

# Pathophysiologie der Osteoporose

Ein Zusammenspiel von genetischen, altersbedingten, hormonellen, Nahrungs- Umweltfaktoren bzw. Lebensgewohnheiten

UNIV. PROF. DDR. MEINRAD PETERLIK | Institut für Pathophysiologie, Universität Wien



An den Ausgangspunkt meiner Überlegungen zur Pathophysiologie der Osteoporose möchte ich die nur auf den ersten Blick provokant oder paradox scheinende Behauptung stellen, dass, entgegen einer international allgemein anerkannten Definition, Osteoporose keine „Krankheit“ ist. Die Osteoporose muss vielmehr als „Krankheitsbild“ im Sinne des Wortes aufgefasst werden, sozusagen eine Momentaufnahme eines pathologischen Zustandes des gesamten Skelettsystems, die allerdings per se keine konkreten Aussagen über das Zustandekommen dieses Bildes vermitteln kann. Besonders bildgebende Verfahren haben in uns eine Vorstellung von der Osteoporose vermittelt, in der eine der altersmäßigen Norm nicht entsprechende, d. h. pathologisch niedrige Knochenmasse bzw. Knochenmineraldichte im Vordergrund steht, die bei gleichzeitig auftretender Störung der Mikroarchitektur besonders des trabekulären Knochens als Grund für eine erhöhte Brüchigkeit des Knochens an verschiedenen Prädispositionsstellen anzusehen ist, wobei nicht nur die Spongiosa der Wirbelkörper im Bereich des Achsenskeletts, sondern auch die Compacta der Extremitätenknochen (Schenkelhals, distaler Radius) betroffen sein können. Betrachtet man nun die Vielfalt der

Prozesse, die zum Zustandekommen des Krankheitsbildes beitragen können, so muss man von der einfachen Tatsache ausgehen, dass der Osteoporose, wenn man von der seltenen juvenilen Form absieht, eine Entwicklung zugrunde liegt, die erst im fortgeschrittenen Lebensalter zu klinischen Symptomen führt. Dabei ist zu bedenken, dass die Knochenmasse und damit auch der Knochenmineralgehalt zu jedem Zeitpunkt des Lebens im Wesentlichen von zwei Faktoren bestimmt werden:

1. vom Ausmaß des Knochenaufbaus während der Skelettentwicklung und damit von der Höhe der so genannten „peak bone mass“, die um das 30. Lebensjahr erreicht wird, und
2. von der Geschwindigkeit des nach diesem Zeitpunkt auftretenden physiologischen Knochenschwundes. Beide Prozesse, d. h. Aufbau und Abbau des Knochens, werden durch ein Zusammenspiel von genetischen, altersbedingten, hormonellen, Nahrungs- und Umweltfaktoren bzw. Lebensgewohnheiten bestimmt, die den Knochenumbau entweder direkt oder indirekt über extraossäre Wirkungen beeinflussen. Es darf dabei allerdings nicht übersehen werden, dass Knochenaufbau und -abbau auch einen ausgeprägten Sexualdimorphismus

aufweisen, der sich darin äußert, dass Männer im Vergleich zu Frauen im Durchschnitt eine höhere „peak bone mass“ erreichen, wogegen der Knochenabbau bei Frauen wegen des mit der Menopause verbundenen Östrogendefizits ab diesem Zeitpunkt wesentlich rascher vonstatten geht als bei gleichaltrigen Männern. Naturgemäß muss es daher bei Frauen schon wesentlich früher als bei Männern zu einem Unterschreiten der „Frakturschwelle“ und damit zu einer höheren Frakturrate kommen, so dass es naheliegend war, aus verschiedenen klinischen Daten, wie z. B. Manifestationsalter, Prädispositionsstellen und Geschlechtsprävalenz, das Bild der „postmenopausalen Osteoporose“ von dem der „senilen Osteoporose“ abzutrennen.

## ► Physiologie des Knochenbaus

Bei aller Bedeutung, die der chronische Östrogenmangel für die Entstehung einer Osteoporose hat, darf doch nicht übersehen werden, dass dies keinesfalls die alleinige Ursache für einen progredienten Knochenschwund sein kann, sind doch an der Regulation des Knochenstoffwechsels außer den Östrogenen noch eine Reihe von anderen Hormonen wie 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>),

