

6. Zusammenfassung

Osteoporose ist eine chronische Knochenstoffwechselerkrankung, die mit Abnahme der Knochendichte und einem somit erhöhten Frakturrisiko einhergeht und hauptsächlich ältere Menschen betrifft. Durch die zunehmende Lebenserwartung in der Bevölkerung, steigt die Häufigkeit dieser Erkrankung. Ihre schleichende Entwicklung bis hin zur manifesten Osteoporose macht eine Früherkennung besonders wichtig. Bislang stehen diagnostische Mittel hierfür jedoch nur unzureichend zur Verfügung.

Ziel dieser Arbeit war es, den neuen Knochenstoffwechselfparameter Bone Sialoprotein (BSP) hinsichtlich seiner Wertigkeit in bezug auf das Screening und die Diagnose osteoporotischer Krankheitsbilder festzustellen.

Fragestellung:

In der Arbeit sollten folgende Fragestellungen untersucht werden:

In welchem Zusammenhang steht das BSP zu den etablierten routinemäßig gemessenen Parametern (biochemische Indizes, Knochendichte)?

Kann das BSP als zusätzliches Kriterium zur Osteoporose-Diagnose herangezogen werden?

Methoden:

Die Patientenpopulation bestand aus 170 Patienten, 144 Frauen und 26 Männern, im Alter von 20 bis 93 Jahren, die mit dem Verdacht auf Osteoporose in die Klinik kamen.

In venösem Blut und im Urin wurden die Konzentrationen osteotropher Hormone (PTH, Östradiol, Testosteron), biochemischer Marker des Knochenstoffwechsels (BAP, OC, PICP, BSP) sowie Kalzium, Vitamin D3 und Phosphat bestimmt. Die Konzentrationen der Knochenstoffwechselfparameter und des PTH wurden mittels verschiedener Immunoassays bestimmt. Weiterhin erfolgte die Messung der Knochendichte der Lendenwirbelsäule (frontal und seitlich) und eine frontale des Schenkelhalses mittels Dual-Röntgen-Absorptiometrie.

Die Patienten wurden nach der Knochendichte, die das Hauptdiagnosekriterium bei einer Osteoporose ist, diagnostiziert und in eine osteoporotische bzw. eine gesunde Gruppe aufgeteilt.

Der Zusammenhang der gemessenen Parameter zum BSP wurde in den eingeteilten Gruppen mittels der Pearson's Korrelation bestimmt.

Ergebnisse:

Die Serum-BSP-Level unterlagen großen interindividuellen Schwankungen, jedoch weisen Frauen ($M = 8,45 \text{ ng/ml}$) höhere BSP-Konzentrationen auf als Männer ($M = 7,285 \text{ ng/ml}$). Liegt eine Osteoporose vor, so steigen die BSP-Werte um etwa 10%. Daraus läßt sich schließen, daß erhöhte BSP-Werte ein Zeichen für einen erhöhten Knochenmetabolismus sind.

Die Knocheninformationsparameter knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP), Osteocalcin (OC) und Carboxy-terminales Propeptid des Typ I-Prokollagen (PICP) stiegen bei einer Osteoporoseerkrankung an. Bei weiblichen Osteoporosepatienten lagen gute Korrelationen zwischen BSP und BAP ($r = 5,235$, $p < 0,0001$) bzw. OC ($r = 0,6287$, $p < 0,0001$) bzw. PICP ($r = 0,4553$, $p < 0,0001$) vor, ähnlich verhalten sich auch die Korrelationen bei gesunden Frauen (Ausnahme BAP-PICP). Bei männlichen Patienten waren die Korrelationskoeffizienten halb so groß. Somit verhält sich das Bone Sialoprotein wie die bekannten Knochenanbauparameter. Der Anstieg der BSP-Konzentration kennzeichnet einen erhöhten Knochenmetabolismus und kann als wertvoller Ergänzungsparameter zu den etablierten Knocheninformationsparametern genutzt werden.

Das Parathormon (PTH) stieg ebenfalls bei einer Osteoporoseerkrankung an, da PTH die Osteoklasten aktiviert und die Osteoblasten hemmt, was zu einem erhöhten Knochenabbau führt. Doch konnte nur bei osteoporotischen Frauen eine signifikante Korrelationen ($r = 0,334$, $p < 0,0001$) zwischen BSP und PTH festgestellt werden.

