

4. Diskussion

Nachdem die Problematik der Osteoporose bei der Frau, - insbesondere in der Postmenopause, schon lange bekannt ist und auch noch derzeit umfangreich erforscht wird, wurde erst in dem letzten Jahrzehnt der Osteoporose des Mannes Aufmerksamkeit geschenkt.

Die schwerwiegendste Folge der Osteoporose ist die Fraktur. Epidemiologische Studien lassen den Schluß zu, daß 15-30% aller Männern im Laufe ihres Lebens eine osteoporotische Fraktur erleiden werden [7]. Die Folgen einer osteoporotischen Fraktur scheinen beim Mann sogar gravierender zu sein als bei der Frau. Am Beispiel der Schenkelhalsfraktur wird dieses besonders deutlich. In einer großen, prospektiv angelegten Studie mit mehr als 1800 Männern betrug die Mortalität im ersten Jahr nach einer Schenkelhalsfraktur 20% [45]. In dieser und in einer weiteren Studie wurde sogar eine doppelt so hohe Mortalität nach einer Schenkelhalsfraktur bei Männern im Vergleich zu Frauen ermittelt [11, 45].

Mittlerweile sind verschiedene Risikofaktoren, die eine Prädisposition für Osteoporose beim Mann darstellen, identifiziert worden [37, 56-61]. Vor diesem Hintergrund erfolgten die Überweisungen von 301 Männern zur osteodensitometrischen Untersuchung mit dem Ziel der weiteren Risikoabschätzung in einem Zeitraum von drei Jahren und acht Monaten. Jene Patienten und Probanden wurden in dieser Arbeit in Gruppen unterteilt, die als prädisponierende Erkrankungen und Risikokonstellationen für die Entstehung einer Osteoporose gelten. In einigen Gruppen waren die Patientenzahlen zu klein, um eine Auswirkung der Grunderkrankung auf die Knochendichte nachweisen zu können. Dieses gilt für die Diagnosegruppen: Wirbelsäulenerkrankung (N=5), Akromegalie (N=10) und Hyperparathyreoidismus (N=7). Zusammenfassend für diese Gruppen läßt sich jedoch feststellen, daß bei jedem Patienten mit allen drei Meßmethoden eine erniedrigte Knochendichte gemessen wurde. Bei den 24 Patienten mit Hypophysenvorderlappenadenomen lagen hormonelle Störungen vor, die entweder schon vor der Hypophysectomie zu einer osteokatabolen Stoffwechsellage führten (M. Cushing), und / oder eine Substitution mit Hydrokortison, Testosteron und Vasopressin erforderlich machten. Bei fast allen (22/24) wurden mittels QCT erniedrigte Knochendichtewerte der Spongiosa der LWS gemessen.

Es besteht ein diagnostisch und therapeutisch wichtiger Zusammenhang zwischen dem Status der Geschlechtshormone und dem Knochenstoffwechsel des Mannes. Im Wachstumsalter sind Androgene bedeutsam für die Entwicklung des Skeletts und für den Aufbau von Knochenmasse. Folglich können Hormonmangelsituationen zu einer Störung des Knochenaufbaus in den Wachstumsjahren führen [62]. Ein plötzlich eintretender Hypogonadismus führt jedoch auch im Erwachsenenalter zu einem Verlust an Knochenmasse [63]. Mit zunehmendem Alter läßt die testikuläre und adrenale Synthese körpereigener Androgene und anderer Hormone, ähnlich wie bei der Frau in der Menopause, nach [22]. Über einen Zusammenhang zwischen dem jeweiligen Testosteronspiegel und der Knochendichte eines Mannes gibt es widersprüchliche Berichte. So konnten z.B. Drinka et al. [64] in einer Gruppe von 112 gesunden Männern keinen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Testosteronspiegel und der Knochendichte nachweisen, während von Ongphiphadhanakul et al. [27] Gegenteiliges beobachtet wurde. In Untersuchungen von Männern mit ausgeprägter vertebraler Osteoporose wiesen 15% erniedrigte Testosteronspiegel auf [65]. Ebenso wurde bei einem Kollektiv von älteren Männern mit Schenkelhalsfrakturen ein Testosteronmangel festgestellt [66]. Ein erniedrigter Testosteronspiegel bei älteren Männern über 65 Jahren galt zusammen mit einer Vorgeschichte an geringer körperlicher Aktivität und einem niedrigen BMI als Risikofaktor für eine pathologisch erniedrigte Knochendichte im Schenkelhals [67]. Ob es sich hierbei um alleinige Auswirkungen des Testosteronmangels auf den Knochenstoffwechsel -, oder um einen Mangel an durch Aromatisierung von Androgen entstehendem Östrogen handelt, ist noch nicht endgültig geklärt. Sicher ist, daß es einen positiven Zusammenhang zwischen Östrogenen und Knochenmasse auch beim Mann gibt. Es wurden sogar stärkere Zusammenhänge zwischen Serum-Östradiol-Konzentration und Knochendichte, als zwischen freiem Testosteron und Knochendichte in knochengesunden Männern beobachtet [68]. Slemenda et al. beschrieben überdies bei einer Gruppe von älteren Männern einen positiven Zusammenhang zwischen Knochendichte und Östrogenen und einen negativen Zusammenhang zwischen Knochendichte und Testosteron [69]. Daß sich ein Testosteronmangel über einen konsekutiven Östrogenmangel auf das männliche Skelett auswirkt, wird in den Fallbeschreibungen von Patienten mit fehlerhaftem Östrogenrezeptor [70], bzw. mit Aromatasemangel [71] deutlich. Die Knochendichte nahm unter Gabe von Östrogenen bei diesen männlichen Patienten signifikant zu.

