

Steroide, biochemische Knochenmarker, Knochendichte und Histomorphometrie bei männlichen Osteoporosepatienten

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

vorgelegt von Markus Balli

aus Marburg/Lahn

Gießen 2000

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

Gutachter: Prof. Dr. Stracke
Gutachter: Prof. Dr. Schulz

Tag der Disputation: 6.März 2001

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	3
2	Material und Methoden	17
2.1	Studiendesign.....	17
2.2	Patientengut	17
2.3	Untersuchungsparameter	18
2.3.1	Biochemische Knochenmarker	18
2.3.2	Knochendichtemessung.....	21
2.3.3	Semiquantitative Histomorphometrie	22
2.4	Statistische Auswertung	23
3	Ergebnisse	26
3.1	Deskriptive Statistik der Laborwerte	26
3.2	Korrelation Estradiol zu Testosteron	27
3.3	Vergleich der Knochendichte mit den Laborparametern	28
3.4	Vergleich der Knochendichte mit der Histomorphometrie	29
3.5	Vergleich der Histomorphometrie mit den Laborparametern.....	31
3.6	Vergleich der Kortikoidgruppe mit der Gruppe ohne Kortisoneinnahme	33
3.7	Test auf multivariate Zusammenhänge der Variablen.....	34
3.8	Vergleich der pathologischen Werte mit den Normalwerten	35

4	Diskussion.....	37
4.1	Östrogen und Testosteron bei der männlichen Osteoporose.....	37
4.1.1	Mutation im Östrogen-Rezeptor-Gen	38
4.1.2	Mutation des P450-Aromatase-Gens.....	39
4.2	Diskussion der Ergebnisse	40
5	Zusammenfassung	43
6	Literaturverzeichnis.....	45

1 Einleitung

Unter Osteoporose versteht man einen mit Frakturen einhergehenden Verlust bzw. eine Verminderung der Knochenmasse, -struktur und -funktion.

Man kann die Osteoporose auch als einen Zustand definieren, bei dem die Menge an Knochengewebe pro Volumeneinheit derart vermindert ist, dass dadurch die mechanische Belastbarkeit zunehmend eingeschränkt wird. Dies führt zwangsläufig zu einer gesteigerten Frakturgefahr (*Faßbender, Stracke 1997, 1*). Bereits die Verringerung von 10% der Knochendichte führt neben Beschwerden und Deformierung der Wirbelkörper zu einer Verdopplung des Frakturrisikos. Auf die daraus resultierende gesundheitspolitische Problematik muss nach Ansicht von *Minne 1996* noch deutlicher als bisher hingewiesen werden.

In Anbetracht des steigenden Altersdurchschnitts in der Bevölkerung ist die Osteoporose heutzutage als therapeutische und sozialmedizinische Herausforderung anzusehen. Sie stellt die häufigste metabolische Knochenerkrankung dar. So betont *Ringe 1995*, dass allein in Deutschland ca. 6 Millionen Menschen an Osteoporose leiden, davon ca. 85% Frauen. Aufgrund der höheren Lebenserwartung nimmt die Prävalenz der Erkrankung weiterhin zu.

Neben der Diagnostik und der Therapie der Erkrankung sei weiterhin auf die Komplikationen Femurkopf- und Wirbelkörperfraktur hingewiesen, die aufgrund ihrer langfristigen Behandlung und Rehabilitation besonders kostenintensiv sind. Zur Therapie der proximalen Femurfrakturen entstanden allein im Jahr 1995 bei 65-jährigen und älteren Patienten Kosten von 977 Millionen DM. Man nimmt an, dass diese bis zum Jahr 2030 um 45% auf 1.4 Milliarden DM steigen werden. Es besteht von daher ein großer Anreiz, die Qualität der Diagnostik weiter voranzutreiben und somit eine frühzeitige Prävention bzw. eine effektive Therapie einzuleiten, um die schwerwiegenden Komplikationen so weit wie möglich zu verhindern bzw. ihre Progredienz aufzuhalten.

Im Allgemeinen lassen sich die Osteoporosen von ihrer Klinik her in primäre und sekundäre Formen einteilen. Bei den primären Osteoporosen stellen die postmenopausalen (Typ I) sowie die senilen (Typ II) den Hauptanteil dar, während die idiopathische Osteoporose eher selten vorkommt.

Ca. 30% der Frauen in der Postmenopause erkranken an Osteoporose, wobei hier vorwiegend die Wirbelsäule betroffen ist.

Altern, Östrogen- und Calciummangel sind die wichtigsten Pathomechanismen der postmenopausalen Osteoporose (*Wüster 1997, 163/164*). Der Mangel an Östrogen in der Menopause ist für den gesteigerten Knochenumbau (high-turnover), ein Überwiegen der Knochenresorption sowie eine erhöhte Calciumfreisetzung aus dem Knochen verantwortlich. Durch das somit erhöhte Serumcalcium sinkt die relative PTH-Sekretion aus den Nebenschilddrüsen, was wiederum eine verminderte Bildung von aktivem Vitamin D in der Niere bedingt. Dadurch wird weniger Calcium aus dem Dünndarm aufgenommen (*Bilezikian 1998, 774-776*). Dahingegen liegt beim alten Menschen häufig ein milder sekundärer Hyperparathyreoidismus vor, der durch den Calciummangel bedingt ist. Nach *Ziegler 1995* reicht die erhöhte PTH-Konzentration trotzdem nicht aus, um die nachlassende Aktivität der 1α -Hydroxylase in der Niere zu kompensieren. Es geht folglich aufgrund der vermehrten Resorption und der verminderten Substratangebote von Calcium und Vitamin D Knochensubstanz verloren.

Weiterhin ist auch das Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse durch den Mangel an Östrogen erniedrigt, was zu einem diffusen Knochenan- und abbau und damit zu einer vermehrten Resorption führt (*Faßbender, Stracke 1997, 14/15*).

Neben der Abnahme der gonadalen Hormonproduktion führen die altersabhängige Abnahme der Skelettmasse sowie die abnehmende Funktion vieler Organsysteme zur erniedrigten Aktivität der Osteoblasten (*Bronner 1994, 831-836*). Mehrere Studien fanden heraus, dass eine verminderte Vitamin D-Aufnahme, eine eingeschränkte Nierenfunktion und die abnehmende Vitamin D-Produktion der Haut bei geringerer UV-Exposition zu einem Vitamin D-Mangel führt. Die Calciumaufnahme aus der Darmmucosa ist somit

eingeschränkt, woraus eine negative Calciumbilanz des Knochens resultiert. Hinzu kommen Bewegungsmangel, Muskelatrophie und ungenügende mechanische Belastung des Knochens, was zu einer unkontrollierten osteoclastären Resorption des Knochens führt (*Ringe 1991, 449*).

Trotzdem lassen sich die beiden Formen der primären Osteoporose nicht klar voneinander abgrenzen. Eine Differenzierung ist nur durch spezielle diagnostische Mittel (laborchemische Untersuchungen und in ausgewählten Fällen die Histomorphometrie) möglich, wobei hier besonders auf die Knochenabbaurate hinzuweisen ist (*Heuck 1997, 58*). Diese ist beim postmenopausalen Typ beschleunigt (high-turnover), während sie beim senilen Typ nicht beschleunigt ist (low-turnover).

Durch die Histomorphometrie läßt sich weiterhin unterscheiden, ob die Art des Knochenverlusts mehr trabekulär als kortikal stattfindet (postmenopausaler Typ) oder in beiden Anteilen gleichermaßen vorkommt (seniler Typ).

Die sekundären Osteoporosen lassen sich bzgl. ihrer Grunderkrankung in folgende Untergruppen einteilen:

1. endokrin/metabolisch (Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, Morbus Cushing und Diabetes mellitus)
2. iatrogen/medikamentös (Glucorticoide, Heparin und Immunsuppressiva)
3. myelogen/onkologisch (multiples Myelom und lymphoproliferative Erkrankung, primäre Knochtumore und Metastasen)
4. Inaktivität/Immobilisation (Bettruhe, Paraplegie)
5. Bindegewebserkrankungen (Osteogenesis imperfecta und Marfan-Syndrom)
6. Komplexe Osteopathien (renale und intestinale Osteopathie)

Bei den sekundären Formen sind die ersten beiden von besonderer Bedeutung, wobei die Steroid-Osteoporose den größten Teil ausmacht. Dieses wurde auch in einer Studie von *Kruse und Frieling 1996* deutlich, bei der die Steroidosteoporose 41% der sekundären Osteoporosen ausmachte.

Bei der Diagnostik der Osteoporose steht zunächst die Anamnese sowie die körperliche Untersuchung im Vordergrund. Hier sei im Besonderen auf das frühzeitige Erkennen von Risikofaktoren hingewiesen, um schnellstmöglich Präventivmaßnahmen einleiten zu können.

Es sollte nach Osteoporoseerkrankungen in der Familie gefragt werden. Daneben stellen eine schlanke Konstitution sowie geringe körperliche Belastung ein Risiko für eine Osteoporose dar.

Man weiß weiterhin, dass eine frühzeitig beginnende Menopause aufgrund des Fehlens der protektiven Wirkung des Estradiols auf den Knochenstoffwechsel einen weiteren Risikofaktor darstellt.

Außerdem führt übermäßiger Konsum von Alkohol, Koffein und Nikotin zwangsläufig zu einer Osteoporose (*Dequeker, Boonen 1998, 57*). In diesem Zusammenhang sei auch auf eine einseitige Calcium- und Vitamin D-arme Ernährung hingewiesen.

Hierbei sollte man immer nach der Einnahme von Steroidpräparaten fragen, da die steroidinduzierte Osteoporose einen Hauptteil der sekundären Osteoporosen ausmacht.

Bei der körperlichen Untersuchung sollten stets Größe und Armspannweite gemessen werden (*Stracke 1996*). Daneben ist auf Skelettveränderungen zu achten. Eine Kyphosierung (Abschwächung des normalen Wirbelsäulenverlaufs) bewirkt Veränderungen der Körperhaltung und -proportionen. Sie führt zu Buckelbildung und Hautfalten entlang der Rippen („Tannenbaumphänomen“). Weiterhin entstehen durch Wirbelbrüche akute Rückenschmerzen und Körpergrößenverlust (*Leidig, Bruckner 1997, 29/31*).

Anhand der aufgezeigten Risikofaktoren ist es möglich, eine Osteoporose frühzeitig zu erkennen. Dabei können einige dieser Risikofaktoren durch

Änderung des Verhaltens beeinflusst werden (Ernährung und Genussmittelkonsum), andere jedoch nicht (Immobilität bei Paraplegie).

Somit hängt der Erfolg einer Osteoporosetherapie auch entscheidend davon ab, inwieweit der Patient bereit ist, seine Lebensgewohnheiten bezüglich Ernährung und Bewegung zu verändern und die bereits erwähnten Risikofaktoren einzuschränken bzw. zu vermeiden.

Die radiologische Diagnostik der Osteoporose hat in den letzten Jahren besonders von der Weiterentwicklung der Methodik profitiert. Die Diagnose der manifesten Osteoporose lässt sich bei Nachweis von Wirbelkörperfrakturen durch die konventionelle Röntgenuntersuchung sichern. Das Standard-Wirbelsäulentröntgen ist also noch immer für die Diagnosesicherung und für die Verlaufskontrolle der manifesten Osteoporose von Bedeutung.

Jedoch ist dieses Verfahren zur Früherkennung der Osteoporose nicht geeignet, da erst ab einem Knochenmasseverlust von ca. 30% eine erhöhte Strahlentransparenz deutlich wird (*Rau 1997, 46/47*).

Charakteristische Röntgenzeichen stellen dar:

- verminderte Dichte oder vermehrte Strahlentransparenz
- relativ starke Konturierung der Rahmenfigur der Wirbelkörper
- strähnige Strukturzeichnung der Wirbelkörper
- Wirbelkörperdeformierung meist nur einzelner Wirbel
- Keilwirbelbildung (woraus eine BWS-Kyphosierung resultiert)
- Fischwirbelbildung
- Infrakturen/Deckplatteneinbrüche (untere BWS, obere LWS)

Daneben haben sich in den letzten Jahren Verfahren der Knochendichtemessung etabliert, die besonders bei der Früherkennung des Osteoporoserisikos bzw. während der Verlaufskontrolle einer Therapie eine Rolle spielen. Je nach Methode ist die Strahlenbelastung zwar unterschiedlich, aber im Vergleich zur konventionellen Röntgenmethode deutlich geringer.

Generell kann man bei der Knochendichtemessung zwischen planaren und volumetrischen Methoden unterscheiden:

Bei der Osteodensometrie, die eine *planare* Methode darstellt, wird der Knochenmineralgehalt durch Abschwächung eines Photonen- oder Röntgenstrahls gemessen. Diese Abschwächung ist wiederum von der Summe der calciumhaltigen Strukturen abhängig. Dabei wird nicht das Volumen des Knochens, sondern dessen Projektionsfläche berücksichtigt.

In der Knochendichtemessung finden integrale und computertomographische Methoden Anwendung. SXA und DXA registrieren den Knochenmineralgehalt pro Fläche, wobei die SXA nur der gröberen Einschätzung des BMD dient.

Heute werden als moderne Messverfahren vorwiegend die DEXA- bzw. DXA-Methode und die Computertomographie (QCT und pQCT) eingesetzt, während die SPA und DPA in den Hintergrund getreten sind.

Seit einiger Zeit gewinnt auch die Messung der Knochenstruktur mittels Ultraschall an Bedeutung. Gemessen wird hier der Calcaneus, die Tibia oder die Patella. Diese Methode ist jedoch zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht ausreichend belegt, um sie als Routinemessung zu empfehlen.

