

# Gesund! - Bis auf die Knochen?

Aufbau, Erhalt und Funktionen eines gesunden Skeletts,  
neue Fakten zu Physiologie, Epidemiologie und Prävention



6. und 7. Juni 2002

Bundesanstalt für Milchforschung Kiel

**DANONE**

## Gesund! – Bis auf die Knochen?

### Aufbau, Erhalt und Funktionen eines gesunden Skeletts, neue Fakten zu Physiologie, Epidemiologie und Prävention

*„Suche nicht vergebne Heilung!*

*Unsrer Krankheit schwer Geheimnis*

*Schwankt zwischen Übereilung*

*Und zwischen Versäumnis“*

**Johann Wolfgang von Goethe (1749-1832)**

Unsere Knochen gehören zu den „stillen“ Organen im Körper und erfüllen Ihre Aufgaben normalerweise, ohne sich spürbar zu melden. Was bei Prellungen oder Brüchen schmerzt, ist nicht der Knochen selbst sondern die ihn außen umgebende Knochenhaut. Im seinem Inneren befinden sich keine schmerzleitenden Nerven, so dass selbst schwere Erkrankungen wie eine fortgeschrittene Osteoporose lange Zeit unbemerkt bleiben können. Dieses Leiden, bei dem Festigkeit und Elastizität des Knochens dramatisch herabgesetzt sind, entwickelt sich daher auch meist schleichend und über viele Jahre hinweg ohne Beschwerden zu machen. Doch eines Tages ist es dann so weit. Beim Heben nur geringer Lasten brechen Wirbelkörper, beim Stolpern über den Teppichrand zertrümmert der Oberschenkelhals: Die Krankheit ist klinisch manifest geworden und befindet sich dann in einem Stadium, wo Heilung im Sinne vollständiger Reparatur gar nicht mehr möglich ist.

Osteoporose hat sich zu einer Volkskrankheit entwickelt, von der weltweit etwa 75 Millionen Menschen betroffen sind – über fünf Millionen allein in Deutschland. Eine 1989 gestartete europäische Studie, die European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) belegt nicht nur die dramatisch hohe Zahl der Erkrankten. Sie räumt gleichzeitig mit der Einschätzung auf, Osteoporose sei vor allem ein gesundheitliches Problem der Frauen. Wie die jetzt vorliegenden Daten eindeutig zeigen, sind rund ein Drittel der

Betroffenen Männer – ihr Anteil liegt damit wesentlich höher als bislang angenommen.

Vor diesem Hintergrund ist kaum zu verstehen, dass die Osteoporose in der Öffentlichkeit bislang nur wenig Beachtung findet. Für die von allen Experten immer wieder erhobene Forderung nach mehr und effektiverer Prävention gibt es kaum geeignete Konzepte – ein Versäumnis, das angesichts der demographischen Entwicklung in Deutschland dringend der Korrektur bedarf. „Gesunde Knochen von Kindesbeinen bis ins hohe Alter“, so sollte künftig die gesundheitspolitische Devise lauten. Eine Primärprävention, die ihren Namen auch verdient und uns diesem Ziel näher bringt, beginnt bereits während der frühen Lebensphase. Nur wer in jungen Jahren reichlich stabile Knochenmasse aufbaut, ist auch als Greis noch gut auf den Beinen. Von entscheidender Bedeutung sind dabei eine ausgewogene, vor allem calciumreiche Ernährung und regelmäßige körperliche Bewegung.

Das Institut Danone für Ernährung e. V. hat in Kooperation mit Prof. Dr. Schrezenmeir von der Bundesanstalt für Milchforschung in Kiel die Knochengesundheit mit ihren unterschiedlichen Aspekten und Fragestellungen zum Inhalt des vierten Journalisten-Workshops gemacht. Damit sollte die große Bedeutung des Themas bewußt gemacht und über den aktuellen Stand des Wissens informiert werden. Diese Dokumentation des Workshops bietet eine Fülle interessanter und neuer Informationen und möchte helfen, die allgemeine Diskussion ein Stück weit voranzubringen.

Die Herausgeber  
Institut Danone für Ernährung e.V.

<b>Vorwort</b>	<b>Seite</b>
Gesund! – Bis auf die Knochen? Aufbau, Erhalt und Funktionen eines gesunden Skeletts, neue Fakten zu Physiologie, Epidemiologie und Prävention Die Herausgeber	1
<hr/>	
<b>Einführung</b>	
Wenn das Skelett in die Knie geht Die Strukturen von gesundem und krankem Knochengewebe – diagnostische Kriterien	4
<hr/>	
<b>Zeigt her eure Knochen</b>	
Aktuelle epidemiologische Daten zur Knochengesundheit Prof. Dr. Dieter Felsenberg, FB Humanmedizin, Radiologische Klinik und Poliklinik, FU Berlin	7
<hr/>	
<b>Ist Osteoporose Schicksal?</b>	
Genetische Variabilität und Knochenstoffwechsel Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch, Medizinische Klinik, Karl-Franzens-Universität, Graz, Österreich	12
<hr/>	
<b>Spröde Knochen durch entzündliche Prozesse?</b>	
Zelluläre und molekulare Interaktionen zwischen Immunsystem und Knochenstoffwechsel Dr. Lorenz Hofbauer, Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Philipps-Universität, Marburg	17
<hr/>	
<b>Calcium – und was sonst noch zählt</b>	
Nahrungsfaktoren und ihre Bedeutung für Aufbau und Erhalt des Knochens Dr. Katharina Scholz-Ahrens, Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung, Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel	22
<hr/>	
<b>Neu im Visier: Pflanzenkost</b>	
Gemüse, Salate und Küchenkräuter hemmen den Knochenabbau Dr. Roman Mühlbauer, Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Schweiz	29
<hr/>	
<b>Macht zuviel Eiweiß Knochen mürbe?</b>	
Einfluss der Nahrungsproteine auf die Verwertung des Calciums Prof. Dr. Ir. Gertjan Schaafsma, TNO Nutrition and Food Research Institute, Business Director Food, Health and Safety, Zeist, Niederlande	34
<hr/>	
<b>Achtung Knochenbremsen!</b>	
Die heute übliche Ernährungsweise und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel Prof. Dr. Franz Jakob, Orthopädische Klinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg	39



**Der Muskel als Knochenpilot**

---

Körperliche Aktivität und Knochengesundheit	44
Prof. Dr. Eckhard Schönau, Klinik und Poliklinik für allgemeine Kinderheilkunde, Universität Köln	

**Die Chance der frühen Jahre**

---

Möglichkeiten und Bedeutung der Prävention im Kindes- und Jugendalter	48
Prof. Dr. Karl Zwiauer, Abteilung Pädiatrie, Krankenhaus St. Pölten, Österreich	

**Den Mangel ausgleichen**

---

Osteoporose-Prophylaxe:	53
Hormonsubstitution postmenopausaler Frauen aus Sicht der Gynäkologie	
Prof. Dr. Matthias W. Beckmann, Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen	

**Die Frage nach dem Risiko**

---

Osteoporose-Prophylaxe:	59
Hormonsubstitution postmenopausaler Frauen aus Sicht der Endokrinologie	
PD Dr. Wiebke Arlt, Medizinische Universitätsklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg	

**Institut Danone für Ernährung e.V.**

---

Das Institut Danone für Ernährung stellt sich vor	64
---	----

**Impressum**

Herausgeber:  
Institut Danone für Ernährung e.V.  
Heinrich-Wieland-Str. 170  
81735 München

## Wenn das Skelett in die Knie geht Die Strukturen von gesundem und krankem Knochengewebe – diagnostische Kriterien

### Ein Blick ins Knocheninnere

Knochen und Skelett scheinen auf den ersten Blick starr und unbelebt zu sein. Doch das täuscht. „Der Knochen ist eine permanente Baustelle“, sagte Professor Dr. Claus-Christian Glüer, Universitätsklinikum Kiel in seinem einleitenden Vortrag über die Strukturen von gesundem und krankem Knochengewebe. Das heißt: Im Knochengewebe findet ein reger Stoffwechsel statt, ein ständiger Wechsel zwischen Auf- und Abbau. Dabei spielen zwei Gruppen von Knochenzellen eine wichtige Rolle: die Osteoklasten, die Knochenmasse abbauen und die Osteoblasten, die neue Knochensubstanz aufbauen.

### Der Knochen lebt

Biologisch machen diese Umbauarbeiten Sinn, denn nur so kann der Knochen auf unterschiedliche Belastungen reagieren. Werden bestimmte Knochen zum Beispiel durch viel Bewegung belastet, bewirken die Umbauarbeiten dort eine Stabilisierung und Stärkung. Zum anderen kann Knochen in Bereichen abgebaut werden, die wenig belastet sind – so wird gewährleistet, dass der Körper keine überflüssige Knochensubstanz tragen und ernähren muss. Wichtig ist der ständige Umbau von Knochensubstanz auch für die Reparatur von feinen Rissen im Knochen, die entstehen, wenn der Knochen durch starke Beanspruchung spröde wird.

Bei genauer Betrachtung werden beim Knochenumbau zuerst die Osteoklasten aktiviert: Auf ein Signal hin graben sie ein Loch in den Knochen, indem sie dessen Hydroxylapatit auflösen. Dann treten die Osteoblasten auf den Plan, die über einen Zeitraum von zehn bis zwölf Wochen wieder Knochenmatrix bilden und damit das entstandene Loch wieder auf-

füllen. In dieser Knochenmatrix kristallisieren die Calcium- und Phosphationen zu Hydroxylapatit und es entsteht die mineralisierte Knochensubstanz.

### Gleichgewicht aus dem Takt

Normalerweise ist die Tätigkeit der Osteoklasten und der Osteoblasten im Gleichgewicht. Werden die abbauenden Osteoklasten jedoch aktiver als die aufbauenden Osteoblasten, können die Löcher nicht mehr ganz aufgefüllt werden. „Genau das passiert bei der Krankheit Osteoporose. Das Gleichgewicht von Ab- und Aufbau kommt aus dem Takt und wir verlieren mit jedem Umbauvorgang etwas Knochen“, so Professor Glüer.

Osteoporose ist ein schleichender Prozess. Anfangs kommt es zu einer Ausdünnung der Spongiosa: Die Verstreubungen zwischen den Knochenbälkchen werden zunehmend brüchiger, poröser oder sogar ganz gekappt. Durch die gestörte Architektur verliert der Knochen an Elastizität und Stabilität. Diese „Löcher im System“ treffen vor allem die Wirbelkörper, da sie vorwiegend aus Spongiosa bestehen. Trotz dieser Veränderungen kommt es im Frühstadium der Osteoporose nur sehr selten zu Symptomen: „Es treten keine Frakturen auf und die Wirbelsäule hat nach wie vor ihre normal gekrümmte Form“, so Professor Glüer. Erst im Spätstadium, wenn die Spongiosa sehr stark ausgedünnt ist, verformen sich die Wirbelkörper und brechen. Dann sind auch die langen Arm- und Beinknochen betroffen, deren feste Knochenrinde immer poröser wird – bis es zu Schenkelhals- oder Hüftfrakturen kommt. „Diese Frakturen sind für viele ältere Menschen der Anfang vom Ende, weil sie nicht wieder auf die Beine kommen“, so Glüer weiter.

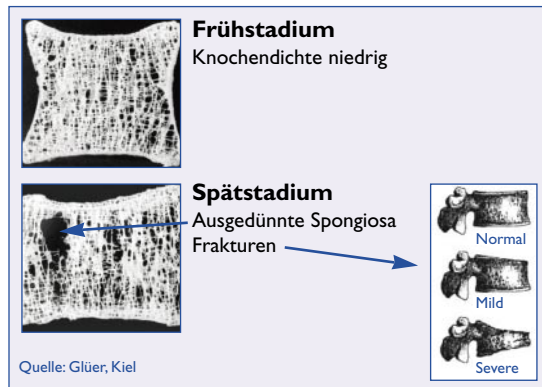


Abbildung 1: Wie manifestiert sich Osteoporose?

### Osteoporose erkennen

Um den Zustand eines Knochens genau zu erfassen, bräuchte man eigentlich Informationen über die dreidimensionale Verteilung, die Knochengometrie und die Knochenoberfläche. Da es für diese Parameter bislang aber keine Messverfahren gibt, konzentriert man sich auf die Messung der Knochendichte: Sie ist der zurzeit stärkste und objektivste Risikofaktor für osteoporotische Frakturen. Deshalb sollte sie am besten bereits im Frühstadium der Krankheit gemessen werden. Derzeit wird in Deutschland eine Knochendichtemessung allerdings nur nach einer Fraktur erstattet: „Zu diesem Zeitpunkt ist die Bestimmung der Knochendichte lange nicht so wichtig wie in der Frühphase“, kritisierte Glüer.

Entscheidend für die Aussagekraft einer Knochendichtemessung ist, an welchen Knochen die Dichte geprüft wird: Eine Osteodensitometrie sollte möglichst an den Knochen durchgeführt werden, die für das Frakturrisiko von Interesse sind, also an den Wirbelkörpern und der Hüfte, genauer, dem Oberschenkelknochen. In der Regel wird zu diesem Zweck das Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren DXA angewandt: Dabei tastet ein Scanner die Wirbelsäule oder die Hüfte der Patientin oder des Patienten ab. Das Prinzip: Energiereiche Strahlung durchdringt das entsprechende Knochengewebe. Dabei wird die Strahlung abgeschwächt – umso mehr, je mehr Knochenmasse vorhanden ist. Mit diesem Wert lässt sich die Knochendichte berechnen. Liegt er mindestens 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes junger Erwachsener, ist die Knochendichte höchstwahrscheinlich erniedrigt.

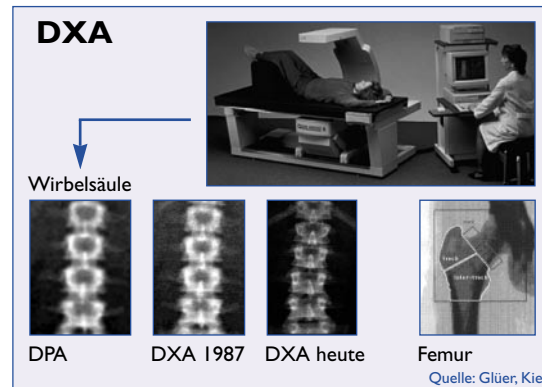


Abbildung 2: Knochendichtemessung – Röntgen-Absorptiometrie-Verfahren

Auch mit einem computertomografischen Verfahren lässt sich die Knochendichte vermessen: Dabei werden Schnittbilder erstellt, anhand derer zum Beispiel die Spongiosa getrennt beurteilt werden kann.

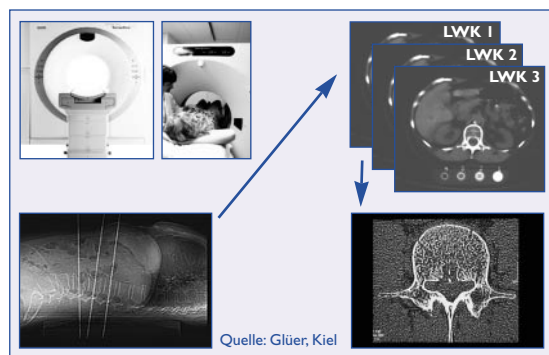


Abbildung 3: Knochendichtemessung – Computertomographie-Verfahren

Zudem gibt es Verfahren, die die Knochendichte in der Peripherie messen, etwa am Fersenbein, den Fingerphalangen oder dem Radius. Zum Teil arbeiten diese Verfahren mit Ultraschall. Eine vergleichende Studie von ultraschall- und röntgenbasierten Knochendichtemessungen an knapp 3.000 postmenopausalen Frauen in Kiel ergab: Mit den Ultraschallverfahren lässt sich gut abschätzen, ob jemand ein hohes Risiko hat, bereits eine Wirbelkörperfraktur zu haben. Diese Frakturen verlaufen nämlich oft unerkannt: Dabei tritt ein Schmerz auf, der meist auf etwas anderes zurückgeführt wird, und nur ein Drittel aller Patienten bemerkt die Fraktur. Allerdings liefern periphere Knochendichtemessungen nur ungenaue Daten etwa zur Abschätzung eines Hüftfrakturrisikos: Bei einer Messung in der Peripherie ergibt sich eine andere Kurve als bei einer Messung am Schenkelhals. „Man hat keine so gute Trennschärfe, um zwischen Gesunden und Kranken zu unterscheiden“, so Glüer.