Der Anstieg der Knochendichte war in diesen Fällen größer, wenn der Epiphysenschluß noch nicht stattgefunden hatte [72].

Die 23 Männer des hier untersuchten Kollektivs mit Testosteronmangel wiesen in der Mehrzahl normale bis osteopenische Knochendichtewerte auf. 13 / 23 waren zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung adequat mit Testosteron substituiert. Bei 10 Patienten lag ein angeborener Hypogonadismus vor (Klinefelter Syndrom, XX-Mann Syndrom und eine von Geburt an bestehende Anorchie). Bei den 4 orchiectomierten Männern lag der Eingriff 2-26 Jahre zurück, die Testosteronsubstitution war dementsprechend schon vor mindestens 2 Jahren eingeleitet worden. Die durchschnittlich der Altersnorm entsprechenden bis verminderten Knochendichtewerte in dieser Patientengruppe lassen sich dadurch erklären, daß eine Androgensubstitution innerhalb der ersten Jahre den größten positiven Einfluß auf die Knochendichte ausübt [73]. Die meisten dieser Männer wurden schon mehrere Jahre substituiert, sodaß der frühere Testosteronmangel nicht mehr zum Tragen kam. Über einen Zusammenhang zwischen endogenem Östrogen und Knochenmasse des Mannes war zum Zeitpunkt des Untersuchungszeitraums noch wenig bekannt, so daß entsprechende hormonelle Laborparameter nicht untersucht wurden. Die aktuelle Literatur liefert Hinweise, wie bereits oben erwähnt, daß Östrogene möglicherweise eine wichtigere und direktere Rolle in dem Knochenstoffwechsel des Mannes spielen als Androgene [74]. In der eigenen Analyse handelt es sich um eine Querschnittsuntersuchung. Daher konnte nur der Ist-Zustand zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung erfaßt werden. Wichtig wäre eine Untersuchung der Entwicklung der Knochendichte vor und nach Einleitung der Hormonsubstitution.

Der negative Einfluß von endogenem oder iatrogenem Kortikosteroidüberschuß auf den Knochenstoffwechsel ist gut bekannt. Bereits Harvey Cushing, nach dem das Cushing Syndrom benannt ist, berichtete von vermehrten vertebrealen Spontanfrakturen bei einem Patienten mit einem ACTH (Adrenocorticotropic Hormon) produzierenden Hypophysenvorderlappenadenom [75]. Seit Einführung von Kortikosteroiden zur Behandlung entzündlicher und rheumatischer Erkrankungen ist der therapeutische Einsatz jedoch die häufigere Ursache von steroidinduzierter Osteoporose. Der Knochenstoffwechsel wird auf mehreren Ebenen beeinflusst:

1. Auf zellulärer Ebene am Knochen wirken Kortikosteroide durch indirekte Inhibition der Osteoblastensynthese und durch Hemmung der Osteoblastenproliferation und dessen Matrixsynthese [76, 77]. Untersuchungen der Kortikosteroid-Wirkung auf Osteoklasten ergaben bisher widersprüchliche Ergebnisse; einerseits wurde beobachtet, daß einerseits Glukokortikoide die Osteoklastensynthese anregen [78] und andererseits scheinen Glukokortikoide die Apoptose von Osteoklasten (und Osteoblasten) zu beschleunigen [79].

2. Intestinal: Die intestinale Kalzium-Aufnahme wird unabhängig vom Vitamin D Status gehemmt [80].

3. Renal: Es kommt zu einer vermehrten Kalzium Ausscheidung durch Hemmung der tubulären Kalzium-Rückresorption [81].

4. Auf hormoneller Ebene: Die Gonadotropin Sekretion wird gehemmt. Die Serumspiegel von freiem und Gesamttestosteron werden dosisabhängig durch testikuläre Synthesehemmung gesenkt [82]. Nicht gesichert ist eine vom Vitamin D Status unabhängige Steigerung der Parathormonsynthese, die durch Kortikosteroide induziert wird.

