bildung von Steroidhormonen aus deren Vorstufen möglich (z.B. Fettgewebe).

Die Produktion und Sekretion werden von übergeordneten Regelzentren gesteuert, beispielsweise ist die Synthese von Sexualhormonen abhängig von der Freisetzung von follikelstimulierendem Hormon (FSH) und luteinisierendem Hormon (LH) aus Zellen des Hypophysenvorderlappens. Deren Sekretion wiederum unterliegt der Steuerung durch Gonadotropin-releasing-Hormon (Gn-RH) aus dem Hypothalamus. Im Sinne eines Rückkopplungsmechanismus sind wechselnde Serumkonzentrationen der Erfolgssubstanz in der Lage, die übergeordneten Regelzentren zu stimulieren oder zu hemmen. Diese Wechselbeziehung ist nicht als statisch aufzufassen, sondern unterliegt vielfältigen Modulationen (z.B. zeitlicher Ablauf innerhalb des weiblichen Zyklus) (Leidenberger 1992).

Der Wirkmechanismus der Steroidhormone am Erfolgsorgan beruht auf der Bindung an einen intrazellulären Rezeptor (Muldoon 1980). Der Hormon-Rezeptor-Komplex induziert dann im Zellkern die Translation von Zielgenen und die dementsprechende Produktion von Proteinen. Entscheidend für die Wirkung ist die Konzentration des freien (wirkfähigen) Hormons, die Affinität des Hormons zum Rezeptor und die Anzahl und Funktionsfähigkeit der Rezeptoren. Zwischen Hormon und Rezeptor können Rückkopplungsmechanismen bestehen. Östradiol vermag am Tiermodell die Bildung seines eigenen Rezeptors zu stimulieren (Richards 1975).

### **1.2.5.1. Sexualsteroidhormone Testosteron und Östrogene**

Neben ihren Aufgaben an den Reproduktionsorganen haben die Sexualsteroidhormone wesentliche Bedeutung innerhalb des Knochenstoffwechsels. Mit Beginn der Pubertät tritt die Bedeutung der Sexualhormone für den Knochenbau zu Tage.

In diesem Zusammenhang sind sie mitverantwortlich für den adoleszenten Wachstumsschub mit anschließendem Epiphysenfugenschluss und den Aufbau der maximalen Knochenmasse. Die wichtigsten Steroide scheinen hierbei das Östradiol (Smith 1994) und das Testosteron zu sein (Vanderschueren 1995, Orwoll 1996, Hofbauer 1999). Die im Blutstrom zirkulierenden Hormone liegen nur zu etwa 1% bis 3% in freier Form vor, der Hauptteil ist an Albumine (ca.

35% bis 55%) und an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden. Biologische Wirksamkeit können nur das freie und das albumingebundene Hormon erlangen (Waters 1999).

Die biologisch wichtigen Östrogene sind Östradiol, Östron und Östriol, die stärkste Wirkung hiervon zeigt das Östradiol. Die Östrogene entstehen durch die Aromatisierung von Androstendion und Testosteron. Das hierbei notwendige Enzym Aromatase (Cytochrom P-450-abhängig) findet sich hauptsächlich in Ovar, Hoden, Fettzellen und in Knochenzellen. Östradiol wirkt modulierend auf das Zusammenspiel der Osteoklasten und Osteoblasten beim Knochenumbau, diese zellulären Mechanismen sind Gegenstand der aktuellen Forschung.

In Osteoblasten wurden sowohl Östrogenrezeptoren (Eriksen 1988, Braidman 2000) als auch Testosteronrezeptoren (Colvard 1989) identifiziert. Östradiol hemmt am Skelett, wahrscheinlich über den intrazellulären Östrogenrezeptor, direkt die Osteoklastenfunktion (Oursler 1991). Indirekt scheint Östradiol auch die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoklasten und deren Resorptionsaktivität über osteoblastäre Vermittlung zu vermindern (Jilka 1992). Weiterhin scheint es Osteoblasten zur Produktion von Matrixproteinen, Wachstumsfaktoren und Differenzierungsmediatoren anzuregen (Komm 1988, Oursler 1998). Es sind bislang zwei Typen von Östrogenrezeptoren (ER) in humanen Knochenzellen identifiziert worden, man unterscheidet Typ ER $\alpha$  (Eriksen 1988) und ER $\beta$  (Braidman 2001). Für die Östrogenrezeptoren bestehen genetische Polymorphismen, die möglicherweise eine Auswirkung auf das Frakturrisiko von osteoporotischen Patienten haben können (Ongphiphadhanakul 1998, Ioannidis 2004).

Testosteron, das hauptsächlich in der Form des 5- $\alpha$ -Dihydrotestosterons seine biologische Wirkung entfaltet, hat in vielen Studien eine osteoanabole Funktion gezeigt (Finkelstein 1989, Orwoll 1996, Behre 1997, Anderson 1997).

Androgenrezeptoren werden in Osteoblasten (Colvard 1989), Osteozyten und Chondrozyten (Abu 1997) sowie Osteoklasten (Bellido 1995) exprimiert. Die Expression von Androgenrezeptoren ist abhängig vom Skelettort und unterliegt scheinbar hormoneller Regulation (Kasperk 1997). Der genaue Wirkmechanismus auf die Knochenzellen ist aber bisher nicht ausreichend bekannt. Testosteron scheint auf Osteoblasten und Osteoklasten direkte und indirekte Wirkungen zu vermitteln (Vanderschueren 1995). Auf direktem Wege vermindert es die resorptive Aktivität der Osteoklasten (Pederson 1999), es moduliert die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoklasten und vermindert die Produktion von

Interleukin-6 (IL-6, resorptionsförderndes Zytokin) in Osteoblasten (Bellido 1995, Hofbauer 1999).

Über die endgültige Bedeutung der einzelnen hochkomplexen hormonellen Regulationswege ist zum gegenwärtigen Stand der Forschung noch keine abschließende Aussage möglich.

### **1.2.5.2. Nebennierensteroidhormone**

Die Nebennierensteroidhormone werden unterteilt in Glucocorticoide (Cortisol, Cortison, Corticosteron und 11-Dehydrocorticosteron) und Mineralcorticoide (Aldosteron, Desoxycorticosteron). Sie werden in Abhängigkeit der Ausschüttung von adrenocorticotropem Hormon (ACTH aus dem Hypophysenvorderlappen) in der Nebennierenrinde synthetisiert und freigesetzt. Bei der Wirkung auf den Knochenstoffwechsel stehen die Glucocorticoide im Vordergrund. Glucocorticoide wirken in physiologischer Konzentration sowohl fördernd auf die Kollagenproduktion von Osteoblasten (somit osteoanabol) als auch differenzierungsfördernd und funktionserhaltend auf Osteoklasten (osteokatabol).

In Folge eines Morbus Cushing oder bei iatrogener hochdosierter Zufuhr von Glucocorticoiden (z.B. Prednisolon von über 7,5 mg pro Tag oder der bioäquivalenten Menge eines anderen Glucocorticoides) kann sich innerhalb kurzer Zeit ein Knochenmassenverlust vor allem des trabekulären Knochens manifestieren.

Verursacht wird dieser Effekt vor allem durch die Supprimierung des Knochenbaus. Osteoblasten werden von supraphysiologischen Konzentrationen des Corticoids in ihrer Aktivität und Syntheseleistung gehemmt (Lukert 1999). Auch die Sekretion von Gonadotropinen, Testosteron, Östrogenen, Androstendion und Dehydroepiandrosteron wird gehemmt (Crilly 1978, MacAdams 1986), wodurch deren osteoanabole Eigenschaft vermindert zur Wirkung kommt.

Glucocorticoide beeinflussen ferner die Aufnahme von Calcium aus dem Darm und die Reabsorption von Calcium im distalen Tubulus der Niere. Dies trägt zu einer negativen Calciumbilanz bei, der ein sekundärer Hyperparathyreoidismus folgen kann (Lukert 1999).

Histologisch betrachtet betrifft der Knochenverlust im Besonderen den trabekulären Knochen, was sich zunächst am Achsenskelett manifestiert. Wirbelfrakturen sind eine häufige Komplikation der steroidinduzierten Osteoporose.

### **1.3. OSTEOPOROSE**

#### **1.3.1. DEFINITION DER OSTEOPOROSE**

Der Begriff Osteoporose entstammt dem Griechischen (poros - Loch) und bedeutet soviel wie „löchriger Knochen“. Die aktuelle Definition der Osteoporose entstammt einer Consensus Conference von 1993 und wird so auch von der WHO verwendet. Demnach ist die Osteoporose „eine systemische Erkrankung des Skelettsystems mit Verringerung der Knochenmasse und Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, sowie einer daraus folgenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und Zunahme des Frakturrisikos“.

Die WHO hat neben dieser Definition noch eine weitere Definition der postmenopausalen Osteoporose postuliert, die sich auf den mittels der Knochendichtemessung ermittelten Wert des Knochenmineralgehaltes oder der Knochendichte gründet. Als Normbereich gilt bei Frauen ein Knochendichtewert (bone mineral density, BMD) innerhalb einer Standardabweichung, bezogen auf ein Vergleichskollektiv junger, gesunder Frauen (t-score). Ein Messwert im Bereich von einer bis zweieinhalb Standardabweichungen unter dem Normalwert (-1 bis -2,5 SD) definiert eine Osteopenie (low bone mass). Eine Osteoporose gilt bei einem Messwert unterhalb der zweieinhalbfachen Standardabweichung, bezogen auf das Normalkollektiv, als gesichert. Treten zusätzlich noch eine oder mehrere Frakturen auf, wird von einer schweren Osteoporose (severe osteoporosis) gesprochen (WHO 1994).

#### **1.3.2. HISTORISCHER ÜBERBLICK OSTEOPOROSE**

Bereits 1824 wurde von Astley Cooper ein Zusammenhang zwischen den „dünnen Knochen“ älterer Menschen und einer erhöhten Frakturrate beschrieben (Morgan 1983). Der Begriff Osteoporose selbst wurde im neunzehnten Jahrhundert von deutschen Pathologen verwandt, um Osteomalazie, Osteoporose und die Osteitis fibrosa cystica voneinander zu unterscheiden. 1941 wurde die Osteoporose von Albright als Zustand beschrieben, bei dem ein Mangel an Knochengewebe besteht, welches aber, im Gegensatz zur Osteomalazie, völlig mineralisiert bleibt („a condition in which there is lack of bone tissue, but that tissue which remains is fully calcified“). Fuller Albright war es auch, der die primäre Rolle der Östrogene bei der postmenopausalen Osteoporose hervorhob. In den folgenden Jahren wurde die Osteoporose eher als ein Involutionsphänomen der alternden Frau denn als eine Krankheit betrachtet. Begriffe wie der „Witwenbuckel“ für die Beschreibung der Rundrückenbildung infolge Keilkompressionsfrakturen der Brustwirbelkörper unterstreichen dies deutlich.

Erst seit Beginn der achtziger Jahre erlangte die Osteoporose den Status einer Erkrankung, welche die Lebensqualität der Betroffenen nachhaltig einschränkt.

### **1.3.3. EPIDEMIOLOGIE UND SOZIOÖKONOMISCHE BEDEUTUNG DER OSTEOPOROSE**

Mit der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung hat die Osteoporose als häufigste metabolische Knochenkrankheit zusehends an Bedeutung gewonnen. Erst seit Ende der achtziger Jahre liegen an größeren Kollektiven erhobene Daten zur Häufigkeit der Osteoporose und der damit verbundenen Frakturinzidenz vor (Melton 1987, 1992). Osteoporotische Frakturen (Frakturen aufgrund eines inadäquaten Traumas) betreffen hauptsächlich den Schenkelhals, die Wirbelkörper, den distalen Unterarm, den Oberarmknochen und die Rippen (Kanis 1994).

Cooper et al. schätzten 1992 in einer weltweiten Projektion, dass die Zahl der Hüftfrakturen von etwa 1,66 Millionen im Jahr 1990 auf 6,26 Millionen im Jahr 2050 zunehmen wird. Melton fand 1997, dass etwa 30% der postmenopausalen amerikanischen Frauen an Osteoporose leiden, 25% davon entwickeln im Laufe ihres Lebens mindestens eine Wirbelfraktur. In der 1996 durchgeführten European Vertebral Osteoporosis Study entdeckten die Untersucher bei 12% aller fünfzig- bis achtzigjährigen Frauen und Männer Wirbelkörperdeformitäten (O'Neill 1996).

Da eine stattgefundene Wirbelfraktur einen signifikanten Prädiktor für weitere Wirbel- und Extremitätenbrüche darstellt (Lindsay 2001), ist im weiteren (unbehandelten) Krankheitsverlauf der Osteoporose mit einer Potenzierung der Kosten zu rechnen. Diese hohen Ausgaben entstehen nicht nur unmittelbar durch die Frakturbehandlung, sondern auch durch die in Folge entstehenden Aufwendungen für Invalidität und Pflege. Ray et al. berichteten 1997 über die Kosten, die durch osteoporotische Frakturen in den USA entstanden sind. Nach dieser Schätzung betrug der Gesamtaufwand 1995 etwa 13,8 Milliarden Dollar, 64,1% der Frakturen waren hierbei Hüftfrakturen. Diese Kosten könnten sich in fünfzig Jahren vervielfältigen (Cummings 1990). In Deutschland wurden nach dem Statistischen Jahrbuch 1998 insgesamt 116264 Schenkelhalsfrakturen gezählt, davon betrafen 93% Patienten älter als 55 Jahre. Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug hierbei 22 Tage.

Da die Osteoporose lange Zeit als „frauenspezifische“ Erkrankung galt, sind weniger Daten zur Häufigkeit der Osteoporose und assoziierten Frakturen bei Männern verfügbar. Drinka et al. fanden 1987 in einer Gruppe von 116 Männern über 65 Jahre bei dreizehn Prozent

Deformationen von mindestens einem Wirbelkörper. Lunt et al. beschrieben 1997 bei 12,2% der Männer über 50 Jahre Wirbeldeformitäten. Von Melton et al. (1998) wurde in einer Gruppe von Männern bei 19% eine Knochendichte von weniger als der 2,5-fachen Standardabweichung junger, knochengesunder Männer dokumentiert. Gullberg et al. fanden 1997 in einer Projektion, dass der Anstieg der Hüftfrakturen bei Männern bis zum Jahre 2050 etwa 310% (Frauen 240%) betragen wird.

Diese Zahlen verdeutlichen die sozioökonomische Bedeutung der Osteoporose für die kommenden Jahre. Da eine erlittene osteoporotische Fraktur bereits auf einer verminderten Knochendichte und Festigkeit beruht, stellen die Daten zur Frakturinzidenz nur die Spitze des Eisbergs der an Osteoporose erkrankten Patienten dar. Wirbelfrakturen, die häufig nicht als solche diagnostiziert werden, führen zu weiteren versteckten Kosten, da sie zu langwierigen Schmerzen, und somit zu wiederholten Arztbesuchen und Klinikaufenthalten, führen.

Die hohe Prävalenz und die in Folge entstehenden volkswirtschaftlichen Kosten haben dazu geführt, dass die Osteoporose mittlerweile als eine der bedeutendsten Erkrankungen der Menschheit betrachtet wird (WHO 2003).

#### 1.3.4. EINTEILUNG DER OSTEOPOROSE

Folgt man der allgemeingültigen Definition der Osteoporose als systemische Erkrankung des Skelettsystems, so muss man sie von lokalen Osteoporosen trennen.

Eine Übersicht der lokalisierten Osteoporosen, die hier nicht näher besprochen werden sollen, ist in Tabelle 1 wiedergegeben.

<b>Lokalisierte Osteoporosen</b>
• Morbus Sudeck (sekundäre Algodystrophie)
• gelenknahe Osteoporose bei chronischer Polyarthrit
• lokalisierte Inaktivitätsosteoporose (z.B. nach Immobilisierung einer Extremität)
• lokalisierte Osteoporose bei Vaskulitiden (z.B. Periarteriitis nodosa)
• diabetischer Fuß
• transitorische Osteoporose der Hüfte
• Osteoporosis circumscripta cranii (Verlaufsform des Morbus Paget)
• Osteomyelitis
• neoplastische Erkrankungen
• Knochentuberkulose
• Alkaptonurie

**Tabelle 1: Übersicht lokalisierter Osteoporosen (modifiziert nach Ringe)**

### 1.3.4.1. Primäre und sekundäre Osteoporosen

Aufgrund der vielfältigen Mechanismen, die zu einer generalisierten Osteoporose führen können, ist eine Einteilung der Erkrankung äußerst schwierig.

Nach Ringe kann die Osteoporose nach dem zeitlichen Auftreten oder nach der Pathogenese eingeteilt werden. Folgt man der Einteilung nach dem zeitlichen Auftreten, so können eine Osteoporose im Säuglingsalter (sekundär bei Osteogenesis imperfecta), eine juvenile, eine postmenopausale und eine senile Osteoporose voneinander abgegrenzt werden (Ringe 1994, 1995).

Betrachtet man die Pathogenese der Erkrankung, lassen sich primäre von sekundären Osteoporosen unterscheiden (Tabelle 2).

<b><i>Primäre Osteoporosen</i></b>
• idiopathische Osteoporose, für die keinerlei Risikofaktoren zu eruieren sind
• primäre Osteoporose mit einem oder mehreren Risikofaktoren, die potentiell pathogenetisch beteiligt sind
• postmenopausale Osteoporose ohne weitere Risikofaktoren
• senile Osteoporose, für die kein dominierender Risikofaktor auszumachen ist
<b><i>Sekundäre Osteoporosen</i></b>
• monoätiologische Osteoporose, für die eine einzige Erkrankung oder ein Risikofaktor ursächlich ist
• polyätiologische Osteoporose, die eindeutig auf das kombinierte Vorliegen von mehreren Risikofaktoren zurückzuführen ist

**Tabelle 2: Einteilung primäre und sekundäre Osteoporosen (modifiziert nach Ringe)**

Die von Ringe als wesentlich angesehenen Risikofaktoren sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

<b>Relevante Risikofaktoren für eine Osteoporose</b>
• Bewegungsmangel
• calciumarme Ernährung
• Genussmittelabusus (Nikotin, Alkohol)
• genetische Disposition (familiäre Osteoporose, weiße oder asiatische Rasse, grazier Körperbau)
• endokrine Erkrankungen (Hypogonadismus, Morbus Cushing, Hyperthyreose, primärer Hyperparathyreoidismus, idiopathische Hypercalzurie, Diabetes mellitus, Vitamin-D-Mangel)
• maligne Erkrankungen (Plasmozytom, myelo- oder lymphoproliferative Erkrankungen, skelettale Metastasierung)
• Medikamente (Corticoide, Antikonvulsiva, Laxantien, Heparin)
• gastroenterologische Erkrankungen (Magenresektion, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Pankreasinsuffizienz, Leberzirrhose, einheimische Sprue)
• Kollagenstoffwechselkrankheiten (Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom, Ehlers-Danlos-Syndrom)
• sonstige Erkrankungen (Niereninsuffizienz, chronische Polyarthritits, entzündlich-immunologische Systemerkrankungen)

**Tabelle 3: Risikofaktoren (modifiziert nach Ringe)**

Die genaue Zuordnung der Ätiologie einer Osteoporose in primär oder sekundär ist je nach Literatur unterschiedlich. Die postmenopausale Osteoporose wird beispielsweise von vielen Autoren zu den primären Osteoporosen gezählt. Dies jedoch erscheint insoweit problematisch, da gerade bei dieser Form der auslösende Pathomechanismus bekannt ist, und sie dementsprechend auch als sekundäre Erkrankung gewertet werden kann.

Auch die Wertigkeit der Risikofaktoren bei der Entstehung der Osteoporose kann oft nicht eindeutig geklärt werden. Im angloamerikanischen Sprachraum (Bröll 1996) wird die Osteoporose daher in die in Tabelle 4 dargestellten zwei großen Gruppen unterteilt.

<b><i>Osteoporose ohne identifizierbare Ursache</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• idiopathische juvenile Osteoporose</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose des Erwachsenen idiopathische Osteoporose des Erwachsenen senile Osteoporose</li> </ul>
<b><i>Osteoporose mit identifizierbarer Ursache</i></b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• medikamenteninduzierte Osteoporose</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose im Zusammenhang mit endokrinologischen Erkrankungen Hormonmangel (beispielsweise Hypogonadismus, Vitamin D-Mangel) Hormonüberschuss (beispielsweise Morbus Cushing, Hyperthyreose)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose im Zusammenhang mit Ernährungsfaktoren Malabsorptionssyndrome verschiedener Ursachen Mangelernährung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• renale Osteopathie</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose aufgrund von Immobilisierung</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose aufgrund systemisch-entzündlicher Erkrankungen (beispielsweise Morbus Crohn, rheumatoide Arthritis)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Osteoporose aufgrund neoplastischer Erkrankungen</li> </ul>

**Tabelle 4: Klassifikation der Osteoporose (modifiziert nach Bröll)**

#### **1.3.4.2. Weitere Klassifikationen**

Neben der oben genannten Einteilung der Osteoporose finden sich noch eine Vielzahl von weiteren Klassifizierungen und Untereinteilungen in der Literatur. So wurde 1985 von Johnston et al. eine Typ I und Typ II Osteoporose postuliert, wobei erstere hauptsächlich spongiöse Knochen betrifft und sich am Achsenskelett manifestiert (postmenopausale Osteoporose), während die Typ II Osteoporose eher die Kompakta affektiert und zu Schenkelhalsfrakturen führt (senile Osteoporose).

Auch nach der Aktivität des Knochenbaus und Knochenabbaus kann eine Einteilung abgeleitet werden. Man unterscheidet hierbei Osteoporosen mit hohem Knochenumsatz (high-turnover) und Phasen mit schnellem Verlust von Knochensubstanz (z.B. erste Phase der postmenopausalen Osteoporose) von Verlaufsformen mit nur geringem Knochenumsatz (low-turnover), wie beispielsweise bei der senilen Osteoporose (Dambacher 1982). Zur Beurteilung des Knochenumsatzes werden hierbei Produkte des Knochenstoffwechsels wie Hydroxyprolin, Osteocalcin, knochenspezifische alkalische Phosphatase oder Desoxypyridinolin bestimmt.

Auch nach der klinischen Verlaufsform ist eine Eingruppierung möglich. Hat bereits ein Verlust an Knochenmasse stattgefunden, der aber noch nicht zu Frakturen geführt hat, wird die Osteoporose als präklinisch eingestuft. Wenn ein inadäquates Trauma eine Fraktur verursacht hat, spricht man von einer klinisch-manifesten Osteoporose.

#### **1.4. DIAGNOSE DER OSTEOPOROSE**

Die Diagnosestellung einer Osteoporose erfordert aufgrund der Komplexität des Krankheitsbildes und der vielfältigen Ursachen die Kombination mehrerer Untersuchungen. Anamnese und körperliche Untersuchung werden in der Regel ergänzt durch das konventionelle Röntgen und die Knochendichtemessung. Die Beurteilung von Laborparametern dient der Differentialdiagnose, ebenso können eine Knochenhistologie oder eine Skelettszintigraphie erforderlich sein.

