

Aus der Klinik für Hämatologie und Onkologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

*Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach Knochenmark- und
hämatopoetischer Stammzelltransplantation*

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von

Cornelia Fiene
aus Göttingen

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. R. Arnold
2. Prof. Dr. med. G. Maschmeyer
3. Prof. Dr. med. H.-W. Minne

Datum der Promotion: 3.9.2010

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1 Einleitung	
1.1. Knochenmarktransplantation	1
1.2. Stammzelltransplantation und Knochenstoffwechsel.....	4
1.3. Knochenstoffwechsel.....	5
1.4. Osteoporose.....	11
1.5. Diagnostik der Osteoporose.....	15
1.5.1 Bildgebende Methoden.....	15
1.5.2 Methoden der Klinischen Chemie.....	19
2 Aufgabenstellung.....	23
3 Patienten und Methoden	
3.1. Patientencharakteristika.....	24
3.2. Verwendete Methoden.....	26
3.2.1 Bildgebende Methoden.....	26
3.2.1 Methoden der Klinischen Chemie.....	27
3.3. Statistik.....	32
4 Ergebnisse	
4.1. Patienten.....	33
4.2. Bildgebende Methoden.....	34
4.3. Klinische Chemie.....	40
5 Diskussion	
5.1. Bildgebende Methoden.....	54
5.2. Klinische Chemie.....	59
5.3. Klinische Schlussfolgerungen.....	65
6 Zusammenfassung.....	69
7 Literaturverzeichnis.....	71
8 Abkürzungsverzeichnis.....	86
9 Danksagung.....	88
10 Lebenslauf.....	89
11 Selbständigkeitserklärung	90

1 Einleitung

Allogene und autologe Stammzelltransplantation (SZT) bzw. Knochenmarktransplantation (KMT) haben dazu geführt, dass Patienten mit verschiedenen hämatologischen Erkrankungen wie akuten lymphatischen und myeloischen Leukämien, myelodysplastischem Syndrom und chronisch myeloischer Leukämie kurativ behandelt werden können [Horowitz 1997]. Durch die deutlich angewachsene Zahl der transplantierten Patienten mit verbesserter Prognose rücken die mittel- und langfristigen Folgen der Behandlung immer mehr in den Blickpunkt, insbesondere weil verschiedene, durch die Therapie bedingte Folgeerkrankungen zu einer erheblichen Morbidität der Patienten führen können [Sanders 1991 und Thomas 1999].

1.1 Knochenmarktransplantation

Bereits 1891 wurde Knochenmark zur Behandlung verschiedener Formen von Anämien und Leukämien eingesetzt. Von den ersten richtigen Transplantationen ohne Einsatz von Immunsuppressiva oder zytotoxischer Vorbehandlung wurde 1939 berichtet. Nach den Atombombenabwürfen über Nagasaki und Hiroshima 1945 gewann man Interesse an der Auswirkung von Ganzkörperbestrahlungen. Zunächst am Tiermodell wurde Ende der 40er Jahre eine solche Bestrahlung mit nachfolgender Knochenmarktransplantation näher untersucht [Santos 1983].

Heutzutage ist die Knochenmarktransplantation ein etabliertes Therapiekonzept. Im Jahr 2006 wurden in Europa von 605 Zentren 25050 Knochenmark- und Stammzelltransplantationen durchgeführt [Jahresbericht 2006 European Group of Blood and Marrow Transplantation (EBMT)].

Zunächst setzte man die Knochenmarktransplantation vorwiegend bei nicht-malignen Erkrankungen, wie Immundefekten, ein. In den 1970er Jahren wurde gezeigt, dass eine Hochdosistherapie mit nachfolgender Transplantation HLA-identen Knochenmarks zu einem verlängerten Überleben bei bislang therapierefraktären akuten Leukämien führen kann [Thomas 1977].

Die Knochenmarktransplantation kann syngene von einem eineiigen Zwilling, allogene von einem HLA-kompatiblen Geschwister, einem anderen nahen Verwandten oder von einem nicht verwandten HLA-kompatiblen Menschen (Fremdspendertransplantation) und auch autolog, d.h. durch eigenes Knochenmark des Patienten erfolgen

In den vergangenen Jahren stieg die Zahl der Fremdspendertransplantationen kontinuierlich an, sie betrug 2006 fast 65%. Zunehmend werden Blutstammzellen als Stammzellquelle genutzt, der Anteil der Knochenmarktransplantation lag im Jahr 2006 bei nur noch 13% [Jahresbericht 2006 des Deutschen Register für Stammzelltransplantationen].

Frühe Komplikationen der Knochenmarktransplantation

Das Nichtanwachsen eines hämatopoetischen Transplantats wird als Transplantatversagen (Graft failure) bezeichnet. Nach allogener Transplantation kann es nach unzureichender Immunsuppression zu einer immunologisch vermittelten Abstoßung durch residuelle T-Zellen des Empfängers kommen. Ein Transplantatversagen ist heutzutage relativ selten (<1%) [Wagner 1999].

Die Graft versus host Disease (GvHD) ist die Reaktion der immunologisch wirkenden Spenderzellen (T- und auch NK-Zellen), die sich gegen die Gewebe des Empfängers richten. Zu unterscheiden sind die akute GvHD, die innerhalb der ersten 100 Tage nach Transplantation auftritt, und die chronische GvHD zu jedem späteren Zeitpunkt. Zielorgane der akuten GvHD sind vor allem Haut, Schleimhäute (z.B. Magen-Darm-Schleimhaut mit Diarrhoe) und Leber. Abhängig von der Ausprägung der Reaktion kann unbehandelt jede GvHD zu einem Organversagen bis hin zum Tod führen [Sullivan 1999].

Sowohl die Fremdspendertransplantation als auch die Transplantation von einem Familienspender mit einer HLA-Disparität sind mit einem signifikant erhöhten Risiko der Entwicklung einer akuten und chronischen GvHD verbunden [Nademanee 1995]. Weitere Risikofaktoren sind Alter, das Geschlecht des Spenders und die Intensität der Konditionierung.

Zur Prophylaxe der GvHD werden die Substanzen Cyclosporin A (CSA), Prednisolon, Methotrexat, Antilymphozytenglobulin, Antithymozytenglobulin standardmäßig eingesetzt. Dennoch kommt es bei 78% der Patienten, die eine HLA-idente Fremdspendertransplantation erfahren, zur Entwicklung einer akuten GvHD [Ruutu 1997].

Die Therapie der akuten GvHD beruht auf einer prolongierten Gabe der initialen Immunsuppression sowie hochdosierten und gleichfalls prolongierten Steroidgaben. Bei fehlendem Ansprechen werden Substanzen wie Antithymozytenglobulin, Tacrolimus, monoklonale Antikörper, Antizytokin-Antikörper (IL-1, IL-2, TNF-alpha-Antagonisten) eingesetzt.

Nach allogener Stammzelltransplantation besteht eine ausgeprägte Infektionsgefährdung sowohl durch die Neutropenie als auch durch T- und B-Zell-Defekte. Weitere Risikofaktoren für infektiöse Komplikationen stellen die ausgeprägten Schleimhautschädigungen im Rahmen der Konditionierungstherapie, bakterielle Kolonisierung und Infektionen in vorausgegangenen Neutropenienphasen dar. Bakterielle Erreger machen 90% der Infektionen in dieser Phase aus [Einsele 2001]. Akute GvHD und Infektionen sind die Hauptursachen der transplantationsassoziierten Mortalität.

Spätfolgen nach Knochenmarktransplantation

Spätfolgen nach Knochenmarktransplantation treten Wochen bis Jahre nach der Transplantation auf. Unterschieden werden transplantationsassoziierte Infektionen von Organ- oder Gewebeschäden und maligne von nichtmalignen Spätfolgen. Diese können bedingt sein durch die Grunderkrankung, durch die intensive prätransplantäre Konditionierung, durch die Transplantation selbst oder durch die anschließende Immunsuppression. Die Nebenwirkungen der notwendigen prophylaktischen oder therapeutischen Antiinfektiva stellen eine weitere Quelle für Spätkomplikationen dar [Deeg 1999]. Im Kindesalter kommt eine Verzögerung des Knochenwachstums hinzu, deren Ursachen gleichfalls vielfältig sind [Brauner 1997, Bourliere 1987 und Cicognani 1994]

Die chronische Graft versus host Reaktion (cGvHD) bietet histologisch das Bild einer Fibrose. Klinisch imponiert eine Verhärtung des Gewebes. Das Immunsystem ist gestört (einschließlich Hyposplenie) mit entsprechendem Infektrisiko. Die chronische GvHD kann direkt aus der akuten hervorgehen oder sich neu entwickeln, z.B. während der Reduktion bzw. dem Absetzen der Immunsuppression. Unbehandelt kommt es zu einer chronischen Funktionseinschränkung der Organe mit z.B. ständigem Gewichtsverlust durch verminderte Nahrungsresorption oder Einschränkung der Beweglichkeit durch Kontrakturen und deutlicher Verminderung der Lebensqualität [Sullivan 1999].

Die Inzidenz der cGvHD wird in der Literatur mit etwa 30-50% angegeben [Przepiorka 2001]. Risikofaktoren für die Entwicklung einer cGVHD sind HLA-Disparität, eine vorhergehende akute GVHD, höheres Alter und virale Infektionen [Higman 2004].

Ein Verlust der Ovarialfunktion tritt bei allen Frauen unmittelbar nach allogener SZT ein. Klinisch ist er gekennzeichnet durch eine Amenorrhoe, biochemisch durch den Anstieg der Serum-Konzentrationen der Gonadotropine LH und FSH auf postmenopausale Werte bei gleichzeitiger Erniedrigung des 17 β -Östradiols. Dieser Funktionsverlust resultiert aus der Hochdosischemotherapie und der Ganzkörperbestrahlung zur Konditionierung vor Transplantation. Alle alkylierenden Substanzen haben einen toxischen Effekt auf die Ovarien, wobei die Wirkung von Cyclophosphamid am besten dokumentiert ist. Eine Erholung der Ovarialfunktion nach allogener Knochenmarktransplantation wurde nur bei einer Minderheit der Patientinnen berichtet [Heimpel 1991].

Die Gonadenfunktion männlicher Patienten kann multifaktoriell im Rahmen der Grunderkrankung, durch die direkten Effekte der Strahlentherapie und der Chemotherapie auf

die Gonadenfunktion und durch die ZNS-Bestrahlung (mit der Folge eines Gonadotropinmangels) geschädigt werden. Das Keimepithel des Hodens reagiert auf eine Bestrahlung oder eine Chemotherapie mit dem Auftreten einer Oligo-Azoospermie. Dies führt als Folge des fehlenden Inhibins konsekutiv zu hohen FSH-Konzentrationen. Die testosteronbildenden Leydig-Zellen sind resistenter gegen eine Strahlen-/Chemotherapie und zeigen häufig nur eine milde Beeinträchtigung mit erhöhtem LH bei noch normalen Testosteronkonzentrationen [Blunt 1994].

1.2 Stammzelltransplantation und Knochenstoffwechsel

Aufgrund der engen Verbindung zwischen Osteoblasten, Osteoklasten und hämatopoetischen Stammzellen [Knott 1998] ist der Einfluss der allogenen SZT auf den Knochenstoffwechsel von besonderem Interesse, um eine möglicherweise entstehende Osteoporose frühzeitig zu behandeln oder, noch wichtiger, einer solchen effektiv vorzubeugen.

Vor der SZT wird bei malignen hämatologischen Erkrankungen die normale Hämatopoese durch eine rasch proliferierende maligne Zellpopulation verdrängt. Im Anschluss an eine allogene SZT ist die Anzahl der hämatopoetischen Vorläuferzellen für längere Zeit reduziert [Arnold 1986].

Osteoklasten entwickeln sich aus Granulozyten-Monozyten Colony Forming Units (CFU-GM), während Osteoblasten von mesenchymalen Stromazellen abstammen [Owen 1980]. Eine verzögerte Repopulation könnte daher einen Einfluss auf die Anzahl und Differenzierung der Knochenvorläuferzellen haben.

Weitere negative Effekte auf das normalerweise gut ausbalancierte Gleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau entstehen durch diverse andere Faktoren:

- die Chemotherapie vor der SZT [Arikosi 1998 und Pfeilschifter 2000]
- lange Immobilisierung [Bikle 1999]
- UV-Abstinenz
- nicht ausreichende Ernährung nach der SZT
- die Prophylaxe der GVHD
- die Therapie der bestehenden GVHD mit Steroiden [Lukert 1990] und CSA [Stern 1996]
- durch das Östrogendefizit nach Hochdosischemotherapie und Bestrahlung besteht ein zusätzliches Risiko für Frauen [Keilholz 1997].

1.3 Knochenstoffwechsel

Physiologie des Knochenbaus

Das Skelett des Erwachsenen besteht aus 206 einzelnen Knochen und macht 15 % des Körpergewichtes aus. Das Knochengewebe ist teilweise kompakt, (Kortikalis), teilweise ein Schwammwerk aus räumlich gebogenen Knochenplatten und -bälkchen (Spongiosa), dessen Hohlräume mit Knochenmark ausgefüllt sind. In den einzelnen Spongiosaelementen sind mehrere lamelläre Matrixschichten in parallelen Lagen angeordnet, die entsprechend den wechselnden Anbau- und Abbauphasen gegeneinander versetzt sind.

Der Knochen wächst hormonunabhängig während der Kindheit und wird mit dem Anstieg der Geschlechtshormone in der Präpubertät zum hormonabhängigen Organ. Bei Störungen der normalen Geschlechtsentwicklung (verzögerte Menarche, Anorexia nervosa etc.) wird die maximale Knochenmasse (peak bone mass), die normalerweise um das 30. Lebensjahr erreicht ist, meist nicht entwickelt [Bachrach 1990]. Die maximale Knochendichte bleibt 1-2 Dekaden konstant. Aber auch in dieser Phase findet ein ständiger An- und Abbau des Knochens bei konstanter Knochenmasse statt [Delling 1992].

Beim Gesunden nimmt die Knochendichte später kontinuierlich um 0,5-1% pro Jahr ab (Abbildung 1). Die Abnahme mit dem Alter ist bei Frauen größer als bei Männern und beträgt für jene ca. 50% für den trabekulären und ca. 35% für den kortikalen Knochen [Blunt 1994]. Aber auch beim Mann findet ab ca. dem 50. Lebensjahr ein Verlust der Knochenmasse von 5-10% pro Dekade statt [Tobin 1993].

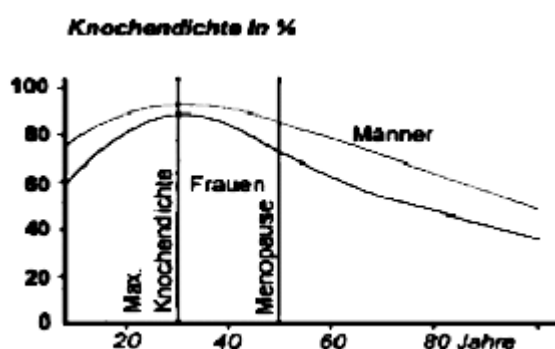


Abbildung 1: Altersabhängiger Verlauf des Mineralgehaltes am Radiuschaft bei gesunden weiblichen und männlichen Probanden [www.ksw.ch/bilder/mederk-osteop.gif]

Im Knochengewebe können drei Zelltypen unterschieden werden: Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten. Das zelluläre Kompartiment des Knochens umfasst lediglich ca. 2% der organischen Phase des Knochens [Einhorn 1996].

Osteoblasten

Die knochenaufbauenden Zellen sind die Osteoblasten, die mesenchymalen Ursprungs sind [Owen 1980]. Aus einer pluripotenten Stammzelle entwickeln sich neben Fibroblasten, Chondrozyten, Adipozyten und Muskelzellen über osteogene Progenitorzellen Präosteoblasten und später reife Osteoblasten, die für ca. 12 Wochen an der Knochenneubildung aktiv beteiligt sind [Nijweide 1986].

Die Regulation der osteoblastären Zellproliferation und Zellfunktionen erfolgt im Knochenzellmilieu durch Wachstumsfaktoren, wie bone morphogenetic proteins, Wachstumsfaktoren der TGF β -Familie, Insulin-ähnliche Wachstumsfaktoren und den basischen Fibroblastenwachstumsfaktor. Diese Faktoren werden von den Osteoblasten selbst produziert und sezerniert [Lian 1996]. Die Wachstumsfaktoren werden bei der Knochenbildung auch in die organische Knochenmatrix des Osteoids eingelagert und können später durch die Knochenresorption wieder freigesetzt werden.

Neues Knochengewebe wird aufgebaut, indem die Osteoblasten organische Knochenmatrix sezernieren (unmineralisiertes Osteoid). Durch osteoblastäre Calciumaufnahme und Wiederabgabe wird dieses verkalkt. Dabei werden Osteoblasten in das neugebildete Osteoid eingemauert und wandeln sich über Präosteocyten zu den Osteocyten um. Sie bleiben über gap junctions der Zellfortsätze innerhalb von Knochenkanalikuli untereinander in Kontakt. Die organische Matrix besteht zu 90 % aus Kollagen.

Osteocyten

Osteocyten liegen in kleinen Lakunen, die von mineralisiertem Zwischengewebe umgeben sind. Sie bilden den Hauptbestandteil des vollständig ausgereiften Knochens. Über Anastomosen und Kanalikuli sorgen sie für den Stoffaustausch des Knochengewebes. Eine weitere Rolle wird den Osteocyten bei der Umsetzung mechanischer Belastung in eine veränderte Knochenformation und –resorption zugeschrieben [Aarden 1994].

Osteoklasten

Die Knochenresorption erfolgt vorwiegend durch Osteoklasten, mehrkernigen Zellen, die durch Fusion von hämatopoetischen mononukleären Vorläuferzellen aus dem Knochenmark entstehen

[Scheven 1986 und Kurihara 1989]. Sie differenzieren sich frühzeitig in Richtung des multinukleären Osteoklasten-Phänotyps. Osteoklastenvorläuferzellen gelangen entweder über den Blutkreislauf oder durch direkte Migration aus dem Knochenmark in den Knochen [Manolagas 1995]. Die frühen Entstehungsschritte der Hämatopoese und der Osteoklastogenese sind sehr ähnlich, so ist nicht verwunderlich, dass Zytokine und andere Substanzen, die für die Hämatopoese von Bedeutung sind, auch bei der Entstehung von Osteoklasten beteiligt sind. Hierzu zählen granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), Tumornekrosefaktor (TNF) und die Interleukine 1,3,6 und 11 [Manolagas 2000].

Die Entwicklung von Osteoblasten und Osteoklasten ist über den RANK-Signalweg miteinander verbunden (Abbildung 2).

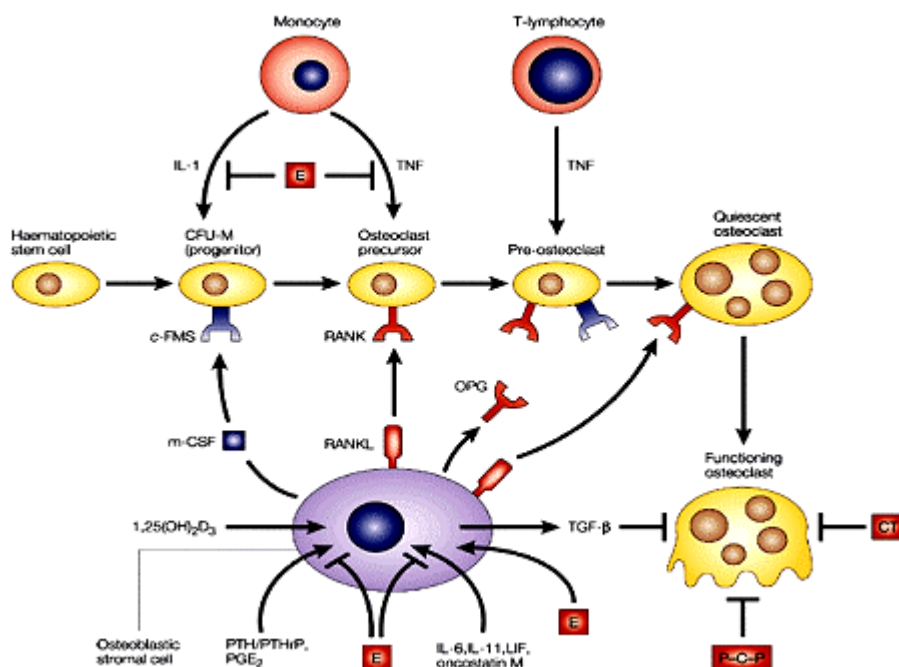


Abbildung 2: Osteoblasten-Osteoklasten-Interaktion [Goltzman 2002]

CFU = colony forming unit; 1,25(OH)2D3 = 1,25-dihydroxyvitamin D3; PTH = Parathormon; rPTH = PTH-related peptide; PGE = Prostaglandin E; IL = Interleukin; LIF = lymphocyte inhibiting factor; RankL = receptor activator of nuclear factorκB ligand; OPG = Osteoprotegerin; m-CSF = colony-stimulating factor; TNF = tumor-necrosis factor; E = Östrogen; CT = Calcitonin

Sinkt der Calciumspiegel im Serum, kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Parathormon (PTH), welches auf die Osteoblasten wirkt. Diese produzieren daraufhin RANKL (receptor-activator of NFKκB-ligand), der an seinen Rezeptor RANK (receptor-activator of NFKκB) auf der Oberfläche von Osteoblasten bindet. Daraufhin wird die Resorption gesteigert und damit der Calciumspiegel angehoben.

Unter dem Einfluss von Östradiol können Osteoblasten das gegenteilig wirkende Osteoprotegerin (OPG) produzieren, einer Variante von RANK, die den RANKL bindet, aber keine Signaltransduktion hervorrufen kann. Die Aktivität der Osteoklasten wird hierdurch gehemmt. Macrophage colony-stimulating factor (M-CSF), der auch von Osteoblasten sezerniert wird, fördert die Entstehung von osteoklastären Vorläuferzellen. Seine Produktion wird durch Interleukin 1 und dem Tumornekrosefaktor (TNF) angeregt und durch Östradiol gehemmt.

Andererseits ist die Knochenbildung durch Osteoblasten auch von der Funktion der Osteoklasten abhängig. Durch ihre Resorptionstätigkeit wird das in der Knochenmatrix gelagerte TGF β freigesetzt, welches eine vermehrte Produktion von OPG und Knochensubstanz durch die Osteoblasten bewirkt [Kornak 2003]. Indirekt werden Osteoklasten durch Osteoblasten und angrenzende stromale Fibroblasten reguliert. Dieses erfolgt zum Beispiel über Einwirkung von PTH auf Osteoblasten und Fibroblasten [Manolagas 2000].

Remodelling

Das sogenannte Remodelling des Knochens, die Knochenresorption und Knochenformation, erfolgt durch die basic multicellular unit (BMU), die aus einer Gruppe von Osteoklasten und Osteoblasten besteht. Das Remodelling beginnt an der Knochenoberfläche und läuft in verschiedenen Phasen ab. In der 1. Phase, der Aktivierung, werden Osteoklasten aus Vorläuferzellen differenziert. In der Resorptionsphase graben diese Osteoklasten Howship'sche Lakunen in den Knochen und lösen die Knochensubstanz auf.

Neben Calcium (Ca) und Phosphat (P) werden verschiedene Bruchstücke der Knochenmatrix ins Blut, wie z.B. Telopeptide oder Pyridinium Crosslinks freigesetzt. Bei Erreichen einer definierten Resorptionstiefe kommt es dann zum Reversal, d.h. die Osteoklasten stellen ihre Arbeit ein und es differenzieren sich erste Osteoblasten. Während der anschließenden Formationsphase wird der Defekt durch osteoblastäre Sekretion der Knochengrundsubstanz aufgefüllt. Dieses Osteoid besteht zu 90% aus Typ I Kollagen und zu 10% aus nicht kollagenen Proteinen wie z.B. Osteonektin, Osteocalcin und Sialoprotein. Es folgt die Mineralisationsphase, in der das Osteoid mineralisiert und verknöchert wird. Anschließend verringern alle Zellen ihre Syntheseleistung und treten in die Ruhephase ein (Abbildung 3). Ein solcher Zyklus dauert ca. 4 Monate. Dabei nimmt die Resorptionsphase jedoch nur 2-3 Wochen ein, während die Formation erst 3 Monate danach weitgehend abgeschlossen ist [Delling 1992].

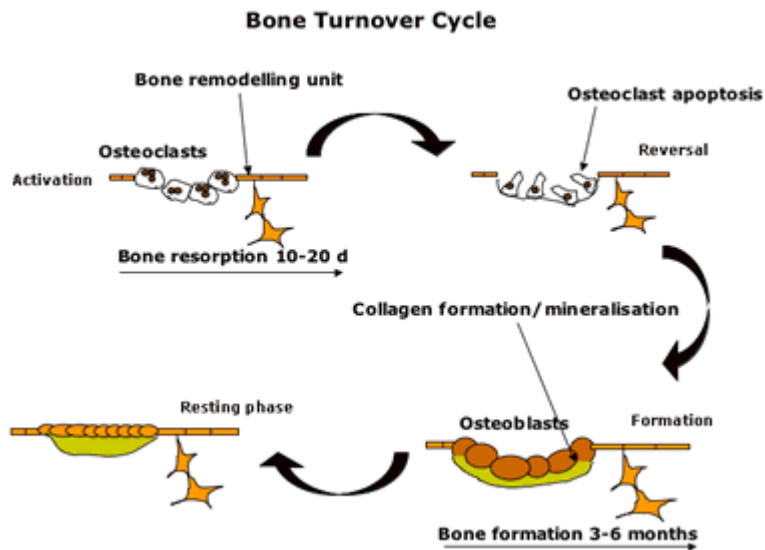


Abbildung 3: Remodelling [www.mrc.cam.ac.uk/images/boneturnover.gif]

Endokrine Regulation des Knochenstoffwechsels

Verschiedene hormonelle Mechanismen und lokale Wachstumsfaktoren regulieren den Knochenstoffwechsel. Insbesondere Vitamin D, PTH sowie die Östrogene und Androgene sind daran beteiligt.