Ein endogener oder exogener Kortikosteroidüberschuß ist in 16-18% der Fälle Ursache einer Osteoporose beim Mann [37, 65]. Der Verlust von Knochensubstanz betrifft die trabekulären Knochenanteile mehr als die kortikalen, da im trabekulären Knochen das Oberflächen / Volumen- Verhältnis am größten ist. Die Verlustrate, die als Knochendichteabfall osteodensitometrisch imponiert, ist in den ersten Monaten nach Einleitung der Kortikosteroidtherapie am größten [83]. Bei einer täglichen Steroiddosis von > 7.5 mg Prednisolonäquivalent über 20 Wochen wurde in einer Studie ein mittels QCT gemessener trabekulärer Knochendichteverlust in der LWS von 8% und ein kortikaler Knochendichteverlust von 2% beschrieben [84]. In einigen Studien wurde ein kontinuierlicher Knochendichteverlust in Abhängigkeit von der Kortikosteroiddosis und der Therapiedauer beschrieben [85, 86]. Die Fraktur eines überwiegend trabekulären Knochens (insbesondere der Wirbelkörper) als Konsequenz der steroidinduzierten Osteoporose, tritt bei fast einem Drittel aller mit über 5-10 mg Prednisolonäquivalent / Tag über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelten Patienten auf [87]. Bei älteren Patienten mit chronischen Erkrankungen kann das Risiko vertebraler Frakturen noch höher sein, wie McEvoy et al. es von 312 über 50 jährigen Männern mit chronisch obstruktiver Lungenerkrankung (COPD) berichteten. Bei diesem Patientenkollektiv lag die

Prävalenz für Wirbelkörperfrakturen ohne Kortikosteroideinnahme bereits bei 48,7%, während Patienten, die kontinuierlich systemische Kortikosteroide erhielten, eine Frakturprävalenz von 63,3% für eine oder mehrere vertebrale Frakturen aufzeigten. Das relative Risiko für eine Wirbelkörperfraktur bei Patienten mit COPD, die zusätzlich systemische Kortikosteroide erhielten, lag bei 1.8 (95% CI 1.08-3.07) [88]. Das Schenkelhalsfrakturrisiko ist unter Langzeit-Steroidtherapie um das Dreifache erhöht [89].

Zur Knochendichtemessung bei Kortikosteroidtherapierten eignen sich Meßmethoden, die kortikalen und trabekulären Knochen getrennt messen (z. B. QCT – Untersuchung der LWS), da die größten Knochenmasseverluste in den trabekulären Knochenanteilen stattfinden. Vor allem zu Beginn einer Kortikosteroidtherapie kommt es zu drastischen Knochendichteverlusten [76, 90]. Auch fanden Reid et al. einen Knochendichteverlust von bis zu 40 % in der LWS Spongiosa durch QCT Messungen bei Patienten, die über einen Zeitraum von 5 Jahren Kortikosteroide in einer täglichen Dosierung von durchschnittlich 12,5 mg Prednisolonäquivalent eingenommen hatten [31, 86].

Im eigenen Patientenkollektiv wurden mit dieser Meßmethode 25 / 29 Patienten, bei denen der Verdacht auf eine steroidinduzierte Osteoporose bestand, gemessen. Bei 38 % der Patienten fand sich eine Osteoporose, bei 48 % eine Osteopenie. Die Untersuchung des Kalkaneus zeigte ebenfalls in der Mehrzahl der Fälle eine signifikant erniedrigte Knochendichte. Die Anzahl der Patienten, bei denen die Therapiedauer bekannt war, war zu gering, um eine Aussage über die Auswirkung der kumulativen Steroiddosis auf die Knochendichte zu machen. In dieser Patientengruppe wiesen 14 / 37 Patienten anamnestisch Frakturen auf. Vertebrale Frakturen waren nur bei 2 Männern vorhanden, Schenkelhalsfrakturen traten nicht auf. Im Vergleich zur bereits genannten Literatur ist die Frakturprävalenz für diese Behandlungsgruppe gering (s.o.). Auffällig war, daß nur wenige Patienten eine Osteoporoseprophylaxe in Form einer Kalzium und Vitamin D Substitution oder einer antiresorptiven Therapie erhielten. Wie selten behandelnde Ärzte eine Osteoporoseprophylaxe für Patienten, bei denen eine systemische Kortikosteroidtherapie eingeleitet wurde, durchführten, wurde eindrucksvoll von Elliott et al. in einer Gruppe von 72 US Veteranen, die eine mindestens 6 monatige Kortikosteroidtherapie mit einer täglichen Dosis von > 7,5 mg Prednisolonäquivalent erhielten, gezeigt. Durch Analyse ihrer Krankenhausakten fiel auf, daß nur etwas

mehr als die Hälfte eine Knochendichtemessung vor Initiierung der Kortikosteroidtherapie erhalten hatten. Auch wurde nur bei einem Drittel der Therapiebedürftigen -entsprechend den Richtlinien des American College of Rheumatology (ACR) - eine antiresorptive Therapie eingeleitet [91]. Die Einleitung einer osteoprotektiven Therapie zu Beginn einer Langzeit-Kortikosteroidtherapie mit Dosierungen von > 5 mg Prednisolonäquivalent / Tag sollte immer erwogen werden, um osteoporose-bedingten Frakturen vorzubeugen. Neben einer Kalzium- und Vitamin D Substitution (mit Cholecalciferol oder aktiven Vitamin D Metaboliten) eignen sich Bisphosphonate wie Etidronat, Alendronat und Risedronat hervorragend zur Prävention einer glukokortikoidinduzierten Osteoporose [92-95].

