

Diplomarbeit

**Knochenstoffwechsel – Welche Auswirkungen haben
genetische Marker?**

eingereicht von

Philipp Stocker

Mat.Nr.: 0433530

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin
Klinische Abteilung Endokrinologie/Nuklearmedizin**

unter der Anleitung von

Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwende habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am 24/06/2010

Philipp Stocker

Danksagungen

Zu aller erst möchte ich mich bei meiner Betreuerin Frau Univ.-Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch bedanken, die mir während der ganzen Arbeit immer zur Seite stand und mir bei allen Problemen stets geholfen hat. Desweiteren danke ich auch Mag. Dr. Natascha Schweighofer und Dr. Elisabeth Wehr für ihre umfassende Unterstützung.

Ein besonderer Dank geht an meine Eltern, die mir durch Ihre Unterstützung das Studium ermöglicht haben.

Zusammenfassung

Einleitung

Osteoporose gehört zu den häufigsten Erkrankungen des höheren Lebensalters, bei der es zu einer Abnahme der Knochenmasse, -funktion und -architektur kommt. Es handelt sich dabei um eine multifaktorielle Erkrankung, bei der zahlreiche Faktoren, unter anderem die genetische Disposition, Einfluss nehmen.

Der Calcium sensing receptor wird in den C-Zellen der Schilddrüse, der Nebenschilddrüse und im Nierentubulus exprimiert. Er besitzt eine zentrale Rolle in der Regulation der Elektrolytkonzentrationen im Blut. Polymorphismen an diesem Rezeptor können klinische Relevanz durch Störungen der Calciumhomöostase haben.

Methoden

Im Rahmen dieser Untersuchung wurde eine CaSR-Genotypisierung aus genomischer DNA von 1132 Probandinnen und Probanden aus einer Fraktur-Studie durchgeführt und mit Serumparametern wie Elektrolyten, calciotropen Hormonen und Knochenstoffwechselmarkern sowie Daten zu Knochenultraschall, Frakturen und anthropometrischen Parametern ausgewertet. Dabei wurden die CaSR-Genotypen durch eine einfaktorielles Varianzanalyse (ANOVA) verglichen.

Ergebnisse

Die Genotypfrequenzen betragen für Homozygote (HO) 2%, für Heterozygote (HT) 26% und für den Wildtyp (WT) 72%. Bei unterschiedlichen Alters-Mittelwerten in den einzelnen Genotypgruppen (HO 80,3 \pm 5 vs. HT 83,6 \pm 6 vs. WT 83,6 \pm 6,1 Jahre, $p=0,025$) zeigten sich statistisch signifikant unterschiedliche Serumcalciumwerte (HO 2,41 \pm 0,11 vs. HT 2,35 \pm 0,12 vs. WT 2,33 \pm 0,11, $p=0,0009$). Auch

die Kreatininwerte waren bei HO signifikant höher ($p=0,025$) als in den anderen beiden Gruppen. Hinsichtlich der Frakturen und des Knochenultraschalls fand sich kein signifikanter Trend.

Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass der CaSR Polymorphismus, unabhängig von anderen Regulationsmechanismen (Vitamin D3, PTH), wesentlichen Einfluss auf die Calcium-Homöostase hat. Bei homozygoten Genotyp-Trägern waren signifikant höhere Calciumwerte innerhalb des Normbereiches nachweisbar. Weitere Auswertungen und Forschungen sollen diesen Effekt genauer beschreiben. Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Frakturen konnte für diesen CaSR-Polymorphismus nicht nachgewiesen werden.

Schlüsselworte

Osteoporose, Genetik, CaSR – Calcium sensing Rezeptor-Gen, Knochenstoffwechsel, Polymorphismen

Abstract

Introduction

Osteoporosis is a common disease that occurs in the group of senior citizens. The symptoms are decreases in bone mass, function and architecture. This multifactorial disease is influenced by several factors, one of which is a genetic disposition.

The calcium sensing receptor is located at the c-cells of the thyroid, parathyroid and the renal tubule. Its main function is the regulation of the electrolyte concentration in the blood. Polymorphisms at this receptor can lead to disorders of the calcium homeostasis, which could become clinically relevant.

Methods

Out of a study including 1132 elderly probands with bone fracture data, the CaSR A986S-polymorphism was genotyped using genomic DNA. Data were evaluated against serum parameters like electrolytes, calcitropic hormones, bone metabolic markers and data from bone sonography, fractures and anthropometric parameters. The CaSR genotypes were compared by unifactorial variance analysis.

Results

The results for the genotype frequency were 2% for the homozygous group (HO), 26% for the heterozygous group (HT) and 72% for the wild type group (WT). Age means were significantly different (HO 80.3 \pm 5 vs. HT 83.6 \pm 6 vs. WT 83.6 \pm 6.1 years, $p=0.025$) as well as serum calcium values (HO 2.41 \pm 0.11 vs. HT 2.35 \pm 0.12 vs. WT 2.33 \pm 0.11, $p=0.0009$). Creatinine values were significantly higher ($p=0.025$) in HO than in the other two groups. Considering bone fractures and ultrasound data, no significant trends were detected.

Conclusion

The CaSR A986S polymorphism has major effects at the calcium homeostasis independently from other regulatory mechanisms, but no influence on bone fractures. Further analyses and research will elucidate these mechanisms.

Key Words

Osteoporosis, genetic, CaSR – calcium sensing receptor gene, bone metabolism, polymorphism

Inhaltsverzeichnis

Einleitung.....	1
1.1 Knochen.....	1
1.1.1 Entwicklung.....	1
1.1.2 Knochenaufbau.....	2
1.1.3 Regulation.....	4
1.1.3.1 RANKL/RANK/OPG-System.....	5
1.1.3.2 Calcium sensing receptor.....	6
1.2 Calcium und Phosphathaushalt.....	8
1.2.1 Calcium.....	8
1.2.2 Phosphat.....	9
1.2.3 Parathormon.....	9
1.2.4 Vitamin D.....	10
1.3 Osteoporose.....	11
1.3.1 Definition.....	11
1.3.2 Neue Möglichkeiten zur Risikoeinschätzung.....	12
1.3.2.1 Frax Risikorechner.....	12
1.3.2.2 IOF Risikotest.....	13
1.3.3 Epidemiologie.....	15
1.3.4 Risikofaktoren.....	16
1.3.4.1 Hereditäre Belastung.....	17
1.3.4.2 Geschlecht und Alter.....	17
1.3.4.3 Bewegungsmangel.....	17
1.3.4.4 Knochendichte.....	17
1.3.4.5 Nikotinabusus.....	18
1.3.4.6 Alkoholkonsum.....	18
1.3.4.7 Niedrige Östrogenspiegel.....	18
1.3.4.8 Untergewicht.....	19
1.3.4.9 Medikamente.....	19
1.3.5 Diagnostik.....	21
1.3.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	21
1.3.5.2 Basislaboruntersuchung.....	21

1.3.5.3 Knochendichtemessung.....	22
1.3.5.4 Knochenultraschall.....	23
1.3.5.5 Knochenmarker.....	24
1.3.5.6 Genetische Untersuchungen.....	24
1.3.6 Symptome.....	24
1.3.7 Therapie.....	25
1.3.7.1 Basismaßnahmen zur Prophylaxe.....	25
1.3.7.2 Medikamentöse Therapie.....	26
1.3.8 Differentialdiagnosen.....	27
1.3.8.1 Osteomalazie.....	27
1.3.8.2 primärer Hyperparathyreoidismus.....	28
1.3.8.3 Maligne Erkrankungen.....	28
1.3.8.4 Hyperthyreose.....	28
1.4 Genetik.....	29
1.4.1 Gen-Polymorphismen.....	29
1.4.2 Genetische Determinanten bei Osteoporose.....	30
Material und Methoden.....	32
1.5 Studienkollektiv.....	32
1.5.1 Einschlusskriterien.....	32
1.5.2 Ausschlusskriterien.....	32
1.5.3 Knochenultraschall.....	33
1.6 Genetische Laboruntersuchungen.....	34
1.6.1 DNA Isolierung aus EDTA Blut.....	34
1.6.2 SNP Genotyping mit Taqman Assay.....	35
1.6.3 Statistische Auswertung.....	36
Ergebnisse.....	37
1.7 Genotypen.....	37
1.8 Anthropometrische Daten.....	37
1.9 Knochenultraschall.....	39
1.10 Frakturen.....	40
1.11 Laborwerte.....	43
1.11.1 Kreatinin.....	43
1.11.2 Quotient BMI/Kreatinin.....	44
1.11.3 Albumin.....	44

1.11.4 Calcium.....	45
1.11.5 Leberwerte.....	47
1.11.6 Knochenstoffwechselfparameter.....	47
Diskussion.....	50
1.12 Häufigkeit.....	50
1.13 Anthropometrische Daten.....	50
1.14 Knochenultraschall, Frakturen.....	51
1.15 Laborwerte.....	51
1.16 Limitation.....	52
1.17 Schlussfolgerung.....	53
Literaturverzeichnis.....	54

Glossar und Abkürzungen

ANOVA	einfaktorielle Varianzanalyse
BMD	bone mineral density
BMI	body mass index
BMP	bone morphogenic protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
Ca	Calcium
CaSR	Calcium sensing receptor
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Colony stimulating factor
CTX	C-terminales Telopeptid
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DXA	Dual-X-Ray-Absorptiometrie
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
HO	Homozygot
HT	Heterozygot
IOF	International osteoporosis foundation
MTHFR	Methylentetrahydrofolatreduktase
NTX	N-terminales Telopeptid
NYHA	New York Heart Association (Einteilung der Herzinsuffizienz)
OPG	Osteoprotegerin
PTH	Parathormon
RANK	Receptor Activator of NF- κ B
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
SERM	selektiver Östrogenrezeptormodulator
SHBG	sexualhormonbindendes Globulin
SNP	Single Nukleotide Polymorphisms
Sv	Sievert
TSH	Thyroidea stimulierendes Hormon
VDR	Vitamin-D-Rezeptor
WT	Wildtyp

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: RANK/RANKL/OPG-System (4).....	5
Abbildung 2: Struktur des CaSR (5).....	7
Abbildung 3: Vitamin D Synthese (16).....	11
Abbildung 4: Aufnahme eines Knochens mittels quantitativer Computertomographie eines gesunden 78-jährigen (links) und eines 72 Jahre alten Patienten mit ausgeprägter Osteoporose (rechts).....	12
Abbildung 5: Frax Risikorechner für Österreich (18).....	13
Abbildung 6: Altersverteilung der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus	38
Abbildung 7: Gewichtsverteilung der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	39
Abbildung 8: prospektive Frakturen bei unterschiedlichen Genotypen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	42
Abbildung 9: frühere Frakturen bei unterschiedlichen Genotypen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	42
Abbildung 10: Kreatinin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	43
Abbildung 11: Albumin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	45
Abbildung 12: Auswertung Serum-Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	46
Abbildung 13: Auswertung korrigiertes Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	47
Abbildung 14: Vitamin D3 nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	48
Abbildung 15: PTH nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	48
Abbildung 16: Osteocalcin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	49
Abbildung 17: Serum-Crosslaps nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Einfluss auf das RANK/RANKL/OPG-System.....	6
Tabelle 2: Einteilung der Knochendichte anhand des T-Scores.....	11
Tabelle 3: Epidemiologie der Osteoporose in Österreich (Stand 2006/07) (20).....	16
Tabelle 4: Voraussetzungen für eine Osteoporose Basisdiagnostik.....	21
Tabelle 5: Mögliche Kandidatengene für Osteoporose.....	31
Tabelle 6: Genotypenfrequenz des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	37
Tabelle 7: Anthropometrische Daten.....	37
Tabelle 8: Geschlechterverteilung der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	38
Tabelle 9: Knochenultraschallwerte der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	40
Tabelle 10: Frakturen bei homozygoten TrägerInnen des CaSR-A986S-Polymorphismus	40
Tabelle 11: Frakturen bei heterozygoten TrägerInnen des CaSR-A986S-Polymorphismus	41
Tabelle 12: Frakturen bei Wildtyp-TrägerInnen des CaSR-A986-Polymorphismus.....	41
Tabelle 13: Kreatinin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	43
Tabelle 14: Quotient BMI/Kreatinin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	44
Tabelle 15: Albumin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	44
Tabelle 16: Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	45
Tabelle 17: korrigiertes Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	45
Tabelle 18: Leberwerte (GOT, GPT, GGT) nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	47
Tabelle 19: Knochenstoffwechselfparameter nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus.....	47

Einleitung

1.1 Knochen

Der Knochen bildet als Stützapparat die äußere Form des menschlichen Körpers. Das Skelett hat eine Schutzfunktion für die inneren Organe und ist beim Erwachsenen verantwortlich für die Bildung von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten. Gleichzeitig bildet der Knochen ein großes endokrines Organ und ist an der hormonellen Regulation des Körpers beteiligt.

1.1.1 Entwicklung

Die Knochenentwicklung erfolgt auf zwei verschiedene Arten:

a) Desmale Ossifikation

Dabei lagern sich zuerst embryonale Mesenchymzellen zusammen und bilden Vorläuferzellen. Diese entwickeln sich im weiteren Verlauf zu Osteoblasten, die dann den Bindegewebsknochen aufbauen (direkte Ossifikation). Erst durch die Mineralisation erhält dann der Knochen seine typische Härte. Während des Aufbaus mauern sich die Osteoblasten selbst in den Knochen ein und werden dann zu Osteozyten.

b) Chondrale Ossifikation

Nach dem Ort der Entstehung unterscheidet man eine enchondrale und eine perichondrale Ossifikation.

Enchondral bedeutet, dass sich der Knochen aus einer Vorstufe (Knorpel) entwickelt. Das Wachstum beginnt dabei im Inneren der Knochen über sogenannte Knochenkerne oder über die Epiphysenfuge (Wachstumsfuge).

Die perichondrale Ossifikation entspricht im Grunde der desmalen Knochenbildung. Der einzige Unterschied ist, dass hier die Knochenbildung von außen beginnt. Sie ist für das Dickenwachstum des Knochen verantwortlich (1).

1.1.2 Knochenaufbau

Das menschliche Skelett besteht aus ungefähr 206 Knochen. Dabei können folgende Arten, abhängig von der äußeren Form, unterschieden werden:

Ossa longa – Die langen Röhrenknochen der oberen und unteren Extremität bestehen aus einem Schaft (Diaphyse) und 2 dickeren Epiphysen. Dazwischen befindet sich die Epiphysenfuge, welche für das Längenwachstum verantwortlich ist. Entlang der Diaphyse befindet sich außen eine dicke Kortikalis, die den Markraum umschließt. Im Markraum befindet sich abhängig vom Lebensalter entweder rotes oder gelbes Knochenmark. Im Bereich der Epiphysen ist die Kortikalis wesentlich dünner. Darunter liegt die Substantia compacta in der sich die Trabekel ausspannen. Sie sind entlang der Druck- und Zugkräfte angelegt.

Ossa brevia – Kurze Knochen findet man an den Händen und Füßen. Sie besitzen eine dünne Kortikalis und eine mit Knochenmark ausgefüllte Spongiosa.

Ossa plana – Platte Knochen bestehen aus einer inneren und äußeren Kortikalis, die die Spongiosa umschließt.

Ossa pneumatica – Sie besitzen Lufteinschlüsse in ihrer Struktur, die mit Schleimhaut ausgekleidet sind. Pneumatische Knochen sind unter anderem das Stirnbein, das Oberkiefer, das Keilbein, das Siebbein usw.

Ossa irregularia – Dazu zählen alle anderen Knochen, die sich nicht in das Schema einteilen lassen (z.B. Wirbelknochen) (2).

Der Knochen unterliegt im Laufe des Lebens einem ständigen Auf- und Abbauprozess. Dadurch ist es möglich, den Knochen an das Wachstum und die funktionellen Anforderungen anzupassen.

Im Verlauf der Entwicklung wird der primitive Faserknochen abgebaut und während der ersten Lebensjahre durch einen mechanisch beanspruchbareren Lamellenknochen ersetzt. Dieser enthält weniger Zellen und kollagene Fasern, dafür

aber wesentlich mehr verkalkte Grundsubstanz, wodurch eine höhere Stabilität gewährleistet wird (1).

Der Knochen besteht zum überwiegenden Anteil aus Kollagen in dem Calciumapatit eingelagert wird um eine mechanische Stabilität zu gewährleisten. Für die Verkalkung und Umbauprozesse sind die knochenaufbauenden Osteoblasten und die knochenabbauenden Osteoklasten in einem ständigen Gleichgewicht.

Makroskopisch kann man 4 Anteile des Knochens unterscheiden:

- a) Periost – Die Knochenhaut dient der Nerven- und Gefäßversorgung. Außerdem bildet sie den Ansatz für Muskeln und Sehnen.
- b) Kortikalis – Sie bildet die feste äußere Schicht und ist für die Formgebung verantwortlich.
- c) Substantia spongiosa – Sie besteht aus Knochenbälkchen die entlang von Spannungslinien ausgebildet sind. Sie bilden somit das Grundgerüst des Knochen und sind damit ausschlaggebend für die Beanspruchbarkeit. Zwischen den Knochenbälkchen bildet sich dann das Knochenmark aus.
- d) Knochenmark – Wird unterteilt in blutbildendes rotes Knochenmark und fettspeicherndes gelbes Knochenmark (2).

Material

Die unmineralisierte Interzellulärsubstanz (Osteoid) besteht zu über 90% aus Typ-1-Kollagen. Desweiteren befinden sich in der Knochenmatrix noch zahlreiche Proteine wie Osteocalcin, Osteonectin, Knochenproteoglykane, Proteolipid, Sialoprotein und BMP.

Anorganischer Hauptbestandteil des Knochens ist Hydroxylapatit. Zusätzlich werden neben Calcium und Phosphat auch noch Magnesium, Natrium, Kalium, Chlor, Fluor und andere Spurenelemente im Knochen gespeichert.

Zellen

Für die Entwicklung, Anpassung und Reparatur besitzt der Knochen zahlreiche hochspezialisierte Zellen:

Osteoklasten

Diese leiten sich von den hämatopoetischen Stammzellen ab. Sie sind für den Abbau des Knochens und die Freisetzung von Calcium verantwortlich. Sie sezernieren proteolytische Enzyme die sie bei Aktivierung freisetzen.

Osteoblasten

Ihre Aufgabe besteht im Aufbau des Knochens. Sie synthetisieren die unmineralisierte Interzellulärsubstanz (Osteoid), im speziellen Kollagen Typ 1, Osteocalcin, Osteonectin und BMP.

Osteozyten

Sie entstehen aus Osteoblasten sobald diese ihre Aufgabe erfüllt haben und liegen in Lakunen innerhalb der mineralisierten Knochensubstanz. Sie sind untereinander durch zahlreiche Fortsetze verbunden und dienen der Mineralstoffwechsellhomöostase und der Verarbeitung von mechanischen Krafteinwirkungen.