##### **1.4.1. ANAMNESE UND KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG**

Bereits in der Anamnese lassen sich wichtige Hinweise auf die Ursache einer Osteoporose erfragen. Da in den meisten Fällen Schmerzen den Grund des Arztbesuches darstellen, muss deren Intensität und Lokalisation erfasst werden. Der Patient sollte zu Änderungen seiner Körpergröße, Körperform (Rundrücken?) und deren zeitlicher Entwicklung befragt werden. Besondere Aufmerksamkeit sollte bereits stattgefundenen Frakturen (inadäquates Trauma?) gewidmet werden (klinisch-manifeste Osteoporose?). Die Familienanamnese liefert Hinweise auf eine genetische Disposition. Weiterhin ist die Lebensweise des Patienten hinsichtlich körperlicher Aktivität, Ernährung, bekannten Vorerkrankungen, Genussmittelabusus (Nikotin, Alkohol, Koffein) und bestehender Medikamenteneinnahme (Corticoide?) zu betrachten.

Bei Frauen ist eine genaue Anamnese bezüglich des Zeitpunktes des Beginns der Menarche und der Menopause zu erheben, bei Männern ist nach Symptomen eines Hypogonadismus zu fragen.

Die körperliche Untersuchung vervollständigt den ersten Teil der Osteoporoseabklärung. Größe, Gewicht (Übergewicht scheint vor der Entwicklung einer Osteoporose zu schützen) und Armspannweite (entspricht normalerweise der Körpergröße) sind zu ermitteln, um einen Ausgangsparameter zur Verlaufsbeurteilung zu erhalten.

Der Habitus des Patienten kann ebenso diagnostische Hinweise liefern. Eine Hyperkyphosierung der Brustwirbelsäule oder eine Rumpfverkürzung (verminderter Abstand zwischen unterem Rippenpaar und Beckenoberkante) weisen auf bestehende

Wirbelkörperhöhenminderungen hin. Ein Charakteristikum solcher bereits bestehender Frakturen sind auch schräge, paravertebrale Hautfalten, die als „Tannenbaum-Phänomen“ bezeichnet werden. Auch die scheinbare Überlänge der Arme und ein vorgewölbtes Abdomen, bei insgesamt eher schlanker Körpergestalt, sind hierfür ein Anhaltspunkt (Ringe 1995).

#### **1.4.2. KONVENTIONELLE RADIOLOGIE**

Die konventionelle Radiologie ist, trotz der modernen Knochendichtemessverfahren, in der Diagnostik der Osteoporose durch ihre hohe Verfügbarkeit, die niedrigen Kosten und den geringen technischen Aufwand wertvoll. Sie ermöglicht eine Differenzierung zwischen präklinischen und manifesten Osteoporosen und kann für eine Verlaufskontrolle genutzt werden. Da ein osteoporotisch veränderter Knochen eine erhöhte Strahlentransparenz aufweist, ist auch eine orientierende Beurteilung der Knochendichte möglich. Dieser Effekt ist jedoch erst bei einer Knochenmineralsalzminderung von mehr als 30% reproduzierbar (Ardran 1951). Indirekte morphologische Zeichen, wie die Akzentuierung der vertikalen Trabekel an Wirbelkörpern (Strähnenwirbel) oder der Verlust von Spongiosa mit konsekutiver Betonung der Kortikalis (Rahmenwirbel) können weitere Hinweise geben.

Bei der klinischen Osteoporose existieren verschiedene Formen von Wirbelkörperdeformitäten und Frakturen. Je nach Beteiligung von Vorder- oder Hinterkante des Wirbelkörpers resultieren Keilwirbelbildung (Vorderkante) oder Kompressionsfraktur (Vorder- und Hinterkante). Sind Grund- und Deckplatte betroffen, ergibt sich eine bikonkave Wirbelkörperform, man spricht von „Fischwirbelbildung“.

Da die Quantifizierung der Wirbelfrakturen im Rahmen der Verlaufsbeobachtung eines Patienten von Bedeutung ist und sie weiterhin für die Vergleichbarkeit von wissenschaftlichen Arbeiten erforderlich ist, wurden verschiedene Verfahren zur Vereinheitlichung vorgeschlagen (Minne 1988, Sauer 1991, McCloskey 1993). In der Regel werden hierbei nach standardisiertem Vorgehen Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule im seitlichen Strahlengang erstellt. Meist werden nun die Höhen der Wirbelkörper an Vorder- und Hinterkante gemessen und miteinander in Bezug gesetzt oder mit Referenzwirbeln verglichen. Computergestützte morphometrische Verfahren sollen hierbei subjektive Einflüsse minimieren (Black 1995, Genant 1996).

### **1.4.3. OSTEODENSITOMETRIE**

Die Bedeutung der Knochendichtemessung begründet sich auf den engen Zusammenhang zwischen Knochendichte und Knochenfestigkeit (Dalen 1976).

Die Verfahren zur Knochendichtemessung beruhen auf dem Prinzip, dass ein Photonenstrahl bei dem Durchtritt durch Gewebe unterschiedlicher Dichte in verschiedener Weise abgeschwächt wird (physikalisches Schwächungsgesetz). Die verschiedenen Methoden unterscheiden sich durch die Art der verwendeten Strahlenquelle. Es können hierfür Radioisotope oder Röntgengeneratoren verwendet werden.

Weiterhin wird zwischen den planaren Verfahren wie der Single Photon Absorptiometry (SPA), der Dual-Photon Absorptiometry (DPA) und der Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) und den volumetrischen, computertomographischen Verfahren wie der Single Energy Quantitative Computertomography (SEQCT), der Dual-Energy Quantitative Computertomography (DEQCT) und der peripheral Quantitative (pQCT) Computertomography differenziert. Bei der planaren Messtechnik wird eine definierte Knochenfläche gemessen, der Knochendichtewert wird dementsprechend in Gramm pro Quadratcentimeter ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) angegeben. Im Gegensatz hierzu wird bei den volumetrischen Verfahren ein dreidimensionales Messfeld erfasst, der Wert wird in Gramm pro Kubikcentimeter ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) ermittelt. Kortikaler und spongiöser Knochen können so isoliert betrachtet werden (Genant 1992).

#### **1.4.3.1. Single Photon Absorptiometry (SPA)**

1963 legten Cameron und Sorensen den Grundstein der Absorptiometrie, indem sie mittels einer  $^{125}\text{I}$ -Strahlenquelle, welche monochromatische Photonen mit einer Energie von 28 keV emittierte, Dichtemessungen durchführten. Zwischen Strahlenquelle und Szintillationsdetektor wurde das zu messende Gewebe in ein Wasserbad eingebracht und vom Photonenstrahl abgetastet. Die damals erprobten Grundlagen gelten für die gegenwärtigen Messungen in gleicher Weise. Die registrierte Schwächung des Photonenstrahls wird größtenteils von dem Knochengewebe verursacht, dementsprechend lassen sich Rückschlüsse auf die Knochendichte und damit auch auf den Knochenmineralgehalt ableiten.

Der Nachteil des Verfahrens besteht darin, dass nur periphere Skelettabschnitte (Radius, Calcaneus) vermessen werden können. Weiterhin ist zur Verlaufskontrolle die Wiederfindung des identischen Messortes (Reproduzierbarkeit) notwendig. Aus diesen Gründen ist die

Knochendichtebestimmung mittels der SPA in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten (Felsenberg 1993).

#### **1.4.3.2. Dual-Photon Absorptiometry (DPA)**

Eine Weiterentwicklung der Technik, die Dual-Photon Absorptiometry (DPA), verwendet eine Isotopenquelle, die Photonen zweier Energien ( $^{153}\text{Gadolinium}$ ) von 44 und 100 keV emittiert. Bei diesem Verfahren werden durch die Nutzung zweier Energiespektren für jeden Messpunkt zwei Messwerte gewonnen, die - miteinander in Bezug gesetzt - die Berechnung der Mineralmasse entlang des Messtrahls erlauben. Hiermit wird der durch Weichteile unterschiedlicher Dichten bedingte Messfehler vermindert. Mit diesem Verfahren sind auch Messungen an Wirbelsäule und Femur möglich.

Die Nachteile der DPA liegen darin, dass die Reproduzierbarkeit der Messung durch die altersbedingt unterschiedliche Photonenemission der Strahlenquelle eingeschränkt ist (Ross 1988). Mit der relativ kurzen Halbwertszeit von 240 Tagen ist Gadolinium darüber hinaus eine kostenintensive Strahlenquelle. Weiterhin ist die räumliche Auflösung des Verfahrens sehr eingeschränkt und somit die Definition des Messfeldes erschwert.

#### **1.4.3.3. Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA)**

Wird statt des Isotopes Röntgenstrahlung zweier Energien verwendet, ergibt sich das Verfahren der Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA), welches sich derzeit im klinischen Gebrauch bei den planaren Verfahren durchgesetzt hat. Die Vorteile der DEXA liegen in der hohen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse (Wiederfindung etwa 1%), der guten Auflösung, die eine genaue Identifikation des Messfeldes ermöglicht und der kurzen Untersuchungszeit bedingt durch die höhere Strahlenintensität der Röntgenstrahlung (Cullum 1989). Bei der Anwendung der DEXA werden üblicherweise die Wirbelsäule und der Schenkelhalsbereich computergestützt standardisiert vermessen. Bei der Bestimmung der Knochendichte an der Wirbelsäule werden die Lendenwirbelkörper (meist LWK 1 bis LWK 4 im anterior-posterioren Strahlengang) beurteilt. Neuere DEXA-Geräte sind auch zur Darstellung der lateralen Projektion geeignet, hierdurch wird die Betrachtung des eigentlichen Wirbelkörpers möglich, da Wirbelbögen und Dornfortsätze unberücksichtigt bleiben (Kalender 1992).

Bei der Bestimmung der Knochenmineraldichte am proximalen Femur werden in der Regel drei Abschnitte (Region of interest - ROI) des Knochens vermessen. Femurhals (neck),

Trochanter major (Trochanter) und das Ward'sche Dreieck (Ward) weisen eine jeweils unterschiedliche Zusammensetzung aus kortikalem und trabekulärem Knochen auf.

Die Resultate der Absorptiometrie werden in Gramm pro Quadratcentimeter ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) angegeben und computergestützt auf Vergleichspopulationen bezogen. Vergleicht man den Messwert mit einer jungen, knochengesunden Referenzgruppe, erhält man den so genannten T-Wert (t-score), der den Unterschied in Standardabweichungseinheiten wiedergibt. Der T-Wert wird nach der untenstehenden Formel ermittelt (bone mineral density - BMD).

$$\text{T - Wert} = \frac{\text{gemessene BMD} - \text{durchschnittliche BMD junge Erwachsene}}{\text{Standardabweichung junge Erwachsene}}$$

Der so genannte Z-Wert gibt die Abweichung von der altersentsprechenden Gruppe in Standardabweichungen an. In Forschung und Literatur wird meist der T-Wert verwendet, auch die WHO hat ihre Definitionen zu Osteoporose und Osteopenie in T-Werten ausgedrückt.

#### **1.4.3.4. Quantitative Computertomographie (QCT)**

Unter den volumetrischen Messverfahren hat die quantitative Computertomographie Bedeutung erlangt. Sie ist in der Lage, überlagerungsfreie Bilder in hoher Qualität zu liefern und kann kortikalen und spongiösen Knochen separat vermessen. Am häufigsten wird sie an der Wirbelsäule eingesetzt. Hier erfolgt die Festlegung der Messpunkte meist anhand einer Gerätesoftware computergestützt. Die in Hounsfield-Einheiten ermittelten Daten werden anhand eines mitgemessenen Kalibrierphantoms auf Knochendichtewerte in Gramm pro Kubikcentimeter umgerechnet und in Bezug zu einer Referenzgruppe gesetzt. Da Weichgewebe, wie fetthaltiges Knochenmark, die Messung verfälschen können, kommen auch Geräte mit zwei Energien (Zwei-Spektren-CT) zum Einsatz. Nachteile dieses Verfahrens sind jedoch eine verminderte Reproduzierbarkeit und eine höhere Strahlenbelastung des Patienten.

Die nachstehend abgebildete Tabelle 5 gibt einen Überblick über Präzision, Genauigkeit und die Strahlenbelastung für den Patienten.

<b>Technik</b>	<b>Messort</b>	<b>Präzision<sup>1</sup></b>	<b>Genauigkeit<sup>2</sup></b>	<b>Strahlendosis<sup>3</sup></b>
SPA	Radius, Calcaneus	1-3%	2-5%	< 0,1 mGy
DPA	Wirbelsäule, Femur	2-6%	4-10%	< 0,15 mGy
DEXA	Wirbelsäule, Femur, Körper	1-2%	3-6%	1-10 µSv
pDEXA	Radius, Calcaneus	1-2%	3%	0,1 µSv
QCT	Wirbelsäule	3%	5-20%	50-500 µSv
pQCT	Unterarm	1-2%	3-6%	1-3 µSv

**Tabelle 5: Charakteristika der Verfahren zur Knochendichtebestimmung (modifiziert nach Miller, Kalender und Kanis); <sup>1</sup>auch Reproduzierbarkeit in % Standardabweichung, <sup>2</sup>auch Richtigkeit in % Abweichung zum realen Wert, <sup>3</sup>effektive Dosis in µSv oder mGy**

#### **1.4.3.5. Quantitativer Ultraschall (QUS)**

Daneben wurden in jüngerer Zeit Verfahren entwickelt, die durch die Verwendung von Ultraschall die Strahlenbelastung des Patienten vermeiden. Die zugrunde liegenden Prinzipien beruhen entweder auf der Zeit oder auf der Abschwächung des Frequenzspektrums, die ein definierter Ultraschallimpuls bei der Passage durch den Knochen benötigt. Die ermittelten Daten werden verrechnet und mit Referenzwerten verglichen. Einige Geräte kombinieren beide Verfahren und geben einen „Festigkeitsindex“ an, was die Qualität der Daten gegenüber den Einzelverfahren erhöhen soll. Vorteil der Methode ist die fehlende Strahlenbelastung und die niedrigen Kosten der mobilen Geräte. Nachteilig ist die fehlende Vergleichbarkeit mit den etablierten Messtechniken und Definitionen der Osteoporose. In klinischen Untersuchungen (Hans 1996, Bauer 1997) fand sich eine gute Vorhersagbarkeit des relativen Risikos für eine osteoporotische Fraktur durch die quantitative Ultraschallmessung.

#### **1.4.4. KLINISCHE CHEMIE UND LABORCHEMISCHE MARKER DES KNOCHENSTOFFWECHSELS**

Im Gegensatz zu dem statischen Parameter Knochendichte, der zu einem bestimmten Zeitpunkt eine Aussage über das Resultat aus Knochenabbau und Neubildung ermöglicht, sind die laborchemischen Marker des Knochenstoffwechsels dynamische Variablen, die kurzfristige Änderungen widerspiegeln können. Sie sind weiterhin erforderlich, um die Aktivität des Knochenumbaus beurteilen zu können und damit differentialdiagnostische

Überlegungen anzustellen und therapeutische Entscheidungen zu treffen. Auch das Ansprechen einer therapeutischen Intervention lässt sich anhand dieser Parameter ableiten. Sie sind jedoch als alleinige Messwerte nicht geeignet, um eine Osteoporose zu diagnostizieren oder das Risiko für Frakturen vorherzusagen (Khosla 1999).

Im Rahmen der Differentialdiagnose der Osteoporose sollte ein laborchemisches Initialprogramm durchgeführt werden, welches Calcium (in Serum und Urin), Phosphat, Creatinin, alkalische Phosphatase, Gamma-GT und Gesamteiweiß im Serum einschließt. Um das Vorliegen einer sekundären Osteoporose auszuschließen, kann die Laboruntersuchung je nach vermuteter Ursache erweitert werden (Seibel 1999). Eine Übersicht ist in Tabelle 6 dargestellt.

<b>Erkrankung</b>	<b>Laborchemische Parameter</b>
Hypocortisolismus (Morbus Cushing, Cushing-Syndrom)	Serum-Cortisol (evtl. Suppressionstest), Serum-ACTH
Sexualhormonmangel	Östradiol, Testosteron, Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), LH, FSH, DHEA im Serum
Hyperthyreose	TSH basal, T3, T4 im Serum
Multipl. Myelom	Serum-Immunelektrophorese, Immunglobuline, Bence-Jones Protein (Urin)
Gastrointestinale Erkrankungen, Malabsorption	25-OH-Vitamin-D, Albumin, Eisen, Ferritin, Transferrin im Serum, Chymotrypsin, Fett im Stuhl, Laktosebelastungstest
Renale Osteopathie	1,25 (OH) <sub>2</sub> -Vitamin-D, Parathormon (intakt) im Serum

**Tabelle 6: Sekundäre Osteoporosen und laborchemische Parameter (modifiziert nach Seibel)**

Die spezifischen Marker des Knochenumbaus lassen sich in Knochenaufbau- und Knochenresorptionsparameter unterteilen. Zu den Markern des Knochenaufbaus werden die knochenspezifische alkalische Phosphatase (im Serum), das Osteocalcin (Serum) und die beiden Propeptide (C- und N-terminal) des Typ I Kollagens (Serum) gezählt. Auf Seiten der Abbauparameter erlauben die Konzentrationen von Hydroxyprolin (Urin), freiem und gesamtem Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Urin), N- und C-Telopeptiden der Kollagen-Quervernetzungen (Urin und Serum) sowie die Tartrat-resistente saure Phosphatase Rückschlüsse auf die Knochenresorption.

Betrachtet man die physiologischen Stoffwechselfunktionen der Substanzen im Einzelnen, wird deren Bedeutung für die Diagnostik besser verständlich.

#### **1.4.4.1. Alkalische Phosphatasen (AP) und knochenspezifische Isoform (BAP)**

Alkalische Phosphatasen werden von vielen Geweben gebildet, unter anderem in Zellen der Leber, des Knochens, des Darms, der Niere und der Milz. Der größte Teil wird beim gesunden Erwachsenen in Leber und Knochen synthetisiert. Ihre Funktion besteht in der Katalysierung der Hydrolyse von Phosphateestern. Es existieren mehrere Isoformen, die in der Proteinstruktur identisch sind, sich aber durch verschiedene posttranslationale Glycosylierung ihrem Ursprungsort zuordnen lassen.

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase stellt, da sie von Osteoblasten produziert wird, eine recht organspezifische Isoform der Gruppe dieser Enzyme dar. Die Kreuzreaktivität mit der Leber-Isoform wird mit etwa 10 bis 20% angegeben (Khosla 1999). Die Funktion der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase ist noch nicht endgültig geklärt, wahrscheinlich ist sie an dem Mineralisierungsprozess der Knochenmatrix beteiligt. Kommt es zu einer verstärkten Aktivierung der Osteoblasten, steigt auch die BAP an. Diskret erhöhte Werte finden sich bei einer high-turnover Osteoporose, einer Fraktur oder bei Hyperparathyreoidismus. Massiv erhöhte Werte treten bei malignen Knochtumoren (Osteosarkom, Knochenmetastasen) und dem Morbus Paget auf (Haag 1995).

#### **1.4.4.2. Osteocalcin (OC)**

Osteocalcin ist ein nichtkollagenes Syntheseprodukt der Osteoblasten, welches sich aus 49 Aminosäuren zusammensetzt und im Serum nachgewiesen werden kann. Im angloamerikanischen Sprachgebrauch wird es auch als Gla-Protein bezeichnet, da es drei  $\gamma$ -Carboxyglutamatsäure-Reste trägt. Osteocalcin zählt zu den Knochenaufbaumarkern, es wird jedoch auch in die mineralisierte Matrix eingelagert und kann dementsprechend bei der Knochenresorption freigesetzt werden.

Erniedrigte Serumspiegel lassen auf eine Funktionsminderung der Osteoblasten schließen (Brown 1984). Stracke et al. fanden 1987 bei Patienten mit histologisch gesicherter low-turnover Osteoporose erniedrigte Osteocalcin-Serumspiegel, während Patienten mit Osteoporose bei normalem Knochenumsatz unauffällige Werte zeigten.

Die genaue Funktion des Osteocalcins ist derzeit noch nicht ausreichend erforscht. Es gibt Hinweise, dass es begrenzend am Prozess der Mineralisation zu wirken scheint.

Mäuse mit Osteocalcin-Defekt weisen eine erhöhte Knochenmasse auf (Ducy 1996). Bei der Interpretation der gemessenen Osteocalcinwerte sollte berücksichtigt werden, dass der Serumspiegel einer zirkadianen Rhythmik unterliegt und je nach Alter und Geschlecht unterschiedliche Normwerte bestehen. Im klinischen Gebrauch ergeben sich einige Schwierigkeiten, da Osteocalcin ein recht instabiles Protein darstellt und die Probe schnell verarbeitet werden muss. Im Serum liegt es sowohl komplett als auch in verschiedenen Fragmenten vor, dies erschwert die Messung und die Vergleichbarkeit der einzelnen Testsysteme. Kürzlich entwickelte neue Testsysteme ermöglichen wesentlich präzisere Messungen, da sie das gesamte Protein oder das N-terminale Fragment bestimmen können. Bei dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz sind die Werte für Osteocalcin erhöht, Messungen an solchen Patienten sind dementsprechend nur eingeschränkt beurteilbar.

#### **1.4.4.3. Typ I Kollagen Propeptide**

Da die Typ I Propeptide nach Abspaltung vom Kollagenmolekül im gleichen Verhältnis (1:1) in den Kreislauf freigesetzt werden, kann man sie als direktes Maß für die Kollagensynthese der Osteoblasten betrachten. Man unterscheidet entsprechend des Ansatzpunktes des Testsystems N-terminale (PINP) und C-terminale (PICP) Propeptide.

Parfitt et al. fanden 1987 eine Korrelation der PICP mit der Knochenneubildung im spongiosen Knochen. Vorteil des Verfahrens ist auch die chemische Stabilität der Propeptide, die eine längere Lagerzeit der Probe zulässt. Da sie jedoch nicht spezifisch für Knochenzellen sind, sondern auch in geringerem Umfang von anderen kollagenproduzierenden Zellen, wie beispielsweise der Haut, abgegeben werden, ist ihre Aussagekraft im klinischen Alltag eingeschränkt (Koshla 1999).

#### **1.4.4.4. Hydroxyprolin**

Hydroxyprolin wird als eine relativ kollagenspezifische Aminosäure überwiegend bei der Resorption von Knochen freigesetzt. Da es zum größten Teil über die Nieren ausgeschieden wird, kann die Konzentration im Urin bestimmt werden, um Rückschlüsse auf die Aktivität des Knochenabbaues zu ziehen. Die Aussagekraft der gemessenen Hydroxyprolinwerte ist jedoch eingeschränkt, da für diese Substanz alternative Metabolisierungswege (Abbau in der Leber) bestehen. Darüber hinaus ist es nicht knochenspezifisch, und zur Beurteilung der Messwerte ist eine mehrtägige Ernährung mit prolinfreier Kost erforderlich. Daher ist die Bestimmung des Parameters zusehends in den Hintergrund getreten.