Zur Therapie von Hodgkin Lymphomen wird u.a. die Chemotherapie nach dem COPP / ABVD – (Cyclophosphamid, Oncovin, Procarbazin, Prednison / Adriablastin, Bleomycin, Velbe, Dacarbacin) Schema verwendet. Für die Substanzen Cyclophosphamid und Procarbazin ist eine gonadale Toxizität bekannt, wobei die Auswirkungen der Substanz Procarbazin sowohl auf die weiblichen als auch auf die männlichen Gonaden ausgeprägter sind. Dieser Effekt auf die Gonaden wird durch die häufig adjuvant durchgeführte Radiotherapie der betroffenen Lymphknotenareale verstärkt, wenn die Reproduktionsorgane in die Bestrahlungsfelder einbezogen werden [96], welcher auch noch 2 Jahre nach Eintritt einer Remission anhalten kann [97]. Über die Auswirkung eines so iatrogen erzeugten Hypogonadismus, der sich beim Mann in einer Erhöhung des FSH (Follikel Stimulierenden Hormon)- Spiegels und in einer Keimzellaplasie oder Azoospermie äußert, auf den Knochenstoffwechsel, ist nur wenig bekannt. Ratcliffe et al. fanden bei postmenopausalen Frauen, die nach dem COPP Schema behandelt wurden deutlich erniedrigte Knochendichtewerte im Vergleich zu einer Kontrollgruppe [98]. Obwohl bei 21/27 Männern eine Keimzellaplasie und bei 13/15 Männern eine Azoospermie in einem Zeitraum von 2-10 Jahren nach Chemotherapie vorlagen, war die mittels QCT gemessene Knochendichte bei den meisten dieser Männer nur bis in den osteopenischen Bereich erniedrigt [99]. Das in dieser Arbeit beschriebene chemotherapierte Patientenkollektiv enthält die 27 von Kreuser et al. untersuchten Patienten. Ein weiterer Patient kam in dieser Analyse hinzu. Die im Normal- bis osteopenischen Bereich liegende Knochendichte dieses Patientenkollektivs lässt sich auch durch das junge Alter (im Durchschnitt 44 ± 12 Jahre) der Patienten erklären.

Es fehlen prospektive Studien, die die Knochendichte vor Einleitung einer mit gonadaler Toxizität einhergehenden Therapie erfassen und über einen längeren Zeitraum hinaus untersuchen, um einen Knochendichte mindernden Effekt der Substanzen Procarbazin und Cyclophosphamid nachweisen zu können. Dennoch erscheint es ratsam, eine Osteoporoseprophylaxe bei Patienten, die bereits vor geplanter Chemotherapie eine erniedrigte Knochendichte aufweisen, einzuleiten.

Gastrointestinale Erkrankungen, die zu einer eingeschränkten Resorption verschiedener Nährstoffe, wie Kalzium, Phosphat, Vitamin D und Eiweiß führen, können den Knochenstoffwechsel beeinflussen. Hierbei scheint es sich zum einen um die Auswirkungen eines Mangels an für den Knochenstoffwechsel essentiellen Nährstoffen zu handeln (niedriger Vitamin D Spiegel mit konsekutivem Hyperparathyreoidismus und niedriger Kalziumspiegel), zum anderen jedoch auch um die Auswirkung eines infolge von langfristig andauernden Resorptionsstörungen niedrigen BMI [39, 42, 100]. Dünndarmerkrankungen im Kindesalter und in den Wachstumsjahren führen ebenso zu skelettalen Entwicklungsstörungen mit Mineralisationsstörung (Osteomalazie) und niedrigerer Knochenmasse [39]. Orwoll et al. fanden eine gleich hohe Prävalenz von pathologisch erniedrigter Knochendichte bei Männern und Frauen mit Dünndarmerkrankungen wie einheimische Sprue, M. Crohn und bei Z.n. Dünndarmresektion [101]. Andere haben von widersprüchlichen Resultaten über die Effekte von Dünndarmerkrankungen auf den Knochenstoffwechsel berichtet. Obwohl Kortikosteroide häufig in der Therapie von entzündlichen Darmerkrankungen Verwendung finden und diese, wie bereits beschrieben, einen negativen Einfluß auf den Knochenstoffwechsel ausüben, wurden auch von der Kortikosteroidtherapie unabhängig auftretende Verluste der Knochendichte bei Patienten mit Dünndarmerkrankungen beobachtet [102]. Silvennoinen et al. hingegen fanden bei 152 Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, daß bei denen, die keine Kortikosteroidtherapie erhalten hatten, die Knochendichte im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe nicht erniedrigt war [103].