1.1.3 Regulation

Der Knochenstoffwechsel wird durch eine Vielzahl von Hormonen, Zytokinen und Rezeptoren genau reguliert. Hier werden nur exemplarisch einige dieser Systeme kurz zusammengefasst.

1.1.3.1 RANKL/RANK/OPG-System

Eine wichtige Rolle bei der Regulation der Knochenumbauvorgänge spielt das RANKL/RANK/OPG-System, welches erst in den 90er Jahren entdeckt wurde. Osteoprotegerin (OPG) gehört zur Familie der Tumornekrosefaktor-Rezeptoren, welches von Osteoblasten produziert wird. Es bindet am „Receptor Activator of NF- κ B“ (RANK) an den Osteoklasten und blockiert so deren Differenzierung und damit auch die Knochenresorption. Der „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL) ist der wichtigste Stimulus für die Reifung von Osteoklasten und ausschlaggebend für deren Überleben. Dieser wird von Osteoblasten und aktivierten T-Lymphocyten produziert und bindet spezifisch am RANK. Wichtig für die Osteoklastendifferenzierung ist außerdem noch der M-CSF, welcher von Monozyten bzw. Makrophagen produziert wird (3).

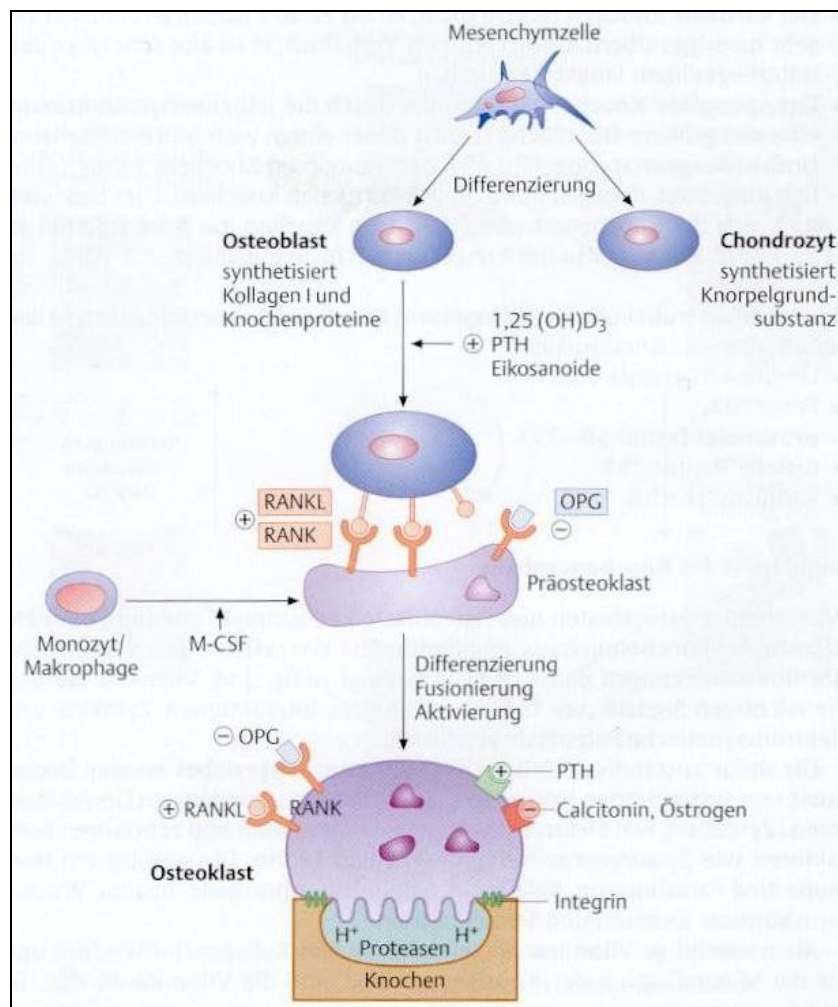


Abbildung 1: RANK/RANKL/OPG-System (4)

Eine Vielzahl von Zytokinen, Hormonen und Medikamenten greifen in dieses System modulierend ein:

TGF- β	fördert OPG-Produktion
PTH	fördert RANKL- und hemmt OPG-Produktion
Vitamin D	fördert RANKL- und hemmt OPG-Produktion
Östrogen	fördert OPG Produktion
Statine, Leptin, Bisphosphonate, Vitamin K	fördern OPG-Produktion

Tabelle 1: Einfluss auf das RANK/RANKL/OPG-System

1.1.3.2 Calcium sensing receptor

Der Calcium-sensing receptor (CaSR) ist ein membrangebundener G-Protein gekoppelter Rezeptor der von den hormonbildenden Zellen der Nebenschilddrüse und im Nierentubulus exprimiert wird.

Das Gen für den CaSR befindet sich auf Chromosom 3q21.1 und kodiert für einen aus 1078 Aminosäuren bestehenden Membranproteinrezeptor. Dieser besteht aus einem extrazellulären, transmembranösen und intrazellulären Anteil (Abbildung 2: Struktur des CaSR (5)). Der extrazelluläre Teil besitzt Bindungsstellen für Calcium und andere Substanzen wie Magnesium, Strontium, Lantan, Barium, Protamin, Gadolinium und Neomycin. Bei einer Bindung eines Liganden kommt es zu einer Dimerisierung von 2 Rezeptoren mit einer konsekutiven Aktivierung des intrazellulären Anteils über diverse G-Proteine, Kinasen und Phospholipasen, sowie zu einer Hemmung der Freisetzung von PTH aus der Nebenschilddrüse.

Dadurch besitzt der CaSR die Fähigkeit bereits geringe Konzentrationsschwankungen von Calcium im Serum zu registrieren und über eine Signalkaskade die PTH Sekretion zu steuern bzw. in der Niere die Ionenrückresorption zu kontrollieren (6). Durch diese Fähigkeit besitzt er eine zentrale Rolle in der Regulation der Elektrolythomöostase.

Mutationen an diesem Rezeptor die zu einer verminderten Funktion führen, prädisponieren zu einer familiären hypocalcurischen Hypercalciämie (7) und zu einem neonatalen Hyperparathyreoidismus (7) (8).

Durch eine mutationsbedingte gesteigerte Aktivität des Rezeptors kommt es zu einer autosomal dominanten Hypocalciämie mit Hypercalcurie (9).

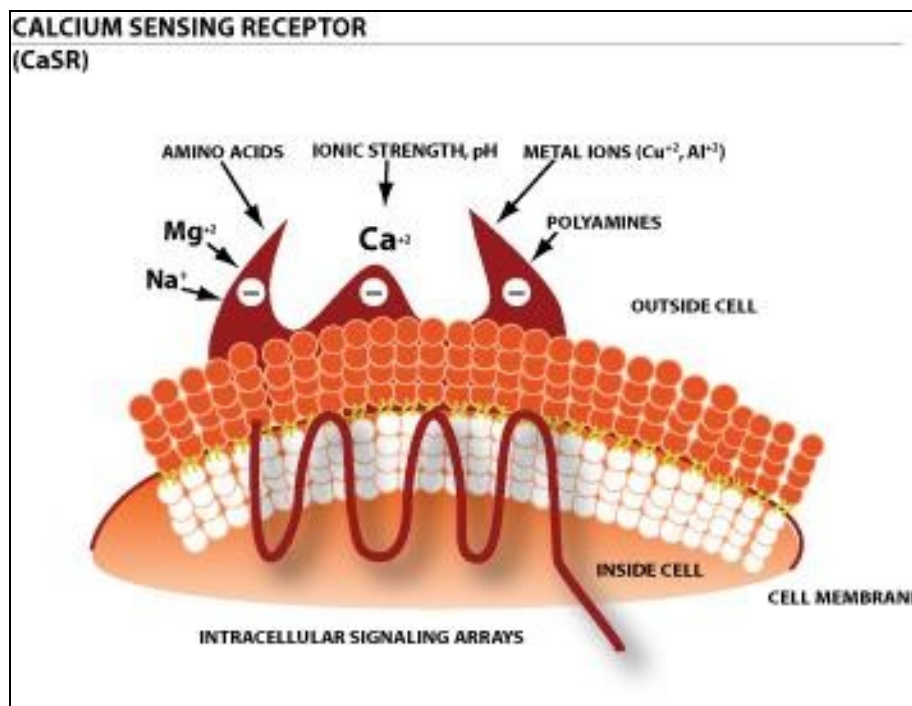


Abbildung 2: Struktur des CaSR (5)

1.2 Calcium und Phosphathaushalt

Calcium und Phosphat sind zwei Elektrolyte, die in enger Beziehung zueinander stehen. Ihr Stoffwechsel wird dabei hauptsächlich von Parathormon und Vitamin D beeinflusst.

1.2.1 Calcium

Calcium übernimmt im menschlichen Körper zahlreiche Aufgaben. Seine Gesamtmenge beträgt ca. 1 kg und ist zu 99% im Knochen, in Form von Calciumphosphat, gebunden. Der Knochen übernimmt dabei auch eine Speicherfunktion und kann es bei Bedarf wieder freisetzen. Calcium spielt außerdem eine entscheidende Rolle bei der Blutgerinnung, Exozytose, Muskelkontraktion und als second messenger (10).

Im Serum befinden sich zwischen 2,2 und 2,65 mmol/l, davon sind 40% an Albumin und 15% an organischen Anionen und somit biologisch inaktiv. Die restlichen 45% befinden sich frei im Serum, der Normwert liegt zwischen 1,15 und 1,35 mmol/l (11).

Über die Nahrung werden täglich ca. 800 mg aufgenommen und 300 mg im Darm resorbiert. Ausgeschieden wird Calcium hauptsächlich über den Darm, wobei auch ein Teil durch die Niere glomerulär filtriert und anschließend zu durchschnittlich 98% im Tubulus reabsorbiert wird. Die Reabsorption erfolgt zu 70% im proximalen Tubulus, was durch eine erhöhte Durchlässigkeit zwischen den Zellen zu erklären ist (12). 20% des Calcium werden in der Henleschen Schleife rückresorbiert Dies geschieht einerseits über eine positive luminale Ladung bedingt durch den Na-K-2Cl Transporter und zu anderen über aktive Calcium Transporter (13).

Der ionisierte Calcium-Spiegel im Serum ist abhängig von der Proteinkonzentration. Zur Berechnung des korrigierten Calciums wird folgende Formel (14) verwendet:

$$\text{Serum Calcium} = \text{Calcium (gemessen)} / (0,55 + \text{Gesamtproteine}/160)$$

1.2.2 Phosphat

Phosphat liegt im Körper in organischer und anorganischer Form vor. Davon befinden sich etwa 85% als anorganisches Phosphat im Knochen gebunden. Die restlichen 15% sind organische Verbindungen und wichtige Bestandteile von Phospholipiden, Nukleinsäuren und als energiereiche Verbindungen bei ATP. Über die Nahrung werden täglich etwa 800 mg aufgenommen und im Dünndarm resorbiert. Im Serum befinden sich ca. 1 bis 2 mmol/l, wobei diese Konzentration tageszeitlichen Schwankungen unterliegt. Die Ausscheidung erfolgt zum Großteil über die Niere, daneben auch noch über Stuhl und Schweiß (15).

1.2.3 Parathormon

Parathormon (PTH) ist ein Peptidhormon und besteht aus 84 Aminosäuren. Es wird in den 4 Epithelkörperchen der Nebenschilddrüse produziert. Seine Sekretion ist abhängig von der Serumkonzentration des freien Calciums. Hohe Serumcalciumkonzentrationen bringen die Sekretion zum Erliegen, während ein Abfall die PTH Sekretion ansteigen lässt. Verantwortlich dafür ist ein membranständiges Calciumrezeptorprotein welches die cAMP-Konzentration in den Zellen der Nebenschilddrüse steigert bzw. senkt. PTH wirkt auf die Osteoblasten und lässt diese bei Aktivierung Zytokine (Interleukin-1) sezernieren welche die Osteoklasten aktivieren. Diese wiederum bilden Kollagenasen und Hydrolasen und fördern somit den Knochenabbau. Sie steigern dadurch die Konzentration des Calcium und Phosphat im Blut. Desweiteren hemmt PTH gemeinsam mit Calcitonin die Phosphatrückresorption aus dem proximalen Tubulus der Niere und steigert die Wiederaufnahme von Calcium aus dem distalen Tubulus. Insgesamt kommt es also zu einer Erhöhung des freien Calciums im Blut und zu einer Senkung von Phosphat (11).

1.2.4 Vitamin D

Vitamin D gehört zur Gruppe der Steroide und entsteht über das Provitamin Ergosterol bzw. 7-Dehydrocholesterin durch eine von UV-Strahlung katalysierten Spaltung.

Im Gegensatz zu dem aus der Nahrung aufgenommene Ergosterol (vor allem in Milch- und Fischprodukten enthalten) kann 7-Dehydrocholesterol im Organismus selbst aus Squalen gebildet werden. Damit gehört es im eigentlichen Sinne nicht zu den Vitaminen, sondern kann zu den Hormonen gerechnet werden.

Durch UV-Strahlung wird in der Haut, durch Spaltung des B-Ringes aus 7-Dehydrocholecalciferol das Cholecalciferol gebildet.

Dieses gelangt in die Leber und wird dort zu 25-Hydroxycholecalciferol (25 (OH) Vitamin D₃) hydroxyliert. Anschließend wird es zur Niere transportiert, wo es unter der Beteiligung von PTH zum aktiven Metaboliten 1,25-Dihydroxycholecalciferol (1,25 (OH)₂-Vitamin D₃) hydroxyliert wird.

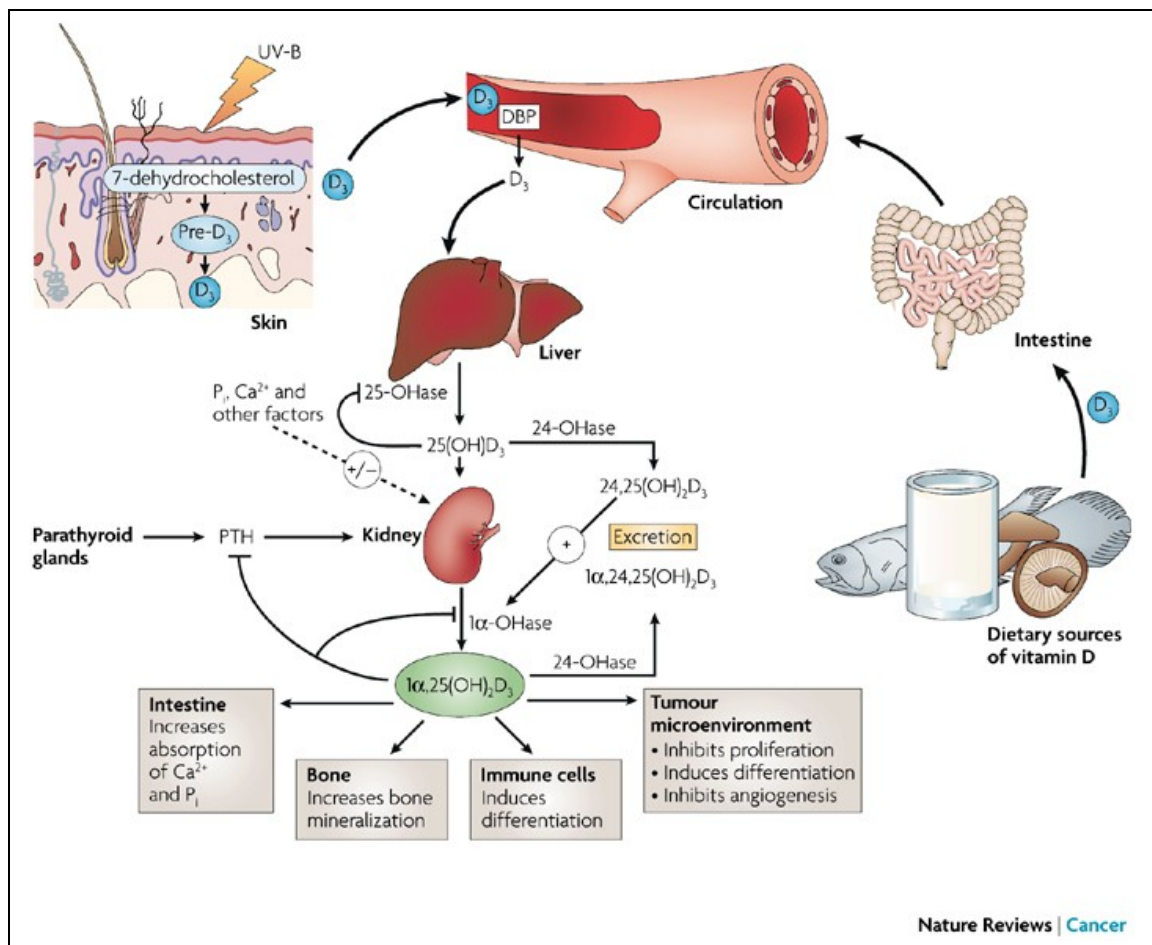


Abbildung 3: Vitamin D Synthese (16)

Vitamin D bewirkt zusammen mit PTH eine vermehrte Aufnahme von Calcium und Phosphat aus dem Darmlumen, es steigert die Knochenmineralisation durch Aktivierung von Osteoblasten und es steigert die Rückresorption von Calcium und Phosphat aus der Niere.

Die Ausscheidung erfolgt vor allem über die Galle, wo es durch den enterohepatischen Kreislauf aus dem Darm wieder aufgenommen wird.

1.3 Osteoporose

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung, die durch ihre zunehmende Inzidenz zu einer wichtigen Erkrankung in unserer Zeit geworden ist.

Das Lebenszeitrisiko eine Fraktur durch Osteoporose zu erleiden liegt für Frauen bei 30-50% und bei Männern bei 15-30% (17).

1.3.1 Definition

Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist, mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit. (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis 2001)

Eine Osteoporose liegt nach WHO-Definition vor, wenn die Knochenmineraldichte um 2,5 Standardabweichungen (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (= T-Score).

T-Score > -1 SD	normaler Knochen
T-Score < -1 SD aber > -2,5 SD	Osteopenie
T-Score > -2,5 SD	Osteoporose
T-Score > -2,5 SD + Fraktur	schwere Osteoporose

Tabelle 2: Einteilung der Knochendichte anhand des T-Scores

Die Bedeutung der Osteoporose ergibt sich aus den daraus bedingten Stürzen und Frakturen. Dadurch besteht eine erhebliche sozioökonomische Belastung, die vor allem durch die kostenintensive Behandlung und Rehabilitation bedingt ist.