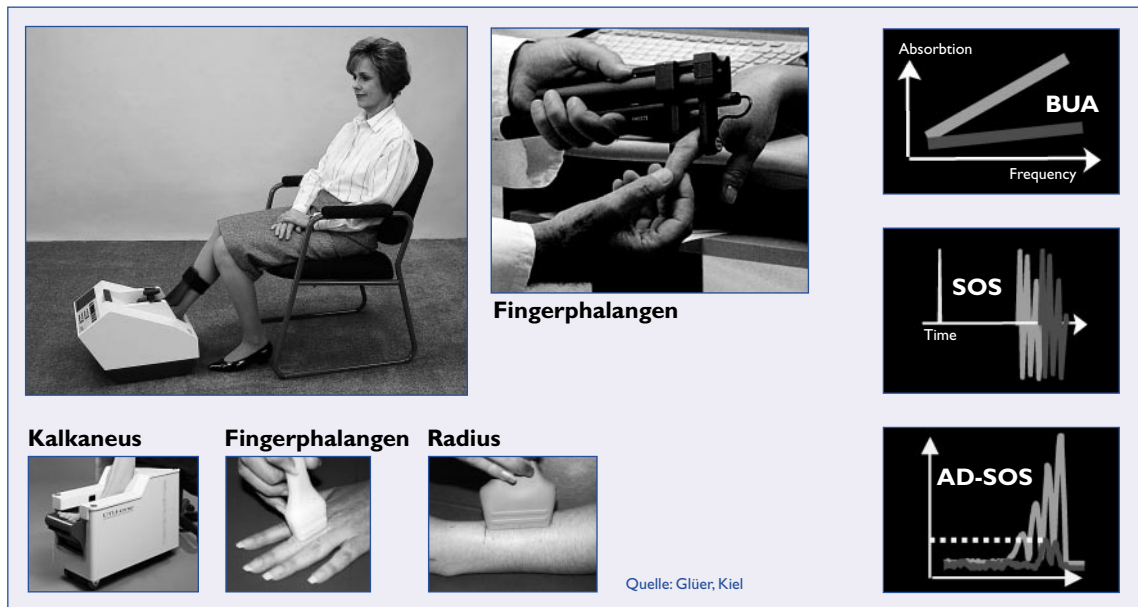


Abbildung 4: Periphere Ultraschall-Messverfahren

### Starke Elemente: Knochenstrukturen im Fokus

Anatomisch gesehen unterscheidet man zwei Arten von Knochen:

In langen Röhrenknochen, Schien- und Wadenbein, Elle und Speiche findet sich im Inneren das Mark, das von einer harten Knochenrinde, der Kompakta, umhüllt ist. Nach außen wird die Kompakta von der Knochenhaut, dem Periost, begrenzt. Die Kompakta ist bei diesen Knochen das tragende Element.

Anders bei den Wirbelkörpern: Sie bestehen hauptsächlich aus Spongiosa, das ist ein schwammartig angeordnetes Geflecht aus Knochenbälkchen, die sich gegenseitig stützen. Die Spongiosa beherbergt das Knochenmark und fungiert als tragendes Element. Umgeben wird sie von einer Knochenrinde.



Prof. Dr. Dieter Felsenberg

FB Humanmedizin, Radiologische Klinik und Poliklinik, FU Berlin

## Aktuelle epidemiologische Daten zur Knochengesundheit

Wenn man eine Krankheit definiert, muss man wissen, worum es sich handelt, und man muss sich klar machen, was man darüber weiß. Bei der WHO-Definition von Osteoporose wird eine Krankheit über einen statistischen Messwert definiert: Veränderungen bezogen auf eine einzige Methode, die Knochendichtemessung. Vielleicht sollte man darüber nachdenken, ob solche Definitionen mit dem täglichen Zuwachs an Wissen nicht verändert werden müssten.

### Fehlende Informationen: Für eine exakte Diagnostik reicht die Knochendichtemessung nicht aus

Wir haben in einigen Bereichen Insuffizienzen:

- Zum Beispiel können wir beim Knochen nicht diagnostizieren, wie die dreidimensionale Verteilung ist: Wir können sie zwar sehen, aber nicht ausreichend quantifizieren.
- Wir haben wenig Informationen zur Materialverteilung und bräuchten zusätzlich mehr Informationen zur Knochenoberfläche. Legt man eine Tablette mit 300 mg Calcium unter ein DXA-Gerät, misst es 300 mg Calcium. Legt man ein Stück Knochen darunter, kann die Messung ebenfalls 300 mg Calcium ergeben. Das heißt: Wir können haargenau messen, wie viel mg Calcium-Hydroxylapatit ein Knochen hat. Aber diese Masse sagt nichts über die Festigkeit und die Verteilung aus. Das heißt, die Information über die Masse allein kann nicht genügen. Die Knochendichtemessung ist im Grunde nur eine grobe Information darüber, dass überhaupt Masse vorhanden ist – und darüber wird derzeit die Krankheit definiert.
- Wir müssten mehr über die Festigkeit des Knochens wissen. Es geht bei der Osteoporose um das Frakturrisiko und wir wollen die Festigkeit des Materials definieren.
- Außerdem müssten wir mehr über die Geometrie des Organs wissen. Ein Röhrenknochen hat eine definierte Biegefestigkeit. Normalerweise liegt Muskel um den Knochen. Beim Anspannen des Muskels wird der Knochen verkürzt beziehungsweise verbogen. Die Biegefestigkeit ist abhängig vom Durchmesser. Je größer der Durchmesser, desto größer ist die Biegefestigkeit. Das heißt, wenn man etwas über das Frakturrisiko aussagen will, müsste man eigentlich auch solche Informationen heranziehen. Das geschieht aber nicht.
- Wir müssten mehr über die Oberflächenspannung, die Knochenoberfläche, wissen: Beginnt ein Osteoklast am Knochen zu nagen, verändert er dadurch seine Oberfläche. Das bedeutet auch eine Veränderung der Oberflächenspannung. Ein Beispiel: Versucht man, ein Glas mit der Hand zu zerdrücken, braucht man eine definierte Kraft. Nimmt man einen Glasschneider und ritzt das Glas an, braucht man viel weniger Kraft, um es zu zerdrücken – allein durch die Veränderung der Oberflächenspannung. Wir haben aber keine Ahnung, wie diese Veränderungen einzuordnen sind und können das in vivo auch nicht messen.
- Ein weiterer, ganz wichtiger Aspekt der Diagnostik ist die Unterbrechung im trabekulären Netzwerk: Wenn ein Osteoklast anfängt, den Knochen zu resorbieren, kommt er irgendwann zu einem Punkt, an dem das trabekuläre Netzwerk unterbrochen wird. Die Festigkeit des restlichen Knochens wird erheblich beeinflusst, wenn Horizontaltrabekel verloren gehen, denn dann kann keine Kraft übertragen werden. Die Frage ist: Wie viele dieser Resorptionslagunen gibt es? Wie groß ist die resorbierte Oberfläche? Wie oft kommt es nach einer Resorption zu einer Unterbrechung der Trabekel? Man muss die Wichtigkeit dieser Unterbrechungen untersuchen. Das biomechanische Moment bedeutet dort, wo der Knochen verformt wird, ein Signal für den Umbau des Knochens. Wenn dieses Signal nicht



mehr übertragen werden kann, baut der Knochen ab. Diese Fragestellung war Thema einer Studie in Toulouse. Die Frage war, was mit den Knochen passiert, die keinen oder wenigen Verformungen ausgesetzt sind, wie zum Beispiel während einer länger andauernden Schwerelosigkeit. 24 junge Männer lagen 90 Tage im Bett, ohne ihre Beine zu belasten. Die Veränderungen an Muskeln und Knochen wurden gemessen. Das Ergebnis entsprach unserer Vermutung: Der Knochen baut innerhalb von 90 Tagen bis zu maximal 20 Prozent ab. Dann wollten wir wissen, wie der Knochen nach Reaktivierung wieder aufgebaut wird. Einer Gruppe wurde während der Bed-Rest-Phase ein Bisphosphonat gegeben. Wir vermuteten, dass der Knochen dadurch weniger abbaut. Das stimmte zwar, aber es fand trotzdem ein Abbau statt. Der Knochen baute im Vergleich zu der Gruppe, die keine Bisphosphonate bekommen hat, zwar etwas weniger ab, aber er wurde trotzdem abgebaut. Das biomechanische Moment ist also ganz wichtig, und das müssen wir auch bei der Therapie unserer Patienten berücksichtigen.

All diese Daten brauchen wir eigentlich, um die Krankheit Osteoporose genau zu verstehen. Erst mit diesem Wissen können wir anfangen, epidemiologische Untersuchungen zur Prävalenz und Inzidenz durchzuführen: Wie häufig ist die Krankheit wirklich?

Wir wissen, dass Osteoporose altersassoziiert ist, also mit höherem Alter häufiger auftritt. Dazu demografische Prognosen in Europa: 1995 gab es 4,5 Millionen Männer und 8,9 Millionen Frauen über 80 Jahre in der europäischen Bevölkerung. Insgesamt also 13 Millionen Menschen, die über 80 Jahre waren. Hochgerechnet werden wir im Jahr 2050 das Dreieinhalbfache dieser Zahlen haben. Das heißt, die Zahl der 80-Jährigen wird dramatisch ansteigen. Wir müssen uns darum kümmern, dass diese Menschen so versorgt werden, dass in dieser Population nicht nur Siechtum herrscht, sondern dass 80-Jährige auch gesund sind. 1995 haben 16 Menschen für einen Pensionär gearbeitet, 2050 werden es nur noch vier Menschen sein. All dies ist billiger und damit auch eher tragbar, wenn der Pen-

sionär gesund ist. Es müsste also schon längst Aktivitäten geben, um dem Problem Osteoporose entgegenzuwirken.

Alter ≥ 80 Jahre			
	Männer	Frauen	Gesamt
1995	4.500.000	8.900.000	13.400.000
2050	17.400.000	26.400.000	43.800.000
1995	16 Menschen arbeiten für 1 Pensionär		
2050	4 Menschen arbeiten für 1 Pensionär		

Abbildung 1: Demografische Prognose in Europa

### Mit steigendem Alter sinkt die Knochendichte

Osteoporose ist ein weltweites Problem: Über die ganze Welt verteilt gibt es etwa 75 Millionen Osteoporotiker (USA, Europa, Asien): Ein Drittel aller Frauen zwischen 60 und 70 Jahren haben Frakturen, zwei Drittel aller Frauen über 80 Jahre. Etwa 25 Prozent der Frauen über 50 Jahre haben mehrere vertebrale Frakturen – so die Daten aus den USA.

In Europa wurde eine Studie zur Prävalenz durchgeführt, die EVOS-Studie (European Vertebral Osteoporosis Study). Sie sollte zeigen, wie häufig Osteoporose in Europa vorkommt. Die Daten haben gezeigt, dass im Schnitt im westlichen Europa und in Deutschland zwischen 18 und 19 Prozent Wirbelkörperverformungen aufgetreten sind. In Skandinavien ist die Prävalenz der Wirbelkörperverformungen besonders hoch. Aber alles in allem sind die Daten in den westlichen Ländern dieser Erde vergleichbar.

Wenn wir uns an die Definition der WHO halten, müssten wir feststellen, wie viele Osteoporotiker es mit einer Knochendichte von minus 2,5 in unserer Bevölkerung gibt. Dazu gibt es in Europa fast keine Daten, jedenfalls keine präsentierbaren. In den USA wurde für die Rochester-Population ein ganz klarer Altersbezug bezogen auf die Knochendichte gefunden. Je älter die Menschen, desto häufiger sind niedrige Knochendichtewerte. Die Knochendichteveränderungen finden in unterschiedlichen Skelettabschnitten zu unterschiedlichen Zeitpunkten statt: An der Hüfte steigt die Häufigkeit von erniedrigter Knochenmasse ebenso wie im Radius. In der Len-

den Wirbelsäule verändert sich die Knochendichte am Anfang etwas stärker, nimmt dann aber nicht mehr so stark ab. Das dokumentiert klar: Nicht jeder Knochen reagiert zur gleichen Zeit mit der gleichen Dimension – zum Teil dadurch bedingt, dass die biomechanischen Einflüsse in verschiedenen Skelettteilen unterschiedlich sind. Also wird der Knochen auch unterschiedlich abgebaut.

### **Menschen ab 70 stürzen nicht mehr nach vorne, sondern zur Seite**

Die Knochendichte sinkt mit zunehmendem Alter an allen Skelettabschnitten, das heißt, die Zahl der Menschen mit niedriger Knochendichte steigt mit dem Alter. Also müsste man annehmen, dass mit zunehmend spröder werdenden Knochen auch das Frakturrisiko steigt. Die Häufigkeit von Radiusfrakturen nimmt aber nicht parallel mit dem Alter zu. Es gibt zwar einen Anstieg vom 35sten bis zum 65sten Lebensjahr, aber dann bleibt die Kurve auf hohem Niveau konstant. Die Frage ist: Ist in diesen Fällen die Fraktur mit der Knochendichte nicht mehr in Einklang zu bringen? Um das zu erklären, muss man wissen, wann ein Knochen bricht. Spontanfrakturen sind sehr seltene Ereignisse, die vielleicht bei einer osteolytischen Metastase oder einem Plasmozytom auftreten, also wenn der Knochen dramatisch in seiner Struktur verändert wird. Aber es gibt praktisch keine Spontanfrakturen bei der Osteoporose. Das heißt, zur Fraktur als dem Ereignis einer Osteoporose gehört ein entsprechendes Trauma, zumindest für die Peripherie. Es braucht also einen Sturz, um den Knochen zu brechen.

Dann wird auch klarer, warum die Radiusfrakturen ab dem 60sten Lebensjahr nicht weiter zunehmen, obwohl die Knochendichte weiter sinkt: Menschen ab diesem Alter stürzen nicht weniger, sondern anders. Im Vergleich zu den Radiusfrakturen nehmen Hüftfrakturen ab einem Alter von 70 extrem zu, obwohl sich die Knochendichte genau in der gleichen Dimension verändert wie am Radius auch.

Der Sturzmechanismus ist altersabhängig: Mit 30 fällt man nach vorne und bricht sich den Radius oder die Kniescheibe. In höherem Alter fällt man nicht mehr nach vorne, sondern zur Seite. Ältere

Menschen haben oft einen veränderten Visus, eine veränderte Reaktionsfähigkeit aufgrund neuromuskulärer Veränderungen. Sie fallen zur Seite, auf den großen Rollhügel und ziehen sich eine Hüftfraktur zu. Das heißt, die Frakturprävalenz ist abhängig vom Alter bezogen auf die unterschiedlichen Mechanismen des Sturzes. Das hat mit Osteoporose fast nichts mehr zu tun. Patienten mit 80 können eine ganz geringe Knochenmasse haben: Wenn sie nicht stürzen, bekommen sie auch keine Fraktur. Leider stürzen sie aber häufiger.

Wenn wir uns um eine Therapie für Osteoporotiker bemühen, müssen wir in zwei Ebenen therapieren: Zum einen den Knochen, indem eine antiresorptive oder anabole Therapie eingeleitet wird. Zum anderen muss man den ganzen Menschen behandeln, damit er weniger stürzt, man muss dafür sorgen, dass seine Muskelkraft und Muskelkoordination wieder besser wird und seine Defizite – angefangen vom Visus bis zum Hörverlust – weitgehend kompensiert werden. Nur unter solchen Bedingungen macht die Therapie Sinn. Das alles kann man aus epidemiologischen Untersuchungen herauslesen und müsste es für den Umgang mit den Patienten auch umsetzen.

### **Osteoporose in Europa**

In Europa erleiden acht von 20 Frauen und drei von 20 Männern eine oder mehrere osteoporotische Frakturen in ihrem Leben. Eine von drei Frauen und einer von neun Männern über 80 erleiden osteoporotische Hüftfrakturen. Einer von acht Europäern über 50 hat eine vertebrale Fraktur.