**ABB. 1 DIE KNOCHENMASSE BEEINFLUSSENDE FAKTOREN**

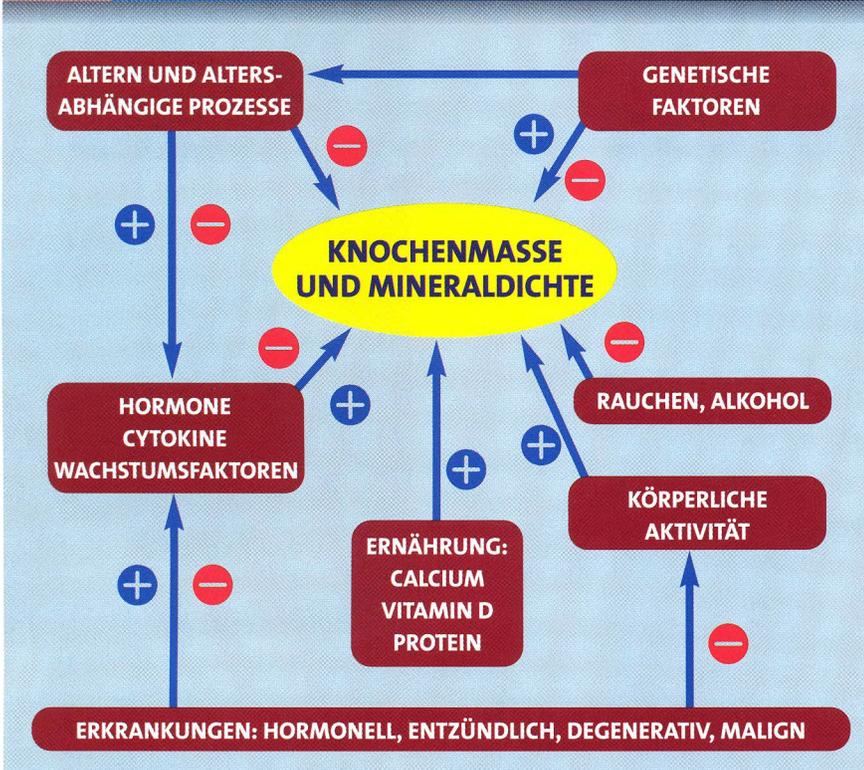


Abb. 1: Einfluss von genetischen, altersabhängigen, hormonellen, nutritiven und anderen Faktoren auf Knochenmasse und -mineraldichte (nach R. Ziegler et al. 1995)

Androgene, Schilddrüsenhormone, Glukokortikoide, Parathormon (PTH), Calcitonin und Wachstumshormon, sowie eine große Zahl verschiedener lokal wirkender Wachstumsfaktoren, wie Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) und Transforming Growth Factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), sowie Zytokine (Interleukin (IL)-1, IL-6 und IL-11) und auch Prostaglandine beteiligt.

Während des ganzen Lebens – also auch nach Abschluss des Längenwachstums – unterliegt der Knochen lokalen, zyklisch ablaufenden Umbauvorgängen („bone remodeling“), die durch eine enge Kopplung von Knochenresorption durch Osteoklasten und Knochenneubildung durch Osteoblasten („resorption/formation coupling“) gekennzeichnet sind. Es ist leicht einzusehen, dass die Aufrechterhaltung einer für Struktur und Funktion des Skelettsystems adäquaten Knochenmasse und Knochenmineraldichte nur dann möglich ist, wenn diese beiden Prozesse wenigstens näherungsweise im Gleichgewicht sind. Eine Verschiebung in Richtung einer verminderten Knochen-

neubildung und/oder eines vermehrten Knochenabbaus muss daher unweigerlich zum Erscheinungsbild der Osteoporose führen.

Ein Knochenumbauzyklus beginnt mit der Aktivierung von Osteoklasten, das sind mehrkernige Riesenzellen, die aus einer mit den Monozyten/Makrophagen gemeinsamen hämatopoetischen Vorläuferzelle entstanden sind. Die Aktivierung der Osteoklasten erfolgt indirekt durch die Osteoblasten, da nur dieser Zelltyp die Rezeptoren für die entsprechenden systemischen und lokalen osteoklastenaktivierenden Faktoren hat. So kommt es z. B. unter dem Einfluss von PTH, PGE<sub>2</sub>, aber auch von 1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> zur Ausbildung eines als „osteoclast differentiation factor“ (ODF) bezeichneten Membranproteins, das durch Aktivierung eines Rezeptors an der Oberfläche von Präosteoklasten deren Differenzierung in reife Osteoklasten auslöst. Es soll nicht unerwähnt bleiben, dass die beschriebene Ligand-Rezeptorinteraktion durch ein ebenfalls neu entdecktes lösliches Protein unterbunden werden kann, das sinngemäß als „oste-

protegerin“ (OPG) oder „osteoclastogenesis inhibiting factor“ bezeichnet wird. Der Einsatz von gentechnologisch hergestelltem OPG zur Behandlung der Tumorhypercalcämie wird derzeit klinisch erprobt.