Vitamin D

Vitamin D hat komplexe Wirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Über die Stimulation der Calciumabsorption im Gastrointestinaltrakt ist $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ an der Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase beteiligt und somit für die Mineralisierung essenziell. Auch die Ausscheidung von Ca und P in der Niere wird durch $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ reguliert. Es stimuliert die Knochenneubildung durch Osteoblasten und die Knochenresorption durch Osteoklasten.

$1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ unterstützt die Osteoblastendifferenzierung, stimuliert die Osteocalcinsynthese [Lian 1996], induziert die Differenzierung von Vorläuferzellen zu Monozyten und fördert die Fusion von Präosteoklasten [Shioi 1994].

PTH

PTH senkt die renale Calciumclearance, stimuliert die Produktion von $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ und erhöht die Calciumfreisetzung aus dem Knochen. Stoßweise appliziert erhöht es die Anzahl und Aktivität der Osteoblasten und die Knochenneubildung, in hohen Konzentrationen hemmt es

jedoch die Kollagensynthese. Kontinuierlich appliziert oder sezerniert stimuliert es, durch Osteoklasten vermittelt, die Knochenresorption [Dempster 1993].

Östrogene und Androgene

Östrogene wirken hemmend auf die osteoklastäre Knochenresorption, indem die Entwicklung osteoklastärer Vorläuferzellen zu reifen Osteoklasten blockiert und bei aktiven Osteoklasten eine apoptotische Degeneration eingeleitet wird [Pacifci 1995]. Androgene hemmen die Knochenresorption, indem die Postrezeptormechanismen von Parathormon am Osteoblasten gestört werden [Kasperk 1997]. Ähnlich dem resorptionshemmenden Mechanismus der Östrogene, wird die Sekretion von resorptionsstimulierenden Zytokinen, z.B. Interleukin 1 und Interleukin 6 gehemmt [Jilka 1992]. Östrogene und Androgene fördern den Osteoblastenstoffwechsel durch direkte positive Wirkungen auf den osteoblastären Wachstumsfaktor und seine Rezeptorexpression.

1.4 Osteoporose

Die internationale Consensus Development Conference hat 1993 die heute gültige Definition der Osteoporose erarbeitet: „Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine Verminderung der Knochenmasse und Umbau der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung“.

Auf Grundlage dieser Definition formulierte die WHO 1994 eine Stadieneinteilung, die auf der Messung der Knochendichte (BMD) basiert. Die individuelle Knochendichte wird dabei mit der Knochendichte junger, gesunder Erwachsener zum Zeitpunkt der größten Knochendichte verglichen (T-score).

Normal: Ein Wert der Knochendichte (BMD = Bone Mineral Density) oder des Knochenmineralgehalts (BMC = Bone Mineral Content) innerhalb einer Standardabweichung vom Mittelwert junger erwachsener Personen.

Osteopenie: Ein BMD- oder BMC-Wert zwischen -1 und $-2,5$ Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes junger erwachsener Personen.

Osteoporose: Ein BMD- oder BMC-Wert von $2,5$ oder mehr unterhalb des Mittelwertes junger erwachsener Personen.

Pathophysiologie der Osteoporose

Wenn die Peak bone mass einmal erreicht ist, ist die wichtigste metabolische Aktivität des Knochens das Remodelling. Dieser Prozess hat drei Funktionen, erstens Mikroschäden im Skelett zu reparieren, zweitens die Stärke des Skeletts zu erhalten und drittens die Aufrechterhaltung des Serumcalciumspiegels. Das Remodelling wird, wie bereits beschrieben, durch verschiedene zirkulierende Hormone, Wachstumsfaktoren usw., aber auch durch die Ernährung, insbesondere die Calciumaufnahme und die physische Aktivität beeinflusst. Das Endresultat des Remodellings besteht darin, dass der resorbierte Knochen durch eine gleiche Menge an neuem Knochengewebe ersetzt wird. Nach dem 30. Lebensjahr entsteht ein Ungleichgewicht zwischen den knochenaufbauenden und -abbauenden Prozessen, die Resorption überwiegt der Formation. Knochenverlust kann aufgrund eines Anstiegs der Osteoklastenaktivität und/oder durch einen Abfall der Osteoblastenaktivität entstehen. Es resultiert eine Abnahme der biomechanischen Stabilität mit einem erhöhten Risiko, osteoporotische Frakturen zu erleiden.

Man unterscheidet zwischen primärer und sekundärer Osteoporose (Tabelle 1), wobei zu der ersteren idiopathische, postmenopausale und senile Osteoporosen zusammengefasst werden, die 95% aller Osteoporosen ausmachen. Hierbei stellen die postmenopausalen und die senilen den Hauptanteil dar, während die idiopathische nur selten vorkommt.

Die sekundäre Osteoporose entwickelt sich als Folge anderer Erkrankungen oder durch den Einsatz verschiedener Medikamente (z.B. Cortison) [Nordin 1987]. Darunter ist auch die transplantationsassoziierte Osteoporose zu zählen.

Tabelle 1: Übersicht über verschiedene Formen und Ursachen der generalisierten Osteoporose [nach Kraenzlin 1995, Arbeitsgruppe Osteoporose München 1996]

<p>Primäre Osteoporosen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Idiopathische Osteoporose (juvenil, adult, prämenopausal, präsenil) - Postmenopausale Osteoporose (Typ 1) - Senile Osteoporose (Typ II)
<p>Sekundäre Osteoporosen</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Endokrin/metabolisch Cushing Syndrom, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Hyperparathyreodismus, Akromegalie, Diabetes Mellitus - Iatrogen/medikamentös Glucocorticoide, Heparine, Schilddrüsenhormone, LH-RH-Analoga, Tamoxifen, Laxantien, Colestyramin, Zytostatika - Myelogen/onkologisch lymphoproliferative Erkrankungen, diffuse Knochenmarkkarzinose, Multiples Myelom - Parainfektös/immunogen Chron. Polyarthritis, Morbus Crohn - Immobilisation/Innaktivität Bettruhe, Paraplegie, Hemiplegie, Raumfahrt - Im Rahmen komplexer Osteopathien Renale Osteopathie, intestinale Osteopathie

Postmenopausale Osteoporose

Erniedrigte Östrogenkonzentrationen bewirken in erster Linie eine enthemmte Knochenresorption. Die gekoppelte osteoblastäre Knochenneubildung setzt verzögert ein, kann jedoch den Substanzverlust durch die Vielzahl der aktivierten Osteoklasten nicht kompensieren. Die gesteigerte Knochenresorption verursacht so den postmenopausal auftretenden beschleunigten Knochenmasse- und Strukturverlust vor allem des trabekulären Knochens. Dieser Zustand des Knochenmasseverlustes bei gesteigertem Knochenstoffwechsel wird als „high-turnover“ Osteoporose bezeichnet [Nilas 1987].

10-15 Jahre postmenopausal normalisiert sich der zunächst gesteigerte Knochenstoffwechsel [Slemenda 1982]. Möglicherweise setzt die Zunahme der statischen und funktionellen Belastungen der verbliebenen Knochenmasse die entscheidenden Signale zur Hemmung der gesteigerten Knochenresorption und Stimulation der gekoppelten Knochenbildung frei. Nach dieser postmenopausalen high-turnover Phase bestimmen die im Rahmen der altersassoziierten Osteoporose dominierenden Prozesse die weitere Entwicklung der Knochenmasse.

Steroidinduzierte Osteoporose

Die Inzidenz eine Osteoporose zu entwickeln, liegt bei Patienten, die Glukokortikoide für einen längeren Zeitraum als 6 Monate einnehmen, bei ungefähr 30-50% ohne Abhängigkeit von der Grunderkrankung [Nortje 1994]. Ob zwischen dem Ausmaß des Knochenverlustes und der kumulativen Steroiddosis ein Zusammenhang besteht, ist unklar. Studien zeigen unterschiedliche Ergebnisse [Reid 1990 und 1992]. Es existiert keine sichere Schwellendosis, ab der das Osteoporoserisiko beginnt oder sprunghaft ansteigt. Bei prädisponierten Patienten kann auch eine niedrige Glukokortikoiddosis bereits zu Osteoporose führen. Eine Langzeittherapie mit niedrigen Dosen hat ein höheres Risiko als eine kurzzeitige Hochdosistherapie. Klinisch äußert sich die glukokortikoidinduzierte Osteoporose durch Frakturen im Bereich der Wirbelkörper, der Rippen und auch im Bereich des proximalen Femurs. Sie betrifft mehr den trabekulären Knochen und den kortikalen Rand der Wirbelkörper als den kortikalen Knochen der Extremitäten [Seemann 1982]. Ihr Pathomechanismus ist multifaktoriell und in seinen Einzelheiten noch nicht völlig geklärt (Abbildung 4). Als wichtigste Faktoren sind anzusehen:

- Direkte Hemmung auf den Knochen durch sowohl Formationshemmung als auch Resorptionssteigerung
- Reduktion der intestinalen Calciumabsorption und Hemmung der renalen Calciumrückresorption führen zu Veränderungen des Parathormonstatus und dadurch zu Störungen im Calcium-Haushalt

- Hypophyse als auch Gonaden werden in ihrer Hormonsekretion eingeschränkt

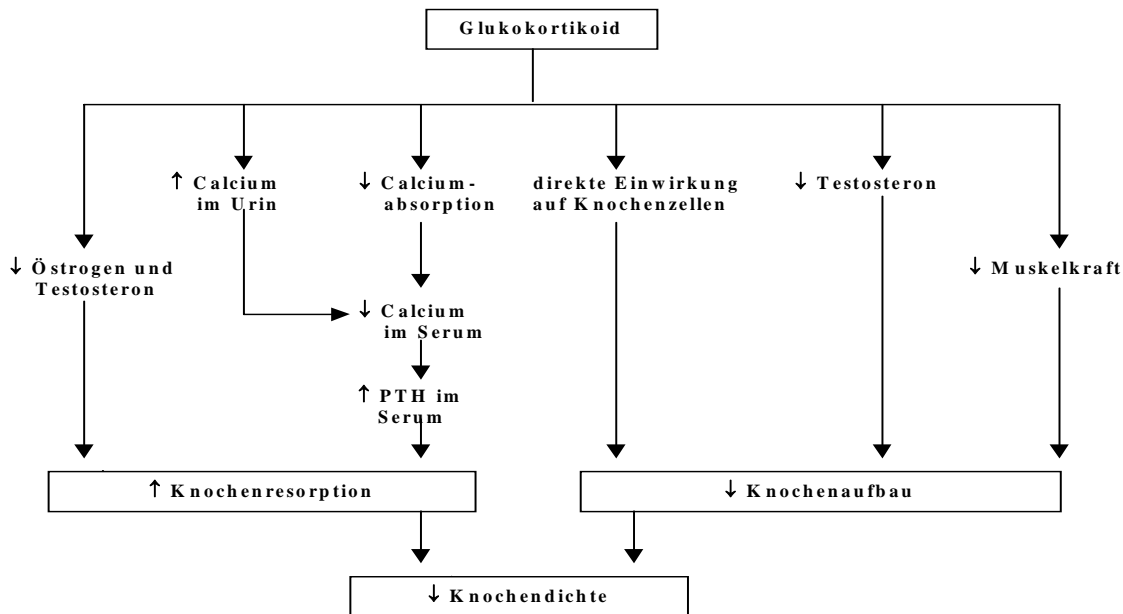


Abbildung 4: Schematische Darstellung der Glukokortikoidwirkung auf den Knochen [nach Libanati 1992]

Cyclosporin A und Osteoporose

Cyclosporin (CSA) ist das, auch bei Organtransplantationen, am häufigsten verwendete Immunsuppressivum.

Da CSA meistens gleichzeitig mit Glukokortikoiden eingenommen wird, ist es schwierig, den Einfluss der beiden Medikamente auf den Knochenstoffwechsel beim Menschen voneinander zu trennen. Die bislang erhobenen Daten sind widersprüchlich. In mehreren in vitro Studien konnte eine Hemmung der Knochenresorption nachgewiesen werden [Epstein 1996], während in vivo Studien einen durch T-Zellen vermittelten Anstieg der Resorption belegen [Dissanayake 1998]. Auch klinische Studien, in denen erhöhte Werte von Osteocalcin und Alkalischer Phosphatase nachgewiesen wurden, deuten auf eine Stimulierung des Knochenabbaus hin [Movsowitz 1989]. Einen indirekten Einfluss auf den Knochenstoffwechsel nimmt CSA möglicherweise über eine hemmende Wirkung auf die Synthese gonadaler Hormone [Jie 1994].

Eine Zusammenfassung der möglichen Einflussnahme von CSA auf den Knochenstoffwechsel zeigt Abbildung 5:

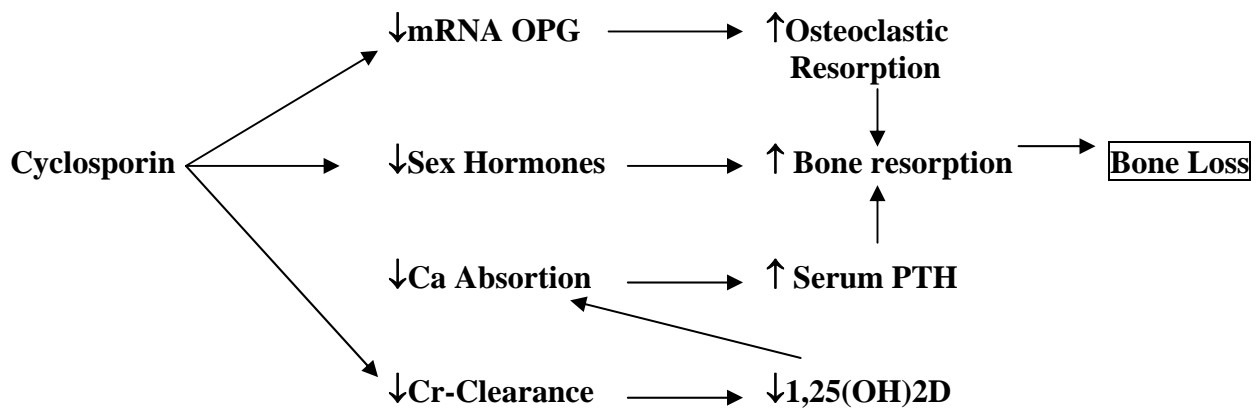


Abbildung 5: Cyclosporin induzierter Knochenverlust [Sambrook 2000]

1.5. Diagnostik der Osteoporose

1.5.1 Bildgebende Methoden

Osteodensitometrische Verfahren können einen Beitrag zur Diagnostik, Frakturrisikoabschätzung und Verlaufskontrolle bei einer Osteoporose liefern. Konventionelle Röntgenaufnahmen sind zur Diagnostik einer Osteoporose nur wenig hilfreich, da erst ein Mineral-salzverlust von 25-30% zuverlässig erkannt werden kann. Ein substantieller Knochenverlust kann also bereits einer radiologisch erkennbaren Osteoporose vorausgegangen sein [Haberkamp 1992].

Die Knochendichte wird bei allen Verfahren in sogenannten T- oder Z-Werten angegeben. Der Z-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von alters- und geschlechtsangepassten gesunden Personen. Der T-Wert ist die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen, geschlechtsgleichen, gesunden Personen um die 30, das heißt zur Zeit der „peak bone mass“. Dieser wurde die obengenannte WHO-Definition zugrunde gelegt.

Der T-Wert ist also die Messung des Ist-Zustandes und wird verwendet, wenn Patienten über ihr momentanes Osteoporoserisiko aufgeklärt werden sollen. Er kann auch herangezogen werden, wenn beurteilt werden soll, ob eine Fraktur osteoporoseassoziiert ist oder nicht. Beim Z-Wert wird der altersphysiologische Knochenmasseverlust aus der Rechnung herausgenommen. Er dient zur Vorhersage des prospektiven Frakturrisikos [Wüster 1998].

Quantitative Computertomographie

Die quantitative Computertomographie ermöglicht eine überlagerungsfreie, dreidimensionale Bestimmung der Knochendichte in Kortikalis und Spongiosa sowie eine Bestimmung des Mineralsalzgehaltes in einem bestimmten Knochenvolumen. Man unterscheidet die einenergie- (SEQCT) von der zweienergiequantitativen Computertomographie (DEQCT). Für Messungen im Bereich der Wirbelsäule werden CT-Geräte mit einer konventionellen Röntgenquelle verwendet. Mit Hilfe eines Übersichtsscans werden einzelne Spongiosabereiche der Wirbelsäule ausgewählt und unter Einbeziehung eines gleichzeitig gemessenen Kalibrierphantoms quantifiziert. Dabei werden nach der Aufnahme der CT-Scans automatisch „Regions of interest“ in die trabekulären und kortikalen Anteile der LWK gelegt und die Dichtewerte zunächst als Hounsfield Einheiten gemessen. Diese werden mit den Referenzwerten des mit abgebildeten Phantoms verglichen und in Knochenmineraldichtewerte umgerechnet. Aus den Messergebnissen wird ein Mittelwert gebildet. Auf diese Weise können extraossäre Verkalkungen aus dem Messbereich eliminiert werden. Das Ergebnis wird in eine Graphik vorgegebener Normalwerte mit oberen und unteren Normgrenzen eingezeichnet. Im Ergebnis liegen sowohl der Knochenmineralgehalt in g/ml bzw. cm^3 als auch die graphische Zuordnung zu Norm- bzw. von der Norm abweichenden Werte vor. Die Richtigkeit der Messung kann durch Fettgewebe, das einen im Vergleich zu Weichteilgewebe niedrigeren Schwächungskoeffizient besitzt, beeinflusst werden. Auch bei stark degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule zeigt die spinale QCT oftmals trotz vorhandener Osteoporose infolge der Sklerosierungen Normalbefunde. Weiterhin können bereits frakturierte und zusammengesinterte Wirbelkörper falsch negative Befunde vortäuschen. Dies muss bei der optischen Auswertung des CT-Scans beachtet werden, die entsprechenden Zahlenwerte sind nicht aussagekräftig [Reisinger 1994]. Durch die Verwendung einer Doppelenergie-technik kann der Fettfehler, der besonders im Alter eine zunehmende Rolle spielt, auf 3-6% reduziert werden. Diese geht allerdings auf Kosten einer höheren Strahlenexposition, einer verminderten Reproduzierbarkeit und eines höheren technischen Aufwandes [Haberkamp 1992].

Zwei-Spektren-Röntgenabsorptometrie (Dual X-Ray Absorptiometry, DXA)

Die DXA-Technik stellt ein planares, zweidimensionales Verfahren dar, um selektiv die Flächenbelegung eines Knochens mit Hydroxylapatit in Gramm pro Quadratmeter zu bestimmen. Es handelt sich dabei um ein Zweienergieverfahren, bei dem von jedem Punkt, die Datensätze bei einer niedrigen und einer hohen Energie gewonnen werden, so dass aus Höhe und

Differenz der Messwerte der Mineralgehalt in Gramm entlang der Messstrecke errechnet werden kann. Hierdurch wird der Einfluss des umgebenden Weichteilgewebes gemindert [Kann 2001]. Die Vorteile dieser Methode sind eine relativ geringe Strahlenexposition, eine gute Verfügbarkeit, die vielseitige Anwendung und die größte Erfahrung. Nachteilig sind die fehlende Abgrenzbarkeit zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen bei Messungen der Wirbelsäule, die Beeinflussung der Messung durch degenerative Veränderungen wie Spondylophyten, Spondylarthrosen, Verkalkungen des hinteren Längsbandes und Frakturen, ebenso wie eine verkalkte Aorta und Verkalkungen mesenterialer Lymphknoten

Quantitativer Ultraschall (Osteosonometrie)

Im Gegensatz zur Diagnostik parenchymatöser Organe werden Ultraschalluntersuchungen am Knochen nicht zur Bildgebung eingesetzt. Als quantitative Parameter werden entweder die frequenzabhängige Abschwächung der transmittierten Schallenergie (broadband ultrasound attenuation [BUA]) oder die Geschwindigkeit des Ultraschalls im Knochen (speed of sound [SOS], ultrasound transmission velocity) bestimmt. Die erste Technik misst die Dichte, die zweite zudem noch die Elastizität, was einen wesentlichen Unterschied zu den anderen Verfahren der Osteodensitometrie darstellt, die lediglich eine Messung der Dichte nicht aber eine Messung der elastischen Eigenschaften der Knochenarchitektur erlauben [Dubs 2002].

Es handelt es sich nicht um ein reflexives, sondern um ein transmissives Schallverfahren. Auf der einen Seite des Knochens befindet sich die Schallquelle, auf der anderen Seite der Schallempfänger. Passieren Ultraschallwellen ein Material oder auch Knochengewebe, kommt es auf der Gegenseite zu einem messbaren Verlust an Schallenergie. Dies ist auf verschiedene Mechanismen zurückzuführen, zu denen die Energieabsorption und die Streuung zählen. Die Abschwächung der Schallenergie ist proportional abhängig von der Dicke der untersuchten Probe. Der Knochen agiert bei der Messung als frequenzselektiver Filter für den Ultraschall. Die Energie von Schallwellen höherer Frequenz wird stärker abgeschwächt als die niedrigerer Frequenzen. Diese Abschwächung ist eine annähernd lineare Funktion der Frequenz [Kann 2001]. Am meisten erforscht und verbreitet ist bis jetzt die Transmissionsmessung am Calcaneus, die im gleichen Untersuchungsgang eine Messung der BUA und der SOS erlaubt. Beide Messungen können isoliert beurteilt oder aber auch in einem sogenannten „Stiffness-Index“ kombiniert werden. Der Quotient aus beiden Messergebnissen wird als Stiffness-Index bezeichnet. Er wird im Verhältnis zu einer vorgegebenen Referenzkurve bewertet, entweder im Verhältnis zum Z-Score oder zum T-score

Der große Vorteil der Knochendichtemessung mittels Ultraschall liegt neben dem Fehlen von Röntgenstrahlen, in der einfachen Anwendbarkeit und den geringeren Kosten dieses Verfahrens. Als nachteilig gelten die geringen Erfahrungen, die schwierige Standardisierbarkeit und das Fehlen internationaler Phantome zum Vergleich der verschiedenen Geräte [Chappard 2000 und Njeh 1997]

Eine schematische Darstellung der Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad zeigt Abbildung 6 [Mohr 2002]

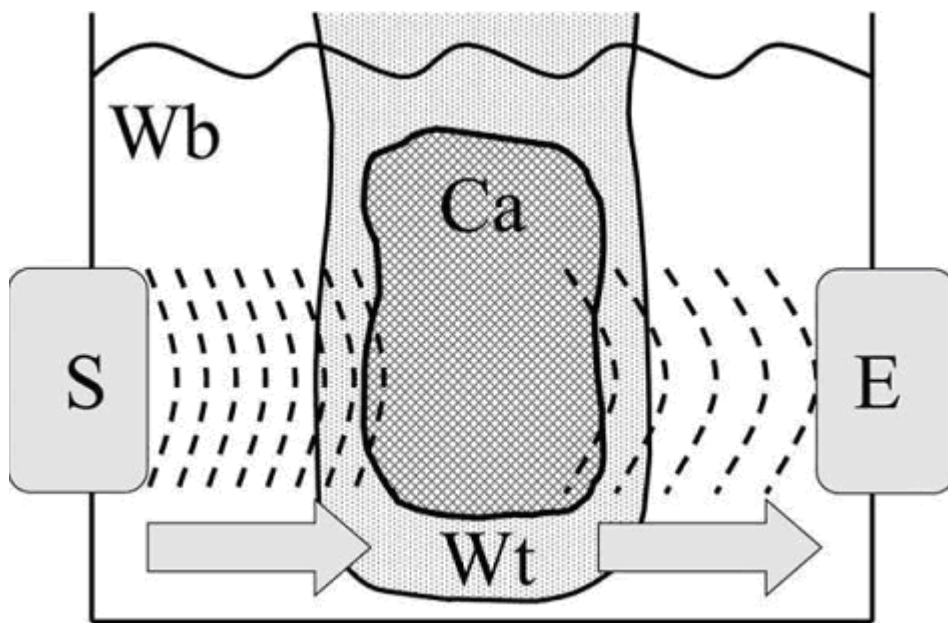


Abbildung 6: Ultraschallmessung am Calcaneus im Wasserbad mittels Quertransmission.

S: Sender, E: Empfänger, Ca: Calcaneus, Wb: Wasserbad, Wt: Weichteil

1.5.2 Methoden der Klinischen Chemie

Knochenstoffwechselmarker

In den letzten Jahren sind verschiedene biochemische Marker des Knochenstoffwechsels nachgewiesen und untersucht worden. Es sind hauptsächlich Enzyme und Knochenstoffwechselprodukte, die entsprechend dem Knochenumsatz in unterschiedlicher Konzentration in Blut und Urin nachweisbar sind (Tabellen 2 und 3).

Tabelle 2: Einteilung Knochenmarker nach ihrem Herkunftskompartiment [Seibel 1995]

Knochen	Zellen	Osteoblasten	Alkalische Phosphatase Knochenspezifische alkalische Phosphatase
		Osteoklasten	Tartrat-resistente alkalische Phosphatase
	Organische Matrix	Kollagen	C-terminales Propeptid des Typ-I-Kollagens Crosslinks Quervernetzte Telo peptide
		Nichtkollagene Proteine	Osteocalcin Bone Sialoprotein Osteonektin
	Mineralphase	Calciumphosphat	Calcium in Serum und Urin
		Hydroxylapatid	Phosphat in Serum und Urin

Tabelle 3: Einteilung Knochenmarker nach Formation und Resorption [Seibel 1995]

Formation	Resorption
Serum	Serum
Osteocalcin C-Terminales Propeptid des Typ I-Kollagens Alkalische Phosphatase und knochenspezifische Phosphatase	Tartrat resistente saure Phosphatase Quervernetztes carboxyterminales Telozeptid Collagen-Crosslinks
	Urin
	Collagen-Crosslinks Crosslink vernetzte Telopectide: aminoterninales Telopectid und carboxyterminales Telopectid

Marker der Knochenneubildung

Alkalische Phosphatase:

Die im Serum messbare Gesamtaktivität der alkalischen Phosphatase (AP) setzt sich aus mehreren Isoenzymen, unter anderem der Leber-AP und der Knochen-AP zusammen.

Eine Erhöhung des Knochenisoenzyms, welches ca. 50% der Gesamt-AP ausmacht, beruht auf einer vermehrten AP-Bildung durch Aktivierung der Osteoblasten, an deren Membranen es an der Außenseite vorliegt [Thomas 1998]. Die Aktivierung kann physiologisch bedingt sein (z.B. Knochenwachstum bei Kindern), oder pathologisch bedingt sein (z.B. bei nicht-malignen oder malignen Osteopathien).