Das QCT sowie das pQCT stellen *volumetrische* Methoden dar. Mit der Computertomographie ist man in der Lage, überlagerungsfreie Schichtbilder mit sehr guter Dichteauflösung und hoher Bildqualität zu erzeugen. Sie dient der Messung spezifischer Dichtewerte, wobei im Gegensatz zur Knochendichtemessung kortikaler und spongiöser Knochen separat erfasst werden kann (Heuck 1997, 9). Die quantitative Computertomographie (qCT) ermöglicht die Umrechnung der CT-Werte in den Knochenmineralgehalt (g/cm^3). Weiterhin sind morphometrische Informationen über Wirbelkörperverformungen oder -frakturen erkennbar und ausmessbar. Einen weiteren Vorteil stellt die nichtinvasive Erfassung der BMD und deren Kontrolle während der Therapie der Osteoporose dar.

Abgesehen von Patienten mit einer high-turnover-Osteoporose, bei denen in einzelnen Fällen eine häufigere Untersuchung indiziert ist, wird für die Kontrolle der Knochendichte ein Untersuchungsintervall von ein bis eineinhalb Jahren empfohlen.

Die Hauptindikation der histologischen und histomorphometrischen Untersuchung von Beckenkammbiopsien stellt die Differentialdiagnose zu anderen Osteopathien dar. Weiterhin lässt sich durch die Beckenkammbiopsie differenzieren, ob es sich um eine Osteoporose mit hohem (high-turnover) oder niedrigem (low-turnover) Knochenumsatz handelt. Auch kann man eine Mineralisationsstörung (Osteomalazie) durch die Biopsie ausschließen, maligne Erkrankungen erkennen (z.B. multiples Myelom) und die Therapie der Osteoporose kontrollieren.

Bedingung für die Beurteilung des Knochenumsatzes ist der mit der JAMSHIDI-Nadel oder mit dem BURCKHARDT-Bohrer gewonnene Biopsiezylinder, wobei man für die Histomorphometrie eine genügend große und artefaktfreie Biopsie benötigt.

Der Beckenkamm hat sich dabei als günstige Entnahmestelle erwiesen, da dort bei der Entnahme ein minimales Trauma entsteht, repräsentatives Material gewonnen werden kann, das Material kortikale und trabekuläre Anteile enthält und eine zusätzliche Entnahme unter minimaler Variabilität möglich ist.

Der Knochenstoffwechsel ist keine statische Größe, sondern ein kontinuierlicher An- und Abbauprozess, der teils von übergeordneten, osteotropen Hormonen und teils von lokal wirksamen Mediatoren und Wachstumsfaktoren reguliert wird.

Im Gegensatz zur Knochenmasse, die sich nur langsam verändert, lässt sich der dynamische Knochenstoffwechsel durch spezifische biochemische Serum- und Urinmarker erfassen.

Mit der zusätzlichen Bestimmung der Knochenmasse stehen sich zwei komplementäre Verfahren gegenüber, die die skelettale Homöostase von verschiedenen Seiten beleuchten.

Hier sei jedoch besonders darauf hingewiesen, dass die laborchemischen Untersuchungen im Rahmen der Osteoporosediagnostik nur im Zusammenhang mit der Anamnese, der klinischen Untersuchung und den bereits erwähnten anderen Befunden (z.B. Nativröntgen, Knochendichtemessung und Histologie) sinnvoll sind.

Die klinisch-chemische Untersuchung an sich zeigt meistens keine für die Osteoporose typischen Befunde.

Um sekundäre Ursachen für eine Osteoporose auszuschließen, empfiehlt die *Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie* die Durchführung eines laborchemischen Minimalprogramms, welches Calcium und Phosphat im Serum, die alkalische Serumphosphatase, die harnpflichtigen Substanzen, das Blutbild sowie das Eiweiß im Urin umfasst.

Bis auf die alkalische Phosphatase, die bei der high-turnover-Osteoporose erhöht sein kann, sind die anderen Parameter meistens im Normbereich.

Nachdem der Ausschluss sekundärer Knochenstoffwechselstörungen erfolgt bzw. die Diagnose „primäre Osteoporose“ gestellt ist, können spezifische biochemische Marker, die nicht in der Routinediagnostik verwendet werden sollten, Orientierungshilfen zur Therapie-Entscheidung bzw. zur späteren Verlaufskontrolle geben.

Bei diesen besonderen, leistungsstarken Parametern kann man zwischen den Markern des Knochenanbaus und denen des Knochenabbaus unterscheiden.

Zu den Markern des Knochenanbaus zählen:

- die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP)
- das Osteocalcin
- das carboxyterminale Peptid des Typ I-Collagen

Zu den Markern des Knochenabbaus zählen:

- Pyridinolin-Crosslinks
- Hydroxyprolin

Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein ubiquitär vorkommendes Enzym mit hoher Anreicherung in den Osteoblasten. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase lässt sich mittels Immunoassay bestimmen und ist besonders dort

von Bedeutung, wo sich aufgrund einer Leber- oder Gallenerkrankung der pathologische Befund der Gesamtphosphatase nicht mehr zuordnen lässt. Bei der primären Osteoporose sowie bei frischen vertebrealen Frakturen ist die Gesamt-AP nur selten pathologisch erhöht.

Eine Erhöhung der BAP wird als Parameter für den erhöhten Knochenanbau gewertet, da sie ein reines Osteoblastenprodukt darstellt (*Faßbender, Stracke 1997, 34 und Seibel 1997, 122*).

Osteocalcin (OC) gilt als ein hochspezifischer Marker des Knochenbaus, weil es nur von Osteoblasten produziert wird. Nachdem das Vitamin K- und Vitamin D-abhängige Protein produziert ist, erfolgt der schnelle Einbau in die Knochenmatrix. Ein kleiner Teil gelangt jedoch in den Blutkreislauf, wo er aber schnell inaktiviert wird.

Somit liegen im Serum teils native, teils fragmentierte Formen des Osteocalcins vor. Für die klinischen Zwecke erscheint die Bestimmung des intakten, evtl. auch des carboxylierten OC sinnvoll. Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist besonders auf die Akkumulation von OC-Fragmenten zu achten. Außerdem unterliegt OC einem deutlich zirkadianen Rhythmus mit hohen Werten am Morgen und einem Tief am Nachmittag (*Seibel 1997, 124-127*).

Da die OC-Werte bei primären Osteoporosen streuen bzw. nur bei 30% erhöhtem Serumspiegel nachzuweisen sind, lässt sich das Osteocalcin nicht zum Osteoporose-Screening benutzen. Jedoch können die Werte des Serum-OC bei der Therapieplanung richtungsweisend sein. Die BAP besitzt im Vergleich zum Osteocalcin eine höhere präanalytische Stabilität.

Die von den Osteoblasten gebildete kollagene Knochenmatrix besteht aus Typ I-Kollagen. Das sezernierte Propeptid des Prokollagens wird extrazellulär enzymatisch gespalten und ist somit im Serum messbar. Es besteht eine Korrelation zu anderen Markern des Knochenaufbaus (z.B. Gesamt-AP, BAP, OC), besonders zum Osteocalcin. Im Gegensatz zum relativ instabilen Osteocalcin, ist die Bestimmung des PICP jedoch weniger kompliziert. Aufgrund dieser hohen Korrelation zum Osteocalcin scheint die Messung des Prokollagen Typ I-Kollagen eine spezifische und sensitive Methode zur Messung der Knochenbauaktivität zu sein. Trotzdem ist die klinische

Relevanz des carboxyterminalen Prokollagen Typ I-Propeptid (PICP) noch nicht ausreichend geklärt.

Durch spezielle Quervernetzungen, die sogenannten „Pyridinium-Crosslinks“, reifen die neugebildeten Kollagenfibrillen in der Knochenmatrix. Wenn reifes Kollagen im Rahmen des Knochenabbaus degradiert wird, fallen unter anderem im Urin diese Crosslinks als Abbauprodukte an. Dieser Parameter gilt im Moment als der spezifischste des Knochenabbaus, da diese Verbindung fast nur im Knochen vorkommt und nicht durch die Neusynthese von Kollagenen beeinflusst wird. Nur bei entzündlichen oder degenerativen Gelenkerkrankungen kann man teilweise ebenfalls erhöhte Werte der Crosslinks messen, weil dieses Kollagen auch im Knorpel vorhanden ist. *Nach Seibel 1995* sind die Pyridinium-Crosslinks heutzutage aufgrund ihrer hohen Gewebespezifität als höchst nützliche Marker der Knochenresorption anzusehen.

Wie auch die Crosslinks gelangt das Hydroxyprolin als Abbauprodukt der Kollagen-Knochenmatrix in die Blutbahn und wird über die Niere ausgeschieden. Da das Hydroxyprolin jedoch auch in anderen mesenchymalen Geweben vorkommt, ist das mit dem Urin ausgeschiedene Hydroxyprolin nicht knochenspezifisch. Auch bestimmte Nahrungsmittel wie Gelatine und Fleisch sind hydroxyprolinhaltig, so dass man eine entsprechende Diät einhalten sollte, um bei einer entsprechenden Messung aussagekräftige Werte zu erhalten. Während die Werte bei Patienten mit Osteoporose meist im Normbereich liegen, sind sie bei anderen Knochenerkrankungen mit hohem Knochenumsatz meist erhöht.

Aufgrund der geschilderten Problematik ist erklärbar, dass die Verwendung des Hydroxyprolins als Nebenparameter immer mehr zu Gunsten der Messung der Crosslinks abnimmt.

Auch im Rahmen der Messung der laborchemischen Parameter des Knochenumsatzes müssen Vorteile und Grenzen berücksichtigt werden:

VORTEILE :

- Kombination verschiedener Parameter möglich

- Ergänzung durch andere diagnostische Mittel
(Knochendichtemessung und Histomorphometrie)
- wenig invasiv und leicht zu wiederholen

NACHTEILE :

- circadianer Rhythmus bzw. Schwankungen des Messwerts bis zu 15%
- eingeschränkte Lagerstabilität
- unzureichende Präzision und Genauigkeit, da die Werte von Nieren- und Leberfunktion, Alter, Körpergewicht und -größe abhängen
- Sensitivität

Praktisch sollte das Laborprogramm in der Osteoporosediagnostik einem strukturierten Schema unterliegen, was auch vom wirtschaftlichen Standpunkt her zu verlangen ist.

Zunächst empfiehlt sich die Durchführung des bereits erwähnten Minimalprogramms. Bei den sogenannten primären Osteoporosen sind diese Laborwerte meistens im Normbereich, so dass das initiale Laborprogramm als Basisorientierung für die weitere Diagnostik zu sehen ist.

Die Bestimmung spezifischer Knochenumsatzparameter kommt bei der Regieplanung und Verlaufsbeobachtung nach Ausschluss sekundärer Osteoporosen in Betracht.

Im Zusammenhang mit den anderen diagnostischen Möglichkeiten (Anamnese, Röntgen und dem laborchemischen Minimalprogramm) sollte abgewogen werden, ob eine weitere Diagnostik mittels Laborparameter notwendig ist, da sich bestimmte sekundäre Osteoporosen (iatrogene, steroid-induzierte oder Osteomalazie) schon ohne zusätzlichen Aufwand diagnostizieren lassen.

Je nach Verdachtsdiagnose kann eine aufwendigere Labordiagnostik notwendig sein, wie z.B. bei V.a. Androgenmangel die Messung des Testosterons oder bei V.a. renale Osteopathie die Messung des intakten Parathormons bzw. des 1.25-OH-Vitamin D.

Testosteron stellt als C19-Steroid das männliche Hauptandrogen dar. Die Testosteronproduktion, die hauptsächlich durch das luteinisierende Hypophysenhormon (LH) gesteuert wird, findet primär in den Leyding-Zellen der Testes statt.

Neben Bart-, Achsel- und Schamhaarwuchs stimuliert das Testosteron die Ausreifung der Sekundärgeschlechtsorgane sowie des äußeren Genitals. Weiterhin wird von *Otremski et al. 1997* auf den möglichen Einfluss des Testosterons auf die biologische Antwort der vom Vitamin D stimulierten Zellen im Darm und im Knochen hingewiesen.

Testosteron hat einen anabolen bzw. aufbauenden Effekt auf den Körperwuchs, die Stickstoffretention sowie auf die Muskelbildung.

Die Bestimmung des Testosterons im Serum dient dem Ausschluss des männlichen Hypogonadismus. Die Hauptursachen für einen niedrigen Testosteronspiegel sind die Hodeninsuffizienz, der hypogonadotrope Hypogonadismus, die Hyperprolaktinämie, der Hypopituitarismus sowie bestimmte Nieren- und Lebererkrankungen.

Testosteron besitzt eine ausgeprägte Bindung an Plasmaproteine, wie das Geschlechtshormon-bindende Globulin (SHBG) oder das Testosteron-Östradiol-bindende Globulin (TeBG), so dass nur ca. 2.5% des Testosterons frei zirkuliert.

Die Vorstufe des aktiven, intakten Parathormons (PTH), das aus 115 Aminosäuren bestehende Präproparathormon, wird in der Nebenschilddrüse gebildet. Es wird dann weiter in das Zwischenprodukt Proparathormon umgewandelt, das aus 90 Aminosäuren besteht. Danach erfolgt die Umwandlung in das aus 84 Aminosäuren bestehende Polypeptid-Parathormon. Um die metabolische Funktion auf zellulärer Ebene zu gewährleisten, muss die ionisierte Calciumkonzentration in bestimmten Grenzen gehalten werden. Dabei kommt dem PTH eine zentrale Bedeutung zu. Wird zu wenig Calcium aus der Nahrung aufgenommen bzw. liegen zu niedrige Calciumwerte im Serum vor, wird die Hormonsekretion der Nebenschilddrüsen gesteigert.

Daraus resultiert die Calcium- und Phosphatfreisetzung aus dem Knochen durch indirekte Stimulation von Osteoklasten bei gleichzeitiger Synthesehemmung der Osteoblasten (*Forth et al. 1996, 633-635 und Stracke 1997, 10*). Es findet eine vermehrte Calcium- und Phosphataufnahme aus dem

Darm durch die Stimulation der renalen 1.25 Dihydrocholecalciferolsynthese sowie durch die verminderte Ausscheidung über die Nieren statt.