Das Vitamin D₃ korrelierte bei Osteoporose-Patienten negativ aber nicht signifikant mit der BSP-Konzentration, d.h. niedrige Vitamin D₃-Werte waren vergesellschaftet mit hohen BSP-Werten, was auf eine Osteoporose hinweist, da das aktive Vitamin D₃ den Knochenanbau unterstützt. Es stimuliert die parathormonabhängige Kalziumrückresorption und erhöht damit den Serumkalziumspiegel sowie die Phosphatausscheidung. Bei gesunden Menschen ließ sich keine signifikante Korrelation nachweisen.

Die Östradiolkonzentration sinkt beim Vorliegen einer Osteoporose (Gesunde Menschen $M = 62,5 \text{ pg/ml}$, Osteoporosepatienten $M = 60,167 \text{ pg/ml}$). Der durch die Menopause bedingte Abfall der Östradiol-Level ist ein Hauptauslöser für eine Osteoporoseerkrankung bei Frauen. Die Korrelationen zwischen BSP und Östradiol waren bei weiblichen Patienten negativ ($r = -0,2740$, $p = 0,002$), somit sind niedrige Östradiol-Werte vergesellschaftet mit hohen BSP-Werten, was auf eine

Osteoporoseerkrankung hinweist. Bei Männern lag der Koeffizient im positiven Bereich, doch lag hier keine signifikante Korrelation vor.

Neben diesen biochemischen Parametern spielt die Knochendichte in der Diagnostik der Osteoporose die wichtigste Rolle. Männer (LWS $M = 1,245 \text{ g/cm}^2$, Schenkelhals $M = 0,912 \text{ g/cm}^2$) weisen naturgemäß eine höhere Peak Bone Mass auf als Frauen (LWS $M = 1,094 \text{ g/cm}^2$, Schenkelhals $M = 0,841 \text{ g/cm}^2$). Ist der altersbedingte Abfall der Knochendichte pathologisch beschleunigt, erreicht die Knochendichte einen unteren Schwellenwert, der zu Knochenfrakturen führt, was ein sicheres Zeichen für das Vorliegen einer Osteoporose ist. Die Korrelation zwischen BSP und der Knochendichte der Lendenwirbelsäule war bei Frauen invers (LWS $r = -0,2333$, $p = 0,007$), somit ist eine niedrige Knochendichte mit hohen BSP-Werten vergesellschaftet. Bei Männern lag der Koeffizient im positiven Bereich, war jedoch nicht signifikant. Somit konnte hier kein Bezug zwischen BSP und der Knochendichte festgestellt werden. Gleiches gilt auch für die Knochendichte des Schenkelhalses (Frauen $r = -0,3739$, $p < 0,0001$), wobei hier alle Korrelationen stärker im negativen Bereich lag.

Schlußfolgerung:

Die Diagnose einer manifesten Osteoporose ist mittels alleiniger Bestimmung der biochemischen Parameter kaum möglich. Es lagen erhebliche Unterschiede zwischen den untersuchten Laborparametern hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit über den Knochenmetabolismus vor. Somit bleibt die Knochendichtemessung der „goldene Standard“ für das Diagnostizieren einer Osteoporose. Unter Berücksichtigung unterschiedlicher Einflußfaktoren läßt sich jedoch die Einschätzung des aktuellen Knochenstoffwechselgeschehens mittels biochemischer Marker verbessern. Durch die Kombination der einzelnen Marker und unter Hinzunahme der Knochendichtemessung läßt sich eine relativ hohe diagnostische Wertigkeit erreichen. Derzeit scheinen die knochenspezifische alkalische Phosphatase und Osteocalcin im Serum als Knochenanbau sowie die beiden Hydroxypyridinium-Crosslinks im Urin als Knochenabbauparameter die Umbauvorgänge am Knochen am besten widerzuspiegeln. Hierbei ist das Bone Sialoprotein eine aussagekräftige Ergänzung, dessen weitere Untersuchung durchaus als lohnenswert zu betrachten ist. Die hohe Prävalenz der Osteoporose und die damit verbundenen Folgen lassen eine Weiterentwicklung meßtechnischer Verfahren zur Verbesserung der Sensitivität und Spezifität vorhandener sowie die Etablierung neuer knochenstoffwechselspezifischer Indizes als notwendig erscheinen.