#### **1.4.4.5. Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD)**

Diese beiden Substanzen stellen so genannte „cross-links“ dar, hierunter versteht man Quervernetzungen zwischen den einzelnen Kollagenfibrillen an definierten Stellen. Werden nun beim Abbau von Knochen Kollagenbruchstücke freigesetzt, finden sich auch Pyridinolin und Desoxypyridinolin in freier und peptidgebundener Form als Ausscheidungsprodukt im Urin.

Hydroxylysyl-Pyridinolin entstammt dem Abbau von Kollagenfasern in Knorpel, Knochen, Sehnen, Gefäßen und Synovia und ist somit nicht knochenspezifisch. Das Desoxypyridinolin hingegen findet sich ausschließlich in Knochen und Dentin (Löffler 1998) und stellt damit einen hochspezifischen Parameter der Knochenumsatzes dar (Delmas 1991).

#### **1.4.4.6. Telopeptide**

Die beiden nichthelikalen Endstücke der  $\alpha$ -Ketten des Kollagenmoleküls werden als Telopeptide (gr. telos - Ende) bezeichnet. Man unterscheidet das C-terminale (CTx) und das N-terminale Telopeptid (NTx) bestehend aus 16 respektive 25 Aminosäuren. Analog zum Nachweis des Pyridinolins und Desoxypyridinolins sind über die Messung der Telopeptide Aussagen über die Aktivität des Knochenabbaues möglich. Die Evaluation der Wertigkeit der Telopeptide ist gegenwärtig Gegenstand der Forschung, abschließende Aussagen sind noch nicht möglich.

## **2. FRAGESTELLUNG**

Ziel dieser Arbeit war es, die noch weitgehend unklare Ätiologie der primären Osteoporose des Mannes unter besonderer Berücksichtigung der Rolle der Sexualsteroidhormone  $17\beta$ -Östradiol und Testosteron zu analysieren. Hierzu wurden Männer mit erniedrigten Knochendichtewerten aus dem Patientengut der orthopädisch-osteologischen Facharztpraxis von Dr. med. P. Kaps in Braunfels unter der folgenden Fragestellung untersucht:

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumspiegel der Sexualsteroid Testosteron und  $17\beta$ -Östradiol und der gemessenen Knochenmineraldichte?

Als Nullhypothese wurde davon ausgegangen, dass kein Zusammenhang zwischen den Parametern existiert.

### 3. PATIENTEN UND METHODEN

#### 3.1. PATIENTEN UND UNTERSUCHUNGEN

Es wurden insgesamt 302 Männer im Alter von 13 bis 87 Jahren im Zeitraum von 1992 bis 2002 aus dem Patientengut der orthopädisch-osteologischen Facharztpraxis von Dr. med. P. Kaps in Braunfels betrachtet. Jeder von ihnen wurde körperlich untersucht, weiterhin wurde eine detaillierte Anamnese erhoben. Die für die Knochengesundheit relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie (DGOT) und der Orthopädischen Gesellschaft Osteologie (OGO; Anhang 8.3) erfasst.

Von allen Patienten wurden Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen erstellt und beurteilt. Die Knochendichte der Patienten wurde mittels der Dual-Energy X-Ray absorptiometry (DEXA) an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Oberschenkelknochen gemessen.

Bei 67 der erfassten Patienten wurde entweder eine sekundäre Osteoporose diagnostiziert, oder es lag eine gravierende systemische Erkrankung vor. Diese Patienten wurden von der Auswertung der Daten ausgeschlossen. Davon hatten 34 dieser Männer über einen Zeitraum von mindestens 4 Monaten Corticoide in einer Dosierung von mehr als 5 mg Prednisolonäquivalent täglich eingenommen. Die Ursachen der verbleibenden sekundären Osteoporosen und die systemischen Erkrankungen sind in Tabelle 7 aufgelistet.

<b>Erkrankung</b>	<b>Anzahl</b>
• intestinale Erkrankungen wie Malabsorption bzw. entzündliche Darmerkrankungen	8
• Hyperparathyreoidismus bzw. unklare Hyper- und Hypokalzämie	6
• schwere systemische Erkrankung (Niereninsuffizienz, Leberzirrhose, insulinpflichtiger Diabetes mellitus)	6
• Hypophysenadenom bzw. Hypophyseninsuffizienz	5
• neoplastische Erkrankungen (Plasmozytom, Prostata-Karzinom)	3
• sonstige Erkrankungen (Hämochromatose, Immobilisation, juvenile Entwicklungsstörungen)	6

**Tabelle 7: Ursachen der sekundärer Osteoporosen und der systemischen Erkrankungen**

66 Patienten mussten aufgrund unvollständigen Datensätzen oder mangelnder Compliance (Nichterscheinen zu Untersuchungen) von der Auswertung ausgeschlossen werden.

### 3.2. GRUPPENEINTEILUNG

169 der Patienten konnten bei Vorliegen der osteologischen Labordiagnostik und Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule in die Untersuchung eingeschlossen werden. Bei der Betrachtung des Messortes Schenkelhals erfüllten 164 der Patienten die Einschlusskriterien.

Für die Auswertung der Daten wurden zwei verschiedene Ansätze genutzt. Einerseits wurde die Frage untersucht, ob ein *direkter* Zusammenhang zwischen der Höhe der Serumspiegel der Sexualsteroid Testosteron und 17 $\beta$ -Östradiol und der Knochendichte besteht.

Auf der anderen Seite wurden die Patienten nach der Schwere des Knochenverlustes (anhand des bei der Knochendichtemessung errechneten T-Wertes) in drei Untergruppen eingeteilt. Für die Zuordnung zu einer Gruppe war der jeweils niedrigste gemessene T-Wert ausschlaggebend. Anschließend wurde untersucht, ob sich die Gruppen bezüglich der Medianwerte der Sexualsteroid unterscheidet.

- **Gruppe I:** 38 Patienten mit einem T-Wert von -1 bis -1,99, der einen mäßigen Verlust an Knochenmasse repräsentiert (*Osteopenie-Gruppe*).
- **Gruppe II:** 55 Patienten mit einem T-Wert von -2 bis -2,49, entspricht einem mittelgradigen Verlust an Knochenmasse (*Zwischengruppe*).
- **Gruppe III:** 76 Patienten mit einem T-Wert von -2,5 und darunter, dies bedeutet einen ausgeprägten Verlust an Knochenmasse (*Osteoporose-Gruppe*).

Die Definition der Gruppen erfolgte in Anlehnung an die von der WHO erstellten Richtwerte zur Einteilung der Osteoporose und Osteopenie (WHO 1994, 2003). Frauen, die einen T-Wert von -2,5 und schlechter haben, erhalten hiernach die Diagnose Osteoporose. Liegt der T-Wert im Bereich von -1 bis -2,49 wird von Osteopenie gesprochen.

Da im Rahmen unserer Untersuchung bereits bei Männern mit einem T-Wert zwischen -2 und -2,5 osteoporosebedingte Frakturen beobachtet hatten, haben wir eine Zwischengruppe hinzugefügt.

### 3.3. RADIOLOGISCHE UNTERSUCHUNG

Die Anfertigung der konventionellen Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen erfolgte, um den Messort für die Knochendichtebestimmung festzulegen und um Patienten mit traumatischen Wirbelfrakturen und Wirbeldeformitäten anderer Ursache (z.B.

Morbus Scheuermann, pathologische Frakturen) auszuschließen. Alle Aufnahmen wurden mit der gleichen Röntgenanlage Phillips Medizinsystem Medico 50 CP nach standardisiertem Vorgehen gefertigt.

### **3.4. KNOCHENDICHTEMESSUNG DUAL-ENERGY X-RAY ABSORPTIOMETRY (DEXA)**

Die Knochendichtewerte wurden mit einem Lunar<sup>®</sup> DPX- $\alpha$  Gerät nach der Methode der planaren Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) ermittelt. Die Messungen wurden streng nach den Vorgaben des Herstellers durchgeführt. Dies umfasst insbesondere die tägliche Kalibrierung am Phantom, die exakte Lagerung und die Berücksichtigung des Körpergewichts des Patienten. Die Lendenwirbelsäule wurde in anterior-posteriorer Projektion untersucht, wobei meist die Wirbelkörper LWK 1 bis LWK 4 gemessen wurden. Für unsere Studie wurde in der Regel der Mittelwert der Knochendichten von LWK 2 bis LWK 4 verwendet. Bei Vorliegen von Osteochondrose, Wirbelkörperfrakturen, heterotopen Ossifikationen oder überlagerndem Gefäßkalk wurden die betroffenen Wirbel von der Betrachtung ausgeschlossen. Bei der Messung am proximalen Femur (ebenfalls anterior-posterior) wurde die Knochendichte im Bereich von Schenkelhals, Ward'schem Dreieck und Trochanterregion bestimmt. Für unsere Untersuchung wurde ausschließlich der Wert des Schenkelhalses genutzt.

Die Messwerte werden vom Gerät als Knochendichtewert in  $\text{g}/\text{cm}^2$  ausgegeben, darüber hinaus werden sie computergestützt mit Referenzdatenbank (Lunar Corporation 1998) verglichen und als T-Wert bzw. Z-Wert angegeben. Für die Betrachtungen unserer Studie wurde ausschließlich der T-Wert verwendet.

Die Genauigkeit (also der Wert, der bezeichnet, wie weit ein gemessener Wert vom Tatsächlichen abweicht) des von uns genutzten DEXA Gerätes liegt nach Angaben des Herstellers bei 1 bis 3%. Die Präzision (Reproduzierbarkeit) beträgt 1% für Messungen an der Wirbelsäule und 1,5% für die Bestimmung der Knochendichte am proximalen Femur.

Ein typisches Messprotokoll ist in Anlage 8.2 wiedergegeben.

### **3.5. LABORDIAGNOSTISCHE UNTERSUCHUNGSPARAMETER**

Die in unserer Studie durchgeführte laborchemische Untersuchung beinhaltete die in Tabelle 8 aufgeführten Parameter. Alle Blutentnahmen und Urinproben wurden in der Zeit zwischen 8.00 Uhr und 9.00 Uhr an nüchternen Patienten gewonnen. Sämtliche von den Patienten

gewonnenen Blutproben wurden im Labor für klinische Chemie E. Friesenhahn, Wetzlar oder der angeschlossenen Laborgemeinschaft analysiert.

<b>Laborparameter (Serum)</b>	<b>Ziel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kleines Blutbild, Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Gesamteiweiß, Albumin, Elektrophorese</li> </ul>	Ausschluss einer schweren systemischen Erkrankung
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Thyroidea stimulierendes Hormon (TSH), freies Trijodthyronin und Thyroxin (nicht bei allen Patienten), Gamma-Glutamattransferase, Creatinin</li> </ul>	Ausschluss organspezifischer Erkrankungen
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcium und Phosphat, Vitamin-D (25-OH), Vitamin-D (1,25-OH, nicht bei allen Patienten), Parathormon (intakt), Östradiol, Testosteron, luteinisierendes und follikelstimulierendes Hormon (LH, FSH, nicht bei allen Patienten), Sexualhormonbindendes Globulin (SHBG, nicht bei allen Patienten)</li> </ul>	Differentialdiagnose der Osteoporose
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alkalische Phosphatase (AP) und knochenspezifische Isoform (BAP), C-terminales Prokollagen I und Osteocalcin (nicht bei allen Patienten)</li> </ul>	Aktivitätsbestimmung der Osteoporose
<b>Laborparameter (Urin)</b>	<b>Ziel</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calcium und Phosphat, Creatinin, Desoxypyridinolin und Hydroxyprolin (nicht bei allen Patienten)</li> </ul>	Aktivitätsbestimmung der Osteoporose

**Tabelle 8: Untersuchte labordiagnostische Parameter**

Die für die Ergebnisse unserer Untersuchung wesentlichen Testsysteme der Parameter werden im Folgenden erläutert.

### 3.5.1. ÖSTRADIOL

Zur Bestimmung der Östradiol-Serumwerte wurde ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Fa. Roche Diagnostics/Elecsys Systeme verwandt. Hierbei wird in einem kompetitiven Testprinzip ein spezifisch gegen 17- $\beta$ -Östradiol gerichteter polyklonaler Antikörper verwendet.

Nach Inkubation der Probe (35 µl) mit einem Östradiol-spezifischen biotinyliertem Antikörper wird, entsprechend der Analytkonzentration der Probe, ein Immunkomplex gebildet. Nach Zugabe eines Ruthenium-Komplex-markierten Östradiolderivates und Streptavidin beschichteter Mikropartikel werden unter Bildung eines Antikörper-Hapten-Komplexes die noch freien Bindungsstellen des biotinylierten Antikörpers besetzt. Der Gesamtkomplex wird über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden. Nach Überführen des Reaktionsgemisches in die Messzelle wird die Chemilumineszenz-Emission durch Anlegen einer Spannung induziert und mittels eines Photomultipliers gemessen. Anhand von Kalibrationskurven werden die Ergebnisse ermittelt. Der Messbereich des Verfahrens beträgt 10 bis 4300 pg/ml. Die Präzision wird vom Testhersteller mit 2,3 bis 6,2% Variationskoeffizient (% VK) angegeben. Der Normbereich für Männer beträgt nach den Daten des Herstellers 13,5 bis 59,5 pg/ml.

### **3.5.2. TESTOSTERON**

Zur Bestimmung der Testosteron-Serumwerte wurde ebenfalls ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) der Fa. Roche Diagnostics/Elecsys Systeme verwandt. Hierbei wird in einem kompetitiven Testprinzip ein spezifisch gegen Testosteron gerichteter monoklonaler Antikörper verwendet.

Die Probe (50 µl) wird mit einem Testosteron-spezifischen biotinyliertem Antikörper und einem mit Ruthenium-Komplex markierten Testosteronderivat inkubiert. Die Bindungsstellen des Antikörpers werden entsprechend der Analytkonzentration der Probe teilweise mit Analyt und teilweise mit dem ruthenyliertem Hapten besetzt. Nach Zugabe Streptavidin-beschichteter Mikropartikel wird der Gesamtkomplex über Biotin-Streptavidin Wechselwirkung an die Festphase gebunden.

Nach Überführen des Reaktionsgemisches in die Messzelle wird die Chemilumineszenz-Emission durch Anlegen einer Spannung induziert und mittels eines Photomultipliers gemessen. Anhand von Kalibrationskurven werden die Ergebnisse ermittelt.

Der Messbereich des Verfahrens beträgt 0,02 bis 15 ng/ml. Die Präzision wird vom Testhersteller mit 1,6 bis 7,4% VK angegeben. Der Normbereich für Männer beträgt nach den Daten des Herstellers 2,8 bis 8 ng/ml.

Da die übrigen Laboruntersuchungen (Blutbild, BSG, Elektrophorese, alkalische Phosphatase, Gesamteiweiß, Gamma-GT, Calcium und Phosphat in Serum und Urin, Kreatinin in Serum

und Urin) Routineuntersuchungen darstellen, soll an dieser Stelle nicht weiter auf deren Methodik eingegangen werden.

### **3.6. STATISTISCHE AUSWERTUNG**

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter Dr. R. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik (Leiter Prof. Dr. J. Dudeck) der Justus-Liebig-Universität Gießen.

Zu den Berechnungen wurde das Statistikprogramm SAS V8 (SAS-Institute, Cary, North-Carolina, USA) eingesetzt.

Da bei den beobachteten Parametern nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden konnte, wurden nichtparametrische Verfahren herangezogen. Zur Beschreibung der Verteilung der einzelnen Parameter werden der Median, die Werte für Minima, Maxima und erstes, sowie drittes Quartil (entspricht der 25. und 75. Perzentile) angegeben. Die Analyse der Daten und die Überprüfung der Fragestellungen erfolgte im deskriptiven und explorativen Sinne. Die angegebenen p-Werte sind ein Maß für die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Als Maß für die Stärke des Zusammenhangs zweier Variablen wurde der Rang-Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Spearman berechnet. Je weiter sich der Korrelationskoeffizient von 0 entfernt (wobei er Werte zwischen -1 und 1 annehmen kann), desto stärker ist der positive oder negative Zusammenhang.

Unterschiedshypothesen wurden mittels des Kruskal-Wallis-H-Tests betrachtet. Gegebenenfalls wurden paarweise Vergleiche mit dem Anschlussstest nach Schaich und Hamerle durchgeführt. Zum Gruppenvergleich zwischen den T-Werten an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals wurden Kontingenztafeln verwendet.

#### **4. ERGEBNISSE**

Im ersten Teil des Kapitels werden die rein deskriptiven Daten dargestellt. Da die Daten in der Regel nicht normalverteilt sind, wurden sie, nach statistischer Beratung, auch in Form von Boxplots aufgearbeitet. Hiermit ist durch die Angabe von Minimalwert, Maximalwert, Median, erstem und drittem Quartil eine statistisch korrekte Darstellung möglich.

Weiterhin wurden die erhobenen Parameter auf zwei unterschiedliche Arten auf Zusammenhänge untersucht.

Zunächst wurden die Daten anhand der Gruppeneinteilung betrachtet, um Unterschiede zwischen osteoporotischen und osteopenischen Patienten darstellen zu können.

In einem zweiten Teil der Auswertung wurden die Daten der Patienten mittels des Rangkorrelationskoeffizienten ohne Berücksichtigung der Gruppeneinteilung direkt miteinander korreliert (beispielsweise der Zusammenhang der Knochendichte mit Laborparametern) und so auf eventuell bestehende Zusammenhänge untersucht.

#### 4.1. DESKRIPTIVE DARSTELLUNG DER DATEN

##### 4.1.1. ALTERSVERTEILUNG ALLER PATIENTEN

Die Altersverteilung der 169 eingeschlossenen Patienten reichte von 28 bis 78 Jahre. Die Verteilung ist in Abbildung 5 aufgezeigt.

In den unteren Altersklassen fanden sich erwartungsgemäß nur wenige Patienten (20 bis 29 Jahre: 1 Patient, 30 bis 39 Jahre: 3 Patienten). In der Gruppe der 40 bis 49 jährigen befanden sich 21 Männer. Die höchste Patientenzahl wies die Gruppe der 50 bis 59 jährigen mit 97 Männern auf. 38 Patienten waren 60 bis 69 Jahre alt, die Gruppe der 70 bis 79 jährigen umfasste 9 Patienten.

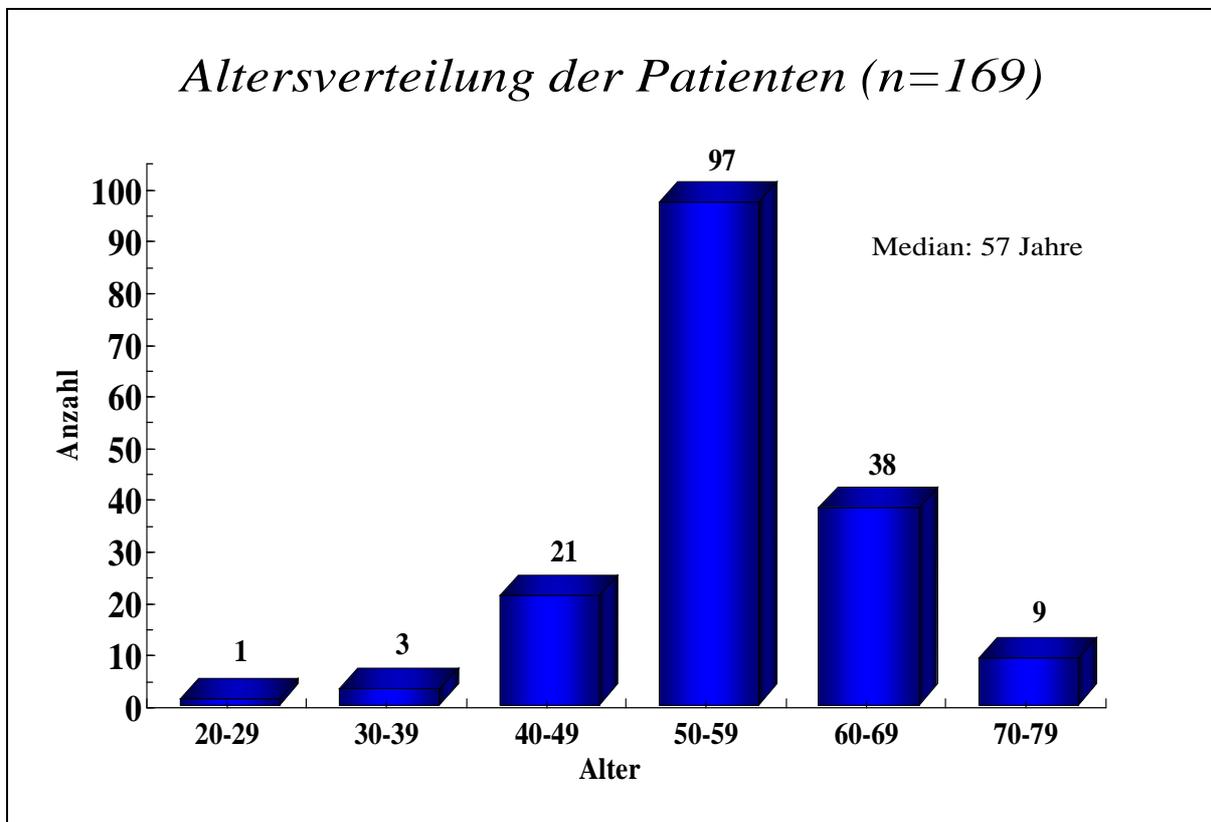
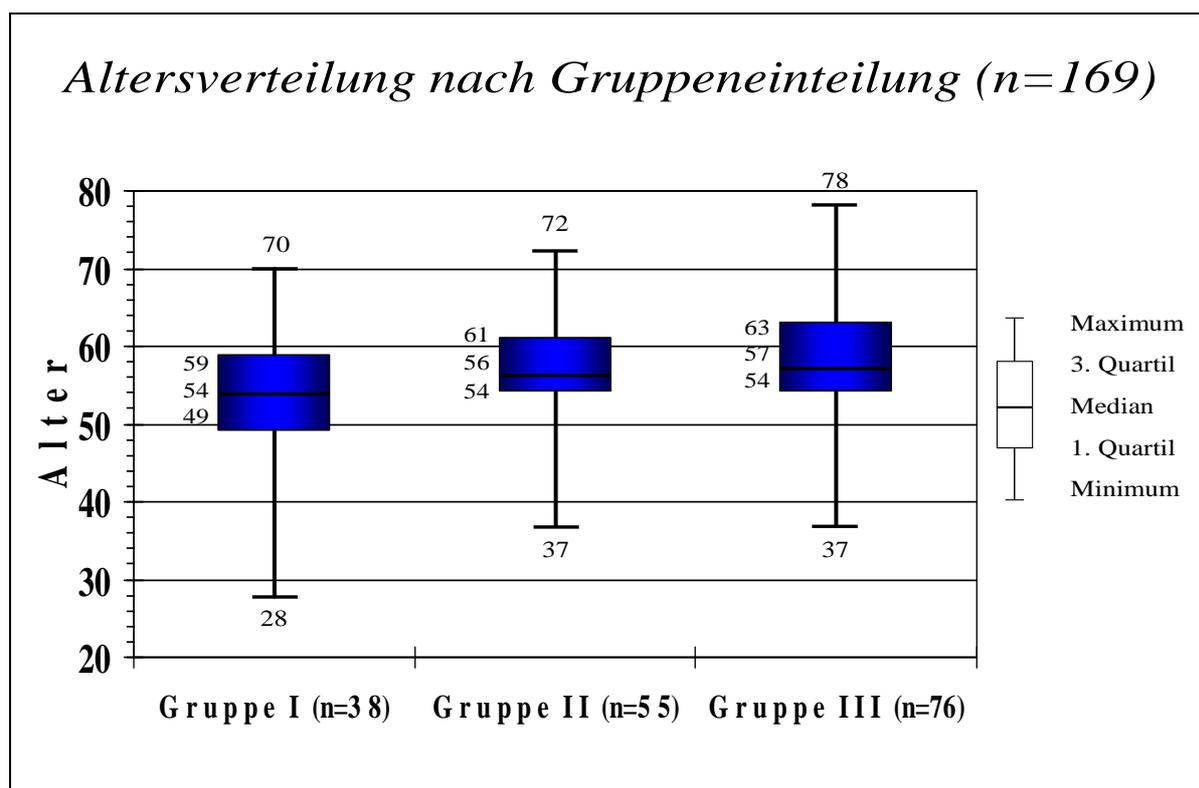


Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten

Der Median lag bei 57 Jahren (Quartil 1: 53 Jahre; Quartil 3: 60 Jahre).