Aus diesen Mechanismen ergibt sich der Calciumanstieg im Serum, was wiederum die Sekretion der Nebenschilddrüse hemmt bzw. zur Folge hat, dass weniger PTH in den Kreislauf abgegeben wird.

PTH ist also sowohl am Knochenaufbau als auch am Knochenabbau beteiligt. *Chevalley et al. 1999* weisen darauf hin, dass das Knochenremodeling bei Hypoparathyreoidismus stark reduziert ist.

Bei Calciumstoffwechselstörungen stellt die Messung des PTH eine wichtige Hilfe dar. In Verbindung mit den Calciumserumwerten lassen sich Gesunde von Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus, mit Hypoparathyreoidismus und Patienten mit Tumorhypercalcämie unterscheiden.

Das Estradiol (E2) ist eines von mehreren steroidalen Östrogenen, die vorwiegend protein-gebunden zirkulieren. Diese natürlichen Östrogene werden vor allem in den Ovarien, den Nebennieren, dem Corpus Luteum, der Placenta und bei Männern im Hoden gebildet. Die Produktion der Östrogene wird durch die gonadotropen Hormone im Hypothalamus und in der Hypophyse geregelt. Zusammen mit dem Progesteron regulieren die Östrogene den weiblichen Zyklus, leiten die Pubertät ein und sind für den Epiphysenfugenschluss verantwortlich.

Vitamin D kann dem Körper, außer durch die eigene Synthese, auch durch tierische (Vitamin D₃) und pflanzliche Nahrung (Ergocalciferol) zugeführt werden. Die Bildung des Vitamin D wird durch die Jahreszeit (UV-Strahlung), soziale Faktoren, geographische Breite, Hautpigmentierung und Mobilität beeinflusst (*Scharla, Ziegler 1994, 847- 851*).

Die Biosynthese des stoffwechselaktiven Vitamin D erfolgt in verschiedenen Organsystemen. In der Haut wird Cholesterin mit Hilfe von UV-Strahlung in 7-Dehydrocholesterol und dann in Cholecalciferol verwandelt. Über ein weiteres Zwischenprodukt, 25-OH-Cholecalciferol, entsteht dann in Leber bzw. Niere das Endprodukt 1.25 Di-Hydroxy-Cholecalciferol. Die Calciumhomöostase reguliert dabei die Bildung des Vitamin D. Die Calciumabsorption ist ein Vitamin D-abhängiger aktiver Mechanismus in der Darmmucosa. Vitamin D steigert die Rückresorption von Calcium und Phosphat aus der Niere, und diese fördert die

Calciummobilisation aus dem Knochen durch verstärkte Bildung reifer Osteoklasten aus deren Vorläuferzellen.

Alle diese Vorgänge führen zu einer Zunahme der Calciumkonzentration in der Zirkulation.

Um zu differenzieren, ob eine Osteoporose mit beschleunigtem, normalem oder verlangsamtem Knochenumsatz vorliegt, sind die Parameter Osteocalcin und die knochenspezifische Alkalische Phosphatase besonders geeignet. Sind sie erhöht, spricht dies für einen vermehrten Knochenanbau und umgekehrt.

Im Gegensatz zur Osteoporose bei der Frau, bei der die zentrale Rolle des Estradiols evident ist, sind bzgl. des Pathomechanismus der männlichen Form noch viele Fragen offen. Doch auch hier finden sich in den letzten Jahren vermehrt Erkenntnisse, die auf die entscheidende Rolle der geschlechtsspezifischen Hormone in der Pathogenese der männlichen Osteoporose hindeuten.

Hier wurde in den letzten Jahren insbesondere der Zusammenhang zwischen Hypogonadismus und Osteoporose aufgezeigt. *Eastell et al. 1998* wie auch *Frieling und Kruse 1996* stellen die Osteoporose des Mannes primär als Testosteronmangelproblem dar, während die Rolle des Estradiols unerwähnt bleibt. Demgegenüber standen besonders in den letzten 3 Jahren Vermutungen im Raum, die das Estradiol bzw. dessen Mangel als einen, wenn nicht den entscheidenden Grund für die Pathogenese der Osteoporose beim Mann verantwortlich machen. So betont *Selby 1996*, dass sowohl Testosteron als auch Estradiol wichtige Rollen bei der Pathogenese der männlichen Osteoporose spielen. *Riggs et al.* folgern sogar, dass der Estradiolspiegel der wichtigste Vorhersageparameter für die gemessene Knochenmasse darstellt. Bezüglich dieser in der letzten Zeit häufiger kontrovers geführten Diskussion stand die Betrachtung des Testosterons bzw. des Estradiols und deren Wertigkeit im Zusammenspiel mit den weiteren erhobenen Befunden im Vordergrund unserer Studie. Daneben war die Aussagekraft bestimmter Parameter bzw. deren Kombinationen über den Schweregrad der Osteoporose für uns von besonderem Interesse.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es ergaben sich folgende Fragestellungen:

1. Gibt es einen direkten Zusammenhang zwischen Testosteron und Estradiol?
2. Sind Zusammenhänge zwischen der Knochendichte und bestimmten Laborparametern zu erwarten?
3. Korrelieren die Befunde der Histomorphometrie mit den Ergebnissen der Knochendichtemessung bzw. bestimmten Laborkonstellationen?
4. Unterscheiden sich die Ergebnisse von denen der Patientengruppe, die unter Kortikoidbehandlung steht?

2.2 Patientengut

Untersucht wurden 100 Patienten im Alter von 24 bis 76 Jahren mit bekannter bzw. Verdacht auf Osteoporose, die von niedergelassenen Internisten, Allgemeinmedizinern und Orthopäden zwecks weiterer diagnostischer Abklärung in die Medizinische Poliklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen überwiesen wurden. Die durchgeführten Untersuchungen fanden zwischen Juli 1991 und Januar 1998 zum größten Teil in ambulanter, teilweise jedoch auch in stationärer Behandlung statt.

Bei 33 Patienten lagen keine Risikofaktoren bzw. Besonderheiten vor. Andere nennenswerte osteologisch relevante Befunde waren: Wirbelkörperfrakturen (6), Zustand nach Hypophysenoperationen (3), Immobilisation (4) und die Einnahme von Antikonvulsiva (3). Die von den Patienten geschilderten Schmerzen lagen subjektiv zwischen „kaum“ und „sehr stark“ auf einer arbiträren Skala.

Neben der üblichen Anamnese und der körperlichen Untersuchung, die bei allen Patienten durchgeführt wurden, ließen sich die Patienten in folgende drei Gruppen einteilen:

- 44 Patienten mit Laborparametern und Knochendichtemessung (DEXA)
- 15 Patienten mit Laborparametern und Knochendichtemessung (Q-CT)
- 41 Patienten mit Laborparametern, Knochendichtemessung (DEXA) und Beckenkammbiopsie

2.3 Untersuchungsparameter

2.3.1 Biochemische Knochenmarker

Die im Folgenden beschriebenen Laborparameter wurden zwischen Juli 1991 und Januar 1998 bis auf einzelne Ausnahmen im Gießener Universitätsklinikum untersucht. Die Blutentnahmen erfolgten zwischen 8.00 Uhr und 10.00 Uhr und wurden bis zur Aufarbeitung tiefgefroren.

Neben dem bereits erwähnten initialen Minimalprogramm (Calcium, Phosphat und Alkalischer Serumphosphatase) wurden weiterhin je nach Indikation folgende Parameter gemessen:

- Osteocalcin und carboxyterminales Prokollagen Typ I Propeptid
- Hydroxyprolin und Pyridinium-Crosslinks aus 24h-Sammelurin
- Testosteron und Estradiol
- die Gonadotropine LH und FSH
- das TSH und T3
- die calcitropen Hormone Parathormon und 25-OH-Vitamin D
- Cortisol

Die knochenspezifische AP wurde mittels eines Immunoassay-Systems der Firma *Diagnostic Products Cooperation* bestimmt. Dabei werden monoklonale Anti-BAP-Antikörper benutzt, um die BAP zu binden. Daraufhin erfolgt die Messung der Enzymaktivität des gebundenen BAP mittels p-Nitrophenylphosphat (pNPP)-Substrat.

Ein zweizeitiger Immunoassay der Firma *Nichols Institute Diagnostics* wurde zur Bestimmung des Osteocalcins benutzt. Zwei unterschiedliche polyklonale Antikörper erkennen bzw. binden sich jeweils an zwei verschiedene Regionen des Moleküls. Da einer dieser beiden Antikörper radioaktiv markiert ist, wird somit das Osteocalcin im Serum in Form eines Sandwich-Komplexes immunologisch gebunden und kann, nachdem der zweite Antikörper eliminiert wurde, im Gammazähler erfasst werden. Die gemessene Radioaktivität ist zu der Menge des Osteocalcins im Serum direkt proportional.

Die quantitative Erfassung von C-terminalem Propeptid des Typ I-Kollagens im Serum erfolgte ebenfalls durch ein Sandwich-Enzym-Immunoassay der Firma *Diagnostic Products Cooperation*. Zunächst werden monoklonale anti-CICP-Antikörper der Maus zu den Proben gegeben, um das CICP zu binden. In einem zweiten Vorgang werden diese gebundenen CICP mit einem polyklonalen anti-CICP-Kaninchenantikörper inkubiert. Nachdem dieser Vorgang nochmals wiederholt wurde, wird das freie Enzym-Konjugat entfernt. Mittels p-Nitrophenylphosphat (pNPP) erfolgt die Umwandlung in ein farbiges Endprodukt. Nach Zugabe einer Stop-Lösung kann die Lösung bei einer Wellenlänge von 405 nm gemessen werden und ist zur Konzentration des CICP in der Probe direkt proportional.

Die Messung des Hydroxyprolins erfolgte mittels einer selbst entwickelten photometrischen Bestimmung des Labormediziners *Prof. Dr. Graef* (Institut für Klinische Chemie, Justus-Liebig-Universität Gießen).

Die Pyridinolin-Crosslinks wurden mit Hilfe eines *ACS: 180 DPD-Assays* von *Chiron Diagnostics* gemessen, der ein mit Chemilumineszenz arbeitender,

kompetitiver Immunoassay ist. Über eine begrenzte Anzahl von monoklonalen Maus-Anti-DPD-Antikörpern sowie mit Acridiniumester markierten polyklonalen Ziegen-Anti-Maus-Antikörpern erfolgt dann die Messung, bei der die Menge an DPD und die vom System erfassten relativen Lichteinheiten eine umgekehrt proportionale Beziehung ergeben.

Auch die Messung von Testosteron erfolgte durch einen *ACS: 180 Testosteron Test* von *Chiron Diagnostics* und entsprach von seinem Ablauf dem eben ausgeführten Messprinzip für die Pyridinolin-Crosslinks. Um die endogenen Bindeproteine vom Testosteron zu lösen, wird ein Releasing Agens eingesetzt.

Die Bestimmung des Estradiols erfolgte ebenfalls mittels eines mit Chemilumineszenz arbeitenden, kompetitiven Immunoassays der Firma *Diagnostic Products Cooperation*. Dabei bindet sich das im Patientenserum befindliche, an Antikörper gebundene Estradiol an spezifische, polyklonale Antikörper des Kaninchens. Über eine weitere Zwischenreaktion erfolgt dann schließlich die Messung mittels Luminometer, wobei der Messwert in einem umgekehrt proportionalem Verhältnis zur Estradiolkonzentration der Lösung steht.

Die Messung des luteinisierten Hypophysenhormons (LH) bzw. des Follikelstimulierenden Hormons (FSH) erfolgte mit Hilfe des bereits erläuterten immunradiometrischen Assays der Firma *Diagnostic Products Cooperation*.

Der *Lumitest TSH* der Firma *Brahms Diagnostica* erfasst als immunoluminometrischer Assay das Thyreotropin (TSH) im Humanserum. Auch hier erfolgte die Bestimmung über einen bereits erläuterten „Sandwich-Komplex“. Nach dem Auswaschen des nicht gebundenen Materials erfolgt die Messung des Lumineszenzmaterials mittels Luminometer, wobei die Größe der Signale der TSH-Konzentration in der Probe direkt proportional ist.

Der *DYNObest T3* der Firma *Brahms Diagnostica* bestimmt als kompetitiver Radioimmunoassay das Gesamt-Trijodthyronin im Serum mit Hilfe einer Coated-tube-Technik. Dabei konkurriert das Antigen aus der Serumprobe mit

dem radioaktiv markierten Tracer um die Antigenbindungsstelle des antigenspezifischen Antikörpers. Da die Konzentration des Tracers sowie die des Antikörpers konstant ist, bildet das Antigen aus dem Serum die einzige Variable des Systems. Bei hoher Konzentration des Antigens im Serum kann natürlich weniger des konkurrierenden Tracermoleküls an den Antikörper binden. Die später im Gamma-Counter gemessene Radioaktivität ist also umgekehrt proportional zur T3-Konzentration der Probe.

Um das Parathormon (PTH) im Serum zu bestimmen, wurde der *Intakt PTH* Immunoassay der Firma *Nichols Institute Diagnostics* benutzt. Das Testprinzip entspricht dem bereits erläuterten zweizeitigen Immuno-Radiometrischen-Assay (IRMA) mit der Bildung eines „Sandwich-Komplexes“ als Zwischenprodukt. Nach Auswaschung der nicht gebundenen Komponenten steht die im Gammazähler gemessene Radioaktivität im direkten Verhältnis zu der in der Probe vorhandenen Menge an intaktem PTH.

Der quantitative Nachweis von Cortisol im Serum erfolgte mit Hilfe des *TDx/TDx/FLx Cortisol Assays* der Firma *Abbott*. Das Testprinzip beruht auf dem bereits erwähnten Fluoreszenzpolarisations-Immunoassay.