Nun hat man keine Ahnung, wer eine vertebrale Fraktur hat und wer nicht, denn sie verursachen nur zu 50 Prozent Schmerzen, und man sieht eine solche Fraktur den Menschen von außen nicht unbedingt an. Die typische osteoporotische Fraktur ist eine Sinterungsfraktur. Das heißt, vor allem die Horizontaltrabekel werden abgebaut, und die vertikalen Trabekel sintern langsam zusammen. Es kommt zu einer langsamen Veränderung der Wirbelkörper, die nicht unbedingt als schmerzhaft empfunden wird. Erst wenn es zu mehreren Frakturen oder zu einer akuten Fraktur kommt, haben die

Patienten Beschwerden – entweder wegen der veränderten Statik oder durch das akute Geschehen.

Lange Zeit wusste man nicht, wie häufig vertebrale Frakturen vorkommen. Deshalb wurde 1989 in der Europäischen Union eine große Studie initiiert, die European Vertebral Osteoporosis Study. Diese Studie sollte die Prävalenz der vertebrealen Frakturen erfassen. In Deutschland waren acht Zentren beteiligt; die Daten wurden 1997 publiziert: Hochgerechnet auf die Bevölkerungszahl gab es zu diesem Zeitpunkt etwa 1,6 Millionen Frauen und 870.000 Männer mit einer osteoporosebezogenen vertebrealen Fraktur in Deutschland. Das war sehr überraschend, denn man hat immer geglaubt, dass vertebrale Frakturen bei Frauen drei- bis viermal so häufig vorkommen wie bei Männern. Diese Studie aber zeigte, dass Männer im Vergleich zu den Frauen zur Hälfte vertebrale Frakturen hatten, also wesentlich häufiger als bis dahin angenommen.

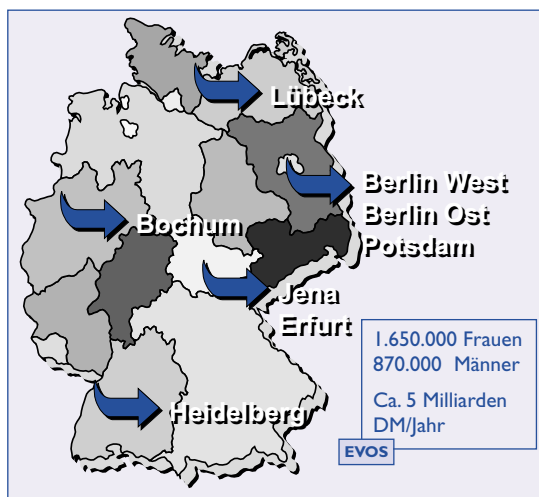


Abbildung 2: Epidemiologie der Wirbelsäulenerkrankung in Deutschland 97

### Jedes Jahr erleiden in Deutschland über 200.000 Frauen neue Wirbelkörperbrüche

Aus dieser Studie heraus entwickelte sich eine zweite Phase, die European Prospective Osteoporosis Study, in der es darum ging, wie groß die Inzidenz vertebrealer Frakturen ist. Ursprünglich waren etwa 17.000 Männer und Frauen in ganz Europa in 18 Ländern in über 30 Zentren untersucht worden. Aus der gleichen Population konnten über 8.000 Männer und Frauen nach 3,8 Jahren wieder unter-

sucht werden. Wieder wurden die Wirbelsäulen geröntgt und im Berliner Zentrum ausgewertet. Damit konnten wir die Inzidenz ausrechnen: Wie viele neue Frakturen sind in dieser gleichen Population aufgetreten? Es gibt etwa 42 Millionen Frauen in Deutschland, von denen 44 Prozent älter als 45 Jahre sind. Die Inzidenz betrug 1,2 Prozent Frakturen pro Jahr. Rechnet man dies hoch auf unsere Population, gibt es nach dieser Studie, die wirklich eine sehr gute Basis hat, jedes Jahr über 200.000 neue vertebrale Frakturen. Das heißt, alle 155 Sekunden kommt es zu einer neuen Fraktur. Das ist dramatisch. Wir müssen mit Hilfe der Leitlinien beginnen, Frühdiagnostik zu machen, um dieser Entwicklung entgegenzuwirken.

Zu den peripheren Faktoren wurden Fragebögen von etwa 13.000 Männern und Frauen ausgewertet. Die Frakturinzidenz der peripheren Frakturen bezogen auf die Osteoporose liegt bei 1,9 Prozent bei den Frauen und bei 0,73 Prozent bei den Männern, also ungefähr die Hälfte. Diese Zahlen gelten für ganz Europa. Wenn wir annehmen, dass es 728 Millionen Europäer gibt, von denen 164 Millionen Frauen älter als 50 Jahre sind, müssen wir davon ausgehen, dass, bei einer Inzidenz von 1,21 Prozent, jedes Jahr zwei Millionen neue Frakturen in Europa entstehen. Bei den Männern betrug die Inzidenz etwa die Hälfte.

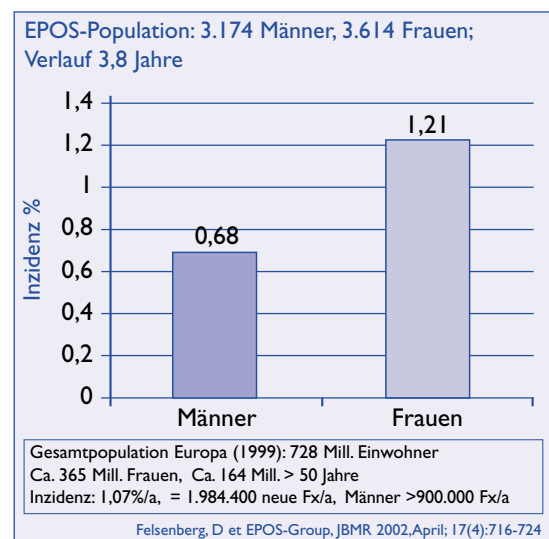


Abbildung 3: Inzidenz vertebrealer Frakturen in Europa (EPOS)

### Anstieg der Wirbelkörperbrüche im Alter

Wie ist das mit der Altersverteilung: Mit zunehmendem Abbau des Knochens ist die Häufigkeit der Fraktur auch größer. In der Wirbelsäule ist das etwas anders als in der Peripherie. Hier braucht man nicht ein adäquates Trauma, hier verändert sich die Struktur und darüber verändert sich die Festigkeit. Also müssten wir auch strukturelle Parameter erfassen. Das können wir momentan aber nicht. Das heißt, wir müssen uns wieder auf die Knochendichte zurückziehen. Es zeigt sich also immer wieder: Die Knochendichte ist, wenn sie auch nicht optimal ist, das einzige, was wir zurzeit haben und auswerten können. Bei den vertebraalen Frakturen kommt es bei den Frauen mit dem Alter zu einem dramatischen Anstieg von 0,4 Prozent pro Jahr auf 2,5 Prozent pro Jahr in den hohen Altersgruppen.

### Osteoporose verursacht immense Kosten

Was kostet es, die Osteoporose vor der ersten Fraktur zu behandeln? Und was kostet es, die Folgen, also die Frakturen, zu behandeln? Die direkten Kosten betragen 1,8 Milliarden Euro pro Jahr, das sind die Krankenhauskosten, Behandlungskosten usw. Die indirekten Kosten sind die Arbeitsunfähigkeit, Frühverrentung usw. Sie ergeben etwa 2,2 Milliarden Euro pro Jahr.

Kostenart	Kosten in Mio €	Anteil in %
Direkte Kosten	1.879	85,2%
Krankenhaus-Behandlung	1.266	57,5%
Pflege	319	14,5%
Ambulante Behandlung	286	13,0%
davon Arzneimittel	143	6,5%
Indirekte Kosten	326	14,8%
Arbeitsunfähigkeit	147	6,7%
Frühverrentung	144	6,5%
Gesamtkosten	2.205	100,0%

Modifiziert nach Brecht JG, Schädlich PK (2000) HEPAC 1: 26-32

Abbildung 4: Osteoporosekosten in Deutschland

20 Prozent der Patienten mit Schenkelhalsfrakturen versterben im ersten Jahr, weitere 50-60 Prozent können sich nicht mehr selbst versorgen und sind pflegebedürftig. Wenn wir Frühdiagnostik machen dürften, könnte man die Diagnostik vor die erste Fraktur stellen und die Kosten weitgehend reduzieren. Das heißt, wir müssen wieder dahin kommen, dass eine Frühdiagnostik möglich wird.

Nach einer Schenkelhalsfraktur – das sind zu 90 Prozent Osteoporosepatienten – werden 20 Prozent der Patienten in ein Pflegeheim eingewiesen, sind 50 Prozent der Patienten auf eine Gehhilfe angewiesen und 20 Prozent sterben innerhalb des ersten Jahres. Das hat also dramatische Konsequenzen. Bei den vertebraalen Frakturen sterben innerhalb des ersten Jahres zwei bis drei Prozent der Patienten, aber nach fünf Jahren ist die Sterblichkeit genauso hoch wie bei der Schenkelhalsfraktur. Also gilt es sowohl die vertebraalen Frakturen als auch die Schenkelhalsfrakturen zu behandeln: Die Mortalität ist in beiden Bereichen gleich.

#### Literaturhinweise

D. Felsenberg; EPOS-Group: Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 17 (2002) 716-724

J. L. Kelsey: Osteoporosis: Prevalence and incidence. *Osteoporosis* (1994) 25-28 [Proceedings of NIH Consensus Development Conference, April 2-4, 1994]

A. C. Looker; E. S. Orwoll; C. C. Johnston; R. L. Lindsay; H. W. Wahner; W. C. Dunn; M. S. Calco; T. B. Harris; S. P. Hexse: Prevalence of low femoral bone density in older US adults from NHANES II. *J Bone Miner Res* 12 (1997) 1761-1768

L. J. Melton: How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 10 (1995) 175-177

World Health Organization: Assessment of Fracture Risk and 1st Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series. WHO, Geneva (1994)

Prof. Dr. Barbara Obermayer-Pietsch

Medizinische Klinik, Karl-Franzens-Universität, Graz, Österreich

## Genetische Variabilität und Knochenstoffwechsel

Bei der Osteoporose spielt die Genetik eine große Rolle. So wurde nachgewiesen, dass folgende Merkmale erblich sind:

- Zum einen skelettäre Merkmale, wie Knochenmasse, Knochendichte, Geometrie, Ultraschalleigenschaften oder biochemische Marker.
- Zum anderen extraskelettäre Merkmale, wie die Muskelkraft, die Fallneigung und sogar das Alter zur Menarche und zur Menopause.

### Skelettäre Merkmale

Knochendichte/masse (Smith 1973, Slemenda 1991 et al.)  
 Geometrie (Arden 1996, Obermayer-Pietsch 2000 et al.)  
 Ultraschalleigenschaften (Danielson 1999, Hunter 2001 et al.)  
 Biochemische Marker (Morrison 1992, Garnero 1996 et al.)  
 Body mass index (McGue 1995, Spector 1997 et al.)

### Extraskelettäre Merkmale

Muskelkraft (Arden 1997, Spector 1997 et al.)  
 Fallneigung (Seeley 1996, Bath 2000 et al.)  
 Alter Menarche/Menopause (Kaprio 1995, Snieder 1998 et al.)  
 ...

Abbildung 1: Osteoporose – was ist daran erblich?

### Knochendichte: Wie die Mutter, so die Tochter

Die Knochendichte ist ein wichtiger Parameter, um Veränderungen im Knochen zu messen. Sie half bei der Feststellung, ob Personen innerhalb einer Familie eine ähnliche „Knochenstärke“ haben oder nicht. Zahlreiche Studien, teilweise schon vor Jahrzehnten, ergaben ein sehr hohes Maß an Übereinstimmung der Knochendichte, bei Zwillingen sogar bis zu 80 Prozent. Die Knochendichte ist geschlechtsspezifisch, abhängig vom Messort und vom Wachstum. Es gibt einen klaren Zusammenhang innerhalb von Familien, das zeigt unter anderem eine Untersuchung von Müttern und Töchtern: Man sieht deutlich, dass Mütter mit sehr guter Knochendichte auch Töchter mit sehr guter Knochendichte haben. Mütter dagegen, die eine schlechte Knochendichte haben, haben auch Töchter mit einer schlechten Knochendichte.

Osteoporose wird allerdings stark von Umweltfaktoren beeinflusst. Das heißt, die genetische Disposition kann durch eine Unmenge an Umwelteinflüssen modifiziert werden. Dazu gehören zum Beispiel Ernährung, Bewegung, Lebensstil, Krankheiten oder Medikamente.

Wer zum Beispiel eine hohe genetische Disposition hat, muss bei geringen negativen Umwelteinflüssen nicht unbedingt eine Osteoporose entwickeln. Umgekehrt kann aber jemand mit einer geringen genetischen Disposition Pech haben und gehört dann auch in die Symptomträgergruppe.

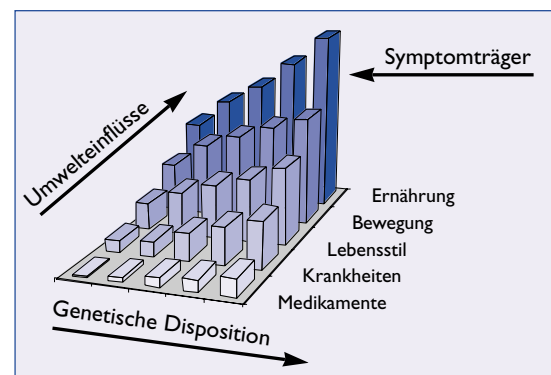


Abbildung 2: Interaktion Genetik – Umwelteinflüsse

### Die Knochenmasse ist zu etwa 75 Prozent vererbt

Es gibt Einzelgen-Erkrankungen, wie die Bluterkrankheit oder die cystische Fibrose, die einen relativ klaren Erbgang haben und mehr oder weniger von einem einzigen defekten Gen verursacht werden: Ein Gen hat dann solch einen katastrophalen Fehler, dass sich eine Krankheit entwickelt. Bei den Nachkommen gibt es ein sehr hohes Wiederholungsrisiko; schon Gregor Mendel hat im 19. Jahrhundert Regeln aufgestellt, nach denen diese Vererbung abläuft. Die Häufigkeit von Einzelgen-Erkrankungen ist Gott sei dank in der Bevölkerung gering, sie liegt in der Größenordnung von unter einem Prozent – auch wenn es eine größere Anzahl an Genträgern gibt.

Die Osteoporose dagegen ist eine multigenetische Erkrankung. Diese Erkrankungen haben einen sehr heterogenen Erbgang – und das heißt, nicht jeder erkrankt. Es ist auch noch nicht ganz klar, wie was wann vererbt wird. Mit Sicherheit sind mehrere Gene daran beteiligt ebenso wie Umweltfaktoren. Zudem sind sie entwicklungsabhängig: Osteoporose bekommt man ja nicht im ersten Lebensjahr, sondern erst später, das heißt, es gibt einen Schwellenwerteffekt. Zu den multigenetischen Erkrankungen gehören außer der Osteoporose zum Beispiel Bluthochdruck und Diabetes mellitus.

Zusammenfassend kann man sagen: Die Knochenmasse ist wahrscheinlich zu etwa 75 Prozent vererbt. Die einzelnen Messorte haben unterschiedliche Einflüsse, das heißt, bei der Wirbelsäule spielen andere Gene eine Rolle als an anderen Messorten. Die Knochenspitzenmasse – das ist die höchste Knochenmasse, die ein Individuum erreichen kann und von der man später zehrt – ist sicher genetisch determiniert und die spätere Abnahme höchstwahrscheinlich auch. Doch auch die Struktur, Qualität, Fragilität und der Knochenstoffwechsel haben einen vererbten Hintergrund.

Tatsache ist: Es gibt genetische Hochrisikopersonen für Osteoporose. Jeder Mensch hat zusammengenommen etwa zwei Meter DNS, das sind Milliarden von Basenpaaren, die alle Aktionen im Körper steuern. Davon sind aber 93 Prozent nicht in Funktion, das heißt, aktiv verwenden wir nur einen ganz kleinen Teil dieser Gene.

Man kann eine genetische Erkrankung charakterisieren, indem man entweder beobachtet, was in der Zelle passiert, etwa ob ein Protein defekt ist. Ein Beispiel ist die Glasknochenkrankheit mit einer gestörten Kollagenbildung. Oder man versucht über die Struktur und Kenntnis der normalen Gene eine Positionsbestimmung, wo das veränderte, problematische Gen sitzt. Diese Positionsbestimmung wurde durch das Human Genom Project, das 1990 gestartet wurde, wesentlich leichter. Im Projekt wird die gesamte DNA von etwa 20 Spendern analysiert, die wahrscheinlich bald komplett sequenziert sind. Davon profitiert die Forschung: Wenn jemand ein Gen findet, kann er in der entsprechenden Daten-

bank nachsehen, ob er funktionelle Zusammenhänge findet.