Die überwiegende Mehrzahl der Patienten befand sich somit in einem Alter von 40 bis 69 Jahren.

In Abbildung 6 ist die Altersverteilung graphisch nach der Zugehörigkeit zur Gruppeneinteilung dargestellt. *Gruppe I* beinhaltet die osteopenischen Männer (T-score zwischen -1 und -1,99), die *Zwischengruppe II* die Patienten mit mäßiger Osteoporose (T-score zwischen -2 und -2,49) und *Gruppe III* die osteoporotischen Patienten (T-score -2,5 und kleiner).



**Abbildung 6: Altersverteilung nach Gruppen**

Bezüglich der Altersverteilung ergaben sich zwischen den einzelnen Gruppen, auch nach Betrachtung der verschiedenen Messorte Lendenwirbelsäule ( $p=0,14$ ) und Schenkelhalsbereich ( $p=0,22$ ), keine statistisch signifikanten Unterschiede. Eine das Ergebnis verfälschende unterschiedliche Altersstruktur zwischen den Gruppen kann somit ausgeschlossen werden.

Betrachtet man die direkten Korrelationen des Alters mit der Knochendichte, so findet sich kein signifikanter Zusammenhang, sondern lediglich ein Trend zu geringerer Knochendichte mit steigendem Alter. Für die Messwerte an der Lendenwirbelsäule ergab sich ein Korrelationskoeffizient von  $r=-0,13$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,095$ . Die Werte für den Schenkelhalsbereich betragen  $r=-0,14$  und  $p=0,068$ .

#### 4.1.2 DARSTELLUNG DER KNOCHENDICHTE ANHAND DES T-WERTES

In Abbildung 7 wird die Verteilung der gemessenen Knochendichte des Patientenkollektivs anhand der T-Werte und des Messortes als Übersicht wiedergegeben. Bei den Messungen an der Lendenwirbelsäule fanden wir bei den meisten der Patienten eine Minderung der Knochendichte mit T-Werten im Bereich von -1,83 bis -2,8. Der Median lag bei -2,3.

Im Gegensatz dazu war der Knochenmineralgehalt am Messort Schenkelhals nicht so ausgeprägt erniedrigt. Hier lag der Median bei -1,62 mit einer Spanne von -1,09 bis -2,28 (jeweils erstes und drittes Quartil).

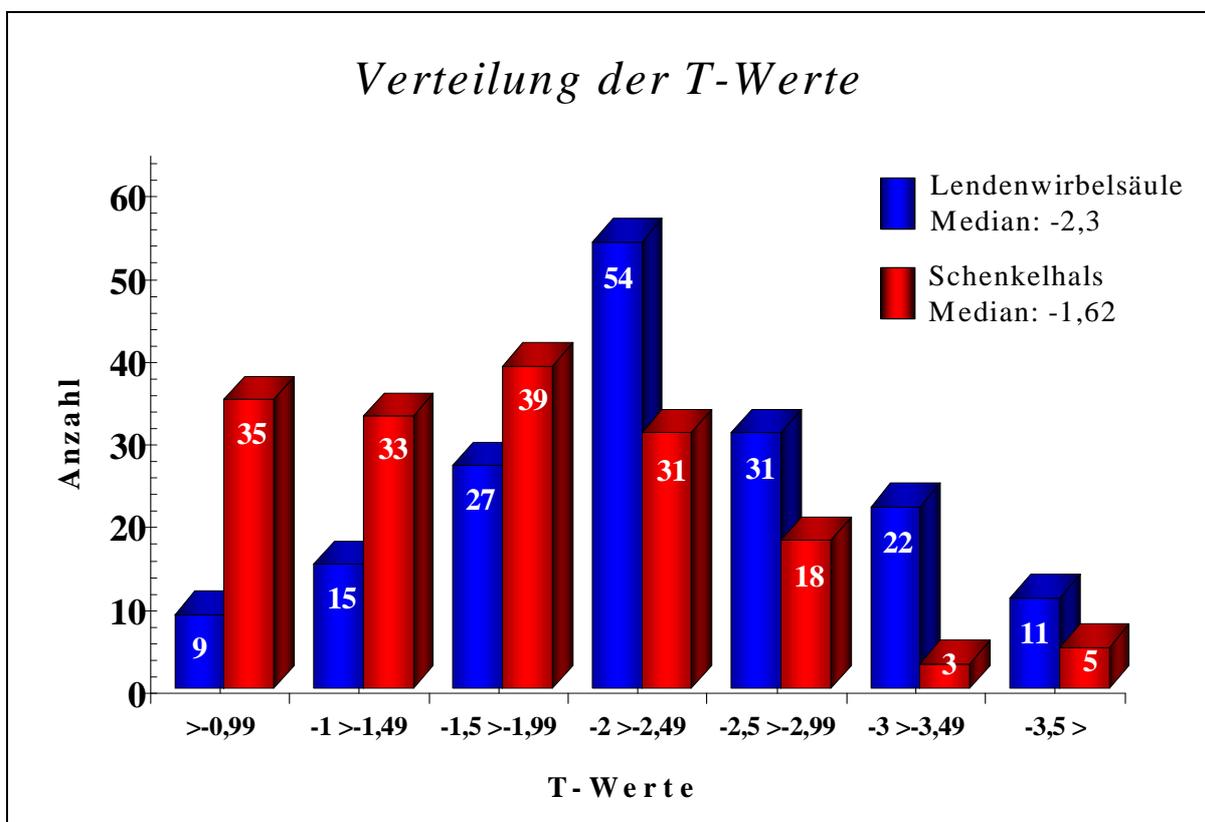


Abbildung 7: Verteilung der T-Werte

## 4.2. ÖSTRADIOL UND KNOCHENDICHTE

### 4.2.1. GRUPPENVERGLEICH LWS

In Abbildung 8 ist die Verteilung der gemessenen 17 $\beta$ -Östradiol Werte in den verschiedenen Gruppen (LWS) aufgetragen. Die Gruppen sind hinsichtlich der Östradiolspiegel unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,003$ ).

Die Patienten in der Gruppe mit der niedrigsten Knochendichte an der Lendenwirbelsäule wiesen auch die niedrigsten Werte an 17 $\beta$ -Östradiol auf.

Die durchgeführten Anschlussstests nach Schaich und Hamerle ergaben einen Unterschied zwischen den Gruppen I und III ( $p<0,01$ ). Zwischen den Gruppen I und II ( $p=0,14$ ) und II und III ( $p=0,14$ ) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

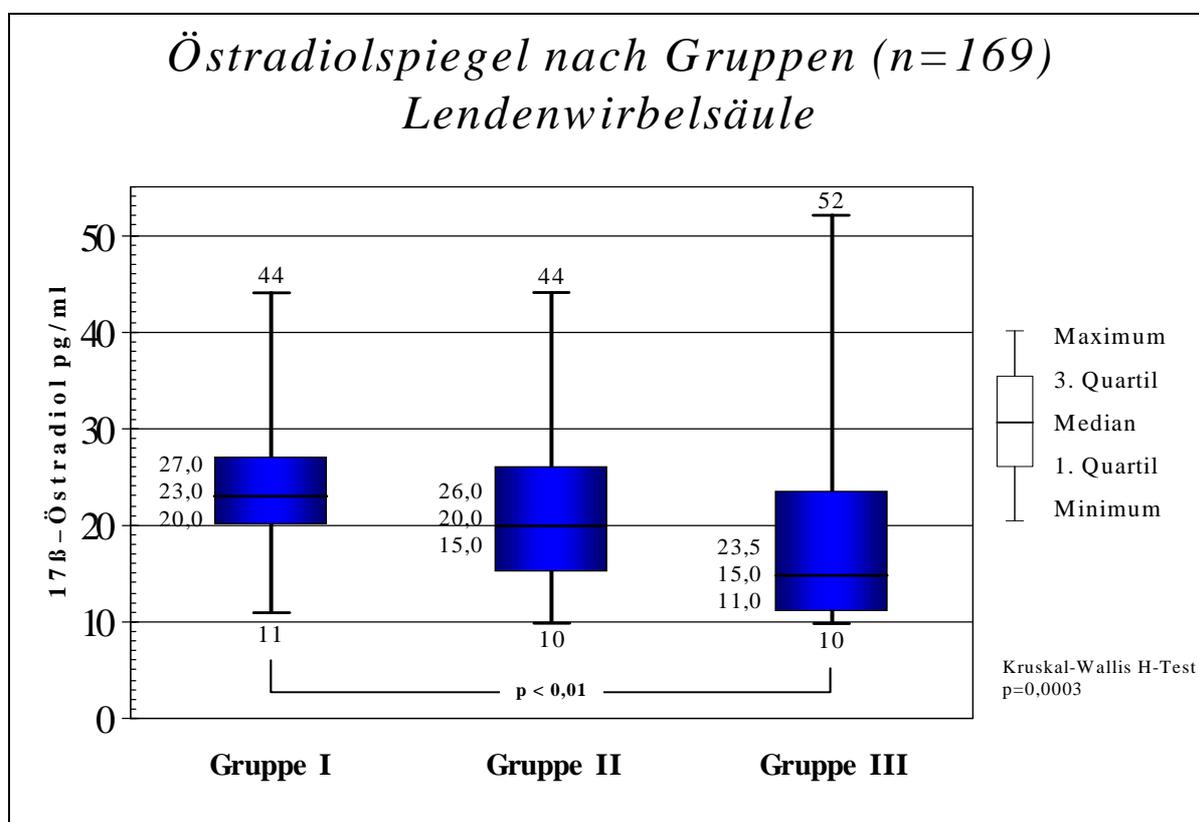


Abbildung 8: Gruppenvergleich der Östradiolspiegel (LWS)

#### 4.2.2. GRUPPENVERGLEICH SCHENKELHALS

Auch für den Messort der Knochendichte am Oberschenkelknochen fand sich ein Unterschied der Östradiolspiegel der drei Gruppen (Kruskal-Wallis-Test  $p < 0.038$ ). Die durchgeführten Anschlussstests nach Schaich und Hamerle ergaben einen Unterschied zwischen den Gruppen I und III ( $p = 0,04$ ).

Zwischen den Gruppen I und II ( $p = 0,99$ ) und II und III ( $p = 0,14$ ) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Die Verteilung der Werte ist in Abbildung 9 wiedergegeben.

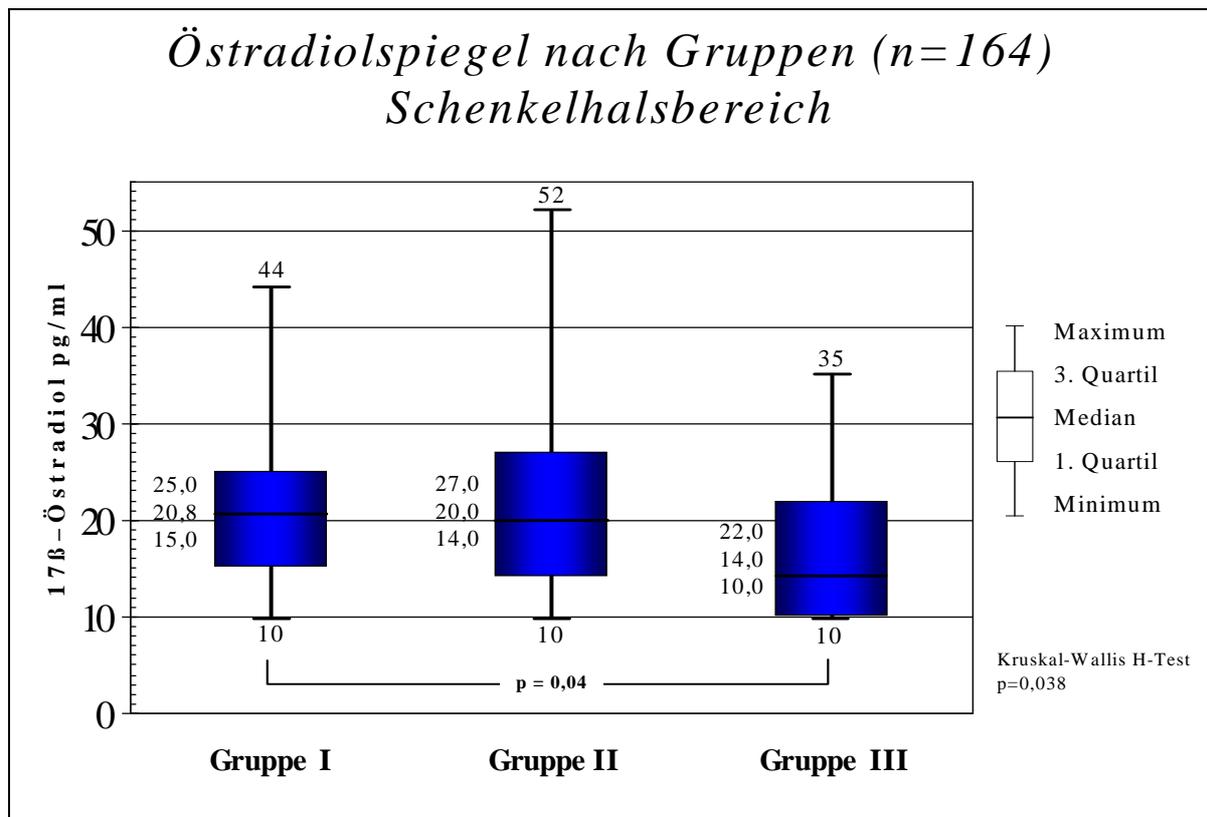


Abbildung 9: Gruppenvergleich der Östradiolspiegel (Schenkelhals)

#### 4.2.3. DIREKTE KORRELATION ÖSTRADIOL UND KNOCHENDICHTE LWS

In Abbildung 10 ist die Verteilung aller Messwerte für die Knochendichte an der Lendenwirbelsäule direkt mit den Östradiolwerten dargestellt. Mittels des Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman ergibt sich eine Korrelation von  $r=0,32$  bei einem  $p<0,0001$ . Die Häufung von Messwerten auf der 10 pg/ml Linie ist messtechnisch bedingt, da der verwendete Labortest nur bis zu diesem Wert empfindlich ist.

Es ergibt sich somit für den Bereich der Lendenwirbelsäule ein direkter Zusammenhang der Knochendichte mit den Östradiolspiegeln.

Ein niedriger Wert an  $17\beta$ -Östradiol ist demnach mit einer niedrigen Knochendichte assoziiert.

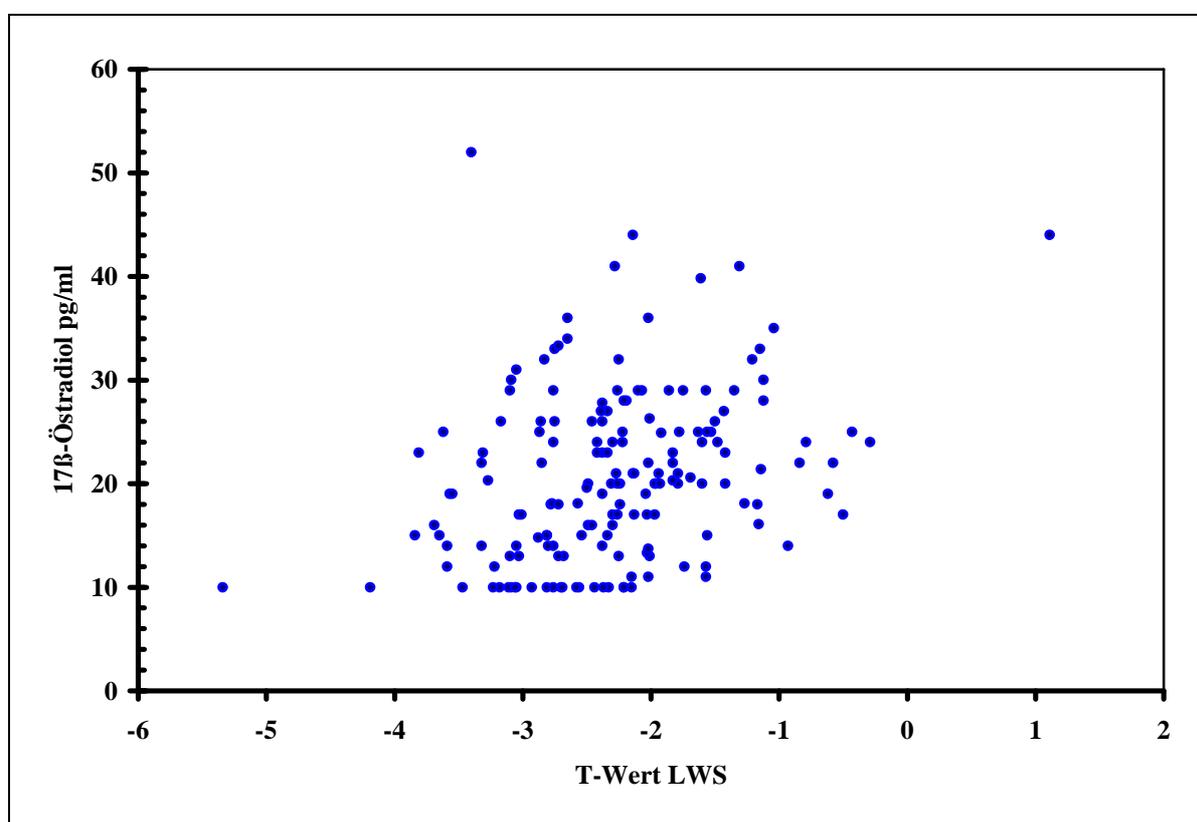


Abbildung 10: Verteilung Östradiol/T-Wert LWS

#### 4.2.4. DIREKTE KORRELATION ÖSTROGEN UND KNOCHENDICHTE SCHENKELHALS

Der Vergleich des direkten Zusammenhangs der Östradiolspiegel aller Patienten mit der Knochendichte des Schenkelhalsbereiches ergab keine Korrelation ( $r=0,12$ ;  $p=0,14$ ). Die graphische Darstellung der Messwerte ist in Abbildung 11 wiedergegeben.

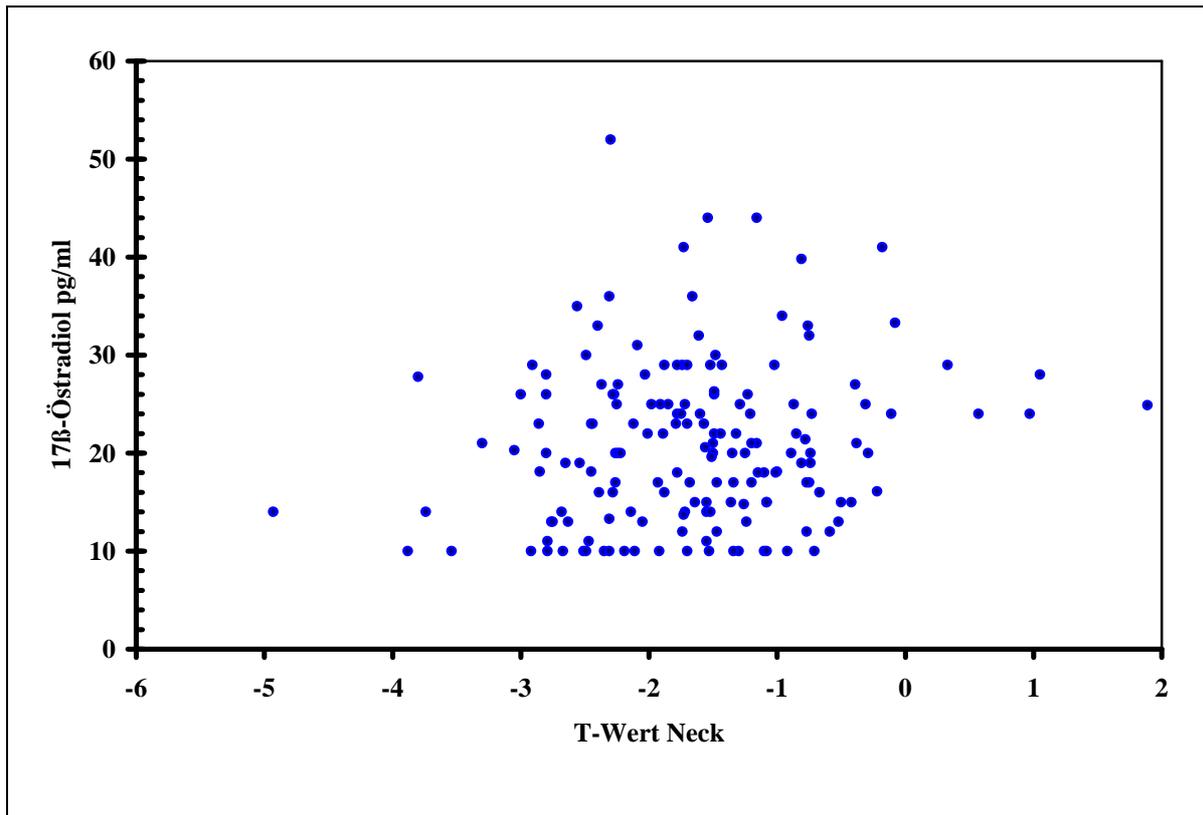


Abbildung 11: Verteilung Östradiol/T-Werte Schenkelhals

### 4.3. TESTOSTERON UND KNOCHENDICHTE

#### 4.3.1. GRUPPENVERGLEICH LWS

In Abbildung 12 sind die Testosteronspiegel der Gruppen dargestellt. Es ergaben sich weder statistische Unterschiede zwischen den Gruppen ( $p=0,18$ ), noch ließ sich ein Trend ableiten.