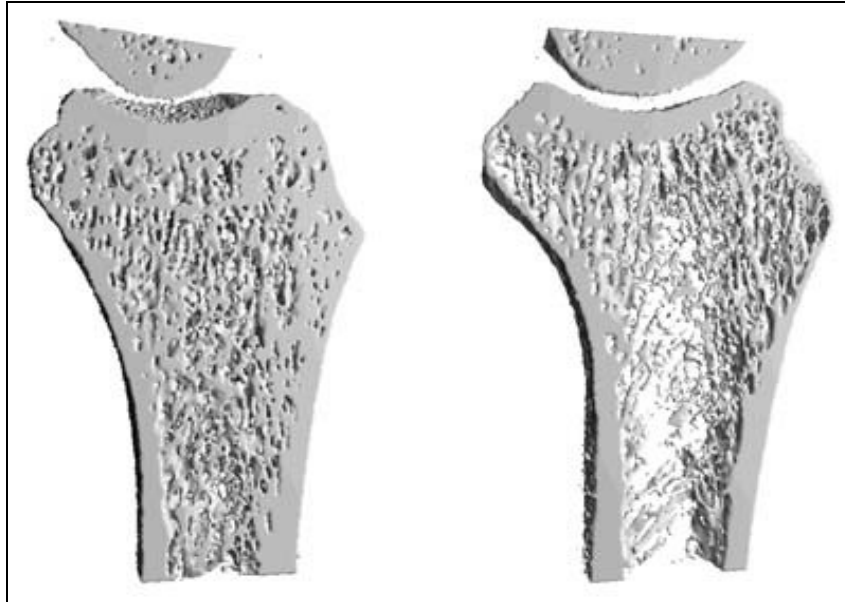


Abbildung 4: Aufnahme eines Knochens mittels quantitativer Computertomographie eines gesunden 78-jährigen (links) und eines 72 Jahre alten Patienten mit ausgeprägter Osteoporose (rechts)

1.3.2 Neue Möglichkeiten zur Risikoeinschätzung

1.3.2.1 Frax Risikorechner

Mit Hilfe des von der WHO entwickelten Frax Risikorechners, kann die 10 Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur, bzw. irgendeiner der wichtigen Osteoporose-Frakturen (klinische Wirbelfraktur, Vorderarmfraktur, Schulter- und Hüftfraktur) bestimmt werden. Das System beruht auf einer individuellen Einschätzung von Risikofaktoren die anhand eines Fragebogens erhoben werden.

Dieser Fragebogen ist sowohl als Online-Rechner, als auch als Ausdruckbare Version im Internet unter http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_DE.htm erhältlich.

Aber auch dieser Fragebogen hat seinen Limitation, so sind unter anderem nicht alle Risikofaktoren mit inbegriffen. Das Frakturrisiko bei Cortisoneinnahme berück-

sichtigt weder die Dosis noch die Behandlungsdauer. Es kann bei den Ergebnissen auch zu Diskrepanzen mit den aktuellen Osteoporosetherapie Empfehlungen kommen, wenn zum Beispiel eine Patientin einen t-Wert höher als -1,0 hat und dabei mehrere Risikofaktoren aufweist. Laut dem Frax Risikorechner gilt sie als Risikopatientin und es würde sich eine Therapie empfehlen. Bisphosphonate wären aber in einem solchen Fall nicht effizient da die BMD noch in einem akzeptablen Bereich liegt

Land: **Österreich** Name/ID: [Mehr zu den Risikofaktoren](#) ⓘ

Fragebogen:

1. Alter (zwischen 40 und 90 Jahren) oder Geburtsdatum
 Alter: Geburtsdatum: J: M: T:

2. Geschlecht Männlich Weiblich

3. Gewicht (kg)

4. Körpergröße (cm)

5. Vorausgehende Fraktur Nein Ja

6. Hüftfraktur eines Elternteils Nein Ja

7. Gegenwärtiges Rauchen Nein Ja

8. Glukokortikosteroide Nein Ja

9. Rheumatoide Arthritis Nein Ja

10. Sekundäre Osteoporose Nein Ja

11. Alkohol 3 und mehr Einheiten Nein Ja

12. Knochenmineraldichte (g/cm²)
 Auswahl DXA

Abbildung 5: Frax Risikorechner für Österreich (18)

1.3.2.2 IOF Risikotest

Von der „International osteoporosis foundation“ wurde ebenfalls ein Fragebogen zu den Risikofaktoren erstellt, der insgesamt 19 Fragen enthält:

Nicht beeinflussbare Faktoren – Familiengeschichte

1. Wurde bei Ihrem Vater oder Ihrer Mutter Osteoporose diagnostiziert und/oder hatte eine/r von beiden einen Knochenbruch nach einem leichten Sturz (aus Körperhöhe oder niedriger)?
2. Hat bzw. hatte Ihr Vater oder Ihre Mutter einen „Witwenbuckel“?

Persönliche klinische Faktoren Hierbei handelt es sich um unveränderliche Risikofaktoren, die angeboren oder nicht zu beeinflussen sind. Trotzdem sollten Sie sie nicht ignorieren, sondern Maßnahmen ergreifen, die einem weiteren Verlust von Knochengewebe entgegenwirken.

3. Sind Sie 40 Jahre oder älter?
4. Haben Sie jemals während Ihres Erwachsenenlebens nach einem leichten Sturz einen Knochenbruch erlitten?
5. Stürzen Sie häufig (mehr als einmal im letzten Jahr) oder haben Sie Angst zu stürzen, weil Sie einen Knochenbruch befürchten
6. Hat Ihre Körpergröße um mehr als 3 cm abgenommen?
7. Haben Sie Untergewicht (Body Mass Index < 19 kg/m²)?
8. Wurden Sie länger als 3 Monate mit Kortikosteroiden (Kortison, Prednison, etc.) behandelt?
9. Wurde bei Ihnen eine chronische Polyarthritits diagnostiziert?
10. Wurde bei Ihnen eine Überfunktion der Schilddrüse oder der Nebenschilddrüse diagnostiziert?
11. Für Frauen: Für Frauen über 45: Trat die Menopause (Aufhören der Menstruationen, Wechseljahre) vor dem Alter von 45 Jahren ein?
12. Hat Ihre Menstruation jemals länger als 12 Monate ausgesetzt (außer infolge einer Schwangerschaft oder einer operativen Entfernung der Gebärmutter)?
13. Wurden Ihre Eierstöcke vor dem Alter von 50 Jahren entfernt und haben Sie gleichzeitig keine Hormonersatztherapie erhalten?
14. Für Männer: Litten Sie jemals an Impotenz, fehlender Libido (Geschlechtstrieb) oder anderen Zeichen eines niedrigen Testosteronspiegels (männliches Sexualhormon)?

Beeinflussbare Faktoren – Lebensstil Veränderbare Risikofaktoren die hauptsächlich aufgrund von Ernährungs- und Lebensstilgewohnheiten entstehen.

15. Trinken Sie regelmäßig größere Mengen Alkohol über das unbedenkliche Maß hinaus (mehr als 2 Einheiten pro Tag)?
16. Rauchen Sie zurzeit oder haben Sie jemals Zigaretten geraucht?
17. Beträgt Ihr tägliches Maß an körperlicher Bewegung weniger als 30 Minuten (Hausarbeit, Gartenarbeit, Spazieren, Joggen etc.)?
18. Meiden Sie Milch oder Milchprodukte oder sind Sie allergisch dagegen und nehmen Sie gleichzeitig KEIN Kalzium-Ergänzungspräparat?
19. Verbringen Sie täglich weniger als 10 Minuten im Freien (bei denen Teile Ihres Körpers dem Sonnenlicht ausgesetzt sind) und nehmen Sie gleichzeitig KEIN Vitamin D-Ergänzungspräparat?

Dieser Fragebogen dient nicht zur Diagnose der Osteoporose, sondern evaluiert lediglich mögliche Risikofaktoren. Sollte eine oder mehrere Fragen mit ja beantwortet werden, steht fest, dass ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteoporose vorliegt (19).

1.3.3 Epidemiologie

In Österreich leiden etwa 600.000 bis 700.000 Personen an einer Osteoporose bzw. haben ein erhöhtes Risiko, eine solche zu entwickeln. Da vor allem ältere PatientInnen davon betroffen sind, ist mit einer stetigen Zunahme der Prävalenz zu rechnen, die durch die zukünftige demographische Entwicklung zu erwarten ist.

Im Jahr 1995 gab es in Österreich über 500.000 Wirbelfrakturen und rund 14.000 Schenkelhalsfrakturen die zu 90% auf eine Osteoporose zurückzuführen sind. Die medizinische Versorgung einer Schenkelhalsfraktur kostet 14.000 Euro, hinzu kommen noch die Kosten für Remobilisation und Pflege. Daraus ergibt sich eine jährliche Belastung von 525 Millionen Euro für das Gesundheitssystem (20) (21).

Epidemiologie Osteoporose			
Statistik Austria			
	Insgesamt in 1.000	Erkrankungen in %	Erkrankungen in 1.000
Insgesamt	6.991,9	5,8	407,8
Alter in vollendeten Jahren			
15 bis unter 60	5.169,0	2,0	101,9
15 bis unter 30	1.545,5	0,0	0,8
30 bis unter 45	1.957,7	0,6	11,0
45 bis unter 60	1.665,7	5,4	90,1
60 und mehr	1.822,9	16,8	306,0
60 bis unter 75	1.172,6	13,9	162,6
75 und mehr	650,3	22,0	143,3
Geschlecht, Alter in vollendeten Jahren			
Männer	3.367,6	1,8	61,7
15 bis unter 60	2.597,8	1,1	28,3
15 bis unter 30	784,3	0,1	0,8
30 bis unter 45	985,6	0,4	4,0
45 bis unter 60	827,9	2,8	23,5
60 und mehr	769,8	4,3	33,5
60 bis unter 75	548,1	3,7	20,0
75 und mehr	221,7	6,1	13,4
Frauen	3.624,3	9,5	346,1
15 bis unter 60	2.571,2	2,9	73,6
15 bis unter 30	761,2	-	-
30 bis unter 45	972,1	0,7	7,0
45 bis unter 60	837,9	7,9	66,6
60 und mehr	1.053,1	25,9	272,5
60 bis unter 75	624,5	22,8	142,6
75 und mehr	428,5	30,3	129,9

Tabelle 3: Epidemiologie der Osteoporose in Österreich (Stand 2006/07) (20)

1.3.4 Risikofaktoren

Osteoporose zählt zu den multifaktoriellen Erkrankungen und wird von einer Vielzahl von Faktoren bestimmt.

1.3.4.1 Hereditäre Belastung

Es ist bekannt, dass prämenopausale Töchter, deren postmenopausale Mütter an Osteoporose erkrankt sind, statistisch signifikant niedrigere BMD haben als Töchter von gesunden Müttern (22). Große Studien haben gezeigt, dass das Risiko für Osteoporose bedingte Frakturen einen starken genetischen Hintergrund aufweisen, der auch unabhängig von der BMD ist (23).

1.3.4.2 Geschlecht und Alter

Zwischen dem 30. und 35. Lebensjahr befindet sich der Knochenumbau etwa im Gleichgewicht. Danach beginnt der genetisch determinierte Knochensubstanzverlust, wobei er bei Frauen etwas stärker ausgeprägt ist als bei Männern. Vor allem nach dem Beginn der Menopause und dem Abfall der Östrogene nimmt die Prävalenz der Osteoporose mit Frakturen bei Frauen deutlich zu (24).

1.3.4.3 Bewegungsmangel

Immobilisation und chronischer Bewegungsmangel stellen die wichtigsten Risikofaktoren für den Verlust der Knochenmasse und damit einer Osteoporose dar. Zu den typischen Beispielen eines raschen Knochenmasseverlustes gehören ältere Patientinnen und Patienten in Altenheimen, wobei es hier noch zu einer Verminderung der Serumcalcium- und Vitamin D Konzentration kommt.

Körperliche Aktivität ist daher ein wesentlicher Bestandteil in der Prophylaxe einer Osteoporose.

1.3.4.4 Knochendichte

Das Frakturrisiko bei verminderter Knochendichte ist durch zahlreiche Studien belegt (25) (26). Das 10 Jahres Frakturrisiko bei einem T-Score von mindestens -2,5 beträgt für Frauen im Alter von 70 Jahren 26%, und bei einem Alter von 80 Jahren 42% (27).

1.3.4.5 Nikotinabusus

Rauchen führt bei Männern und Frauen zu einer leichten Erhöhung des Frakturrisikos. Es ist allerdings noch nicht bekannt wie sich das Risiko in Abhängigkeit von der Anzahl der konsumierten Zigaretten ändert (28).

1.3.4.6 Alkoholkonsum

Ein täglicher Alkoholkonsum von weniger als 30 Gramm scheint für das Frakturrisiko und die Knochendichte unbedenklich zu sein. Eine höhere Dosis pro Tag erhöht das Frakturrisiko bei Männer und Frauen unabhängig von Alter und Knochendichte leicht (29).

1.3.4.7 Niedrige Östrogenspiegel

Zu Beginn der Menopause kommt es bei Frauen zu einem Abfall von Östrogen, was zu einem erhöhten Umbau des Knochens mit Mikroarchitekturstörungen führt. Dadurch kommt es zu einem kontinuierlichen Abbau von Knochenmasse. Wird der Schwellenwert von 5 pg/ml Östrogen im Serum unterschritten kommt es zu einem Knochensubstanzverlust von 1% pro Jahr (30).

Auch bei Männern fällt der Östrogenspiegel im Alter ab und bildet somit ebenfalls einen Risikofaktor für eine Osteoporose (31).

Es besteht auch ein enger Zusammenhang zwischen Untergewicht und einem niedrigen Östrogenspiegel, denn durch eine Reduktion des Fettgewebes kommt es zu einer Reduktion der Östrogenproduktion (32).

1.3.4.8 Untergewicht

Bei einem BMI <20 ist das relative Risiko für proximale Femurfrakturen um das 2-fache erhöht (33). Eine genaue Abklärung eines unklaren Gewichtverlustes sollte unbedingt durchgeführt werden. Eine Gewichtszunahme senkt das Risiko vertebraler und proximaler Femurfrakturen (34).

Vor allem bei PatientInnen mit Essstörungen wie Anorexia nervosa oder Bulimie zeigt sich eine deutliche Abnahme der Knochendichte mit einem konsekutiv erhöhten Risiko für Frakturen (35) (36).

1.3.4.9 Medikamente

Zahlreiche Medikamente haben als Nebenwirkung einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel oder erhöhen das Frakturrisiko indirekt durch eine Steigerung der Fallneigung.

Glucocorticoide – Die Langzeiteinnahme von oralen Glucocorticoiden wirkt sich negativ auf die Knochendichte aus, und erhöht damit das Risiko für periphere Frakturen. Bei einer längerfristigen Anwendung sollten die Vor- und Nachteile einer Therapie kritisch abgewogen werden.

Benzodiazepine – Durch den Gebrauch von Benzodiazepinen steigt das Fallrisiko um das 1,5 bis 2 fache, wodurch auch ein erhöhtes Frakturrisiko beobachtet werden kann. Es ist dabei kein Unterschied zwischen lang- und kurzwirksamen Medikamenten zu finden.

Antihypertensiva – Bei Vorliegen eines arteriellen Hypertonus in Kombination mit Osteoporose ist den Thiaziddiuretika der Vorzug zu geben, da diese zu einer Steigerung der Knochendichte führen. Für β -Blocker ist die Datenlage widersprüchlich, da die Ergebnisse sowohl einen positiven als auch einen negativen Einfluss für das Frakturrisiko ergeben (37) (38).

Antikoagulanzen – Bei der Gabe von mehr als 15.000 IE unfraktionierten Heparin pro Tag über einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten sind negative Effekte auf den Knochen beschrieben worden (39). Ob niedermolekulares Heparin weniger schädliche Auswirkungen hat, ist zurzeit noch nicht ganz geklärt.

Antidepressiva – Die Verwendung von Antidepressiva ist mit einer Steigerung von proximalen Femurfakturen verbunden.

Antiepileptika – PatientInnen unter einer antiepileptischen Therapie haben ein erhöhtes Risiko für Frakturen. Ob die Epilepsie, und die damit verbundene Fallneigung, oder eine Verminderung der Knochendichte durch die medikamentöse Therapie, Ursache für das gesteigerte Frakturrisiko ist, ist noch nicht eindeutig geklärt (40).

L-Thyroxin – Bei einer Schilddrüsenhormonsubstitution sollte darauf geachtet werden, dass unter der Therapie der TSH-Wert nicht unter 0,3 mU/l sinkt. Dadurch würde das Frakturrisiko für Wirbelkörper und den Femur auf das 3-fache ansteigen (41).

1.3.5 Diagnostik

Die Basisdiagnostik erfolgt anhand eines Risikoprofils. Werden einer oder mehrere Punkte erfüllt sollte eine Abklärung auf Osteoporose erfolgen.

Alter		Risikofaktoren, bei denen eine Basisdiagnostik durchgeführt werden sollte
Frauen	Männer	
50-60	60-70	Wirbelkörperfraktur periphere Fraktur (in bestimmten Fällen)
60-70	70-80	Wirbelkörperfraktur periphere Fraktur prox. Femurfraktur eines Elternteils Untergewicht Nikotinkonsum Multiple Stürze Immobilität
>70	>80	Lebensalter als Risikofaktor alleine ausreichend

Tabelle 4: Voraussetzungen für eine Osteoporose Basisdiagnostik

1.3.5.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Anamnese und klinische Untersuchung dienen der Erfassung der Lokalisation und Intensität von Rückenschmerzen. Bei Verdacht auf Wirbelkörperfrakturen sollte zusätzlich eine Röntgendiagnostik in 2 Ebenen durchgeführt werden.

Außerdem können genauere Informationen zur weiteren Abklärung einer sekundären Osteoporose herangezogen werden.

1.3.5.2 Basislaboruntersuchung

Das Routinelabor dient vor allem zum Ausschluss von sekundären Osteoporoseformen bzw. anderen Osteopathien und sollte bei der Basisdiagnostik durchgeführt werden. Alle 12 bis 24 Monate sollte es wiederholt werden um eventuelle Neuerkrankungen und Therapiekomplicationen frühzeitig zu erkennen.

Folgende Laborparameter sollten dabei bestimmt werden:

- Blutbild
- Serumcalcium
- Serumphosphat
- alkalische Phosphatase
- Gamma-GT
- Serumkreatinin
- CRP oder BSG
- Serum-Eiweißelektrophorese
- Albumin
- TSH
- 25-OH Vitamin D

Sollten einige dieser Laborwerte Auffälligkeiten ergeben, ist eine erweiterte Basisdiagnostik zum Ausschluss von Differentialdiagnosen und endokrinen Störungen notwendig. Dazu werden unter anderem noch weitere Laborparameter bestimmt:

- PTH
- FSH
- Prolaktin
- fT3 und fT4
- Cortisol
- Testosteron
- SHBG
- Harncalcium

Auch eine Diagnostik zum Ausschluss einer Laktose-Intoleranz sollte durchgeführt werden.