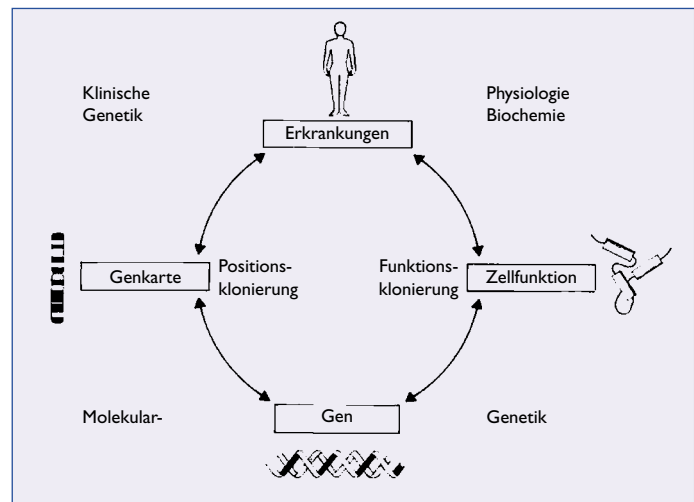


Abbildung 3: Charakterisierung genetischer Erkrankungen

Die Position eines Gens lässt sich finden, indem man die Wahrscheinlichkeit bestimmt, dass ein Genort mit der Krankheit etwas zu tun hat. Je höher der LOD-Score – die Wahrscheinlichkeit einer Übereinstimmung – desto eher korreliert der Genort mit der Erkrankung. Das bestimmt man in Stammbäumen, bei Zwillingen oder Geschwistern.

### Es gibt nicht das Chromosom für Osteoporose

Wo sind die Genorte für die niedrige Knochendichte? Klar ist: Es gibt nicht das für Osteoporose verantwortliche Chromosom oder Gen.

Ein wichtiger Aspekt war die Entdeckung der Gene für eine hohe Knochenmasse. Das waren Familien, die eine etwa sechsfach erhöhte Knochendichte und keine Frakturen hatten, die aber ganz normal aussahen und normale Funktionen hatten. Die hohe Knochenmasse ist autosomal dominant vererblich, man weiß, dass die Region dafür im Chromosom 11 liegt. Genauer wurde entdeckt, dass es sich um eine Gen-Mutation im Lipoprotein-Rezeptor-related-Protein Nr. 5, LRP 5, handelt. Dieses Gen hatte bis jetzt niemanden wirklich interessiert. Wie bei diesem Lipoprotein, das ja mit dem Fettstoffwechsel zu tun hat, entdecken wir zunehmend Gene, die auf den ersten Blick nichts mit dem Knochen zu tun haben. Wir wissen, warum das LRP 5 ein Problem macht: Es gibt eine nahe Verbindung zur Erkrankung



Osteoporose-Pseudogliom-Syndrom, die sehr selten ist, und bei der unter anderem diese Lipidstoffwechselstörung/Osteoporose kombiniert auftritt.

Die Personen mit der hohen Knochenmasse hatten eine so genannte gain-of-function-Mutation, das heißt, dieses Gen ist durch eine einzelne Mutation so verändert worden, dass viel mehr Knochenmaterial gebildet wurde. Deshalb sind die Familien mit einer großen Knochenmasse ausgestattet. Es gibt bei dem LRP 5-Gen auch Fälle von loss-of-function, das heißt, verminderte Funktion mit verminderter Proteinbildung, die schon bei Kindern zu einer Osteoporose führt. Das kommt zwar nur ganz selten vor, zeigt aber, dass Denkansätze wichtig sein können, die wir vorher nicht mit dem Knochenstoffwechsel in Verbindung gebracht haben.

Die Kenntnis dieser Dinge ist nicht nur wissenschaftlich interessant, sondern auch unter dem Aspekt der Entwicklung von therapeutisch wirksamen Substanzen wichtig.

### Zusammenhang zwischen Kollagen I-alpha 1-Polymorphismus und Frakturinzidenz

Es gibt etwa 200 Gen-Loci, die wirklich interessant für den Knochenstoffwechsel sind, und es werden fast wöchentlich mehr. Das Kollagen1-alpha1-Gen ist ein Lehrbeispiel, was man damit tun oder nicht tun kann. Wir bestimmen von diesen Patienten Genotypen, also einzelne Allele dieses Gens – das sind ganz kleine DNS-Abschnitte.

Auf dem Auswertefoto sieht man eine gefärbte gelelektrophoretische Auftrennung dieser DNS-Abschnitte, die nach einem Schneidevorgang mit Endonukleasen verschiedene Größen haben können. Dabei gibt es neben der Reihe mit dem Größenvergleich der DNS-Stücke drei Varianten der Patienten-DNS:

- Patienten-DNS ohne Schnittstelle in einem Stück,
- Patienten-DNS mit einer Schnittstelle auf einer der beiden DNS-Stränge als Doppelbande, die von Vater oder Mutter stammen können,
- Patienten-DNS mit Schnittstellen auf beiden Allelen.

Letztere nennt man „s“-Genotypen dieses Kollagen1-alpha1-Polymorphismus und deren Träger sind vermutlich frakturgefährdete Personen. Zur Erklärung: Allele oder Polymorphismen sind Sequenz-Variationen - Änderungen in der DNS-Kette, die meist nicht krankheitsauslösend sind und eine Frequenz von über einem Prozent in der Bevölkerung haben. Es gibt Polymorphismen, die funktionell wirksam werden und solche, die stumm bleiben. Sie sind in der Evolution irgendwann erfolgt und werden eines Tages relevant, weil wir uns dann besser (oder schlechter) an die Umweltbedingungen anpassen können. Dazu ein Beispiel aus der Tierwelt: Es gab im Ruhrgebiet eine weiße Motenart, die wegen der zunehmenden hohen Luftverschmutzung schnell von Vögeln aufgepickt worden ist. Es gab einige graue Individuen mit einem bis dahin unbedeutenden Polymorphismus, die durch ihre genetische Veränderung für „grau“ in der hohen Luftverschmutzung übrig geblieben sind.

Zurück zum Kollagen: Wir wollen wissen, ob die Knochendichte und Frakturen bei den Genträgern des Kollagen1-alpha1-Polymorphismus betroffen sind. An diesen Punkten können wir die Wertigkeit einer genetischen Untersuchung festmachen. Eine Metaanalyse zur Frage, ob die Frakturen bei den Genträgern des Kollagen1-alpha1-Polymorphismus erhöht ist, ergab keine übereinstimmenden Ergebnisse. Wertet man jedoch alle Studien insgesamt aus, ergibt sich für diesen Kollagen1-alpha1-Polymorphismus bei Trägern des Genotyps „s“ ein etwa zweifach erhöhtes Frakturrisiko. Das gilt zunächst einmal für eine Gruppe von Personen mit diesem Genotyp insgesamt. Die Einschätzung des persönlichen Risikos hängt noch von vielen anderen Faktoren ab und ist Sache des behandelnden Arztes.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang die funktionelle Bedeutung einer genetischen Veränderung. Man muss immer hinterfragen, ob das Finden eines Genotypes ein statistischer Zufall ist oder ob das auch biologisch Sinn macht. Tatsächlich findet man beim besprochenen Kollagen-Gen eine Allel-spezifische Transkription. Das bedeutet: In den Zellen dieser Personen wird beim Knochenstoffwechsel auf einem bestimmten Gebiet unterschiedlich viel Eiweiß erzeugt. Es gibt damit Unterschiede in der



Zellkultur, in den biomechanischen Eigenschaften und auch in der Mineralisation, so dass der Träger eines „schlechten“ Genotyps ein osteoporosegefährdeter Patient ist.

Ein anderer Aspekt sind Gen-Gen-Interaktionen. Wenn jemand zum Beispiel nicht nur einen osteoporose-belastenden Genotyp (etwa eine Veränderung im Vitamin D-Rezeptor-Gen) hat, sondern zum Beispiel auch eine Schilddrüsenüberfunktion, dann ist bei dem Zusammentreffen dieser beider Faktoren das Osteoporoserisiko 35-fach erhöht. Das ist für den klinischen Alltag interessant, denn es sind genau diese Patienten, die Frakturen bekommen und die wir in unserer Ambulanz sehen.

### **Bäumchen wechsel dich: Wie ein schlechter Genotyp neutralisiert wird**

Kann man solch eine genetische Disposition beeinflussen? Dazu gibt es eine Studie mit Patienten eines bestimmten Genotyps des Vitamin D-Rezeptor-Gens: Bei diesen Patienten ist die Knochendichte über ein Jahr im Vergleich zu anderen stark abgesunken. Gab man ihnen allerdings Calcium, blieb die Knochendichte gleich. Die intestinale Resorption, die Calciumaufnahme im Darm, war bei Trägern verschiedener Genotypen unterschiedlich gut. Entsprechend mehr Calcium konnte Calciumdefizite ausgleichen. Das heißt, wenn man Ernährung, Lebensstil oder Medikamente modifiziert, kann man einen negativen Genotyp einigermaßen ausgleichen. Osteoporose ist also nicht unbedingt Schicksal, aber es macht uns klüger, wenn wir wissen, warum ein Patient ein bestimmtes Problem hat.

Über das Genom verteilt gibt es also viele Orte für niedrige oder hohe Knochendichte. Die damit verbundenen Gen-Gen-Interaktionen werden zunehmend erforscht, ebenso wie die genannten Umweltfaktoren. Wir müssen hier immer betrachten, dass nicht nur die lange DNS-Kette wichtig ist, die wir zur Zeit beginnen zu analysieren, sondern dass all das in einer Zelle passiert, in einem Organismus und in einer Umwelt.

Es gibt gute Ansätze – funktionelle Polymorphismen, die Unterschiede in der Knochendichte, im

Frakturrisiko und in Zukunft vielleicht auch bei anderen Faktoren zeigen. Das heißt, eine Intervention ist in Kenntnis der Mechanismen möglich. Aber wir können wie bei den Calciumpatienten auch durch Empirie, Zufall, Glück oder Nachdenken darauf kommen, wie wir helfen können.

### **Versuch einer Risikobewertung**

Hat man in seiner Familie jemanden mit Osteoporose, ist natürlich in erster Linie die Knochendichtemessung ein wichtiger Parameter für die Risikoeinschätzung. Die führen wir bei unseren Patienten auch durch. Natürlich sollten wir sie außerdem klinisch untersuchen, die Krankengeschichte ist essentiell. Die genaue Familienanamnese ist wichtig. Eine unserer Untersuchungen zeigt: Wenn bei den Müttern Frakturen aufgetreten sind, haben deren Töchter deutlich reduzierte Knochendichten. Wer also weiß, dass die Mutter, Großmutter, Tante oder der Onkel schon einen Knochenbruch hatte, hat damit einen wesentlichen Prädiktor.

Das ist aber nicht alles: Man sollte nachsehen, ob ein biochemisches Problem besteht, ob jemand eine zusätzliche sekundäre Erkrankung hat, von der wir nichts wissen. Und man kann versuchen, anhand der besprochenen Kandidatengene eine genetische Untersuchung zu machen, wobei die Entscheidung wichtig ist, welches Gen man ansieht und welches nicht. Insgesamt ist die Beurteilung sehr komplex. Man kann sicher nicht eine Blutprobe an ein Labor einschicken und dadurch erfahren, ob man Osteoporose hat oder nicht. Solche Untersuchungen sollte nur jemand machen, der davon wirklich etwas versteht. Dann kann man vielleicht eine Aussage machen, ob jemand mit 40 bei einer bekannten Schenkelhalsfraktur der Mutter selbst ein Osteoporose-Kandidat ist oder nicht.

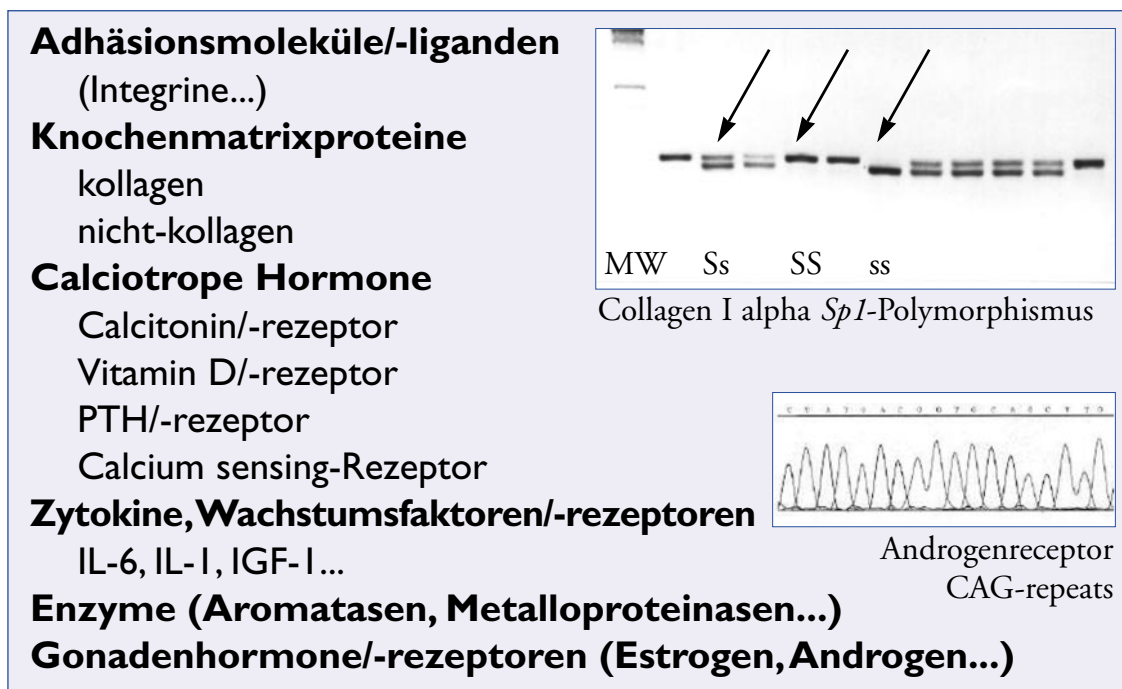


Abbildung 4: Kandidatengene

### Der Stand der Dinge

Wir sind uns einig, dass Osteoporose eine Erkrankung mit einer genetischen Komponente ist. Wir sind dabei, die dafür verantwortlichen Gene zu lokalisieren, aber es ist noch nicht ganz leicht zu verstehen, welches Gen dazu gehört oder nicht. Wir verstehen die zugrunde liegende Biologie und beginnen mit der Diagnostik. Wir werden versuchen, diese Erkenntnisse in die Prävention einzureihen.

Aber auch die medikamentöse Therapie bietet viele Ansätze. Wir brauchen neue Techniken, mit denen wir sehen, welche Gene an- und abgeschaltet sind. Vieles wird mehr automatisiert werden, wir werden neue statistische Methoden brauchen. Es ist wichtig, dass wir auch auf diesem Gebiet Fortschritte machen, erst dann können wir diese riesigen Datenmengen bewerten.

### Literaturhinweise

- L. Gennari et al.: Genetics of osteoporosis: role of steroid hormone receptor gene polymorphisms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 81 (2002) 1-24
- T. Niu; X. Xu: Candidate genes for osteoporosis. Therapeutic implications. *Am J Pharmacogenomics* 1 (2001) 11-19
- B. Obermayer-Pietsch et al.: Genetic Background of osteoporosis. *Acta Med Austriaca* 27 (2000) 18-22
- B. Obermayer-Pietsch: Osteoporose und Genetik des Knochenstoffwechsels. *Journal für Knochenstoffwechsel* 9 (2002) 7-12
- S. H. Ralston: Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 2460-2466

Dr. Lorenz Hofbauer

Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie, Philipps-Universität, Marburg

## Zelluläre und molekulare Interaktionen zwischen Immunsystem und Knochenstoffwechsel

Zell- und molekularbiologische Grundlagen sind notwendig, um den Knochenstoffwechsel und Knochenstoffwechselerkrankungen zu verstehen. Die Entdeckung, dass der Knochenstoffwechsel und das Immunsystem sehr eng miteinander verbunden sind, kam ganz unerwartet.