Nachdem eine bestimmte Menge an Knochengewebe resorbiert wurde, erfolgt nach einer kurzen „Ruhephase“ der Anbau von neuer Knochensubstanz durch Osteoblasten. In der Initialphase der Knochenneubildung steht die Proliferation von Präosteoblasten und deren Differenzierung zu eher unreifen Osteoblasten, die gleichzeitig Matrixproteine und Proteoglykane synthetisieren, im Vordergrund. In den späteren Phasen ist zur Erzielung einer ausreichenden Mineralisierung und damit Strukturierung des neugebildeten Knochens die weitere Differenzierung der Osteoblasten und die gleichzeitige Expression spezialisierter Zellfunktionen, wie die Induktion der alkalischen Phosphatase und die Synthese von Osteocalcin, notwendig. Für die Steuerung dieser Vorgänge ist ein Zusammenspiel von Wachstumsfaktoren (IGF-I, TGF- $\beta$ ) und Prostaglandinen verantwortlich. Prostaglandine sind potente Mitogene für Präosteoblasten bzw. Osteoblasten und stimulieren dadurch die Kollagensynthese im Knochengewebe, mit Steroidhormonen (1,25-(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, Trijodthyronin), die hauptsächlich die Differenzierung von Osteoblasten fördern. Außerdem spielen verschiedene „bone morphogenetic proteins“ durch ihre Fähigkeit, die osteogene Differenzierung von mesenchymalen Zellen zu fördern, in der Regulation der Knochenregeneration eine wesentliche Rolle.

**►Pathophysiologie des Knochenumbaus**

Im folgenden soll versucht werden, aus unseren derzeitigen Kenntnissen über die molekularen und zellulären Wirkungen von Hormonen, Wachstumsfaktoren und Zytokinen auf einzelne Knochenumbauvorgänge zu einem tiefergehenden Verständnis der multifaktoriellen Entstehung der Osteoporose zu gelangen.

Chronischer Östrogenmangel ist unzweifelhaft eine der Hauptursachen

für die Osteoporose der Frau in der Postmenopause, wird aber auch in zunehmendem Maße für die Entstehung der idiopathischen Osteoporose beim Mann verantwortlich gemacht. Der hauptsächlich aus klinischen Beobachtungen abgeleiteten osteoprotektiven Wirkung der Östrogene liegt vor allem ein hemmender Effekt auf die osteoklastäre Resorption zugrunde, der auf zweierlei Art zustandekommt: Östrogene hemmen zum einen die Neubildung von Osteoklasten aus undifferenzierten Vorläuferzellen, und zwar unabhängig davon, ob diese durch PTH, Prostaglandine, 1,25-(OH)2D3 oder Schilddrüsenhormone induziert wird, andererseits fördern sie auch über eine vermehrte Freisetzung von TGF- $\beta$  die durch diesen Wachstumsfaktor ausgelöste Apoptose von aktiven Osteoklasten. Was einen potentiellen Einfluss von Östrogenen und auch von Androgenen auf die Knochenneubildung betrifft, so wurde im Experiment ein positiver Effekt der Sexualhormone auf die Genaktivitäten von Prokollagen- $\alpha$ 1(I) und von TGF- $\beta$ , einem für den Aufbau von Knochengewebe wichtigen Wachstumsfaktor, in Osteoblasten nachgewiesen.

Neben dem Östrogenmangel kommen sehr oft ein nutritiver Vitamin D-Mangel oder eine eingeschränkte Biosynthese des aktiven Vitamin D-Hormons 1,25-(OH)2D3 und der daraus resultierende reaktive Hyperparathyreoidismus als wichtige pathogenetische Faktoren für die Osteoporose in Frage. 1,25-(OH)2D3 übt eine positive Wirkung auf die Calcium- und Phosphatabsorption im Darm und die Calciumrückresorption in der Niere aus und schafft so die Voraussetzungen für eine ausreichende Mineralisierung der organischen Knochenmatrix. Für die Knochenneubildung ist aber entscheidend, dass das Steroidhormon durch rezeptorvermittelte sequentielle An- und Abschaltung von Genen in (Prä)osteoblasten sowohl deren Proliferation als auch die nachfolgende Differenzierung fördert.

Es darf nicht übersehen werden, dass 1,25-(OH)2D3 aber auch Hypercalciämien auslösen kann, weil es unter dem Einfluss einer vermehrten

Biosynthese bzw. einer exogenen Zufuhr des Steroidhormons auch zu einer gesteigerten Neubildung und Aktivierung von Osteoklasten kommen kann.

In ähnlicher Weise wie 1,25-(OH)2D3 beeinflussen auch Schilddrüsenhormone die Knochenneubildung, da sie insbesondere die Expression des Gens für IGF-1 stimulieren. Diese positive Wirkung wird aber möglicherweise dadurch limitiert, dass z. B. Trijodthyronin durch einen synergistischen Effekt mit 1,25-(OH)2D3 auf dem Weg der Differenzierung und Aktivierung von Osteoklasten auch einen vermehrten Knochenabbau auslösen kann. Aus diesem Grund kann eine Thyroxinsubstitution z.B. nach Strumektomie besonders in der Menopause, wenn die osteoprotektive Wirkung der Östrogene nicht mehr gegeben ist, ein zusätzliches Risiko für einen beschleunigten Knochenabbau darstellen.