1.3.5.3 Knochendichtemessung

Die Knochendichtemessung muss drei Aufgaben erfüllen:

- 1) Goldstandard für die Diagnostik ob eine Osteoporose vorliegt
- 2) Abschätzung des individuellen Frakturrisikos
- 3) Verlaufskontrolle einer medikamentösen Osteoporosetherapie

Die einzige Methode die derzeit alle Aufgaben erfüllen kann und somit auch den Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose darstellt, ist die Osteodensitometrie mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) an der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs. Das Prinzip beruht auf der Durchstrahlung des Gewebes mit zwei Röntgenstrahlen unterschiedlicher Energie. Die verschiedene Abschwächung der Strahlung im Knochen und der Weichteile ermöglicht eine differenzielle Darstellung der beiden Komponenten. Die Knochenanteile können dann mittels quantitativer Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte verwendet werden.

Die Messung erfolgt am proximalen Femur und ist der bedeutendste Schritt bei der Abschätzung einer Osteoporose und des damit verbundenen Frakturrisikos.

Die Messung der Lendenwirbelsäule erfolgt im Bereich von L1 bis L4. Dabei wird ein Mittelwert aus allen messbaren Bereichen herangezogen um ein unzuverlässiges Messergebnis zu vermeiden.

Die Strahlenbelastung bei dieser Untersuchung ist dank neuerer Geräte mit einer Äquivalenzdosis unter 5 μSv sehr gering.

1.3.5.4 Knochenultraschall

Als Alternative zur DXA-Messung dient die Anwendung eines quantitativen Knochenultraschalls (QUS). Dabei wird mittels Ultraschall der sogenannte SOS (speed of sound) durch den Knochen gemessen und durch mathematische Formeln ein Frakturrisiko errechnet. Problem dieser Methode ist die mangelnde Vergleichbarkeit der Ergebnisse aufgrund der zahlreichen Ultraschallmodelle auf dem Markt. Sie ist eine nichtinvasive Methode, einfach zu bedienen, kostengünstig und mobil anwendbar. Die Messung erfolgt meistens am Calcaneus, am Radius oder einer Fingerphalanx.

1.3.5.5 Knochenmarker

Beim Knochenumbau entstehen spezifische An- und Abbauprodukte. Diese können anschließend im Blut und im Urin gemessen werden.

Zu den Produkten der Knochenneubildung zählen die alkalische Phosphatase und Osteocalcin.

Als Parameter des Knochenabbaus dienen Kollagenbausteine und Kollagenquervernetzungsprodukte (sogenannte cross-links). Dabei kann man N-terminale (NTX) und C-terminale Telopeptide (CTX) unterscheiden.

Man muss dabei beachten, dass diese einer gewissen Tagesrhythmik unterliegen, die Abnahme sollte daher nüchtern, zwischen 8:00 und 10:00 Uhr am Vormittag erfolgen.

Sie dienen vor allem zur Beurteilung des Therapieerfolges mittels Bisphosphonaten und Hormonsubstitution, können aber auch zur Kontrolle der Compliance von PatientInnen verwendet werden.

1.3.5.6 Genetische Untersuchungen

In der Routinediagnostik der Osteoporose haben genetische Untersuchungen bisher noch keinen Stellenwert. Es gibt zahlreiche Gene die in großen Studien untersucht wurden (Vitamin-D-Rezeptor, Kollagen-Typ-1-Gen), viele sind jedoch noch gar nicht bekannt. Da die klinische Wertigkeit noch nichtausgetestet wurde, wird empfohlen, dass die Bestimmung solcher Polymorphismen Studienzwecken vorbehalten bleibt.

Eine Ausnahme stellt dabei die Bestimmung einer primären Laktoseintoleranz dar. Deren negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel sind durch mehrere Studien belegt (42) und sollte in Zukunft in die Routinediagnostik integriert werden.

1.3.6 Symptome

Die ersten Symptome der manifesten Osteoporose zeigen sich erst relativ spät im Krankheitsverlauf. Dabei sind Rückenschmerzen häufig der erste Grund warum Patientinnen und Patienten einen Arzt/eine Ärztin aufsuchen. Ursache der Schmerzen ist in den meisten Fällen ein Wirbelkörpereinbruch beziehungsweise eine Wirbelkörperfraktur.

Ein weiteres Kennzeichen einer fortgeschrittenen Erkrankung ist die Größenabnahme, die zum Teil erhebliche Ausmaße annehmen kann. Durch die Verkürzung der Wirbelsäule bilden sich am Rücken typische Hautfalten, die man als Tannenbaumphänomen bezeichnet. Außerdem kann sich durch den Höhenverlust der Wirbelsäule und dem dadurch bedingten absinken des Thorax eine Vorwölbung des Bauches bilden.

Durch keilförmige Einbrüche der Wirbelkörper kommt es häufig zu einer Verlagerung des Körperschwerpunktes nach vorne, wodurch man eine erhöhte Inzidenz für Gonarthrosen beobachten kann. Diese Fehlbelastung führt zusätzlich zur Bildung eines Rundrückens. Durch die Verlagerung des Körperschwerpunktes und die Schmerzen weisen die Patientinnen ein sehr unsicheres Gangbild auf, wodurch die Gefahr für weitere Frakturen durch Stürze zusätzlich erhöht wird.

1.3.7 Therapie

1.3.7.1 Basismaßnahmen zur Prophylaxe

Zu den prophylaktischen Basismaßnahmen zählen all jene Dinge, die zu einer Verbesserung der Knochendichte und einer Senkung von sturzbedingten Frakturen zählen.

Koordination, Sturzvermeidung, Muskelkraft

Maßnahmen zur Förderung der Muskelkraft führen bei Männern und Frauen zu einer Reduktion von peripheren Frakturen und möglicherweise auch zu einer Verminderung von Wirbelkörperfrakturen. Verringerte körperliche Aktivität bzw. Immo-

bilisation sind erhebliche Risikofaktoren für Frakturen (42). Körperliche Aktivität wird daher als Frakturprophylaxe empfohlen, mit dem Ziel die Koordination und Muskelkraft zu verbessern.

1.3.7.2 Medikamentöse Therapie

Eine Medikamentöse Therapie ist individuell an den/die Patient/in anzupassen. Die wichtigsten Kriterien für eine angepasste Therapie umfasst unter anderem das Alter, Geschlecht, Östrogenstatus, DXA Ergebnisse, Grunderkrankungen sowie Medikamentenanamnese.

Grundsätzlich wird zwischen einer anabolen, Knochenaufbauenden und antiresorptiven Therapie unterschieden.

Als Basistherapie dient die Einnahme von Calcium und Vitamin D3. Es hat sich gezeigt, dass vor allem ältere Menschen häufiger einen Mangel aufweisen, der jedoch durch diese einfache Therapie leicht ausgeglichen werden kann.

Die derzeitige Empfehlung für eine Supplementierung liegt bei einer Dosierung von 1.000 IE Vitamin D3 und 1.000 mg Calcium pro Tag (43).

Als Medikamente der 1. Wahl werden Bisphosphonate eingesetzt. Sie besitzen einen antiresorptiven Effekt durch eine Hemmung der Bildung und Aktivität von Osteoklasten. Sie können oral eingenommen werden (z.B. Alendronat, Risedronat), wobei es bei dieser Applikationsform häufig zu einer verminderten Compliance der Patientinnen und Patienten kommt, da es relativ häufig zu einer Ösophagitis als unerwünschte Nebenwirkung kommt. Alternativ können diese Präparate auch intravenös verabreicht werden (z.B. Ibandronat, Zoledronat) (44) (45).

Selektive Östrogenrezeptormodulatoren (SERMS) wie Raloxifen wirken antiresorptiv. Allerdings sind sie schwächer wirksam als Bisphosphonate und werden daher nur in der frühen Menopause bei Unverträglichkeit anderer Medikamente, oder einem erhöhtem Risiko für Mammacarcinome und bei Männern gar nicht eingesetzt (46).

Östrogen-Gestagen Kombinationspräparate werden ebenfalls zur antiresorptiven Therapie eingesetzt, wobei sie nicht mehr Mittel der 1. Wahl sind. Sie erhöhen das Risiko für Mammacarcinome (47), Thromboembolien (48) und Schlaganfälle (49). Allerdings ist bei Patientinnen, die primär wegen vasomotorischen Beschwerden mit Östrogenen behandelt werden, keine zusätzliche Osteoporosetherapie notwendig (50).

Zu den knochenanabolen Medikamenten zählen PTH 1-34 und PTH 1-84. Sie sind bei den meisten Patienten sehr gut wirksam und werden subkutan appliziert. Aufgrund des hohen Preises bleiben sie allerdings Patientinnen und Patienten mit schwerer Osteoporose und Therapieresistenz vorbehalten (51).

Strontiumranelat besitzt einen dualen Wirkmechanismus, sowohl anabol als auch antiresorptiv. Es steigert die Kollagensynthese von Osteoblasten und hemmt gleichzeitig die Differenzierung und Resorptionsfähigkeit osteoklastärer Zellen (52).

1.3.8 Differentialdiagnosen

Zum Ausschluss einer sekundären Osteoporose sollten die häufigsten Differentialdiagnosen bei der Basisuntersuchung abgeklärt werden. Sollte der Verdacht einer solchen bestehen muss diese durch weitere diagnostische Maßnahmen abgeklärt werden.

1.3.8.1 Osteomalazie

Bei der Osteomalazie kommt es zu einer verminderten Mineralisation des Knochens bedingt durch einen Vitamin D Mangel, einen gestörten Vitamin D Metabolismus, eine Hypophosphatämie oder einem gestörten Phosphatmetabolismus. Im Labor findet man eine erhöhte alkalische Phosphatase bei normalem Gamma-GT und normalen bzw. leicht erniedrigtem Serumcalcium. Zur zusätzlichen Abklärung

sollte Vitamin D im Serum bestimmt werden. Klinisch zeigen sich typische Symptome wie Knochen- und Muskelschmerzen, Knochendeformitäten und damit verbundene Gehstörungen, sowie Frakturen bedingt durch die verminderte Stabilität des Knochens.

1.3.8.2 primärer Hyperparathyreoidismus

Der primäre Hyperparathyreoidismus ist eine Erkrankung der Nebenschilddrüse bei der es zu einer vermehrten Bildung von PTH kommt. Folge ist eine erhöhte Serumcalciumkonzentration durch gesteigerte Mobilisierung aus dem Knochen, was durch eine Aktivierung von Osteoklasten bedingt wird. Im Labor findet man eine Erhöhung des Serumcalcium, der alkalischen Phosphatase und der Knochenumbau-marker (CTX, NTX).

1.3.8.3 Maligne Erkrankungen

Maligne Erkrankungen wie das Plasmozytom, myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen oder diffuse skelettale Metastasierungen stellen eine wichtige Differentialdiagnose dar. Vor allem die frühzeitige Erkennung ist für den weiteren Krankheitsverlauf wichtig und sollte bei Auffälligkeiten bei der Basisuntersuchung unbedingt weiter abgeklärt werden.

1.3.8.4 Hyperthyreose

Bei einer hyperthyreoten Stoffwechselsituation kommt es zu einem gesteigerten Knochenumbau mit einer erhöhten Calciumausscheidung über den Harn und einer verminderten Calciumaufnahme aus dem Darm. Aufgrund der hohen Prävalenz (4 – 7%) der Hyperthyreose und den oft subklinischen Verläufen sollte die Erkrankung bei einer Osteoporose immer ausgeschlossen werden.

1.4 Genetik

1.4.1 Gen-Polymorphismen

Als Polymorphismen werden bestimmte Varianten von Genen bezeichnet, die mit einer bestimmten Häufigkeit in der Bevölkerung auftreten. Dabei muss die Häufigkeit mindestens 1% betragen, da man ansonsten von einer Mutation spricht. Eine Variante der Polymorphismen sind die sogenannten Einzelnukleotidpolymorphismen (SNP – Single Nukleotide Polymorphisms). Dabei kommt es zu einem Austausch eines einzigen Nukleotids. Abhängig ob der SNP auf einem kodierenden oder nicht-kodierenden Teil der DNA auftritt kann es auch zu einem Aminosäureaustausch kommen.

1.4.2 Genetische Determinanten bei Osteoporose

Folgende Polymorphismen wurden u.a. bereits untersucht, wobei ein Zusammenhang bei der Ausprägung der Osteoporose bestätigt werden konnte:

Polymorphismus	Beschreibung
Vitamin D Rezeptorgen Polymorphismus	Mehrere Polymorphismen des VDR-Gens (FokI, BsmI, ApaI, TaqI) wurden untersucht, wobei lediglich der Cdx2 Polymorphismus mit einem erhöhten Risiko für vertebrale Frakturen einhergehen könnte (53). Eine andere Studie zeigte ein erhöhtes Risiko für osteoporotische Frakturen bei postmenopausalen Frauen, unabhängig von der Knochendichte und dem Hormonstatus (54).
Östrogen Rezeptorgen Polymorphismus	Östrogene spielen eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel, sie schützen unter anderem postmenopausal vor Knochensubstanzverlust. Polymorphismen an den beiden Östrogenrezeptoren (ER α und ER β) haben gezeigt, dass es zu veränderter Knochendichte in den unterschiedlichen Kollektiven kommt (55).
Collagen I alpha1-Gen Polymorphismus	Das COL1A 1 Gen ist eines der am häufigsten untersuchten Kandidatengene für Osteoporose. Es kodiert für die alpha-1-Kette des Kollagen Typ 1. Ein Polymorphismus an der Sp1 Bindungsstelle ist assoziiert mit einer verminderten Knochendichte und einem erhöhtem Risiko für osteoporotische Frakturen (56).
OPG Polymorphismus	Das Osteoprotegerin ist zusammen mit RANKL und RANK ein wichtiger Bestandteil für die Regulation der Osteoklastenfunktion (siehe Kapitel 1.1.3.1). Seine Wirkungen sind antagonistisch zu RANKL und umfassen die Hemmung der Osteoklastenbildung, die Suppression der Osteoklastenaktivierung und die

	Induktion der Apoptose. Mehrere Polymorphismen im Promotor des OPG-Gens, A163G, G209A und T245G, konnten mit einem gesteigerten Frakturrisiko assoziiert werden (57) (58).
IL-6 Polymorphismus	Erhöhte IL-6 Werte sind assoziiert mit einem erhöhten BMI und einem größeren Risiko für periphere Frakturen, vermutlich bedingt durch eine niedrigere Knochendichte (59) (60).
MTHFR Polymorphismus	Die Studienergebnisse zum MTHFR Polymorphismus sind kontroversiell. So zeigt der C679T Polymorphismus kein erhöhtes Risiko für Frakturen, während der C677T Polymorphismus zusammen mit einem erhöhten Homocystein-Plasmaspiegel und einer verminderten Knochendichte bei postmenopausalen japanischen Frauen mit einem erhöhten Risiko für zukünftige Frakturen vergesellschaftet zu sein scheint (61) (62).

Tabelle 5: Mögliche Kandidatengene für Osteoporose

Trotz der Erkenntnisse sind diese Gen-Polymorphismen für den klinischen Einsatz noch nicht zu verwenden. Weitere Forschungen auf diesem Gebiet sind erforderlich, um in Zukunft ein individuelles Risikoprofil erstellen zu können.

Material und Methoden

1.5 Studienkollektiv

Alle erhobenen Werte der insgesamt 1132 Probandinnen und Probanden stammen von einer prospektiven Kohortenstudie. Dabei wurde Daten von Patientinnen und Patienten aus insgesamt 95 Pflegeheimen in Österreich erhoben. Erhoben wurden neben anthropometrischen und klinischen Daten auch Routine-Laborwerte und Knochenstoffwechselwerte sowie Knochenultraschalldaten, die vor Ort gemessen werden konnten.

1.5.1 Einschlusskriterien

Alle PatientInnen waren kaukasischer Herkunft mit einem Alter über 70 Jahren. Die ProbandInnen mussten mobil sein, entweder mit Gehhilfe oder mit Unterstützung einer Pflegeperson. Die Einteilung erfolgte nach einem Mobilitätsscore:

- 1) Voll mobil auch außerhalb des Pflegeheimes
- 2) Mobil innerhalb der Pflegeeinrichtung mit Gehhilfe mit Ausnahme von Rollstühlen
- 3) Bettlägrig weniger als 50% des Tages, die Mehrheit benötigt Rollstühle
- 4) Bettlägrig mehr als 50% des Tages

1.5.2 Ausschlusskriterien

Zu den Ausschlusskriterien zählte bekannte maligne Tumore oder abgeschlossene maligne Tumorthherapie innerhalb des letzten Jahres, Hypercalcämie ($>2,6$ mmol/l), fortgeschrittene Nieren- oder Leberinsuffizienz (Serumkreatinin $> 1,9$ mg/dl, Lebertransaminasen mehr als das 3,5-fache des Normalwertes), bilaterale Hüftendoprothese, totale Gastrektomie in der Anamnese, dekompensierte Herzinsuffi-

zienz (NYHA 4), chronischer Alkoholabusus, bekannte Osteomalazie, unbehandelte Schilddrüsenerkrankung oder chronische Steroidtherapie mit mehr als 5 mg Prednisolon pro Tag.

Das Follow-up erfolgte von der ersten Basisuntersuchung bis zum Tod, der ersten Hüftfraktur oder bis zur letzten Untersuchung, abhängig davon, was zuerst eintrat.

1.5.3 Knochenultraschall

Der Knochenultraschall wurde vor Ort in den Altersheimen durchgeführt. Als Lokalisation dienten der Calcaneus, der Radius und die proximale Phalanx des 3. Fingers der nicht dominanten Hand.

Am Calcaneus wurde der Achilles Express (GE Lunar Corp.) verwendet. Mit diesem Gerät wird automatisch der „stiffness index“ (SI) gemessen. Am Radius und an der Fingerphalanx kam das Sunlight ultrasound bone sonometer (Sunlight Ultrasound Technologies Ltd.) zum Einsatz, welches den speed of sound (SOS) misst.

1.6 Genetische Laboruntersuchungen

1.6.1 DNA Isolierung aus EDTA Blut

Die Isolierung der DNA erfolgte aus EDTA Blut mithilfe des NucleoSpin® Blood. Dabei erfolgt die Lyse der Zellen unter Verwendung von Proteinkinase K und der Anwesenheit von chaotropen Ionen. Durch die Zugabe von Ethanol bindet die DNA reversibel an eine Silica Membran. Die reine DNA kann nach einigen Waschvorgängen mithilfe alkalischen Puffers eluiert werden.

Folgende Schritte werden bei der DNA Isolierung durchgeführt:

Lyse der Zellen

200 µl Blut, 25 µl Proteinkinase K Lösung und 200 µl Puffer B3 werden in ein Röhrchen pipettiert und am Vortex gemischt.