Zur Bestimmung des 25-(OH) Vitamin D wurde ein kompetitiver Protein-Bindungsassay der Firma *Immun Diagnostic* benutzt.

Dabei konkurriert das Vitamin D der Probe mit einem zugesetzten Tracer um die Bindung an dem Vitamin D-bindenden Protein. Durch die Gabe von Aktivkohle wird der ungebundene Tracer gebunden und abzentrifugiert. Die verbleibende Radioaktivität wird im Beta-Counter gemessen.

2.3.2 Knochendichtemessung

Die ermittelten Werte der Knochendichtemessung wurden mit Hilfe des planaren DEXA-Verfahrens (LUNAR Programm) errechnet, welches sowohl die Knochenmineraldichte (BMD) in g/cm, als auch den Knochenmineralgehalt (BMC) in Gramm sowie die Fläche in cm analysieren kann. Die Fläche stellt dabei eine zweidimensionale Projektion des Knochens dar. Dabei ist zu

berücksichtigen, dass die BMD, die den Knochenmineralgehalt bezogen auf die Knochengröße darstellt, den aussagekräftigsten Wert liefert, während die Werte für die Fläche bzw. die BMC zum jetzigen Zeitpunkt nur wissenschaftlichen Zwecken dienen. Dies liegt daran, dass die diagnostische Sensitivität und die Messgenauigkeit für den BMD-Wert größer ist als für den BMC-Wert.

Klinisch kann der Körper gut als Zweikomponenten-System aus Knochen- und Weichteilgewebe beschrieben werden. Mit Hilfe des Lambertschen Gesetzes können die beiden Substanzen unterschiedlicher Dichte bestimmt werden.

Das LUNAR-Programm ermöglicht weiterhin den Vergleich mit verschiedenen Referenzpopulationen.

Da man weiß, dass die Knochenmasse und -dichte beider Geschlechter ab dem Erreichen der peakbone mass in allen Regionen konstant abnimmt, vergleicht man die gemessene Knochendichte mit einem Standardwert, welcher aus einer altersentsprechenden Patientengruppe repräsentativ ermittelt wurde.

Anhand der Funktion % Age-Matched läßt sich der gemessene BMD-Wert des Patienten mit den Werten einer Personengruppe gleichen Alters und Geschlechts vergleichen. Dadurch läßt sich beurteilen, ob der gemessene BMD-Wert von der für sein Alter, Geschlecht, Gewicht und Zugehörigkeit zu einer ethnischen Gruppe entsprechenden Norm abweicht. Liegt der gemessene BMD-Wert unter dem der altersentsprechenden Vergleichspopulation, müssen sich noch andere Faktoren außer dem Alterungsprozess negativ auf die Knochendichte auswirken.

Für unsere Studie waren die BMD-Werte der Wirbelsäule L1-L4 sowie die des Schenkelhalses im Bereich des Ward'schen Dreiecks von besonderem Interesse. Dabei stand auch die altersentsprechende Standardabweichung (z-Wert) im Vordergrund unserer Betrachtung.

2.3.3 Semiquantitative Histomorphometrie

Die Histomorphometrie erlaubt als quantitatives Verfahren Aussagen über die statischen und dynamischen Anteile der Knochenstruktur sowie über deren

Formation und Resorption. Für den Kliniker steht hierbei die Beurteilung des Knochenauf- und -abbaus im Vordergrund, weil dadurch Rückschlüsse über die durchgeführte Therapie möglich werden. Die quantitative Histologie dient der Beurteilung von drei unterschiedlichen Parametern, nämlich Volumen, Oberfläche und Dicke, was aufgrund einer dreidimensionalen Betrachtung möglich ist. Die Anzahl der entsprechenden Zellen kann jedoch nur zweidimensional erfasst werden.

Andere Parameter können durch die Kombination der oben genannten Verfahren ermittelt werden.

Die Qualität der Beurteilung nimmt mit der Erfahrung des Pathologen zu. Der beschreibende Kommentar mit Hinweis auf die Abnormalitäten ist für den klinischen Alltag meistens ausreichend.

2.4 Statistische Auswertung

Die im Folgenden aufgeführte statistische Aufarbeitung der Arbeit wurde durch den Diplommathematiker Herrn J. Reitze des Büros für Statistik Mogk & Reitze in Gießen durchgeführt.

In die Analyse gingen 100 männliche Patienten mit Osteoporose ein. Die Aufteilung erfolgte in die Gruppen:

1. Patienten mit Labor- und Knochendichtemessung (DEXA) (n=44)
2. Patienten mit Labor- und Knochendichtemessung (qCT) (n=15)
3. Patienten mit Labor- und Knochendichtemessung (DEXA) und Beckenkammbiopsie (n=41)

Die in die Analyse eingehenden Laborwerte und Knochendichtemessungen wurden so ausgewählt, dass sie miteinander in unmittelbarem zeitlichen Zusammenhang standen.

Zur Überprüfung von wissenschaftlichen Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als

Signifikanzniveau (Fehler 1. Art oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine richtige Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0.05$ und $\alpha=0.01$. In der vorliegenden Studie wurde mit einem Signifikanzniveau von 5% ($5\%=0.05$) gearbeitet.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wurde diese Voraussetzung als erste mit dem von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft.

Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteiltheit der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische- oder nicht-parametrische (Rang-) Tests durchgeführt werden. In dieser Arbeit waren alle vorkommenden Variablen nicht normalverteilt, so dass nicht-parametrische Tests zur Anwendung kamen.

Zur Untersuchung der Stärke des (linearen) Zusammenhangs bzw. von Jedesto-Hypothesen zwischen zwei oder mehr Variablen dient die Korrelationsanalyse, deren Kennzeichnungsmaßzahl der „Korrelationskoeffizient“ (r) für gleichskalierte metrische oder ordinale Variablen ist. Bei den in der Arbeit zu untersuchenden Variablen, die metrisch skaliert und normalverteilt sind, wurde der Korrelationskoeffizient nach PEARSON bestimmt. Er ist standardisiert und eine dimensionslose Größe, die Werte zwischen -1 und +1 annehmen kann, wobei die Werte 1 einen perfekten linearen Zusammenhang anzeigt. Dies ist dann der Fall, wenn hohe Werte der einen Variablen mit hohen (bei $r=+1$) bzw. mit niedrigen (bei $r=-1$) Werten der anderen Variablen einhergehen und alle Werte in einem Plot auf einer Gerade liegen. Haben jedoch die Werte zweier Variablen einen solchen Zusammenhang nicht, zeigt sich dies an einem Koeffizienten nahe Null. Bei den in der Arbeit zu untersuchenden Variablen, die metrisch skaliert und nicht normalverteilt sind, wurde der (Rang-) Korrelationskoeffizient nach SPEARMAN bestimmt. Er hat die gleichen Eigenschaften wie der Pearsonsche Korrelationskoeffizient, jedoch misst er nicht den linearen Zusammenhang, sondern den monotonen Zusammenhang zweier Variablen.

Im Ergebnisteil werden kurz die Tests genannt und die p-Werte ausgedruckt. Testentscheidungen mit Werten zwischen 0.05 und 0.01 werden als signifikant, Werte kleiner als 0.01 als hoch signifikant bezeichnet.

Für verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen werden nun die Namen der in der Arbeit verwendeten Tests und die abgeprüften Hypothesen aufgezählt:

1. Der Kruskal-Wallis-Test bei Gruppenvergleichen mit nicht normalverteilten Daten. Es wird dabei die Gleichheit der Mediane in den Gruppen untersucht.
2. Der Chi-Test auf gleiche Verteilungen wird bei Spalten- und/oder Zeilenverteilungen in Kreuztabellen angewandt. Es wird dabei die Gleichheit der Verteilungen in den Spalten untersucht.
3. Der Spearmansche Rangkorrelationskoeffizient zur Messung der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinal skalierten Daten. Es wird dabei untersucht, ob der Korrelationskoeffizient gleich Null ist.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Statistik der Laborwerte

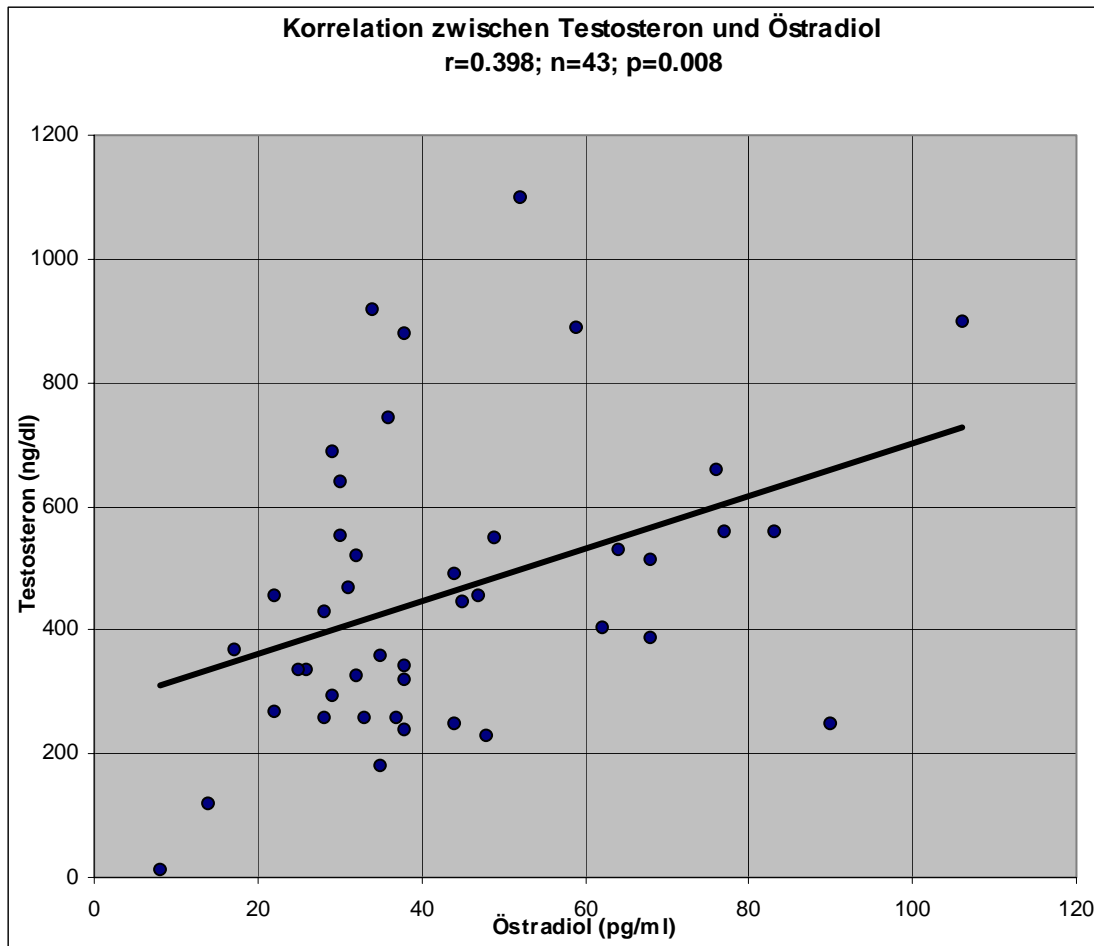
	Anzahl Werte (N)		Mittelwert	Median	Standard- abweichung	Minimum	Maximum	Perzentile		Norm- grenzen	Kleiner als Normgrenze	Größer als Normgrenze
	Gültig	Fehlend						25%	75%			
Ca (mMol/l)	95	5	2.42	2.40	0.11	2.20	2.70	2.30	2.50	1.7-3.0	0%	0%
P (mMol/l)	93	7	1.10	1.10	0.25	0.60	2.30	0.90	1.20	0.8-1.6	3.2%	2.2%
PTH (pg/ml)	94	6	39.37	31.30	40.71	10.70	352.00	22.68	43.53	10-65	0%	8.5%
OC (ng/ml)	93	7	5.10	4.20	4.71	1.40	41.50	3.05	5.60	3.4-11.7	30.1%	5.4%
PICP (ng/ml)	50	50	96.04	85.35	46.50	4.30	217.00	73.73	118.50	76-163	30.0%	14.0%
AP (U/l)	90	10	134.99	126.50	66.90	44.00	570.00	103.00	152.50	60-170	4.4%	13.3%
Iso-AP (U/l)	55	45	29.00	24.20	20.35	7.30	140.00	19.00	30.40	15-41.3	7.3%	10.9%
Crosslinks (nMol/mMol Crea)	70	30	6.89	4.65	8.00	2.10	48.10	3.20	6.93	2.8-8.8	2.9%	15.7%
HP (mg/l)	24	76	28.82	26.25	19.34	5.01	74.00	10.00	43.65	8-45	16.7%	20.8%
Vit. D ₃ (ng/ml)	84	16	29.83	24.00	38.81	5.00	356.00	14.25	34.00	16-74	26.2%	1.2%
Test. (ng/dl)	72	28	492.36	442.50	291.47	14.00	1695.00	292.75	617.75	300-1000	26.4%	4.2%
Öst. (pg/ml)	44	56	44.14	38.00	21.07	8.00	106.00	29.25	57.75	12-35	2.3%	59.1%
FSH (mE/ml)	46	54	5.30	4.40	3.27	0.30	15.80	2.98	7.53	1.1-13.5	2.2%	2.2%
LH (mE/ml)	46	54	3.31	2.30	3.08	0.30	15.60	1.50	4.13	0.4-5.7	2.2%	15.2%
Cort. (ug/dl)	61	39	16.49	15.75	9.25	0.55	60.60	11.84	20.58	5-25	9.8%	8.2%
T ₃ (ng/dl)	72	28	147.53	148.50	39.06	1.18	311.00	129.25	165.75	90-220	2.8%	1.4%
TSH (µU/ml)	81	19	0.94	0.85	0.66	0.02	1.04	0.50	1.22	0.3-2.5	1.2%	2.5%