Bei osteopenischen und osteoporotischen Knochenveränderungen sind nur in wenigen Fällen, z.B. der high turnover Osteoporose, erhöhte Werte der Knochen-AP nachweisbar, weil aufgrund eines verminderten Verhältnisses von Osteoblasten zu Osteoklasten entweder die Knochenresorption erhöht oder die Knochenbildung vermindert ist oder beides vorliegt [Haag 1995].

Osteocalcin

Osteocalcin ist ein Vitamin K abhängig synthetisiertes Peptid, das überwiegend von aktiven Osteoblasten gebildet und zum größten Teil in die organische Matrix eingebaut wird. Ein kleiner Anteil gelangt in die Zirkulation und wird dort proteolytisch abgebaut. Osteocalcinfragmente gelangen allerdings auch bei der Knochenresorption in die Zirkulation, so dass sich eine erhöhte Serumkonzentration nicht nur als Marker für eine gesteigerte Knochenbildung sondern auch für einen erhöhten Knochenumsatz deuten läßt. Die Ausscheidungsrate der Fragmente ist abhängig von der Nierenfunktion, außerdem liegt Osteocalcin auch in Megakaryozyten und Thrombozyten vor [Kasperk 1998]. Die Untersuchung von Osteocalcin ist daher störanfällig.

Prokollagen Typ 1 Propeptide

Das von den Osteoblasten gebildete Kollagen Typ I wird als Prokollagen sezerniert. Extrazellulär werden C- und N-terminale Domänen abgespalten. Man kann also die Konzentration dieser abgespaltenen Propeptide als Maß für die Kollagen I Synthese werten. Da Kollagen Typ I auch in der Haut gebildet wird, handelt es sich auch hierbei nicht um einen spezifischen Parameter [Kasperk 1998].

Marker der Knochenresorption

Hydroxyprolin

Hydroxyprolin wird bei der osteoklastären Resorption aus dem Kollagenabbau freigesetzt und renal ausgeschieden. Hydroxyprolin entsteht im Rahmen der Reifung der Kollagenfibrillen und macht ca. 12% des Aminosäuregehaltes des reifen Kollagens aus. Auch beim Stoffwechsel der Haut und des Bindegewebes wird Hydroxyprolin freigesetzt. Zudem wird die Ausscheidung durch den Hydroxyprolinegehalt der Nahrung beeinflusst [Kasperk 1998]. Hydroxyprolin ist daher ein unspezifischer Resorptionsmarker.

Kollagen Typ-I-Telopeptid

Kollagenfibrillen werden im Rahmen eines physiologischen Reifungsprozesses durch Hydroxypyridiniumderivate mit benachbarten Kollagenfibrillen verknüpft. Beim Abbau werden Enden im verknüpften Zustand freigesetzt und können sowohl im Urin als auch im Serum bestimmt werden. Sie werden je nach Herkunft als Crosslinkvernetztes aminotermiales

Telozeptid des Typ-I-Kollagens (NTx) oder Crosslinkvernetztes carboxyterminales Telozeptid des Typ-I-Kollagens (CTX) bezeichnet.

Die Telopeptide zeigen tageszeitliche Schwankungen mit höheren Werten in der Nacht. Der Grad der Knochenresorption ist der sezernierten Telozeptidmenge direkt proportional [Schmolke 2001].

Crosslinks

Typ I Kollagen ist mit über 90% das vorherrschende Kollagen im Knochen. Es wird als Vorläufer-Molekül mit C- und N-terminalen Vorläuferdomänen, den sogenannten Propeptiden (PICP und PINP) synthetisiert. Die synthetisierten Precursorpeptide werden an Prolyn- und Lysinresten hydroxyliert. Nach Glykosylierung erfolgt die Exozytose. Extrazellulär werden die Propeptide abgespalten [Knott 1998].

Die Ausbildung kollagener Fasern erfolgt durch Nebeneinanderlagerung von je 3 Kollagenmolekülen. Sie werden zu Pyridin-Derivaten verknüpft. Diesen Vorgang bezeichnet man als Crosslinking. Die Verknüpfungsart ist gewebespezifisch. Im Knochen geschieht die Verknüpfung zwischen zwei terminalen Proteinanteilen (sog. Telozeptiden) und einem helikalen Anteil der Kollagenmonomere, während in Weichteilgeweben das Crosslinking zwischen einem Telozeptid und zwei helikalen Anteilen stattfindet. Beim Abbau von reifem Kollagen werden die C-terminalen Verknüpfungstelopeptide als immunologisch intakte Fragmente abgespalten und im Serum nachweisbar. Diese sind die Vorstufen der Pyridin-Crosslinks, die im Urin ausgeschieden werden.

Desoxypyridinolin (DPD) ist hoch knochenspezifisch. Außer im Knochen wird es nur im Dentin, Aortengewebe und in Ligamenten nachgewiesen. Im Gegensatz zu DPD wird Pyridinolin (PYD) noch zusätzlich im Knorpelgewebe und in den Bändern gefunden [Seyedin 1993].

Die Pyridiniumcrosslinks zeichnen sich gegenüber anderen Parametern des Knochenstoffwechsels durch eine höhere Sensitivität und Spezifität, fehlende Beeinflussung durch Nahrungsaufnahme, enterale Resorption und hepatische Metabolisierung sowie gute Thermostabilität aus, was die Probenverarbeitung erleichtert [Robbins1995].

2 Aufgabenstellung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit soll der Einfluss von Knochenmark- und Stammzelltransplantation auf bildgebende und biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels von Patienten mit malignen Systemerkrankungen und ihre Relevanz für die Knochendichte untersucht werden.

Es sollen folgende Fragestellungen untersucht werden:

1. Kommt es im Anschluss an eine Knochenmark- bzw. Stammzelltransplantation zu einer negativen Knochenstoffwechselbilanz? Diese Frage wird radiologisch, sonographisch und laborchemisch überprüft.
2. Handelt es sich um kurzfristige oder langfristige Veränderungen des Knochenstoffwechsels?
3. Welchen Einfluss haben Grunderkrankung, Therapie, eine GvHD, Geschlecht und Alter auf eine eventuelle Abnahme der Knochendichte
4. Lassen sich die Ergebnisse der Bildgebung mit den laborchemischen Ergebnissen vergleichen?

3 Patienten und Methoden

3.1 Patientencharakteristika

Es wurden 76 Patienten, die aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung, knochenmark- bzw. stammzelltransplantiert wurden, im Zeitraum zwischen Dezember 1996 und Oktober 1999 prospektiv untersucht. Alle Patienten gaben ihr schriftliches Einverständnis. Bei Patienten, die jünger als 18 Jahre alt waren, erteilte der gesetzliche Vertreter die Zustimmung.

An einer akuten myeloischen Leukämie (AML) litten 22 Patienten, 26 an einer akuten lymphatischen Leukämie, 20 Patienten waren an einer chronischen myeloischen Leukämie (CML), 4 an einem hochmalignem Non Hodgkin Lymphom (NHL) erkrankt. Es wurden 3 Patienten mit einer Amyloidose und 1 Patient mit einer aplastischen Anämie (SAA) eingeschlossen. Die Patienten waren zwischen 17 und 76 Jahre alt, der Median lag bei 36 Jahren. Allogen transplantiert wurden 69 Patienten, davon waren 29 Fremdspendertransplantationen, 7 Patienten wurden autolog transplantiert. Die Stammzellen stammten bei 43 Patienten aus dem Knochenmark, bei 33 Patienten aus dem peripheren Blut. Die Konditionierung bestand aus Ganzkörperbestrahlung, Cyclophosphamid und Etoposid, aus Melphalan oder aus Etoposid, Bulsuphan und ATG.

Zur Prophylaxe und Therapie der GVHD wurden CSA und Methotrexat eingesetzt. Die CSA-Gaben wurden am Tag -1 begonnen und durchschnittlich für 6 Monate fortgesetzt. Fremdspender-transplantierte Patienten erhielten zusätzlich ab Tag 7 0,5mg/kg/KG Prednison und 1,0mg/kg/KG ab Tag 14.

Eine akute GVHD wurde zunächst mit hohen Dosen Methylprednisolon behandelt. Zur Therapie der chronischen GVHD wurden CSA, Prednison, Mycophenolatmofetil, Azathioprin und Cyclophosphamid eingesetzt (s. Tabelle 4).

Um einen Hyperkatabolismus, bedingt durch Übelkeit infolge der Konditionierungstherapie und der Mukositis, zu vermeiden, erhielten alle Patienten ab dem Tag der Transplantation eine total parenterale Ernährung. Diese beinhaltete 2,5-3l Flüssigkeit/d, 30-32kcal/kg, 4-5g/kg Kohlenhydrate, 1-1,5g/kg Aminosäuren und 0,5g/kg Fette. Zusätzlich wurden wasser- und fettlösliche Vitamine, Mineralien und Spurenelemente zugesetzt. Hierin eingeschlossen waren 220 IU Vitamin D und 660mg Calcium/d. Die Patienten begannen im Mittel ab Tag 19 wieder Nahrung zu sich zu nehmen.

Die Patienten wurden darauf aufmerksam gemacht, nach der Entlassung die Sonne zu meiden und auch bei schlechtem Wetter einen starken UV-Schutz zu benutzen.

Tabelle 4: Patientencharakteristika

Patienten	N	76
Alter (Jahre)	Median	36
	Range	17-76
Geschlecht	männlich	43
	weiblich	33
Diagnosen	AML und MDS	22
	ALL	26
	CML	20
	NHL	4
	Amyloidose	3
	SAA	1
Stammzellquelle	Knochenmark	43
	peripheres Blut	33
Art der Transplantation	allogene Transplantation	69
	• verwandter Spender	40
	• unverwandter Spender	29
	autologe Transplantation	7
Konditionierung	GKB + Cy ± VP16	67
	Melphalan	3
	Fludarabin, Busulphan, ATG	3
	andere	3
GvHD-Prophylaxe	CSA	3
	CSA; MTX	28
	CSA, MTX und Prednison	35

AML: Akute myeloische Leukämie, MDS: myelodysplastisches Syndrom, ALL: akute lymphatische Leukämie, CML: chronisch myeloische Leukämie, NHL: Non Hodgkin Lymphom, SAA: aplastische Anämie, GKB: Ganzkörperbestrahlung; CY: Cyclophosphamid, VP16: Etoposid, ATG: Anti-Thymozyten-Globulin, CSA: Cyclosporin, MTX: Methotrexat

Anamnese und körperliche Untersuchung

Bei Aufnahme in die Studie wurde zusätzlich eine osteologische Anamnese erhoben. Die Patienten wurden nach Beschwerden des Bewegungsapparates, nach Körpergröße und Gewicht, nach einer Amenorrhoe vor Transplantation befragt, ebenso wie nach Ernährungsgewohnheiten,

Nikotinkonsum und Medikamenteinnahme, hier insbesondere nach vorausgegangenen hormonellen Therapien. Vorangegangene Frakturen, entweder spontan oder nach adäquaten Traumen wurden notiert. Ein Karnofsky-Index wurde erhoben. Bei der körperlichen Untersuchung wurden Verformungen der Wirbelsäule wie Kyphose oder Skoliose dokumentiert. Die Anamneseerhebung wurde bei den Kontrolluntersuchungen nach einem halben und einem Jahr wiederholt.

3.2 Verwendete Methoden

3.2.1 Bildgebende Methoden

Die Knochendichte der Patienten wurde mit Hilfe sowohl der Osteo-Computertomographie als auch der Ultraschall-Osteodensitometrie bestimmt. Die Computertomographie und Osteosonographie wurden am Institut für Röntgendiagnostik der Charité, Campus Mitte (Professor Reisinger, stellvertretender Institutsdirektor) ausgewertet.

Die Osteo-Computertomographie wurde mit einem speziellen Softwareprogramm am CT-Gerät Somatom Plus der Firma Siemens durchgeführt. Nach der Bestimmung der „region of interest“, wurden die trabekuläre und kortikale Knochendichte des ersten bis dritten Lendenwirbelkörpers in Bildern in 3mm Abständen erfasst. Eine Qualitätskontrolle erfolgte durch simultane Kalibrierung mit einem standardisierten Phantom. Die ermittelten Werte wurden in Milligramm pro Milliliter angegeben und mit europäischen Referenzwerten verglichen. Wie beim Ultraschall wurden diese als Z- und T-Score angegeben

Zur quantitativen Ultraschallsonometrie wurde ein Achilles Plus-System der GE/Lunar Corporation verwendet. Dieses Gerät besteht aus zwei Ultraschallköpfen, die in einem Abstand von 9,5cm befestigt sind. Einer dieser Schallköpfe dient als Transmitter, der ein Ultraschallsignal von 500kHz aussendet, welches die im Wasserbad, dem Kopplungsmedium, befindliche Ferse der Testperson passiert und von einem Empfänger mit einer Bandbreite von 0,1MHz bis 0,6MHz, der auf der gegenüberliegenden Seite positioniert ist, aufgenommen wird. Das entstandene Signal wird von der Messelektronik digitalisiert. Der angeschlossene Rechner berechnet aus den Daten die Schalleitungsgeschwindigkeit (SOS) in m/s und die Frequenzdämpfung (BUA) in db/mHZ. Aus diesen Parametern wird der Stiffness Index errechnet.

Beide Untersuchungen, Ultraschall und Computertomographie, wurden jeweils vor sowie ein halbes und ein Jahr nach Stammzelltransplantation durchgeführt.

3.2.2 Methoden der Klinischen Chemie

Probengewinnung biochemische Parameter

Die Abnahme der zu untersuchenden Blut- bzw. Urinproben (erster Morgenurin) erfolgte morgens. Die Bestimmung von 1,25(OH)D₃, 25(OH)D₃, Knochen-AP, Parathormon (PTH), Calcium (Ca), Phosphat (P) und der Geschlechtshormone wurde durch das Labor der klinischen Chemie des Universitätsklinikums Charité durchgeführt. Die Urinproben zur Untersuchung des Kreatinin-Wertes, der Pyridinoline (Pyd), Desoxypyridinoline (DPD) und der N-terminalen-Telopeptide (NTX) wurden, bis zu ihrer Aufarbeitung, bei -20°C gefroren. Für die Messung dieser Parameter wurde ein Messplatz an der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin der Charité (Laborleiter Dr. Michael) zur Verfügung gestellt.

Die Proben wurden jeweils zum Zeitpunkt null vor Transplantation und ab der Transplantation einmal wöchentlich bis zur Entlassung der Patienten aus der stationären Behandlung (median= 6 Wochen) gewonnen. Weitere Untersuchungszeitpunkte waren ein halbes Jahr und ein Jahr nach Transplantation.

Pyridinolin

Der Pyrilinks-II-Kit ist ein kompetitiver Enzymimmunoassay der Firma Metra Biosystems im Mikrotiterplattenformat zur Bestimmung der Summe von freiem Desoxypyridinolin und Pyridinolin. Verwendet werden mit humanem Pyd beschichtete Mikrotiterplatten. Das in den Standards, Kontrollen und den Patientenproben enthaltene DPD und Pyd und das an die Mikrotiterplatte gebundene Pyd konkurrieren um die Bindungsstellen der monoklonalen, mit alkalischer Phosphatase gekoppelten Maus-anti-Pyd-Antikörper, die eine Kreuzreaktivität von 100% sowohl zu freiem DPD als auch zu freiem Pyd aufweisen.

Durch mehrmaliges Waschen werden ungebundene Reaktionspartner aus den Proben entfernt.

Nach Zugabe von p-Nitrophenyl-Phosphat (pNPP) als Substrat wird das an die anti-Pyd-Antikörper gekoppelte Enzym (alkalische Phosphatase) während einer Inkubationszeit zu einem farbigen Endprodukt umgesetzt. Nach Abbruch der enzymatischen Reaktion durch Zugabe von Stopplösung (1N NaOH) erfolgt die Messung der Enzymaktivität im Plattenphotometer bei einer Wellenlänge von 405nm, wobei die gemessene optische Dichte zur Konzentration an freiem DPD und Pyd indirekt proportional ist.

Testdurchführung Pyd

1. Urinproben, Standards und Kontrollen werden im Verhältnis 1:10 mit Assaypuffer verdünnt.

2. Jeweils 50µl der Standards, Kontrollproben und Patientenproben werden in die Kavitäten pipetiert.
 3. Jeweils 100µl Enzymkonjugat (anti-Pyridoxal-Phosphat-Antikörper) werden in die Kavitäten pipetiert.
 4. Inkubation für 3 Stunden bei 2-8°C im Dunkeln.
 5. Leeren des Inkubationsvolumens, dreimaliges Waschen mit 300µl Waschlösung.
 6. Jeweils 150µl Substratlösung (p-Nitrophenyl-Phosphat) werden in die Kavitäten pipetiert.
 7. Inkubation für eine Stunde bei Raumtemperatur.
 8. Jeweils 100µl Stopplösung (1N NaOH) werden in die Kavitäten pipetiert.
- Messung der optischen Dichte bei 405nm in einem Plattenphotometer.

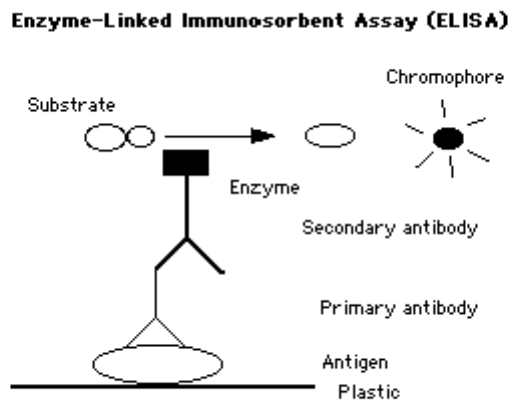


Abbildung 7: Allgemeines Prinzip ELISA [Bonilla 2008]

Desoxypyridinolin

Zur Bestimmung von Desoxypyridinolin im humanen Urin wurde der kompetitive Radioimmunoassay (RIA) Gamma-BCT DPD RIA der Firma IDS genutzt. Dieser Test verwendet mit monoklonalem Anti-DPD-Antikörper beschichtete Polystyrenröhrchen. Nach Zugabe von Urin und ^{125}J konjugiertem DPD konkurrieren das DPD der Patientenprobe und das konjugierte DPD um die Antikörper. Nach einer Inkubationszeit werden die Röhrchen gewaschen, um nicht gebundenes ^{125}J -Dpd zu entfernen. Anschließend erfolgt die Messung der Radioaktivität mittels eines Gammacounters. Die gefundene Aktivität ist umgekehrt proportional zur Konzentration des DPD.

Verwendet wurde der Gamma-BCT DPD Ria der Firma IDS.

Testdurchführung DPD

1. Jeweils 100µl Standard, Kontrolle und Patientenrobe werden in die antikörperbeschichteten Röhren pipetiert.
2. Jeweils 200µl ^{125}J -DPD werden hinzugefügt.
3. Inkubation für 2 Stunden bei 2-8°C.
4. Die Überstände werden abgeschüttet und die Röhren mit 4ml Waschlösung gewaschen.
5. Die Radioaktivität der Röhren wird mit einem Gammacounter gemessen.

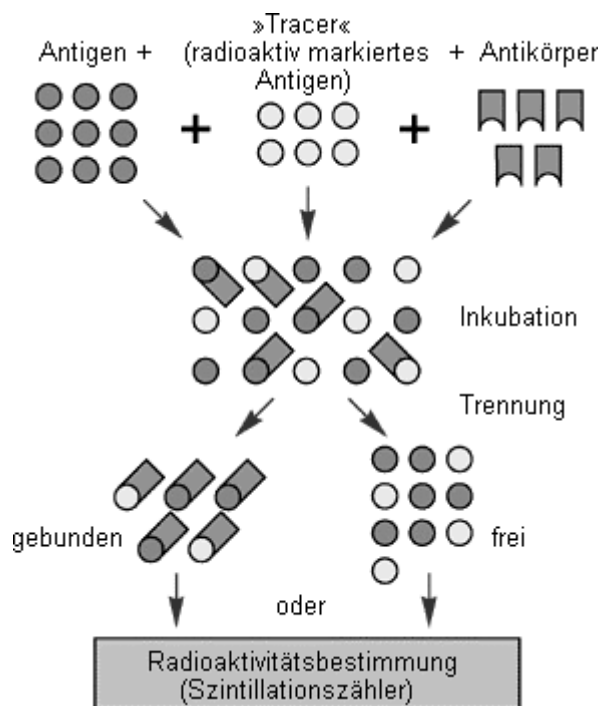


Abbildung 8: Allg. Prinzip RIA [www.gesundheit.de/roche/ro32500/r33487.html]

NTx

Auch der Eltest NTx der Firma Osteomark ist ein kompetitiver Enzymimmunoassay (ELISA) zur Bestimmung von N-Telopeptiden (NTx) des Knochenskollagens in humanem Urin. Er arbeitet nach dem gleichen Prinzip wie der Pylilink-II-Test.

Verwendet werden mit humanem NTx beschichtete Mikrotiterplatten. Nach Zugabe von Urin bzw. Standards und Enzymkonjugat (anti-NTx-Antikörper-Peroxidase-Konjugat) konkurriert das NTx aus der Patientenprobe mit dem beschichteten NTx der Mikrotiterplatten um die im Überschuss vorliegenden Bindungsstellen des Enzymkonjugats, wodurch festphasen-gebundene Immunkomplexe (NTx-Enzymkonjugat) entstehen.

Durch einen anschließenden Waschschrift werden sämtliche nicht gebundene Reaktionspartner entfernt. Nach Zugabe des Substrats [3,3', 5,5'-Tetramethylbenzidin (TMB) in Dimethylsulfoxid (DMSO)] erfolgt der Start der Enzymreaktion.

Die Enzymreaktion wird durch Ansäuern mit Schwefelsäure gestoppt. Bei konstanter Reaktionszeit ist die Farbintensität (gemessen in optischer Dichte (OD)) von der Menge des gebundenen Enzymkonjugats abhängig und damit umgekehrt proportional zur NTx-Konzentration der Patientenprobe. Hohe NTx-Werte entsprechen somit einer niedrigen optischen Dichte.

Die OD wird in einem Plattenphotometer bei einem Absorptionsmaximum von 450nm und einer Referenzwellenlänge von 630nm gemessen. Durch Erstellen einer Standardkurve (OD versus Konzentration des NTx-Standards können die NTx-Konzentrationen der Patientenproben über die jeweilige OD abgelesen werden. Die gefundenen Konzentrationen werden in nmol BCE (bone collagen equivalents) pro Liter angegeben.

Testdurchführung NTx:

1. Je 25 µl Standard, Kontrolle und Patientenprobe werden in Kavitäten pipetiert.
2. Herstellung des Konjugats im Verhältnis Enzymkonjugat: Enzymkonjugatpuffer = 1:101
3. Je 200µl Konjugat werden in die Kavitäten pipetiert und durchmischt.
4. Inkubation bei Raumtemperatur für 90 min.
5. Absaugung des Inkubationsvolumens, fünfmaliges Waschen der Kavitäten mit 350µl Waschlösung
6. Herstellung des Substrats
7. 200µl Substrat werden in die Kavitäten pipetiert.
8. Inkubation bei Raumtemperatur für 15 min. Hierbei färbt sich der Ansatz in Abstufungen blau.
9. Je 100 µl Stopplösung werden in die Kavitäten pipetiert. Hierbei färbt sich der Ansatz gelb
10. Messung der Testplatte in einem Plattenphotometer bei 450nm.

Kreatinin

Verwendet wurde der Creatintin-Kit der Firma Metra Biosystems. Der Test basiert auf der modifizierten Jaffé Methode. Hierbei bildet alkalische Pikrinsäure mit dem in den Proben enthaltenen Kreatinin einen Farbkomplex. Die OD der entstehenden Lösung wird mit einem Spektralphotometer bei 490nm gemessen. Sie ist der Kreatininkonzentration der Urinprobe direkt proportional.

Testdurchführung Kreatinin:

1. Kreatinin-Standards, Kontrollen und Urinproben werden mit sterilem, destilliertem Wasser im Verhältnis 1:40 verdünnt.
2. Durch Zugabe von 1N NaOH zum Kreatinin-Farbreagenz wird die alkalische Pikratlösung hergestellt.
3. Je 50µl destilliertes Wasser (Nullstandard), der verdünnten Standards, Kontrollen und Urinproben werden in die Kavitäten pipetiert.
4. 150µl Pikratlösung wird in jede Kavität pipetiert.
5. Inkubation bei Raumtemperatur für 30min
6. Messung der optischen Dichte im Spektralphotometer bei 490nm.

Die Ergebnisse aller drei oben angegebenen Immunoassays werden, bei Verwendung von Spontanurin, auf die Kreatininkonzentration im Urin bezogen, z.B. nmol/l NTx/ nmol/l Kreatinin.

Übrige biochemische Parameter

Die Bestimmung der Parameter Ca, P, Knochen-AP, 1,25 (OH)D₃, 25(OH)D₃ und PTH erfolgte im Institut für klinische Chemie.

3.3 Statistik

Alle statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm SPSS (Statistical Package for the Social Science) Version 11.0 durchgeführt.

Die Unterschiede zwischen den Gruppen wurden bei normalverteilten Gruppen mit Hilfe des Student T-Tests berechnet. Der T-Test prüft, ob zwei Stichproben der gleichen Grundgesamtheit angehören. Normalverteilung und gleiche Standardabweichungen zweier Stichproben werden vorausgesetzt.

Eine annähernde Normalverteilung kann in der Regel erst ab einer Stichprobengröße von 30 unterstellt werden. Diese war bei den Subgruppen meistens nicht gegeben. Zur Analyse zweier unabhängiger Subgruppen bei nicht normalverteilten Gruppen wurde daher der Mann-Whitney U Test angewendet, bei abhängigen Subgruppen der Wilcoxon Test. Für drei oder mehr unabhängige Subgruppen kam der Kruskal-Wallis H Test zur Anwendung. In den Analysen, die die verschiedenen Parameter in Abhängigkeit von der Grunderkrankung untersuchen, wurden die Patienten mit AML, ALL und NHL aufgrund ähnlicher Vortherapien als eine Subgruppe zusammengefasst.