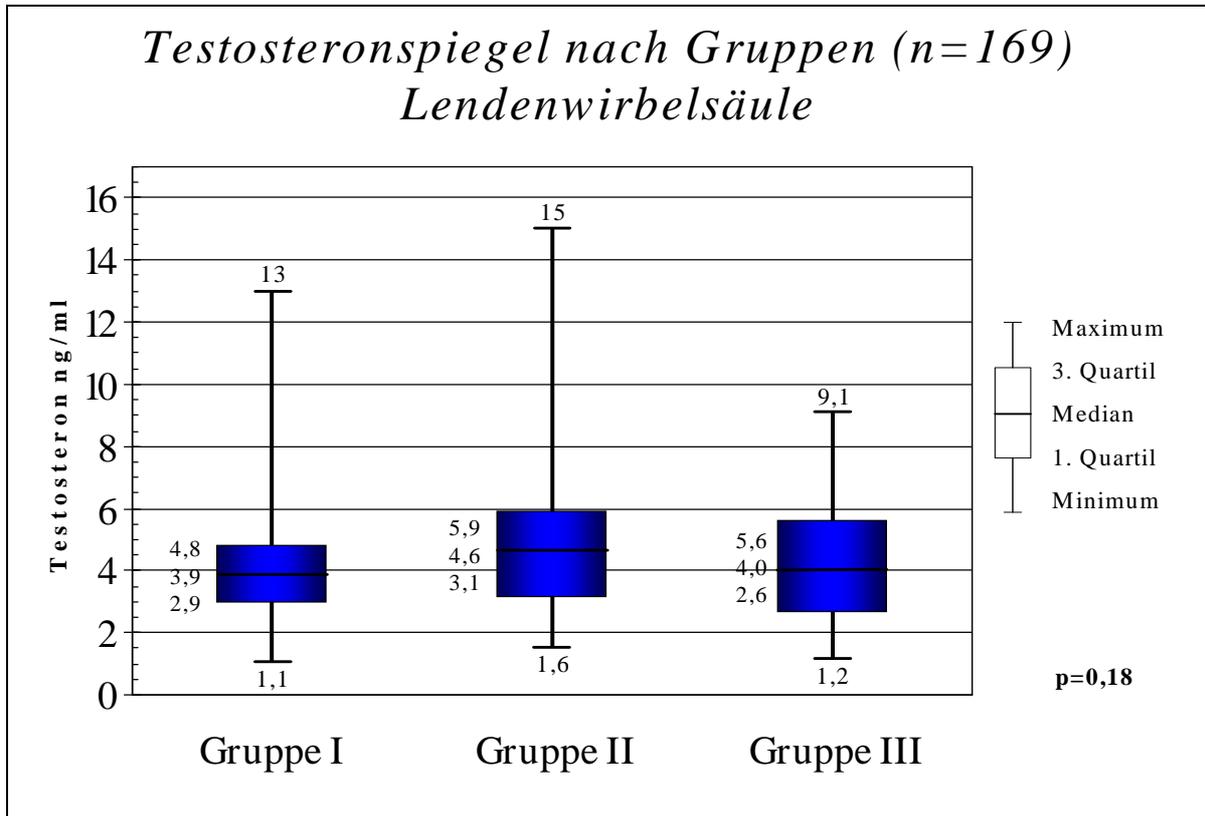


Abbildung 12: Gruppenvergleich der Testosteronspiegel (LWS)

### 4.3.2. GRUPPENVERGLEICH SCHENKELHALS

Die Betrachtung der Testosteronwerte am Messort Schenkelhals erbrachte ebenfalls keinen Unterschied zwischen den Gruppen ( $p=0,17$ ). Die Verteilung der Messwerte ist in Abbildung 13 wiedergegeben.

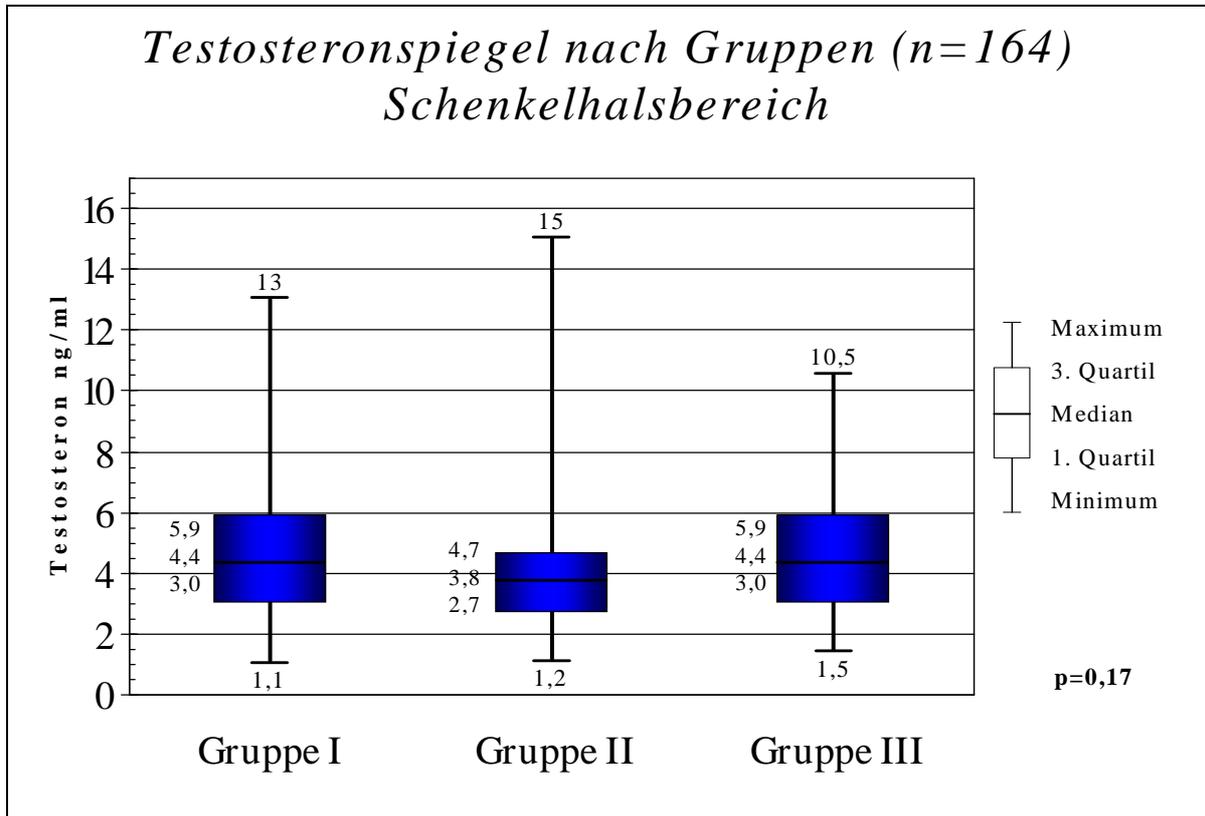


Abbildung 13: Gruppenvergleich der Testosteronspiegel (Schenkelhals)

### 4.3.3. DIREKTE KORRELATION TESTOSTERON UND KNOCHENDICHTE LWS

Betrachtet man den direkten Vergleich aller Werte (Abbildung 14), so ergab sich für die Höhe der Testosteronspiegel kein Zusammenhang mit der an der Lendenwirbelsäule gemessenen Knochendichte ( $r=0,02$ ;  $p=0,724$ ).

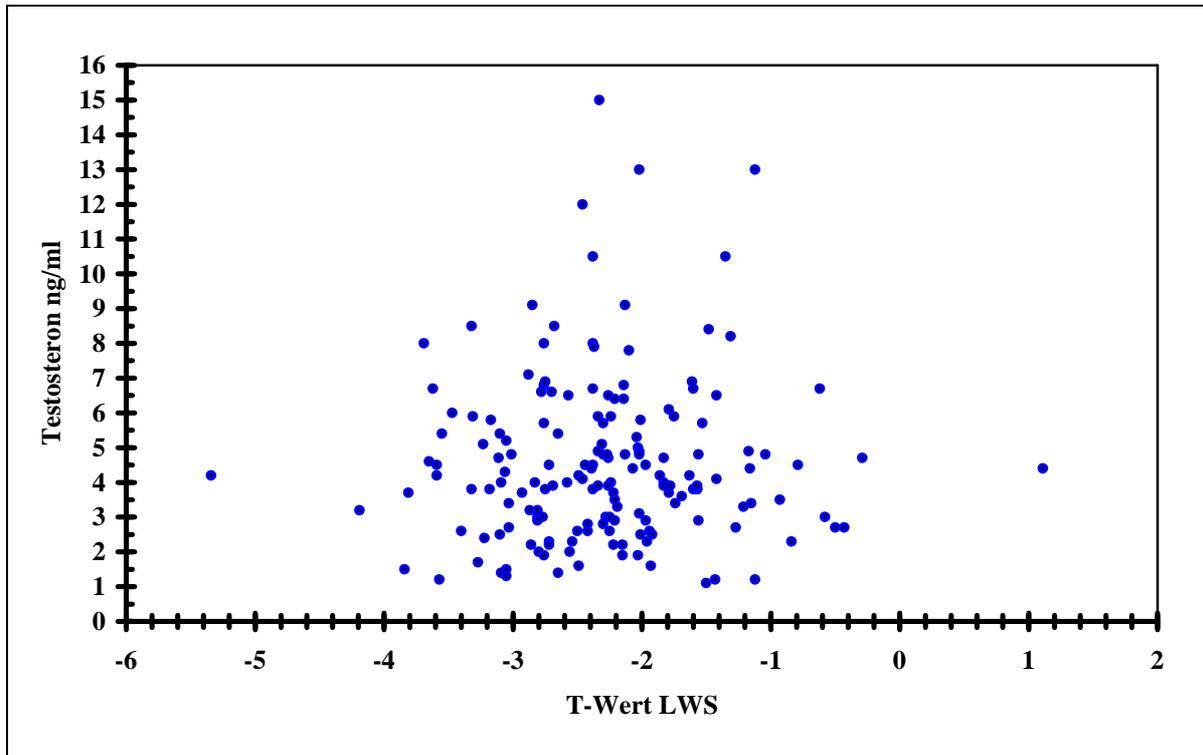


Abbildung 14: Verteilung Testosteron/T-Werte (LWS)

#### 4.3.4. DIREKTE KORRELATION TESTOSTERON UND KNOCHENDICHTE SCHENKELHALS

Auch für den Messort Schenkelhals konnte, wie in Abbildung 15 dargestellt, kein Zusammenhang zwischen der gemessenen Knochendichte und der Höhe des Testosteronspiegels nachgewiesen werden ( $r=0,08$ ;  $p=0,302$ ).

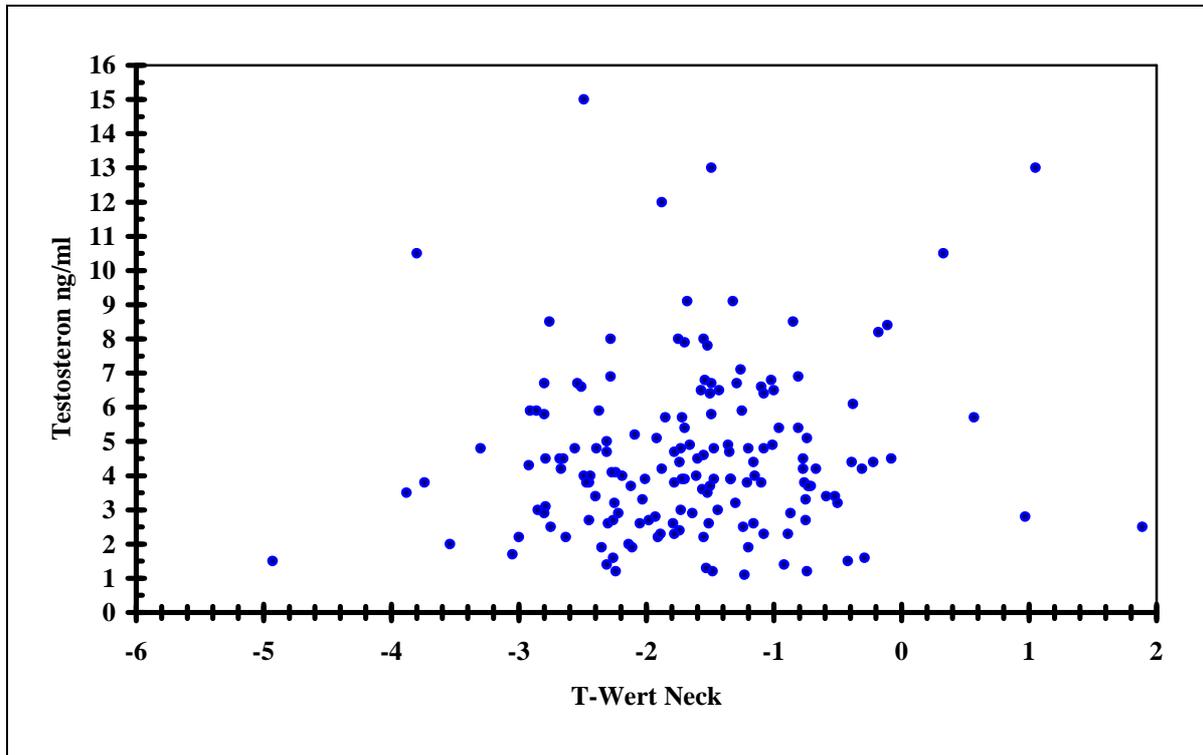


Abbildung 15: Verteilung Testosteronwerte/T-Werte (Schenkelhals)

#### 4.4. DIREKTE KORRELATION SEXUALSTEROIDE UND PATIENTENALTER

Für die Parameter Patientenalter und gemessene Testosteronspiegel findet sich kein Hinweis auf einen Zusammenhang ( $r=-0,07$ ;  $p=0,35$ ).

Es zeigt sich jedoch ein Zusammenhang zwischen den Östradiolspiegeln und dem Alter. Mit steigendem Alter nimmt der Serumspiegel von  $17\beta$ -Östradiol ab ( $r=-0,15$ ;  $p=0,049$ ).

#### 4.5. DIREKTE KORRELATION TESTOSTERON UND ÖSTRADIOL

Die Höhe der Serumspiegel von Testosteron und  $17\beta$ -Östradiol scheinen voneinander abhängig zu sein, allerdings wird kein Signifikanzniveau erreicht. Es findet sich ein Trend bei einem Korrelationskoeffizienten von  $r=0,15$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,057$ .

## 5. DISKUSSION

### 5.1. EINLEITUNG

Die Osteoporose des Mannes ist bezüglich ihrer pathophysiologischen Ursachen erst in den letzten fünfzehn Jahren in das Blickfeld einer intensiveren wissenschaftlichen Aufarbeitung gerückt. Dennoch besteht hier weiterhin ein hoher Aufklärungsbedarf. Noch immer ist die Osteoporose fälschlicherweise als typische Erkrankung der Frau stigmatisiert. So titelte beispielsweise Oberender noch 2003 im deutschen Ärzteblatt „Disease Management und Osteoporose - Versorgungsmängel bei einer relevanten *Frauenkrankheit*“.

1995 wurde in den grundlegenden deutschsprachigen Arbeiten von Ringe der Hypogonadismus als eine der häufigsten Ursachen der männlichen Osteoporose beschrieben und die pathophysiologische Ursache der Osteoporose lediglich auf einen Testosteronmangel beschränkt. Den Östrogenen wurde zunächst keine ursächliche Bedeutung für den Knochenstoffwechsel des Mannes beigemessen, obwohl bereits 1994 durch die Arbeiten von Smith et al. eindrücklich gezeigt worden war, dass ein mutationsbedingt defekter Östrogenrezeptor auch beim Mann eine hochgradige Osteoporose verursachen kann.

1998 entwickelten Riggs und seine Arbeitsgruppe ein umfassendes Modell der Altersosteoporose, in dem postuliert wird, dass es sich bei postmenopausalen Frauen und alternden Männern um einen Verlust an Knochenmasse aufgrund eines Östrogendefizites handelt. Dieses pathophysiologische Modell wird auch durch unsere Ergebnisse unterstützt.

In einer neueren Arbeit aus 2004 konnte von Khosla in einer weiteren Differenzierung gezeigt werden, dass auch die genetischen Polymorphismen der Östrogenrezeptoren die Empfindlichkeit gegenüber Östrogen beeinflussen und damit zu einer Modulation des Knochenstoffwechsels beitragen können.

Zu beachten ist weiterhin, dass auch die Höhe der freien Konzentration der Sexualsteroiden einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel hat. Die Arbeitsgruppe um Gennari konnte 2003 zeigen, dass die Spiegel von Sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG) mit steigendem Alter ebenfalls ansteigen, was zu einer Verminderung der Höhe der bioverfügbaren Sexualsteroiden führt. Testpersonen mit niedrigeren bioverfügbaren (freien) Östradiolspiegeln wiesen eine geringere Knochendichte und einen höheren Wert der Knochenresorptionsmarker auf.

## 5.2. DISKUSSION DER METHODEN

Die Betrachtung der Kernparameter unserer Arbeit, also die Messung der Serumspiegel der Steroidhormone  $17\beta$ -Östradiol, Testosteron und die Messung der Knochendichte, setzt die Kenntnis von möglichen Fehlerquellen in deren Bestimmung voraus.

Es stehen nur wenige Daten über die Normalwerte des Östradiols und die Entwicklung der Hormonspiegel im Laufe des Alterns bei Männern zur Verfügung. Auch die Labormethoden zur Bestimmung von  $17\beta$ -Östradiol sind meist auf die bei Frauen vorherrschenden höheren Serumspiegel abgestimmt. Die untere Messgrenze erfasst den für Männer normalen Bereich in vielen Fällen nur ungenügend.

Die Referenzpopulationen zur Normalwerterhebung für diese Hormonbestimmung bei Männern umfasst beispielsweise für ein typisches Labor-Kit (Bestimmung mittels RIA) lediglich 221 Probanden (Roche, Elecsys Analytics, Dokumentation, 2001). Yamamoto fand 1995 in einer Studie einen Normwertbereich von 10 bis 82 pg/ml. Allein diese große Spanne verdeutlicht die Schwierigkeit der Interpretation der Hormonspiegel.

In unserer Arbeit nutzten wir die Gesamtwerte von  $17\beta$ -Östradiol, eine Differenzierung nach Gesamtöstradiol und freiem  $17\beta$ -Östradiol erfolgte aus laborchemischen Gründen nicht. Eine Erfassung mittels der Messung von Sexualhormon-bindendem Globulin wäre sicherlich wünschenswert gewesen. Dennoch halten wir unsere Ergebnisse für aussagekräftig, da die Serumspiegel von freiem  $17\beta$ -Östradiol und Gesamtöstradiol eng miteinander korrelieren (Longcope 1987) und sowohl das Gesamtöstradiol als auch die bioverfügbare Fraktion mit der Knochendichte assoziiert sind (Szulc 2001, Gennari 2003).

Es erschien uns daher für die Konzeption dieser Arbeit sinnvoll, nicht nur absolute Messwerte zu betrachten, sondern auch ihre Interpretation durch einen Gruppenvergleich praktisch unabhängig von den vom Hersteller angegebenen Normalwerten zu gestalten. Hierdurch konnten wir die Fehlermöglichkeit, dass unsere Testsysteme Östradiol nur bis zu einer Messgrenze von 10 pg/ml quantifizieren kann, minimieren.

Die Definition der verschiedenen Gruppen ergab einige Schwierigkeiten. Die WHO definiert Osteoporose als einen Verlust an Knochendichte der einem T-Wert von  $-2,5$  und darunter entspricht. Eine Osteopenie wird T-Werten von  $-1$  bis  $-2,49$  zugeordnet (WHO 1994). Diese Zuordnung erscheint uns problematisch, da sie sich ausschließlich auf Frauen bezieht mit dem besonderen Schwerpunkt auf der postmenopausalen Osteoporose. Da wir in unserem Patientengut bereits mehrfach Fälle von osteoporotischen Wirbelkörperfrakturen ab T-Werten von  $-1,93$  gesehen haben, halten wir diese Einteilung für nicht direkt übertragbar auf Männer.

Wir haben daher zur besseren Differenzierung eine Zwischengruppe für den T-Wert-Bereich von -2 bis -2,49 eingefügt.

Zur Bestimmung der Knochendichte sind verschiedene Methoden im Einsatz (siehe auch Abschnitt 1.4.3.). Von den verschiedenartigen Verfahren stellt momentan die DEXA-Messung die am weitesten verbreitete Messtechnik dar (Genant 1996). Sie ist die derzeit am besten validierte Methode in Bezug auf die Beurteilung des Skelettstatus und die Vorhersage zukünftiger Frakturen (Miller 1996, WHO 1994, Mazess 1989). Dementsprechend haben wir die Messung der Knochendichte unserer Patienten mit dem Lunar Absorptiometer DPX- $\alpha$  nach DEXA-Verfahren und mit einem standardisierten Vorgehen durchgeführt.

Um eine korrekte Interpretation der Messergebnisse vornehmen zu können, müssen die Fehlermöglichkeiten des Verfahrens bekannt sein. Hierzu gehören falsch hoch gemessene Dichtewerte durch im Strahlengang liegende Verkalkungen, beispielsweise von Gefäßen oder Bandstrukturen. Ebenso müssen bereits frakturierte Wirbelkörper und Wirbel mit degenerativen Veränderungen ausgeschlossen werden. Um diese Veränderungen zu erkennen, wurde bei unseren Patienten vorher eine konventionelle Röntgenuntersuchung der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Auch das Alter der Strahlenquelle muss gegebenenfalls in einen Korrekturalgorithmus miteinbezogen werden, da mit steigendem Alter des Strahlers Präzisionsfehler möglich sind (Ross 1988).

### **5.3. DISKUSSION DER ERGEBNISSE**

#### **5.3.1. PATIENTEN**

Um eine Aussage über den Zusammenhang von Messparametern der Knochendichte und der Höhe von Serumspiegeln der Sexualsteroiden Testosteron und 17 $\beta$ -Östradiol treffen zu können, war eine genaue Definition und Einhaltung von Einschlusskriterien unerlässlich. Patienten, die an einer die Knochengesundheit beeinflussenden Grunderkrankung (siehe auch 3.1., Tab.7) litten, oder im Laufe ihres Lebens relevante Dosen von Medikamenten mit nachgewiesenem osteokatabolem Effekt (vor allem Corticoide) eingenommen hatten, mussten von einer Auswertung ausgeschlossen werden. Eine solche Einteilung beinhaltet immer eine subjektive Fehlermöglichkeit. Wir haben uns bemüht, diese Fehlerquelle durch eine standardisierte Anamneseerhebung mittels Fragebögen und eine großzügige Anwendung der Ausschlusskriterien zu minimieren. Es war durch eine unterschiedliche Patient compliance (Teilnahme an Verlaufsuntersuchungen, Erscheinen zur Blutentnahme) nicht möglich, bei allen untersuchten Männern komplette Datensätze zu erhalten. Durch diese Einschränkungen

erklärt sich die Diskrepanz zwischen 302 initial erhobenen und 169 auswertbaren Datensätzen.