Parathormon fördert den Knochenabbau nicht nur über die Differenzierung von Osteoklasten aus undifferenzierten Knochenmarkszellen, sondern durch ihre Aktivierung im Knochengewebe. Auf die Bedeutung des sekundären Hyperparathyreoidismus für die

Entwicklung der Osteoporose wird in weitere Folge noch hingewiesen.

Wachstumshormon (Somatotropin) trägt zur Knochenneubildung hauptsächlich während der Skelettentwicklung bei. Ob es im Erwachsenenalter in physiologischen Konzentrationen einen besonderen Einfluss auf den Knochenumbau hat, ist eher zweifelhaft, da der Abfall der Plasmaspiegel von Wachstumshormon nach der Pubertät bei Männern doppelt so stark ausgeprägt ist wie bei Frauen, während in beiden Geschlechtern die Knochenmasse vom Erreichen der „peak bone mass“ an zumindest bis zum Eintritt in die Perimenopause in gleichem Ausmaß abnimmt. Eine klinisch manifeste Wachstumshormondefizienz im Erwachsenenalter ist allerdings mit einem signifikanten Verlust an Knochenmasse verbunden. Bei Supplementation mit rekombinantem Wachstumshormon gibt es deutliche Anzeichen einer erhöhten Knochenneubildung, die allerdings weniger einer direkten Wirkung von Wachstumshormon, sondern vielmehr der Freisetzung von IGF-1 und IGF-2 aus Osteoblasten zuzuschreiben ist.

Glukokortikoide haben einen aus-

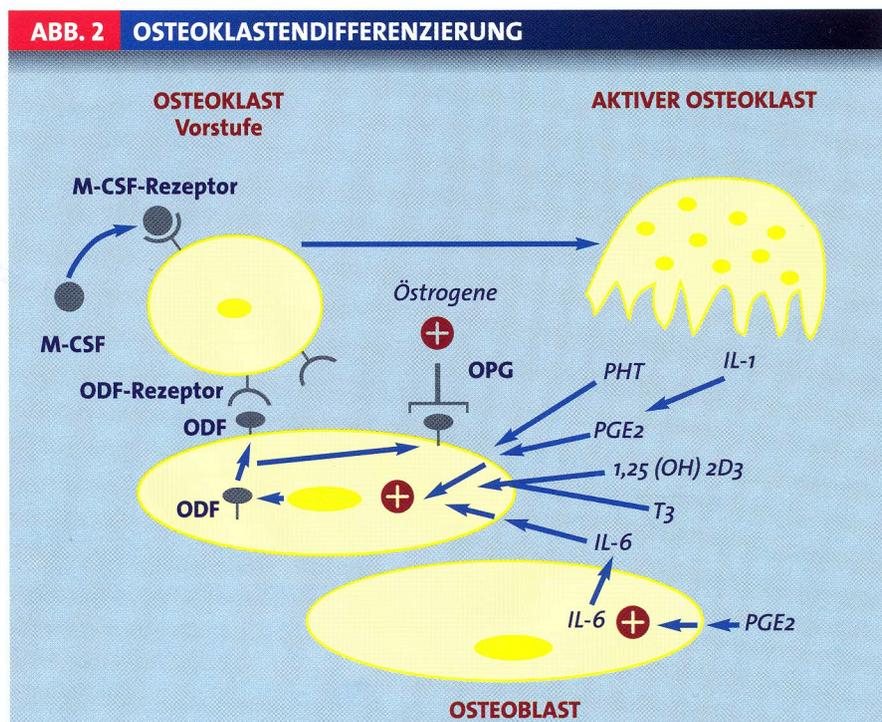


Abb. 2: Hormonelle Steuerung der Osteoklastendifferenzierung (ODF = Osteoclast Differentiating Factor, OPG = Osteoprotegerin, M-CSF = Monocyte - Colony Stimulating Factor) (nach H. Yasuda et al. 1998)

geprägten negativen Effekt auf die Knochenbilanz, der aus zahlreichen klinischen Beobachtungen seit langem bekannt und dokumentiert ist. Abgesehen von einer möglichen Störung des Vitamin D-Stoffwechsels und einer Hemmung der intestinalen Calciumabsorption ist in Zusammenhang mit Knochenneubildung und Frakturheilung besonders die direkte negative Wirkung der Glukokortikoide auf die Osteoblastenfunktion hervorzuheben, die u.a. in einer Hemmung der Synthese von Prokollagen I-mRNA besteht.

**Prostaglandine und Zytokine:** Die Tatsache, dass systemische und lokale Entzündungsreaktionen und Immunreaktionen einer effizienten Knochenneubildung abträglich sind, ist allgemein bekannt. Am Beispiel der chronischen Polyarthrits läßt sich ersehen, dass die bei diesen Vorgängen freigesetzten Zytokine und Entzündungsmediatoren teils direkt, teils indirekt über Aktivierung der Synthese von Prostaglandinen, namentlich von PGE2 den Knochenabbau durch Rekrutierung und Aktivierung von Osteoklasten fördern. Dies gilt im besonderen für das IL-1. Von den resorptionsfördernden Zytokinen seien noch das IL-6 und das IL-11 unter anderem deswegen erwähnt, weil Östrogene einerseits ihre Freisetzung aus peripheren mononukleären weißen Blutzellen hemmen, andererseits durch Inaktivierung des IL-6-Rezeptors notwendige kostimulatorische Signale für die Osteoklastendifferenzierung unterdrücken.