Berechnungen zur Korrelation wurden mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson erhoben. Häufigkeitsverteilungen wurden mit Hilfe des Box-and-Whisker-Plots dokumentiert. In einem Box-and-Whisker-Plot können Daten anhand von Quantilen zusammenfassend dargestellt werden. Die Box wird begrenzt durch das 25% Quantil und das 75% Quantil, der Median als waagerechte Linie in der Mitte eingezeichnet. Die Whiskers (senkrechte Linien) begrenzen beispielsweise das 10% und das 90% Quantil.

Ergänzend zu der Untersuchung von Gruppenunterschieden wurde eine Varianzanalyse durchgeführt. Im Vergleich zur Analyse von Gruppenunterschieden bietet die Varianzanalyse den Vorteil einer simultanen Schätzung des Einflusses unabhängiger Variablen auf die radiologischen Parameter bzw. Knochenmarker.

Bei allen genutzten Tests wurde ein p-Wert $<0,05$ für statistisch signifikant gehalten.

4 Ergebnisse

4.1 Patienten

74 der eingeschlossenen 76 Patienten hatten ein Anwachsen des Transplantats. 1 Patient musste wegen Transplantatversagens retransplantiert werden, 1 Patient verstarb kurz nach der Transplantation an einer akuten GvHD. Die hämatopoetische Rekonstitution nach der Transplantation war normal.

Ein halbes Jahr nach der Transplantation waren 14 Patienten verstorben, nach 1 Jahr 23. Todesursache war bei 12 der 23 Patienten (15%) ein Rezidiv der Grunderkrankung, 11 Patienten (14%) verstarben an transplantationsassoziierten Folgen (Infektionen, akute GvHD).

38 von den 67 allogenen transplantierten Patienten (57%) entwickelten eine akute GvHD, Grad III und IV erreichte sie bei 11 der Betroffenen. 27 von 60 evaluierbaren allogenen transplantierten Patienten (45%) litten an einer chronischen GvHD, davon 14 Patienten im Stadium „extensive disease“.

Bei 14 Patienten wurde das QCT vor der Transplantation nicht zeitgerecht durchgeführt oder verweigert. Sie wurden aus der CT-osteodensitometrischen Auswertung ausgeschlossen. Die Follow up CT-Untersuchung wurde bei 8 Patienten nach einem halben Jahr und bei 12 Patienten nach einem Jahr nicht durchgeführt oder verweigert.

Insgesamt wurden 61 Patienten vor der Transplantation untersucht, 39 nach einem halben Jahr und 32 nach einem Jahr.

4.2 Bildgebende Methoden

4.2.1 Radiologische Messungen

Die Messungen vor Transplantation zeigten bei 33 von 61 Patienten (54%) eine bereits reduzierte Knochendichte. Der Median des T-scores betrug zu diesem Zeitpunkt $-1,13$.

Eine Osteopenie (T-score < -1 , $\geq -2,5$) hatten 28 dieser Patienten (47%), 5 (8%) eine Osteoporose (T-score $< -2,5$). Ein halbes Jahr nach der Transplantation hatte die Knochendichte weiter signifikant abgenommen ($p=0,001$), der Median des T-scores lag nun bei einem Wert von $-1,51$. 64% der Patienten hatten pathologische Knochendichtewerte, 36% eine Osteopenie und 28% eine Osteoporose. Der mittlere Verlust der Knochendichte betrug 10,6%. Nach Ablauf eines Jahres war die Abnahme des Medianwertes im Vergleich zum ersten Halbjahr geringer, aber weiterhin signifikant ($p = 0,033$). Osteoporose hatten weiterhin 28%, eine Osteopenie nun 38% der Patienten. Den gleichen Verlauf zeigten die Ergebnisse der Messungen des Z-Scores. Der Gesamtverlust an Knochendichte betrug ein Jahr nach Transplantation 15,1%.

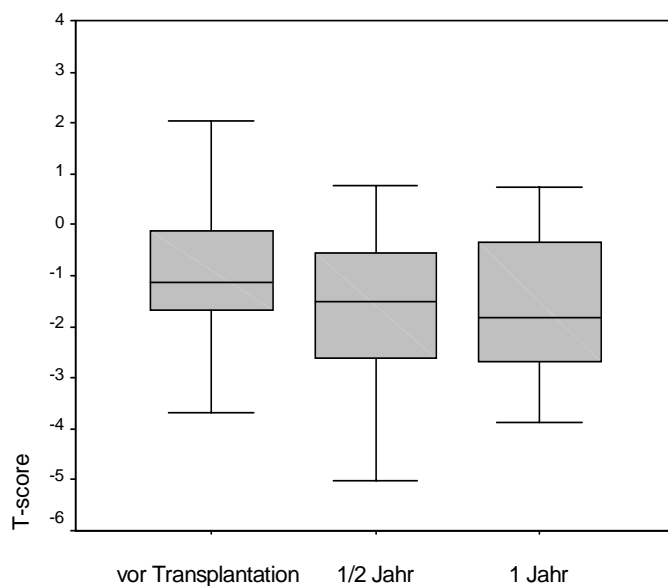


Abbildung 9: Verlauf T-score nach Transplantation

Tabelle 5 : T-score und Z-score vor und nach Transplantation

	Wo 0	Wo 0	½ J	½ J	1J	1 J
	T-score	Z-score	T-score	Z-score	T-score	Z-Score
Mittelwert	-0,84	-0,38	-1,72	-1,17	-1,65	-1,04
Median	-1,13	-0,47	-1,51	-1,03	-1,82	-0,88
Standardabweichung	1,30	1,38	1,40	1,33	1,37	1,32
Minimum	-3,7	-2,91	-5,03	-4,38	-3,88	-3,66
Maximum	2,37	3,85	,78	2,4	0,74	2,1

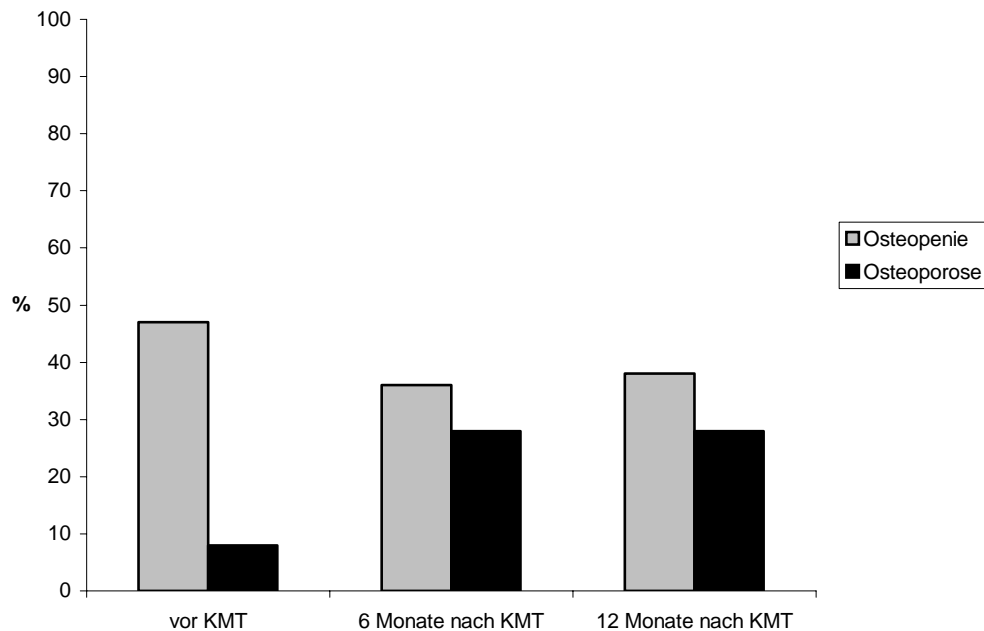


Abbildung 10: Prävalenz von Osteopenie (T-score <-1 und >-2,5) und Osteoporose (T-score <-2,5) vor und nach SZT

Untersucht man nun die Knochendichte in Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Erkrankung, so zeigt sich, dass diese einen deutlichen Einfluss hatte. Der Unterschied des T-scores vor der Transplantation zwischen den Patienten mit akuter Leukämie war hochsignifikant gegenüber denen mit chronischer Leukämie ($p=0.001$). Der Median des T-scores der Patienten mit akuter Leukämie betrug $-1,26$ und lag damit bereits im pathologischen Bereich, der der Patienten mit CML lag bei $0,62$ und befand sich damit im Normalbereich.

Im weiteren Verlauf der Messungen glichen sich die Medianwerte an. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach einem halben Jahr nicht mehr signifikant $p=0,925$. Bei den Patienten mit akuter Leukämie fiel der Medianwert auf $-1,53$ und dann auf $-1,7$, während der der an CML erkrankter Patienten deutlicher abfiel, auf $-1,44$ und nach einem Jahr auf $-2,1$.

Die wenigen radiologisch auswertbaren autolog transplantierten Patienten ($n=5$) hatten ebenfalls bereits vor der Transplantation einen erniedrigten T-score ($-2,4$). Er blieb jedoch ein halbes und ein Jahr nach der Transplantation nahezu konstant ($-2,48$ bzw. $-2,69$).

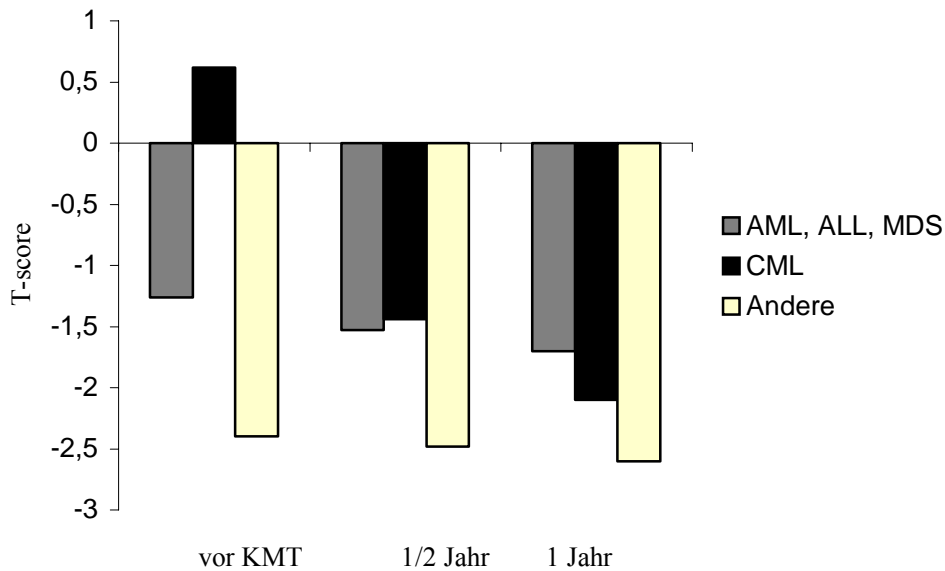


Abbildung 11: T-score zum Zeitpunkt null in Abhängigkeit von der Diagnose (Median)

Ohne Einfluss auf den Verlauf des T-scores blieben das Geschlecht, der Spenderstatus, eine Amenorrhoe vor der Transplantation, eine intensivierete Immunsuppression (d.h. sie wurde länger als 100 Tage fortgeführt) sowie auch das Vorliegen einer chronischen GvHD. Patienten, die infolge der Transplantation eine akute GvHD entwickelt hatten, wiesen zum Zeitpunkt ½ Jahr einen signifikant niedrigeren T-score als Patienten ohne GvHD auf ($p=0,003$). Nach einem Jahr zeigte sich kein signifikanter Unterschied mehr. Die gleichen Abhängigkeiten wiesen die Messungen des Z-scores auf. Hier bestand zusätzlich ein signifikant niedrigerer Wert nach ½ Jahr bei Patienten, die eine intensivierete Immunsuppression erhielten. Nach einem Jahr war die immunsuppressive Therapie allerdings wieder ohne signifikanten Einfluss.

Trabekuläre und kortikale Knochendichte

Der Verlauf der trabekulären und kortikalen Knochendichte war dem des T-scores ähnlich. Es zeigte sich zunächst eine deutliche Abnahme nach einem halben Jahr (jeweils $p < 0,0001$). Nach einem Jahr blieb die Abnahme der trabekulären Knochendichte weiterhin signifikant ($p = 0,019$). Die kortikale Knochendichte dagegen nahm nach einem Jahr wieder leicht zu, wenn auch nicht signifikant ($p = 0,095$).

Nur bei der trabekulären Knochendichte fand sich vor der Transplantation eine Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose ($p = 0,001$), zu den folgenden Zeitpunkten ließ sich diese nicht mehr nachweisen. Die kortikale Knochendichte vor Therapiebeginn war offensichtlich durch die zugrundeliegende Diagnose nicht beeinflusst.

Geschlecht, Spenderstatus, eine Amenorrhoe vor der Transplantation, eine intensivierte immunsuppressive Medikation und eine Hormonersatztherapie blieben ohne Einfluss auf kortikale und trabekuläre Knochendichte. Patienten, die eine akute GvHD entwickelt hatten, hatten nach ½ Jahr signifikant niedrigere Werte als die Patienten ohne GvHD (p= 0,005 bei der trabekulären und p = 0,028 bei der kortikalen Knochendichte). Nach einem Jahr zeigte sich diese Abhängigkeit nicht mehr. Eine chronische GvHD übte keinen Einfluss auf die Knochendichte in unserer Untersuchung aus.

Tabelle 6: Trabekuläre und kortikale Knochendichte in mg/cm³

	Wo 0	Wo 0	½ J	½ J	1J	1 J
	Trab. KD	Cort. KD	Trab. KD	Cort. KD	Trab. KD	Cort. KD
Mittelwert	135	258,71	111,1	235,23	113,6	239,18
Median	128,4	258,50	114,8	233,35	109,0	245,70
Standardabweichung	34,6	39,68	38,08	48,47	36,94	45,37
Minimum	68,9	188,4	24,4	146,1	54,9	145,4
Maximum	224,3	365,6	180,4	369,0	177,2	314,3

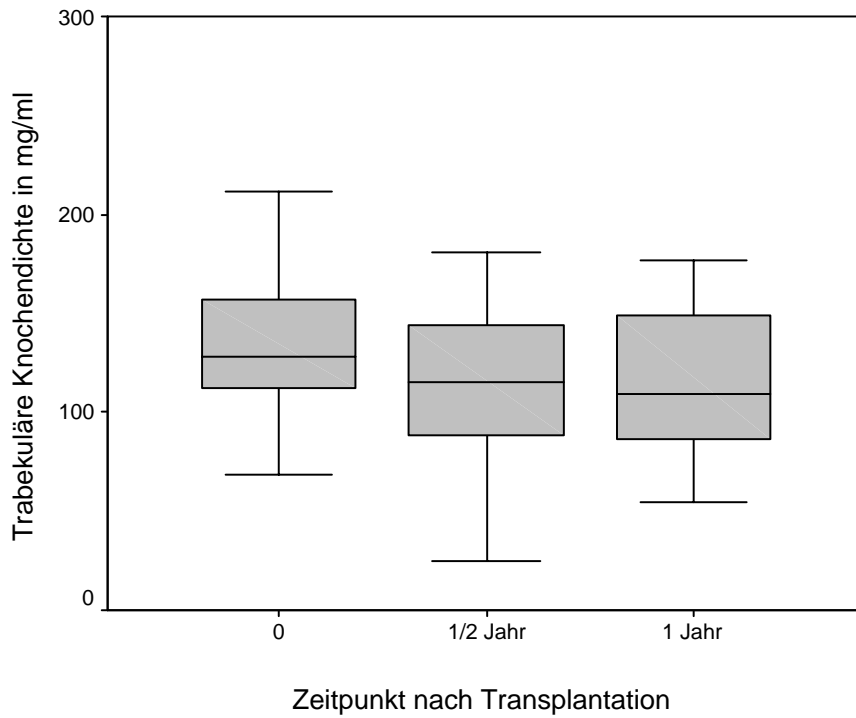


Abbildung 12: Verlauf der trabekulären Knochendichte vor und nach Transplantation in mg/cm^3

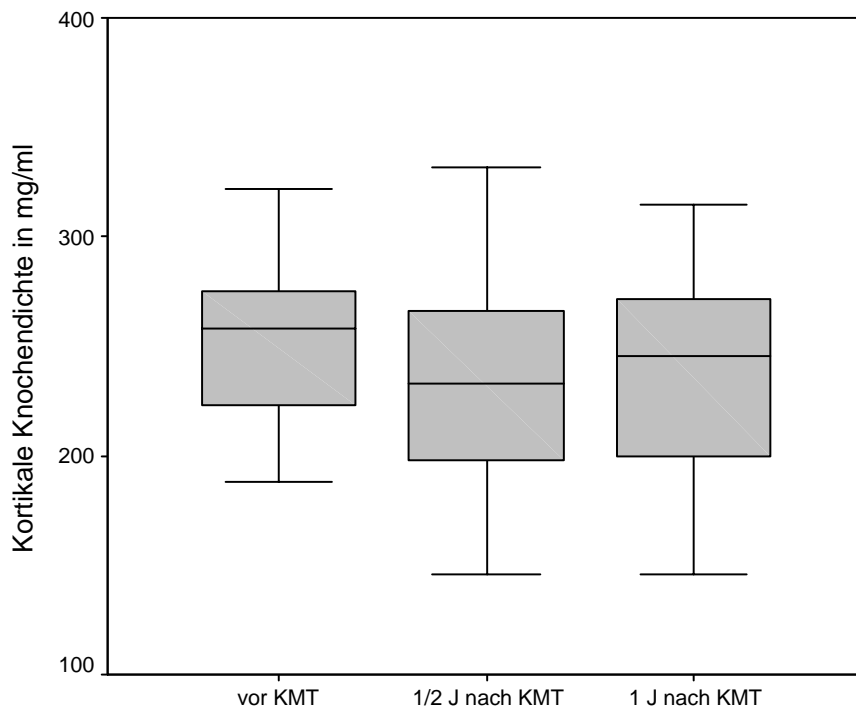


Abbildung 13: Verlauf der kortikalen Knochendichte in mg/cm^3

4.2.2 Sonographische Messungen

Die sonographischen Untersuchungen der Knochendichte zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die radiologischen Untersuchungen. Vor der Transplantation hatten 28% von 43 untersuchten Patienten eine Osteopenie und 18% eine Osteoporose. Nach einem halben Jahr waren T- und Z-score signifikant niedriger (T-score: $p= 0,02$; Z-score: $p = 0,002$) als vor Beginn der Therapie. Jetzt hatten 44,8% der Patienten eine Osteopenie und 31% eine Osteoporose.

Im Unterschied zum CT nahmen der Medianwert des T- und des Z-scores bei der Sonographie nach einem Jahr nicht weiter signifikant ab ($p = 0,878$; bzw. $p = 0,51$).

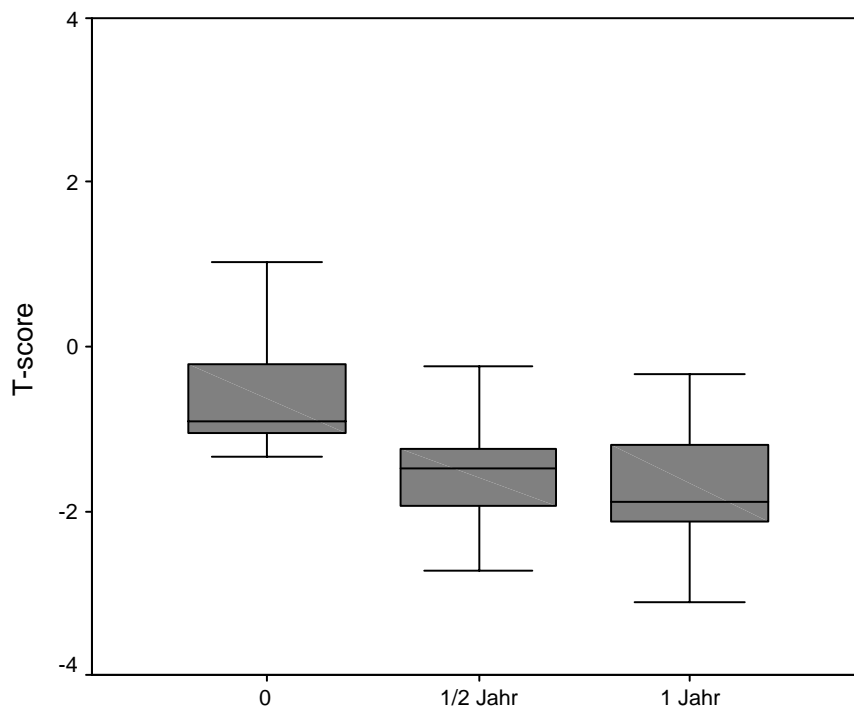


Abbildung 14: Verlauf des T-scores Ultraschall vor und nach Transplantation

Tabelle 7: Z- und T-score als Ergebnis der sonographischen Messung

	Wo 0	Wo 0	½ J	½ J	1J	1 J
	Z-score	T-score	Z-Score	T-score	Z-score	T-score
Mittelwert	-0,14	-0,83	-0,88	-1,75	-0,11	-1,2
Median	-0,27	-0,88	-0,89	-1,58	-0,42	-1,58
Standardabweichung	1,84	1,75	1,25	1,11	1,31	1,82
Minimum	-3,49	-3,53	-3,40	-3,62	-1,88	-3,92
Maximum	4,19	3,51	1,33	0,05	2,15	2,48

Im Gegensatz zur radiologischen Untersuchung war die zugrundeliegende Diagnose ohne Einfluss auf die sonographisch erhobenen T- und Z-score-Werte. Ebenso ohne Einfluss blieben Geschlecht, Spenderstatus, die Art der Transplantation, das Vorliegen einer akuten oder chronischen GvHD, eine intensivierete immunsuppressive Medikation und auch eine Hormonersatztherapie. Lediglich Patientinnen, die vor der Transplantation bereits eine Amenorrhoe hatten, hatten zum Zeitpunkt 0 einen niedrigeren T-score als die Patientinnen ohne Amenorrhoe ($p = 0,006$). Zu den späteren Zeitpunkten bestand kein Unterschied bezüglich dieses Parameters mehr.

4.3 Klinische Chemie

Knochenstoffwechselmarker

Die Sensitivität des Kreatinin-Kits der Firma Metra Biosystems betrug 0,27mmol/l, der Intra- und Interassay-Variationskoeffizient lagen bei 8,24% bzw. 13,46%.

Die Sensitivität des Pyrilinks-II-EIA lag bei 11,51nmol/l, die Intra- und Interassay Variationskoeffizienten lagen bei 8,15 bzw. 9,46%.

Der Radioimmunoassay der Firma IDS zur Messung der Desoxypyridinoline zeigte eine Sensitivität von 0,66nmol/l und Intra- und Interassay-Variationskoeffizienten von 7,65 bzw. 10,1%

Die N-Telopeptide wurden mit Hilfe des Eltest NTx der Firma Osteomark gemessen. Der Test zeigte allerdings bei der Nullwertbestimmung einen Variationskoeffizienten von 106%. Wir haben daher zwei unterschiedliche Patientenproben jeweils zwanzigmal mit allen vier Kits bestimmt. Die Proben wurden direkt vor der Untersuchung abgenommen und nicht eingefroren, um eine mögliche Beeinflussung durch die Lagerung auszuschließen. Auch hier waren die Ergebnisse des NTX-Assays im Gegensatz zu den anderen Assays stark schwankend, wie das unten stehende Diagramm zeigt. Die wahrscheinlichste Ursache war ein Fehler in der gelieferten Charge des Kits. Aus diesem Grund haben wir die Ergebnisse der NTX-Messung nicht verwertet.

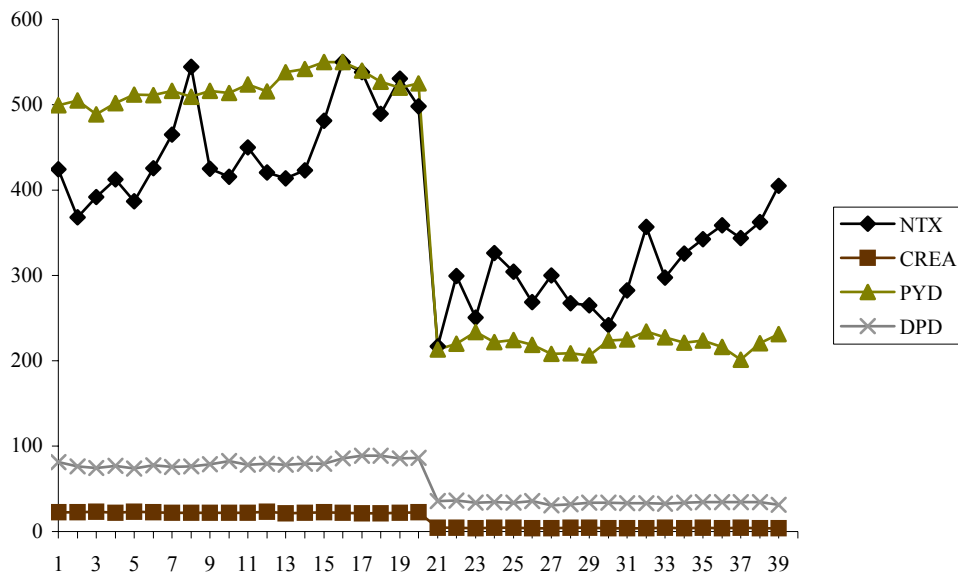


Abbildung 15: Ergebnisse einer 20-fachen Messung zweier Patientenproben mit verschiedenen Assays. X-Achse: 1-20 = Patient 1, 21-40 = Patient 2

Crosslinks

Zum Zeitpunkt null vor der Transplantation war die Ausscheidung von DPD und PYD gegenüber den publizierten Normalwerten deutlich erhöht.

DPD

Der Medianwert der DPD-Ausscheidung lag bei 10mmol/L (Normalbereich Männer 2,5-5,5 und Frauen 2,5-6,5mmol/L). Ab Woche 1 fielen die Werte in den Normalbereich ab, ab Woche 5 stiegen sie wieder in den pathologischen Bereich und blieben erhöht. Sowohl Abfall als auch Wiederanstieg waren hochsignifikant ($p < 0,0001$). Ein Jahr nach Transplantation ließen sich Werte im oberen Normalbereich messen.