Der Lysesatz wird für 15 min bei 70 °C im Thermomixer unter schütteln inkubiert.

Binden der DNA

225 µl Ethanol (96 %) werden zum Lysesatz zugegeben und gemischt. Das Spinsäulchen wird in einen dazugehörigen Auffangbehälter gesteckt und der Bindeansatz hineinpipettiert. Das Säulchen wird mit dem Auffangbehälter für 1 min bei 8.000 U/min. zentrifugiert.

Waschen der Säulchen

Das Spinsäulchen wird in einen neuen Auffangbehälter gesteckt und 300 µl Waschpuffer BW zugegeben. Das Säulchen wird anschließend wieder für 1 min bei 8000 U/min. zentrifugiert und der Auffangbehälter anschließend verworfen.

Eluation

Das Säulchen wird in ein 1,5 ml Reaktionsgefäß gesteckt und 250 µl Eluationspuffer BE zugegeben. Dann wird es wieder für 1 min bei 8000 U/min. zentrifugiert. Danach wird das Spinsäulchen verworfen und das Eluat für 5 min bei 90 °C inkubiert.

1.6.2 SNP Genotyping mit Taqman Assay

Zu Bestimmung der SNPs Genotypen wurden folgende Schritte durchgeführt:

1. Zu vermessende DNA auftauen und eventuell abzentrifugieren
2. SNP Assay auf Eis auftauen
3. Mastermix vorbereiten:

Komponente	µl für 1 x
Mastermix	2,5
SNP Assay (40 x)	0,125
DEPEC Wasser	0,375

4. bis 2,5 µl DNA in 8er strip oder 96 well Platte vorlegen
5. µl Mastermix dazugeben
6. kurz abzentrifugieren
7. mit 10 µl Mineralöl überschichten
8. PCR-Lauf starten:

10 min	95 °C	40 Zyklen
15 sec	92 °C	
1 min	60 °C	
∞	4 °C	

9. Vermessung am Messgerät
10. Gerät Fluroscan Ascent mit dem ON/OFF rechts hinten einschalten
11. Programm „Ascent software“ durch drücken des Icons am Desktop öffnen
12. Gerät öffnet sich selbständig, Platte/Strips in die schwarze Halterung geben und in das Gerät stellen

13. Im Programm „Session“ anwählen und TAQMAN3.sef wählen
14. Im sheet „Area definition“ den zu vermessenden Bereich definieren. Ist das linke der beiden Icons in diesem sheet aktiviert, so definiert man die zu vermessenden Positionen (sie erscheinen gelb unterlegt). Ist das rechte Icon aktiviert, so definiert man die auszulassenden Positionen (sie erscheinen schwarz unterlegt).
15. Gerät durch drücken des Icons „Plate In“ in der 2. Taskleiste von oben schließen.
16. Zum starten der Messung Icon „START“ in der gleichen Taskleiste drücken.
17. Sollten die Filter wieder aus der Programmierung verschwunden sein: Rot ist die Filterkombination 520/590 (VIC), grün ist 485/520 (FAM). Diese Werte werden in des kinks zu sehenden sheets bei grün bzw. rot eingetragen.
18. Zum Auswerten: Excel sheet öffnen (oder gleich das Auswertefile) und die Werte einfach mit copy/paste hineinkopieren.

1.6.3 Statistische Auswertung

Die Stammdaten aus der früheren Frakturstudie waren als Microsoft Excel Datei verfügbar. Die 3 Genotypen wurden an die jeweiligen ProbandInnen hinzugefügt. Mittels Microsoft Office 2007 Professional wurden die Populationskenngrößen berechnet und durch eine einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Ein p-Wert $< 0,05$ galt hier als statistisch signifikant.

Ergebnisse

1.7 Genotypen

Untersucht wurde der A986S-CaSR-Polymorphismus. Die Genotypfrequenzen betragen für Homozygote (HO) 2%, für Heterozygote (HT) 27% und für den Wildtyp (WT) 71%.

	Anzahl	in %
HO	22	2%
HT	259	27%
WT	713	71%

Tabelle 6: Genotypenfrequenz des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.8 Anthropometrische Daten

Das PatientInnenkollektiv der Homozygoten war zwischen 71 und 81 Jahren alt, mit einem Mittelwert vom 80,3 und einer Standardabweichung von 5,0. Die Gruppe der Heterozygoten war zwischen 69 und 90 wobei der Mittelwert 82,5 Jahre (Standardabweichung 5,3) betrug. TrägerInnen des CaSR-A986S Wildtyps waren zwischen 68 und 90 Jahre alt, bei einem Mittelwert von 82,4±5,2 Jahren. Bei der Altersverteilung zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede ($p=0,16$). Aufgrund der inhomogenen Verteilung erfolgte ein cut-off bei allen PatientInnen über 90 Jahren.

	HO	HT	WT
Alter	80,3±5,0 [71-81]	82,5±5,3 [69-90]	82,4±5,2 [68-90]
Größe	156±6,8 [141-167]	155,7±8,1 [138-180]	155,3±8,8 [128-185]
Gewicht	63,9±11,2 [50-96]	64,4±12,4 [38-110]	62,1±12,7 [34-111]
BMI	26,2±3,9 [19-38]	26,5±4,9 [16,5-45,2]	25,8±4,6 [15-46,1]

Tabelle 7: Anthropometrische Daten

Die ProbandInnen waren durchschnittlich zwischen 25,8 und 26,5 kg schwer, und zwischen 62,1 und 64,4 cm groß. Daraus ergibt sich ein leicht erhöhter BMI, jedoch ohne wesentliche Unterschiede innerhalb der Genotypen-Gruppen.

In allen Gruppen waren deutlich mehr weibliche Probandinnen (Mittelwert 86,9%) vorhanden.

	HO	HT	WT	Summe
Anzahl	22	259	713	994
Summe Frauen	20	229	615	864
in %	90,9%	88,4%	85,1%	86,9%
Summe Män- ner	2	30	98	130

Tabelle 8: Geschlechterverteilung der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

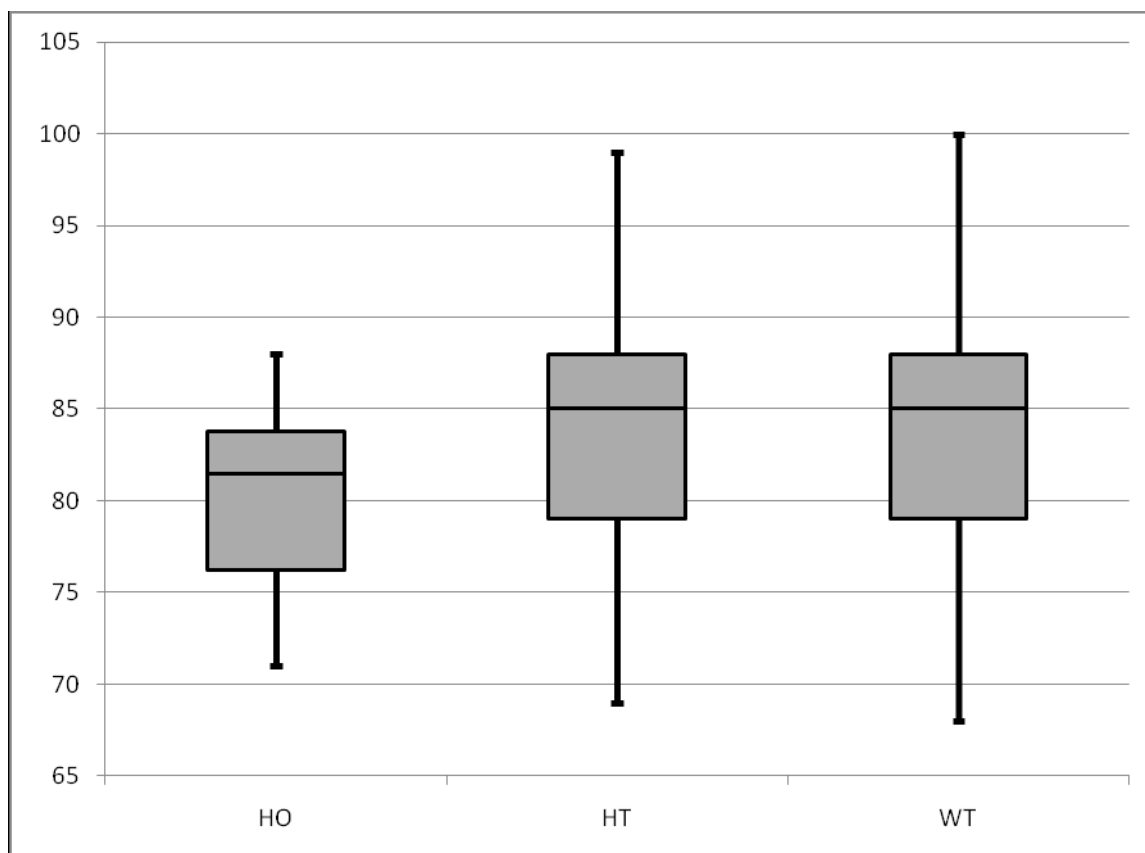


Abbildung 6: Altersverteilung der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

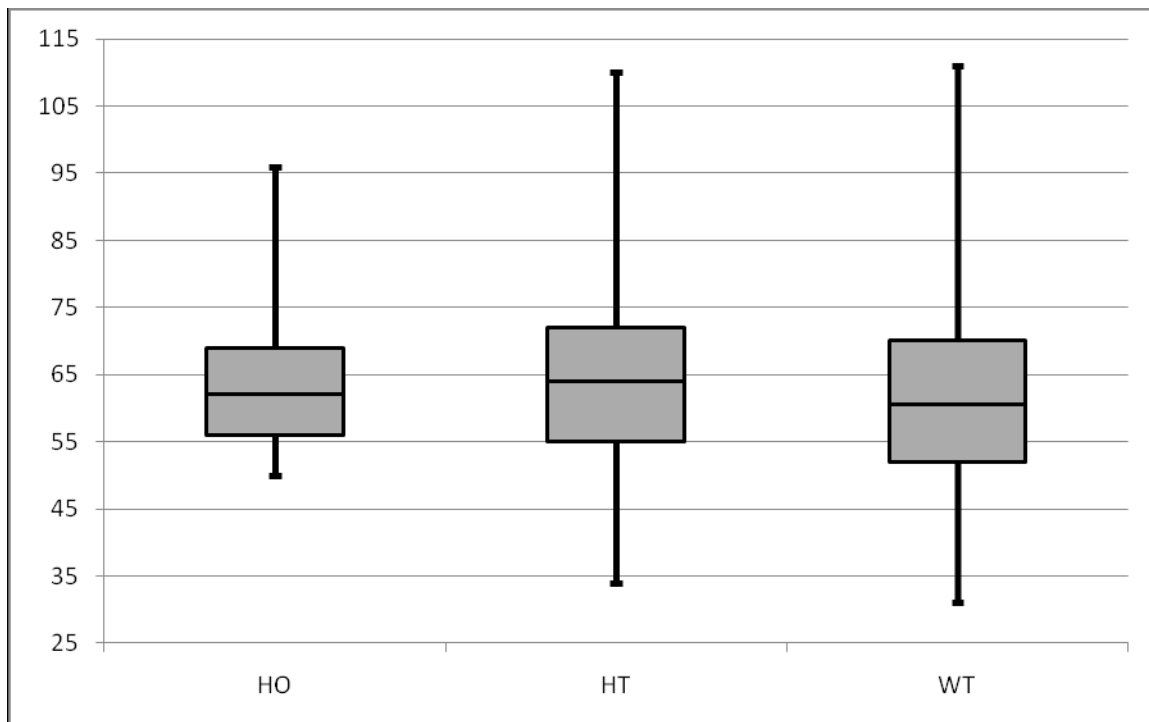


Abbildung 7: Gewichtsverteilung der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.9 Knochenultraschall

Eigenschaften des Knochenultraschalls wurden am Lunarknochen, am Radius und an der Fingerphalanx gemessen und auf die Altersnorm bezogen. Dazu wurde ein T-Score (Vergleich junge gesunde Erwachsene) und ein Z-Score (Vergleich mit altersgleichen Personen) vom Hersteller übernommen. Auffällig waren die niedrigen Werte aller 3 Gruppen. Innerhalb der Gruppen gab es keine statistisch signifikanten Unterschiede:

t-lunar	p=0,24
z-lunar	p=0,35
t-radius	p=0,14
z-radius	p=0,06
t-phalanx	p=0,23
z-phalanx	p=0,20

	HO	HT	WT
t-lunar	-2,4±1,1 [-4,2-0,2]	-2,8±1,5 [-5,8-2,3]	-2,9±1,4 [-5,8-2,4]
z-lunar	0,2±1,2 [-2-2,5]	-0,1±1,5 [-3,3-4,8]	-0,2±1,4 [-3,8-4,8]
t-radius	-1,9±1,7 [-6,2-1,1]	-2,7±1,8 [-7,1-1,5]	-2,7±1,7 [-8,4-2,6]
z-radius	0,1±1,6 [-4,2-2,9]	-0,8±1,6 [-6,2-3,4]	-0,7±1,6 [-6,1-4,8]
t-phalanx	-2,4±1 [-4,2-0,3]	-2,8±1,3 [-5,8-1,1]	-2,8±1,3 [-6,2-2]
z-phalanx	-0,2±0,9 [-2,2-1,4]	-0,6±1,1 [-3,4-2,1]	-0,7±1,1 [-3,7-3,1]

Tabelle 9: Knochenultraschallwerte der Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.10 Frakturen

Bei keiner der untersuchten Frakturen wurden statistisch signifikante Unterschiede innerhalb der 3 Genotypengruppen gefunden. Dokumentiert wurden dabei Hüftfrakturen, Radiusfrakturen und sonstige nicht-Hüftfrakturen. Dies geschah sowohl retrospektiv als auch prospektiv. Lediglich bei den früheren Hüftfrakturen waren Gruppenunterschiede im Trend zu erkennen ($p=0,08$).

Die genauen Daten können den Tabellen 10 – 12 sowie den Abbildungen 8 und 9 entnommen werden.

HO	Summe der Frakturen	% der ProbandInnen mit Fraktur
prospektive Hüftfrakturen	1	4,5%
prospektive Radiusfrakturen	0	0%
prospektive nicht-Hüftfrakturen	0	0%
frühere Hüftfrakturen	5	22,7%
frühere Radiusfrakturen	5	22,7%
frühere nicht-Hüftfrakturen	11	50%

Tabelle 10: Frakturen bei homozygoten TrägerInnen des CaSR-A986S-Polymorphismus

HT	Summe der Frakturen	% der ProbandInnen mit Fraktur
prospektive Hüftfrakturen	14	4,8%
prospektive Radiusfrakturen	7	2,4%
prospektive nicht-Hüftfrakturen	22	7,5%
frühere Hüftfrakturen	32	11%
frühere Radiusfrakturen	41	14%
frühere nicht-Hüftfrakturen	124	42,5%

Tabelle 11: Frakturen bei heterozygoten TrägerInnen des CaSR-A986S-Polymorphismus

WT	Summe der Frakturen	% der ProbandInnen mit Fraktur
prospektive Hüftfrakturen	41	5%
prospektive Radiusfrakturen	19	2,3%
prospektive nicht-Hüftfrakturen	72	8,8%
frühere Hüftfrakturen	129	15,8%
frühere Radiusfrakturen	127	15,5%
frühere nicht-Hüftfrakturen	304	37,2%

Tabelle 12: Frakturen bei Wildtyp-TrägerInnen des CaSR-A986-Polymorphismus

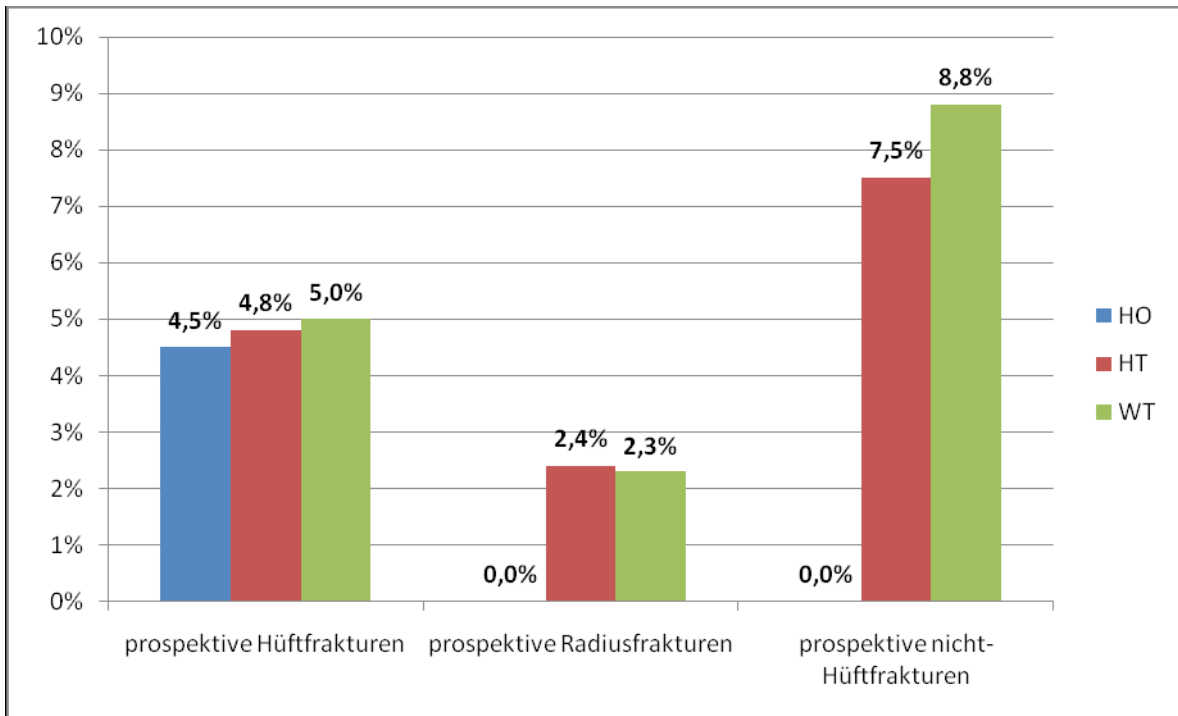


Abbildung 8: prospektive Frakturen bei unterschiedlichen Genotypen des CaSR-A986S-Polymorphismus

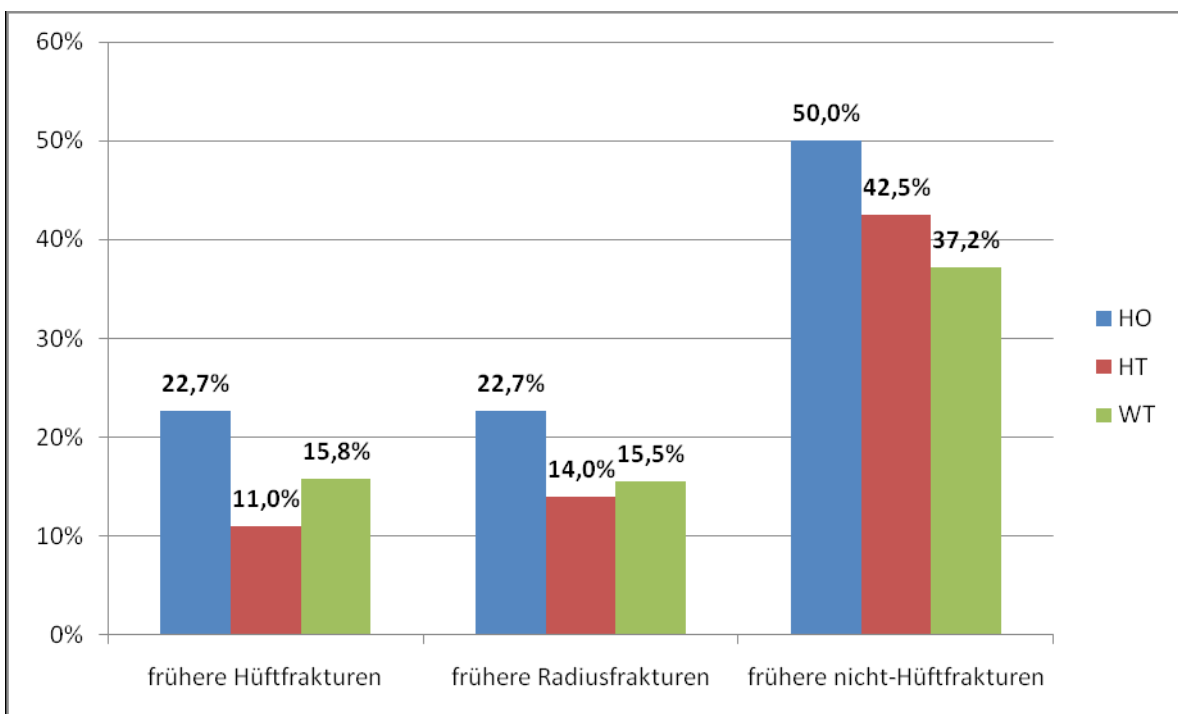


Abbildung 9: frühere Frakturen bei unterschiedlichen Genotypen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.11 Laborwerte

1.11.1 Kreatinin

Bei der Auswertung erfolgte ein oberer cut-off bei einem Wert von 1,8 mg/dl. Die Gruppe der Homozygoten (HO) zeigten hier statistisch signifikant höhere Werte als die beiden anderen Gruppen Heterozygot (HT) und Wildtyp (WT).