Calcitonin hat eine hemmende Wirkung auf die osteoklastäre Resorption, die über eine Interaktion des Peptidhormons mit spezifischen Membranrezeptoren an aktivierten Osteoklasten ausgelöst wird – ein Effekt, den man sich auch bei der Behandlung der Osteoporose zunutze zu machen versucht hat. Eine größere Bedeutung für den Knochenumbau im Erwachsenenalter kann dem Calcitonin nicht zugeschrieben werden.

**► Genetische Disposition und konstitutionelle Faktoren**

Verschiedene Beobachtungen sprechen dafür, dass genetische Faktoren

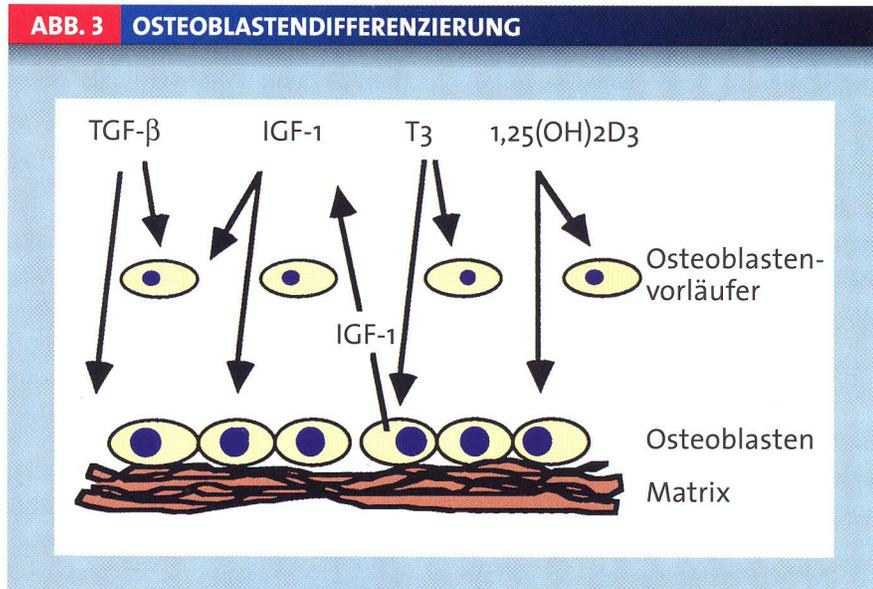


Abb. 3: Regulation von Osteoblastendifferenzierung und -funktion durch Wachstumsfaktoren und Hormone (nach J. B. Lian et al. 1999)

das Risiko, an einer Osteoporose zu erkranken, wesentlich beeinflussen. Beispielsweise weisen Frauen, deren Mütter an Osteoporose erkrankt waren, ein höheres Risiko für diese Erkrankung auf als Frauen mit Müttern ohne Osteoporose. Es konnte auch nachgewiesen werden, dass eine bestimmte Allelkonstellation des Vitamin D-Rezeptors mit einer verminderten Knochenmineraldichte einhergeht. Diese Beobachtungen konnten allerdings nicht in allen Populationen bestätigt werden. Die Assoziation zwischen Polymorphismen weiterer Gene (z. B. Kollagen Typ I(α1), Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist, Interleukin-6-Rezeptor, Östrogenrezeptor) und der Osteoporose ist derzeit Gegenstand intensiver Forschung.

Was konstitutionelle Faktoren betrifft, so weiß man, dass schlanke Frauen ein erhöhtes Osteoporoserisiko haben im Vergleich zu Frauen mit einem relativ höheren Anteil an Fettgewebe, da bei letzteren durch die Aromataseaktivität der Adipozyten das ovarielle Östrogendefizit gemildert und dadurch der postmenopausale Knochenschwund gebremst wird.

**► Nutritive Faktoren: Calcium und Vitamin D**

Zahlreiche Studien haben auf die Bedeutung einer ausreichenden Zufuhr von Calcium mit der Nahrung für eine

ausgeglichene Calciumbilanz des Organismus hingewiesen, die letztlich Voraussetzung für eine normale Skelettentwicklung und für die Prävention eines allzu raschen Knochenabbaus mit fortschreitendem Alter ist. Es müssen daher alle Zustände, die mit einer negativen Calciumbilanz einhergehen, wie z.B. Calciummangelernährung, körperliche Inaktivität, Malabsorptionssyndrome, Vitamin D-Mangel und -stoffwechselstörungen, Hypercalciurie etc. als Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose angesehen werden.