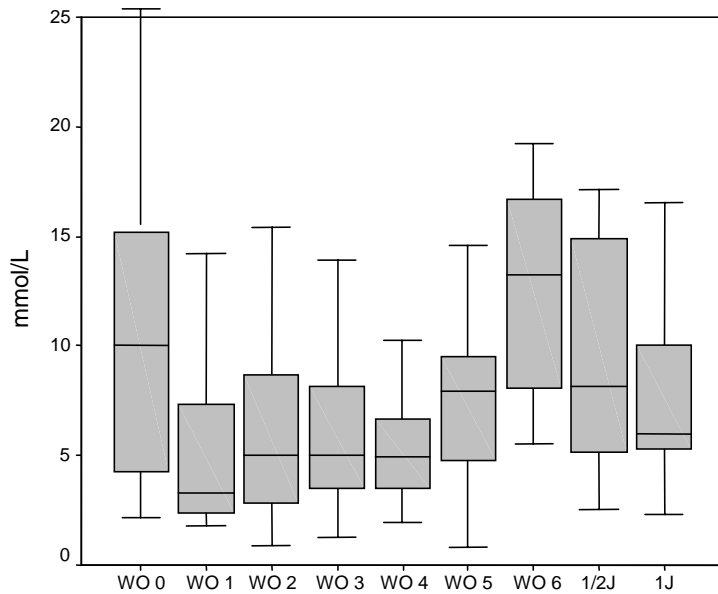


Abbildung 16: DPD-Ausscheidung vor und nach SZT (Normbereich Männer: 2,5-5,5mmol/l; Frauen: 2,5-6,5mmol/l)

Tabelle 8: DPD-Ausscheidung vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1J
Mittelwert	12,58	7,40	7,0	7,13	5,15	8,04	15,61	37,63	7,45
Median	10,0	5,48	5,21	6,50	4,92	7,91	12,72	9,01	6,06
Standardabweichung	10,6	6,68	6,68	4,40	2,91	5,98	14,47	16,63	3,56
Minimum	2,15	1,64	0,37	0,99	1,72	0,79	4,85	2,51	2,32
Maximum	60,3	34,74	37,04	17,76	15,16	30,22	80,22	80,9	16,51

Zum Zeitpunkt Null zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose ($p = 0,01$). So hatten 72% der Patienten (27/37) eine erhöhte DPD-Ausscheidung, darunter waren 83% der Patienten mit akuter Leukämie (20/24) und nur 53% der Patienten mit CML (7/13). Der Abfall der Crosslinkausscheidung in den Normbereich war unabhängig von der Diagnose, während die Patienten mit chronischer myeloischer Leukämie in der Woche 6 eine signifikant höhere Ausscheidung hatten (Medianwert 15,8) als die Patienten mit akuter Erkrankung (Medianwert 10,72) ($p = 0,02$). Der weitere Verlauf unterschied sich nicht signifikant zwischen den beiden Patientengruppen.

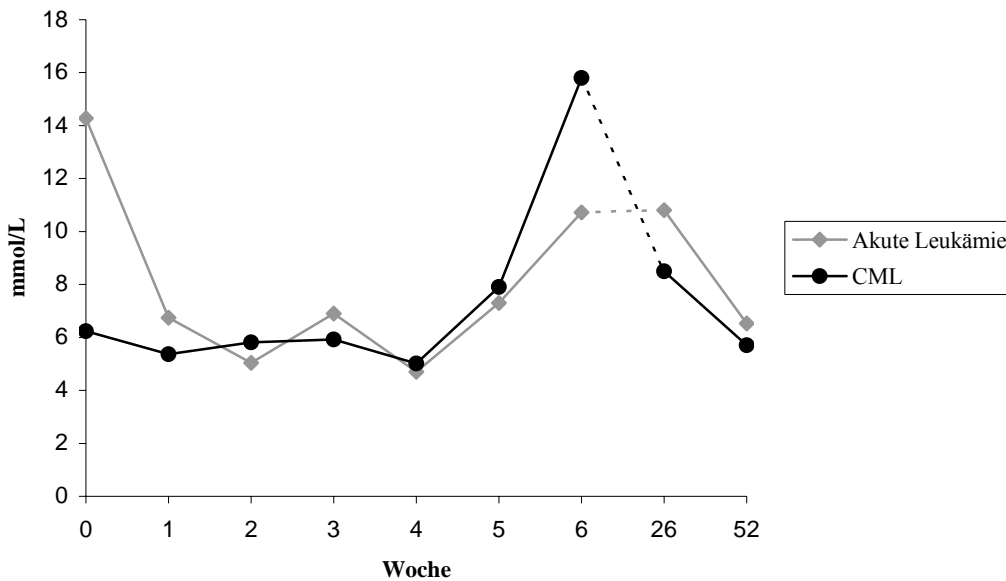


Abbildung 17: DPD-Ausscheidung in mmol/l in Abhängigkeit von der Diagnose (Median)

Weitere Abhängigkeiten im Verlauf der Crosslinkausscheidung waren eine akute GvHD und die intensivierte Immunsuppression. So hatten die Patienten, die an einer akuten GvHD litten, nach 6 Wochen eine höhere Crosslinkausscheidung ($p = 0,03$) als die Patienten ohne GvHD. Zu späteren Messzeitpunkten hatte die GvHD, sowohl chronisch als auch akut, keinen Einfluss.

Patienten, die ein halbes Jahr nach Transplantation eine intensivierte Immunsuppression erhielten, hatten zu diesem Zeitpunkt eine signifikant höhere DPD-Ausscheidung als die Patienten mit normaler Immunsuppression. Nach einem Jahr waren die Werte wieder angeglichen.

Ohne Einfluss auf die Ausscheidung blieben Spenderstatus, Alter, Geschlecht, Hormonsubstitution und eine schon vor Transplantation bestehende Amenorrhoe.

PYD

Ein ähnlicher Verlauf zeigte sich bei der Messung der PYD-Ausscheidung. Auch hier waren die Werte vor der Transplantation pathologisch erhöht, zu diesem Zeitpunkt hatten 74% (29/39) der Patienten Werte oberhalb des Normbereichs. Sie fielen ab Woche 1 in den Normbereich (Männer: 12,8-25,6, Frauen 16,0-37nmol/mmol) ab, nun lag die Ausscheidung bei 51,3% der Patienten im Normbereich, und stiegen ab Woche 5 wieder an. In der sechsten Woche lagen 88,6% der gemessenen Werte oberhalb des Normbereichs. Eine Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose ließ sich allerdings bei der PYD-Ausscheidung zu diesem

Zeitpunkt nicht nachweisen. Ein Jahr nach der SZT ließen sich bei 62% der Patienten Werte im oberen Normalbereich messen.

Auch bei der PYD-Ausscheidung zeigte sich wie bei DPD eine Abhängigkeit von der intensivierten Immunsuppression nach einem halben Jahr ($p = 0,044$) und von einer akuten GvHD zum Zeitpunkt Woche 6 ($p = 0,043$).

Eine signifikante Abhängigkeit von anderen untersuchten Parametern konnte nicht nachgewiesen werden.

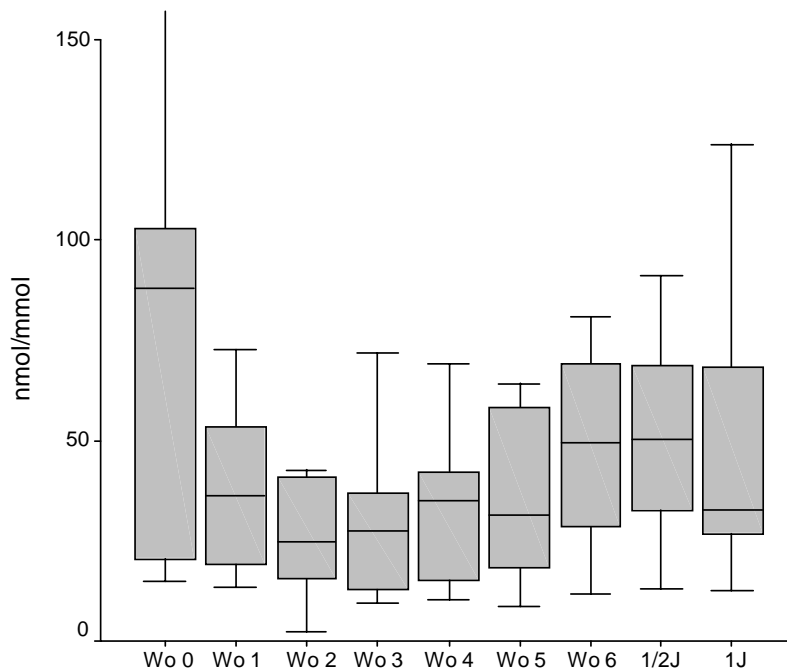


Abbildung 18: PYD-Ausscheidung vor und nach SZT (Normbereich Männer: 12,8-25,6 mmol/l; Frauen: 16,0-37nmol/mmol)

Tabelle 9: Ausscheidung PYD in mmol/l

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1J
Mittelwert	79,10	40,82	37,64	34,69	34,45	50,04	57,83	60,92	46,85
Median	78,20	34,16	32,58	30,39	34,67	38,77	56,40	56,83	30,99
Standardabweichung	50,97	28,31	33,61	20,94	18,39	58,15	31,26	56,2	31,03
Minimum	14,70	10,65	2,18	6,28	10,49	8,66	11,79	12,94	12,49
Maximum	233,5	119,22	178,95	76,55	77,83	365,9	173,9	340,2	123,7

Knochen-AP

Die Konzentration der Knochen-AP lag zu allen Messzeitpunkten im Normbereich (Männer: 0–2,5 $\mu\text{mol/S*L}$; Frauen: 0–2 $\mu\text{mol/S*L}$). Innerhalb des Normbereiches zeigte sich aber bereits in Woche 1 nach der Transplantation ein signifikanter Abfall der Serumkonzentration ($p=0,014$). Die Serumkonzentration fiel bis zur Woche 3 nach Transplantation weiter ab, um dann langsam wieder anzusteigen.

Der Verlauf der Serumkonzentration war unabhängig von Geschlecht, der Diagnose und dem Spenderstatus. Auch eine Hormonsubstitution vor und nach Transplantation sowie eine vorbestehende Amenorrhoe blieben ohne Einfluss.

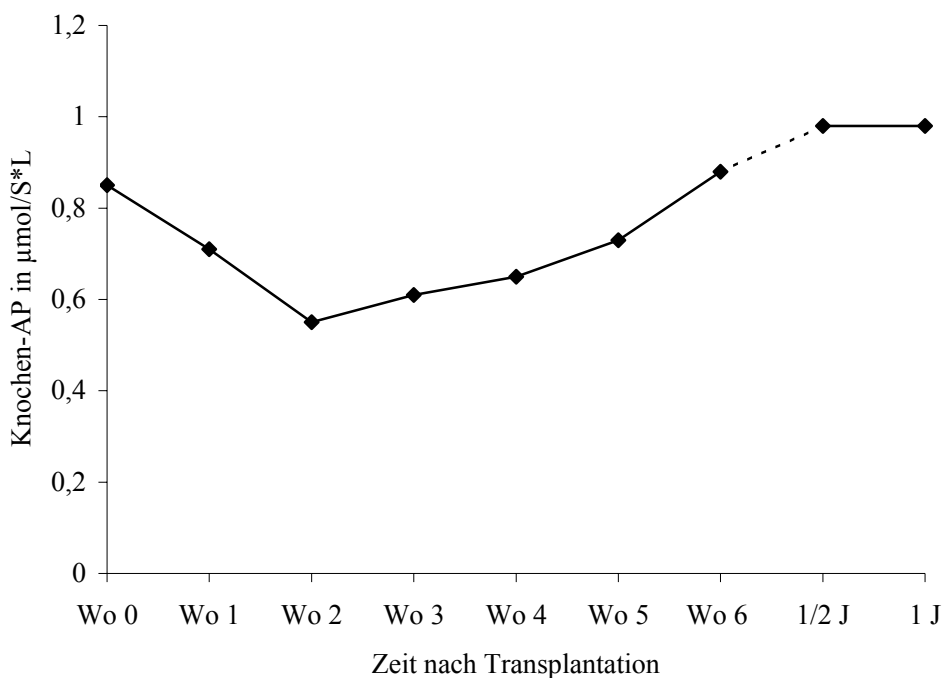


Abbildung 19:

Verlauf des Medianwertes der Serumkonzentration der Knochen-AP in $\mu\text{mol/S*1}$) vor und nach SZT (Normbereich Männer: 0–2,5 $\mu\text{mol/S*1}$; Frauen: 0–2 $\mu\text{mol/S*1}$).

Tabelle 10: Konzentration Knochen-AP in $\mu\text{mol/S*1}$

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1 J
Mittelwert	2,17	0,79	0,64	0,74	0,99	1,7	1,05	1,86	1,65
Median	0,85	0,71	0,55	0,61	0,65	0,73	0,88	0,98	0,98
Standardabweichung	5,53	0,50	0,55	0,64	1,30	2,03	1,15	6,11	1,46
Minimum	0,07	0,00	0,00	0,00	0,11	0,00	0,02	0,26	0,00
Maximum	16,0	2,95	2,81	3,33	9,10	13,00	7,00	25,4	5,1

4.3.2 Vitamin D

Vor der SZT hatten bereits 36% der Patienten (23/64) pathologisch niedrige 1,25(OH)₂D₃ - Plasmakonzentrationen, der Median lag allerdings im niedrigen Normbereich (75-175pmol/l). Direkt nach der SZT entwickelten alle Patienten trotz Substitution eine Hypovitaminose. Teilweise lagen die Serumkonzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze. Der Medianwert lag in den ersten 6 Wochen nach der Transplantation zwischen 46-58pmol/l (SA 24-36). Auch noch 6 Monate später ließen sich pathologische Werte nachweisen. Der Median lag zu diesem Zeitpunkt bei 51pmol/l (SA 29,8). Erst nach einem Jahr wurden wieder Werte im niedrigen Normalbereich gemessen, der Median lag bei 83pmol/L, dennoch hatten weiterhin 40% der Patienten Werte unterhalb des Normbereiches.

Die Messungen des Hydroxycholecalciferols (25(OH)D₃; Normwert 35-150nmol/L) erbrachten die gleichen Resultate. Vor der Transplantation lag der Medianwert der Serumkonzentration im niedrigen Normalbereich (42nmol/L, SA 18,6), zu diesem Zeitpunkt hatten bereits 36% der Patienten pathologische Werte. Direkt im Anschluss an die SZT bis ein halbes Jahr danach ließen sich erniedrigte Werte nachweisen (Median 25-32nmol/L, SA 16-19). Nach einem Jahr lag der Medianwert wieder im niedrigen Normalbereich (37nmol/l, SA 22), aber bei 44% der Patienten ließen sich weiterhin erniedrigte Werte nachweisen.

Erkrankung, Geschlecht, Alter und Spenderstatus hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Vitamin-D-Werte. So hatten 35% der Patienten mit akuten Erkrankungen und auch 35% der Patienten mit chronischer Leukämie einen erniedrigten Vitamin D-Serumspiegel vor der Transplantation.

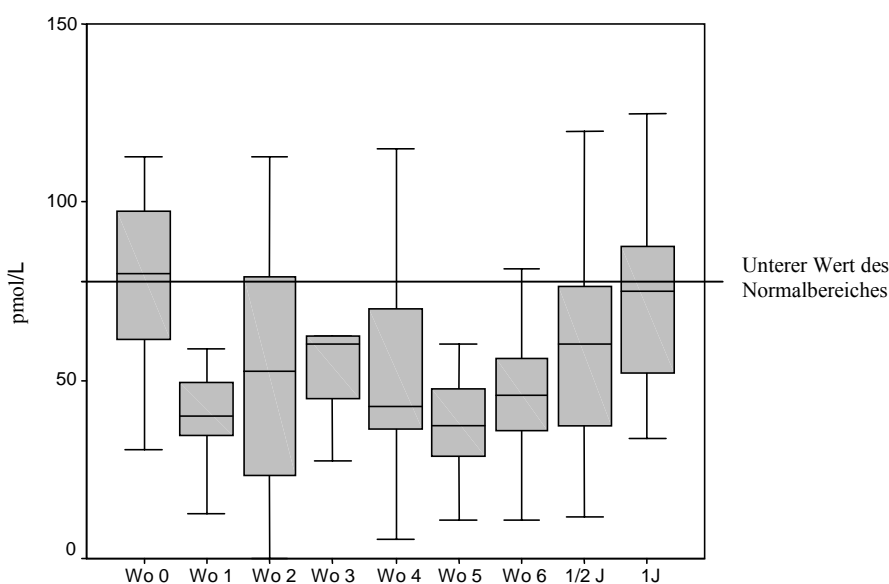


Abbildung 20: Median Serumkonzentration 1,25 (OH)₂D₃ in pmol/l vor und nach SZT

Tabelle 11: Serumkonzentration 1,25 (OH)₂D₃ in pmol/l vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1J
Mittelwert	88,6	64,3	57,2	57,0	49,8	51,1	49,4	51,7	85,3
Median	80,0	58,2	51,3	51,2	45,0	50,0	46,5	53,0	83,1
Standardabweichung	43,71	35,5	35,5	32,7	25,6	29,2	24,7	29,8	35,8
Minimum	14,5	6,5	0	0	5,0	0	0	5,0	28,8
Maximum	262,5	183	162,5	128,0	117,5	123,0	112,5	120,0	160,0

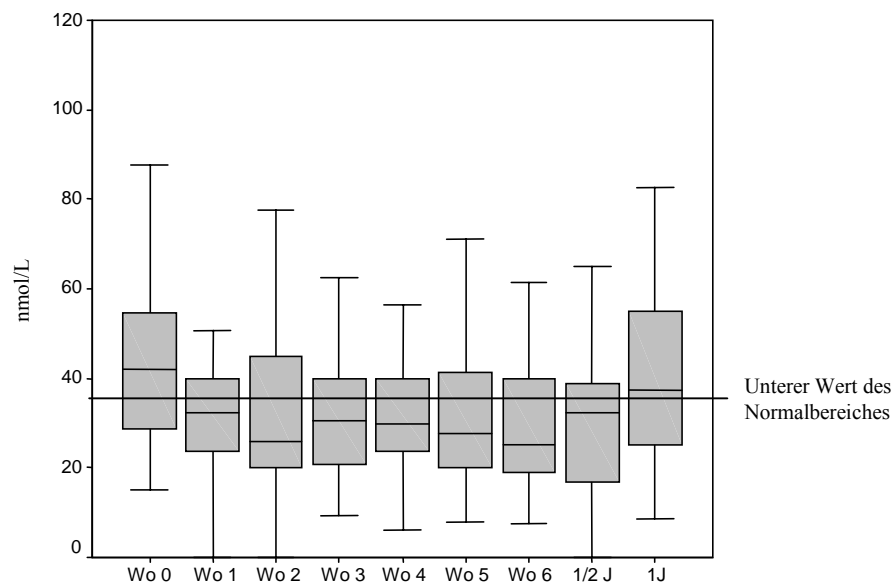


Abbildung 21: Serumkonzentration von 25(OH)D₃ in nmol/l vor und nach SZT

Tabelle 12: Serumkonzentration 25(OH)D₃ in nmol/l vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1J
Mittelwert	43,4	34,0	31,4	31,7	33,8	32,2	31,1	30,6	41,0
Median	42,0	32,5	25,7	30,6	30,0	27,5	25,0	32,5	37,5
Standardabweichung	18,6	16,9	17,4	13,4	17,6	16,6	19,5	16,8	22,5
Minimum	15,0	0	0	9,3	6,0	8,0	7,5	0	8,8
Maximum	87,5	77,5	77,5	62,5	79,0	75,0	95,0	75	102,5

4.3.3 PTH

Die Serumkonzentration des Parathormons zeigte im Verlauf der Messungen keine signifikanten Änderungen. Allerdings hatten 1 Jahr nach der Transplantation 26% der Patienten (7/27) erhöhte Parathormonwerte, während zum Zeitpunkt null bei 9,5% der Patienten Werte oberhalb des Normbereichs (12-72ng/l) vorlagen.

Tabelle 13: Konzentration PTH in ng/l.

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1J
Mittelwert	41,77	57,99	47,51	44,55	42,00	47,06	49,56	54,50	60,67
Median	36,75	49,0	38,25	35,0	32,76	40,5	38,4	49,0	48,0
Standardabweichung	25,97	46,69	37,43	29,29	21,39	31,25	38,75	35,85	45,01
Minimum	5,2	7,3	8,6	1,0	8,3	8,0	7,0	5,8	12,0
Maximum	95,4	326,0	249,0	165,0	121,0	167,0	249,0	209,0	197,0

4.3.4. Geschlechtshormone

Vor der Transplantation hatten 11 der 33 untersuchten Frauen eine Amenorrhoe, die anderen 22 Frauen erhielten zu diesem Zeitpunkt eine Hormontherapie, um die Regelblutungen zu unterdrücken. Nach einem halben Jahr erhalten 12 von 27 Frauen eine Hormonsubstitution, nach einem Jahr 9 von 24 Frauen.

LH

Vor der Transplantation hatten 36% der Frauen einen postmenopausalen LH-Wert (Normbereich 30-72,6 U/l postmenopausal). Nach einem halben Jahr waren es 40% und nach einem Jahr 46%. Zunächst fiel nach der Transplantation die LH-Serumkonzentration signifikant ab (Vergleich Woche 0 –2: $p= 0,02$), um dann wieder anzusteigen. Nach einem halben und nach einem Jahr wurden im Vergleich zu der Messung vor der Transplantation signifikant höhere Werte gemessen (Vergleich Woche 0 – ½ Jahr: $p = 0,016$; Vergleich Woche 0 – 1 Jahr: $p= 0,021$).

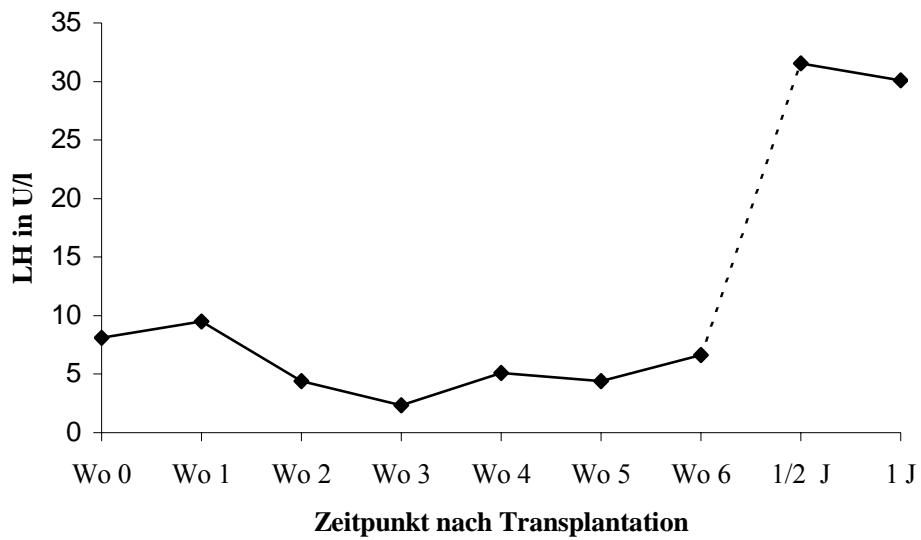


Abbildung 22: Verlauf der LH-Konzentration bei Frauen vor und nach SZT (Median)

Tabelle 14: Verlauf der LH-Konzentration bei Frauen vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1 J
Mittelwert	20,83	14,83	7,28	6,95	11,30	10,39	13,62	49,99	45,58
Median	8,1	9,5	4,39	2,33	5,1	4,4	6,64	31,54	30,1
Standardabweichung	22,49	13,78	7,93	9,30	14,06	13,18	14,49	46,98	37,85
Minimum	0,5	0,32	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	<0,3	0,3	2,79
Maximum	70,7	40,2	25,8	34,7	47,1	45,21	40,25	146,9	142,5

Ähnlich war der Verlauf bei den untersuchten Männer. Zunächst fiel auch hier die Serumkonzentration (Normbereich 2,0-18,0 U/l) von Woche 0 zu Woche 2 signifikant ab ($p = 0,041$) und lag ein Jahr nach der Transplantation signifikant höher als zum Zeitpunkt null. ($p = 0,004$). Insgesamt lagen die Werte im Normbereich.

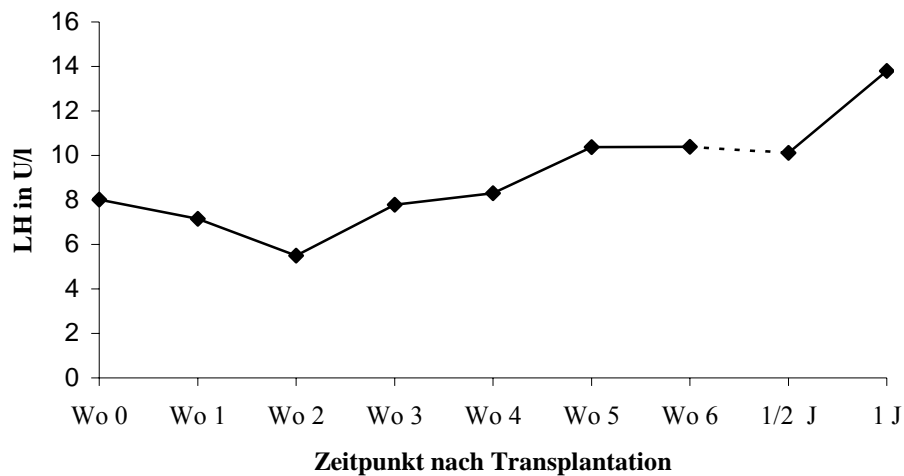


Abbildung 23: Verlauf der LH-Konzentration bei Männern vor und nach SZT (Median)

Tabelle 15: Verlauf der LH-Konzentration bei Männern vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1 J
Mittelwert	9,38	9,16	6,52	10,6	12,55	11,52	11,65	10,83	12,88
Median	8,02	7,15	5,50	7,79	11,30	10,87	10,37	10,19	13,80
Standardabweichung	4,35	6,40	3,70	5,90	6,25	5,77	6,17	4,94	5,63
Minimum	3,4	2,04	1,95	2,99	4,20	3,20	2,72	3,90	4,7
Maximum	10,1	34,2	15,9	30,6	28,08	23,35	24,70	22,30	23,21

Vor der Transplantation hatten 47% der untersuchten Frauen postmenopausale FSH-Serumwerte (Normbereich postmenopausal: 27,6 –132,9 U/l), ein Jahr nach der Transplantation waren es 76%. Ähnlich wie bei den LH-Werten fiel die Konzentration von FSH direkt nach der Transplantation signifikant ab (Vergleich Woche 0 – 1: $p = 0,003$). Die Werte blieben über 6 Wochen niedrig, ein halbes Jahr und auch ein Jahr später lag der Median zwar höher als zum Zeitpunkt null vor der Transplantation, dieser Anstieg war jedoch nicht signifikant.