Eine Gastrektomie gilt als Risikofaktor für eine Osteoporose beim Mann [42, 100, 104, 105]. Die Art der Operation (Teilgastrektomie nach Billroth I oder -II versus totaler Gastrektomie) hat keinen Einfluß auf den Grad des Knochendichteverlusts [105] oder auf das Frakturrisiko [104]. Weniger die Dauer zwischen Gastrektomie und

Knochendichtemessung [105], als die Frage, ob das Ausgangsgewicht, das vor der Gastrektomie bestanden hatte, wieder erreicht werden konnte, wirkte sich zumindest in den ersten 5 postoperativen Jahren auf die Knochendichte von 26 teilgastrektomierten Patienten aus [106]. Lifestyle Faktoren, wie Nikotinabusus beeinflussen ebenfalls den Schweregrad des entstandenen Knochendichteverlusts. Hierbei wurde zusätzlich ein Zusammenhang zwischen Nikotinabusus und erniedrigtem Vitamin D Spiegel gesehen [100].

Im eigenen Kollektiv waren die meisten, der mit gastrointestinalen Erkrankungen zur Knochendichte überwiesenen Patienten, gastrektomiert. Osteoporotische Knochendichtewerte wurden in der Hälfte aller Patienten im Bereich des Kalkaneus und in der LWS gemessen. Der BMI war in dieser Gruppe niedriger als im gesamten Untersuchungskollektiv. Der Raucheranteil lag bei 17%, genau wie auch im Gesamtkollektiv. Ähnlich, wie von Adachi et al beschrieben, konnte kein Zusammenhang zwischen der Zeitdauer seit der durchgeführten Gastrektomie und der Knochendichte gefunden werden.

Knochen adaptiert sich entsprechend seiner Funktion. Durch muskuläre Kraft auf den Knochen wird der Modelling-Prozess aktiviert. Auf Verformung durch Krafteinwirkung reagiert der Knochen ebenfalls mit Umbau, um veränderten statischen Anforderungen gerecht zu bleiben. Beschrieben wurde dieses Phänomen bereits im vorletzten Jahrhundert von Wolff, und wird seither als Wolff's Law (Wolffsches Gesetz) bezeichnet [107]. Diese Beobachtungen stellen die Grundlage für die Hypothese dar, daß körperliche Betätigung den Knochenstoffwechsel positiv beeinflusst. Im Gegenzug dazu ist bekannt, daß Immobilisation oder fehlende muskuläre Beanspruchung des Skeletts, wie sie z.B. bei Tetraplegikern oder unter den Bedingungen der Schwerelosigkeit im Weltall bestehen, einen rapiden Knochenabbau zur Folge hat [44, 108]. Druckbelastung eines Knochenareals führt zu dessen Umbau i. S. eines Aufbaus. So haben z.B. professionelle Tennisspieler eine bis zu 40% höhere Knochendichte im Humerus des Spiel-Arms, als im kontralateralen Oberarm [109]. Gewichtsheber haben eine höhere Knochendichte im Bereich der LWS, des Schenkelhalses und des Radius als Läufer (Ausdauersportler) und diese wiederum haben eine höhere Knochendichte im Schenkelhals, d.h. im Bereich der unteren Extremität, im Vergleich zu Personen, die kein regelmäßiges Training durchführten [110, 111]. Sportliche Betätigung scheint

zusätzlich Auswirkungen auf den Hormonhaushalt des Mannes auszuüben. Wheeler et al. fanden bei Langstreckenläufern, die im Durchschnitt 64 km / Woche trainierten, daß deren Serumspiegel für Gesamttestosteron, freies Testosteron und SHBG (Sexual Hormon bindendes Globulin) um 30 % niedriger als bei einer nicht trainierenden Kontrollgruppe lag [112]. Ein ähnlich ausgeprägtes Hormondefizit wurde auch von Suominen et al. beobachtet, obwohl sich dieses scheinbar hormonelle Defizit nicht negativ auf die Knochendichte des vorwiegend trabekulären Knochens (Kalkaneus) von 70-81 jährigen, noch trainierenden Ausdauersportlern, auswirkte [113]. Im eigenen Kollektiv lagen für die 55 Marathonläufer mittleren Trainingsgrades (zirca 60 km / Woche) nur Knochendichtemeßwerte zur Analyse vor. In der überwiegenden Zahl wurde eine normale Knochendichte sowohl im Bereich des Kalkaneus, des Radius und der LWS gemessen. Die Knochendichte im Bereich des Kalkaneus lag bei den meisten Läufern weit über dem Durchschnitt. In einem vergleichbaren Kollektiv von 20 Läufern, die ein 9-monatiges Marathontrainingsprogramm absolviert hatten, wurde ebenfalls bei denen, die durchgehend am Trainingsprogramm teilgenommen hatten, ein signifikanter Knochendichteanstieg im Kalkaneus gesehen [114]. Ein Training mittlerer Intensität kann einen positiven Einfluß auf die Knochendichte des belasteten Knochenareals ausüben [113-115] und das Frakturrisiko für Schenkelhalsfrakturen senken. Die Senkung des Frakturrisikos läßt sich jedoch nicht allein durch den Knochendichteanstieg erklären. Durch regelmäßiges Training wird die Muskulatur des trainierten Körperabschnitts kräftiger und belastbarer, zugleich wird der Gleichgewichtssinn geschult, was zu einer Senkung des Sturzrisikos führt [57, 116]. Die Belastungsdauer- und intensität korreliert mit dem Knochendichteanstieg [115]. Knochenareale, die durch Training weniger beansprucht werden, reagieren mit einem geringeren Knochendichteanstieg als Areale, deren Muskulatur besonders intensiv trainiert wird. In einem Vergleich der Knochendichte von Männern, die regelmäßiges Krafttraining absolvierten, mit der von Ausdauersportlern, die regelmäßig liefen, wurde bei den Kraftsportlern im Bereich von LWS, Femur und Radius eine höhere Knochendichte als bei den Läufern in LWS und Radius gefunden [111]. Bilanin et al. fanden sogar eine um 9% niedrigere Knochendichte in der LWS von Marathonläufern, die im Durchschnitt 100 km / Woche trainierten im Vergleich zu untrainierten gesunden Männern gleichen Alters [117]. Ein Zusammenhang zwischen der niedrigeren Knochendichte (LWS und Femur) von intensiv trainierenden Läufern