Zum besseren Verständnis einige Erklärungen: Knochen-resorbierende Osteoklasten leiten sich ab von Monozyten und Makrophagen, also von Immunzellen, die in unterschiedlichen Geweben des Körpers die Aufgabe haben, fremde Antigene oder auch körpereigenes Gewebe zu vernichten. Gegenspieler sind Knochen-aufbauende Osteoblasten, die sich von einer mesenchymalen Stammzelle ableiten und die Knochenmatrix bilden, die dann später mineralisiert. Das Gleichgewicht der Osteoblasten und Osteoklasten bestimmt die positive oder negative Bilanz des Knochens.

Es kommt also zu einem zyklischen Ablauf der Knochenresorption: Auf ein bestimmtes Signal hin stellen die Osteoklasten die Knochenresorption ein, es kommt zur Umkehrphase und die Osteoklasten gehen zugrunde. Dann lagern sich Osteoblasten an, sie bilden Knochen und füllen den Defekt wieder aus.

Ausgehend von der Tatsache, dass sich dieser Zyklus synchron und innerhalb eines Lebens wiederholt, kann man sich vorstellen, dass minimale Änderungen oder Störungen dieser Balance zu eklatanten Folgen führen können. Die beiden Zellarten, die Osteoblasten und Osteoklasten, müssen gut koordinieren und kommunizieren. Ihre Kommunikationssignale waren bis vor fünf Jahren allerdings nicht bekannt. Durch Zufall wurde im Rahmen eines Genomprojekts am Dünndarm der Ratte einer dieser Faktoren entdeckt, der sich später als ein wesentlicher Regulator im Knochenstoffwechsel erwiesen hat.

Die Nomenklatur der drei Komponenten ist:

- RANK-Ligand: Rezeptor Aktivator of NF- $\kappa$ B-Ligand, das ist der Ligand, also der Schlüssel,
- RANK, das ist der Rezeptor, also das Schloss dazu, und
- Osteoprotegerin, das ist ein falscher Schließzylinder, ein Rezeptor-Antagonist, der die Liganden bildet und die Interaktion zwischen Schlüssel und Schloss verhindert.

Das funktioniert folgendermaßen: Die Osteoklasten bilden den zellständigen Liganden auf der Zellmembran. Es gibt aber auch Zellen, die diesen Liganden löslich produzieren. Dieses Molekül bindet dann an den Osteoklasten und reguliert verschiedene Funktionen. Durch das Osteoprotegerin, das auch von Osteoblasten gebildet wird, wird die Interaktion unterbunden und es herrscht physiologischerweise ein Gleichgewichtszustand zwischen dem Osteoprotegerin und dem RANK-Ligand.

### Das Leben und Sterben der Osteoklasten

Weil der Osteoklast den dafür spezifischen Rezeptor besitzt, reguliert der RANK-Ligand jeden einzelnen Lebensabschnitt eines Osteoklasten: das Wachstum, die Differenzierung, die Fusion von einkernigen in vielkernige Osteoklasten, die Aktivierung mit den Fortsätzen und auch den programmierten Zelltod.

Der Netto-Effekt des RANK-Liganden ist es, möglichst viele aktive, Knochen-abbauende Osteoklasten zu produzieren. Die physiologische Wirkung des Osteoprotegerins ist entgegengesetzt.

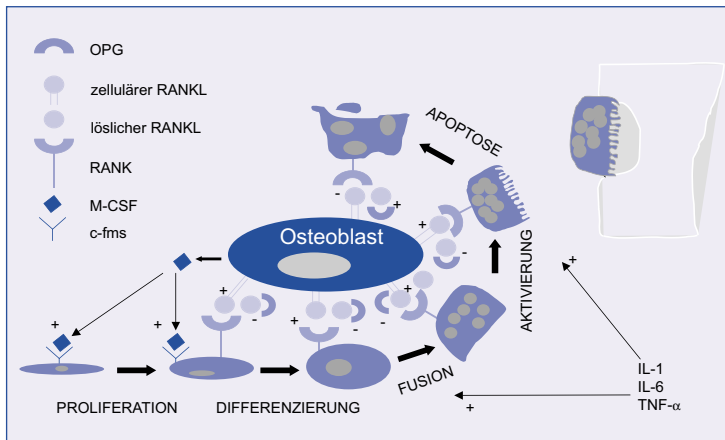


Abbildung 1: Regulation von Osteoklasten durch RANKL, RANK und OPG

Auf der Basis dieser Grundlagen hat sich in den folgenden Jahren gezeigt, dass sich fast alle Knochenkrankungen auf eine Störung dieses Systems zurückführen lassen. Beispiele sind

- verschiedene Osteoporoseformen, etwa die postmenopausale, die Glucokortikoid-induzierte, oder die Osteoporose nach Transplantationen,
- Morbus Paget, eine seltene Krankheit mit gesteigerter Knochenresorption,
- verschiedene gutartige Tumore, aber auch Knochenmetastasen, unter anderem das Plasmozytom,
- die rheumatoide Arthritis,
- die Peridontitis - eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparates.

- **Osteoporose (postmenopausale, Steroid-induzierte, Transplantations-O., Immobilisierungs-O.)**
- **Morbus Paget**
- **Riesenzelltumor**
- **Knochenmetastasen (Mamma- und Prostatakarzinom)**
- **Multiplres Myelom**
- **familiäre expansive Osteolyse**
- **Rheumatoide Arthritis**
- **Peridontitis**

Abbildung 2: Metabolische Knochenkrankungen mit Beteiligung des RANKL-OPG-Systems

## Entzündungsmediatoren regulieren Osteoprotegerin

Der falsche Schließzylinder, das Osteoprotegerin, wird von fast allen Faktoren moduliert, die man bisher als Regulatoren des Knochenstoffwechsels diskutiert hat, das heißt, es wird entweder herauf- oder herabreguliert. Zu diesen Faktoren gehören zum Beispiel das diskutierte Vitamin D sowie Parathormon und Östradiol – also die gängigen

das Calcium regulierenden Hormone. Interessant ist, dass auch viele Entzündungsmediatoren, wie verschiedene Interleukine, diese beiden Komponenten regulieren können, ebenso wie Glukokortikoide, also Medikamente, die für die häufigsten sekundären Osteoporosen verantwortlich sind.

Das Institut Danone für Ernährung hat ein Projekt gefördert, inwieweit Genistein, ein häufiges Phytoöstrogen, auf menschlichen Osteoblasten die Osteoprotegerin-Gen-Expression und Protein-Sekretion reguliert. Das Ergebnis: Genistein steigert das Osteoprotegerin deutlich. Das ist die zellbiologische Grundlage für den Einsatz von Phytoöstrogenen.

Wir haben aus der Vielzahl der eigenen und anderen Untersuchungen ein Konvergenz-Konzept vorgeschlagen, in dem verschiedene Zytokine, Hormone und Medikamente auf der Ebene von RANK-Ligand konvergieren. Je nachdem, welches dieser beiden Komponenten überwiegt, nimmt die Menge von aktiven Osteoklasten ab oder zu. Es handelt sich also um einen dynamischen Gleichgewichtszustand dieser beiden Faktoren.

## Immunzellen können Osteoklasten stimulieren

Bisher ging es um die Wechselwirkung zwischen Osteoklasten und Osteoblasten. Es hat sich aber dann gezeigt, dass auch T-Zellen – also Immunzellen – im Stande sind, den RANK-Liganden zu produzieren. Ferner hat sich gezeigt, dass dendritische Zellen – das sind die potentesten körpereigenen antigenpräsentierten Zellen – auch den Rezeptor RANK exprimieren. Es ist offensichtlich, dass zwischen

T-Zellen und dendritischen Zellen Interaktionen über dieses System ablaufen. Außerdem kann man sich vorstellen, und es ist experimentell belegt worden, dass aktivierte T-Zellen, wie sie bei verschiedenen Infektionen oder chronisch entzündlichen Prozessen vorkommen, direkt die Knochenresorption durch Osteoklasten stimulieren können.

Die immunologischen Effekte sind folgendermaßen erklärbar: Der RANK-Ligand führt zu einer Clusterbildung der dendritischen Zellen. Die Lebensspanne dieser dendritischen Zellen wird verlängert; es gibt verschiedene Zytokine oder Oberflächenmoleküle, die dadurch gesteigert werden. Der Antagonist hat entsprechend gegensinnige Effekte.

Den ersten experimentellen Nachweis, dass die beiden Zytokine auch für das Immunsystem eine wichtige Rolle spielen, ergaben sich aus der Herstellung und Untersuchung so genannter Knock-out-Mäuse, denen bestimmte definierte Gene fehlen. Mäuse, denen der RANK-Ligand fehlt, haben keine Lymphknoten. Das bedeutet, dass diese beiden Zytokine in vivo entscheidende Effekte bei der Differenzierung und der Organogenese des Lymphsystems haben.

### **Rheumatoide Arthritis: Prototyp für eine Interaktion zwischen Immunsystem und Knochenstoffwechsel**

Zwei Krankheiten stehen modellhaft für die Verbindung zwischen Knochenstoffwechsel und Immunsystem: Die rheumatoide Arthritis und die Peridontitis. Bei der rheumatoiden Arthritis kommt es zu einer Erosion der Gelenkkomponenten. Osteoporose entwickelt sich dabei sowohl am Ort der Entzündung als auch systemisch. Dies sind Folgen einer gesteigerten Knochenresorption, die über die Aktivität der Osteoklasten zustande kommt. Experimente haben gezeigt, dass die aktivierten T-Zellen und die gelenkauskleidenden Synoviozyten eine hohe Menge an RANK-Ligand bilden und dass der RANK-Ligand direkt in der Lage ist, Osteoklasten zu stimulieren.

Der inaktivierende Schließzylinder, das Osteoprotegerin, ist für die hohen Spiegel an RANK-Ligand inadäquat niedrig, sodass der Quotient aus RANK-Ligand zu Osteoprotegerin dramatisch erhöht ist. Behandelt man diese Mäuse mit Osteoprotegerin,

bleiben die Knochenschäden komplett aus – das deutet auf das therapeutische Potenzial von Osteoprotegerin hin. Nicht beeinflusst werden die entzündlichen Infiltrate.

Dies ist der Beweis, dass eine Intervention mit Osteoprotegerin im Stande ist, Knochenresorption und damit Knochenverlust zu verhindern: Die Entzündung wird nicht beeinflusst, aber die negativen Effekte auf den Knochen bleiben aus.

### **Peridontitis: Die Zähne werden immer länger**

Die Peridontitis ist wahrscheinlich die häufigste lokale Knochenstoffwechselerkrankung, die in zivilisierten Ländern zu 80 bis 90 Prozent vorkommt. Die Erkrankung ist ein chronischer Entzündungsprozess, ausgelöst durch Bakterien in den Plaques. Diese Bakterien, vor allem Actinomyces, führen dazu, dass laufend T-Zellen aktiviert werden. Dadurch werden große Menge von RANK-Ligand produziert, was zur Knochenresorption führt. Der Zahnhalteapparat löst sich langsam auf, der Knochen geht verloren, die Zähne werden immer länger und fallen irgendwann aus. Im Tiermodell wurden Mäuse mit dem Bakterium infiziert. Normalerweise ist der empfindliche Zahnhals geschützt, nach der Infektion liegt der Zahnhals frei. In diesem Gewebe befindet sich eine Entzündung. Wenn man die Tiere infiziert, aber gleichzeitig mit Osteoprotegerin behandelt, bleibt der Verlust des Zahnhalteapparates komplett aus. Auch hier ist ein möglicher Ansatz für eine Intervention mit Osteoprotegerin.

### **Plasmozytom**

Eine weitere immunologische Erkrankung im weitesten Sinne ist das Plasmozytom: Dabei kommt es aufgrund von Knochenresorption zur Osteolyse. Osteolysen und Hypercalciämie sind häufige Komplikationen des Plasmozytoms, aus denen auch die pathologischen Knochenbrüche resultieren. Interessant waren zwei Entdeckungen, nämlich dass Osteolysen sich immer in unmittelbarer Nachbarschaft von Plasmazellnestern ereignen, und die Knochenresorption durch Osteoklasten vermittelt wird. Man hat sich deshalb überlegt, ob Plasmazellen und Osteoklasten direkt miteinander in Wechselwirkung

stehen. Man weiß außerdem, dass Osteoklasten auf hemmende Strategien, wie etwa Bisphosphonate, positiv reagieren. Und es ist mittlerweile bekannt, dass Plasmazellen im Stande sind, gewaltige Mengen RANK-Ligand zu produzieren, und dass sie die benachbarten Knochenzellen anheizen, viel RANK-Ligand zu bilden. All das bewirkt eine Aktivierung und Steigerung der Osteoklasten.

Plasmozytomzellen haben aber noch andere Strategien: Sie bilden zum Beispiel einen Faktor namens Syndecan-1, der den Schutzmechanismus, das Osteoprotegerin, blockt. Man nimmt an, dass sich die Plasmazellen mittels Stimulation von Osteoklasten Raum schaffen, um zu expandieren, und dass durch die von Osteoklasten aus der Knochenmatrix freigesetzten Zytokine das Wachstum von Plasmazellen stimulieren.

### Gefäßverkalkung und Osteoporose kommen oft zusammen vor

Es gibt eine weitere interessante klinische Assoziation, nämlich dass Osteoporose oft mit einer Gefäßverkalkung assoziiert ist. Die Risikogruppen sind postmenopausale Frauen und ältere Männer. Formal gesehen handelt es sich dabei um eine Fehlallokation von Calcium, ein Shift von Knochen in die Gefäßwand. Es gibt Ansätze, dass auch dieses Geschehen vom RANK-Ligand/Osteoprotegerin-Zytokinsystem vermittelt wird. Mäuse zum Beispiel, die Osteoprotegerin besitzen, haben normale Gefäße. Knock-out-Mäuse dagegen, denen Osteoprotegerin fehlt, lagern riesige Kalk-Plaques in die Gefäßwände ein und bilden schon in jungem Alter Aneurysmen, also Aussackungen der Gefäße. An diesen Gefäßkomplikationen sterben die Tiere relativ früh.

Diese Mäuse haben außer der Gefäßverkalkung zusätzlich eine starke Osteoporose, also eben das, was ältere postmenopausale Frauen und ältere Männer auch haben. Man nimmt an, dass Gefäßkrankungen auch eine immunologische Komponente haben. Es ist vorstellbar, dass T-Zellen RANK-Ligand bilden und dendritische Zellen aktivieren – dass dies funktioniert, konnte bereits gezeigt werden. Es gibt Endothelzellen, aber auch glatte Muskelzellen, die Osteoprotegerin bilden können. Man

kann sich also vorstellen, dass das ein immunologischer Prozess ist, der durch Osteoprotegerin moduliert wird.

Das bedeutet: RANK-Ligand setzt durch Stimulation von Osteoklasten Calcium frei und dieses Calcium wird in die Gefäßwand fehlalloziiert, wenn Osteoprotegerin fehlt. Es gibt im Tier-Modell eine Vitamin D-Vergiftung oder auch eine Marcumar-Behandlung, die zur Gefäßverkalkung führt. Behandelt man die Tiere mit Osteoprotegerin, kann man die Gefäßverkalkung blockieren. Wir wissen, dass das Endothel eine wichtige Barrierefunktion hat, damit keine Fette oder andere Substanzen in die Gefäßwand eindringen können. Wir wissen auch, dass diese Endothelzellen Osteoprotegerin bilden und dass das ein Überlebensfaktor für die Zellen ist. Dieses System könnte möglicherweise den Zusammenhang zwischen Gefäßkrankungen und Osteoporose erklären.

### Therapeutische Ansätze mit Osteoprotegerin

Osteoprotegerin hat insgesamt sieben verschiedene Domänen: Die ersten vier sind für die Hemmung der Osteoklasten zuständig. Das natürliche Protein wird mit anderen Trägerproteinen gekoppelt und therapeutisch verwendet. Mittlerweile gibt es eine kleine klinische Studie an 52 postmenopausalen Frauen, die eine einzige Injektion von gentechnisch hergestelltem Osteoprotegerin erhalten haben. Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels wurden bis zu 80 Prozent reduziert. Die Therapie war bisher sehr gut verträglich, allerdings gibt es noch keine Langzeitaussagen zur Knochendichte oder Frakturreduktion.