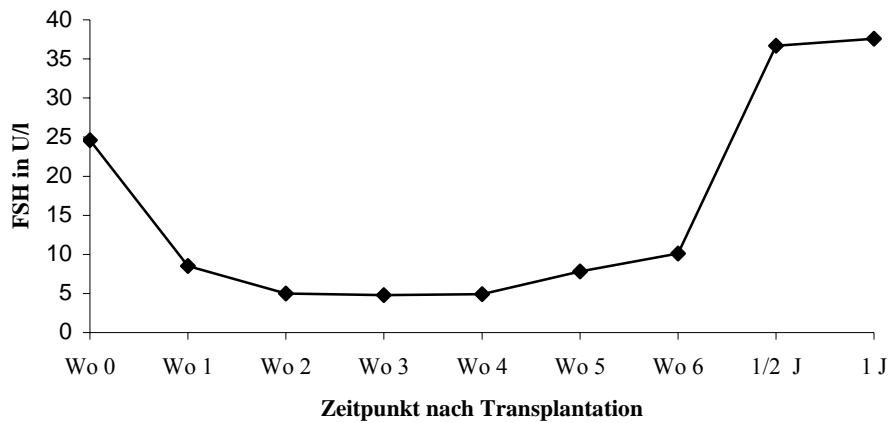


Abbildung 24: Verlauf FSH-Konzentration in U/l bei Frauen vor und nach SZT (Median)

Tabelle 16: Konzentration FSH in U/l bei Frauen vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1 J
Mittelwert	40,16	21,42	11,11	9,1	10,99	14,46	15,48	43,78	44,31
Median	24,6	8,5	5,0	4,8	4,9	7,8	10,1	36,7	37,6
Standardabweichung	37,15	23,93	11,29	9,85	13,9	16,22	15,53	43,54	27,70
Minimum	2,4	2,3	1,3	0,1	0,1	0,3	0,3	0,1	5,8
Maximum	109,4	81,9	42,0	31,7	44,8	57,1	45,3	138,6	94,0

Anders war der Verlauf der FSH-Konzentration bei den untersuchten Männern. Hier hatten vor der Transplantation 21,7% der Männer erhöhte FSH-Werte (Normbereich: 1,6-18,1 U/l). Ein Jahr nach der Transplantation waren es 86,6% der Männer, deren Werte oberhalb des Normbereichs lagen. Im Gegensatz zu den Frauen fiel die FSH-Konzentration nicht ab, jedoch lagen die Werte ein halbes Jahr und ein Jahr nach der Transplantation signifikant höher (Vergleich Woche 0 – ½ Jahr: $p=0,002$; Woche 0 – 1Jahr: $p=0,005$).

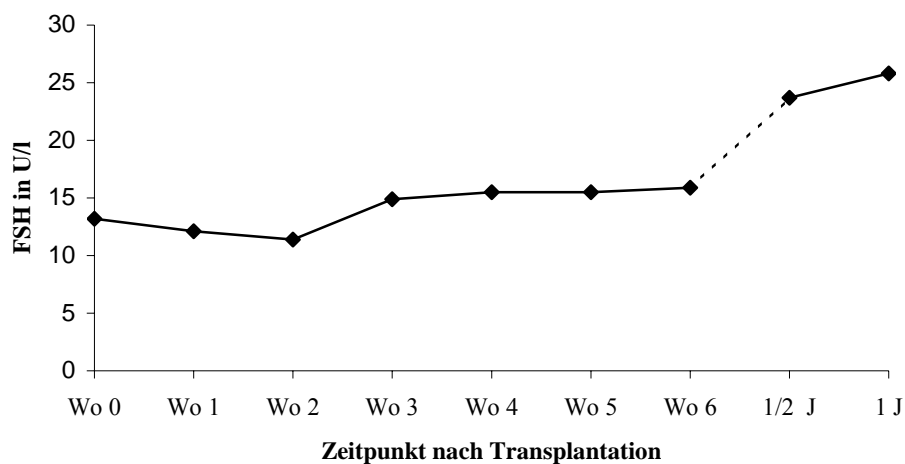


Abbildung 25: Verlauf der FSH-Konzentration in U/l bei Männern vor und nach SZT (Median)

Tabelle 17: Konzentration FSH in U/l bei Männern vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1 J
Mittelwert	13,99	12,9	12,58	16,34	16,7	16,84	19,33	24,4	29,71
Median	13,2	12,1	11,4	14,9	15,5	15,5	15,9	23,7	25,8
Standardabweichung	8,18	7,10	7,95	10,64	9,05	10,17	12,25	8,44	13,96
Minimum	0,3	0,7	0,6	0,8	0,5	1,1	0,2	10,6	8,6
Maximum	31,1	30,8	33,5	57,3	48,5	52,5	52,9	42,6	59,9

Testosteron

Zum Beginn der Untersuchungen lag der Medianwert der Testosteronkonzentration der männlichen Patienten im Normbereich. Dieses änderte sich im gesamten Untersuchungszeitraum nicht. Allerdings fiel die Serumkonzentration ab Woche 1 signifikant ab ($p=0,001$) und stieg ab Woche 3 wieder langsam an. Untersucht man die Testosteronwerte zusätzlich in Abhängigkeit vom Alter, so hatten vor der Transplantation 15% der unter 50jährigen Testosteronwerte unterhalb des Normbereiches, nach einer Woche 50% und nach 2 Wochen sogar 70%. Die Testosteronwerte der über 50jährigen verblieben innerhalb des Normbereiches.

Eine Abhängigkeit von anderen Parametern ließ sich nicht nachweisen.

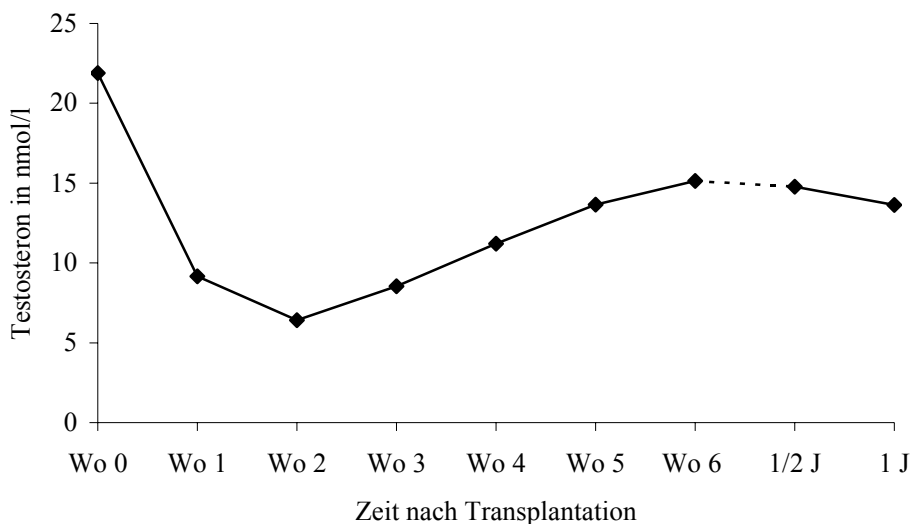


Abbildung 26: Verlauf der Testosteronkonzentration in nmol/l vor und nach SZT

Tabelle 18: Konzentration Testosteron in nmol/l vor und nach SZT

	Wo 0	Wo 1	Wo 2	Wo 3	Wo 4	Wo 5	Wo 6	½ J	1 J
Mittelwert	20,43	10,81	7,25	10,56	13,06	16,39	16,79	15,49	17,46
Median	21,89	9,17	6,41	8,54	11,21	13,65	15,14	14,78	15,63
Standardabweichung	10,71	6,77	5,05	9,91	9,24	11,89	12,22	7,71	7,09
Minimum	0,4	0,59	1,14	0,4	0,58	1,02	0,4	1,93	5,9
Maximum	43,47	31,19	21,04	39,66	35,92	50,30	56,65	39,91	31,61

5 Diskussion

Mit Zunahme stammzelltransplantierte Patientenzahlen und den ansteigenden Überlebenschancen besteht ein wachsendes Interesse an den Spätfolgen nach Stammzelltransplantation. Hierzu sind die Infektionsgefahr, pulmonale Komplikationen, Myopathien und viele andere zu zählen. In einer Studie von Andrykowski [1995] konnten nur 48% der Patienten angeben, wieder ein normales Leben nach SZT zu führen. Diese Zahl verdeutlicht, welche Bedeutung den Spätfolgen beizumessen ist.

Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach SZT sind in den Blickpunkt gerückt, da auch eine Osteoporose zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität langzeitüberlebender Patienten führen kann. Frakturen im Hüftbereich können zu langer Immobilisierung führen, die Patienten sind auf Hilfestellungen im täglichen Leben angewiesen, Sinterungsfrakturen rufen leichte bis schwerwiegende Verformungen und Verkürzungen des Oberkörpers hervor. Die Folgen sind chronische Rückenschmerzen und unterschiedlich ausgeprägte Einschränkungen der Funktion [Lyons AR 1997].

Es gibt seit den 90er Jahren eine Vielzahl von Studien, die belegen, dass das Risiko eine Osteoporose zu entwickeln bei organtransplantierten Patienten deutlich erhöht ist [Julian 1991 und Lee 1994]. Stammzelltransplantierte Patienten unterscheiden sich jedoch in einigen Punkten von organtransplantierten. Dazu zählen die zugrundeliegende Diagnose, eine Funktionsstörung der betroffenen Organe, das Alter, und der Zeitraum, der von der Diagnosestellung bis zur Transplantation vergeht [Kersch-Schindl 2004]. Stammzelltransplantierte Patienten sind daher vor der Transplantation eventuell über einen kürzeren Zeitpunkt immobilisiert, ihr Ernährungsstatus ist besser, sie haben weniger, den Knochenstoffwechsel negativ beeinflussende Medikamente erhalten und die Immunsuppression nach der Transplantation ist geringer.

Die Daten über die Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach SZT sind immer noch relativ gering. So zeigten unter anderem Kang et al. [2000] und Bhatia et al. [1998] eine Abnahme der Knochendichte nach SZT. Ebeling et al. [1999] veröffentlichten eine prospektive Studie mit 39 Patienten über einen 30monatigen Beobachtungszeitraum. In dieser Studie korrelierte die Abnahme der Knochendichte mit der kumulativen Steroiddosis. Über einen längeren Zeitraum (Jahre) gibt es bislang nur sehr wenig Untersuchungsergebnisse. Eine Studie von Kersch-Schindl et al. [2004] mit 22 Patienten 6 Jahre nach SZT zeigt auch noch nach diesem Zeitraum eine erhöhte Knochenresorption.

5.1 Bildgebende Knochendichtemessung

In der Ausgangsmessung der radiologischen Knochendichteuntersuchung unserer Studie vor der Transplantation hatten bereits 54% der Patienten eine erniedrigte Knochendichte. Sie war bei Patienten mit akuter niedriger als bei Patienten mit chronischer Erkrankung. Es gibt eine größere Zahl von Studien, die den Knochenstoffwechsel von nichttransplantierten Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie oder von Patienten, die in der Kindheit wegen einer akuten Leukämie behandelt worden sind, untersuchen. So konnten u.a. Brennan et al. [1999] eine reduzierte Knochendichte bei diesen Patientengruppen nachweisen. Studien mit erwachsenen Patienten fehlen, was die Bedeutung unseres Ergebnisses unterstreicht. Hier sind weitere Studien mit größeren Patientenzahlen zu fordern, um die Auswirkungen einer alleinigen Chemotherapie bei Leukämiepatienten auf den Knochenstoffwechsel zu untersuchen.

Die Patienten mit akuten Erkrankungen hatten bereits vor der Transplantation intensive Chemotherapien erhalten, hinzu kamen Immobilisation und bei Patienten mit akuten lymphatischen Leukämien auch steroidhaltige Behandlungsschemata. Während die meisten Chemotherapeutika einen negativen Einfluss auf die Knochendichte durch den resultierenden Hypogonadismus ausüben, konnten für Methotrexat, das in Behandlungsprotokollen für die ALL enthalten ist, direkte negative Einwirkungen auf den Knochenstoffwechsel nachgewiesen werden. Cisplatin kann einen $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Mangel und eine Hypocalcämie hervorrufen und damit die Knochenresorption erhöhen. Hochdosiertes Ifosfamid kann nephrotoxisch wirken, eine Hypophosphatämie auslösen und damit zu einer Erniedrigung der Osteoblastentätigkeit führen [Pfeilschifter et al. 2000].

Auch ein Drittel der an CML erkrankten Patienten hatte bereits vor Transplantation erniedrigte Knochendichtewerte. Möglicherweise hat auch die weit weniger toxische Therapie, mit der diese Patienten behandelt wurden, eine negative Wirkung auf den Knochen. Ein Effekt von IFN-alpha auf Osteoklasten oder Osteoblasten wurde allerdings bislang noch nicht eindeutig nachgewiesen [Tsuda-Futami 1998].

Die Knochendichtewerte der Patienten mit akuten und chronischen Erkrankungen glichen sich bei unserer Untersuchung nach einem halben Jahr an, d.h. dass die Patienten mit chronischer Erkrankung in diesem Zeitraum einen relativ höheren Verlust an Knochenmasse hatten, als die Patienten mit akuter Erkrankung. Eine mögliche Erklärung ist, dass der Knochenstoffwechsel der Patienten mit CML empfindlicher auf die Hochdosischemotherapie reagierte, als der der Patienten mit akuten Erkrankungen, die schon mit mehreren toxischen Therapien vorbehandelt worden waren. Dieser Effekt ist eventuell auf das höhere Durchschnittsalter der Patienten mit CML (Median 40 Jahre) im Vergleich zum Median von 31 Jahren der Patienten mit akuter

Erkrankung zurückzuführen. Im weiteren Untersuchungsverlauf nahm die Knochendichte bei beiden Patientengruppen weiter ab, jedoch in einem sehr viel geringeren Ausmaß als im ersten halben Jahr. Dieses Ergebnis stimmt mit den Ergebnissen der anderen Studien überein.

Patienten, die im Anschluss an die Transplantation eine akute GvHD entwickelt hatten, hatten nach einem halben Jahr signifikant niedrigere Knochendichtewerte als die Patienten ohne GvHD. Die Ursache ist wahrscheinlich in der gesteigerten Immunsuppression mit Steroiden und CSA, die zur Therapie der GvHD eingesetzt wird, zu suchen.

Allerdings haben wir, wie Schulte et al. [2000], Kauppila et al. [1999] und Kersch-Schindl et al. [2004], keinen dosisabhängigen Effekt zwischen der Abnahme der Knochendichte und der kumulativen Steroiddosis nachweisen können. Dieses steht im Gegensatz zu der Studie von Ebeling et al. [1999]. Auch bei organtransplantierten Patienten fehlt bislang ein eindeutiger Nachweis einer Dosis- Wirkungs-Beziehung.

Die Frage nach den Auswirkungen von CSA auf den Knochenstoffwechsel ist nicht leicht zu beantworten, da es häufig in Kombination mit Steroiden gegeben wird. Zudem sind die bisher veröffentlichten Ergebnisse widersprüchlich. Studien von Aroldi et al. [1997] und McIntire et al. [1995] untersuchten nierentransplantierte Patienten, die mit einer glukokortikoidreduzierten Immunsuppression behandelt wurden. Dabei nahm die Knochendichte im LWS-Bereich bei Patienten, die eine CSA-Monotherapie erhielten, in den ersten 18 Monaten nach Transplantation zu, bei Patienten, die zusätzlich mit Steroiden therapiert wurden, kam es zu einer Abnahme der Knochendichte. Eine Studie von Heaf et al. [2000] zeigt dagegen 6 Jahre nach Nierentransplantation eine deutlich niedrigere Knochendichte bei CSA behandelten Patienten im Vergleich zu nicht mit CSA behandelten. Zu ähnlichen Ergebnisse kam eine Studie von Kersch-Schindl et al. [2003] mit herztransplantierten Patienten, in der der Knochen-dichteverlust langzeitüberlebender Patienten zumindest teilweise auf die CSA-Einnahme zurückgeführt werden konnte. Auch Ebeling et al. [1999] wiesen bei knochenmark-transplantierten Patienten einen negativen Effekt auf den Knochenstoffwechsel nach.

Da wir zur Messung der Knochendichte die Quantitative Computertomographie verwendet haben, waren wir in der Lage eine Aussage über Veränderungen der kortikalen und trabekulären Knochendichte zu machen. Der Knochenverlust betraf nicht nur den trabekulären Knochen sondern auch den inaktiveren kortikalen Knochen. Analysen von Enzymaktivitäten in trabekulärem und kortikalen Knochen konnten zeigen, dass auch im kortikalen Knochen eine hohe oxidative Aktivität vorliegt [Dodds 1989]. Schulte et al. [2000] wiesen in einer Studie mit stammzelltransplantierten Patienten nach 2 Jahren eine Zunahme der BMD im Bereich der Wirbelsäule, jedoch eine weitere Abnahme der BMD im Bereich des Femurhalses nach.

Über eine Reversibilität einer durch CSA induzierten Osteoporose ist bislang nichts bekannt, während man weiß, dass die glukokortikoidinduzierte Osteoporose reversibel ist [Rizzato 1993]. Auch Buchs et al. [2001] und Gandhi et al. [2003] konnten eine Abnahme der Knochendichte am Femurhals nach 6 Monaten, 2 und 5 Jahren nach Stammzelltransplantation nachweisen. Schulte et al. [2000] und Stern et al. [2001] wiesen die größte Abnahme der Knochendichte im Bereich der LWS nach 6 Monaten und im Bereich des Femurhalses nach 24 Monaten nach. Im Gegensatz zur Wirbelsäule besteht der Femurhals hauptsächlich aus kortikalem Knochen. Unter Glukokortikoideinnahme nimmt die Knochendichte von trabekulärem Knochen schneller ab als die von kortikalem Knochen (Lukert 1990). CSA dagegen scheint sowohl den trabekulären als auch den kortikalen Knochen negativ zu beeinflussen (Epstein 1996). Der schnelle Knochenverlust nach Stammzelltransplantation könnte daher durch Glukokortikoide hervorgerufen sein, während die späteren Veränderungen möglicherweise durch CSA verursacht sind.

Die chronische GvHD übte keinen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte trotz gleicher und häufig auch über einen längeren Zeitraum, durchgeführter immunsuppressiver Therapie aus. Sie spielt in den ersten Monaten nach Transplantation, in der ja die ausgeprägtesten Veränderungen der Knochendichte stattfanden, noch keine Rolle.

Wir haben in unsere Studie zu wenig Patienten und ein zu kurzes follow up, um die Frage zu beantworten, ob Patienten ohne chronische GvHD eine bessere Wiederherstellung ihrer Knochendichte haben als die Patienten mit chronischer GvHD.

Die Ergebnisse der Messungen der wenigen auswertbaren autolog transplantierten Patienten (n=5) entsprachen im Verlauf denen der allogenen transplantierten. Dieses stimmt mit den Ergebnissen mehrerer anderer Studien überein [Castaneda 1997, Castelo-Branco 1996 und Schimmer 1999], während Ebeling et al. [1999] bei autolog transplantierten Patienten keine Abnahme der Knochendichte nachweisen konnten. Die Patientinnen in dieser Studie hatten allerdings zu einem sehr frühen Zeitpunkt eine Hormonersatztherapie erhalten, was dieses Ergebnis möglicherweise beeinflusst hat. Die Zahl der autolog transplantierten Patienten war in unserer Studie zu gering, um sichere Aussagen treffen zu können. Die Frage, wie sich der langfristige Verlauf der Knochendichte im Vergleich zu allogenen transplantierten unterscheidet, ist sehr interessant und bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Auch die Rolle, die die Schwere der Erkrankung, die freigesetzten Entzündungsmediatoren und andere Kofaktoren spielen, bleibt bislang unklar, ist aber ebenfalls eine interessante Fragestellung, die in zukünftigen Studien untersucht werden sollte.

Die sonographisch durchgeführten Untersuchungen der Knochendichte zeigten vor Therapiebeginn eine ähnlich große Anzahl von Patienten mit erniedrigten Knochendichtewerten wie die radiologischen Untersuchungen. Gleichfalls wurde eine Abnahme im ersten halben Jahr nach Transplantation festgestellt, eine weitere Abnahme konnte jedoch mit Hilfe der Sonographie nicht dargestellt werden. Auch wurde mit der sonographischen Meßmethode keine Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose aufgezeigt.

Die Messung der Knochendichte erfolgte bei der Sonographie am Calcaneus. Daten über eine Korrelation mit dem Mineralgehalt der Wirbelsäule sind uneinheitlich. Bei Untersuchungen mit den verschiedenen Messorten des Ultraschalls und den häufigsten Frakturlokalisationen, konnte bislang, wie auch in unserer Studie, keine Korrelation der radiologischen Messwerte mit denjenigen des Ultraschalls gefunden werden [Massie 1993, Naganthan 1999]. Betrachtet man jedoch die Vorhersagekraft bezüglich der Frakturinzidenz der radiologischen Verfahren im Vergleich zum Ultraschall so scheinen beide Verfahren gleichwertig zu sein. Dieser Widerspruch erklärt sich dadurch, dass die radiologischen Methoden nicht dieselben Eigenschaften des Knochens messen wie die ultraschallbasierten Techniken. Als strahlenfreie Screeningmethode vor Therapieeinleitung und zur Verlaufskontrolle scheint der Ultraschall durchaus geeignet zu sein, da die Vorhersagekraft für die Frakturinzidenz die entscheidende Aussage der Knochendichtemessung ist. Es ist für diese unerheblich, ob mit den verschiedenen Untersuchungsmethoden zentral an Wirbelsäule oder Schenkelhals oder an Unterarm, Fingern, Fersenbein oder Tibia gemessen wurde. Mit der Abnahme der Knochendichte um eine Standardabweichung steigt das Risiko für zukünftige Frakturen um 50-200% an [Wüster 1998]. Die verschiedenen Verfahren unterscheiden sich, selbst wenn sie mittels statistischer Transformation auf T-scores vergleichbar gemacht werden, sowohl hinsichtlich des Zeitpunktes, an dem der Knochenspitzenwert erreicht wird, als auch in Bezug auf die typische jährliche Knochenverlustrate. Zu den Gründen für die Diskrepanzen zwischen peripheren und zentralen Skelettmessungen zählen unterschiedliche Anteile von kortikalen und trabekulärem Knochen, unterschiedliche Genauigkeitsfehler, Unterschiede in den Referenzdaten sowie eine unterschiedliche Kalibrierung der Geräte [Faulkner 1999]. Werden mehrere, unterschiedliche Knochendichteverfahren miteinander kombiniert, wird eine Risikoerhöhung festgestellt, ähnlich wie wenn man anamnestische Risikofaktoren oder Knochenmarker ergänzt, da sich die Verfahren gegenseitig ergänzen. Eine Kombination der Verfahren in der Diagnostik der transplantationsassoziierten Osteoporose erscheint von Bedeutung, da Shane et al. 1993 in einer Studie mit herztransplantierten Patienten zeigen konnten, dass einige männliche Patienten

Frakturen erlitten, bevor die Osteoporose mittels DEXA überhaupt nachgewiesen wurde. Die Messung der Knochendichte mittels eines Verfahrens konnte also nur unzuverlässige Aussagen über das Risiko der Patienten eine Fraktur zu erleiden, machen. Eine sehr hohe kumulative Steroiddosis bei den herztransplantierten Patienten scheint eine Schlüsselrolle zu spielen, jedoch in komplexer Interaktion mit den anderen Risikofaktoren für die Osteoporoseentstehung (Shane 1993 und Höfle 2004).

5.2 Klinische Chemie

Knochenstoffwechselmarker

Crosslinks

Bereits zum Zeitpunkt 0 wiesen wir in unserer Untersuchung eine, in signifikanter Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose, erhöhte Ausscheidung von DPD und Pyd nach. Dieses stimmt mit dem Ergebnis der radiologischen Messung überein, die bei den Patienten mit akuter Erkrankung vor Transplantation eine niedrigere Knochendichte zeigte als bei den Patienten mit chronischer Erkrankung. Wie bereits diskutiert sind als Ursache für den erhöhten Knochenabbau die Vortherapien anzusehen.

Wir beobachteten in unserer Studie einen Abfall der Crosslink-Ausscheidung in Woche 1 nach SZT. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Petryk et al. [2005], die in einer prospektiven Studie bei Kindern nach Stammzelltransplantation einen, wenn auch nicht signifikanten, Abfall von NTX in den ersten Wochen nach Transplantation feststellten.

Schulte et al. [2000] und Kang et al. [2000] wiesen im Gegensatz zu unseren Ergebnis einen Anstieg der Knochenresorptionsparameter nach. Schulte et al. untersuchten die DPD-Ausscheidung zum Zeitpunkt 0, 14 Tage und 28 Tage nach allogener Stammzelltransplantation bei 83 Patienten mit hämatologischen Erkrankungen und fanden zu diesen Zeitpunkten deutlich erhöhte Werte des Knochenresorptionsparameters. Zum Zeitpunkt 0 war die Erhöhung, wie in unserer Untersuchung, abhängig von der Diagnose und damit der Vortherapie. Kang et al. untersuchten die Ausscheidung des carboxy-terminalen Telopeptids von 31 Patienten nach autologer und allogener Stammzelltransplantation und fanden bei diesen in den ersten 4 Wochen nach Transplantation erhöhte Werte. Im weiteren Verlauf, die nächsten Messpunkt lagen bei 3 und 6 Monaten sowie bei 1 Jahr, fielen die Werte wieder auf den Ausgangswert zurück.