HO	HT	WT	p-Wert
1,14±0,2 [0,9-1,6]	1,13±0,2 [0,6-1,8]	1,09±0,2 [0,3-1,8]	0,03

Tabelle 13: Kreatinin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

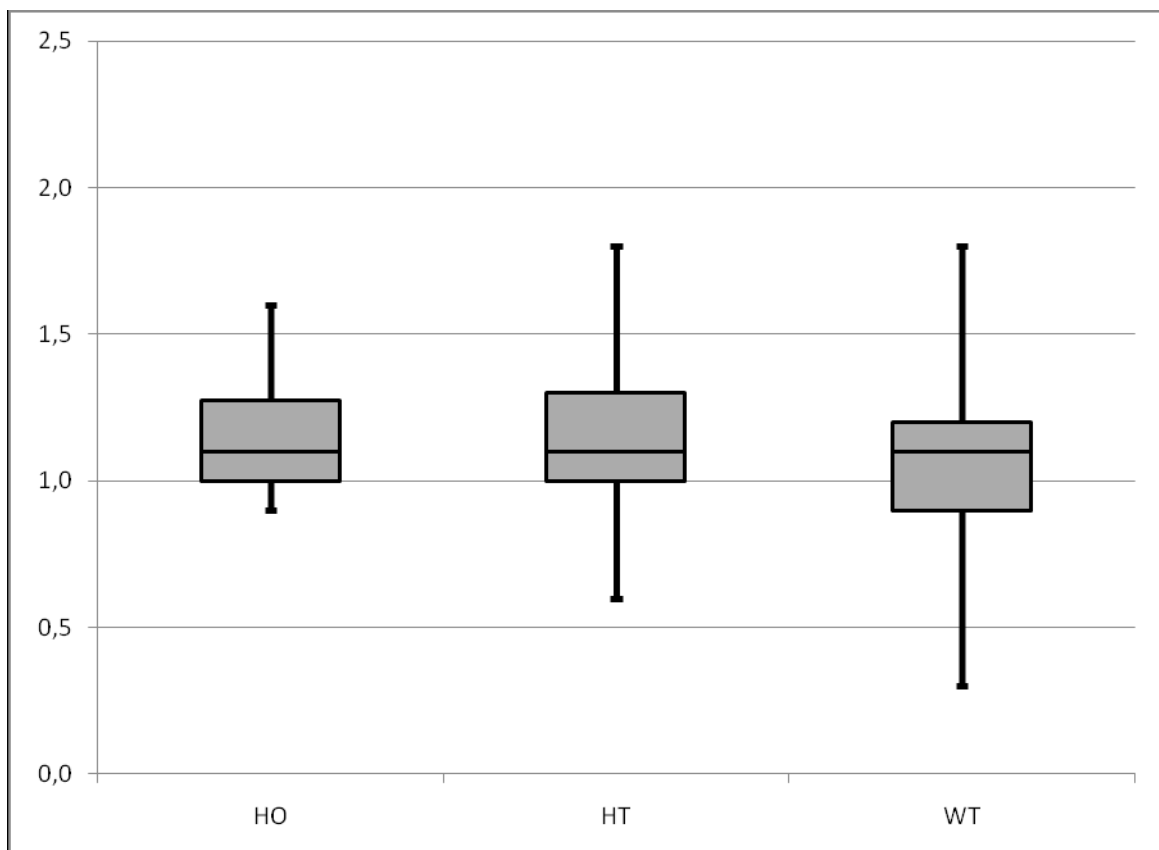


Abbildung 10: Kreatinin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.11.2 Quotient BMI/Kreatinin

Da die Kreatinin Werte sehr stark vom BMI abhängig sind, erfolgte eine Berechnung des BMI/Kreatinin Quotienten um etwaige Verschiebungen in diesem Bereich besser aufzeigen zu können.

Es gab hier allerdings keinen signifikanten Unterschied, wie der Tabelle 14 zu entnehmen ist.

HO	HT	WT	p-Wert
23,2±4,7 [2,14 31,6]	23,9±6,1 [9-49]	24±6,4 [11,8-88,4]	0,76

Tabelle 14: Quotient BMI/Kreatinin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.11.3 Albumin

Das Serum-Albumin lag in allen 3 Gruppen im Normbereich (Norm 3,4-4,8 g/dl). Es fanden sich keine wesentlichen Unterschiede in den Gruppen bei einem $p=0,47$.

HO	HT	WT	p-Wert
4±0,28 [3,2-4,5]	3,96±0,24 [3,1-4,7]	3,95±0,28 [2,8-4,7]	0,47

Tabelle 15: Albumin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

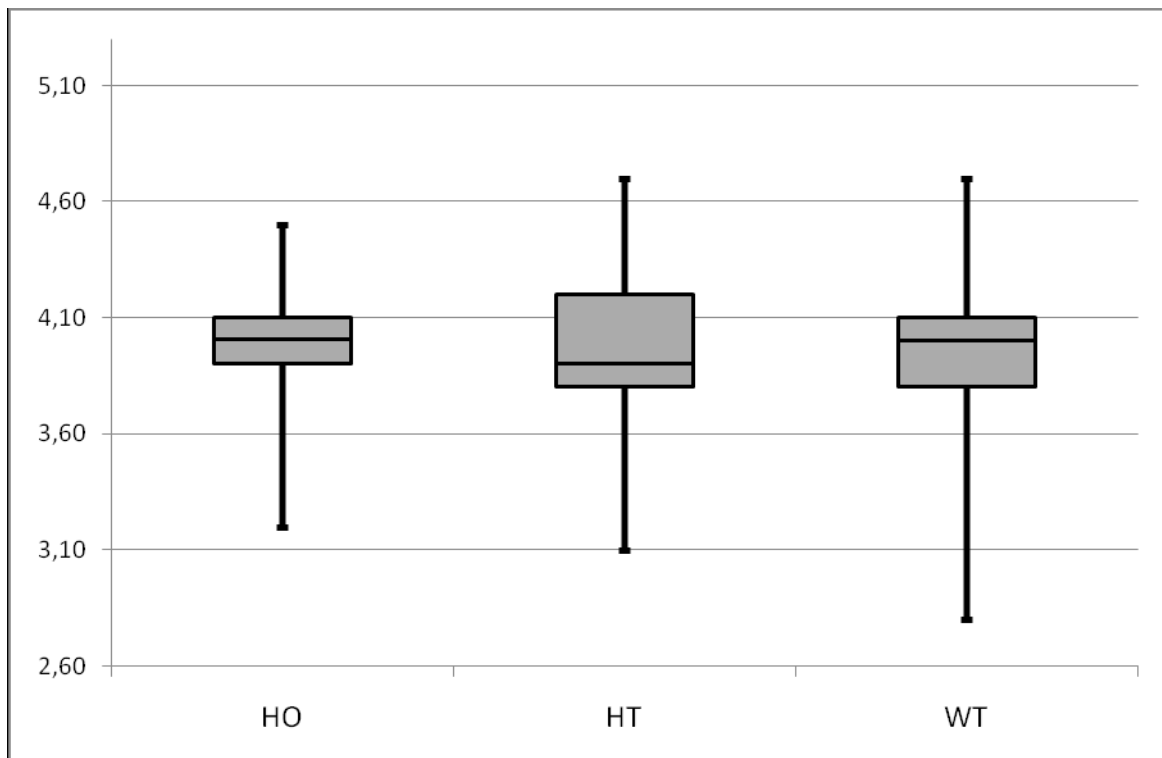


Abbildung 11: Albumin nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.11.4 Calcium

Sowohl beim Serum-Calcium als auch beim korrigierten Calcium zeigten sich hoch signifikante Unterschiede. In der Homozygoten Gruppe lag der Mittelwert des Calciums bei $2,40 \pm 0,12$ und damit wesentlich höher als in der Heterozygoten ($2,36 \pm 0,11$) und Wildtypgruppe ($2,34 \pm 0,12$). Alle Mittelwerte befanden sich im Normbereich ($2,2$ - $2,65$ mmol/l).

HO	HT	WT	p-Wert
$2,40 \pm 0,12$ [2,14-2,57]	$2,36 \pm 0,11$ [1,93-2,71]	$2,34 \pm 0,12$ [1,87-2,87]	<0,01

Tabelle 16: Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

HO	HT	WT	p-Wert
$2,40 \pm 0,07$ [2,24-2,54]	$2,36 \pm 0,10$ [2,01-2,68]	$2,35 \pm 0,11$ [1,87-2,69]	<0,01

Tabelle 17: korrigiertes Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

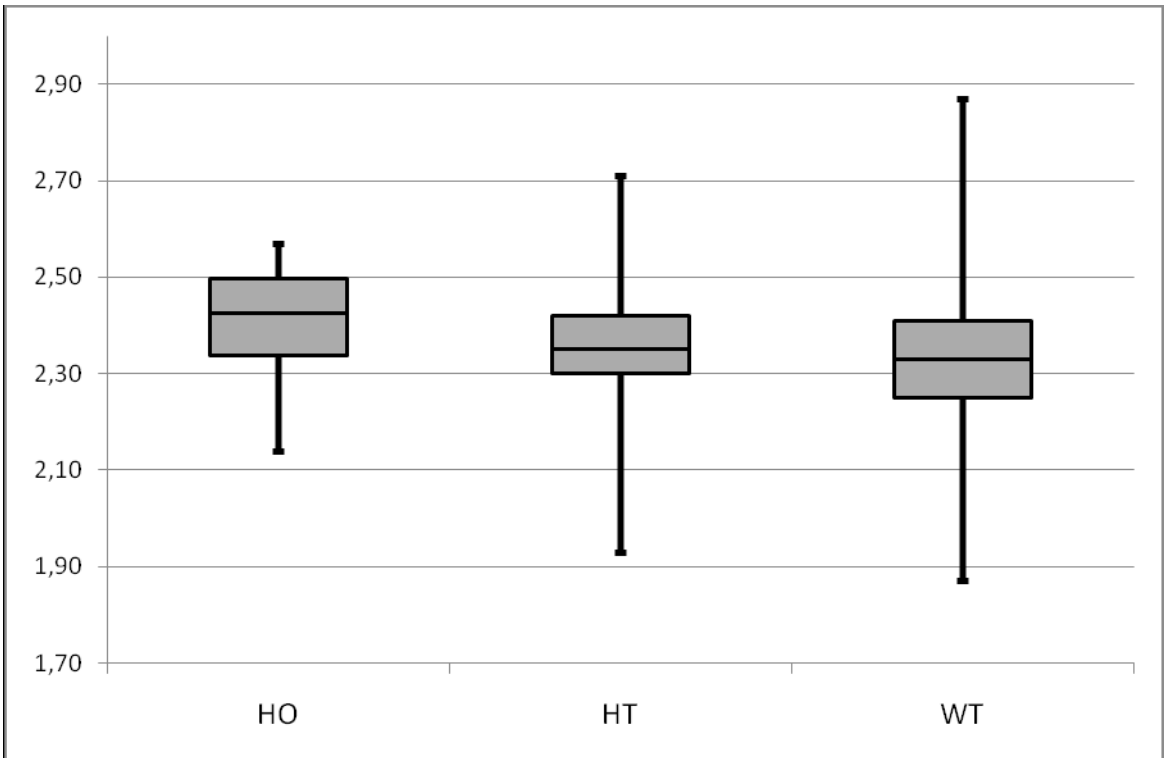


Abbildung 12: Auswertung Serum-Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

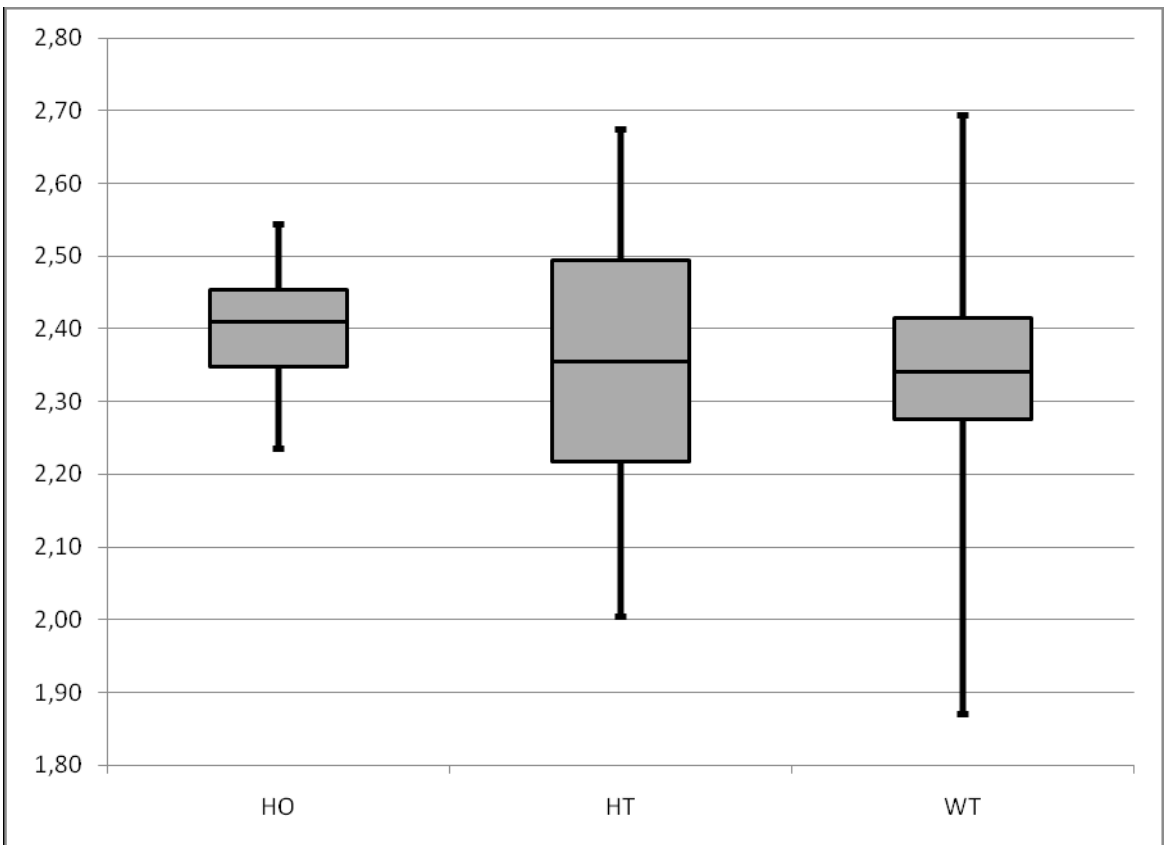


Abbildung 13: Auswertung korrigiertes Calcium nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.11.5 Leberwerte

Ausgewertet wurden die Standardleberwerte GOT (AST), GPT(ALT) und GGT, bei welchen sich keine statistischen Unterschiede fanden.

	HO	HT	WT	p-Wert
GOT	10,5±4,3[6-24]	9,9±3,6[5-31]	10±4,1 [3-48]	0,84
GPT	10,6±6 [5-30]	10±5,5 [3-47]	10±5,3 [3-57]	0,87
GGT	17,8±9,5 [5-41]	18,1±15,8 [1-94]	18,6±18,3 [3-144]	0,91

Tabelle 18: Leberwerte (GOT, GPT, GGT) nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

1.11.6 Knochenstoffwechselfparameter

Besonders auffällig bei den Knochenstoffwechselfparametern waren die extrem niedrigen Vitamin D3 Werte bei allen Gruppen. Die Mittelwerte lagen dabei weit unter dem Normwert von 30-60 ng/dl. Ebenfalls außerhalb des Normbereichs (15-65 ng/dl) waren die PTH Werte mit einem Mittelwert von 75-76. Osteocalcin lag geringfügig über dem Normalwert von 1-35 ng/ml. Bei den β -Crosslaps (CTX) lagen alle Werte im Normbereich (Männer $0,394 \pm 0,230$ ng/ml; Frauen $0,556 \pm 0,226$ ng/ml).