Was die Hypercalciurie betrifft wurde z.B. in ungefähr 20% von Patienten mit Osteoporose eine idiopathische Hypercalciurie festgestellt. Auch als Nebeneffekt einer Behandlung mit Furosemid und anderen Schleifendiuretika, die die Calciumreabsorption in distalen Nephronabschnitten hemmen, kann eine Hypercalciurie auftreten. Ältere Patienten, die ja ohnehin schon an einem Verlust der Knochenmasse leiden, sollten daher z. B. wegen kardialer Beschwerden eher mit Thiaziden behandelt werden, die die Calciumausscheidung im Harn vermindern und daher zu einer Positivierung der Calciumbilanz beitragen können.

Da aus klimatischen Gründen und infolge bestimmter Lebensumstände (Immobilisation bei chronischen Erkrankungen, Aufenthalt in Alters- und

Pflegeheimen u. ä.) die durch UV-Licht induzierte Bildung von Vitamin D3 in der Epidermis nicht ausreicht, um einem Vitamin D-Mangel vorzubeugen, ist die Zufuhr von Vitamin D3 über die Nahrung sowohl für die Skelettentwicklung als auch für die Aufrechterhaltung einer für Struktur und Funktion des Knochens adäquaten Masse an mineralisierter Matrix und damit für die Prävention der Osteoporose von entscheidender Bedeutung.

In zahlreichen Studien konnte nachgewiesen werden, dass es mit zunehmendem Alter zu einer Malabsorption von Calcium kommt. Die Ursache dafür liegt nicht nur darin, dass die resorptive Kapazität der Dünndarmschleimhaut eingeschränkt ist, sondern dass auch durch die altersbedingte Reduzierung der Nierenfunktion die endogene Synthese von 1,25-(OH)2D3 vermindert ist. Da eine Malabsorption von Calcium in Folge einer Vitamin D-Insuffizienz pathogenetisch besonders bei der Osteoporose vom Typ II von Bedeutung ist, stellt

eine Supplementation mit Vitamin D und Calcium einen wichtigen Teil der Therapie und Prophylaxe bei dieser Osteoporoseform dar.

► „Life style factors“: **Körperliche Aktivität, Alkohol, Nikotin**

Dass Bewegungsarmut zu den Risikofaktoren für das Entstehen einer Osteoporose gehört, ist unumstritten, haben doch zahlreiche Untersuchungen eindeutig bewiesen, dass eine dauernde Aktivierung des muskuloskeletalen Systems für den Erhalt einer physiologischen Knochenmasse notwendig ist. Es dürfte jedoch weiterhin das Ausmaß des Knochenschwundes als Folge körperlicher Inaktivität unterschätzt werden. In diesem Zusammenhang sei darauf hingewiesen, daß schon relativ kurzzeitige Perioden der Inaktivität, wie z. B. eine zwei- bis dreiwöchige Bettruhe, zu einer negativen Calciumbilanz führen müssen.

In epidemiologischen Studien wird auch immer wieder auf einen möglichen Zusammenhang zwischen Kno-

chenschwund und Nikotin- bzw. Alkoholabusus hingewiesen, ohne dass die dafür verantwortlichen pathogenetischen Mechanismen eindeutig charakterisiert werden konnten.

► **Osteoporose: Pathophysiologie und klinisches Bild**

Sowohl radiologisch und klinisch als auch im Einzelfall histopathologisch ist die Osteoporose von anderen Erkrankungen, die mit einem Verlust der Knochenmasse bzw. Mineraldichte einhergehen, wie dem primären Hyperparathyreoidismus, der renalen Osteopathie, der Osteomalazie, dem multiplen Myelom und den Knochenmetastasen, abzugrenzen. Die Osteoporose wird konventionell in die primäre Osteoporose und in sekundäre Osteoporoseformen unterteilt. Als deren wichtigste Ursachen werden neben chronischer Glukokortikoidbehandlung ganz allgemein Malabsorptionssyndrome, Lebererkrankungen, chronische Polyarthritis, Diabetes mellitus, Antikoagulantientherapie

# Zyklus bezogen

Frauen mit jahrelangem PMS und Zyklusstörungen in

der Anamnese brauchen ein Gestagen-betontes Präparat.

In Femoston mite ist die Östrogen-Dosis halbiert -

genug um auch diskrete Wechselbeschwerden zu beseitigen.



Wählen Sie.

und Immobilisation angesehen, während bei Männern vor allem Hypogonadismus, Alkoholismus und Nikotinabusus als Krankheitsursachen im Vordergrund stehen.