3.2 Korrelation Estradiol zu Testosteron

Berechnung der Spearmanschen Korrelationen der Parameter:

Testosteron (ng/dl) zu Östrogen (pg/ml)

$r=0.398$ mit $N=43$ und $p=0.008$ (hoch signifikant)



Höchste vorkommende signifikante Spearmansche Rangkorrelationen:

Variablenpaar	R	N	p-Wert
Iso-AP zu AP	0.710	49	P=0.000
Cortison zu HP	-0.571	13	P=0.041
LH zu FSH	0.555	46	P=0.000
TSH zu PICP	0.430	43	P=0.034
Testosteron zu Östrogen	0.398	43	P=0.008

3.3 Vergleich der Knochendichte mit den Laborparametern

Tabelle der Abweichungen zur Norm (gemessen in Standardabweichungen):
Patienten aus den Gruppen 1 und 3 (DXA-Werte)

	Anzahl Werte (N)		Mittelwert	Median	Std.-abw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
	Gültig	Fehlend						25%	75%
L1-L4	77	7	-1.58	-1.62	1.30	-4.17	2.99	-2.51	-0.94
Schenkelhals	73	11	-1.22	-1.13	1.06	-4.57	1.06	-1.85	-0.59

Korrelation zwischen den beiden DXA-Werten: $r=0.362$ mit $N=73$ und $p=0.002$ (hoch signifikant)

Signifikante Korrelationen zu den Laborparametern:

- L1–L4 zu Cortison: $r=-0.322$ mit $N=47$ und $p=0.028$ (signifikant)
- L1–L4 zu TSH: $r=-0.353$ mit $N=63$ und $p=0.005$ (hoch signifikant)
- Schenkelhals zu OC: $r=-0.317$ mit $N=69$ und $p=0.008$ (hoch signifikant)

Aufteilen in Gruppen ergibt:

Klasse	L1-L4		Schenkelhals	
	Absolut (Anzahl)	Prozent	Absolut (Anzahl)	Prozent
Größer als -1	19	24.7 %	32	43.8 %
Zwischen -2 und -1	23	29.9 %	25	34.3 %
Kleiner als -2	35	45.4 %	16	21.9 %
Gesamt	77	100.0 %	73	100.0 %

Tabelle der Abweichungen zur Norm (gemessen in Standardabweichungen):
Patienten aus Gruppe 2 (Osteo-CT-Werte)

	Anzahl Werte (N)		Mittelwert	Median	Std.-abw.	Minimum	Maximum	Perzentile	
	Gültig	Fehlend						25%	75%
Osteo-CT	10	6	-2.25	-2.00	0.66	-3.40	-1.50	-2.88	-1.75

Es gibt keine signifikanten Korrelationen zu den gemessenen Laborparametern.

Aufteilen in Gruppen ergibt:

Klasse	Osteo-CT	
	Absolut (Anzahl)	Prozent
Größer als -1	0	0 %
Zwischen -2 und -1	5	50 %
Kleiner als -2	5	50 %
Gesamt	10	100.0 %

Im Allgemeinen sind die Werte im Osteo-CT eher kleiner als in den anderen Gruppen der DXA-Werte.

3.4 Vergleich der Knochendichte mit der Histomorphometrie

Die schriftlich ausgeführten Diagnosen wurden in eine ordinale Skala von 1–5 übersetzt.

Skalierung:

1=mäßige oder leichtgradige Osteoporose; 3=mittelgradige Osteoporose;
5=starke oder ausgeprägte Osteoporose.

Werte 2 und 4:

Zwischenstufen.

Bei den 40 Patienten, bei denen auf diese Weise eine solche Einteilung in die Skala gelang, wurden folgende Werte gemessen:

Wert	Anzahl	Prozent
1	8	20.0 %
2	8	20.0 %
3	13	32.5 %
4	5	12.5 %
5	6	15.0 %
Total	40	100.0 %

In diesen Gruppen ergaben sich bzgl. der DXA-Diagnosen folgende Mittelwerte:

Wert Becken- kammbiopsie	MW L1-L4 (in SD)	MW Schenkel- hals (in SD)
1	-1.88	-1.27
2	-2.22	-1.28
3	-1.96	-1.79
4	-1.86	-1.29
5	-2.19	-1.06
Total	-2.01	-1.44
N	33	31

Mit einem Kruskal-Wallis-Test auf Gruppenunterschiede konnte bzgl. der beiden Variablen der DXA-Diagnose kein Unterschied festgestellt werden.

Ein ähnliches Bild zeigt sich, wenn die Gruppeneinteilung der DXA-Diagnose benutzt wird:

Tabellen der absoluten Anzahlen:

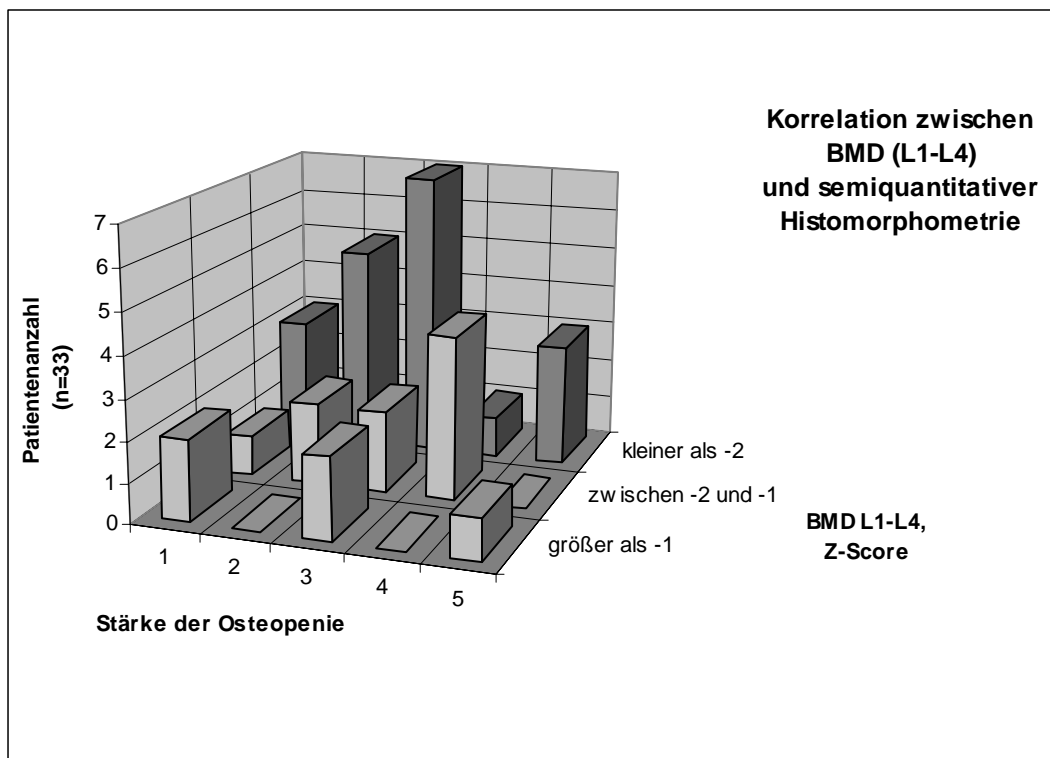
L1-L4 Klasse DXA	Wert Beckenkammbiopsie					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Größer als -1	2	0	2	0	1	5
Zwischen -2 und -1	1	2	2	4	0	9
Kleiner als -2	3	5	7	1	3	19
Gesamt	6	7	11	5	4	33

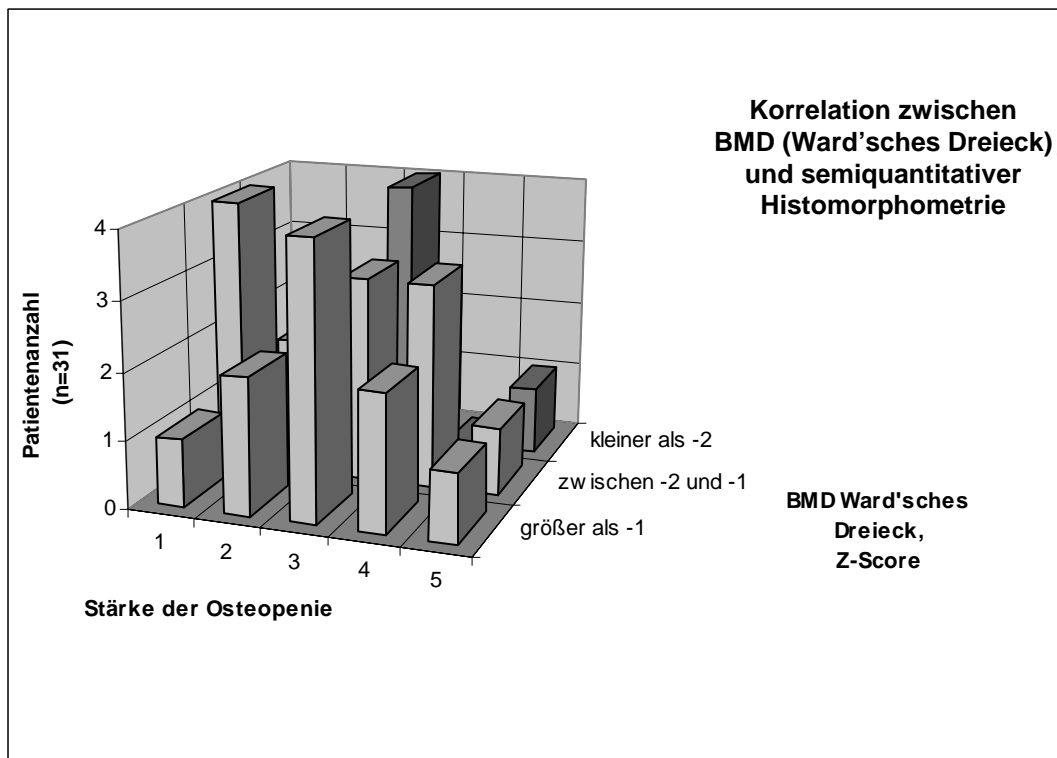
Test auf gleiche Verteilung in den Zeilen und Spalten:
Chi-Quadrat-Test mit $\chi^2=12.023$ und $p=0.150$ (nicht signifikant)

Schenkelhals Klasse DXA	Wert Beckenkammbiopsie					Gesamt
	1	2	3	4	5	
Größer als -1	1	2	4	2	1	10
Zwischen -2 und -1	4	2	3	3	1	13
Kleiner als -2	1	2	4	0	1	8
Gesamt	6	6	11	5	3	31

Test auf gleiche Verteilung in den Zeilen und Spalten:
Chi-Quadrat-Test mit $\chi^2=4.750$ und $p=0.784$ (nicht signifikant)

Bei der Diagnose der Beckenkammbiopsie kann also bezüglich beider DXA-Gruppen nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden.





3.5 Vergleich der Histomorphometrie mit den Laborparametern

Korreliert man die Werte der Laborparameter mit den Werten der Beckenkamm-biopsie, so ergibt sich nur beim Parameter FSH ein signifikanter Korrelationswert:

Parameter	Calcium	P	PTH	OC	PICP	AP
Korrelation r	r=0.081	r=0.066	r=-0.149	r=-0.123	r=0.211	r=0.329
p-Wert	0.627	0.699	0.371	0.474	0.401	0.062
N	38	37	38	36	18	33

Parameter	Iso-AP	Crosslinks	HP	Vit. D3	Testosteron	Östrogen
Korrelation r	r=0.416	r=0.163	r=-0.137	r=0.184	r=0.141	r=0.339
p-Wert	0.097	0.417	0.656	0.283	0.425	0.078
N	17	27	13	36	34	28

Parameter	FSH	LH	Cortison	T3	TSH
Korrelation r	r=0.415*	r=0.258	r=0.232	r=-0.112	r=-0.063
p-Wert	0.031	0.194	0.210	0.534	0.720
N	27	27	31	33	35

Tabellen der Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten:

* = Signifikanzniveau unter 5%;

** = Signifikanzniveau unter 1%

Auch bei einem Kruskal-Wallis-Test auf Gleichheit der Rangmittelwerte in den Gruppen der Beckenkammbiopsie hat die Variable FSH mit $p=0.065$ eine geringe Fehlerwahrscheinlichkeit vorzuweisen:

Wert Becken- kammbiopsie	Mittelwert FSH	N
1	4.27	6
2	4.12	5
3	5.82	9
4	9.88	4
5	4.37	3
Total	5.60	27

Insgesamt kann weder mit den Laborparametern (schwacher Zusammenhang mit den Werten der Variablen FSH) noch mit den DXA-Werten ein Zusammenhang mit der Diagnose der Beckenkammbiopsie hergestellt werden.

3.6 Vergleich der Kortikoidgruppe mit der Gruppe ohne Kortisoneinnahme

	Mittelwerte \pm SD		Test auf Mittelwertunterschiede (Mann-Whitney)
	Cortison-einnahme N=12	Kein Cortison N=88	p-Wert
Ca (mMol/l)	2.40 \pm 0.16	2.42 \pm 0.01	0.482
P (mMol/l)	1.13 \pm 0.25	1.10 \pm 0.25	0.604
PTH (pg/ml)	60.98 \pm 41.80	36.80 \pm 40.05	0.007**
OC (ng/ml)	6.89 \pm 5.74	4.88 \pm 4.56	0.349
PICP (ng/ml)	109.23 \pm 48.01	94.24 \pm 46.57	0.716
AP (U/l)	157.50 \pm 79.48	131.53 \pm 64.65	0.573
Iso-AP (U/l)	40.97 \pm 27.21	27.26 \pm 18.89	0.059
Crosslinks (nMol/mMol Crea)	9.22 \pm 6.74	6.54 \pm 8.16	0.018*
HP (mg/l)	28.53 \pm 22.68	28.86 \pm 19.46	1.000
Vitamin D ₃ (ng/ml)	16.55 \pm 9.93	31.84 \pm 41.12	0.014*
Test. (ng/dl)	514.88 \pm 400.60	489.55 \pm 279.00	0.950
Östradiol (pg/ml)	42.33 \pm 37.90	44.27 \pm 20.13	0.826
FSH (mE/ml)	7.15 \pm 5.27	5.02 \pm 2.86	0.254
LH (mE/ml)	4.63 \pm 3.45	3.11 \pm 3.02	0.282
Cortison (ug/dl)	11.21 \pm 9.54	17.18 \pm 9.07	0.168
T ₃ (ng/dl)	139.89 \pm 26.58	148.63 \pm 40.58	0.362
TSH (μ U/ml)	0.93 \pm 0.58	1.04 \pm 1.12	0.553

* = p-Wert kleiner als 0.05;

** = p-Wert kleiner als 0.01

Die Variablen Crosslinks, PTH und Vit-D3 sind in den Gruppen mit und ohne Kortisoneinnahme signifikant unterschiedlich.