Die erniedrigte renale Ausscheidung der Resorptionsmarker unserer Patienten korrelierte mit der Phase der Knochenmarksaplasie und der Immobilisation. An diese Phase anschließend stiegen die Werte auf pathologisch erhöhte Werte an und verblieben im ersten halben Jahr nach der Transplantation erhöht. Wir postulieren, dass die Zerstörung der osteoklastären Vorläuferzellen aufgrund der myeloablativen Therapie einhergeht mit der anderer myeloischer Vorläuferzellen. Aufgrund des Mangels an Osteoklasten ist die Knochenresorption in diesem kurzen Zeitraum reduziert. Nach der hämatopoetischen Rekonstitution normalisiert sich die Zahl der Osteoklasten wieder und der Knochenabbau wird erneut stimuliert.

Patienten mit intensivierter Immunsuppression hatten nach einem halben Jahr eine höhere Crosslink-Ausscheidung als die ohne intensivierte Immunsuppression, wenn sich auch keine Abhängigkeit mit einer akuten GvHD nachweisen lies. Dieses Ergebnis ist widersprüchlich, erklärt sich jedoch dadurch, dass nicht jeder Patient mit akuter GVHD eine intensivierte Immunsuppression benötigte. Der Abfall der Crosslinks in den Normalbereich im weiteren Verlauf bestätigt, dass die ausgeprägtesten Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach SZT in den ersten Monaten stattfinden.

In unserer Untersuchung korrelierten die Ergebnisse der Resorptionsparameter nicht mit denen der radiologischen Knochendichtemessung, was an den geringen Patientenzahlen liegen mag, jedoch auch die Ergebnisse einiger anderer Studien widerspiegelt. Die Rate des Knochenmasseverlustes variiert individuell sehr stark und kann in ihrer Dynamik nur schwer alleine anhand von Knochendichtemessungen vorhergesagt werden. Die Kombination beider Untersuchungsmethoden erscheint insbesondere bei den komplexen Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach SZT sinnvoll. Erhöhte Resorptionsmarker sind mit einer erhöhten Frakturanfälligkeit assoziiert. Riis et al. [1996] haben berichtet, dass postmenopausale Frauen mit hohen Resorptionsmarkern ein 2-fach höheres Risiko hatten, eine Fraktur zu erleiden als Frauen mit niedrigen Resorptionsmarkern. Dabei war dieses Risiko additiv zum Risiko der Ausgangsknochendichte. Ähnliche Ergebnisse haben weitere Studien erbracht [van Daele 1996 und Robbins 2005]. In diesen Studien zeigte sich für Werte, die über dem oberen Grenzwert prämenopausaler Frauen lagen, ein 2-fach erhöhtes Frakturrisiko. Die prädiktive Bedeutung der Marker war auch hier unabhängig von der der Knochendichtemessung. Neben der aktuellen Knochendichte ist die Mineralverlustrate, erfasst durch die Höhe der Knochenumbaumarker, ein zusätzlicher und eigenständiger Prädiktor für das Vorliegen einer Osteoporose. Eine Erklärung dafür ist möglicherweise, dass ein hoher Knochenumsatz zur Disruption von Trabekeln führen

kann, was nicht unmittelbar in der Densitometrie erfasst wird. Die Knochenmarkerbestimmung erhöht somit den prädiktiven Wert einer Knochendichtemessung.

Alkalische Phosphatase

Der Serumspiegel der Knochen-AP fiel in den ersten beiden Wochen nach Transplantation signifikant ab, nach 6 Wochen war der Ausgangswert wieder erreicht und blieb zu allen Messzeitpunkten im Normbereich. Zu den gleichen Ergebnissen bei stammzelltransplantierten Patienten kamen Schulte et al. [2000] und Ebeling et al. [1999], während Kaupila et al. [1999] erhöhte Werte feststellen konnten. Bei nierentransplantierten Patienten kommt es zu einer Erhöhung der Knochen-AP, die auf CSA zurückgeführt wird [Withold et al. 1996]. Bei postmenopausalen Frauen korreliert der Serumspiegel sogar invers mit der Knochendichte [Heikkinen et al. 1997].

Die Knochen-AP wird als Marker der Osteoblasten-Aktivierung angesehen. Die fehlende Erhöhung der Knochen-AP bei unseren Patienten lässt sich durch eine verzögerte Regeneration der Osteoblasten erklären, da toxische Effekte auf mesenchymale Zellen durch die der Transplantation vorausgegangenen Chemotherapien und Bestrahlung wahrscheinlich auch die Osteoblasten-Regeneration negativ beeinflussen. Dieses wird durch die Tatsache unterstützt, dass mehrere Arbeitsgruppen zeigen konnten, dass die Stromazellen des Knochenmarks nach der Transplantation nicht die Merkmale des Knochenmarkspenders tragen, sondern offensichtlich weiter vom Empfänger abstammen, während Osteoklasten von hämatopoetischen mononukleären Zellen und damit vom Spender abstammen [Lee 2002 und Santucci 1992].

In einer anderen Studie wurden 51 Patienten mit Non Hodgkin-Lymphomen und Mamma-Ca untersucht, die entweder mit einer Hochdosischemotherapie oder einer konventionellen Therapie behandelt wurden. Nur in der mit Hochdosistherapie behandelten Gruppe wurde ein Verlust der Knochendichte nachgewiesen, der jedoch nicht mit einem Anstieg von Osteocalcin, einem anderen Marker der Knochenformation, verbunden war. Auch dieses wurde als Ausdruck der Beeinträchtigung osteoblastärer Vorläuferzellen durch die Hochdosisbehandlung gewertet.

Eine ex vivo Studie konnte nachweisen, dass die Differenzierung von Stromazellen des Knochenmarks zu Osteoblasten für mehrere Jahre nach Transplantation beeinträchtigt ist [Brandenburg 2004].

Eine Erhöhung der Knochen-AP ist nur bei Erkrankungen zu erwarten, bei denen das Verhältnis der Osteoblasten zu Osteoklasten nicht vermindert ist. Wir halten die Knochen-AP für einen ungeeigneten Parameter, um einen gesteigerten Knochenabbau bei Patienten nach SZT zu diagnostizieren.

Vitamin-D-Stoffwechsel

Die Messungen von 25(OH)D₃ und 1,25(OH)₂D₃ ergaben bereits vor der Transplantation niedrige und bei einem Teil der Patienten pathologische Serumwerte, direkt nach der Transplantation hatten alle Patienten trotz Substitution eine Hypovitaminose. Auch andere Gruppen haben erniedrigte Vitamin D-Spiegel vor und nach Stammzelltransplantation gemessen, allerdings untersuchten sie nur 25(OH)D₃ in Woche null, zwei und vier nach der Transplantation [Schulte 2000]. Wir konnten zeigen, dass das Vitamin D-Defizit noch deutlich länger als nur in der akuten Phase der Transplantation anhält. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Arikosi et al. [1999], die Veränderungen des Knochenstoffwechsels unter Chemotherapie bei Kindern mit malignen Erkrankungen untersuchten und auch Stern et al. [1996] in einer Studie mit allerdings nur 9 erwachsenen Patienten nach SZT. In dieser Studie wurde das Defizit u.a. auf einen verbleibenden renalen Defekt, möglicherweise durch die CSA-bedingte Nephrotoxizität ausgelöst, zurückgeführt. Dieses wird durch eine Untersuchung von Schrier et al. [2005] unterstützt, in der gezeigt wurde, dass 92% der untersuchten Patienten nach SZT eine Einschränkung der Nierenfunktion haben.

Es erklärt jedoch nicht, dass in unserer Untersuchung bereits vor der Transplantation 36% der Patienten pathologisch niedrige Vitamin-D Serumwerte hatten. Die Ursachen für das Vitamin D-Defizit sind wahrscheinlich vielfältiger.

Es ist bekannt, dass die Immobilisation hospitalisierter Patienten zu sehr schnellen Veränderungen im Calciummetabolismus mit erniedrigten Vitamin D-Werten führt [Sato 2000]. Aufgrund der Isolierung, großer Mengen an Infusionen, allgemeiner Schwäche und Infektion, ist die körperliche Aktivität bei den transplantierten Patienten während der Hochdosischemotherapie und der Knochenmarksaplasie deutlich reduziert. Zudem haben Patienten mit akuten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Transplantation bereits eine lange Phase der Hospitalisierung hinter sich, was zu niedrigen Werten bereits vor Therapiebeginn führen könnte. In unserer Untersuchung hatten auch 35% der Patienten mit chronischen Leukämien vor Therapiebeginn erniedrigte Werte, dieses lässt sich nicht auf Immobilisierung zurückführen. Möglicherweise spielt das höhere Alter dieser Patienten eine Rolle.

Zu einem rapiden Abfall der Vitamin D-Konzentration kann es durch Mangel an Vitamin D-binding-Protein kommen. Solch ein Mangel ist selten, da dieses Protein normalerweise in einem deutlichen Überschuss vorliegt. Ursache können ein schweres Leberversagen, ein nephrotisches Syndrom oder schwere Malnutrition sein [Gloth FM et al. 1995]. Bei stammzelltransplantierten Patienten ist die Resorption von Vitamin D aus der Nahrung als Folge der Schleimhautschädigung durch die Chemotherapie und auch als Folge einer GvHD des Darmes beeinträchtigt.

CSA kann nicht nur durch die oben erwähnte Nephrotoxizität den Vitamin D-Spiegel negativ beeinflussen, sondern auch über ein Absenken des Magnesiumspiegels. Magnesium ist wiederum notwendig für die Hydroxylierung von Vitamin D, damit wird der 1,25(OH)₂D₃-Spiegel erniedrigt [Weilbaecher 2000].

Weiterhin spielt Vitamin-D eine Rolle im Differenzierungsprozess hämatologischer Vorläuferzellen [Perkins 1995]. Dieses führt möglicherweise zu einem deutlich erhöhten Bedarf an Vitamin D nach der Stammzelltransplantation.

Die Nahrungsergänzung mit Vitamin D während der Phase der Hospitalisierung war bei unseren Patienten offensichtlich nicht ausreichend, um den gesteigerten Bedarf zu decken.

Um ein ausgeprägtes Vitamin-D-Defizit ausreichend zu behandeln sind 50000 IU Vitamin D₂ oder D₃ einmal pro Woche über einen Zeitraum von mindestens 8 Wochen und anschliessend eine tägliche Dosis 800-1000 IU Vitamin D₃ empfohlen. Ein leichtes Defizit lässt sich ohne Loading Dosis behandeln [Dawson-Hughes 2005].

PTH

Aufgrund der deutlich erniedrigten Vitamin-D-Spiegel erwarteten wir bei unseren Patienten einen sekundären Hyperparathyreodismus. Jedoch hatte ein Großteil der Patienten unverändert normale PTH-Serumwerte und nur ein kleiner Teil erhöhte Werte. Auch Stern et al. [1996] konnten keine erhöhten PTH-Werte feststellen, während Schulte et al. [2000] einen leichten Anstieg der PTH-Werte mit einem Maximum bereits am Tag 14 nach Transplantation bei allen untersuchten Patienten nachwiesen. Im Anschluss fielen in dieser Untersuchung die PTH-Werte trotz weiterhin erniedrigter Vitamin-D-Werte wieder ab.

Die Einflüsse der Chemotherapie und Stammzelltransplantation auf den Vitamin-D-Stoffwechsel als Stellgröße für die PTH-Sekretion sind offensichtlich komplex und nicht allein durch erniedrigte Serumwerte zu erklären. Möglicherweise spielt auch hier eine CSA-bedingte Hypomagnesämie durch verminderte Sekretion von PTH eine Rolle [Rude 1985].

Geschlechtshormone

Den in den ersten Wochen nach Stammzelltransplantation zu beobachtenden Abfall der LH-Konzentration bei Frauen und Männern und der FSH-Konzentration bei Frauen interpretieren wir als einen durch toxische Einwirkung der Hochdosisbehandlung auf den Regelkreis der Gonadotropine ausgelösten Effekt.

Während es im weiteren Verlauf zu einem erwarteten Anstieg von FSH und LH kam, blieb die Testosteronkonzentration bei den von uns untersuchten transplantierten Männern normal wie es

auch andere Untersuchungen zeigen konnten [Chatterjee 1994]. Dieses ist dadurch erklärbar, dass die testosteronbildenden Leydig-Zellen strahlen- und chemotherapieresistenter sind als das Keimepithel des Hodens. Untersucht man die Testosteronwerte in Abhängigkeit vom Alter, so fielen bei einigen der unter 50-jährigen Patienten erniedrigte Testosteronwerte auf. Eine schädigende Wirkung von Cyclophosphamid und Etoposid auf die Leydig-Zellen ist bekannt [Sarfoglou 1997]. Sie scheint bei jüngeren Patienten eine größere Rolle als bei älteren.

Man nahm bislang an, dass ein Hypogonadismus eine wichtige Rolle in der Osteoporoseentstehung bei Männern spielt. Jedoch haben einige Studien zeigen können, dass ein Östrogendefizit auch bei Männern mehr Bedeutung als ein Testosteronmangel hat. Anderson et al. [1997] wiesen nach, dass eine Testosteronsubstitution bei eugonadalen Männern mit Osteoporose zu einem Anstieg des Serum-Östradiols aber nicht zu einem Anstieg des Serum-Testosterons geführt hat. Riggs et al. [1998] konnten nachweisen, dass ein Verlust an Knochenmasse bei älteren Männern mit dem Serum-Östradiol- aber nicht mit dem Serum-Testosteron-Spiegel korreliert ist. Leider haben wir in unserer Untersuchung die Östrogen-Werte bei Männern nicht untersucht, das bleibt Folgestudien vorbehalten und scheint eine interessante Fragestellung zu sein.

Erwartungsgemäß hat ein Großteil der untersuchten Patientinnen therapiebedingt postmenopausale LH- und FSH-Werte entwickelt (76% nach einem Jahr) und damit einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose. Dennoch zeigen die verschiedenen Untersuchungen des Knochenstoffwechsels keine Geschlechtsabhängigkeit im Anschluss an die SZT. Auch Schulte et al. [2000] und Kauppila et al. [1999] konnten kein geschlechtsabhängiges höheres Risiko zur Osteoporoseentstehung nachweisen, während Kang et al. [2000] ein höheres Risiko für Frauen im gleichen Untersuchungszeitraum feststellten.

Die Feststellung, dass Frauen, die bereits vor der SZT eine Amenorrhoe hatten, einen niedrigeren T-Score zum Zeitpunkt 0 als Frauen ohne Amenorrhoe aufwiesen, unterstützt die Annahme, dass auch die hormonellen Veränderungen einen Einfluss auf eine Abnahme der Knochendichte nach Transplantation haben können.

Die Knochendichte nimmt im allgemeinen um ca. 5% innerhalb der ersten 2 Jahre ab Beginn der Menopause bei Frauen der Normalbevölkerung ab [Riis 1988]. Möglicherweise ist der untersuchte Zeitraum zu kurz und die Patientinnengruppe zu klein, als dass die postmenopausale Osteoporoseentstehung eine Bedeutung neben den anderen Ursachen gewinnen kann. Längere Untersuchungszeiträume könnten hier Aufschluss geben.

Bei postmenopausalen Frauen konnten zahlreiche Studien die Effektivität der Hormonersatztherapie in bezug auf die Knochendichte belegen. Die Frage, welchen Einfluss eine

Hormonersatztherapie im Anschluss an eine Transplantation auf die weitere Entwicklung der Knochendichte ausübt, wurde in einer Studie von Tauchmanova et al. [2006] untersucht, in der hypogonadale junge Frauen, bei denen bereits eine Osteopenie bzw. Osteoporose vorlag, über ein Jahr nach SZT entweder Calcium und Vitamin D, eine Hormonersatztherapie oder Risedronat erhielten. Hierbei wurde keine Verbesserung der Knochendichte unter der Hormonersatztherapie nach einem Jahr nachgewiesen. Tauchmanova et al. diskutierten drei Gründe für das mangelnde Ansprechen der Hormonersatztherapie:

- a) möglicherweise benötigen junge hypogonadale Frauen höhere Hormondosen als postmenopausale Frauen,
- b) die gastrointestinale Resorption könnte aufgrund der vorausgehenden Chemotherapie oder aufgrund gastrointestinaler cGvHD reduziert sein,
- c) die Abnahme der Knochendichte nach Transplantation ist multifaktoriell und lässt sich daher durch eine alleinige Östrogen Therapie nicht behandeln.

Als weiterer Grund ist ein zu kurzes Follow up der Studie hinzuzufügen.

Auch Kananen et al. [2005] konnten keinen präventiven Effekt einer Hormonersatztherapie, die direkt im Anschluss an die Transplantation begonnen wurde, belegen.

Im Gegensatz hierzu stehen die Untersuchungsergebnisse von Castelo-Branco et al. [1996], die einen Anstieg der BMD unter einer Hormonersatztherapie, die 13 Monate nach der SZT eingeleitet wurde, nachwiesen.

5.3 Klinische Schlussfolgerungen

Bei organtransplantierten Patienten konnten Prediktoren für ein erhöhtes Risiko einer Osteoporoseentstehung identifiziert werden. Dieses sind z.B. bei lebertransplantierten Patienten die Menopause, die Art der Lebererkrankung, die Dauer der Immobilisation und ein chronischer Alkoholabusus [Rodino 1998].

Bei knochenmarktransplantierten Patienten ist dieses bislang noch nicht gelungen. In unserer Studie ist lediglich eine akute GVHD mit einer stärkeren Abnahme der Knochendichte korreliert, während Geschlecht, Alter, chronische GvHD und insbesondere, wie auch bei anderen Untersuchern, die kumulative Steroiddosis keinen Einfluss hatten. Nur Ebeling et al. konnten eine Korrelation zur Steroiddosis nachweisen. Möglicherweise ist dieses durch die bislang im Vergleich zu organtransplantierten Patienten geringen Studienzahlen mit relativ kleinen Patientengruppen und insbesondere auch der noch fehlenden Langzeitbeobachtung bedingt. Dieses verdeutlicht die Notwendigkeit weiterer Studien.

Die bislang durchgeführten Studien belegen aber die Wichtigkeit und den raschen Beginn einer Therapie und besser noch Prophylaxe einer Osteoporose direkt im Anschluss an die SZT. Dabei spielt es keine Rolle, ob die Patienten bereits vor der SZT eine erniedrigte Knochendichte haben oder ob sie normal ist. Es stehen verschiedene bekannte Therapien der Osteoporose zur Verfügung. Es gibt jedoch nur wenige prospektive Studien zur Prophylaxe und Behandlung der transplantationsassoziierten Osteoporose. Mögliche Therapien bestehen in antiresorptiven Medikamenten wie Bisphosphonaten, Calcitonin und Östrogen, weitere, die die Knochenbildung stimulieren wie Vitamin D- Analoga und Testosteron. Am besten sind wohl die Bisphosphonate geeignet, einem steroidinduzierten Knochendichteverlust vorzubeugen wie in Studien von Adachi et al. [1997] und Saag et al. [2004] belegt wird. Bisphosphonate werden von Osteoklasten zu Beginn der Resorption aufgenommen. Sie hemmen die Osteoklastentätigkeit, induzieren die Apoptose von Osteoklasten und senken die Stimulation von Osteoklasten durch Einwirkung auf Osteoblasten [Rodan 1998]. Eine Studie von Shane et al. [2004] mit herztransplantierten Patienten zeigt, dass Alendronat eine präventive Wirkung auf die BMD im LWS-Bereich, jedoch nicht auf den Femurhalsbereich hat. Haas et al. [2003] untersuchten die Wirkung von Zoledronat bei nierentransplantierten Patienten und stellten einen präventiven Effekt im Bereich des Femurs fest und konnten sogar eine Zunahme der Knochendichte im LWS-Bereich nachweisen. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Grotz et al. [2001]. Während es also einige Daten zu organtransplantierten Patienten gibt, existieren bislang nur sehr wenige prospektive Studien zu stammzelltransplantierten Patienten. Kananen et al. [2005] veröffentlichten eine Studie in der die Wirkung von Calcium, Vitamin D und Hormonersatztherapie mit und ohne Pamidronat untersucht wird. Sie kommt zu ähnlichen Ergebnissen wie Shane et al. und zeigt eine Prävention im LWS-Bereich bei nicht ausreichender Wirkung auf den Femur. Kim et al. [2004] behandelten Patienten mit Lymphomen unter Chemotherapie mit Pamidronat und konnten eine Reduktion der Knochendichteabnahme und des Frakturrisikos gegenüber der Vergleichsgruppe feststellen.

Struys et al. [1995] wiesen die Wirksamkeit von Etidronat bei bereits nachgewiesener steroidinduzierter Osteoporose nach. Auch Tauchmanova et al. [2006] wiesen eine Verbesserung der BMD unter Risedronat bei bereits diagnostizierter Osteoporose bzw. Osteopenie nach SZT nach.

Auch wenn bislang der Nachweis fehlt, dass ein Zusammenhang zwischen der therapiebedingten Amenorrhoe und einer Abnahme der posttransplantären Knochendichte besteht, bzw. gegensätzliche Untersuchungsergebnisse bezüglich der Wirksamkeit einer Hormonersatztherapie vorliegen [Tauchmanova 2006 und Castelo-Branco 1996], kann eine solche Therapie bei

fehlenden Kontraindikationen bei jungen Frauen mit Amenorrhoe und auch bei hypogonadalen Männern diskutiert werden. Bei herztransplantierten Männern konnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen Testosteronwerten und schnellerem Verlust an Knochenmasse nachgewiesen werden [Shane 2004]. Eine Vielzahl von Literatur belegt die Wirkung einer Hormonersatztherapie in der Behandlung der Osteoporose postmenopausaler Frauen.

Ein häufig unterschätzter Punkt ist die Wirkung einer konsequenten physiotherapeutischen Betreuung, die nach Entlassung aus dem Krankenhaus selten erfolgt. Die Immobilisation besteht insbesondere bei Patienten mit akuter Erkrankung und intensiver Vortherapie nicht erst ab dem Zeitpunkt der Transplantation. Bedingt durch Folgeerkrankungen dauert die Phase der reduzierten körperlichen Bewegung auch lange nach der SZT an. Bereits seit 1984 ist bekannt, dass Osteoblasten auf mechanischen Stress reagieren. So konnte gezeigt werden, dass wiederholter physischer Stress auf Knochen zu einem deutlichen Anstieg der Knochenbildung in dem stimulierten Bereich führt. Verschiedene Studien konnten bei perimenopausalen Frauen einen Anstieg der Knochendichte durch regelmäßige Bewegung nachweisen [Pocock 1986 und Prince 1991]. Braith et al. [1996] wiesen bei herztransplantierten Patienten einen Anstieg auf vortransplantäre Werte durch regelmäßiges körperliches Training bereits nach einem halben Jahr nach.

Zur Diagnostik sollte bereits vor der SZT eine Messung der Knochendichte durchgeführt werden, einerseits da ein Großteil der Patienten mit akuten Erkrankungen in unserer Studie schon vor der Transplantation erniedrigte Knochendichtwerte aufwies, andererseits um einen Ausgangswert zu erhalten. In den ersten zwei Jahren nach Transplantation erscheint eine jährliche Wiederholung der Untersuchung in Kombination mit den biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels notwendig. Patienten, die eine Osteopenie oder Osteoporose in diesem Zeitraum entwickelt haben, sollten weiterhin engmaschig kontrolliert werden. Bei den anderen können die Untersuchungsintervalle verlängert werden, es sei denn, dass diese Patienten unverändert zahlreiche Risikofaktoren für das Auftreten einer Osteoporose haben. In diesem Fall ist eine weitere engmaschige Kontrolle anzuraten.

Hormon- und Vitamin-D-Werte sollten regelmäßig untersucht werden. Zur Therapiekontrolle kann eine Bestimmung der biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels in kürzeren Abständen dienen. So ist ein Abfall der Crosslinks unter einer antiresorptiven Therapie zu erwarten. Diese regelmäßigen Kontrollen sind sinnvoll, da eine konsequente Therapie schwere osteoporosebedingte Folgen verhindern kann.

Ein wichtiges Ergebnis unserer Untersuchung war, dass Patienten mit akuten Leukämien bereits vor der Transplantation häufig eine erniedrigte Knochendichte aufweisen. Hier ist zu fordern,

dass auch Patienten mit akuten Leukämien, die nicht stammzelltransplantiert werden müssen, bezüglich ihres Risikos eine Osteoporose zu entwickeln, genauer untersucht werden sollten.

6 Zusammenfassung

Die vorliegende Dissertation untersucht den Knochenstoffwechsel mit Hilfe bildgebender Verfahren und biochemischer Knochenmarker von 76 Patienten, die aufgrund einer malignen hämatologischen Erkrankung knochenmark- und stammzelltransplantiert worden sind.

Bereits vor der Transplantation hatten 28 (47%) der untersuchten Patienten eine Osteopenie und 5 (8%) eine Osteoporose. Die reduzierte Knochendichte war abhängig von der zugrundeliegenden Diagnose. Der Median des T-scores lag bei Patienten mit akuter Erkrankung bei $-1,26$, während der der Patienten mit CML im Normalbereich lag. Diese vorbestehenden erniedrigten Knochendichtewerte führen wir auf die Vortherapie zurück.

Im Anschluss an die Transplantation nahm die Knochendichte signifikant bei allen Patientengruppen ab. Die Abnahme war bei Patienten mit CML verhältnismäßig ausgeprägter. Die ausgeprägtesten Veränderungen der Knochendichte fanden im ersten halben Jahr statt. Nach 6 Monaten hatten 36% der Patienten eine Osteopenie, 28% eine Osteoporose. Nach einem Jahr hatten 28% der Patienten eine Osteopenie, eine Osteoporose war weiterhin bei 28% der Patienten nachweisbar, der Medianwert des T- und des Z-Scores hatten noch weiter abgenommen.

Patienten mit einer akuten GvHD scheinen ein höheres Risiko für eine Osteoporoseentwicklung zu haben, sie hatten nach einem halben Jahr niedrigere Knochendichtewerte als die ohne GvHD. Die Osteoporoseentstehung war in unserer Studie zumindest im ersten Jahr nach Transplantation nicht eindeutig mit der Höhe der kumulativen Steroiddosis korreliert. Der toxische Effekt der Chemotherapie und wahrscheinlich auch die zugrundeliegenden Erkrankungen scheinen einen größeren Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zu haben, als bislang angenommen.