Bei der primären Osteoporose werden die (seltene) juvenile Osteoporose und die Involutionsosteoporose unterschieden, die nach Melton und Riggs wieder in die postmenopausale oder Typ I-Osteoporose und in die senile oder Typ II-Osteoporose unterteilt wurden, wobei allerdings zu beachten ist, dass die Einteilung nicht auf prinzipiellen Unterschieden in der Pathogenese beruht, sondern nach Kriterien wie Manifestationsalter, Geschlechtsprävalenz, Häufigkeit, Prädilektionsstellen für Frakturen etc. erfolgte. Melton, Khosla und Riggs haben aber erst kürzlich ein einheitliches pathogenetisches Konzept vorgestellt, das auch Unterschiede in Symptomatik und Klinik zwischen Typ I- und Typ II-Osteoporose erklären kann. Ausgangspunkt für die Überlegung, dass den beiden

Osteoporoseformen keine unterschiedlichen Krankheitstypen zugrunde liegen, war die Tatsache, dass die physiologische Involution des Skelettsystems bei Männern und Frauen vom Zeitpunkt des Erreichens der „peak bone mass“ mit gleicher Geschwindigkeit vonstatten geht, bis beim Eintritt in die Menopause durch den dabei auftretenden Östrogenmangel eine Beschleunigung des Knochenabbaus eintritt. In Zusammenhang mit einem zweiten Sexualdimorphismus, nämlich einer geringeren „peak bone mass“ bei Frauen, ergibt sich daraus die Tatsache, dass bei ca. 25% aller Frauen in der Menopause der Knochenschwund ein Ausmaß angenommen hat, dass die Grenze für ein erhöhtes Frakturrisiko zu einem wesentlich früheren Zeitpunkt unterschritten wird, als das bei Männern der Fall ist. Das heißt, dass sich die Typ I-Osteoporose vorwiegend bei Frauen zwischen dem 50. und dem 70. Lebensjahr manifestiert. Der durch Östrogenmangel induzierte Knochen-

verlust betrifft vorwiegend den trabekulären Knochen, so dass die meisten Frakturen vor allem im Bereich der Wirbelkörper und in einem geringeren Ausmaß am distalen Radius auftreten.

Es ist aber darauf hinzuweisen, dass in zunehmendem Maße eine klinisch manifeste Osteoporose auch bei Männern diagnostiziert wird. Nach neuesten Untersuchungsergebnissen könnte auch beim Mann dem Östrogen eine Rolle in der Aufrechterhaltung der Knochenmasse zukommen. In einer eigenen Untersuchung haben wir biochemische Knochenstoffwechselfparameter bei Männern mit einem Durchschnittsalter von 60 Jahren und idiopathischer Osteoporose untersucht und deutliche Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen niedrigen Serumspiegeln von „freiem“ Östradiol und Androgenen sowie einem gesteigerten Knochenumsatz erhalten. Eine Verminderung der Serum-IGF-1-Spiegel könnte einen weiteren pathogenetischen Aspekt der idiopathischen Osteoporose beim Mann

## immer gut drauf

Viele brauchen die Standard-Dosis

Östradiol, z.B. Frauen, die schon auf

Pillen-Östrogene gut reagiert haben. Bei ausgeprägten Wechselbeschwerden Mittel der Wahl.