- kontrollierte, randomisierte Doppelblindstudie an 52 postmenopausalen Frauen
- eine Injektion von rhOPG (Fusionsprotein mit IgG-Fc; 3 mg/kg, s.c.)
- Endpunkte: biochemische Marker:
 

Desoxypyridinolin	-80% (d 05)
Osteokalzin	-20% (d 29)
- gut vertragen, sicher und ohne Nebenwirkungen

Bekker PJ et al., J Bone Miner Res 2001;16:348

Abbildung 3: OPG – Therapeutisches Potential (klinische Studie: Osteoporose)

Zusammenfassend sind RANK-Ligand und Osteoprotegerin die essentiellen Regulatoren von Osteoklasten und Osteoblasten. Sie vermitteln Interaktionen



sowohl des Immunsystems und des Knochenstoffwechsels, aber auch zum Beispiel von Malignomen und des Knochenstoffwechsels. Dass Osteoprotegerin ein sehr potenter antiresorptiver Zytokinantagonist ist, wurde bereits in tierexperimentellen Studien und in einer klinischen Studie belegt.

Zu den immunologischen Effekten: Es gibt eine Vielzahl von RANK-Ligand-Effekten auf die Differenzierung und Funktion verschiedener Immunzellen. Möglicherweise ist es auch verantwortlich dafür, dass die Gefäße verkalken. Osteoprotegerin hemmt bestimmte Immunzellen, dendritische Zellen zum Beispiel, fördert dagegen die Ausreifung der B-Lymphozyten und ist möglicherweise ein Schutzmechanismus gegen die arterielle Verkalkung.

#### Literaturhinweise

- M. A. Anderson et al.: A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 390 (1997) 175-179
- P. J. Bekker et al.: The effect of a single dose of osteoprotegerin in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 16 (2001) 348-360
- W. S. Browner; L. Y. Lui; S. R. Cummings: Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures, and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 631-637
- N. Bucay et al.: Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 12 (1998) 1260-1268
- L. C. Hofbauer et al.: Effects of immunosuppressants on receptor activator of NF- $\kappa$ B-ligand and osteoprotegerin production by human osteoblastic and coronary artery smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 280 (2001) 334-339
- Y. Y. Kong et al.: Activated T-cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 402 (1999) 304-330
- Y. Y. Kong et al.: OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 397 (1999) 315-323
- D. L. Lacey et al.: Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 93 (1998) 165-176
- U. M. Malyankar et al.: Osteoprotegerin is an  $\alpha$ , $\beta$ <sub>3</sub>-induced, NF- $\kappa$ B-dependent survival factor for endothelial cells. *J Biol Chem* 275 (2000) 20959-20962
- H. Min et al.: Osteoprotegerin reverses osteoporosis by inhibiting endosteal osteoclasts and prevents vascular calcification by blocking a process resembling osteoclastogenesis. *J Exp Med* 192 (2000) 463-474
- W. S. Simonet et al.: Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89 (1997) 309-319
- S. L. Teitelbaum: Bone resorption by osteoclasts. *Science* 289 (2000) 1504-1508
- Y. T. A. Teng et al.: Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest* 106 (2000) R59-R67
- K. Yano et al.: Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 14 (1999) 518-527



Dr. Katharina Scholz-Ahrens

Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung,  
Bundesanstalt für Milchforschung, Kiel

## Nahrungsfaktoren und ihre Bedeutung für Aufbau und Erhalt des Knochens

Seit vielen Jahren wird darüber diskutiert, ob eine vermehrte Calciumzufuhr der Prävention der Osteoporoseentstehung dient. Bei Durchsicht des derzeitigen Standes der Literatur wird offenbar, dass inzwischen eine Vielzahl von Studien vorliegt, die diese Fragestellung problematisiert haben. Werden die vorliegenden Studien jedoch auf Humanstudien oder Placebo kontrollierte Studien beschränkt, sieht die Datenlage viel schlechter aus. Zum Beispiel gibt es deutlich mehr Observationsstudien als kontrollierte Studien. Observationsstudien stellen einen Zusammenhang zwischen der habituellen Calciumaufnahme und dem Knochenmineralgehalt oder der Knochendichte her. Einige Studien haben einen positiven Zusammenhang gefunden, andere nicht. Quantitativ halten sich beide Seiten fast die Waage, obgleich der positive Effekt etwas überwiegt.

### Observationsstudien sind wenig aussagekräftig

Observationsstudien haben den Nachteil, dass viele unabhängige Einflussfaktoren greifen, die vielfach nicht kontrolliert werden oder nicht kontrollierbar sind. Selbst dort, wo sie erfasst sind, kann es zu Falschklassifikationen und somit zu erheblichen Fehlerquellen kommen. Ein Beispiel ist eine finnische Osteoporose-Präventionsstudie, in der versucht wurde, bei 12.000 perimenopausalen Frauen die Risikofaktoren für Osteoporose zu erfragen: Es wurde sowohl nach der aktuellen Calciumzufuhr als auch nach Frakturen, die in den letzten zehn Jahren aufgetreten waren, gefragt. Zur Erfassung der Calciumaufnahme wurde nach dem Verzehr von Milchprodukten gefragt. Ein hoher Grad an Missklassifikation erfolgte bei so gravierenden Ereignissen wie Frakturen (zehn Prozent) und dem gynäkologischen Status wie Ovariectomie oder Hysterektomie (25 Prozent). Vor diesem Hintergrund ist es gut vorstellbar, um wie viel schwieriger die Erinnerung daran ist, was und wie viel man gegessen hat – wesentlich

schwieriger, als die Auskunft darüber, welcher gynäkologischen Operation man sich unterziehen musste. Observationsstudien leiden unter diesen nicht oder schlecht kontrollierten Einflussfaktoren. Deshalb ist es nicht erstaunlich, dass keine eindeutigen Ergebnisse erzielt werden. Fazit ist: Nicht nur die Größe einer Studie ist wichtig, sondern auch wie gut sie kontrolliert ist.

### Aus Mineralwasser, Milch und Bengali-Fisch ist Calcium gut bioverfügbar

Oft wird gesagt, dass Osteoporose eine Krankheit der westlichen Industrieländer sei, deren Ursache im hohen Konsum von Milch und Milchprodukten liege. Diese Annahme ließe sich von der Tatsache ableiten, dass in asiatischen Ländern nicht so viel Milch und Milchprodukte konsumiert würden, gleichzeitig aber auch eine geringere Osteoporoseprävalenz vorläge. Eine Querschnittsstudie aus China zeigt aber, dass in den Regionen, in denen viel Milch verzehrt wird, die Knochendichte signifikant höher ist als in den Regionen, in denen keine Milch verzehrt wird. Der Korrelationskoeffizient zwischen der gesamten Aufnahme an Calcium und der Knochenmineraldichte war hoch signifikant. Wurde die Korrelation zwischen Knochenmineraldichte und Milch-Calcium ermittelt, so war der Korrelationskoeffizient noch signifikanter. Dagegen war die Korrelation zum Calcium, das nicht aus der Milch stammte, nur sehr niedrig und auch nur knapp signifikant. Man kann bei den chinesischen Ernährungsgewohnheiten davon ausgehen, dass das „Nicht-Milch-Calcium“ aus pflanzlichen Lebensmitteln stammt. An dieser Stelle ist zu betonen, dass nicht nur der Calciumgehalt eines Lebensmittels wichtig ist, sondern auch dessen Bioverfügbarkeit. Anders ausgedrückt: Entscheidend ist, wie gut das Calcium, das wir essen, auch wirklich vom Körper aufgenommen und am Ort des Bedarfs, dem Knochen, eingelagert wird.

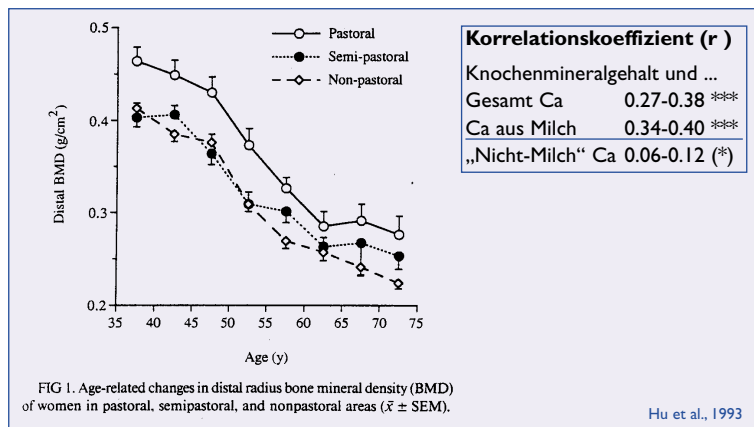


Abbildung 1: Calcium der Nahrung und Knochenmineraldichte bei Frauen in China

Die Bioverfügbarkeit ist aus unterschiedlichen Produkten unterschiedlich gut. Aus leicht löslichen Calciumsalzen und aus Milch und Milchprodukten ist sie in der Regel deutlich besser als aus pflanzlichen Produkten. Auch aus Mineralwasser ist Calcium gut verfügbar. Dies kann noch gesteigert werden, wenn man es zu einer Mahlzeit trinkt. Durch die Anregung der Verdauungssäfte bei einer Mahlzeit kann die Bioverfügbarkeit offensichtlich gesteigert werden. Interessante Daten zeigen, dass Calcium auch aus Bengali-Fisch verwertet wird. Hierbei handelt es sich um kleine Fische, wie sie in vielen Entwicklungsländern traditionell mit den an Calcium reichen Gräten verzehrt werden. Ein nennenswerter Eintrag von Calcium ist allerdings nur zu erwarten, wenn die Gräten tatsächlich mitgegessen werden. Es ist also Vorsicht angebracht bei Studien, die in anderen Kulturkreisen durchgeführt werden, wenn dabei zur Ermittlung der Calciumaufnahme nur nach dem Verzehr von Milch und Milchprodukten gefragt wird. Dies kann zu falschen Informationen und somit Schlussfolgerungen führen, wenn es um die Frage geht, ob diese Menschen wirklich so wenig Calcium zu sich nehmen, oder ob einige wesentliche Calciumlieferanten nicht berücksichtigt wurden. Es muss also genau hinterfragt werden, wie sorgfältig die Studie kontrolliert wurde, woher die Verzehrdaten stammen, wie hoch die Bioverfügbarkeit ist und ob auch wirklich alle Nahrungsmittel erfasst sind.

Bei der in Tabelle 1 angeführten Daten handelt es sich um eine Zusammenstellung aus verschiedenen

Publikationen. Daher sind diese Werte untereinander nicht vergleichbar, da die Methode zur Ermittlung der fraktionellen Resorption einen starken Einfluss auf den resultierenden Wert hat. Dies wird auch an der Untersuchung von Heaney et al (6. Tabelle 1) deutlich. Die Autoren zeigen, dass die verabreichte Menge Calcium beim Testeinsatz wesentlich zur Streuung der verschiedenen

Resorptionsraten beiträgt. Das Beispiel Milch in Tabelle 1 macht deutlich, dass dieser Wert zwischen 22 % und 43 % schwanken kann, obgleich in allen Fällen die Radioisotopenmethode angewandt wurde. Die relativ hohen Resorptionsraten für Kohl und CCM®-Fruchtsaft sind bislang nicht von anderen Arbeitsgruppen bestätigt worden, wobei die von den Autoren verwendeten Korrekturfaktoren zu überprüfen wären (4. Tabelle 1).

Tabelle 1: Calciumgehalte und verfügbares Calcium in ausgesuchten Nahrungsmitteln

	1 Portion (g)	Ca-Gehalt der Portion (mg)	Fraktionelle Resorption (%)	Resorbiertes Ca (mg)
<b>Milchprodukte<sup>a</sup></b>	<b>240</b>	<b>300</b>	<b>32<sup>1</sup></b>	<b>96</b>
<b>Fruchtsaft mit CCM<sup>2a</sup></b>	<b>240</b>	<b>300</b>	<b>52<sup>1</sup></b>	<b>156</b>
<b>Kohl<sup>b</sup></b>	<b>85</b>	<b>61</b>	<b>49<sup>1</sup></b>	<b>30</b>
<b>Bohnen (rot)<sup>c</sup></b>	<b>172</b>	<b>41</b>	<b>24<sup>1</sup></b>	<b>10</b>
<b>Spinat<sup>c</sup></b>	<b>85</b>	<b>115</b>	<b>5<sup>1</sup></b>	<b>6</b>
<b>Süßkartoffeln<sup>a</sup></b>	<b>164</b>	<b>44</b>	<b>22<sup>1</sup></b>	<b>10</b>
<b>Milch<sup>b</sup></b>			<b>43</b>	
<b>Mineralwasser<sup>b</sup></b>			<b>47</b>	
<b>Milch<sup>c</sup></b>			<b>22</b>	
<b>Bengali Fisch<sup>c</sup></b>			<b>24</b>	
<b>Frischkäse<sup>1d</sup></b>			<b>42</b>	
<b>Frischkäse<sup>2d</sup></b>			<b>38</b>	
<b>Mineralwasser<sup>d</sup></b>			<b>37</b>	
<b>Mineralwasser + Spaghetti<sup>d</sup></b>			<b>46</b>	
<b>Ca-Carbonate<sup>3e</sup></b>			<b>34</b>	
<b>Ca-Citrate<sup>3e</sup></b>			<b>38</b>	
<b>Ca-Carbonate<sup>4e</sup></b>			<b>30</b>	
<b>Ca-Citrate<sup>4e</sup></b>			<b>27</b>	

<sup>a</sup> nach Weaver et al., 1999; <sup>b</sup> nach Heaney & Dowell 1994; <sup>c</sup> nach Hansen et al., 1998; <sup>d</sup> nach v. Dokkum et al., 1996. <sup>e</sup> nach Heaney et al., 1999.

<sup>1</sup> Korrigiert für Ca Menge und resorptiven Index; <sup>2</sup> Calcium-Citrat-Malat;

<sup>3</sup> bei einer Menge von 300 mg Ca; <sup>4</sup> bei einer Menge von 1000 mg Ca.

Im täglichen Leben spielt auch die benötigte Portionsgröße eine Rolle, die verzehrt werden muss, um z.B. 100 mg verfügbares Calcium aufzunehmen.

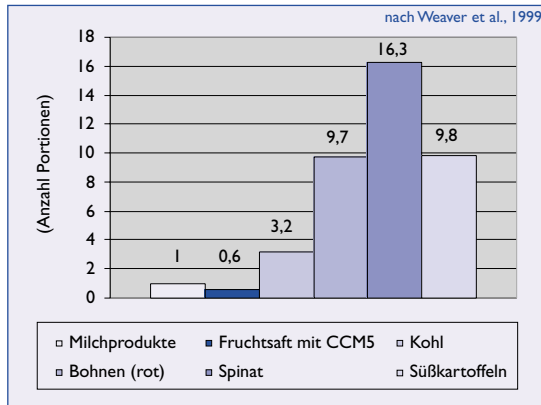


Abbildung 2: Benötigte Anzahl von Portionen verschiedener Nahrungsmittel zur Versorgung mit einer definierten Menge verfügbaren Calciums verglichen mit Milchprodukten (=1)

### Gut verfügbares Calcium senkt die Parathormonkonzentration

Verschiedene Nahrungsmittel haben eine unterschiedliche physiologische Wirkung. Ein Beispiel ist die Reaktion des Parathormons. Seine Konzentration steigt bei einem Calciummangel an und bewirkt damit das Herauslösen und Bereitstellen von Calcium aus den Knochen, um die Calciumhomöostase im Blut aufrechtzuerhalten. Je besser die Calciumversorgung des Körpers ist, desto geringer sollte die Reaktion des Parathormons nach Calciumzufuhr sein. Andererseits spricht das Parathormon deutlicher an, wenn das Calcium in besser verfügbarer Form vorliegt. Dies zeigte sich auch in einer Studie, in der die Zufuhr mineralischen Calciums wie auch der Verzehr von Käse, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, zu einer signifikanten Suppression des Parathormon-Maximums führte. Im Gegensatz hierzu war jedoch die Suppression des Parathormon-Maximums durch Sesam oder Spinat kaum vorhanden. Hieraus kann geschlossen werden, dass Calcium aus Sesam oder Spinat nicht so gut verfügbar ist wie aus Milch und Milchprodukten und leicht wasserlöslichen Calciumsalzen. Gleichzeitig war die Calciumausscheidung mit dem Harn nach Verzehr von mineralischem Calcium, Käse und Milch signifikant höher, nicht aber nach Verzehr von Sesam oder Spinat. In diesem Fall ist eine höhere

Harnausscheidung von Calcium ein Indikator für eine vom Körper resorbierte höhere Menge des Mineralstoffes. Wird in Studien nur die Calciumausscheidung mit dem Harn gemessen, ohne die Resorption oder die PTH-Spiegel zu erfassen, so können solche Daten dahingehend fehlinterpretiert werden, dass ein vermehrter Knochenabbau stattfindet. Eine andere Studie bestätigt dies: Wurde im Vergleich zur Kontrollgruppe mit Milch supplementiert, so führte dies zur Suppression des Parathormonspiegels und parallel dazu zur Senkung der Ausscheidung von N-Telopeptiden mit dem Harn. Letztere sind Marker des Knochenstoffwechsels und ein indirekter Indikator für die Aktivität der Osteoklasten. Die Senkung der N-Telopeptid-Ausscheidung ist positiv zu interpretieren, da es auf einen Knochen erhaltenden Effekt hinweist. In derselben Studie stieg unter Milchverzehr die Konzentration eines Wachstumsfaktor, des IGF-1, im Blut signifikant an. Gleichzeitig wurde die Ausschüttung von IGF-BP4, einem Hemmer des IGF-1, supprimiert.