	HO	HT	WT	p-Wert
Vitamin D3	9,8±4,2 [2,8-24]	10,1±8,2 [2,8-76,3]	9±6,2 [0,9-54,1]	0,06
PTH	75±50,1 [4-211]	75,6±47,8 [11-289]	76±52,2 [3-344]	0,99
Osteocalcin	37,8±19,39 [13-86]	37,5±21,29 [7-170]	36,8±22,13 [3-175]	0,89
CTX	0,25±0,17 [0,03-0,75]	0,38±0,3 [0-3]	0,38±0,27 [0-3,1]	0,11

Tabelle 19: Knochenstoffwechselfparameter nach Genotypengruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

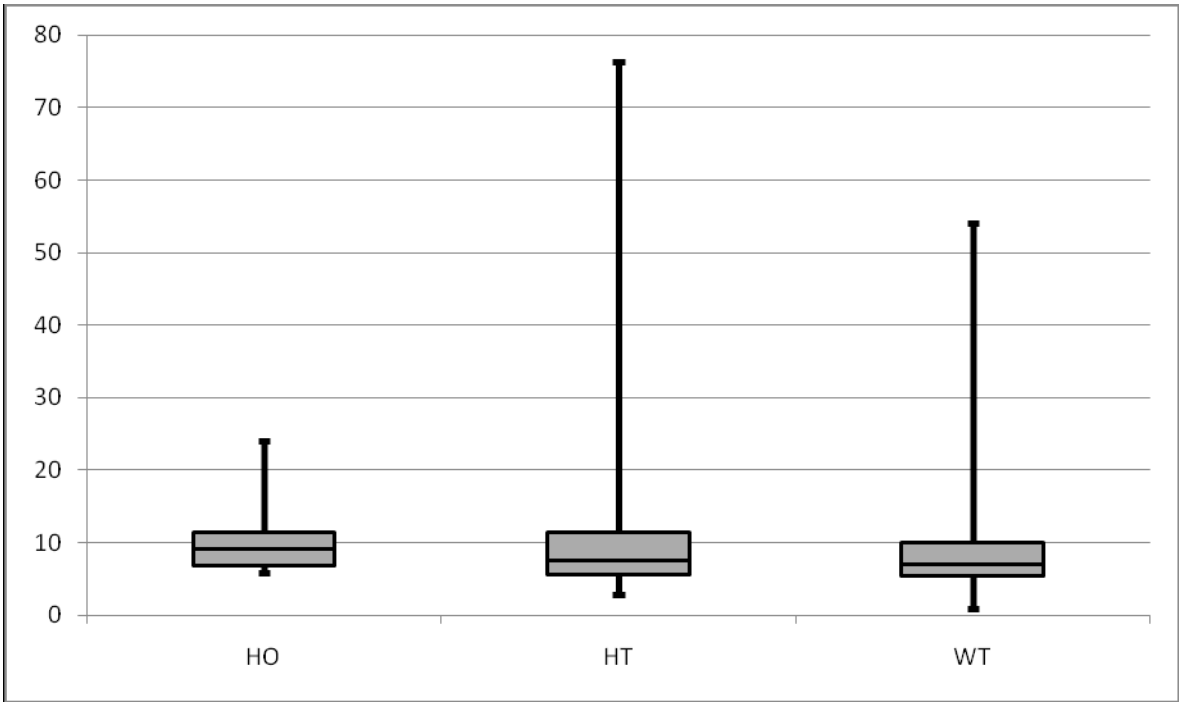


Abbildung 14: Vitamin D3 nach Genotypgruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

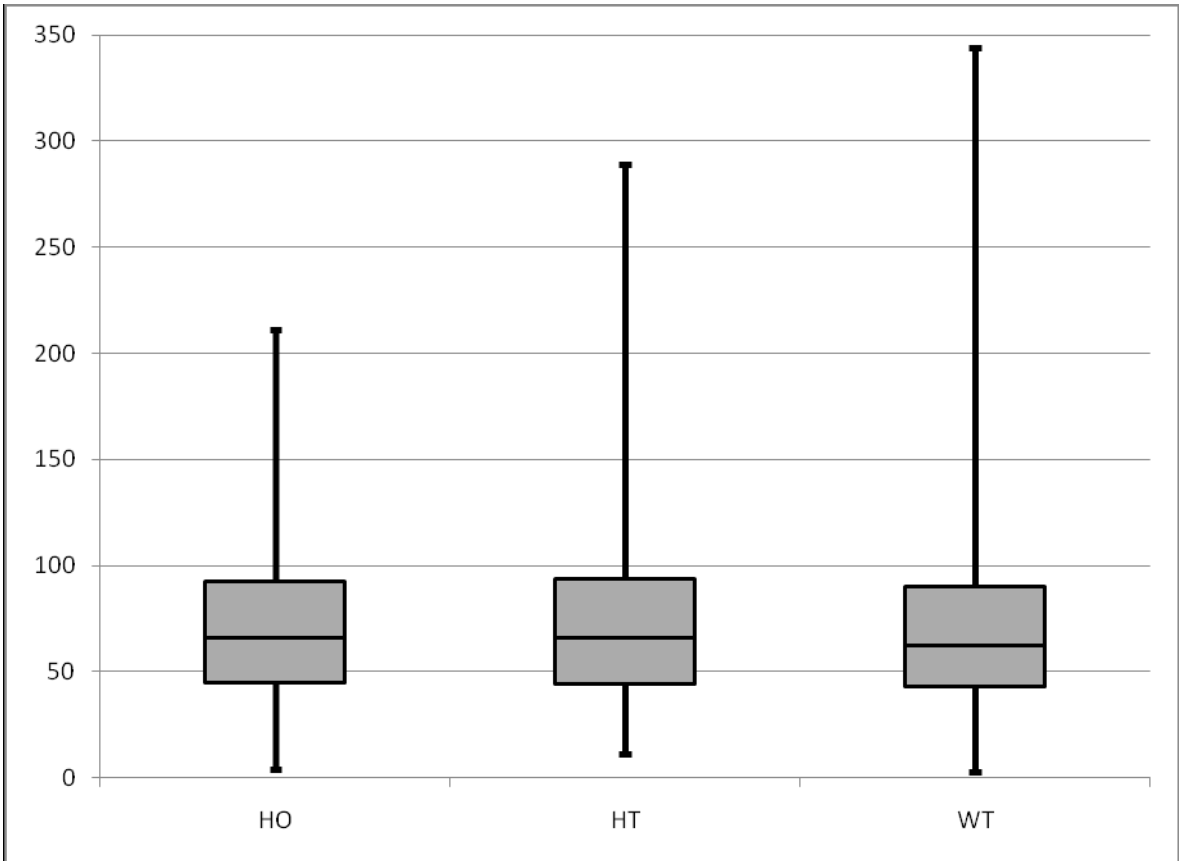


Abbildung 15: PTH nach Genotypgruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

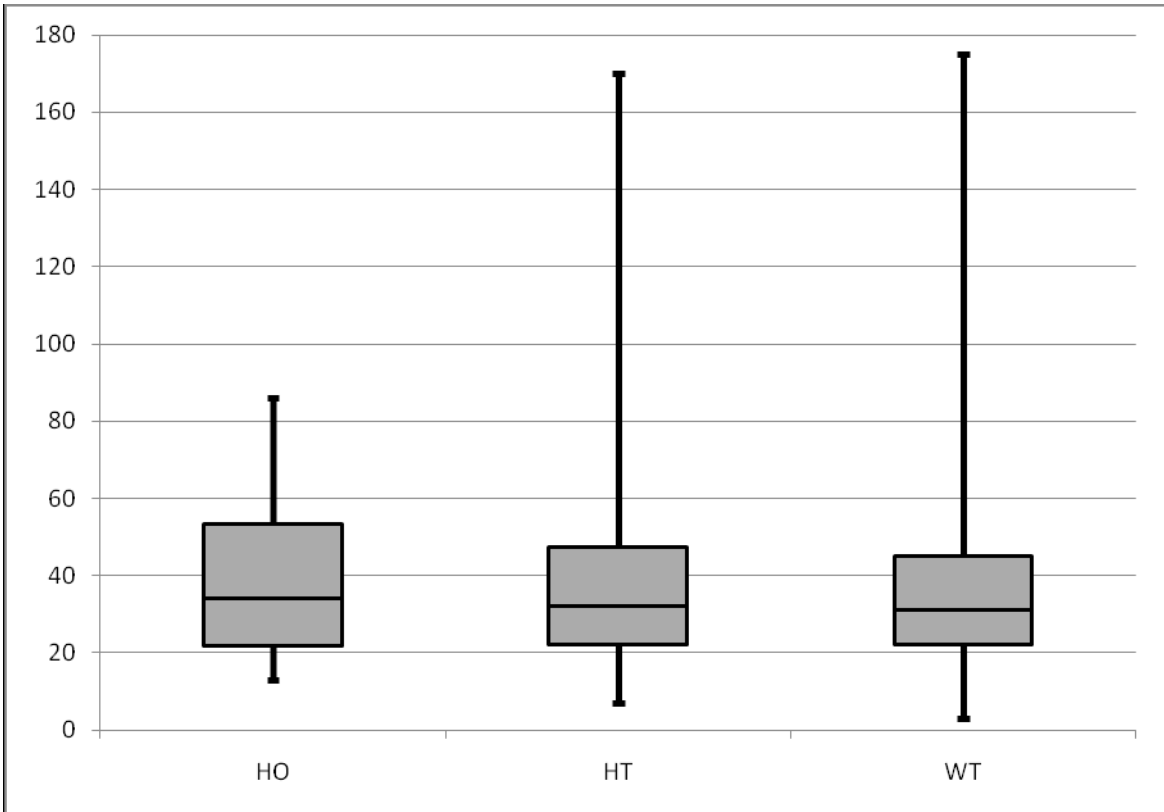


Abbildung 16: Osteocalcin nach Genotypgruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

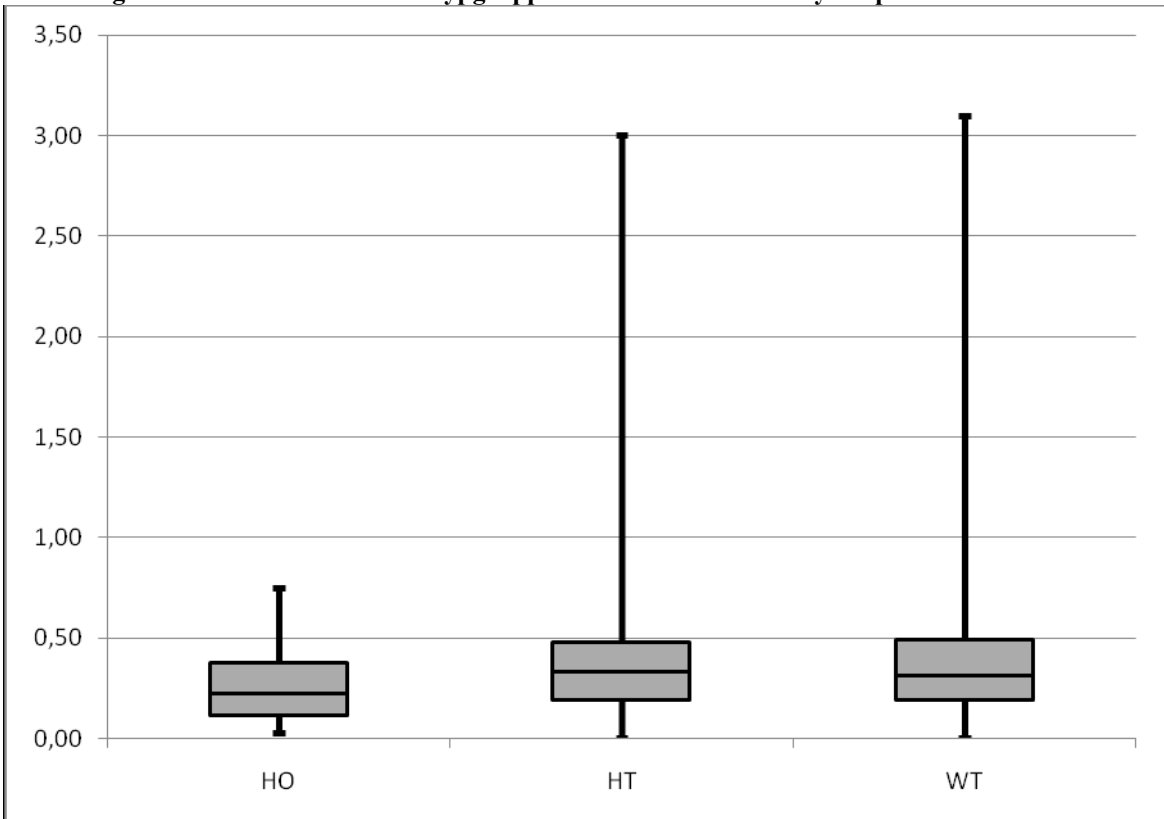


Abbildung 17: Serum-Crosslaps nach Genotypgruppen des CaSR-A986S-Polymorphismus

Diskussion

1.12 Häufigkeit

Es zeigt sich, dass der homozygote Genotyp des CaSR-Polymorphismus A986S im Codon 986 mit 2% relativ selten ist, wohingegen Heterozygote mit 26% sehr oft in diesem Kollektiv zu finden sind.

Bekannt ist, dass Knochenerkrankungen wie Osteoporose multifaktoriell bedingt sind. Genpolymorphismen spielen, neben dem Life-style eine entscheidende Rolle in der Entstehung und im weiteren Verlauf der Erkrankung. Auch wenn einzelne Mutationen für sich alleine genommen nur geringe Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben, ist die Kombination aus mehreren genetischen Faktoren mit einer höheren Morbidität verbunden.

1.13 Anthropometrische Daten

Da die Daten von Freiwilligen aus Pflegeheimen stammten, waren die Altersdurchschnittswerte relativ hoch. Um Verzerrungseffekte zu vermeiden, wurde eine Limitierung bei 90 Jahren durchgeführt. Ansonsten wäre die Altersverteilung zu inhomogen geworden.

Der BMI der ProbandInnen war im Durchschnitt in allen 3 Gruppen leicht erhöht. Eine direkte Ursache hierfür konnte nicht nachgewiesen werden. Innerhalb der Genotypen gab es allerdings keine signifikanten Unterschiede.

Die Geschlechterverteilung war eindeutig auf Seiten des weiblichen Geschlechts ausgelegt, wobei diese bei allen Untergruppen mit über 86% dominierten. Eine Aufteilung und konsekutive Auswertung der geschlechterspezifischen Unterschiede wurde nicht durchgeführt, da das Kollektiv für eine zuverlässige Aussage zu klein war. Hier wären weitere Untersuchungen mit größeren ProbandInnengruppen notwendig.

1.14 Knochenultrashall, Frakturen

Knocheneigenschaften wurden in dieser Studie mithilfe des Knochenultrashalls an 3 verschiedenen Knochen erhoben. Das Standardverfahren eine Osteodensitometrie mittels DXA konnte nicht durchgeführt werden, da alle Untersuchungen ambulant vor Ort in den verschiedenen Pflegeheimen stattfanden. Die t-Werte, entsprechend jungen gesunden Erwachsenen, waren bei allen Gruppen sehr niedrig, was durch das höhere Lebensalter der Heimbewohner, die geringere Mobilität und den Knochenstoffwechsel beeinflussende Medikamente zu erklären ist, denn die z-Werte, bezogen auf Altersdurchschnittswerte, waren relativ im Normbereich. Auffällig war, dass die homozygoten Allelträger im Durchschnitt höhere t- und z-Werte aufwiesen, diese waren aber durch die kleine Gruppe nicht statistisch signifikant.

Im Verlauf wurden alle prospektiven Frakturen im Bereich der Hüfte, des Radius und sonstige (nicht-Hüftfrakturen) aufgezeichnet. Aufgrund des kleineren Untersuchungskollektivs bei homozygoten Allelträgern lässt sich hier keine klare Aussage treffen. Das Gleiche gilt für alle dokumentierten retrospektiven Frakturen. Signifikanz war hier keine geben. Um eine klare Aussage treffen zu können, wären größere Gruppen erforderlich.

1.15 Laborwerte

Vor allem bei den Serumcalcium-Werten zeigte sich bei homozygoten Allelträgern hoch signifikant höhere Werte als bei Heterozygoten und Wildtyp-Trägern. Auch beim korrigierten Calcium fanden sich ähnlich signifikante Ergebnisse.

Ebenfalls große Unterschiede gab es bei den Kreatinin-Werten, diese waren in der Homozygoten-Gruppe höhere als bei den beiden anderen Gruppen. Ursache könnten hier unter anderem die ebenfalls erhöhten Calcium Werte sein. Diese stellen einen Risikofaktor für eine progrediente Niereninsuffizienz dar.

Die ermittelten Albumin und Leberwerte (GOT, GPT, GGT) lagen ohne statistische Unterschiede der Polymorphismusgruppen im Normbereich. Der CaSR-Polymorphismus scheint also keinen wesentlichen Einfluss auf die Leberfunktion zu haben.

Bei allen 3 Genotypen waren die Vitamin D3-Werte weit unter dem Normbereich. Andere Studien belegen bereits, dass vor allem bei älteren PatientInnen ein massiver Mangel an Vitamin D3 vorliegt. Vor allem Bewohner von Pflegeheimen haben stark erniedrigte Werte, was zu einem erhöhten Risiko für Frakturen führt. Da eine Substitution nicht nur kostengünstig, sondern auch relativ einfach durchzuführen ist, wäre hier eine generelle Substitution notwendig (64).

Außerdem hat sich gezeigt, dass die PTH-Werte bei allen Gruppen mit Mittelwerten zwischen 75 – 76 ng/l über dem Normbereich liegen. Dies entspricht einem sekundären Hyperparathyreoidismus durch den diskutierten Vitamin D3-Mangel.

Bei den übrigen Knochenstoffwechselfparametern (Osteocalcin, CTX) fand sich kein signifikanter Trend.

1.16 Limitation

Größte Limitation dieser Arbeit ist die geringe Zahl an ProbandInnen in der Gruppe der Homozygoten Allel-TrägerInnen. Um eine genauere Aussage zu den Auswirkungen des Polymorphismus treffen zu können, wäre eine große Multicenter Studie notwendig.

Des Weiteren wurde bei der Auswertung auf den Einfluss von Medikamenteneinnahme derzeit keine Rücksicht genommen. Hier könnte es zu Verzerrungen aufgrund von eingeleiteten Osteoporosetherapien bzw. andere, den Knochenstoffwechsel beeinflussenden Medikamenten (39) (44) (45) gekommen sein. Da die PatientInnen diesbezüglich kaum Therapeutika erhalten haben, wurde dieser Aspekt in der vorliegenden Analyse bewusst vernachlässigt.

Für eine genauere Untersuchung müssten diesbezügliche Parameter für die Auswertungen festgelegt werden. Entscheidend sind hier vor allem die

Grunderkrankungen der PatientInnen bzw. wie weit diese bereits fortgeschritten sind.