**ABB. 4 PATHOGENESE DER OSTEOPOROSE**

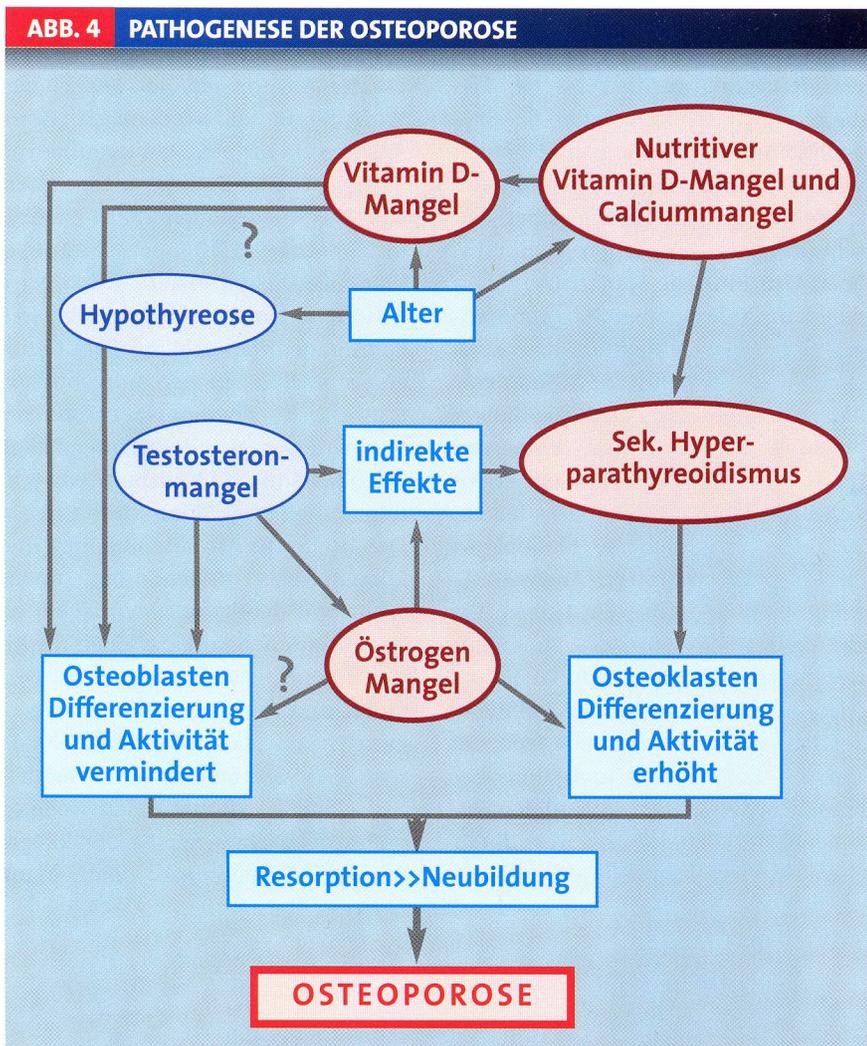


Abb. 4: Pathogenese von Typ I- und Typ II-Osteoporose (nach B. L. Riggs et al. 1998)

darstellen. Darüberhinaus findet sich bei Männern mit Osteoporose relativ häufig eine Hypercalciurie.

Eine Involutionsosteoporose, die nach dem 70. bis 75. Lebensjahr symptomatisch wird, wird als Typ II-Osteoporose“ (senile Osteoporose) bezeichnet. Sie ist dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu den Wirbelkörperfrakturen vor allem Schenkelhalsfrakturen auftreten, und dass in einem Drittel der Fälle Männer betroffen sind. Bei Frauen wird der Knochenabbau durch das bestehende postmenopausale Östrogenfazit weiter verstärkt. Das Vitamin D stellt einen wesentlichen Aspekt in der Pathogenese der senilen Osteoporose dar. Bei älteren Menschen insbesondere bei Patienten von Pflegeheimen ist der Vitamin D-Mangel häufig. Die Hypovitaminose D führt zu einer ver-

minderten intestinalen Absorption von Calcium und damit zu einer Hypocalciämie, wodurch reaktiv die Parathormonsekretion ansteigt. Dadurch gelingt es zwar meistens die Serumcalciumspiegel im (unteren) Normbereich zu halten, allerdings nur als Folge eines gleichzeitig verstärkten Knochenabbaus.

**► Osteoporose: Pathophysiologie und Therapie**

Eine optimale Zielvorgabe würde darin bestehen, nicht nur die Geschwindigkeit des Knochenabbaus wieder zu „normalisieren“, z. B. durch den Einsatz von sogenannten „Antiresorptiva“, die in erster Linie die osteoklastäre Resorption hemmen (Östrogene, Calcitonin, Bisphosphonate), sondern auch das bereits verlorene Knochengewebe unter Herstellung der

normalen Mikroarchitektur und Mineraldichte wieder zu ersetzen, wobei hier vor allem Vitamin D und auch Fluoride in Frage kommen, die die Proliferation und Differenzierung von Osteoblasten anregen und daher die Knochenneubildung fördern. Als Basistherapie ist eine ausreichende Calciumsupplementation unumgänglich notwendig, ausgenommen in den Fällen, in denen eine Behandlung mit dem aktiven Vitamin D-Hormon, 1,25-(OH)2D3 indiziert ist.

Der Einsatz von Östrogenen oder anderen antiresorptiv wirkenden Substanzen wird immer dann indiziert sein, wenn aus klinischen Daten (mehrfache Osteodensitometrie, Röntgen, biochemische Marker) Hinweise auf einen besonders raschen Knochenverlust („fast looser“) bestehen. Allerdings wird eine Hormonerersatztherapie von vielen Frauen wegen des unzweifelhaft vorhandenen Brustkrebsrisikos abgelehnt. Hier wäre allerdings zu bedenken, dass aus einer neuesten umfangreichen „Follow up“-Studie hervorgeht, dass eine Östrogensubstitution über eine osteoprotektive Wirkung hinaus nicht nur das kardiovaskuläre Risiko, sondern auch die Inzidenz des Dickdarmkarzinoms signifikant verringern kann.

Ob der Einsatz von Androgenen bei der idiopathischen Osteoporose des Mannes sinnvoll ist, muss noch geklärt werden, da bei Männern auch in weit fortgeschrittenem Lebensalter nur in seltenen Fällen ein ausgeprägter Testosteronmangel vorliegt, der eine Substitution rechtfertigen würde.

In allen Fällen, in denen Calcium- und Vitamin D-Mangelerscheinungen verbunden mit einem sekundären Hyperparathyreoidismus einen allzu raschen Knochenabbau (mit)verursachen, ist eine entsprechende Supplementation angezeigt, wobei zu beachten ist, dass Vitamin D3 (Cholecalciferol) oder Vitamin D2 (Ergocalciferol) genügende therapeutische Wirksamkeit haben, solange sie in Leber und Niere in ausreichendem Maße in die hormonell wirksame Form, in 1,25-(OH)2D, umgewandelt werden können. ■

Literatur beim Verfasser