und deren hormonellem Status konnte nicht gefunden werden [118]. Mittleres Training wirkt sich somit positiv auf die Knochendichte aus. Männer, die regelmäßig an sportlichen Aktivitäten teilnehmen, waren im eigenen Kollektiv gesünder (seltener Nikotinabusus, weniger Grunderkrankungen) und wiesen einen niedrigeren BMI auf als das übrige Gesamtkollektiv. Neben dem positiven Effekt eines Trainingsprogramms auf die Knochendichte ist auch die Reduktion des Sturzrisikos bei körperlich aktiven Männern als Frakturprophylaxe (insbesondere Schenkelhalsfraktur-Prophylaxe [57]) zu sehen.

Körperliche Aktivität ist nur einer der sogenannten „Lifestyle – Faktoren“, deren Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel untersucht wurden. Konsum von „Genußmitteln“, wie Alkohol und Nikotin haben ebenfalls Einfluß auf den Knochenstoffwechsel. Regelmäßiger Nikotinkonsum wurde in den meisten Publikationen als Risikofaktor für erniedrigte Knochendichte- und sogar für höhere Frakturinzidenz dargestellt [26, 37, 43, 119-131]. In einer Querschnittsstudie mit mehr als 50.000 männlichen Probanden konnte hingegen kein Zusammenhang zwischen Nikotinkonsum und erhöhten Hüft-, bzw. Radius-Frakturrisiko nachgewiesen werden [58, 59]. Der Pathomechanismus für den negativen Effekt von Nikotin auf den Knochenstoffwechsel ist noch nicht endgültig geklärt. Eine mögliche Erklärung stellt die Beobachtung, daß die intestinale Kalziumresorption bei Rauchern gegenüber Nichtrauchern eingeschränkt zu sein scheint, dar [127]. Zusätzlich fand man in einer Kommune von Sozialhilfeempfängern in der Stadt Boston, USA, bei Rauchern erniedrigte Vitamin D Spiegel [123]. Der negative Einfluß des Rauchens auf die Knochendichte scheint zumindest partiell durch konsequente Abstinenz reversibel zu sein [26].

Da sich Nikotinkonsum überwiegend auf die trabekulären Knochenanteile auszuwirken scheint [131], wurde im eigenen Kollektiv bei den 52 Rauchern, das Augenmerk auf die Knochendichte der LWS Spongiosa, des Kalkaneus und der Radius Spongiosa gerichtet. In dieser Gruppe konnte lediglich ein Trend zwischen der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten und der Knochendichte im Bereich der LWS Spongiosa gefunden werden. Im Kalkaneus und im Radius wurde keine signifikant unterschiedliche Knochendichte zwischen Rauchern und Nichtrauchern gesehen. Die Dauer des Nikotinkonsums war im eigenen Kollektiv nicht erfragt worden und konnte somit in der Analyse nicht berücksichtigt werden.