Um eine Knochendichte im engeren Sinn auswerten zu können, wären Daten einer Osteodensitometrie mittels Dual-X-Ray-Absorptiometrie (DXA) notwendig. Diese wäre zwar aufwendiger und teurer als der Knochenultraschall, stellt aber den Goldstandard in der Diagnostik von Knochenerkrankungen wie Osteoporose dar (4). Eine mehrmalige Messung von über tausend teils gehbehinderten AltersheimbewohnerInnen ist aber weder ethisch vertretbar noch praktisch durchführbar und wurde im Studiendesign bewusst nicht eingeplant.

1.17 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse zeigen, dass der CaSR-Polymorphismus, unabhängig von anderen Regulationsmechanismen (Vitamin D3, PTH), wesentlichen Einfluss auf die Calcium-Homöostase hat. Bei homozygoten Genotyp-TrägerInnen waren signifikant höhere Calcium Werte innerhalb des Normbereichs nachweisbar, was die besondere Bedeutung des Calcium-Sensing-Rezeptors für die Stabilisierung des Calciumspiegels im Serum unterstreicht. Weitere Auswertungen und Forschungen sollen diesen Effekt genauer beschreiben.

Ein Zusammenhang mit dem Auftreten von Frakturen oder Knochenultraschallunterschieden konnten für diesen A986S-CaSR-Polymorphismus nicht nachgewiesen werden.

Damit ergibt sich das Bild eines multigenetisch und vermutlich durch zahlreiche Polymorphismen beeinflussten Knochenstoffwechsels. In Zukunft können wichtige Polymorphismen gemeinsam ein Profil für Knochenerkrankungen ergeben, das auch praktisch nutzbar sein wird.

Literaturverzeichnis

1. **Bucher O, Wartenberg H.** Cytologie, Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen. *Verlag Hans Huber, Bern* 1997.
2. **Fenhänel J, Pera F, Anderhuber F, Nitsch R.** Waldeyer Anatomie des Menschen. *Walter de Gruyter.* Berlin, New York 2003.
3. **Boyce B, Xing L.** Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys.* 2008; 48;473(2):139-46.
4. **R, Bartl.** Osteoporose Prävention -Diagnostik - Therapie. *Georg Thieme Verlag, Stuttgart* 2008.
5. <http://www.virginiacobiafarms.biz/car.html>. (Stand:21.07.2009). [Online]
6. **Hendy GN, D'Souza-Li L, Yang B, Canaff L, Cole DEC.** Mutations of calcium-sensing receptore (CaSR) in familial Hypocalciuric hypercalcemia, neonatal severe hyperparathyroidism, and autosomal dominant hypocalcemia. *Hum. Mutat.* 2000; 16:281-296.
7. **Pollak MR, Brown EM, Chou YHW, Herbert SC, Marx SJ, Steinmann B, Levi T, Seidman CE, Seidman JG.** Mutations in the human Ca(2+)-sensing receptor gene causes familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe hyperparathyroidism. *Cell* 75. 1297-1303, 1993.
8. **Steinmann B, Gnehm HE, Rao VH, Kind HP, Prader A.** Neonatal severe primary hyperparathyroidism and alkaptonuria in a boy born related parents with familial hypocalciuric hypercalcemia. *Hel. Paediat. Acta* 39: 171-186, 1984.
9. **Stock JL, Brown RS, Baron J, Coderre JA, Mancilla E, De Luca F, Ray K, Mericq MV.** Autosomal dominant hypoparathyroidism associated with short stature and premature osteoarthritis. *J Clin. Endocr. Metab.*
10. **Bushinsky DA, Monk RD.** Calcium. *Lancet.* [Online] 1998;352:306-311.
11. **Horn F, Lindenmeier G, Moc I, Grillhösl C, Berghold S, Schneider N, Münster B.** *Biochemie des Menschen.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart 2002.
12. **Suki WN, Rouse D.** Renal transport of calcium, magnesium and phosphate. *The kidney.* [Online] Philadelphia 1996; 472-515.
13. **Bourdeau JE, Burg MB.** Voltage dependence of calcium transport in the thick ascending limb of Henle's loop. *Am J Physio.* 1979;236:F357.
14. http://www.sprechzimmer.ch/tellmed/Tools/Diagnostische_Scores_Berechnungen/Korrigiertes_Serum_Calcium.php. [Online] (Stand: 09.08.2009).

15. **Löffler G, Petrides P.** Biochemie & Pathobiochemie. *Springer-Verlag, Berlin 2003.*
16. http://www.nature.com/nrc/journal/v7/n9/fig_tab/nrc2196_F1.html. (Stand 27.05.2009). [Online]
17. **Melton LJ, Crischilles EA, Cooper C, Lane AV, Biggs BL.** Perspective. How many woman have osteoporosis? *J Bone Miner Res 1992; 7:1000-10.*
18. http://www.shef.ac.uk/tool_DE.jsp?locationValue=16. (Stand 26.05.2009). [Online]
19. <http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/risktest/risk-test-german.pdf>. (Stand 26.05.2009). [Online]
20. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/gesundheit/gesundheitszustand/chronische_krankheiten/index.html. (Stand: 05.04.2009). [Online]
21. <http://www.osteoporose.co.at/haeufigkeit.html>. (Stand 26.05.2009). [Online]
22. **Qin YJ, Zhang ZL, Huan QR, HE JW, Hu YQ, Li M, Liu YJ.** Do premenopausal daughters of woman with postmeopausal osteoporosis have lower peak bone mass? *Zhonghua Yi Xue Za Zhi 2006;86(6):366-70.*
23. **Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al.** A family history of fracture and fracture risk: a meta analysis. *Bone 2004; 35:109.*
24. **S, Cummings.** Treatable and untreatable risk factors for hip fracture. *Bone 1996; 18; 165S-167S.*
25. **Melton LJ, Atkinson EJ, O'Conner MK, O'Fallon WM, Riggs BL.** Bone density and fracture risk in men. *JBMR, 1998; 13:No 12:1915.*
26. **Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA.** Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet, 1999; 353: 878-82.*
27. **Schuit SCE, van der Klift M, Weel AEAM, de Laet CEDH, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JPTM, Pols HAP.** Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and woman: The Rotterdam study. *Bone 2004; 34(1): 195-202.*
28. **Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A.** Smoking and fracture risk: a metaanalysis. *Osteoporos Int 2005; 16(2):155-62.*
29. **Kanis Ja, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A.** Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int 2005; 16(7):737-42.*
Epub 2004 Sep 29.

30. **Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B.** Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older woman. *Study of Osteoporotic Fractures Research Group*. 1998 Sep 10;339(11):733-8, N Engl J Med.
31. **Byers RJ, Hoyland JA, Braidman IP.** Osteoporosis in men: a cellular endocrine perspective of an increasingly common clinical problem. *J Endocrinol*. Review, 2001 Mar; 168(3):353-62.
32. **Ohwada R, Hotta M, Sato K, Shibasaki T, Takano K.** The relationship between serum levels of estradiol and osteoprotegerin in patients with anorexia nervosa. *Endocr J*. Epub 2007 Nov 12, 2007;54(6):953-9.
33. **Gunnes M, Lehmann E, Mellstrom D, Johnell O.** The relationship between anthropometric measurements and fractures in women. *Bone*. 1996; 19(4): 407-13.
34. **Joakimsen RM, Fonnebo V, Magnus JH, Tollan A, Sogaard AJ.** The Thromso study: body height, body mass index and fractures. *Osteoporos Int*. 1998;8(5):436-42.
35. **Klibanski A, Biller BM, Schoenfeld DA, Herzog DB, Saxe VC.** The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995 Mar;80(3):898-904.
36. **Naessén S, Carlström K, Glant R, Jacobsson H, Hirschberg AL.** Bone mineral density in bulimic women - influence of endocrine factors and previous anorexia. *Eur J Endocrinol*. 2006 Aug;155(2):245-51.
37. **Schlienger RG, Kraenzlin ME, Jick SS, Meier CR.** Use of beta-blockers and risk of fractures. *JAMA* 2004; 292(11):1326-32.
38. **Rejnmarl L, Vestergaard P, Kassem M, Christoffersen BR, Kolthoff N, Brixen K, Mosekilde L.** Fracture risk in perimenopausal women treated with beta-blockers. *Calcif Tissue Int*. Epub 2004 Aug 12, 2004; 75(5):365-72.
39. **Bardin T, Lequesnem M.** The osteoporosis heparinotherapy and systemic mastocytosis. *Clin Rheumatol*. 1989; 8:119-23.
40. **Souverein PC, Webb DJ, Petri H, Weil J, Van Staa TP, Egberts T.** Incidence of fractures among epilepsy patients: a population-based retrospective cohort study in the general practice research database. *Epilepsia*. 2005; 46(2):304-10.
41. **Bauer DC, Ettinger B, Nevitt MC, Stone KL.** Risk of fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. *Ann intern Med*. 2001; 134:561-8.
42. **Obermayer-Pietsch BM, Gugatschka M, Reitter S, Plank W, Strele A, Walter D, Bonelli C, Goessler W, Dobnig H, Högenauer C, Renner W, Fahrleitner-Pammer A.**

Adult-type hypolactasia and calcium availability; decreased calcium intake or impaired calcium absorption? Osteoporos Int 2007; 18: 445-51.

43. **Stewart KJ, Deregis JR, Turner KL, Bacher AC, Sung J, Hees PS, Taypack M, Quyang P.** Fitness, fatness and activity as predictors of bone mineral density in older persons. *J Intern Med.* 2002; 252:381-8.

44. **Gaugris S, Heaney RP, Boonen S, Kurth H, Bentkover JF, Sen SS.** Vitamin D inadequacy among post-menopausal women: a systemic review. *QJM.* Epub 2005 Jun 29, 2005; 98(9): 667-76.

45. **Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB.** Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies. *Osteoporos Int.* Epub 2005 Jun 29, 2005; 16(10): 1291-8.

46. **Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N, Robinsin V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P, Guyatt G.** Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrin Rev.* 2002; 23: 508-16.

47. **Delmas PD, Ensrud KE, Adachi JD, Harper KD, Sarkar S, Gennari C, Reginster JY, Pols HA, Recker RR, Harris ST, Wu W, Genant HK, Black DM, Eastell R.** Efficacy of raloxifene on vertebral fracture risk reduction in postmenopausal women with osteoporosis: four-year results from a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(8): 3609-17.

48. **V, Beral und Collaborators, Million Woman Study.** Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Woman Study. *Lancet.* 2003; 362: 419-27.

49. **Grady D, Herrington D, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, Hlatky M, Hsia J, Hulley S, Herd A, Khan S, Newby LK, Waters D, Vittinghoff E, Wenger N und Group, HERS Research.** Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA.* 2002; 388:49-57.

50. **Bath PMW, Gray LJ.** Association between hormone replacement therapy and subsequent stroke: a meta-analysis. *BMJ.* Epub Dec. 2004, doi:10.1136/bmj.38331.665347.8F.

51. **Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB und Investigators, Womens Health Initiative.** Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Womens Health Initiative randomized trial. *JAMA.* 2003; 290: 1729-38.

52. **Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ.** The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1207-15.
53. **J, Compston.** Prevention of vertebral fractures of strontium ranelat in postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2005; 16 Suppl 1: S4-6.
54. **Uitterlinden A, Ralston AH, Brandi ML, Carey AH, Grinberg D, Langdahl BL, Lips P, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Reeve J, Reid DM, Amedei A, Bassiti A, Bustamante M, Hustad LB, Diez-Perez A, Dobnig H, Dunning AM, Enjuanes A, Fahrleitner-Pammer A, Fang Y, Karczmarewicz E, Kruk M, van Leeuwen J, Mavilia C, van Meurs J, Mangion J, McGuigan F, Pols H, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor NM, Scollen S, Sherlock RE, Ioannidis JPA.** *The association between common vitamin D receptor gene variations and osteoporosis: a participant-level meta-analysis.* 2006; 145: 255-264, *Ann Intern Med.*
55. **Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD.** Vitamin D Receptor Gene Polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 4829-4835.
56. **Gennari L, Merlotti D, De Paola V, Calabrò A, Becherini L, Martini G, Nuti R.** Estrogen receptor gene polymorphisms and the genetics of osteoporosis: A HUGE Review. *Am J Epidemiol.* 2005; 161: 307-320.
57. **Ralston S, Uitterlinden A, Brandi M, Balcells S, Langdahl B, Lips P, Lorenc R, Obermayer-Pietsch B, Scollen S, Bustamante M, Husted L, Carey A, Diez-Perez A, Dunning A, Falchetti A, Karczmarewicz E, Kruk M, van Leeuwen J, van Meurs J, Mangion J, McGuigan F, Mellibovsky L, del Monte F, Pols H, Reeve J, Reid D, Renner W, Rivadeneira F, van Schoor N, Sherlock R, Ioannidis J.** *Large-scale evidence for the effect of the COL1A1 Sp1 Polymorphism on osteoporosis outcomes: The GENOMOS Study.* 3(4): e90, *PLoS Med.*
58. **Arko B, Prezelj J, Kocijancic A, Komlec R, Marca J.** Association of the osteoprotegerin gene polymorphisms with bone mineral density in postmenopausal women. *Maturnitas 51.* 2005; 270-279.
59. **Styrkarsdottir U, Halldorsson B, Gretardottir S, Gudbjartsson D, Walters G, Ingvarsson T, Jonsdottir T, Saemundsdottir J, Center J, Nguyen T, Bagger Y, Gulcher J, Eisman J, Christiansen C, Sigurdsson G, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefans-**

- son K.** Multiple genetic loci for bone mineral density and fractures. *N Engl J Med.* 2008; 358:2355-65.
60. **Moffett S, Zmuda J, Cauley J, Stone K, Nevitt M, Ensrud K, Hillier T, Hochberg M, Joslyn G, Morin P, Cummings S.** Association of the G-174C variant in the interleukin-6 promoter region with bone loss and fracture risk in older women. *J Bone Miner Res.* 2004; 19:1612-1618.
61. **Bustamante M, Nogue's X, Mellibovsky L, Agueda L, Jurado S, Ca'ceres E, Blanch J, Carreras R, Díez-Pérez A, Grindberg D, Balcells S.** Polymorphisms in the interleukin-6 receptor gene are associated with bone mineral density and body mass index in spanish postmenopausal women. *European Journal of Endocrinology.* 2007; 157:677-684.
62. **Shiraki M, Urano T, Kuroda T, Saito M, Tanaka S, Miyao-Koshizuka M, Inoue S.** The synergistic effect of bone mineral density and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism (C677T) on fractures. *J Bone Miner Metab.* 2008; 26:595-602.
63. **Valero C, Alonso M, Mzarrabeitia M, Viadero C, Hernández J, Riancho J.** MTHFR C677T polymorphism and osteoporotic fractures. *Horm Metab Res.* 2007; 39: 543-547.
64. **Holick MF, Chen TC.** *Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences.* *Am J Clin Nutr.* 2008; 87; 1080-1086.

Lebenslauf

Philipp STOCKER

Waldgasse 6b • 8680 Mürzzuschlag

mobil +43 699/10944937 • philipp.stocker@stud.medunigraz.at

Persönliche Daten

- » geboren am 11. Juli 1984 in Mürzzuschlag
- » österreichischer Staatsbürger
- » Familienstand: ledig
- » Konfession: Evangelisch

Bildung

- » 1990 – 1994 Volksschule Mürzzuschlag
- » 1994 – 1998 Bundesgymnasium Mürzzuschlag
- » 1998 – 2003 Handelsakademie Mürzzuschlag
- » Juni 2003 Ablegung der Reife- und Diplomprüfung mit dem Ausbildungsschwerpunkt Unternehmensgründung und ökologisch orientierte Unternehmensführung
- » Oktober 2003 bis September 2004 Zivildienst beim Roten Kreuz in Mürzzuschlag
- » seit Oktober 2004 Student der Humanmedizin an der Medizinischen Universität Graz
- » September 2005 Abschluss 1. Abschnitt des Diplomstudiums Humanmedizin
- » Februar 2010 Abschluss 2. Abschnitt des Diplomstudiums Humanmedizin
- » Studienabschluss voraussichtlich November 2010

Zusatzqualifikationen

- » ECDL – European Computer Driving Licence
- » Cambridge First Certificate in English, Grade B
- » Notfallsanitäter mit Notfallkompetenz Arzneimittel und venöse Zugänge

Ehrenamtliche Tätigkeit (Rotes Kreuz)

- » Oktober 2003 bis September 2004 Zivildienst beim Roten Kreuz in Mürzzuschlag
- » November 2003 – Prüfung zum Rettungssanitäter (RS)
- » seit Oktober 2004 – ehrenamtlicher Mitarbeiter an der Bezirksstelle Mürzzuschlag
- » April 2005 – Prüfung zum Einsatzfahrer
- » Juli 2008 – Prüfung zum Notfallsanitäter (NFS)
- » September 2008 – Prüfung zum Notfallsanitäter mit allgemeiner Notfallkompetenz für Arzneimittel und venöse Zugänge (NKA/NKV)
- » seit Mai 2009 – Mitglied des Bezirksausschusses
- » seit Jänner 2010 – stellvertretender leitender Notfallsanitäter
- » seit Mai 2010 – Mitglied des Einsatzstabes der Bezirksstelle Mürzzuschlag als S7b Stellvertreter (psychosoziale Betreuung)

Fähigkeiten und Kenntnisse

- » gute Englischkenntnisse, einschließlich Wirtschaftssprache
- » Grundkenntnisse in Italienisch
- » Wirtschaftsinformatik
- » Projektmanagement
- » Textverarbeitung (einschließlich Kurzschrift)
- » PC-Kenntnisse (Word, Excel, Power Point, Access, Outlook)
- » Rechnungswesen und Betriebswirtschaft
- » Führerschein A, B

Famulaturen

- » Februar 2006 3 Wochen LKH Mürzzuschlag Chirurgie
- » August 2006 3 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin
- » September 2006 3 Wochen LKH Mürzzuschlag Chirurgie
- » April 2008 2 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin
- » Juli 2008 2 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin
- » September 2008 2 Wochen Univ. Klinik Graz Anästhesie und Intensivmedizin
- » April 2009 2 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin
- » Juli 2009 2 Wochen LKH Mürzzuschlag Innere Medizin

Vertiefende Ausbildung (spezielle Studienmodule)

- » Klinisch topographische Anatomie der Extremitäten
- » Klinisch topographische Anatomie der Eingeweide
- » Neurophysiologie und Signaltransduktion
- » Notfallmedizin
- » Case-based learning in Klinik und Praxis

Praktikum im 6. Studienjahr (3. Studienabschnitt)

10 Wochen – LKH Graz, Abteilung für Unfallchirurgie

10 Wochen – Klinikum Passau, Abteilung für Hämatonkologie und Palliativmedizin

5 Wochen – LKH Graz, Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe

5 Wochen – Praktikum Allgemeinmedizin, Dr. Günther Hirschberger, Wartberg im Mürztal

Mürzzuschlag, 24. Juni 2010