3.7 Test auf multivariate Zusammenhänge der Variablen

Mit Hilfe der multiplen linearen Regression wird untersucht, wie stark eine abhängige (Ziel-) Variable von mehreren unabhängigen (erklärenden) Variablen abhängig ist. Indikatoren sind dabei die Koeffizienten der erklärenden Variablen und deren Signifikanzniveau. Die Abhängigkeiten errechnen sich dabei nach der Formel:

Abhängige Variable = Koeffizient1 * Unabhängige Variable1 + Koeffizient2 * Unabhängige Variable2 + Koeffizient3 * Unabhängige Variable3 + usf. + Konstante

Das Signifikanzniveau p ist die Fehlerwahrscheinlichkeit für das Ablehnen der Hypothese: Der Regressionskoeffizient der Variablen ist gleich Null. Bei einem Signifikanzniveau von über 0.05 muss davon ausgegangen werden, dass der Koeffizient gleich Null ist, d.h. dass die unabhängige Variable keinen signifikanten Einfluss auf die Zielvariable hat.

Tabelle der Regressionsmodelle und der Regressionskoeffizienten:

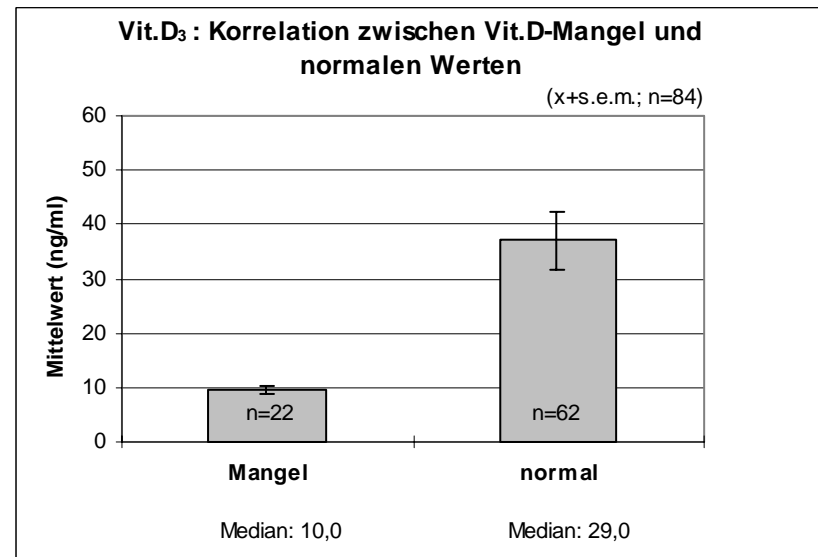
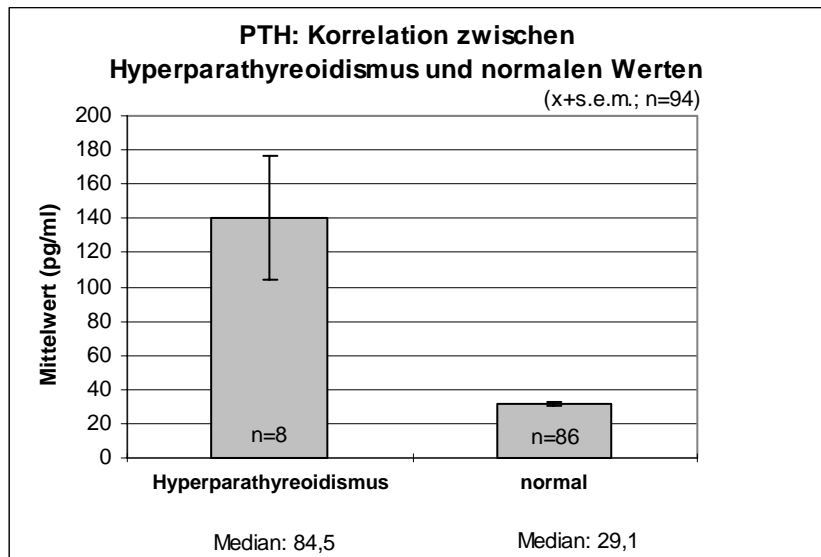
Abhängige Variable	Konstante	Unabhängige Variable 1	Unabhängige Variable 2	Unabhängige Variable 3
Östrogen	-	LH	FSH	-
	38.12	0.414 (p=0.718)	1.056 (p=0.324)	-
Testosteron	-	LH	FSH	-
	500.353	-1.265 (p=0.943)	5.670 (p=0.739)	-
DXA L1-L4	-	PICP	AP	Iso-AP
	-0.240	-0.0038 (p=0.53)	-0.011 (p=0.258)	0.0244 (p=0.487)
DXA Schenkelhals	-	PICP	AP	Iso-AP
	-0.574	0.00154 (p=0.772)	-0.0047 (p=0.546)	-0.0059 (p=0.836)
DXA L1-L4	-	AP	Crosslinks	
	-0.968	-0.0036 (p=0.230)	-0.025 (p=0.230)	
DXA Schenkelhals	-	AP	Crosslinks	
	-0.566	0.0051 (p=0.010)	0.0072 (p=0.657)	
DXA L1-L4	-	Östrogen	Testosteron	
	-1.65	0.0099 (p=0.476)	-0.00059 (p=0.507)	
DXA Schenkelhals	-	Östrogen	Testosteron	
	-1.336	0.00092 (p=0.921)	0.00018 (p=0.759)	

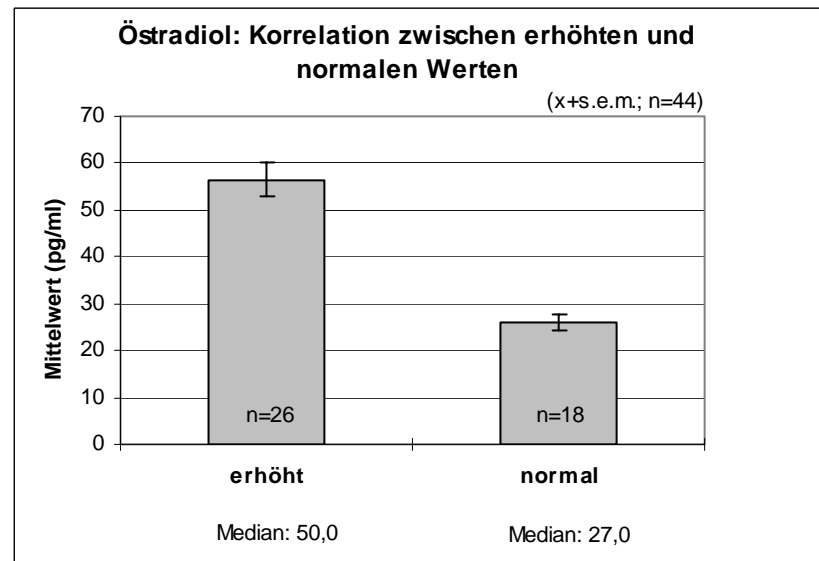
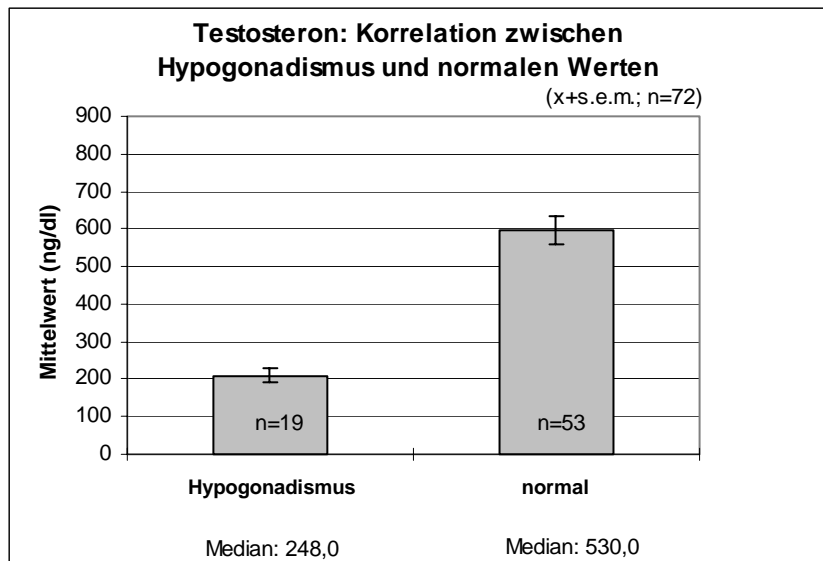
In den gewählten Modellen ist ergo nur die abhängige Variable AP für die Zielvariable DXA-Schenkelhals signifikant unterschiedlich von Null.

3.8 Vergleich der pathologischen Werte mit den Normalwerten

	Patientenauswahl*					Rest				
	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum	Mittelwert	Median	Standard-abweichung	Minimum	Maximum
PTH (pg/ml)	140.64	84.50	101.97	67.80	352.00	31.22	29.10	12.83	10.70	64.60
Vitamin D₃ (ng/ml)	9.64	10.00	3.08	5.00	15.00	37.00	29.00	42.97	16.00	356.00
Test. (ng/dl)	208.79	248.00	82.09	14.00	295.00	594.02	530.00	271.57	300.00	1695.00
Öst. (pg/ml)	56.54	50.00	18.34	36.00	106.00	26.22	27.00	7.33	8.00	35.00

*Auswahl: PTH: Werte größer als 65; Vitamin D₃: Werte kleiner als 16; Testosteron: Werte kleiner als 300; Östrogen: Werte größer als 35





4 Diskussion

4.1 Östrogen und Testosteron bei der männlichen Osteoporose

Zwischen Estradiol (pg/ml) und Testosteron (ng/dl) konnten wir mit $r=0.398$ eine hoch signifikante ($p=0.008$) Korrelation nachweisen. Diese positive Korrelation ($r=0.34$, $p=0.03$) wurde ebenso von *Selby et al. 1996* aufgezeigt, welche in diesem Zusammenhang erstmals 1996 auf die wichtige Rolle des Estradiols für den Knochenstoffwechsel des Mannes hingewiesen haben.

Im Gegensatz zu mehreren Studien, bei denen der Mangel an Estradiol (unter 25 pg/ml) und nicht wie bisher angenommen der Mangel an Testosteron (unter 300 ng/dl) als entscheidender Pathomechanismus der männlichen Osteoporose dargestellt wurde (*Riggs/Khosla et al. 1998; Bernecker et al. 1996; Kaps et al. 1998*), fanden wir bei 59.1% unserer Patienten erhöhte Estradiolwerte. Bei der Gruppe mit erhöhtem Estradiol lag der Mittelwert bei 56.54 pg/ml, wohingegen dieser bei dem Normalkollektiv bei 26.22 pg/ml lag.

Wir gehen davon aus, dass das von uns benutzte Messverfahren nicht sensitiv genug misst bzw. der Normbereich neu festgelegt werden sollte. Bei 26.4% der gemessenen Patienten lag ein Hypogonadismus (Testosteron unter 300 ng/dl) vor. Auch dies entspricht den Ergebnissen vieler Studien, unter anderem der von *Kenny et al. 1998; Anderson et al. 1996 und Ebeling et al. 1998*, wonach der Testosteronmangel neben der Steroideinnahme den Hauptrisikofaktor für die sekundären Osteoporosen darstellt.

Selby et al. 1996 weisen darauf hin, dass Estradiol und Testosteron bzgl. des Knochenstoffwechsels wahrscheinlich unterschiedliche Funktionen erfüllen. Während Estradiol die Knochenresorption beeinflusst, sei Testosteron mehr für die Knochenformation verantwortlich. Somit scheinen sich die beiden Steroide im Aufbau von Knochenmasse komplementär zu ergänzen.

Vier Querschnittsstudien mit insgesamt 1410 Männern zeigten, dass eine positive Korrelation zwischen der Höhe des freien Östrogens und der individuellen Knochendichte besteht (*Khosla et al. 1998; Slemenda et al. 1997; Center et al. 1997; Greendale et al. 1997*).

Beim Mann kommt es im Alter zu einem kontinuierlichen, langsamen Knochenmassenverlust mit mildem, sekundärem Hyperparathyreoidismus. Östrogene scheinen in diesem Zusammenhang wesentlich zum Erreichen einer hohen peak-bone-mass beizutragen bzw. für den Erhalt der Knochenmasse verantwortlich zu sein. Während die Osteoblasten, die den Knochenaufbau regulieren, Östrogen- und Androgenrezeptoren besitzen, findet man im Gegensatz dazu bei den für den Knochenabbau verantwortlichen Osteoklasten nur Östrogenrezeptoren. Im Hoden werden sowohl Östrogene als auch Testosteron produziert. Dies geschieht mit Hilfe der 17 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase 1 und 3, die aus Androstendion Testosteron und aus Östriol β 2-Östradiol erzeugen. Die Konversion von Testosteron zu Östrogen findet in den peripheren Geweben mit Hilfe der p450-Aromatase statt.