Bei den deskriptiven Daten der Altersverteilung der Patienten fällt auf, dass sich die überwiegende Anzahl in dem Bereich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Median 57 Jahre) befand. Diese Ergebnisse waren für uns sehr überraschend, wir hatten eher ein Überwiegen der Altersgruppe der Hochbetagten erwartet. Zieht man hierbei in Betracht, dass es sich bei den untersuchten Personen unserer Studie um das Patientengut einer orthopädischen Praxis handelt, welche die ärztliche Betreuung in der Regel bei neu aufgetretenen Schmerzen oder sich verschlechternder Lebensqualität aufsuchen, scheint dieser Altersbereich den Hauptmanifestierungszeitpunkt der männlichen Osteoporose darzustellen. Dies widerspricht der weit verbreiteten Vorstellung von einer Osteoporose, die erst in hohem Alter relevant wird (so genannte senile Osteoporose).

Diese Beobachtung wird auch durch andere Studien unterstützt. So fanden Lunt et al. 1997 in einer europäischen Multicenterstudie (EVOS Study) bei 12% der über 50-jährigen Wirbelkörperdeformitäten als Zeichen einer Osteoporose. Melton konnte 1998 zeigen, dass in den USA 19% der über fünfzigjährigen Männer die WHO-Kriterien für eine Osteoporose erfüllen.

Die Osteoporose des Mannes ist somit keine typische Erkrankung des hochbetagten Patienten, sondern ein Problem, das bereits wesentlich früher auftreten kann.

Es ist unbestritten, dass mit steigendem Lebensalter die Knochenmasse abnimmt (Rosen 1999). Überraschenderweise zeigte sich in unserer Untersuchung kein signifikanter Zusammenhang zwischen BMD und Alter. Lediglich ein schwacher Trend (Messort LWS:  $r = -0,13$ ;  $p = 0,095$ , Messort Schenkelhals:  $r = -0,14$ ;  $p = 0,068$ ) ist hier zu erkennen.

Dies könnte dadurch erklärt werden, dass es sich bei unserem Patientengut nicht um ein gesundes Normalkollektiv handelt, sondern um Osteoporose- und Osteopeniepatienten. Auch eine dauerhaft erfolgreiche medikamentöse Therapie könnte sich hier entsprechend widerspiegeln.

Betrachtet man die Verteilung der T-Werte an den Messorten LWS und Schenkelhals, so fällt auf, dass unsere Patienten einen wesentlich ausgeprägteren Knochenmasseverlust am Achsenskelett gegenüber dem Oberschenkelknochen erlitten hatten (siehe 4.1.2., Abb.7). Wir führen dieses auf die Tatsache zurück, dass Patienten mit Rückenschmerzen, die ein Symptom der Wirbelsäulenosteoporose darstellen, eher eine orthopädische Praxis aufsuchen. Eine weitere Erklärung hierfür könnte sein, dass Patienten, die eine Schenkelhalsfraktur aufgrund

einer überwiegend am Oberschenkelknochen geminderten Knochendichte erlitten haben, eher stationär unfallchirurgisch versorgt werden.

Johnston et al. konnten bereits 1985 in einer Arbeit ähnliche Ergebnisse bei Frauen in der Menopause zeigen. Sie beschrieben die Heterogenität von verschiedenen Frakturarten und fanden, dass Wirbelkörperfrakturen auf einen trabekulär betonten Schwund an Knochenmasse hindeuten und eher jüngere Patienten betreffen. Bei Schenkelhalsfrakturen zeigte sich ein kortikal betonter Knochenmasseverlust. Darüber hinaus war das Durchschnittsalter der Patienten deutlich höher (65,1 Jahre gegenüber 83,6 Jahre).

### 5.3.2. ÖSTRADIOL UND KNOCHENDICHTE

In mehreren Arbeiten wurde bereits nachgewiesen, dass Östrogene auch bei dem Mann eine entscheidende Rolle in der Regulation des Knochenstoffwechsels spielen. So fand sich bei einem 28-jährigen Mann, der einen genetischen Defekt des Östrogenrezeptor-Genes trägt, eine ausgeprägte Osteoporose, ein erhöhter Knochenumsatz und ein fehlender Epiphysenschluss (Smith 1994). Bei zwei weiteren Männern, die an einer Mutation des Aromatase-Gens litten - also unfähig sind, Östrogen zu synthetisieren - zeigten Arbeitsgruppen um Morishima (1995) und Bilezikian (1998) die gleichen Symptome. Durch die Gabe von Östrogenen konnte hier eine Besserung erreicht werden (Rochira 2000).

Die Wirkung des Östrogens scheint hauptsächlich auf einer Modulation des Knochenstoffwechsels zugunsten eines Überwiegens der antiresorptiven Komponenten zu beruhen. So beschreibt die Arbeitsgruppe um Falahati-Nini, Riggs und Khosla in Arbeiten aus dem Jahr 2000 und 2001, dass Östrogen das dominante Hormon bezüglich der Regulation der Knochenresorption ist, wobei höhere Serumspiegel die Resorption vermindern. Auch aktuelle Untersuchungen wie die von J. Cauley im Rahmen des jährlichen Treffens der ASBMR 2004 vorgestellt wurden, bestätigen diese Annahme. Anhand der Daten aus der „Osteoporotic Fracture in Men Study (MrOS)“ konnte beeindruckend gezeigt werden, dass Östradiol den wichtigsten Vorhersageparameter bezüglich der Höhe der Knochendichte und des Verlustes an Knochenmasse darstellt.

Übereinstimmend mit diesen Ergebnissen ergibt sich in unserer Untersuchung ein direkter Zusammenhang ( $r=0,32$ ;  $p<0,0001$ ) zwischen der Höhe des gemessenen  $17\beta$ -Östradiols und der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule. Der recht niedrige Korrelationskoeffizient ( $r$ ) von 0,32 wird auch dadurch erklärt, dass sich durch die Häufung der Messwerte an der

unteren Grenze des Messbereiches von 10 pg/ml eine atypische Verteilung der Datenpunkte ergibt.

Um diesen Effekt zu minimieren, haben wir in einer weiteren Auswertung die Gruppen unterschiedlicher Knochendichte miteinander verglichen. Auch hier zeigen sich am Messort Lendenwirbelsäule die niedrigsten Östradiolspiegel in der Gruppe der geringsten Knochendichte. Zwischen den Gruppen I (Osteopenie) und III (Osteoporose) besteht ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,01$ ).

Ein solcher Zusammenhang findet sich am Messort Schenkelhals nur eingeschränkt. Hier ergibt die direkte Korrelation zwischen der Höhe des gemessenen  $17\beta$ -Östradiols und der Knochendichte BMD keinen signifikanten Zusammenhang ( $r = 0,12$ ;  $p = 0,14$ ). Lediglich bei der Betrachtung der Gruppenunterschiede zeigt sich zwischen den Gruppen I (Osteopenie) und III (Osteoporose) ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,04$ ).

Unserer Auffassung nach sind diese Ergebnisse ein Hinweis auf die vorwiegend antiresorptive Wirkung von  $17\beta$ -Östradiol auf den trabekulären Knochen des Wirbelkörpers. Diese Annahme wird auch durch die Daten einer 2005 erschienenen Arbeit von der Arbeitsgruppe um Lorentzon gestützt. Hier wurde gezeigt, dass bei jungen Männern (in der Phase des Vorliegens der maximalen Knochenmasse) die Konzentration von freiem Östradiol einen negativen Prädiktor der kortikalen Knochenmasse darstellt.

Nach unseren Ergebnissen ist die Knochenmineraldichte vor allem an der Lendenwirbelsäule *direkt* von der Höhe des Serumspiegels an  $17\beta$ -Östradiol abhängig. Wir schließen daraus, dass die typische männliche hypogonadiale Osteoporose - analog der postklimakterischen Osteoporose der Frau - in erster Linie auf einen lang anhaltenden Östradiolmangelzustand zurückzuführen ist.

### **5.3.3. TESTOSTERON UND KNOCHENDICHTE**

Die Rolle des Testosterons bei der Entstehung oder dem Verlauf der Osteoporose des Mannes wird zum aktuellen Zeitpunkt noch kontrovers diskutiert. Die Arbeitsgruppe um Seibel fand in einer aktuellen Untersuchung einen Zusammenhang zwischen dem Serum-Testosteronspiegel und dem Frakturrisiko bei älteren Männern (Vortrag anlässlich des European Symposium on Calcified Tissues, Mai 2006, Prag).

In unseren Ergebnissen zeigte sich weder in den Gruppenvergleichen noch in der direkten Korrelation der Knochenmineraldichte mit den Serumspiegeln von Testosteron an

Lendenwirbelsäule oder Schenkelhals ein Zusammenhang - oder auch nur ein Trend für einen Zusammenhang - zwischen diesen Parametern.

Wir vermuten diesbezüglich, dass die maßgebliche Wirkung des Testosterons am Knochenstoffwechsel des Erwachsenen erst durch Aromatisierung zu 17 $\beta$ -Östradiol stattfindet. Entsprechend konnte hierzu 1995 von Morishima et al. gezeigt werden, dass es bei einem genetischen Aromatasedefekt zu einer ausgeprägten Minderung der Knochenmasse kommt. Hierfür würde auch unsere Beobachtung sprechen, dass die Höhe der gemessenen Serumspiegel von Testosteron und 17 $\beta$ -Östradiol voneinander abhängig zu sein scheint. Dieser Zusammenhang verfehlte in unserer Arbeit nur knapp das Signifikanzniveau und stellt einen Trend dar ( $r=0,15$  bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p=0,057$ ). Greendale et al. konnten jedoch 1997 diesen Zusammenhang zwischen der Höhe der Sexualhormone 17 $\beta$ -Östradiol und Testosteron in der Rancho Bernado Study nachweisen.

Ein weiterer Hinweis hierfür ergibt sich aus einer Arbeit von Crawford et al. aus dem Jahre 2003. Hier konnte gezeigt werden, dass zugeführtes Testosteron als aromatisierbare Substanz in der Lage war, die Knochendichte anzuheben. Für die Gabe von Nandrolon, welches kaum zu Östradiol aromatisierbar ist, konnte diese Wirkung nicht nachgewiesen werden.

Entgegen der Ergebnisse von anderen Studien (Gray 1991, Koshla 2001) konnten wir einen altersabhängig fallenden Testosteronspiegel nicht nachweisen. Da sich die Geschwindigkeit des Abfalls der Testosteronspiegel mit steigendem Alter zu erhöhen scheint (van den Beld, 2000), ist dies möglicherweise die Folge des in unserer Untersuchung eher geringeren Durchschnittsalters der Patienten. In der MINOS-Studie fanden Szulc et al. 2001 ebenfalls keinen Abfall der Testosteronwerte. Lediglich der Anteil des freien Testosterons zeigte eine alterabhängige Reduktion.

#### **5.4. KRITISCHE STELLUNGNAHME UND LIMITATIONEN**

Bezüglich der von uns angewandten Methodik ist grundlegend anzumerken, dass es sich um eine retrospektive Datenerhebung handelt, bei der ein verblindetes Vorgehen nicht möglich ist. Allerdings wurden die Laborbestimmungen von einem unabhängigen laborchemischen Institut durchgeführt, welchem die gemessenen Knochendichtewerte nicht bekannt waren. Die Bestimmung der Knochendichte erfolgte weitestgehend computergestützt, so dass auch hier eine Einflussnahme des Untersuchers nicht möglich war.

Da die Daten aus dem Patientengut einer orthopädischen Praxis stammen, konnte keine „gesunde“ Kontrollgruppe rekrutiert werden.

Es ist weiterhin unmöglich, uneingeschränkt alle den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Faktoren der Patienten (persönlicher Lebensstil, Calziumaufnahme, Bewegung, Genussmittelabusus) so genau zu erfassen und zu quantifizieren, dass sie in eine Auswertung valide einfließen können. Daher sind gewisse systematische Fehlermöglichkeiten gegeben. Wir haben dieses Problem durch die Verwendung standardisierter Anamnesebögen (s. Anhang 8.3.) zu minimieren versucht.

In den Untersuchungen der letzten Jahre hat sich die Bestimmung der Wirkspiegel des freien Anteils der Sexualsteroiden als Goldstandard durchgesetzt. Da die Messung des freien Hormons laborchemisch erst im Verlauf unserer Datenerhebung möglich wurde, beschränkten wir uns auf die Bestimmung der Gesamtserumspiegel der Steroidhormone. Durch die bereits erwähnte enge Korrelation zwischen den Spiegeln von freiem und gesamtem Hormon erschien uns diese Bestimmung als verzichtbar. Auch die Messung des SHBG wurde erst im Verlauf des Untersuchungszeitraumes unserer Arbeit möglich. Ein hoher Serumspiegel an SHBG mindert die Menge des wirkfähigen freien, nicht an SHBG gebundenen Sexualsteroides. Gillberg et al. fanden 1999 einen Zusammenhang zwischen hohem SHBG und niedriger Knochenmasse am Schenkelhals. Die Arbeitsgruppe um Gennari zeigte 2003, dass der Serumspiegel an SHBG mit steigendem Alter zunimmt. Eine zusätzliche Erhebung dieses Parameters hätte möglicherweise das Ergebnis unserer Arbeit weiter differenzieren können.

### **5.5. AUSBLICK UND THERAPEUTISCHE MÖGLICHKEITEN**

Die medikamentöse Behandlung der Osteoporose des Mannes erfolgt heute differenziert nach deren Schweregrad. Als Basismaßnahmen der Behandlung gelten die Gabe von Vitamin-D3-Präparaten und die Supplementierung von Calcium. In ausgeprägten Fällen werden Bisphosphonate (Alendronat) als therapeutischer Standard verabreicht (Kamel 2005).

Neuere therapeutische Optionen sind die Gabe von rekombinantem humanen Parathormon (Teriparatid) und Strontium-Ranelat (Uebelhart 2003, DVO-Leitlinien 2006). Für die Behandlung der Osteoporose bei Männern ist allerdings Alendronat die bislang einzig zugelassene Substanz (DVO-Leitlinien 2006).

Nach den Ergebnissen unserer Arbeit halten wir die Gabe von niedrigdosiertem 17 $\beta$ -Östradiol für eine wichtige zusätzliche präventive und gegebenenfalls auch therapeutische Interventionsmöglichkeit.

Dies müsste allerdings unter Kontrolle der Serumspiegel erfolgen, da lediglich eine Anhebung auf physiologische Werte gewünscht wäre. Unter dieser Therapie wären kaum Nebenwirkungen zu erwarten, da lediglich die körpereigene hormonelle Homöostase wieder hergestellt würde.

Der Normalwert älterer Männer für 17 $\beta$ -Östradiol scheint in dem Bereich von etwa 20 bis 30 pg/ml zu liegen (Koshla 2001, Vermeulen 2002, Gooren 2003). Von der Arbeitsgruppe um Koshla wurde 2001 gezeigt, dass ein Wert für freies Östradiol von kleiner 11 pg/ml bei älteren Männern mit einem deutlichen Verlust an Knochenmasse assoziiert ist. Dies entspricht etwa einem Gesamt-Östradiolwert von 30 pg/ml. Für eine Hormonsubstitutionstherapie halten wir daher einen Zielwert in Höhe der Obergrenze der normalen Serumkonzentration für wünschenswert. Fraglich bleibt, ob ein auf physiologische Werte angehobener Östradiolspiegel nur in der Lage ist, einen weiteren Knochenmasseverlust zu verhindern oder ob tatsächlich ein Zuwachs an Knochensubstanz zu erreichen wäre.

Taxel et al. führten 2000 eine kleine Behandlungsstudie an älteren Männern mit erniedrigter Knochendichte durch. Diese erhielten über einen Zeitraum von neun Wochen 1 mg/d Östradiol. Allerdings zeigten die Patienten keinen einheitlichen Rückgang an den gemessenen Knochenumsatzparametern (cross-links). Die Autoren folgerten, dass eine Östradiol-Substitutionstherapie mit geringen Nebenwirkungen durchführbar wäre, allerdings lieferte sie keine einheitlichen Ergebnisse auf den Knochenumsatz.

Wir schlagen nach den Ergebnissen unserer Arbeit vor, dass die Knochendichte oder die Anzahl an neu aufgetretenen Frakturen Zielparameter einer solchen Therapiestudie sein sollten. Die Substitutionstherapie müsste weiterhin über einen wesentlich längeren Zeitraum durchgeführt werden, um einen messbaren Effekt zu erzielen. Es sollten bei weiterführenden Untersuchungen nur Patienten mit einem nachgewiesenen Östradioldefizit eingeschlossen werden, da bei diesen auch am ehesten eine Wirkung zu erwarten wäre. Weiterhin wären Patienten zu selektieren, die an einer achsenbetonten Osteoporose leiden. Wie bereits in unseren Ergebnisse beschrieben, scheint das Östradioldefizit hauptsächlich am trabekulären Knochen der Wirbelsäule manifest zu werden. In der Studie von Taxel wurden jedoch nur Patienten eingeschlossen die an einer Osteopenie des Schenkelhalses litten.

Der Ansatz der therapeutischen Östradiolsubstitution bei Männern müsste jedoch in großen klinischen Studien bestätigt werden.

Eine therapeutische Gabe von Östradiol an Männer wäre weiterhin möglicherweise mit Complianceproblemen behaftet, da Östrogene bislang bei medizinischen Laien ausschließlich

als weibliche Hormone wahrgenommen werden. Hier wäre gegebenenfalls der Einsatz von selektiven Östrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) erwägenswert. Hierzu wurde 2001 von Doran et al. eine kleine Behandlungsstudie durchgeführt. Hierbei konnte bei Patienten, die bereits niedrige Östradiolspiegel aufwiesen, eine reduzierte Ausscheidung von osteokatabolen Knochenstoffwechselfparametern (NTX) unter Gabe von SERM gezeigt werden.

Ein weiterer hypothetischer Ansatz, um die Konzentration von Östrogenen am Wirkort zu erhöhen, wäre eine Steigerung der Aktivität der Aromatase. Gennari schließt 2004 in einer Übersichtsarbeit zur Aktivität der Aromatase und der Homöostase des Knochenstoffwechsels, dass die Vielzahl genetischer Polymorphismen des für die Aromatasesynthese entscheidenden CYP19-Gens für eine interindividuell verschiedene Aktivität der Aromatase verantwortlich ist. Ein solches Modell würde auch die bei unseren Patienten gefundene breite Streuung der gemessenen Serumspiegel des 17 $\beta$ -Östradiols erklären.

Abschließend bleibt festzustellen, dass vor allem bezüglich des therapeutischen Einsatzes von Östrogenen bei Männern mit Osteoporose weitere Untersuchungen erforderlich sind.

## **6. ZUSAMMENFASSUNGEN**

### **6.1. ZUSAMMENFASSUNG**

Mit der kontinuierlich steigenden Lebenserwartung der Bevölkerung hat die Osteoporose als häufigste metabolische Knochenkrankheit zusehends an Bedeutung gewonnen. Die hohe Prävalenz und die in Folge entstehenden volkswirtschaftlichen Kosten haben dazu geführt, dass die Osteoporose mittlerweile als eine der bedeutendsten Erkrankungen der Menschheit betrachtet wird (WHO 2003).

Trotz der beträchtlichen Zahl an Untersuchungen zur Prävalenz und Pathophysiologie der Osteoporose sind die zugrunde liegenden Ursachen des Krankheitsbildes zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht ausreichend erforscht. Dies gilt in besonderem Maße für die Osteoporose des Mannes.

Noch vor zwanzig Jahren wurde die hypogonadiale Osteoporose des Mannes ausschließlich als Folge eines anhaltenden Testosteronmangels betrachtet. In den meisten bisherigen Studien, die sich mit der Ätiologie dieser Erkrankung auseinandersetzen, wurden Östradiolwerte weder gemessen noch berücksichtigt. Erst seit wenigen Jahren erschienen Veröffentlichungen, die aufzeigten, dass Östrogene sowohl zum Aufbau einer ausreichenden Knochenmasse in der Jugend als auch zum Erhalt der Knochensubstanz im weiteren Leben auch beim Mann eine entscheidende Rolle spielen (Khosla 2001, Gennari 2003, Cauley 2004).

In unserer Untersuchung wurden insgesamt 302 Männer im Alter von 13 bis 87 Jahren aus dem Patientengut einer orthopädisch-osteologischen Facharztpraxis betrachtet.

Jeder von ihnen wurde körperlich untersucht. Weiterhin wurde eine detaillierte und standardisierte Anamnese bezüglich der für die Knochengesundheit relevanten Vorerkrankungen und Risikofaktoren erhoben. Von allen Patienten wurden Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen erstellt und beurteilt. Die Knochendichte wurde mit der DXA-Osteodensitometrie an definierten Messorten an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur bestimmt. Patienten mit gravierenden systemischen Erkrankungen und eindeutig sekundären Osteoporosen wurden ebenso wie Patienten unter Corticoid-Therapie ausgeschlossen. Insgesamt konnten 169 der 302 untersuchten Patienten bei Vorliegen einer umfassenden endokrinologischen und funktions-osteologischen Labordiagnostik sowie Knochendichtemessung (DXA-Lunar) in die Untersuchung eingeschlossen werden.

Diese Patienten wurden anhand der gemessenen Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Schenkelhals in je drei Gruppen eingeteilt.

*Gruppe I* bildeten 38 Patienten mit einem T-Wert von -1 bis -1,99, der einen mäßigen Verlust an Knochenmasse repräsentiert (*Osteopenie-Gruppe*). *Gruppe II* entsprach 55 Patienten mit einem T-Wert von -2 bis -2,49, dies spiegelt einem mittelgradigen Verlust an Knochenmasse wider (*Zwischengruppe*). *Gruppe III* setzte sich aus 76 Patienten mit einem T-Wert von -2,5 und darunter zusammen, dies bedeutet einen ausgeprägten Verlust an Knochenmasse (*Osteoporose-Gruppe*).

Die Gruppen wurden miteinander bezüglich der Serumkonzentrationen der Sexualsteroidhormone Testosteron und 17 $\beta$ -Östradiol verglichen.

In einem weiteren Auswertungsschritt wurde der direkte Zusammenhang der erhobenen Knochendichtewerte mit den dazugehörigen Hormonspiegeln untersucht.

Die Auswertung der Daten ergab, dass sich die Mehrzahl der Patienten in einer Altersgruppe von 40 bis 69 Jahren befand. Der Median lag bei 57 Jahren.