Von den 301 untersuchten Männern, die eine Knochendichtemessung erhalten hatten, gaben nur 20 Männer an, regelmäßig alkoholische Getränke zu konsumieren. Die Empfindlichkeit der Anamnese der eigenen Untersuchung reichte nicht aus, um den Einfluß des Alkoholkonsums auf die Knochendichte zu beurteilen. Es fehlten Angaben über die Anzahl, Dauer und Art der konsumierten alkoholischen Getränke. Moderater Alkoholkonsum (teilweise als ein alkoholisches Getränk / Tag bezeichnet) wird als protektiv für die Knochendichte angesehen [16, 132, 133]. In einer europäischen Querschnittsstudie, in der 809 Männer mit- und 5905 Männer ohne vertebrale Deformitäten untersucht wurden, konnte kein erhöhtes Frakturrisiko durch moderaten Alkoholkonsum gefunden werden [134]. Nguyen et al. konnten sogar eine Abnahme des Schenkelhalsfrakturrisikos durch leichte Alkoholaufnahme beobachten [16]. Der negative Einfluß eines hohen Alkoholkonsums (Alkoholabusus) auf den Knochenstoffwechsel wird von vielen Autoren einheitlich beurteilt [56, 121, 126, 129, 130, 135-137]. Das Frakturrisiko für vertebrale Frakturen [129] und Schenkelhalsfrakturen war bei Männern mit Alkoholabusus [137] erhöht. Erstaunlicherweise wurde in einer Kohorte von mehr als eintausend 68 - 96 Jährigen der groß angelegten epidemiologischen Framingham Studie ein umgekehrtes Verhältnis zwischen Alkoholkonsum und Knochendichte beobachtet. Männer, die mehr als 414 ml Alkoholika in der Woche konsumierten, wiesen höhere Knochendichtewerte auf, als die, die geringere Alkoholmengen zu sich nahmen. Zusammenfassend für die Lifestyle Faktoren gilt, daß in Maßen durchgeführte körperliche Betätigung und ein mäßiger Alkoholkonsum die Knochendichte und das Frakturrisiko beim Mann nur geringfügig und wenn, dann positiv beeinflussen. Nikotin- und/oder Alkoholabusus wirken sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus und können das Frakturrisiko sogar erhöhen. Exzessive sportliche Betätigung auf leistungssportlichem Niveau kann durch ihren Einfluß auf den Hormonhaushalt negative Auswirkungen auf die Knochendichte des Mannes haben.

Die Osteodensitometrie ist ein seit ca. 25 Jahren verwendetes und mittlerweile etabliertes Verfahren in der Osteoporosediagnostik. Sie eignet sich ebenfalls zur Evaluation der Effektivität einer Osteoporosetherapie [53, 138, 139]. Mehrere Verfahren werden im klinischen Alltag zu diesem Zweck verwendet. Volumetrische Knochendichtemeßmethoden (QCT und pQCT) werden von planaren Meßmethoden (SPA und DXA) unterschieden. Die volumetrischen Verfahren ermöglichen eine

Diskriminierung zwischen kortikalen und trabekulären Knochenanteilen, ohne von überlagernden Weichteilstrukturen beeinflusst zu sein. Da sich Osteoporose durch Abnahme der trabekulären Knochendichte zuerst manifestiert, ist die exakte Bestimmung der trabekulären Knochendichte zur Einschätzung eines veränderten Frakturrisikos wichtig. Der Erfolg von Therapieregimen, die die Knochenfestigkeit durch Hemmung des osteoklastären Knochenabbaus und Stimulation der osteoblastären Knochenbildung verbessern sollen, ist am besten durch Bestimmung der trabekulären Knochendichte beurteilbar. Die QCT Meßmethode im Bereich der LWS gilt als das Verfahren, welches die umfassendste Information über die spinale Knochendichte liefert. Sie eignet sich gut zur Einschätzung des vertebrealen Frakturrisikos [140].

Der Kalkaneus besteht gleichermaßen überwiegend aus trabekulären Knochenanteilen und ist daher als Meßort zur Osteoporosediagnostik gut geeignet. Die SPA Meßmethode (planares Meßverfahren) am Kalkaneus findet heutzutage kaum noch Verwendung, obwohl sie ebenfalls eine gute Abschätzung der Knochendichte [141] und des Frakturrisikos [142] ermöglichte. Die Methode bietet eine mögliche Alternative, wenn Messungen im Bereich der LWS durch schwere degenerative Veränderung oder prävalente Wirbelkörperfrakturen nicht möglich sind [143].

Die pQCT Meßmethode im Bereich des distalen Radius stellt ein probates Osteodensitometrieverfahren dar. Bei diesem volumetrischen Meßverfahren wurde im eigenen Kollektiv der trabekuläre Anteil des distalen Radius gemessen. Aufgrund der späteren Einführung dieses Meßverfahrens in dem Untersuchungszeitraum konnte nur eine geringe Anzahl an Messungen durchgeführt werden. Zur Abschätzung des Frakturrisikos eignen sich alle vorbeschriebenen Meßmethoden [144]. Die für Frauen ermittelten Meßwerte, bei deren unterschreiten ein erhöhtes Frakturrisiko besteht, haben, obwohl nicht in prospektiven Studien validiert, auch bei Männern Gültigkeit. So fordern einige Autoren, daß das T-Score System bei Männern ebenfalls zur Einschätzung des Frakturrisikos und einer eventuellen Therapienotwendigkeit verwendet werden sollte [135, 142, 145]. Auf andere Meßmethoden ist das für Frauen mittels DXA verwendete T-Score System nicht übertragbar [146]. Für alle Meßmethoden gilt, daß sie sich am besten zur Einschätzung des Frakturrisikos am jeweiligen Meßort (Wirbelkörper, Radius und Schenkelhals) eignen [119, 144, 146-149]. Lediglich über einen Zusammenhang

zwischen erniedrigter Knochendichte im Bereich des Kalkaneus und einem erhöhten Frakturrisiko in diesem Bereich ist in der aktuellen Literatur wenig beschrieben.