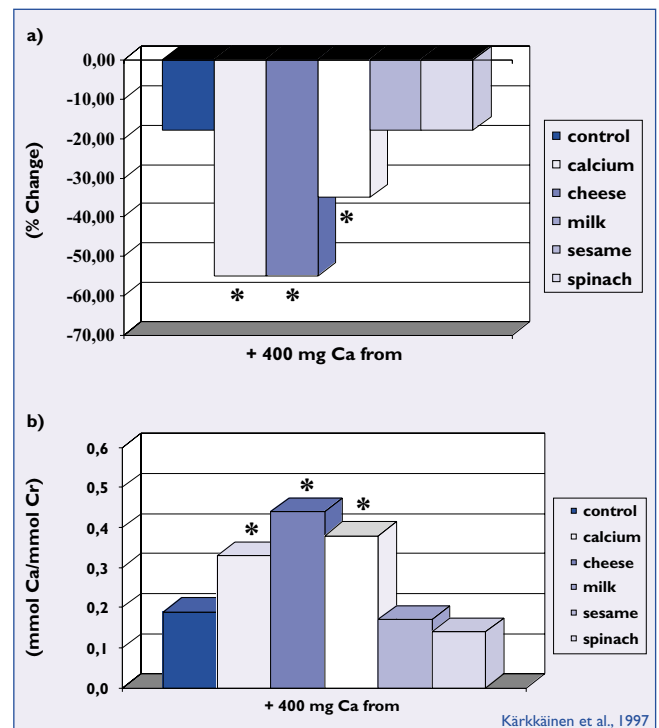


Abbildung 3: Intervention mit verschiedenen Ca-reichen Nahrungsmitteln bei jungen Frauen und der Effekt auf die Veränderung der PTH-Konzentration (a) sowie die Ca-Ausscheidung mit dem Harn

### Milch: Mehrere Inhaltsstoffe stärken die Knochen

Im Gegensatz zur Einnahme von Calcium in Tablettenform führt Milchverzehr zu einer Aufnahme vieler Nährstoffe. In einer Studie mit Frauen in den USA wurde empfohlen, täglich drei Tassen entrahmte oder teilentrahmte Milch zu trinken. Hierdurch konnte eine merkliche Steigerung der Aufnahme verschiedener Nährstoffe erreicht werden, die neben dem Calcium ebenfalls für eine gesunde Knochenentwicklung wichtig sind, wie Phosphor, Magnesium, Zink und Vitamin D (in den USA ist die Anreicherung der Milch mit Vitamin D üblich, anders als in Deutschland).

Beim Verzehr (teil)entrahmter Milch geht die Nährstoffanreicherung nicht mit der von einigen gefürchteten Energiezufuhr einher. Darüber hinaus können aus Milch während der Verdauung verschiedene Peptidfraktionen freigesetzt werden, von denen einige auch im Hinblick auf deren Wirkung auf den Calcium- und Knochenstoffwechsel untersucht wurden. Hier sind erste interessante Untersuchungsergebnisse zu nennen, bei denen durch Verzehr von nur 40 mg pro Tag eines „Milk Basic Protein“ die Ausscheidung von quervernetzten N-Telopeptiden des Kollagens mit dem Harn, einem Indikator der Knochen fressenden Zellen, signifikant gehemmt werden konnte.

Nach sechs Monaten zeigten sich diese Effekte nicht nur bei den Knochenmarkern, sondern auch bei der Knochenmineraldichte. Die Gruppe, der das „Milk Basic Protein“ verabreicht wurde, hatte eine signifikant höhere Knochendichte. Milch ist also ein komplexes Nahrungsmittel, das nicht nur Calcium liefert. Auch andere Inhaltsstoffe der Milch können einen positiven Einfluss auf die Mineralstoff- oder Knochenbilanz ausüben.

### Viel Calcium bremst den Knochenabbau

Eine kontrollierte Interventionsstudie mit postmenopausalen Frauen bestätigt die positive Wirkung von Calcium auf den Knochen: Im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe wurden Frauen der Versuchsgruppe angehalten, ein Jahr lang eine mit 700 mg Calcium und 500 mg Phosphor angereicherte Milch in ihre Kost einzubauen. Trotz der etwa 1.000 mg

Calcium pro Tag, die von den Frauen bereits mit ihren normalen Ernährungsgewohnheiten verzehrt wurden, führte der Einbau der calciumangereicherten Milch in den Kostplan, verglichen mit der Kontrollgruppe, zu einem geringeren Knochenmasseverlust im Lendenwirbelbereich. Nach einem Jahr wurden die Behandlungen getauscht und die Studie ein weiteres Jahr fortgesetzt. Bei der nun mit calciumangereicherter Milch versorgten Gruppe nahm die Knochenmasse jetzt weniger stark ab als im ersten Jahr, wohingegen bei der Gruppe, die jetzt keine calciumangereicherte Milch mehr bekam, ein zusätzlicher Knochenmasseverlust einsetzte. Die Ergebnisse sind umso erstaunlicher, als man davon ausgeht, dass bei Personen, deren habituelle Calciumaufnahme bereits hoch ist, keine großen positiven Effekte einer zusätzlichen Calciumgabe zu erwarten sind.

Eine andere ebenfalls mit postmenopausalen Frauen durchgeführte Studie untersuchte die Wirkung verschiedener Calciumsupplemente im Vergleich zu einer Placebogruppe auf die Knochenmineralisation. Am Knöchel führte die alleinige Verabreichung von Calcium-Lactat-Gluconat und von Milchpulver zu einem signifikant besserem Knochendichteerhalt. Am Oberschenkelhals führte der Verzehr von Calcium-Lactat-Gluconat zu ähnlichen Effekten wie Calcium aus Milchpulver. Bei gleichzeitiger Verordnung von Calcium zusammen mit sportlicher Aktivität kam es zu einer signifikanten Verbesserung des Knochenstatus verglichen mit dem alleinigen Calciumverzehr. Das bedeutet: Nicht nur die Calciumzufuhr ist für die Knochengesundheit wichtig, sondern auch die körperliche Aktivität, die in hohem Maße zu einer Steigerung der Nutzung des Calciums beiträgt.

### Von Calciumanreicherungen profitieren vor allem Kinder mit Calciumdefiziten

Oft stellt sich die Frage, ob das Problem Osteoporose schon Kindern in die Wiege gelegt oder zumindest in die Schultüte gesteckt wird. In einer kontrollierten Studie über 18 Monate trank eine Gruppe von Kindern so viel Milch, dass ihre habituelle Calciumzufuhr von 740 mg auf 1.125 mg pro Tag stieg. Im Vergleich zur Kontrollgruppe führte

dieses Plus an Milch zu einer signifikanten Erhöhung von Gesamtkörpermineraldichte und -gehalt. In einer anderen Studie sind Nahrungsmittel mit Calcium aus Milch ergänzt worden. Die Kinder wurden zusätzlich in Gruppen eingeteilt, die habituell mehr oder weniger Calcium aufnahmen. Das Ergebnis: Die Calciumsupplementation hat bei Kindern, die gewohnheitsmäßig wenig Calcium aufnehmen, sehr deutliche Effekte, anders als bei Kindern, die bereits viel Calcium verzehren. Das heißt: Von einer Calciumsupplementation profitieren in erster Linie Kinder, die nicht genug Calcium aufnehmen. Nach dreieinhalb Jahren wurde bei diesem Kollektiv eine Nachfolgeuntersuchung durchgeführt, mit interessanten Ergebnissen. Selbst wenn die Supplementation nicht mehr fortgesetzt wurde, hatten die Kinder der Calcium-supplementierten Gruppe an sechs Messorten eine höhere Knochendichte als die Kinder der nicht supplementierten Gruppe.

#### **Langzeitstudien an Ratten zeigen: Calciumsupplemente erhöhen die Knochendichte**

Es stellt sich nun die Frage: Führt eine höhere maximale Knochenmasse, sogenannte Peak bone mass, wirklich zu gesünderen, das heißt weniger brüchigen Knochen im Alter? Hierzu gibt es leider keine Daten aus dem Humanbereich. Das ist verständlich, denn dafür müssten Kinder, die etwa vor fünf oder zehn Jahre rekrutiert wurden, in den nächsten 20 oder 30 Jahren beobachtet werden. Weil es sehr schwierig ist, solche Daten zu gewinnen, greift man auf Tiermodelle zurück. Im Institut für Physiologie und Biochemie der Ernährung der Bundesanstalt für Milchforschung sind zu dieser Frage Studien mit Ratten durchgeführt worden. Es wurde wiederholt über einen langen Zeitraum die Calciumretention ermittelt. Der Zeitabschnitt entsprach beim Menschen etwa einem Lebensabschnitt von 20 Jahren, begonnen im Jugendalter. Die Ratten wurden in vier Gruppen mit verschiedenen Calciumgehalten in der Diät eingeteilt:

- a) sehr gering,
- b) gering,
- c) empfohlene Menge und
- d) doppelte Menge des empfohlenen Bedarfs.

Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden Bilanzen

durchgeführt. Hierbei wird eine Woche lang individuell die Futteraufnahme einerseits, sowie die Ausscheidung an Calcium mit den Fäzes und dem Urin andererseits, erfasst. Aus dieser Differenz errechnet sich die Calciumretention. Das Ergebnis zeigte, dass es deutliche Abstufungen gibt. Die sehr geringe (a) und geringe (b) Zufuhr haben sich über den gesamten Zeitraum als mangelhaft erwiesen. Wurde die doppelte Menge der empfohlenen Zufuhr verabreicht, so war die Retention besonders in der ersten Hälfte des Beobachtungszeitraums, d.h. in der Phase des schnellen Wachstums, deutlich und signifikant höher als in allen anderen Gruppen. Im späteren Beobachtungszeitraum reduzierte sich der Vorteil dieser sehr hohen Calciumgabe, bis schließlich kein Unterschied in der Retention mehr bestand – eine Auswirkung sowohl der Langzeitanpassung als auch des Alterseffektes.

Es stellt sich die Frage, ob man den Vorsprung an Knochendichte aus einer Lebensphase, in der viel Calcium retiniert wurde, ins Alter retten kann. Anhand der Ergebnisse, die an der Ratte beobachtet wurden, schienen die geringe (b) und die empfohlene Menge Calcium (c) aufgrund der Retentionswerte über einen langen Zeitraum ausreichend zu sein. Jedoch zeigten die Bruchstabilitätsmessungen, wenn sie über einen langen Zeitraum verfolgt werden, dass erst der höchste Calciumgehalt der Diät zu den stabilsten Knochen führte. Hieraus folgt: Erst wenn die Studiendauer lange genug ausgedehnt wird, ist es erlaubt, entsprechende Schlussfolgerungen zu ziehen. Dieser Maßstab sollte auch für Humanstudien gelten. Kurzzeitstudien, wie einmalige Bilanzstudien oder Studien mit Einzelmahlzeiten (Single-Meal-Studien), können sehr gut sein, um die Bioverfügbarkeit von Calcium aus bestimmten Lebensmitteln zu charakterisieren. Sie sagen aber nichts über die Langzeitwirkung und über die Konsequenzen für den Knochen aus. Ich würde sogar sagen, dass gut kontrollierte Tierstudien besser sind als schlecht kontrollierte Humanstudien, da sie zu falschen Grundlagen und Annahmen führen, die in der Folge mehr schaden als nutzen können. Fazit der gut kontrollierten Studie ist: Die Erhöhung der Calciumzufuhr hat im Tiermodell zu einer Erhöhung der Knochendichte, des Knochenmineralgehaltes und zu einer Verbesserung der Bruchstabilität



geführt. Daraus können wir schlussfolgern, dass dem Körper bei Bedarf mehr Calcium zugeführt werden muss und dieses Mehr auch effektiv genutzt wird.

### Wie lässt sich die Bioverfügbarkeit von Calcium aus Lebensmitteln steigern?

Calcium ist selbst in unserer Überflussgesellschaft ein Nährstoff, der zu wenig verzehrt wird – vor allem bei Risikogruppen, etwa älteren Frauen, Kindern und Jugendlichen, Schwangeren und Stillenden. Welche Möglichkeit haben wir, dem Körper mehr Calcium zuzuführen? Wir können den Verzehr calciumreicher Lebensmittel steigern, die Calciumanreicherung von Lebensmitteln betreiben oder die Bioverfügbarkeit von Calcium in Lebensmitteln steigern. Bei den letzten beiden Möglichkeiten haben wir es mit funktionellen Nahrungsmitteln zu tun.

Eine Untersuchung mit Göttinger Miniaturschweinen wurde durchgeführt, in denen diese wahlweise Milch oder Orangensaft saufen durften, wobei der Orangensaft mit dem speziellen Calcium-Citrat-Malat-Komplex (CCM®) angereichert wurde. Die Calciumretention wurde nach sechs Wochen und nach zwölf Wochen gemessen. In beiden Gruppen wurde pro Tag ein Gramm Calcium zusätzlich verzehrt. Dies führte sowohl nach Verzehr von Milch oder von mit calciumangereichertem Orangensaft zu einer Erhöhung der Retention, die bei Milchverzehr sogar geringfügig größer war. Diese Ergebnisse lassen US-Amerikanische Aussagen in Zweifel ziehen, wonach CCM-Calcium besser verfügbar sein sollte als Calcium aus Milch (vergleiche Tabelle 1; Weaver et al., 1999).

### Präbiotikagaben steigern die Trabekelfläche

Interessant ist eine weitere Studie, die an der Bundesanstalt für Milchforschung zur Untersuchung des Einflusses von Präbiotika auf den Knochenstoffwechsel sowie der Interaktion von Oligofructose mit dem Calciumgehalt der Diät durchgeführt wurde. Oligofructose wurde in verschiedenen Dosierungen und bei mittlerem und hohem Calciumgehalt an ovariectomierte Ratten verabreicht, d.h. an Tiere,

bei denen die Postmenopause der Frau simuliert wurde. Unter diesen Umständen verliert die Kontrollgruppe Knochenmasse und Struktur, was bei der Analyse der Trabekelfläche und Form quantifiziert werden kann. Wurde den Ratten bei empfohlener Calciummenge Oligofructose zugelegt, so konnte der Knochenmasseverlust weitestgehend ausgeglichen werden. Wurde die Calciumzufuhr verdoppelt, so kam es ebenfalls zu einem Erhalt der Knochenmasse, jedoch bei veränderter Struktur. Die gleichzeitige Zulage von Calcium und Oligofructose hatte die höchste Knochenmineralisierung bei höchster Knochenstruktur zur Folge.

In einer weiteren Studie mit ovariectomierten Ratten wurde der Effekt von Präbiotika, Probiotika und Symbiotika, mögliche Zutaten für funktionelle Lebensmittel, auf den Knochenstoffwechsel untersucht. Die durch Ovariectomie erzeugte Knochen-dichteabnahme konnte durch Probiotika nicht verhindert werden, anders als durch Präbiotika, wobei der Effekt jedoch nicht signifikant war. Dies war erst der Fall, wenn Probiotika und Präbiotika zusammen, also Symbiotika, verabreicht wurden.