4.1.1 Mutation im Östrogen-Rezeptor-Gen

In diesem Zusammenhang wird die Osteoporose bei Östrogenresistenz bzw. bei Aromatasedefekten diskutiert.

Smith et al. berichteten 1994 im *New England Journal of Medicine* über eine Östrogen-Resistenz bei einem damals 28-jährigen Mann. Diese war durch eine Mutation im Östrogen-Rezeptor-Gen bedingt. Bei einer Armspannweite von 213 cm, einer Größe von 204 cm und offenen Epiphysenfugen der Tibia entsprach das Knochenalter dem 15. Lebensjahr.

Laborchemisch war das Serumöstradiol 10-fach erhöht, während das Testosteron im Normbereich lag. Die Knochendichte lag in der entsprechenden Referenzpopulation bei -3.1 SD, also deutlich unterhalb des Normkollektivs.

4.1.2 Mutation des P450-Aromatase-Gens

Das *New England Journal of Medicine* beschreibt 1997 einen Patienten mit Cytochrom-P-450-Defizienz durch homozygote inaktivierende Mutation des P-450-Aromatase-Gens. Der 31 Jahre alte Patient fiel durch ein persistierendes, lineares Wachstum auf, was sich anhand des fehlenden Epiphysenfugenschlusses erklären ließ, so *Carani et al.*

Der Patient war infertil, im Spermatogramm zeigte sich eine Oligospermie, und der Patient klagte über Knochenschmerzen. Das Knochenalter entsprach 14.8 Jahren bei normalen Testosteronwerten und nicht nachweisbarem Serum-Östradiol. In den Jahren 1988 und 1989 wurde der Patient für 6 Monate alle 10 Tage mit 250 mg Testosteronönathat behandelt. Danach erfolgte keine spezifische Therapie mehr. Es resultierten keine klinischen und hormonellen Veränderungen, außerdem konnte man keinen Effekt auf die Skelettreifung bzw. das Knochenalter feststellen. Bis 1995 wuchs der Patient linear weiter, wobei sich das Knochenalter und die Laborparameter im Vergleich zu 1988 nicht signifikant geändert hatten. 1995 konnte man die Mutation des Cytochrom-P-450-Aromatase-Gens nachweisen.

Nach wöchentlicher Therapie mit 50 mg Östradiol transdermal gab der Patient nach 6 Monaten keine Knochenschmerzen mehr an. Während die Konzentrationen von LH, FSH, Testosteron und LDL unter der Therapie abnahmen, nahmen die Konzentrationen von HDL, Osteocalcin, AP und der Pyridinium-Crosslinks zu. Dies spricht für eine vermehrte Osteoklastenfunktion. Der Schluss der Epiphysenfugen erfolgte 9 Monate nach Therapiebeginn, und nach 7 Monaten konnte man einen signifikanten Anstieg der Knochendichte im LWS-Bereich nachweisen. *Sasano et al.* konnten 1997 den immun-histochemischen Nachweis der Aromatase-Expression erbringen. In diesem Zusammenhang zeigten sie die positive Korrelation der Aromatase- bzw. 17 β -Hydroxy-Steroid-Dehydrogenase zur Knochendichte auf.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

Bei 8.5% unserer Patienten lag ein Hyperparathyreodismus vor, wobei der Mittelwert dieser Gruppe bei 140.64 pg/ml lag, im Normkollektiv hingegen bei 31.22 pg/ml. Weiterhin konnten wir bei 26.2% der Patienten einen Mangel an Vitamin D3 nachweisen. Der Mittelwert der entsprechenden Gruppe lag bei 9.64 ng/ml, im Vergleich dazu das entsprechende Normkollektiv bei 37.00 ng/ml.

Diese Befunde korrelieren mit den Ergebnissen von *Demiaux et al.*, die ebenfalls reduzierte Vitamin D-Werte als Ausdruck vermehrter Knochenformation feststellten. Auch *Sarli et al. 1996* ermittelten bei einer Studie mit 50 männlichen Osteoporosepatienten in 20% der Fälle Vitamin D3-Werte unter 20 ng/ml.

Als Parameter des vermehrten Knochenanbaus waren das carboxyterminale Prokollagen Typ I Propeptid bei 14.0%, die Alkalische Serumphosphatase bei 13.3% und die knochenspezifische Alkalische Phosphatase bei 10.9% der gemessenen Patienten erhöht.

Demgegenüber sprachen die bei 15.7% der gemessenen Patienten erhöhten Pyridinium-Crosslinks aus dem 24h-Sammelurin sowie das bei 20.8% des Kollektivs erhöhte Hydroxyprolin für einen vermehrten Knochenabbau. *Resch, Bernecker et al. 1992* konnten in einer Studie ebenfalls eine vermehrte Hydroxyprolinausscheidung im Urin sowie eine erhöhte Serumphosphatase nachweisen, was auf einen vermehrten Knochenstoffwechsel hinweist.

Neben der bereits erwähnten Korrelation zwischen Estradiol und Testosteron ergaben sich signifikante Korrelationen zwischen Iso-AP und AP ($r=0.710$, $p=0.000$), Cortison und HP ($r=-0.571$, $p=0.041$), LH und FSH ($r=0.555$, $p=0.000$) und TSH und PICP ($r=0.430$, $p=0.034$).

Im Vergleich der Knochendichte (DEXA) zu bestimmten Laborparametern ergaben sich folgende signifikante Korrelationen: bei L1-L4 zu Cortison ($r=-0.322$, $p=0.028$), L1-L4 zu TSH ($r=-0.353$, $p=0.005$) und bei Schenkelhals

zu OC ($r=-0.317$, $p=0.008$). Wir konnten jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und Testosteron bzw. Estradiol feststellen.

Dahingegen fand *Ebeling 1998* eine positive Korrelation zwischen BMD und Estradiol sowie eine negative zwischen BMD und Testosteron, während *Anderson et al. 1996 und Slemenda et al. 1997* diese nur für Estradiol nachweisen konnten. Für *Behre et al. 1997* stellt die abnehmende Knochendichte ein Hauptsymptom des Hypogonadismus dar, und er konnte ein Ansteigen der Knochendichte unter Testosteron feststellen. Weiterhin fanden *Kenny et al. 1998* negative Korrelationen zwischen den Parametern der Knochenresorption, Testosteron und der Knochendichte, jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und PTH und Vitamin D3.

Es wird deutlich, dass man nicht generell von Zusammenhängen zwischen bestimmten Laborparametern und der Knochendichte ausgehen kann, bzw. dass es keine Laborwerte oder eine Kombination von Laborwerten zu geben scheint, die frühzeitig auf das Vorliegen und die Schwere einer Osteoporose hinweisen. Trotzdem scheint sich die positive Korrelation zwischen der Knochendichte und Estradiol sowie die negative zu Testosteron zu bestätigen.

Im Vergleich der Verfahren zur Messung der Knochendichte wird deutlich, dass DEXA dem Osteo-CT qualitativ überlegen scheint, da wir im Vergleich zwischen Osteo-CT und den gemessenen Laborparametern keinen Zusammenhang finden konnten. Der Vergleich zwischen den Laborwerten und den von uns skalierten Diagnosen der Histomorphometrie ergab bis auf eine schwache Korrelation zum FSH keine Zusammenhänge. Diesem Befund kann klinisch jedoch keine Bedeutung beigemessen werden. Auch zwischen der Knochendichte und den aufgearbeiteten Diagnosen der Histomorphometrie konnten wir keine Korrelationen feststellen. Im Gegensatz dazu konnten *Legrand et al. 1997* nachweisen, dass Patienten mit Hypogonadismus im Vergleich zu Patienten mit Alkoholabusus bzw. Steroideinnahme die schwersten histomorphometrischen Veränderungen zeigten.

Für uns stellt sich neu die Frage nach der Indikation für die Beckenkamm-biopsie. Unumstritten ist die Aussagekraft der histomorphometrischen

Aufarbeitung zur Abgrenzung von Osteopathien anderer Genese (z.B. Plasmozytom). Zur Therapiekontrolle bzw. zur Ermittlung des Schweregrades der Osteoporose erscheint uns die Beckenkammbiopsie jedoch in Anbetracht der Kosten, der Invasivität, und der Schmerzen, die der betreffende Patient dabei oft erlebt, neu in Frage gestellt.

Im anglo-amerikanischen Bereich spielt die Beckenkammbiopsie in diesem Zusammenhang kaum eine Rolle, bzw. man verlässt sich auf die Aussagekraft der Knochendichtemessung, die weltweit einheitlich durchgeführt werden kann. Im Gegensatz zur teilweise subjektiven Beurteilung der Histomorphometrie ist aufgrund der Z- bzw. T-Skalierung bei der Knochendichtemessung eine einheitlichere Auswertung möglich.

Zwischen den Patientengruppen mit bzw. ohne Kortikoideinnahme zeigten sich bei folgenden Laborparametern signifikante Unterschiede:

Crosslinks ($p=0.018$), PTH ($p=0.007$) und Vitamin D3 ($p=0.014$).

Dabei lag der Mittelwert der Crosslinks in der Kortikoidgruppe bei 9.22 nMol/mMol Kreatinin und in der Gruppe ohne Kortisoneinnahme bei 6.54 nMol/mMol Kreatinin. Dies spricht für den vermehrten Knochenabbau unter Kortisoneinnahme. Die vermehrte Osteoklastenaktivität zeigte sich ebenfalls in einer Studie von *Frieling und Kruse 1996*, die in der Steroidgruppe eine signifikant höhere Hydroxyprolinausscheidung feststellen konnten.

Für Vitamin D3 betrug der Mittelwert in der Steroidgruppe 16.55 ng/ml und im übrigen Kollektiv 31.84 ng/ml. Es zeigte sich die Suppression des Vitamin D3 durch Steroide. Das PTH war in der Steroidgruppe mit 60.98 pg/ml im Vergleich zur Normalgruppe mit 36.80 pg/ml deutlich erhöht. Da Kortison die Diesterase der Knochenzelle hemmt und somit die Konzentration des cAMP steigt, kam es sekundär zu einem milden Hyperparathyreodismus.

Im Gegensatz zu Studien von *Fitzgerald et al. 1997* und *Reid et al. 1996*, die unter Steroideinnahme eine deutliche Testosteronabnahme feststellten, konnten wir keine signifikanten Zusammenhänge zwischen Kortison und Testosteron nachweisen.

5 Zusammenfassung

Die Absicht der vorliegenden Studie war die Untersuchung der prognostischen Vorhersagbarkeit von Sexualsteroiden, insbesondere von Östrogen und Testosteron in Bezug auf den Schweregrad der Osteoporose des Mannes. In der Studie wurden Patienten mit sekundärer Osteoporose eingeschlossen.

Besonders häufige Risikofaktoren waren Alkoholkonsum, Nikotinabusus, Steroidmedikation und die Behandlung mit Antikonvulsiva. 100 männliche Patienten der Medizinischen Poliklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen im Alter von 30 bis 78 Jahren wurden klinisch untersucht und biochemisch auf bestimmte Knochenumsatzparameter aus dem venösen Blut und dem 24 Stunden-Urin hin kontrolliert. Außerdem wurde die Knochendichte gemessen. In 40 Fällen fand eine Knochenmarksbiopsie zur histomorphometrischen Untersuchung statt. Laborchemisch bestimmten wir Kalzium, Phosphat, Parathormon, Osteokalzin, Prokollagen Typ I Propeptid, Alkalische Phosphatase, knochenspezifische Alkalische Phosphatase, 25 OH-Vitamin D3, Testosteron, Östradiol, Gonadotropine, T3 und TSH aus dem Serum und Desoxypyridinolin und Hydroxyprolin aus dem 24 Stunden-Urin.

Die Ergebnisse der deskriptiven Statistik zeigen im Vergleich zum entsprechenden Normalkollektiv bei 26.4% der gemessenen Patienten einen Hypogonadismus, einen Mangel an 25 OH-Vitamin D3 bei 26.2% und erhöhte Serumestradiolwerte bei 59.1%. Bei 8.5% des Kollektivs fanden sich erhöhte PTH-Serumwerte.

Bei der multiplen Kovarianzanalyse konnten weder signifikante Korrelationen zwischen der Knochendichte und der semiquantitativen Histomorphometrie, noch positive Korrelationen zwischen Testosteron bzw. Estradiol und der Knochendichte gemessen werden.

Signifikante Korrelationen fanden sich zwischen Testosteron und Estradiol ($r=0.398$, $p=0.008$) und zwischen der knochenspezifischen Alkalischen

Phosphatase und der Knochendichte am Ward'schen Dreieck ($p=0.001$). In der mit Steroiden behandelten Patientengruppe ($n=12$) fanden sich bei PTH ($p<0.01$), bei 25 OH-Vitamin D ($p<0.05$) und bei dem im Urin gemessenen Desoxypyridinolin ($p<0.05$) signifikante Unterschiede im Vergleich zur anderen Patientengruppe ($n=88$).

Zusammenfassend können wir sagen, dass wir zwischen der Knochendichte und der semiquantitativen Histomorphometrie keine Korrelation feststellen konnten. Die untersuchten biochemischen Knochenumsatzparameter zeigten ebenfalls keine Korrelation zu den Sexualsteroiden Estradiol und Testosteron. Im Gegensatz zu anderen Veröffentlichungen, die im Zusammenhang mit der männlichen Osteoporose auf ein Östrogendefizit hinweisen, fanden wir bei unserer Patientengruppe überwiegend erhöhte Werte vor.