Die Messungen der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule ergaben eine Minderung der Knochendichte mit T-Werten im Bereich von -1,83 bis -2,8 (1. und 3. Quartil). Der Median lag bei -2,3. Im Gegensatz dazu war der Knochenmineralgehalt am Messort Schenkelhals mit Werten von -1,09 bis -2,28 (1. und 3. Quartil) nicht so ausgeprägt erniedrigt. Hier lag der Median bei -1,62.

Die Gruppen waren hinsichtlich der Östradiolspiegel signifikant unterschiedlich (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,003$ ). Die Patienten in der Gruppe mit der niedrigsten Knochendichte an der Lendenwirbelsäule wiesen auch die niedrigsten Werte an 17 $\beta$ -Östradiol auf. Auch bezüglich der direkten Korrelation der Knochendichte mit den Östradiolspiegeln ergab sich für den Messbereich der Lendenwirbelsäule ein signifikanter Zusammenhang ( $r=0,32$ ,  $p<0,0001$ ). Für den Messbereich des Schenkelhalses fand sich lediglich bei der Betrachtung der Gruppenunterschiede zwischen der Osteopenie-Gruppe und der Gruppe der Patienten mit ausgeprägter Osteoporose ein Unterschied ( $p=0,04$ ), ein direkter Zusammenhang ließ sich nicht darstellen.

Die Betrachtung der Testosteronwerte an den Messorten Lendenwirbelsäule und Schenkelhals erbrachte keinen Unterschied zwischen den Gruppen. Auch ein direkter Zusammenhang zwischen der Höhe der gemessenen Testosteronspiegel und der Knochendichte bestand nicht.

Unsere Ergebnisse zeigen, dass die typische hypogonadiale männliche Osteoporose mit einem Östradiolmangelgeschehen einherging. Das Östradioldefizit scheint hauptsächlich eine

Osteoporose des Achsenskelettes zu verursachen. Wir führen dies auf eine vorwiegend antiresorptive Wirkung des Östradiols am trabekulären Knochen des Wirbelkörpers zurück. Der Schenkelhalsbereich des Femurs war in unserer Untersuchung in geringerem Maße von Knochenschwund betroffen.

Weiterhin war überraschend, dass sich die überwiegende Mehrzahl der Patienten mit Osteopenie und Osteoporose in einem Altersbereich zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Median 57 Jahre) befand. In diesem unerwartet frühen Altersbereich wird die männliche Osteoporose offenbar nachweisbar oder manifestiert sich durch Frakturen.

Wir schließen aus den Ergebnissen unserer Untersuchung, dass die typische männliche hypogonadiale Osteoporose - analog der postklimakterischen Osteoporose der Frau - in erster Linie auf einem lang anhaltenden Östradiolmangelzustand gründet. Testosteron scheint bei der Entstehung der Osteoporose des Mannes nur eine untergeordnete Rolle zu spielen.

Hieraus folgt, dass die Bestimmung von  $17\beta$ -Östradiol in der Diagnostik der Osteoporose beim Mann durchgeführt werden sollte. Auch zur Prävention der Osteoporose ist die Gabe von Östradiol als Möglichkeit in Betracht zu ziehen.

Wir halten darüber hinaus die therapeutische Gabe von Östradiol im Sinne einer Substitutionstherapie zur begleitenden Behandlung der relevanten Osteoporose des Mannes für möglich und sinnvoll. Allerdings bleibt festzustellen, dass hier weitere Untersuchungen bezüglich der Therapiewirksamkeit, Dosisfindung und Therapiesicherheit erforderlich sind.

## 6.2. SUMMARY

With an increasing life expectancy of the human population, osteoporosis has gained more and more importance, as it is the most frequent occurring metabolic bone disease. The WHO is considering osteoporosis as one of the most important diseases of the human population due to the high prevalence and the consecutively rising impact on the economy (WHO 2003).

The underlying cause of this disease is not adequately investigated at the moment, despite a considerable number of research regarding prevention and pathophysiology of osteoporosis, especially for osteoporosis in male.

Two decades ago, hypogonadal osteoporosis in males was considered as a consequence of permanent lack of testosterone. Most published data regarding the aetiology of male osteoporosis does not measure serum levels of estradiol. Only recent publications show the importance and the impact of estradiol on bone density in younger years, later life and especially in men (Khosla 2001, Gennari 2003, Cauley 2004).

We recruited 302 men, aged between 13 and 87 from a dedicated orthopaedic-osteoporosis clinic in our study. Apart from a general health assessment, we obtained a standardised history regarding bone related diseases and risk factors from each patient.

All patients had a thoracic and lumbar spine x-ray. Bone densitometry was assessed by DXA-Osteodensitometry at defined points (lumbar spine, femur).

Patients with severe systemic illness, definite secondary causes of osteoporosis or patients on steroid therapy were excluded from the study. A total number of 169 participants have had detailed clinical laboratory investigations and osteodensitometry (DXA) and were included in the study.

Based on the measured bone densitometry at the lumbar spine and femur, these participants have been divided in 3 groups: *Group I*: 38 patients with t-values from -1 to -1.99, which represents a mild loss of bone mass (osteopenic group). *Group II*: 55 patients with t-values of -2 to -2.49, which represents a moderate loss of bone mass (intermediate group). *Group III*: 76 patients with t-values of -2.5 or lower, which represents a high loss of bone mass (osteoporosis group).

The groups were then compared regarding serum levels of testosterone and 17 $\beta$ -Estradiol.

We furthermore calculated the relation between bone densitometry and hormone levels.

Our data shows that the majority of patients were aged between 40 and 69 with a median of 57 years. Bone densitometry measurements of the lumbar spine have shown a reduction in

bone densitometry with t-values between -1.83 and -2.8, with a median of -2.3. Compared to those results, the bone mineral content of the femur was not that low with t-values from -1.09 to -2.28 and a median of -1.62

Regarding Estradiol-levels, we found a significant difference between the groups (Kruskal-Wallis-Test  $p=0,003$ ). There was a significant correlation between lumbar spine bone densitometry and  $17\beta$ -estradiol levels ( $r=0.32$ ;  $p<0.0001$ ). Patients with lower bone densitometry of the lumbar spine showed lower  $17\beta$ -estradiol levels.

This could not be carried out for the femur. Only the osteopenic group (group I) showed, compared to the osteoporosis group (group III), a significant difference ( $p=0.04$ ).

There was no statistical significant correlation between testosterone levels and bone densitometry and no difference between the three groups.

Our data shows that the typical hypogonadal osteoporosis in men is associated with a lack of serum estradiol. The low estradiol levels affect mainly the vertebral column. We base these findings on the resorption inhibiting effect of estradiol on trabecular vertebrae. The femur was less affected by osteoporosis in our study.

We could surprisingly figure out that the majority of our patients with osteopenia and osteoporosis were aged only between 50 and 60 years (median 57 years). Male osteoporosis is detectable in this young age and can already lead to fractures.

Based on our findings we conclude that the typical hypogonadal osteoporosis in men is provoked by a long-term estradiol deficiency - analogue to the postmenopausal female osteoporosis.

Testosterone does not seem to play an important role in the development of male osteoporosis. This is important information and shows that  $17\beta$ -estradiol levels are important diagnostic criteria when diagnosing male osteoporosis. An Estradiol supplement to prevent osteoporosis could be discussed. We suggest a concomitant estradiol-therapy as considerable when treating male osteoporosis, but further research in this field to assess efficacy, dose and safety needs to be done.

## 7. LITERATURVERZEICHNIS

Abu EO, Horner A, Kusec V, Trifitt JT, Compston JE: The localization of androgen receptors in human bone. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3493-3497 (1997)

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

Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ: Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 12 (3): 472-478 (1997)

Ardran GM: Bone destruction not demonstrable by radiography. *Brit J Radiol* 24: 107 (1951)

Azria M: The calcitonins. *Physiology and Pharmacology*. Karger, Basel (1989)

Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R: Bone mineral acquisition in healthy asian, hispanic, black and caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 84 (12): 4702-4712 (1999)

Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA, Vogt TM, Ensrud KE, Genant HK, Black DM: Broadband ultrasonic attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. *Arch Intern Med* 157: 629-634 (1997)

Behre HM, Kliesch S, Leifke E, Link TM, Nieschlag E: Long-term effect of testosterone therapy on bone mineral density in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (8): 2386-2390 (1997)

Bellido T, Jilka RL, Boyce BF, Girasole G, Broxmeyer H, Dalrymple SA, Murray R, Manolagas SC: Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor. *J Clin Invest* 95: 2886-2895 (1995)

Bilezikian JP: Estrogens and postmenopausal osteoporosis: was Albright right at all? *J Bone Miner Res* 13 (5): 774-776 (1998)

Bilezikian JP: Primary Hyperparathyroidism. Favus MG (Edt): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)

Black D, Palermo L, Nevitt MC: Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 10 (6): 890-902 (1995)

Blind E, Schilling T, Seibel MJ, Woitge HW: *Physiologie der Nebenschilddrüse*. Nawroth, Ziegler (Hrsg) - *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel*. Springer, Berlin (2001)

Braidman IP, Baris C, Wood L, Selby P, Adams J, Freemont A, Hoyland JA: Preliminary evidence for impaired estrogen receptor-alpha protein expression in osteoblasts and osteocytes from men with idiopathic osteoporosis. *Bone* 26 (5): 423-427 (2000)

Braidman IP, Hainey L, Batra G, Selby P, Saunders PT, Hoyland JA: Localisation of estrogen receptor beta protein expression in adult human bone. *J Bone Miner Res* 16 (2): 214-220 (2001)

Bröll, H: Concensus statement: osteoporosis, classifications and clinical features. *Rheumatol Europe* 25: 33-36 (1996)

Brown EM, Pollak M, Seidman CE, Seidman JG, Chou YH, Riccardi D, Hebert SC: Calcium-ion-sensing cell-surface receptors. *N Engl J Med* 333: 234-240 (1995)

Brown JP, Delmas PD, Malaval PJ, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ: Serum bone gla-protein: a specific marker for bone formation in postmenopausal osteoporosis. *Lancet* 1: 1091-1993 (1984)

Cameron JK, Sorenson J: Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 142: 220-236 (1963)

Cauley J: Sex steroids hormones in older men: Cross-sectional and longitudinal associations with bone mineral density. The osteoporotic fracture in men study. Oral presentation, ASBMR 26th annual meeting (1994)

Colvard DS, Eriksen EF, Keeting PE, Wilson EM, Lubahn DB, French FS, Riggs BL, Spelsberg TC: Identification of androgen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 854-857 (1989)

Concensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 94: 646-650 (1993)

Cooper C, Campion G, Melton LJ 3<sup>rd</sup>: Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 2: 285-289 (1992)

Crawford BA, Liu PY, Kean MT, Bleasel JF, Handelsman DJ: Randomized placebo-controlled trial of androgen effects on muscle and bone in men requiring long-term systemic glucocorticoid treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (7): 3167-3176 (2003)

Crilly RG, Cawood M, Marshall DH, Nordin BE: Hormonal status in normal, osteoporotic and corticosteroid-treated postmenopausal women. *J R Soc Med* 71: 733-736 (1978)

Cullum ID, Ell PJ, Ryder JP: X-ray dual-photon absorptiometrie: a new method for the measurement of bone density. *Brit J Radiol* 62: 587-592 (1989)

Cummings SR, Rubin SM, Black D: The future of hip fractures in the united states. *Clin Orthop* 252: 163-166 (1990)

Dalen N, Hellstrom L, Jacobson B: Bone mineral content and mechanical strenght of the femoral neck. *Acta Orthop Scand* 47: 503-508 (1976)

Dambacher MA: *Praktische Osteologie*. G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1982)

- Deftos LJ, Roos BA, Oates EL: Calcitonin. Favus MG (Edt): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)
- Delling G: Pathomorphologie der Osteoporose. In: Schild HH, Heller M (Hrsg): Osteoporose. G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1992)
- Delmas PD, Schlemmer A, Gineyts E, Riis B, Christiansen C: Urinary excretion of pyridinolin crosslinks correlates with bone turnover measured on iliac crest biopsy in patients with vertebral osteoporosis. *J Bone Miner Res* 6: 639-644 (1991)
- DeLuca H: The vitamin D story: A collaborative effort of basic science and clinical medicine. *Fed Proc Am Soc Exp Biol* 2: 224-236 (1988)
- Doran PM, Riggs BL, Atkinson EJ, Khosla S: Effects of raloxifene, a selective estrogen receptor modulator, on bone turnover markers and serum sex steroid and lipid levels in elderly men. *J Bone Miner Res* 16 (11): 2118-2125 (2001)
- Drinka PJ, Bauwens SF, Desmet AA: Atraumatic vertebral deformities in elderly males. *Calcif Tissue Int* 41: 299-302 (1987)
- Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, Smith E, Bonadio J, Goldstein S, Grundberg C, Bradley A, Karsenty G: Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature* 382: 448-452 (1996)
- DVO-Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften: Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Frauen ab der Menopause, bei Männern ab dem 60. Lebensjahr. DVO, Online-Veröffentlichung; [www.dv-osteologie.org](http://www.dv-osteologie.org) (2006)
- Eriksen EF: Normal and pathological remodelling of human trabecular bone: three-dimensional reconstruction of the remodelling sequence in normals and in metabolic bone disease. *Endocr Rev* 7: 379-408 (1986)
- Eriksen EF, Colvard DS, Berg NJ, Graham ML, Mann KG, Spelsberg TC, Riggs BL: Evidence of estrogen receptors in normal human osteoblast-like cells. *Science* 241: 84-86 (1988)
- Ettinger B, Sidney S, Cummings SR, Libanati C, Bikle DD, Tekawa IS, Tolan K, Steiger P: Racial differences in bone mineral density between young adult black and white subjects persist after adjustment for anthropometric, lifestyle, and biochemical differences. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (2): 429-4347 (1997)
- Falahati-Nini A, Riggs BL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R, Khosla S: Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 106 (12): 1553-1560 (2000)
- Favus MJ (Edt): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)

- Felsenberg D, Kalender WA, Rügsegger P: Osteodensitometrische Untersuchungsverfahren - Darstellung der Methoden und Qualitätssicherungsmaßnahmen. *Osteologie* 2 (3): 123-138 (1993)
- Finkelstein JS, Klibanski A, Neer RM, Doppelt SH, Rosenthal DI, Segre GV, Crowley WF Jr: Increase in bone density during treatment of men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 69: 776-783 (1989)
- Frost HM: The role of changes in mechanical usage set points in the pathogenesis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 7: 253-261 (1992)
- Genant HK: Anmerkungen zur Knochendichtemessung. Schild HH, Heller M (Hrsg): *Osteoporose*. G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1992)
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M: Noninvasive assessment of bone mineral and structure: State of the art. *J Bone Miner Res* 11: 107-730 (1996)
- Gennari L, Merlotti D, Martini G, Gonelli S, Franci B, Campagna S, Lucani B, Dal Canto N, Valenti R, Gennari C, Nuti R: Longitudinal association between sex hormone levels, bone loss, and bone turnover in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (11): 5327-5333 (2003)
- Gennari L, Nuti R, Bilezikian JP: Aromatase activity and bone homeostasis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (12): 5898-5907 (2004)
- Gillberg P, Johansson AG, Ljunghall S: Decreased estradiol levels and free androgen index and elevated sex hormone-binding globulin levels in male idiopathic osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 64 (3): 209-213 (1999)
- Gooren LJ, Toorians AW: Significance of estrogens in male (patho)physiology. *Annales d'Endocrinologie* 64: 126-135 (2003)
- Gray A, Feldman HA, McKinley JB, Longcope C: Age, disease and changing sex hormone levels in middle-aged men: results of the massachusetts male aging study. *J Clin Endocrinol Metab* 73: 1016-1025 (1991)
- Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Conner E: Endogenous sex steroids and bone mineral density in older woman and men: the Rancho Bernado Study. *J Bone Miner Res* 12 (11): 1833-1843 (1997)
- Gullberg B, Johnell O, Kanis JA: World-wide projections for hip fracture. *Osteoporos Int* 7 (5): 407-413 (1997)
- Haag P, Seibel MJ, Werle E, Ziegler R: Die knochenspezifische alkalische Phosphatase: Analytische Methoden und Wertigkeit in der Knochenstoffwechsel-Diagnostik. *Klin Lab* 41: 217-227 (1995)

Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormer C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breat G, Meunier PJ: Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *Lancet* 348: 511-514 (1996)

Hesch R, Busch V, Prokop M, Delling G, Rittinghaus E: Increase in vertebral density by combination therapy with pulsatile 1-38 hPTH and sequential addition of calcitonin nasal spray in osteoporotic patients. *Calcif Tissue Int* 44: 176-180 (1989)

Hierholzer K, Fromm M: Wasser- und Elektrolythaushalt. In: Schmidt RF, Thews G (Hrsg.): *Physiologie des Menschen* (27. Auflage). Springer, Berlin (1997)

Hofbauer LC, Ten RM, Khosla S: The anti-androgen hydroxyflutamide and androgens inhibit interleukin-6 production by an androgen-responsive human osteoblastic cell line. *J Bone Miner Res* 14: 1330-1337 (1999)

Hui S, Slemenda CW, Johnston CCjr: Age and bone mass as predictors of fracture in a prospective study. *J Clin Invest* 81: 1804-1809 (1988)

Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC: Increased osteoclast development after estrogen loss - mediation by interleukin-6. *Science* 257: 88-91 (1992)

Johnston CC, Norton J, Khairi MR: Heterogeneity of fracture syndromes in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 551-556 (1985)

Kalender WA: Physik und Methodik der Knochenmineraldichtemessung. Schild HH, Heller M (Hrsg): *Osteoporose*. G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1992)

Kamel HK: Male osteoporosis: new trends in diagnosis and therapy. *Drugs Aging* 22 (9): 741-748 (2005)

Kanis JA: *Osteoporosis*. Blackwell Science, Oxford (1994)

Kanis JA, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Christiansen C, Johnston CC, Khaltav N: The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9: 1137-1141 (1994)

Kasperk C, Helmboldt A, Borcsok I, Heuthe S, Cloos O, Niethard F, Ziegler R: Skeletal site-dependent expression of the androgen receptor in human osteoblastic cell populations. *Calcif Tissue Int* 61 (3): 464-473 (1997)

Khosla S, Kleerekoper M: Biochemical markers of bone turnover. Favus MG (Edt): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism* (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)

Khosla S, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Atkinson EJ, O'Fallon WM: Relationship of serum sex steroid levels to longitudinal changes in bone density in young versus elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (8): 3555-3561 (2001)

- Khosla S, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Riggs BL: Estrogens and bone health in men. *Calcif Tissue Int* 69 (4): 189- 192 (2001)
- Khosla S, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Riggs BL: Osteoporosis: gender differences and similarities. *Lupus* 8 (5): 393-396 (1999)
- Khosla S, Riggs BL, Atkinson EJ, Oberg AL, Mavilia C, Del Monte F, Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Brandi ML: Relationship of estrogen receptor genotypes to bone mineral density and to rates of bone loss in men. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (4): 1808-1816 (2004)
- Komm BS, Terpening CM, Benz DJ, Graeme KA, Gellegos A, Korc M, Greene GL, O'Malley BW, Haussler MR: Estrogen binding, receptor messenger-RNA, and biologic response in osteoblast-like osteo-sarcoma cells. *Science* 241: 81-84 (1988)
- Leidenberger FA: *Klinische Endokrinologie für Frauenärzte*. Springer, Berlin (1992)
- Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 285 (3): 320-323 (2001)
- Löffler G, Petrides P: *Biochemie und Pathobiochemie*. Springer, Berlin (1998)
- Longcope C, Hui SL, Johnston CC: Free estradiol, free testosterone and sex hormone-binding globulin in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 513-517 (1987)
- Lorentzon M, Swanson C, Andersson N, Mellstrom D, Ohlsson C: Free testosterone in a positive, whereas free estradiol is a negative predictor of cortical bone size in young swedish men: The GOOD study. *J Bone Miner Res* 20 (8): 1334-1341 (2005)
- Lukert BP: Glucocorticoid-induced Osteoporosis. Favus MG (Edt): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)
- Lunar Corporation: *Normal BMD for US and Europe reference population*. Lunar Corporation, Madison (1998)
- Lunt M, Felsenberg D, Reeve J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dodenhof C, Falch JA, Masaryk P, Pols HA, Poor G, Raid DM, Scheid-Nave C, Weber K, Varlow J, Kanis JA, O'Neill TW, Silman AJ: Bone density variation and its effect on risk of vertebral deformity in men and women studied in thirteen european centers: the EVOS study. *J Bone Miner Res* 12 (11): 1883-1894 (1997)
- MacAdams MR, White RH, Chipps BE: Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104: 648-651 (1986)
- Mazess R, Collick B, Trempe J, Barden H, Hanson J: Performance evaluation of a dual-energy x-ray bone densitometer. *Calcif Tissue Int* 44: 228-232 (1989)

- McCloskey EV, Spector TD, Eyres KS, Fern ED, O'Rourke N, Vasikaran S, Kanis JA: The assessment of vertebral deformity: a method for use in population studies and clinical trials. *Osteoporos Int* 4 (2): 117-119 (1993)
- McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, Davey-Smith G, Neville CE, Van 't Hof R, Boreham C, Ralston SH: Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 17 (7): 1273-1279 (2002)
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>: Epidemiology of spinal osteoporosis. *Spine* 22 (24S): 2S-11S (1997)
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Atkinson EJ, O'Conner MK, O'Fallon WM, Riggs BL: Bone density and fracture risk in men. *J Bone Miner Res* 13 (12): 1915-1923 (1998)
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Chesnut CH 3<sup>rd</sup> (Edt): Differing patterns of osteoporosis across the world. New dimensions in osteoporosis in the 1990s. *Excerpta Medica Asia, Hong Kong* (1991)
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, Chrischilles EA, Cooper C, Lane A, Riggs BL: Perspective. How many women have osteoporosis. *J Bone Miner Res* 7: 1005-1010 (1992)
- Melton LJ 3<sup>rd</sup>, O'Fallon WM, Riggs BL: Secular trends in the incidence of hip fractures. *Calcif Tissue Int* 41: 57-64 (1987)
- Miller PD, Bonnick SL, Rosen CJ, Altman RD, Avioli LV, Dequeker J, Felsenberg D, Genant HK, Gennari C, Harper KD, Hodsman AB, Kleerekoper M, Mautalen CA, McClung MR, Meunier PJ, Nelson DA, Peel NF, Raisz LG, Recker RR, Utian WH, Wasnich RD, Watts NB: Clinical utility of bone mass measurements in adults: consensus of an international panel. *Semin Arthritis Rheum* 25: 361-372 (1996)
- Minne HW, Leidig G, Wüster C, Siromachkostov L, Baldauf G, Bickel R, Sauer P, Lojen M, Ziegler R: A newly developed spine deformity index (SDI) to quantitate vertebral crush fractures in patients with osteoporosis. *Bone and Mineral* 3: 335-349 (1988)
- Morgan DB: The epidemiology of osteoporosis. In: *Osteoporosis: a multi-disciplinary problem*. Dixon AS, Russell RG, Stamp TC (Edt). Academic Press, London (1983)
- Morishima A, Grumbach MM, Simpson ER, Fisher C, Qin K: Aromatase deficiency in male and female siblings caused by a novel mutation and the physiological role of estrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 80 (12):3689-3698 (1995)
- Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Eisman JA: Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 367:284-287 (1994)
- Muldoon TG: Regulation of steroid hormone receptor activity. *Endocr Rev* 1: 339-364 (1980)
- Oberender P, Fritschi D : Disease Management und Osteoporose - Versorgungsmängel bei einer relevanten Frauenkrankheit. *Dtsch Arztebl* 100:A1728-1731 (2003)