Das im Zeitraum von dreieinhalb Jahren untersuchte Kollektiv stellt einen Querschnitt der zur Osteodensitometrie an einer Universitätsklinik überwiesenen Männer dar. Da einige der Knochendichteanforderungen im Rahmen von klinischen Studien, die zu dieser Zeit an der Klinik durchgeführt wurden, erfolgten, entspricht dieses Patientenkollektiv möglicherweise nicht der tatsächlichen Verteilung der Ätiologien einer Osteoporose bei Männern einer mitteleuropäischen Großstadt. Kelepouris et al. beschrieben ein Patientenkollektiv, das in eine osteologisch- endokrinologische Klinik in den USA zur Diagnostik überwiesen wurde [65]. Die Verteilung der Diagnosen von 64 Männern ist in Tabelle 13 aufgelistet (siehe Tab. 13). Cauley und Zmuda faßten 6 Publikationen, die die Ätiologie einer Osteoporose bei insgesamt 395 Männern beschrieben, zusammen [135]. Die prozentuale Verteilung der jeweiligen Diagnosen ist ebenfalls in Tabelle 13 dargestellt.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Überweisungsdiagnosen des untersuchten Kollektivs im Vergleich zu 2 Publikationen über die Ursache der Osteoporose beim Mann (Kelepouris 1995, Cauley 1999).

Diagnosen	eigenes Kollektiv	Kelepouris et al 1995	Cauley et al 1999
gastrointestinale Erkr.	20.9 %		4.5 %
Epidemiologische Studien	20.9 %		
Hypophysen Erkr.	12.0 %		1.9 %
Kortisontherapie	11.2 %	27.7 %	14.9 %
Chemotherapie / Malignom	9.3 %	6.7 %	3.5 %
Hormonmangel	8.0 %	23.3 %	10.4 %
Wirbelsäulenerkrankungen	1.7 %		
Hyperparathyreoidismus	2.7 %		0.5 %
Osteogenesis imperfecta			1.5 %
Hyperthyreose		6.7%	0.8 %
Alkoholabusus		23.3%	6.6 %
Osteomalazie		6.7 %	0.3 %
Einnahme von Antikonvulsiva		6.7 %	1.5 %
Idiopathische Osteoporose	10.3 %	56.7 %	42.3 %

Der Vergleichstabelle ist zu entnehmen, daß nicht selten die Ursache einer Osteoporose beim Mann unbekannt bleibt, und so von einer „idiopathischen Osteoporose“ berichtet wird. Zu den häufigsten Ursachen einer sekundären Osteoporose beim Mann gehören: Langzeit-Kortikosteroidtherapie, Zustand nach

Gastrektomie, Hypogonadismus und Alkoholabusus. Weitere beschriebene Ursachen sind: Therapie mit Antikonvulsiva (im Speziellen: Phenobarbital und Phenytoin), Hypophysenvorderlappenadenome (zentraler M. Cushing, Akromegalie, Prolaktinom), aber auch ein Panhypopituitarismus, adrenale glukokortikoid-produzierende Tumoren (peripherer M. Cushing), Erkrankungen, die mit einer lang andauernden Immobilisation einhergehen, Malignome, Mastozytose, Rachitis in der Kindheit, exzessive Aufnahme von Noxen (Alkoholabusus, hoher Nikotinkonsum), genetisch bedingte Erkrankungen, die zu einer Fehlentwicklung des Skeletts führen (z.B. Osteogenesis imperfecta) und eine positive Familienanamnese bezüglich Osteoporose [19, 37, 80, 87, 108, 135, 150-153]. Als beeinflussbare Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose und für osteoporotische Frakturen gelten ebenfalls der exzessive Nikotin- und Alkoholkonsum und zusätzlich eine geringe alimentäre Kalziumzufuhr, geringe körperliche Aktivität, verminderte Muskelkraft und ein niedriger BMI [130, 154]. Daß Veränderungen im Lebenswandel, die diesen Faktoren entgegenwirken, sich auf einen Anstieg einer bereits geminderten Knochendichte auswirken können, haben einige Studien zeigen können [26, 116, 155]. Zu den pharmakologischen Therapiemaßnahmen zählen die Kalzium und Vitamin D-Substitution, Testosteronsubstitution bei Hypogonadismus, Kalzitinin, die Gabe von aktiven Vitamin D- Metaboliten und Bisphosphonaten, die jedoch z. Zt. nicht zur Therapie der Osteoporose des Mannes in Deutschland zugelassen sind, obwohl einige Studien einen ähnlichen therapeutischen Effekt mit Reduktion von Frakturereignissen, wie bei postmenopausalen Frauen, fanden [60, 156].