Ausblickend ist festzustellen, dass das Östrogen, wie bei der postmenopausalen Osteoporose, auch bei der Pathogenese der männlichen Osteoporose eine zentrale Rolle spielt, während das Testosteron in diesem Zusammenhang an Bedeutung zu verlieren scheint. Dies läßt sich ebenso durch unsere Studie bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

ABBOTT GmbH Diagnostika:

Test zur quantitativen Bestimmung von Cortisol in Serum, Plasma oder Urin; Max-Planck-Ring 2; 65205 Wiesbaden-Delkenheim

Anderson, F.; Francis, R. ; Hindmarsh, P.; Fall, C.; Cooper, C.:

Serum estradiol in osteoporotic and normal men is related to BMD; World Congress on Osteoporosis 1996

Anderson, F.; Francis, R.; Peaston, R.T.; Wastell, H.J.:

Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption; Journal of Bone and Mineral Research. 1997, March 12 (3): 472-8

Behre, H.M.; Kliesch, S.; Leifke, E.; Link, T.M.; Nieschlag, E.:

Long term effect of testosterone therapy on BMD in hypogonadal men; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; August 1997; 82 (8): 2386-2390

Bernecker, P.M.; Willvonseder, R.; Resch, H.:

Sex hormones and parameters of bone metabolism in osteoporotic men; 1996 World Congress on Osteoporosis

Bilezikian, J.P.:

Estrogens and postmenopausal Osteoporosis: Was Albright right after all? Journal of Bone and Mineral Research 13 (5), 774-776, 1998

Brahms Diagnostica:

DYNO test zur Bestimmung von Gesamt-T3 im Humanserum; Postfach 420441; 12064 Berlin

Brahms Diagnostica:

LUMI test zur Bestimmung von TSH im Humanserum; Postfach 420441; 12064 Berlin

Bronner, F.:

Calcium and osteoporosis. American Journal of Clinical Nutrition 60; 831-836, 1994

Carani, C.; Qin, K.:

Effect of Testosterone and Estradiol in a man with aromatase deficiency; New England Journal of Medicine; Vol. 337; 91-95; 1997

Center, J.R.:

Journal of Bone and Mineral Research 12th : S. 368; 1997

Chevalley, T.; Rizzoli, R.:

Impact of parathyroid hormone on bone, Presse-Medicale, March 13th 1999, 28 (10): 547-553

Chiron Diagnostics GmbH:

ACS: 180 zur quantitativen Bestimmung von Desoxypyridinolin im Urin; Siemensstr. 3; 35463 Fernwald

Chiron Diagnostics GmbH:

ACS: 180 zur quantitativen Bestimmung des Gesamttestosterons im Serum; Siemensstr. 3; 35463 Fernwald

Dequeker, J.; Boonens, S.:

Extraskelletal risk and protective factors for fractures.
In: Geusens, P.: Osteoporosis in Clinical Practice.
Springer Verlag London 57, 1998

Diagnostic Products Cooperation:

Enzymimmunoassay zur quantitativen Bestimmung der BAP-Aktivität im Serum;
DPC Biermann GmbH; Hohe Straße 4-8; 61231 Bad Nauheim

Diagnostic Products Cooperation:

Test zur quantitativen Bestimmung von Estradiol im Serum;
DPC Biermann GmbH; Hohe Straße 4-8; 61231 Bad Nauheim

Diagnostic Products Cooperation:

Test zur quantitativen Bestimmung von C-terminalem Propeptid des Typ I-Collagen im Serum;
DPC Biermann GmbH; Hohe Straße 4-8; 61231 Bad Nauheim

Diagnostics Products Cooperation:

Test zur quantitativen Bestimmung von LH im Serum oder Plasma;
DPC Biermann GmbH; Hohe Straße 4-8; 61231 Bad Nauheim

Diagnostics Products Cooperation:

Test zur quantitativen Bestimmung von FSH im Serum;
DPC Biermann GmbH; Hohe Straße 4-8; 61231 Bad Nauheim

Eastell, R. ; Boyle, I.T.:

Management of male osteoporosis: Report of the UK Consensus
Group, QJ Med 1998; 91: 71-92

Ebeling, P.R.:

Osteoporosis in men - New insights into aetiology, pathogenesis,
prevention and management, Drugs and Aging, December 1998;
13 (6): 421-434

Ebeling, P.R.; Paton, L.; Yeung, S.; Poon, C.; Kotowicz, M.A.; Wark, D.:

Baseline biochemical bone marker levels are related to early
Bone Density changes in osteoporotic men treated with calcium or
calcitriol; ASBMR 19th annual meeting 1997

Faßbender, W.J.; Stracke, H.:

Knochenumsatzparameter bei der Osteoporose.
medwelt 45, 90-93, 1994

Faßbender, W.J.; Stracke, H.:

Osteoporose-Grundlagen.
in: Dören, M.; Faßbender, W.J.; Lauritzen, C.; Stracke, H.:
Prophylaxe und Therapie der Osteoporose mit Östrogenen und
Gestagenen. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1-41,
1997

Fitzgerald, R.C.; Skingle, S.J.; Crisp, A.J.:

Testosterone concentrations in men on chronic glucocorticosteroid
therapy. Journal of Coll. Physicians; London 1997, March-April;
31 (2): 168-170

Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.:

Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
7. Auflage 1996, Spektrum Lehrbuch Heidelberg, Berlin, Oxford

Frieling, I. ; Kruse, H.-P.:

Die Osteoporose des Mannes: Ursachen und Risikofaktoren,
Osteologie Band 5, Heft 1, 1996; Verlag Hans Huber Bern,
Göttingen, Toronto, Seattle

- Graef, V.:
Test zur photometrischen Bestimmung von Hydroxyprolin im Urin;
Institut für Klinische Chemie am Klinikum der Justus-Liebig-
Universität, Gießen
- Greendale, G.A.:
Journal of Bone and Mineral Research 12 : S. 1833-1843; 1997
- Heuck, A.:
Einführung.
In: Heuck, A.: Radiologie der Knochen- und Gelenkerkrankungen.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1-18, 1997
- Heuck, F.H.W.:
Endokrine, metabolische und medikamentös induzierte Knochen-
und Gelenkerkrankungen
in: Heuck, A.: Radiologie der Knochen- und Gelenkerkrankungen
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 51-150, 1997
- Immun Diagnostik:
Test zur in-vitro-Bestimmung von 25 (OH) Vitamin D in Plasma,
Serum und Urin; Wiesenstr. 4; 64625 Bensheim
- Kaps, P.; Girg, F.:
Die beherrschende Rolle des Östrogens in der hypogonadalen
Genese der Osteoporose - auch des Mannes; Osteologie-
Kongress; Jena, März 1998
- Kenny, A.M.; Gallagher, J.C.; Prestwood, K.M.; Gruman, C.A.; Raisz, L.G.:
Bone density, bone turnover and hormonal levels in men over
age 75; Journals of gerontology series and biological sciences
and medical sciences. November 1998; 53 (6): M 419-M 425
- Khosla, S.; Melton, L.J.; Atkinson, E.J.; OFallon, W.M; Klee, G.G.; Riggs, B.L.:
Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover
markers with BMD in men and women: A key role for bioavailable
estrogen; Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. July
1998; 83 (7): 2266-2274
- Legrand, E.; Chappard, D.; Pascaretti, C.; Basle, M.F.; Audran, M.:
Is trabecular bone architecture conditioned by etiology in male
osteoporosis?; ASBMR 19th annual meeting 1997

- Leidig-Bruckner, G.:
Klinische Befunderhebung.
In: Seibel, M.J.; Stracke, H.: Metabolische Osteopathien.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 17-45, 1997
- Minne, H.W.:
Pressekonferenz von Novartis Pharma 1996
- Nichols Institute Diagnostics:
Immunoassay für die quantitative Bestimmung von intaktem
humanem Parathormon in EDTA- Plasma oder Serum; San Juan
Capistrano; CA (USA)
- Nichols Institute Diagnostics:
IRMA zur quantitativen Bestimmung von Osteokalzin im Serum;
San Juan Capistrano; CA (USA)
- Otremski, I.; LevRan, M.; Salama, R.; Edelstein, S.:
The metabolism of Vit. D-3 in response to testosterone, Calcified-
Tissue- International, May 1997; 60 (5): 485-487
- Rau, W.S.:
Bildgebende diagnostische Verfahren bei metabolischen
Osteopathien
in: Seibel, M.J.; Stracke, H.: Metabolische Osteopathien.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 46-64, 1997
- Reid, I.R.:
The management of osteoporosis; Baillieres Clinical
Endocrinology and Metabolism 1997, April; 11 (1): 63-81
- Reid, I.R.; Wattie, D.J.; Evans, M.C.; Stapelton, J.P.:
Testosterone therapy in glucocorticoid-treated men; Arch. of
Internal Medicine. 1996, June 10; 156 (11): 1173-7
- Reitze, J.:
Statistische Auswertungen einer retrospektiven Studie;
Büro für Statistik, M. Mogk und J. Reitze; Gießen 1998
- Resch, H.; Pietschmann, P.; Woloszczuk, W.; Krexner, E.; Bernecker, P.:
Bone mass and biochemical parameters of bone metabolism in
men with spinal osteoporosis; European Journal of Clinical
Investigation 1992, August; 22 (8): 542-5

- Riggs, B.L.; Khosla, S.; Melton, L.J.:
A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both types I and II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men; Journal of Bone and Mineral Research. 1998 May; 13 (5): 774-6
- Ringe, J.D. ; Dorst, A.J.:
Osteoporose bei Männern. Pathogenese und klinische Einteilung bei 254 Fällen; Deutsche Medizinische Wochenschrift 1994, Juli 8; 119 (27): 943-7
- Ringe, J.D.:
Osteoporose.
Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1995
- Ringe, J.D.:
Sekundäre Osteoporose.
in: Ringe, J.D.: Osteoporose Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten.
Walter de Gruyter Berlin, New York 409-483, 1991
- Ringe, J.D.:
Definition und Einteilung der Osteoporose
in: Ringe; J.D.: Osteoporose: Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten.
Walter de Gruyter Berlin, New York 1-14, 1991
- Sarli, M.; Plotkin, H.; Zanchetta, J.R.:
Primary and secondary osteoporosis in men and biochemical markers of bone metabolism; IDIM, Buenos Aires, Argentina; 1996 World Congress on Osteoporosis
- Sasano:
Journal of Bone and Mineral Research 12 : S. 1416-1423; 1997
- Scharla, S.; Ziegler, R.:
Bedeutung des Vitamin D und seiner Metaboliten in der Pathogenese und Therapie der Osteoporose.
Deutsche Medizinische Wochenschrift 119, 847-851, 1994
- Seibel, M.J.:
Laborchemische Diagnostik des Knochenstoffwechsels.
In: Seibel, M.J., Stracke, H.: Metabolische Osteopathien
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 104-142, 1997

- Seibel, M.J.; Kraenzlin, M.E.:
Osteoporose: Moderne Diagnostik, therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis; Karger Verlag Basel 1995
- Seibel, M.J.; Raue, F.:
Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und ihre Bedeutung bei der Osteoporose-Diagnostik -update 1996-
Endokrinologische Informationen 20 (1996) 1, S. 4 -11
- Selby, P.L.; Braidman, I.P.; Mawer, E.B.; Freemont, A.J.:
Differential effects of oestrogen and testosterone on the skeleton in male osteoporosis; ASBMR 18th annual meeting, 1996
- Selby, P.L.; Braidman, I.P.; Mawer, E.B.; Freemont, A.J.:
Hormonal influences in male osteoporosis, 1996 World Congress on Osteoporosis
- Slemenda, C.W.; Longcope, C.; Zhou, L.F.; Hui, S.L.; Peacock, M.; Johnston, C.C.:
Sex steroids and bone mass in older men-possible associations with serum estrogens and negative associations with androgens, Journal of clinical investigation; October 1st, 1997; 100 (7): 1755-1759
- Smith, E.P.; Boyd, J.:
Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor-gene in a man, New England Journal of Medicine; Vol. 331; 1056-1061; 1994
- Stracke, H.:
Osteoporose. Was ist gesichert ?
Arcis Verlag München 1997
- Stracke, H.:
Physiologie des Knochenstoffwechsels und des Kalziumhaushaltes.
in: Seibel, M.J.; Stracke, H.: Metabolische Osteopathien.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1-15, 1997
- Wüster, C.:
Klinik und Therapie der primären Osteoporosen.
in: Seibel, M.J.; Stracke, H.: Metabolische Osteopathien.
Schattauer Verlag Stuttgart, New York 162-193, 1997

Ziegler, R.:

Der Knochen und seine Erkrankungen; Teil II-VI; Prinzip und Perspektive; Deutsche Medizinische Wochenschrift 120 (1995), 571-572; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York

Curriculum Vitae

Persönliche Daten:

Name: Balli
Vorname: Markus
Geburtsdatum: 16.07.1971
Geburtsort: Marburg/ Lahn
Anschrift: Gleiberger Weg 17
35435 Wettenberg

Familienstand: verheiratet mit Balli, Andrea

Schulbildung:

1977-1981: Grundschule Am Walterschen Berg Fritzlar
1981-1990: Gymnasium König-Heinrich-Schule Fritzlar
Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

Ausbildung:

1990-1993: Krankenpflegeschule des Kurhessischen
Diakonissenhauses in Kassel
Abschluss: Krankenpfleger

Hochschulbildung:

1993-2000: Justus-Liebig-Universität Gießen,
Studiengang: Medizin

Praktisches Jahr:

1999-2000: Krankenhaus Wetzlar-Braunfels
(Innere Medizin und Chirurgie)
Justus-Liebig-Universität, Gießen
(Psychosomatik)

Ärztliche Tätigkeit:

seit Juni 2000: Arzt im Praktikum
im Marienkrankenhaus Kassel

Danksagung:

Herrn Prof. Dr. Stracke danke ich dafür, dass ich meine Promotionsarbeit in der Medizinischen Klinik III und Poliklinik ausführen konnte.

Herrn Dr. Fassbender danke ich für sein Engagement und seine Unterstützung bei meiner Arbeit.

Meiner Frau Andrea danke ich für ihr Verständnis und ihre Muße während der arbeitsreichen Zeit.