- Olafur SI, Darryl Q : Tertiary Hyperparathyroidism and Refractory Secondary Hyperparathyroidism. Favus MG (Edt): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ: The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the european vertebral osteoporosis study. *J Bone Miner Res* 11 (7): 1010-1018 (1996)
- Ongphiphadhanakul B, Rajatanavin R, Chanprasertyothin S, Piaseu N, Chailurkit L: Serum oestradiol and oestrogen-receptor gene polymorphism are associated with bone mineral density independently of serum testosterone in normal men. *Clin Endocrinol* 49 (6): 803-809 (1998)
- Orwoll ES: Androgens as anabolic agents for bone. *Trends Endocrinol Metab* 7: 77-84 (1996)
- Oursler MJ: Estrogen regulation of gene expression in osteoblasts and osteoclasts. *Crit Rev Eukar Gen Exp* 8: 125-140 (1998)
- Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC: Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 88: 6613-6617 (1991)
- Parfitt AM, Simon LS, Villanueva AR, Krane SM: Procollagen type I carboxyterminal extension peptide in serum as a marker of collagen biosynthesis in bone. Correlation with iliac bone formation rates and comparison with total alkaline phosphatase. *J Bone Miner Res* 2 (5): 427-436 (1987)
- Pederson L, Kremer M, Judd J, Pascoe D, Spelsberg TC, Riggs BL, Oursler MJ: Androgens regulate bone resorption activity of isolated osteoclasts in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 96: 505-510 (1999)
- Rahn BA, Drenckhahn D (Hrsg): Knochengewebe, Knochenbau. In Benninghoff: Anatomie Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore (1994)
- Ray NF, Chan JK, Thamer M, Melton LJ 3<sup>rd</sup>: Medical expenditures for the treatment of osteoporotic fractures in the united states in 1995: report from the national osteoporosis foundation. *J Bone Miner Res* 12 (1): 24-35 (1997)
- Recker RR, Davies M, Hinders M: Bone gain in young adult women. *JAMA* 268: 2403-2408 (1992)
- Richards JS: Estradiol receptor content of rat granulosa cells during follicular development: modifications by estradiol and gonadotropins. *Endocrinology* 97: 1174-1184 (1975)
- Riggs BL, Khosla S, Melton LJ 3<sup>rd</sup>: A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 13 (5): 763-773 (1998)
- Ringe JD: Osteoporose. G.Thieme-Verlag, Stuttgart, New York (1995)

- Ringe JD, Dorst AJ: Osteoporose bei Männern-Pathogenese und klinische Einteilung in 254 Fällen. Dtsch Med Wochenschr 119: 943-947 (1994)
- Ringe JD, Dorst AJ, Faber H: Osteoporosis in men. Clinical assessment of 400 Patients and 205 Controls by Risk Factor analysis, densitometry and x-ray findings. Osteologie 6 (2): 81-86 (1997)
- Rochira V, Faustini-Fustini M, Balestrieri A, Carani C: Estrogen replacement therapy in a man with congenital aromatase deficiency: effects of different doses of transdermal estradiol on bone mineral density and hormonal parameters. J Clin Endocrinol Metab 85 (5): 1841-1845 (2000)
- Rosen CJ, Kiel DP: The aging skeleton. Favus MG (Edt): Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)
- Ross PD, Wasnich RD, Vogel JM: Precision error in dual-photon absorptiometry related to source age. Radiology 166: 523-527 (1988)
- Sauer P, Leidig G, Minne HW, Duceck G, Schwarz W, Siromachkostow L, Ziegler R: Spine deformaty index versus other objective procedures of vertebral fracture identification in patients with osteoporosis: a comparative study. J Bone Miner Res 6: 227-238 (1991)
- Schiebler TH, Schneider F: Histologie. Springer, Berlin (1991)
- Seibel M: Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels: Klinische Wertigkeit in der Praxis. Therap Umsch 55 (11): 676-683 (1999)
- Seibel M, Meier C: Serum testosterone is associated with fracture risk in elderly men. The DUBBO osteoporosis epidemiology study. Oral presentation, 33<sup>rd</sup> European Symposium on Calcified Tissues. (Prague 2006)
- Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B, Williams TC, Lubahn DB, Korach KS: Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. N Engl J Med 331 (16): 1056-1061 (1994)
- Soroko SB, Barrett-Connor E, Edelstein SL, Kritz-Silverstein D: Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: the rancho bernado study. J Bone Miner Res 9 (6): 761-769 (1994)
- Statistisches Bundesamt: Statistisches Jahrbuch 1998 der Bundesrepublik Deutschland. Metzler-Poeschel-Verlag, Stuttgart (1999)
- Stracke H, Renner E, Knie G, Leidig G, Minne H, Federlin K: Osteoporosis and bone metabolic parameters in dependence upon calcium intake through milk and milk products. Europ J Clin Nutr 47 (9): 617-622 (1993)
- Stracke H, Schatz C, Pralle H, Ullmann J, Schatz H: Osteocalcin, a marker in diseases with elevated bone metabolism. Dtsch Med Wochenschr 110 (38): 1442-1446 (1985)

- Stracke H, Schulz A, Weber U, Ullmann J, Schatz H: Osteocalcin and bone histomorphometry in osteoporosis. *Klin Wochenschr* 65 (22): 1095-1100 (1987)
- Szulc P, Munoz F, Claustrat B, Garnero P, Marchant F, Duboeuf F, Delmas PD: Bioavailable estradiol may be an important determinant of osteoporosis in men: the MINOS study. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (1): 192-199 (2001)
- Taxel P, Kennedy DG, Fall PM, Willard AK, Shoukri K, Clive JM, Raisz LG: The effect of short-term treatment with micronized estradiol on bone turnover and gonadotrophins in older men. *Endocr Res* 26 (3): 381-398 (2000)
- Uebelhart D, Frey D, Frey-Rindova P, Goerres G, Michel BA: Therapy of osteoporosis: bisphosphonates, SERM's, teriparatide and strontium. *Z Rheumatol*. 62 (6): 512-517 (2003)
- Van Den Beld AW, De Jong FH, Grobbee DE, Pols HA, Lamberts SW: Measures of bioavailable serum testosterone and estradiol and their relationships with muscle strength, bone density and body composition in elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3276-3282 (2000)
- Vanderschueren D, Bouillon R: Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 56: 341-346 (1995)
- Vermeulen A, Kaufmann JM, Goemaere S, van Pottelberg I: Estradiol in elderly men. *Aging male* 5: 98-102 (2002)
- Waters KM, Spelsberg TC: Gonadal steroids and receptors. Favus MG (Edt): *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism (fourth edition)*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, Baltimore, New York (1999)
- WHO Scientific Group: Prevention and management of osteoporosis. World Health Organization, Technical Report Series 921 (2003)
- WHO Study Group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization, Technical Report Series 843 (1994)
- Yamamoto M, Hibi H, Katsuno S, Miyake K: Serum estradiol levels in normal men and men with idiopathic infertility. *Int J Urol* 2 (1): 44-46 (1995)
- Ziegler R: Der Knochen und seine Erkrankungen - Der Dialog zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. *Dtsch Med Wochenschr* 120: 571-572 (1995)

## 8. ANHANG

### 8.1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
AP	Alkaline phosphatase, alkalische Phosphatase
ASBMR	American Society for Bone and Mineral Research
BAP	Bone alkaline phosphatase
BMD	Bone mineral density, Knochenmineraldichte
CTX	C-terminales Telopeptid
DEQCT	Dual-Energy Quantitative Computertomography
DEXA	Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
DGOT	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Traumatologie
DHEA	Dehydroepiandrosteron
DPA	Dual-Photon Absorptiometry
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften
ECLIA	Elektrochemilumineszenz-Immunoassay
ER	Estrogen-receptor, Östrogenrezeptor
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
Gn-RH	Gonadotropin releasing hormon
IL-6	Interleukin 6
LH	Luteinisierendes Hormon
LWK	Lendenwirbelkörper
MEN	Multiple endokrine Neoplasie
NTX	N-terminales Telopeptid
OGO	Orthopädische Gesellschaft Osteologie
ORDF	Osteoblast derived resorption factor
PAI	Plasminogen-Aktivator-Inhibitor
pDEXA	Peripheral Dual-Energy X-Ray Absorptiometry
PICP	Typ I Kollagen Propeptid C-terminales Ende
PINP	Typ I Kollagen Propeptid N-terminales Ende
pQCT	Peripheral quantitative computer tomography

---

PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative computer tomography
QUS	Quantitative ultrasonic
ROI	Region of interest
SD	Standard deviation, Standardabweichung
SEQCT	Single energy quantitative computer tomography
SERM	Selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren
SHBG	Sexualhormon bindendes Globulin
SPA	Single photon absorptiometry
T <sub>3</sub>	Trijodthyronin
T <sub>4</sub>	Tetraiodthyronin
TGFβ	Transforming growth factor β
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
T-Wert	Wert, um eine gemessene Knochenmineraldichte in Bezug zu einer Referenzpopulation junger, knochengesunder Personen zu setzen.
UV-B	Ultraviolettstrahlung B (Wellenlängenbereich: 290-320 nm)
VK	Variationskoeffizient
WHO	World Health Organisation
Z-Wert	Wert, um eine gemessene Knochenmineraldichte in Bezug zu einer Referenzpopulation altersgleicher Personen zu setzen.

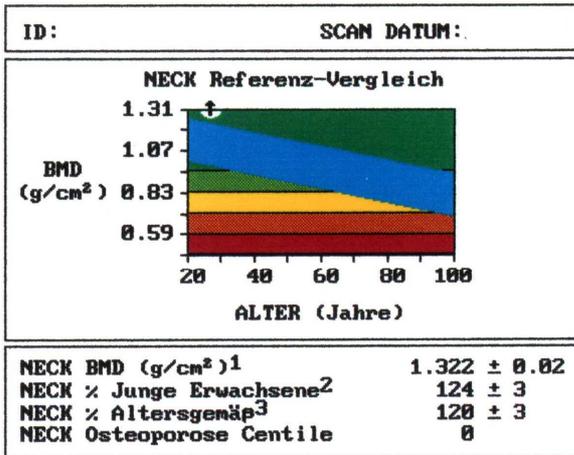
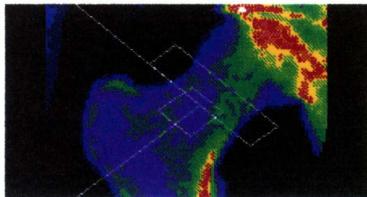
**8.2. VERZEICHNIS DER ABBILDUNGEN UND TABELLEN**

Abbildung 1: Aufbau eines Röhrenknochens (modifiziert nach Schiebler)	8
Abbildung 2: Peak bone mass (modifiziert nach Ringe)	10
Abbildung 3: Cyclopentanoperhydrophenantren/Steran	15
Abbildung 4: Biosynthesewege der Steroidhormone (modifiziert nach Waters 1999)	16
Abbildung 5: Altersverteilung der Patienten	44
Abbildung 6: Altersverteilung nach Gruppen	45
Abbildung 7: Verteilung der T-Werte	46
Abbildung 8: Gruppenvergleich der Östradiolspiegel (LWS)	47
Abbildung 9: Gruppenvergleich der Östradiolspiegel (Schenkelhals)	48
Abbildung 10: Verteilung Östradiol/T-Wert LWS	49
Abbildung 11: Verteilung Östradiol/T-Werte Schenkelhals	50
Abbildung 12: Gruppenvergleich der Testosteronspiegel (LWS)	51
Abbildung 13: Gruppenvergleich der Testosteronspiegel (Schenkelhals)	52
Abbildung 14: Verteilung Testosteron/T-Werte (LWS)	53
Abbildung 15: Verteilung Testosteronwerte/T-Werte (Schenkelhals)	54
Abbildung 16: Messprotokoll DXA-LWS	83
Abbildung 17: Messprotokoll DXA-Femur	84
Abbildung 18: Erhebungsbogen DGOT/OGO	86
Tabelle 1: Übersicht lokalisierter Osteoporosen (modifiziert nach Ringe)	22
Tabelle 2: Einteilung primäre und sekundäre Osteoporosen (modifiziert nach Ringe)	23
Tabelle 3: Risikofaktoren (modifiziert nach Ringe)	24
Tabelle 4: Klassifikation der Osteoporose (modifiziert nach Bröll)	25
Tabelle 5: Charakteristika der Verfahren zur Knochendichtebestimmung	31
Tabelle 6: Sekundäre Osteoporosen und laborchemische Parameter	32
Tabelle 7: Ursachen der sekundärer Osteoporosen und der systemischen Erkrankungen	37
Tabelle 8: Untersuchte labordiagnostische Parameter	40



-D X A-OSTEODENSITOMETRIE (DPX)

PAT. NR.: SCAN: 1.1  
 NAME: ANALYSE: 1.1



LUNAR®

Alter (Jahre).....	27	Großer Standard.....	280.77	Scanverfahren.....	Schnell
Geschlecht.....	Männlich	Mittlerer Standard..	209.26	Scantyp.....	DPX-Alpha
Gewicht (kg).....	84.0	Kleiner Standard....	149.60	Quellenkollimator(mm)	1.68
Größe (cm).....	193	Niedr. keV Luft(cps)	760309	Auflösung (mm).....	1.2x 1.2
Hautfarbe.....	Weiß	Hohe keV Werte (cps)	442485	Region Höhe (mm)....	60.0
System.....	8123	Mittlere R Werte....	1.384( 5.4)	Region Breite (mm)...	15.0
Seite.....	Rechts	Strom (uA).....	3000	Region Winkel (grad).	46

NECK : BMC<sup>5</sup> (gramm) = 7.35 FLÄCHE<sup>5</sup> (cm<sup>2</sup>) = 5.56  
 WARD. : BMC<sup>5</sup> (gramm) = 4.08 FLÄCHE<sup>5</sup> (cm<sup>2</sup>) = 3.43  
 TROCH. : BMC<sup>5</sup> (gramm) = 16.99 FLÄCHE<sup>5</sup> (cm<sup>2</sup>) = 14.90

REGION	BMD <sup>1</sup> g/cm <sup>2</sup>	Junge Erwachsene <sup>2</sup>		Altersgemäß <sup>3</sup>	
		%	Z	%	Z
NECK	1.322	124	2.10	120	1.85
WARD.	1.190	124	1.77	119	1.49
TROCH.	1.140	123	1.91	120	1.70

1 - Siehe Anhang E wegen Präzision und Genauigkeit. Statistisch gesehen fallen 68% aller Wiederholungs-Scans unter 1 SD.

2 - German Femur Referenz Bevölkerung, Alter 20-45. Siehe Handbuch.

3 - Abhängig vom Alter, Gewicht(m. 50-100kg; w. 35-80kg) und der ethnischen Herkunft des Patienten.

5 - Ergebnisse nur für Forschungszwecke. Die statistischen Abweichungen

Abbildung 17: Messprotokoll DXA-Femur (gesunder Proband mit überdurchschnittlicher Knochendichte)

**8.4. PATIENTENFRAGEBOGEN DGOT/OGO**

**Arbeitskreis Osteoporose der DGOT/OGO**

Datum: \_\_\_\_\_

**A. Grunddaten** m  / w

Name \_\_\_\_\_ Geb. Datum \_\_\_\_\_ Gewicht  kg/ Größe  cm Hauttyp  hell  
 normal  
 dunkel  
 schwarz  
 rot  
 blond  
 braun

Vorname \_\_\_\_\_ Beruf \_\_\_\_\_ Geburten \_\_\_\_\_ Haarfarbe \_\_\_\_\_

fam. Osteoporose  Menarchenalter  Menopausenalter   Zyklusstörungen

**B. Vorerkrankungen** keine

- 1 Magen       2 Darm       3 Pankreas       4 Leber       5 Niere       6 Gicht  
 7 Diabetes       8 Fettstoffwechsel       9 Malabsorption       10 Anorexia nervosa  
 11 Knochenmarkerkrankung       12 Hypogonadismus       13 Cushing       14 Tumore  
 15 Hypothyreose       16 Hyperthyreose       17 Nebenschilddrüse       18 chron. Polyar.  
 19 Rachitis       20 M. Scheuermann       21 Hyperost. Spond.       22 Osteopenie gem. RÖ.  
 23 Andere \_\_\_\_\_

**C. Operationen** keine

- 1 Struma       2 Magenresektion       3 Darmresektion       4 Gebärmutter       5 Eierstock       6 Hoden  
 7 Andere \_\_\_\_\_

**D. Frakturen** keine

	Alter bei Fraktur	Unfall	Minimaltrauma	kein Trauma
1 dist. Radius				
2 prox. Humerus				
3 Schenkelhalsfraktur				
4 Sprunggelenksfraktur				
5 Wirbelfraktur/Segmente				
6 aktuelles Frakturereignis				

<b>E. Medikamente</b>			keine <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 1 Calzium	<input type="checkbox"/> 7 Marcumar	<input type="checkbox"/> 13 Antiepileptica	
<input type="checkbox"/> 2 Vitamin D	<input type="checkbox"/> 8 Heparin	<input type="checkbox"/> 14 Phenobarbital	
<input type="checkbox"/> 3 Anabolika	<input type="checkbox"/> 9 orale Antidiabetika	<input type="checkbox"/> 15 Cytostatika	
<input type="checkbox"/> 4 Oestrogen/Gestagen	<input type="checkbox"/> 10 Insulin	<input type="checkbox"/> 16 Antihypertensiva	
<input type="checkbox"/> 5 Na-Fluormonoph.	<input type="checkbox"/> 11 Schilddrüsenhormon	<input type="checkbox"/> 17 Laxantien	
<input type="checkbox"/> 6 Calzitonin	<input type="checkbox"/> 12 Cortison	<input type="checkbox"/> 18 Andere .....	

---

**F. Eßgewohnheiten**

<input type="checkbox"/> Vegetarier	<input type="checkbox"/> Calciumarm	<input type="checkbox"/> Calciumreich
<input type="checkbox"/> Abmagerungskuren	<input type="checkbox"/> Alkohol	<input type="checkbox"/> Nikotin

---

**G. Bewegungen**

Sport früher	bis 2 Std./Wo. <input type="checkbox"/>	bis 10 Std./Wo. <input type="checkbox"/>	/über 10 Std./Wo. <input type="checkbox"/>	keiner <input type="checkbox"/>
derzeit	bis 2 Std./Wo. <input type="checkbox"/>	bis 10 Std./Wo. <input type="checkbox"/>	/über 10 Std./Wo. <input type="checkbox"/>	keiner <input type="checkbox"/>
Sportart	..... Std./Wo. ....			
Immobilisation	1 Monat <input type="checkbox"/>	2 - 4 Monate <input type="checkbox"/>	länger <input type="checkbox"/>	
berufliche körperl. Belastung	leicht <input type="checkbox"/>	mittel <input type="checkbox"/>	schwer <input type="checkbox"/>	

---

**Bemerkungen:**

.....

.....

.....

.....

**Indikation/ Verdachtsdiagnose:**

.....

.....

.....

.....

Normalkollektiv

Abbildung 18: Erhebungsbogen DGOT/OGO

**8.5. 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.

## **8.6. DANKSAGUNG**

Das Zustandekommen dieser Studie und damit auch dieser Arbeit verdanke ich Herrn Dr. med. Peter Kaps, auf dessen Ideen und umfassenden medizinischen Erfahrungen in der Patientenversorgung diese Untersuchung gründet. Er vermittelte mir die Grundlagen des wissenschaftlichen Arbeitens und stand mir in seiner freundschaftlichen Art bei auftretenden Problemen stets zur Seite. Die grundlegende Methodik und die Prinzipien der Auswertung wurden von ihm erarbeitet.

Besonders herzlich bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Hilmar Stracke für die Betreuung meiner Arbeit. Mit seinem umfangreichen medizinischen und wissenschaftlichen Erfahrungsschatz erlaubte er mir die Erweiterung meines fachlichen Horizontes und begleitete geduldig die Fertigstellung unserer Untersuchung.

Ich bedanke mich bei Herrn Dr. R.-H. Bödecker und Frau S. Scheibelhut vom Institut für Medizinische Informatik der Justus-Liebig-Universität Gießen für die hilfsbereite und fachlich hochkompetente statistische Auswertung unseres Datenschatzes.

Bei meiner Lebensgefährtin, Frau Dr. med. Birgit Hain, bedanke ich mich für die uneingeschränkte Unterstützung und Motivation und die Zeit, die sie mir geschenkt hat, indem sie mir so oft „den Rücken freigehalten“ hat.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, Frau Inge und Herrn Walter Girg, die mir die Aufnahme des Studiums und so auch die Erstellung dieser Promotionsarbeit ermöglichten.

Meinem Bruder, Herrn Dr. med. Sebastian Felix Girg, danke ich ganz herzlich für seine konstruktive Kritik, die fruchtbaren Diskussionen und seine immer positive Motivation, die erheblich zum Abschluss der Arbeit beigetragen haben.

Abschließend gilt mein Dank allen nicht erwähnten Personen, die am Zustandekommen der Studie und der Fertigstellung meiner Dissertation beteiligt waren.

### 8.7. LEBENSLAUF

Persönliche Daten:	Name:	Florian Hanno Girg
	Geburtsdatum und Ort:	18.6.1970 in Ehringshausen
Schulbildung:	1976 - 1980	Grundschule Braunfels
	1980 - 1989	Gymnasium Philippinum Weilburg
		Abschluss: Allgemeine Hochschulreife
Zivildienst:	01.01.1990 - 31.03.1991	Malteser Hilfsdienst Wetzlar
Beruf:	01.04.1991 - 30.09.1992	Malteser Hilfsdienst Wetzlar
Studium:	01.10.1992 - 05.05.1999	Studium der Humanmedizin an der Justus-Liebig-Universität Gießen
	31.08.1994	Ärztliche Vorprüfung
	15.04.1996	Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	14.04.1998	Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
	05.05.1999	Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr:	27.04.1998 - 26.03.1999	1. Terial Anästhesie: JLU-Gießen
		2. Terial Innere Medizin: KH Wetzlar
		3. Terial Chirurgie: KH Wetzlar
Arzt im Praktikum:	01.10.1999 - 31.03.2001	Städtisches Krankenhaus München- Bogenhausen, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Assistenzarzt:	seit 01.04.2001	Städtisches Krankenhaus München- Bogenhausen, Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Facharzt:	seit 08.12.2005	Landesärztekammer Bayern, Anerkennung zum Facharzt für Anästhesiologie