Die sonographischen Untersuchungen zeigten einen ähnlichen Verlauf wie die radiologischen. Eine Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose ließ sich nicht nachweisen. Die erhobenen Daten konnten nicht miteinander korreliert werden.

Spenderstatus, Alter und auch das Geschlecht waren in beiden Untersuchungsmethoden unabhängige Faktoren. Frauen hatten, zumindest in dem einjährigen Untersuchungszeitraum trotz der vorzeitigen Menopause, in der sie sich durch die Chemotherapie und Bestrahlung befinden, kein höheres Risiko als die untersuchten Männer. Ob dieses auch im langfristigen Verlauf nach Transplantation so ist, ist fraglich, kann aber nur durch längere Nachbeobachtungszeiten geklärt werden.

Der Verlauf der biochemischen Resorptionsparameter stimmte mit dem der Bildgebung überein. Vor Transplantation hatten bereits 72% der Patienten eine erhöhte Crosslink-Ausscheidung. Auch hier war eine Abhängigkeit von der zugrundeliegenden Diagnose nachweisbar. Direkt im Anschluss an die Transplantation fiel die Ausscheidung ab, ab Woche 5 bis zum Untersuchungszeitpunkt 6 Monate waren wieder pathologisch erhöhte Werte nachweisbar. Ein Jahr nach Transplantation lag die Ausscheidung im hohen Normbereich. Entsprechend der Bildgebung fanden die größten Veränderungen des Knochenstoffwechsels also im ersten halben Jahr nach Transplantation statt. Ohne Einfluss auf die Ausscheidung blieben Spenderstatus, Geschlecht, Hormonsubstitution und eine schon vorbestehende Amenorrhoe.

Der Serumspiegel der Knochen-AP als Marker der Knochenformation fiel in den ersten beiden Wochen nach Transplantation signifikant ab, nach 6 Wochen war der Ausgangswert wieder erreicht und blieb zu allen Messzeitpunkten im Normbereich. Diesen fehlenden Anstieg werteten wir als Zeichen für eine verzögerte Osteoblastenregeneration.

Ausgeprägte Veränderungen ließen sich beim Vitamin D-Stoffwechsel nachweisen. Bereits vor der Transplantation hatten 36% der Patienten erniedrigte Vitamin D Serumwerte. Direkt im Anschluss an die Transplantation entwickelten alle Patienten trotz Substitution eine Hypovitaminose. Diese Hypovitaminose blieb für ein halbes Jahr bestehen, nach einem Jahr lag zwar der Median der Serumwerte wieder im niedrigen Normalbereich, 44% der Patienten hatten jedoch weiterhin erniedrigte Werte. Da diese Veränderungen sehr deutlich und lang anhaltend waren und ihre Ursachen nicht eindeutig geklärt sind, scheint eine langfristige Substitution sinnvoll.

Trotz dieser Hypovitaminose entwickelten die Patienten keinen sekundären Hyperparathyreodismus.

Da es sich bei der Osteoporoseentstehung nach der Transplantation um eine sehr häufige Nebenwirkung der Therapie handelt, sind regelmäßige Kontrollen der Knochendichte vor und nach der Transplantation von Bedeutung.

Weitere Studien sind notwendig, um die Veränderungen des Knochenstoffwechsels besser zu verstehen und auch die Prophylaxe und die Therapie zu optimieren, um die Lebensqualität der ohnehin schon schwer belasteten Patienten zu verbessern.

Literaturverzeichnis

Aarden EM, Burger EH, Nijweide PJ. Function of osteoclasts in bone. *J Cell Biochem* 1994; 55: 287-299

Adachi J, Bensen W, Brown J et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-387

Anderson FH, Francis RM, Peaston RT et al. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effect of six month treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 472-478

Andrykowski MA, Brady MJ, Greiner CB et al. "Returning to normal" following bone marrow transplantation: outcomes, expectations and informed consent. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 573-581

Arikosi P, Komulainen J, Riikonen P et al. Reduced bone density at completion of chemotherapy for a malignancy. *Arch Dis Child* 1998; 80:143-148

Arikosi P, Komulainen J, Riikonen P et.al. Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: A 1-year prospective study. *J Clin Endocrin Metab* 1999, 84: 3174-3187

Arnold R, Schmeisser T, Heit W et al. Hematopoietic reconstitution after bone marrow transplantation. *Exp Hematol* 1986; 14: 271-277

Aroldi A, Tarantino A, Montagnino et al. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients: a prospective study. *Transplantation* 1997; 63: 380-386

Bachrach LK, Guido D, Katzman D et al. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86: 440-447.

Bhatia S, Ramsay NKC, Weisdorf D et al. Bone mineral density in patients undergoing bone marrow transplantation for myeloid malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 87-90

Bikle DD, Halloran BP. The response of bone to unloading. *J Bone Miner Metab* 1999; 17: 233-244

Blunt BA, Klauber MR, Barrettconnor S et al. Sex differences in bone mineral density in 1653 men and women in the sixth through tenth decades of life: the Rancho Bernardo Study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1333-1338

Bonilla FA; Lee J-J: Function and clinical applications of immunoglobulins, www.UpToDate 2008

Bourliere B, Najean Y: Influence of long-term androgen therapy on growth: An analysis of 18 cases of aplastic anemia in children. *Am J Dis Child* 1987; 142: 718-719

Braith R, Mills R, Welsch M et al. Resistance exercise training restores bone mineral density in heart transplant recipients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1471-1477.

Brandenburg VM, Westenfeld R, Ketteler M. The fate of bone after renal transplantation. *J Nephrol* 2004; 17: 190-204

Brauner R, Adan L, Souberbielle JC et al: Contribution of growth hormone deficiency to the growth failure that follows bone marrow transplantation. *J Pediatr* 1997; 130: 785-792

Brennan BM, Rahim A, Mackie EM et al. Reduced bone mineral density in young children following cure of acute lymphoblastic leukemia in childhood. *Br J Cancer* 1999; 79: 1859-1863

Buchs N, Helg C, Collao C et al. Allogeneic bone marrow transplantation is associated with a preferential femoral neck bone loss. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 880-886

Castaneda S, Carmona L, Caravajal I et al. Reduction of bone mass in women after bone marrow transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997; 60: 343-347

Castelo-Branco C, Rovira M, Pons F et al. The effect of hormone replacement therapy on bone mass in patients with ovarian failure due to bone marrow transplantation. *Maturitas* 1996; 23: 307-312

Chappard C, Camus E, Lefevre F et al. Evaluation of error bounds on calcaneal speed of sound caused by surrounding soft tissue. *J Clin Densitom* 2000; 3: 121-131

Chatterjee R, Mills W, Katz M et al. Germ cell failure and leydig cell insufficiency in postpubertal males after autologous bone marrow transplantation with BEAM for lymphoma. *Bone Marrow Transplant* 1994; 14: 373-380

Cicognani B, Cacciari E, Rosito P et al. Longitudinal growth and final height in long-term survivors of childhood leukemia. *Eur J Pediatr* 1994; 153: 726-730

Dawson-Hughes B, Heaney RP, Holick MF et al. Estimates of optimal vitamin D status. *Osteoporos Int* 2005; 16: 713-716

Deeg HJ: Delayed complications after hemapoietic cell transplantation; in Thomas ED, Hematopoetic cell transplantation, Blackwell Publishing 1999, 777-779

Delling G, Hahn M, Vogel M. Neuere Vorstellungen zur Struktur des Knochengewebes und zur Entwicklung der Osteoporose. *Med Welt* 1992; 43: 176-180

Delling G.; Hahn M; Vogel M. Pathophysiologie der Osteoporose. *Radiologe* 1993, 33: 433-438

Dempster DW; Cosman F; Parisien M et al. Anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *Endocr Rev* 1993; 14: 690-709

Dissanayake I, Epstein S: The fate of bone after transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 389-395

Dodds RA, Emery RJ, Kleiner L et al. Comparative metabolic activity in trabecular as against cortical osteoblasts. *Bone* 1989; 10: 21-54

Dubs B. Quantitativer Ultraschall in der Osteoporosediagnostik. *Der Orthopäde* 2002; 31: 176-180

Ebeling R, Thomas DM, Erbas B et al. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 342-350

Einhorn TA. The bone organ system: form and function, in *Osteoporosis*. Marcus R, Feldman, Kelsey J (eds). Academic Press, San Diego CA; USA 1996; 3-21

Einsele H.; Bertz H.; Beyer J. et al. Epidemiologie und interventionelle Therapiestrategien infektiöser Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. 2001. www.dgho-infektionen.de

Epstein S, Takizawa M, Stein B et al. Effect of cyclosporine a on bone mineral metabolism in experimental diabetes mellitus in the rat. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 557-565

Epstein S. Post-Transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Miner Res*. 1996; 11: 1-7

Faulkner KG, von Stetten E, Miller P. Discordance in patient classification using T-scores. *Clin Densitom* 1999; 2: 343-350

Gloth FM, Tobin JD. Vitamin D deficiency in older people. *J Am Geriatr Soc* 1995; 43:822-828

Goltzman D. Discoveries, drugs and skeletal disorders. *Nature Rev Drug Disc* 2002; 1:784-796

Gratwohl A, Baldomero H, Frauendorfer K. The EBMT activity survey 2006 on hematopoietic stem cell transplantation: focus on the use of cord blood products. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 687-705

Grotz W, Nagel C, Poeschel D. Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1530-1537

Haag P, Seibel MJ, Werle E et al. Bone specific alkaline phosphatase: analytical methods and significance in the diagnosis of bone metabolism. *Kl Lab* 1995; 41: 217-227

Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63: 1130-1136

Haberkamp M, Allolio B. Indikationen zur Knochendichtemessung. *Med Klinik* 1992; 87: 131-138

Heaf J, Tvedegaaard E, Kanstrup I et al. Bone loss after renal transplantation: role of hyperparathyroidism, acidosis, cyclosporine and systemic disease. *Clin Transplant* 2000; 14: 457-463

Heikkinen AM, Parvianinen M et al. Biochemical bone markers and bone mineral density during postmenopausal hormone replacement therapy with and without vitamin D3. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2476-2482

Heimpel H, Arnold R, Hetzel WD et al: Gonadal function after bone marrow transplantation in adult male and female patients. *Bone Marrow Transplant* 1991; 8: 21-24

Higman MA, Vogelsang GB. Chronic graft versus host disease. *Br J Haematol* 2004; 125: 435-454

Höfle G, Saely H, Tautermann S et al. Relationship between various measures of bone mineral density and the prevalence of vertebral fractures in cardiac transplant recipients. *Swiss Med* 2004; 134: 215-220

Horowitz MM, Rowlings PA. An update from the international bone marrow transplant registry and the autologous blood and marrow transplant registry on current activity in hematopoietic stem cell transplantation. *Curr Opin Hematol* 1997; 4: 395-400

Jie Z, Bing-Yan Z. A study of the toxic effects of cyclosporine on testis and adrenal glands in male rats. *Transplant Proc* 1994; 26: 3517

Jilka RL, Hangoc G, Girasole G et al. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6. *Science* 1992; 257: 88-91

Julian B, Laskow DA, Dubovski EV et al. Rapid loss of vertebral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-550

Kananen K, Volin L, Laitinen K et al. Prevention of bone loss after allogeneic stem cell transplantation by calcium, vitamin D, and sex hormone replacement with or without Pamidronate. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005; 90: 3877-3885

Kang M I, Lee KW, Oh KW et al. The short term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation. *Bone* 2000; 26: 275-279

Kann PH. Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens. *Der Orthopäde* 2001; 30: 437-443

Kasperk C, Ziegler R. Knochenstoffwechsel. In: *Labor und Diagnose*. Hrsg. Thomas L; Dade Behring, 5. Auflage 1998; 221-229

Kasperk Ch, Wakley GK, Hierl T, Ziegler R. Gonadal and adrenal androgens are potent regulators of human bone cell metabolism in vitro. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 464-471

Kauppila M, Irjala K, Koskinen P et al. Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24: 885-889

Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C et al. Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow/blood derived progenitor cell transplantation. *Cancer* 1997; 79: 1617-1622

Kersch-Schindl K, Mitterbauer M, Füreder W et al. Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2004; 34: 491-496.

Kersch-Schindl K, Strametz-Juranek J, Heinze G et al. Pathogenesis of bone loss in heart transplant candidates and recipients. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 843-850

Kim SH, Lim SK, Hahn JS. Effect of pamidronate on new vertebral fractures and bone mineral density in patients with malignant lymphoma receiving chemotherapy. *Am J Med* 2004; 116: 524-528

Knott L, Bailey AJ. Collagen cross-links and mineralizing tissues: A review of their chemistry, function, and clinical relevance. *Bone* 1998; 22: 181-187

Kornak U; Dellling G.; Mundlos S. Molekulare Mechanismen der Regulation der Knochendichte durch Osteoblasten. *Dtsch Ärztebl* 2003; 100(19); A-1258

Kurihara N, Suda T, Miura Y, Nakauhi H, Kodoma H, Hiura K, Hakeda Y, Kumegawa M. Generation of osteoclasts from isolated hematopoietic progenitor cells. *Blood* 1989; 74: 1295-1302

Lanyon LE. Functional strain as a determinant for bone remodeling. *Calcif Tissue Int* 1984; 36 Suppl 1: 56-61

Lee AH, Mull RL, Keenan GF et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *AM J Med* 1994; 96: 35-41

Lee WY, Cho SW, OH ES et al. The effect of bone marrow transplantation on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Clin Endocrin Metab* 2002; 87: 329-335

Lian JB, Stein GS in Marcus R, Feldman D, Kelsey J (ed). *Osteoporosis*. Academic Press, 1996, 36-41

Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364

Lyons AR. Clinical outcome and treatment of hip fractures. *Am J Med*.1997; 18: 51-63

Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311

Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications of the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2000; 21: 115-137

Massie A, Reid DM, Proter RW. Screening for osteoporosis: comparison between dualenergy X-ray absorptiometry and broadband ultrasound attenuation in 1000 perimenopausal women. *Osteopor Int* 1993; 3: 107-110

McIntire H, Menzies B, Rigby R et al. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995; 9: 20-24

Mohr A, Genant HK, Guermazi A et al. Quantitativer Ultraschall. *J. für Mineralstoffwechsel* 2002; 9 (4): 32-35)

Movsowitz C, Epstein S, Ismail F et al. Cyclosporin in the oophorectomized rat: unexpected severe bone resorption. *J Bone Miner Res* 1989; 4 : 393-398

Nademanee A, Schmidt GM, Parker P et al: The outcome of matched unrelated donor bone marrow transplantation in patients with hematologic malignancies using molecular typing for donor selection and graft-versus-host disease prophylaxis regimen of cyclosporine, methotrexate and prednisolone. *Blood* 1995; 86: 1228-1234

Naganathan V, March L, Hunter D et al. Quantitative ultrasound as a predictor of osteoporosis. *Med J Aus* 1999; 171: 297-300

Nijweide PJ, Burger EH, Feyen JHM. Cells of bone: proliferation, differentiation and hormonal regulation. *Physiol Rev* 1986; 66: 855-886

Nilas L, Christiansen C. Bone mass and its relationship to age and menopause. *J Clin Endocrinol. Metab.* 1987; 67: 697-702

Njeh CF, Bolvin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assesment of osteoporosis: a review. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 7-22

Nordin BEC. The definition and diagnosis of osteoporosis; *Calc Tissue Int* 1987, 40: 57-58

Nortje H, Conradie T, Beneke T et al. Risk factors for steroid-induced osteoporosis. *J Biomed Res* 1994, 9: 17-19

Owen M. The origin of bone cells in the postnatal organism. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 1073-1078

Pacifici R. Estrogen, Zytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Min Res*, 1995; 11: 1043-1051

Perkins SL, Kling SJ, Ross FP, Teitelbaum SL. 1,25 Dihydroxyvitamin D3 stimulates differentiation of committed murine bone marrow-derived macrophage precursor cells. *Endocrinology* 1995; 136: 564-5650

Petryk A, Bergemann TL, Polga KM et al. Prospective study of changes in bone mineral density and turnover in children after hematopoietic cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec 13: 541-547

Pfeilschifter J, Diel IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18(7): 1570-1593

Pocock NA, Eisman JA, Yeates MG et al. Physical fitness is a major determinant of femoral neck and lumbar spine bone mineral density. *J Clin Invest* 1986; 78: 618-621

Prince RL, Smith M, Dick IM et al. Prevention of postmenopausal osteoporosis. Comparative study of exercise, calcium supplementation and hormone replacement therapy. *N Engl J Med* 1991; 325: 1189-1195

Przepiorka D, Anderlini P, Saliba R et al. Chronic graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98:1695-700.

Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990; 150 (12): 2545-2548

Reid IR, Evans MC, Stapleton J. Lateral spine densitometry is a more sensitive indicator for glucocorticoid induced bone loss. *J Bone Miner Res.* 1992; 7 (10): 1221-1225

Reisinger W, Kirschner S. Indikation und Wertigkeit der radiologischen Verfahren bei der Osteoporosedagnostik. *Z. ärztl. Fortbildung* 1994; 88: 873-880

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 763-773

Riis BJ, Johansen J, Christiansen C. Continuous estrogen-progesteron treatment and bone metabolism in post-menopausal women. *Maturitas* 1988; 10: 51-58

Riis SBJ, Hansen AM, Jensen K et al. Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause-equal risk factors for future fracture. A 15 year follow-up study. *Bone* 1996; 19: 9-12

Rizzato G, Montemurro L. Reversibility of exogenous corticosteroid-induced bone loss. *Eur Respir J* 1993; 119: 963-968

Robbins JA, Schott AM, Garnero P et al. Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study. *Osteoporosis Int.* 2005; 16(2): 149-154].

Robins SP, Black D, Paterson CR et al. Evaluation of urinary hydroxypyridinium crosslink measurements as resorption markers in metabolic bone diseases. *Eur J Clin Invest.* 1991 21: 310-315

Rodan G. Mechanism of action of bisphosphonates. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 375-388

Rodino M, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998; 104: 459-472

Rude RK, Adams JS, Ryzen E et al. Low serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 61: 933-934

Ruutu T, Niederwieser D, Gratwohl A et al.: A survey of the prophylaxis and treatment of acute GvHD in Europe: a report of the European Group for Blood and Marrow Transplantation, Transplantation (EBMT). Chronic Leukemia Working Party of the EBMT. *Bone Marrow Transplant* 1997; 19: 759-764

Saag KG. Prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis. *South Med J* 2004; 97: 555-558

Sambrook P, Birmingham J, Kelly P et al. Prevention of corticosteroid osteoporosis: a comparison of calcium, calcitriol and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328: 1747-1752

Sambrook P: Cyclosporin and bone mass. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 93-96

Sanders JE. Long term effects of bone marrow transplantation. *Pediatrician* 1991; 18: 76-81

Santos GW; History of bone marrow transplantation; *Clin Haematol* 1983, 12: 611-639

Santucci M, Trabetti E, Martinelli G et al. Host origin of bone marrow fibroblasts following allogeneic bone marrow transplantation for chronic myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant* 1992; 10: 255-259

Sarafoglou K, Bolou F, Gillio A et al. Gonadal function after bone marrow transplantation for acute leukemia during childhood. *J Pediatr.* 1997; 130:210-216.

Sato Y, Kuno H, Kaji M et al. Influence of immobilization upon calcium metabolism in the week following hemiplegic stroke. *J Neurol Sci* 2000; 175: 135-139

Scheven BAA, Visser JWM, Nijweide PJ. In vitro osteoclast generation from different bone marrow fraction, including a highly enriched haematopoietic progenitor cells. *Nature* 1986; 321: 79-81

Schimmer AD, Bordeleau L, Ali K et al. Decreased bone mineral density after autologous blood and marrow transplantation. *Blood* 1999; 1: 342a

Schmolke B. Labordiagnostik der Osteoporose. In: *Der Orthopäde*, Springer Verlag 2001; 30: 425-436

Schrier RW, Parikh CR. Comparison of renal injury in myeloablative autologous, myeloablative allogeneic and non myeloablative allogeneic haematopoietic cell transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(4): 678-683

Schulte C, Beelen DW, Schaefer UW et al. Bone loss in long term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 344-353

Seemann E, Wagner HW, Offord KP et al. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and appendicular skeleton. *J Clin Invest.* 1982; 69: 1302-1309

Seibel MJ. Labordiagnostik bei osteoporotischen Erkrankungen: Möglichkeiten und Grenzen. In: *Osteoporose: Moderne Diagnostik – therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis.* Ed.: Seibel, M. J., Kraenzlin M.E., Karger 1995; 89-92

Seyedin SM, Zug R, Kung V et al.: Immunoassay for urinary pyridinoline: The new marker of bone resorption. *J. Bone Miner.Res.* 1993; 8: 635-641

Shane E, Adessi E, Namerow PB et al. Alendronate versus calcitriol for the prevention of bone loss after cardiac transplantation. *N Engl J Med* 2004; 350:767-776

Shane E, Rivas MC, Silverberg SJ et al. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94: 257-264

Shioi A, Ross FP, Teitelbaum SL. Enrichment of generated murine osteoclasts. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 2367-2376

Slemenda C, Hui SL, Longcope C et al. Sex steroid and bone mass: A study of changes about the time of menopause. *J Clin Invest.* 1982; 80: 261-269

Stern JM, Chesnut CH III, Bruemmer B et al. Bone density loss during treatment of chronic GvHD. *Bone Marrow Transpl* 1996; 17: 395-400

Stern JM, Sullivan KM et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 257-264

Struys A, Sudder AA, Mulder H. Cyclical etidronate reverses bone loss of the spine and proximal femur in patients with established corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med.* 1995 Sep; 99:235-42.

Sullivan KM: Graft-vs-host disease; in Thomas Ed, Blume KG, Forman SJ (eds): Hematopoietic Cell Transplantation, ed 2. Oxford, Blackwell, 1999, 515-536

Tauchmanova L, De Simone G, Musella T et al. Effects of various antireabsorptive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. Bone Marrow Transplant 2006; 37:81-88

Thomas ED, Buckner CD, Clift RA et al. One hundred patients with acute leukemia treated by chemotherapy, total body irradiation, and allogeneic marrow transplantation. Blood 1977; 49: 511-533

Thomas ED: Does bone marrow transplantation confer a normal life span? N Engl J Med 1999; 341: 50-51

Thomas L (Hrsg). Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. TH-Books-Verl.-Ges. 1998, 37-47

Tobin JD, Fox KM, Cejku ML. Bone density changes in normal men: a longitudinal study. J Bone Miner Res 1993; 8: 102

Tsuda-Futami E, Shioi A, Jono S et al. Lymphoblastoid interferon-alpha downregulates parathyroid hormone/ PTH-related peptide receptor expression in human osteoblastic cells (Saos-2). Bone 1998; 23: 205-211

Van Daele PLA, Seibel MJ, Burger H et al. Case-control analysis of bone resorption markers, disability and hip fracture risk: The Rotterdam study. Brit Med J 1996; 312: 482-483

Wagner JL, Storb R: Allogeneic Transplantation for Aplastic Anemia, in Thomas ED, Hematopoietic cell transplantation, Blackwell Publishing 1999, 793-794

Weilbaecher K. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. Biol Blood Mar Transplant 2000; 6: 165-174

Withold W, Schulte U, Reinauer H. Method for determination of bone alkaline phosphatase activity: analytical performance and clinical usefulness in patients with metabolic and malignant bone disease. Clin Chem 1996; 42: 210-217

Wüster C, Engels K, Renner E et al. Meßwertinterpretation der Osteoporose. Dt. Ärzteblatt 1998; 95: 2547-2551

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

1,25(OH) ₂ D ₃	1,25-Dihydroxyvitamin D
25(OH)D	25-Hydroxyvitamin D
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
ATG	Antithymozytenglobulin
ATG	Antithymozytenglobulin
BMC	Bone mineral content
BMD	Bone mineral density
BMU	Basic multicellular unit
BUA	Broadband ultrasound attenuation
Ca	Calcium
CFU-GM	Granulocyten-Monozyten Colony Forming Units
CML	Chronisch lymphatische Leukämie
CSA	Cyclosporin A
CT	Computertomographie
CY	Cyclophosphamid
DPD	Desoxypyridinolin
DXA	Dual X-Ray Absorptiometry
ELIZA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
FSH	Follikel stimulierendes Hormon
GKB	Ganzkörperbestrahlung
GM-CSF	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
GvHD	Graft versus Host Disease
HLA	Haupthistokompatibilitätskomplex
IL	Interleukin
KMT	Knochenmarktransplantation
LH	Luteinisierendes Hormon
LIF	Lymphocyte inhibiting factor
LWS	Lendenwirbelsäule
MTx	Methotrexat

NHL	Non Hodgkin Lymphom
NTx	N-Telopeptid
OD	Optische Dichte
OPG	Osteoprotegerin
P	Phosphat
PGE	Prostaglandin
PTH	Parathormon
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
Rank	Receptor Activator of NF- κ B
RankL	Receptor Activator of NF- κ B ligand
RIA	Radio Immuno Assay
SA	Standardabweichung
SAA	Aplastische Anämie
SZT	Stammzelltransplantation
SOS	Speed of sound
TGF	Transforming growth factor
TNF	Tumor necrosis factor
VP 16	Etoposid
WHO	World health organization

Danksagung

Ich bedanke mich sehr herzlich bei Frau Professor Dr. Arnold für die Überlassung des interessanten Themas und ihre Unterstützung während meiner Studienzeit.

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Reisinger für die Durchführung der bildgebenden Diagnostik bedanken.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Michael für die hervorragende Einarbeitung und den Arbeitsplatz, den er mir zur Verfügung gestellt hat.

Insbesondere möchte ich mich bei Herrn PD Dr. Massenkeil für seine Betreuung bedanken. Ohne seine Initiative und Geduld würde es diese Arbeit nicht geben, bzw. wäre sie niemals vollendet worden.

Nicht zuletzt gebührt mein Dank meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mir immer beiseite stehen.

Meinem Ehemann danke ich sehr herzlich für seine immerwährende Unterstützung und die Kinderbetreuung in seiner kaum vorhandenen freien Zeit.

Der Lebenslauf ist in der Online-Version aus Gründen des Datenschutzes nicht enthalten.

Erklärung

„Ich, Cornelia Fiene, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Veränderungen des Knochenstoffwechsels nach Knochenmark- und hämatopoetischer Stammzelltransplantation, selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

31.1.2009