### Fazit

Calcium ist ein positiver Nährstoff im Rahmen der Prävention der Osteoporoseentstehung durch Ernährung. Wichtig ist jedoch nicht nur der Calciumgehalt im Lebensmittel, sondern auch die Bioverfügbarkeit. Calcium aus pflanzlicher Kost ist in der Regel aufgrund der enthaltenen Resorptionsinhibitoren weniger gut verfügbar. Normalerweise lässt sich der Bedarf durch eine ausgewogene Ernährung decken, insbesondere, wenn durch ausreichende körperliche Aktivität die Ausnutzung des Calciums gesteigert wird. Wo das nicht der Fall ist, können gegebenenfalls auch funktionelle Lebensmittel mit hinzugezogen werden. Bei Risikopatienten sollte zusätzlich an eine Calciumsupplementierung in Tablettenform gedacht werden.

## Literaturhinweise

- J. P. Bonjour; T. Chevalley; P. Ammann; D. Slosman; R. Rizzoli: Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. *Lancet* 358 (2001) 1208-1212
- J. P. Bonjour; A. L. Carrie; S. Ferrari; H. Clavien; D. Slosman; G. Theintz; R. Rizzoli: Calcium-enriched foods and bone mass growth in prepubertal girls: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Invest* 99 (1997) 1287-1294
- J. Cadogan; R. Eastell; N. Jones; M. E. Barker: Milk intake and bone mineral acquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 315 (1997) 1255-1260; Comment in: *BMJ* 316 (1998):1747; discussion 1747-1748
- D. B. Cleghorn; P. D. O'Loughlin; B. J. Schroeder; B. E. Nordin: An open, crossover trial of calcium-fortified milk in prevention of early postmenopausal bone loss. *Med J Aust* 175 (2001) 242-245
- M. De Vrese; K. E. Scholz-Ahrens; C. A. Barth: Bioavailability of Calcium. In: Monograph on calcium and health. Bulletin of the Intern. Dairy Feder, Brussels (1991) 33-42
- M. Hansen; S. H. Thilsted; B. Sandstrom; K. Kongsbak; T. Larsen; M. Jensen; S. S. Sorensen: Calcium absorption from small soft-boned fish. *J Trace Elem Med Biol* 12 (1998) 148-154
- R. P. Heaney: Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 19 (2000) 83S-99S
- T. Hirota; M. Nara; M. Ohguri; E. Manago; K. Hirota: Effect of diet and lifestyle on bone mass in Asian young women. *Am J Clin Nutr* 55 (1992) 1168-1173
- J. F. Hu; X. H. Zhao; J. B. XH; J. B. Jia; B. Parpia; T. C. Campbell: Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China. *Am J Clin Nutr* 58 (1993) 219-227
- N. Kopra; K. E. Scholz-Ahrens; C. A. Barth: Effect of casein phosphopeptides on utilization of calcium in vitamin-D-replete and vitamin-D-deficient rats. *Milchwissenschaft* 47 (1992) 488-493.
- R. Prince; A. Devine; I. Dick; A. Criddle; D. Kerr; N. Kent; R. Price; A. Randell: The effects of calcium supplementation (milk powder or tablets) and exercise on bone density in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 10 (1995) 1068-1075
- R. R. Recker; S. Hinders; K. M. Davies; R. P. Heaney; M. R. Stegman; J. M. Lappe; D. B. Kimmel: Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 11 (1996) 1961-1966
- R. Reid; R. W. Ames; M. C. Evans; G. D. Gamble; S. J. Sharpe: Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 98 (1995) 329-330
- K. E. Scholz-Ahrens; N. Kopra; C. A. Barth: Effect of casein phosphopeptides on utilization of calcium in minipigs and vitamin-D-deficient rats. *Z. Ernährungswiss.* 29 (1990) 295-298
- K. E. Scholz-Ahrens; J. Ackermann; M. De Vrese; C. A. Barth: Effect of casein on the antagonistic action of dietary phytate on calcium absorption in rats. In: Bioavailability '93 - Nutritional, Chemical and Food Processing Implications of Nutrient Availability, Proceedings Part 2, (ed. by U. Schlemmer), Bundesforschungsanstalt für Ernährung (1993) 215-219
- K. E. Scholz-Ahrens; P. Böhme; K. Drescher: Die Höhe der Calciumzufuhr in der Aufzucht als auch die aktuelle Zufuhr beeinflussen die Calciumbilanz bei der ovariectomierten Ratte. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft f. Ernährung, Potsdam. *Z Ernährungswiss.* 35 (1996) 92
- K. E. Scholz-Ahrens; A. Hein; K. Bößmann: Histomorphometrische Parameter der Tibia nach unterschiedlicher Calciumzufuhr vor oder nach Ovariectomie bei der Ratte. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft f. Ernährung, Potsdam. *Z Ernährungswiss.* 35 (1996) 91
- K. E. Scholz-Ahrens; P. Böhme; J. Schrezenmeir: Vitamin K-Mangel senkt die Calciumretention bei der ovariectomierten Ratte. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft f. Ernährung, Potsdam. *Z Ernährungswiss.* 35 (1996) 88
- K. E. Scholz-Ahrens; J. Hess; C. A. Barth: Knochenmineralisation und Bruchstabilität in Abhängigkeit von Calciumzufuhr, Alter und Skelettbereich bei der Ratte. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft f. Ernährung, Potsdam. *Z Ernährungswiss.* 35 (1996) 91-92
- K. E. Scholz-Ahrens; R. Goralczyk; W. A. Rambeck; M. Wirner; J. Schrezenmeir: Effekt der Supplementation mit Milch oder Calcium-Citrat-Malat-Komplex (CCM) angereichertem Orangensaft auf den Knochenstoffwechsel ist abhängig von der Basaldiät. *Proc. Soc. Nutr. Physiol.* 6 (1997) 129
- K. E. Scholz-Ahrens: Kalziumangereicherte Lebensmittel als „Functional Foods“. *Ernährungs-Umschau* 45 (1998) 74-79
- K. E. Scholz-Ahrens; J. Schrezenmeir: Effects of bioactive substances in milk on mineral and trace element metabolism with special reference to casein phosphopeptides. *Br. J. Nutr.* 84 (2000) 147-153
- K. E. Scholz-Ahrens; G. Schaafsma; E.G. H. M. van den Heuvel; J. Schrezenmeir: Effects of prebiotics on mineral metabolism. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 459-464
- K. E. Scholz-Ahrens; J. Schrezenmeir: Inulin, oligofructose and mineral metabolism - experimental data and mechanism. *Br J Nutr* 87 Suppl 2 (2002) 179-186
- K. E. Scholz-Ahrens; Y. Açil; J. Schrezenmeir: Effect of oligofructose or dietary calcium on repeated calcium and phosphorus balances, bone mineralization and trabecular structure in ovariectomized rats. *Br J Nutr* 8 (2002) 365-378C. K. Shaw: An epidemiologic study of osteoporosis in Taiwan. *Ann Epidemiol* 3 (1993) 264-271
- M. Tuppurainen; R. Honkanen; H. Kroger; S. Saarikoski; E. Alhava: Osteoporosis risk factors, gynaecological history and fractures in perimenopausal women--the results of the baseline postal enquiry of the Kuopio Osteoporosis Risk Factor and Prevention Study. *Maturitas* 17 (1993) 89-100
- W. Van Dokkum; V. De La Gueronniere; G. Schaafsma; C. Bouley; J. Luten; C. Latge: Bioavailability of calcium of fresh cheeses, enteral food and mineral water. A study with stable calcium isotopes in young adult women. *Br J Nutr* 75 (1996) 893-903
- C. M. Weaver; W. R. Proulx; R. Heaney: Choices for achieving adequate dietary calcium with a vegetarian diet. *Am J Clin Nutr* 70, 3 Suppl (1999) 543S-548S
- C. M. Weaver; R. P. Heaney: Letter to the Editor Dairy consumption and bone health. *Am J Clin Nutr* 73 (2001) 660
- R. L. Weinsier; C. L. Krumdieck: Dairy foods and bone health: examination of the evidence. *Am J Clin Nutr* 72 (2000) 681-689
- J. Yamamura; S. Aoe; Y. Toba; M. Motouri; H. Kawakami; M. Kumegawa; A. Itabashi; Y. Takada: Milk basic protein (MBP) increases radial bone mineral density in healthy adult women. *Biosci Biotechnol Biochem* 66 (2002) 702-704
- S. A. Zamora; D. C. Belli; R. Rizzoli; D. O. Slosman; J. P. Bonjour: Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. *Bone* 29 (2001) 424-427



Dr. Roman Mühlbauer

Departement Klinische Forschung, Universität Bern, Schweiz

## Gemüse, Salate und Küchenkräuter hemmen den Knochenabbau

Knochenbrüche als Folge von Osteoporose verursachen nicht nur Leiden für die Betroffenen, sondern stellen auch eine große finanzielle Belastung des Gesundheitswesens dar. Für Europa werden die jährlichen Kosten für die stationäre Behandlung von Osteoporosefolgen mit gegen 10 Milliarden Euro beziffert. Den Patienten stehen heute wirksame Medikamente zur Behandlung der Osteoporose zur Verfügung. Volkswirtschaftlich und medizinisch würde jedoch eine wirkungsvolle Strategie zur Vorbeugung der Osteoporose mehr Sinn machen.

Osteoporose tritt nicht nur bei Frauen nach der Menopause auf, im Alter sind auch Männer davon betroffen. Daher muss eine Präventivstrategie die gesamte Bevölkerung erreichen. Zur Verwirklichung einer solchen Strategie bieten sich Maßnahmen im Bereich der Ernährung und des Lebensstils an. Leider konnte bisher mit keiner Ernährungsmaßnahme Osteoporose vermieden werden; auch die Wirkung von Calcium durch vermehrten Konsum von Milchprodukten ist bescheiden. Deshalb müssen neuartige Strategien entwickelt werden.

Zur Einleitung zunächst einige Resultate die Phytoöstrogene betreffend – Pflanzeninhaltsstoffe, von denen man annimmt, dass sie den Ausfall von Östrogen bei der Frau nach der Menopause kompensieren könnten. Wenn man über diese Substanzen spricht, sind im wesentlichen vier Gruppen gemeint:

- Die Resorcyllsäure-Lactone, sogenannte “Pilzöstrogene”: Sie sind heute weitgehend unwichtig geworden, weil die Nahrungsmittelüberwachung so gut ist, dass Schimmelpilze auf Nahrungsmitteln nicht mehr häufig vorkommen.
- Coumestane aus Soja und Alfa-Alfasprossen,
- Isoflavone, hauptsächlich Daidzein und Genistein, aus Soja,
- Lignane, also lösliche Ballaststoffe, die im Darm zu Enterolacton und Enterodiol metabolisiert

werden. Diese zwei Substanzen haben Phytoöstrogen-Eigenschaften. Lignane findet man in Getreide und Leguminosen.

Es wurde sowohl im präventiven als auch im kurativen Tiermodell für die postmenopausale Osteoporose untersucht, ob diese Substanzen aktiv sind. Im präventiven Modell arbeitete man mit Ratten, denen man die Eierstöcke entfernt hatte, um den Östrogenmangel herbeizuführen und gab ihnen sofort Futter, das Phytoöstrogene enthält. Im kurativen Modell ovariectomierte man die Ratten ebenfalls, ließ aber zwei Monate vergehen, bis sie Knochenmasse verloren hatten und versuchte dann, sie mit einem Phytoöstrogen-Zusatz zu therapieren.

Für Daidzein und Genistein ist die Datenlage klar: Mehrere Arbeiten zeigen ihre Wirksamkeit im präventiven Modell; dasselbe gilt für Coumestrol. Im kurativen Modell waren Daidzein und Genistein bei der Ratte jedoch nicht fähig, den Knochen wieder aufzubauen. Bei ovariectomierten Affen hatten Daidzein und Genistein keinen Effekt – weder im präventiven noch im kurativen Modell; dies zeigen zwei Arbeiten.

### Phytoöstrogene spielen bei westlicher Ernährung keine Rolle für den Knochen

Wie sieht es beim Menschen aus? Die postmenopausale Osteoporose scheint in Japan sehr selten zu sein, ebenso wie postmenopausale Beschwerden, etwa Hitzewallungen. Dagegen kommt die Altersosteoporose sehr häufig vor, was durch die niedrige Calcium- und sehr hohe Natriumaufnahme, die noch zu weiterem Calciumverlust führt, zum Teil erklärt werden könnte. Eine Möglichkeit, das seltene Vorkommen der postmenopausalen Osteoporose zu erklären, könnte der hohe Konsum von Sojaprodukten sein: Die Menschen in Japan nehmen mit Sojaprodukten 30-60 mg Isoflavone pro Tag auf.

Welche Effekte Phytoöstrogene in der westlichen Population haben, wurde in einer Follow-up Studie über zehn Jahre untersucht. Die Personen wurden einmal im Jahr eingeladen, im Harn wurden die Phytoöstrogene gemessen; zudem wurde die Knochendichte bestimmt. Am Schluss wurden die Patienten in Gruppen mit geringem und hohem Knochenverlust eingeteilt. Das Ergebnis: Es gab keine signifikanten Unterschiede bis auf Enterolacton, also den Metaboliten von Lignan. Dessen Gehalt im Harn als Maß für den Konsum war allerdings in den Gruppen mit dem hohen Knochenverlust höher. Die Autoren konnten diesen Effekt nicht erklären. Klar scheint aber zu sein, dass Enterolacton nicht in ausreichender Menge vorhanden ist, um Menschen mit einer westlichen Ernährungsweise vor Knochenverlust zu schützen.

Es gibt außerdem zwei gute Interventionsstudien zu diesem Thema. In einer Studie erhielten Personen 24 Wochen lang Eiweißsupplemente, also Sojaproteinisolat mit wenig oder viel Phytoöstrogenen. Die Kontrollgruppe erhielt Casein als Protein. Die eine Gruppe mit perimenopausalen Frauen verlor am Anfang der 24 Wochen viel Knochen. Bei 80 mg Phytoöstrogenen pro Tag zeigte sich schließlich eine signifikante Hemmung des Knochenverlustes. Eine andere Gruppe bestand aus Frauen, bei denen die Menopause schon zwölf Jahre zurücklag. Der Knochenverlust war bei ihnen innerhalb der 24 Wochen relativ klein. Sie hatten einen geringen Effekt mit 56 mg Phytoöstrogenen pro Tag, signifikant wurde es aber mit 90 mg Phytoöstrogenen. Hohe Dosen an Phytoöstrogenen scheinen bei westlichen Populationen also etwas zu bewirken.

Zusammenfassend lässt sich sagen: Hohe Dosen Phytoöstrogene wirken präventiv bei der Ratte, kurativ sind sie nicht wirksam; bei Affen konnten keine signifikanten Effekte gefunden werden. Bei Menschen ist es epidemiologisch evident, dass wir von den Mengen an Phytoöstrogenen, wie wir sie üblicherweise einnehmen, keinen Benefit zu erwarten haben. In Japan könnte die Seltenheit der postmenopausalen Osteoporose durch den hohen Konsum an Sojaprodukten erklärt werden. Bei Diätinterventionen konnten große Mengen von Isoflavonen den Knochenverlust in der Lendenwirbel-

säule hemmen, im restlichen Skelett wurde aber kein Effekt gefunden.

### Zwiebel erhöht die Knochenmasse bei der Ratte

Was bedeutet es, 80-90 mg Phytoöstrogene pro Tag mit der normalen Ernährung aufzunehmen? Dazu müsste man zum Beispiel 290 g Tofu oder 86 g Sojamehl pro Tag essen, und das würde eine fundamentale Veränderung unserer Ernährungsweise bedeuten.

Darum haben wir versucht, uns anders zu orientieren: Wegweisend für diesen neuen Forschungsansatz war unsere Beobachtung, dass gewisse Komponenten des gewöhnlichen Futters für Laborratten den Knochenabbau hemmen. Unsere Frage war also: konsumieren auch wir im Westen Nahrungsmittel, die möglicherweise einen Effekt auf den Knochen haben? Ein Gramm Zwiebel pro Tag dem Futter von Ratten beigemischt bewirkte erstaunlicherweise eine massive Zunahme der Knochenmasse.

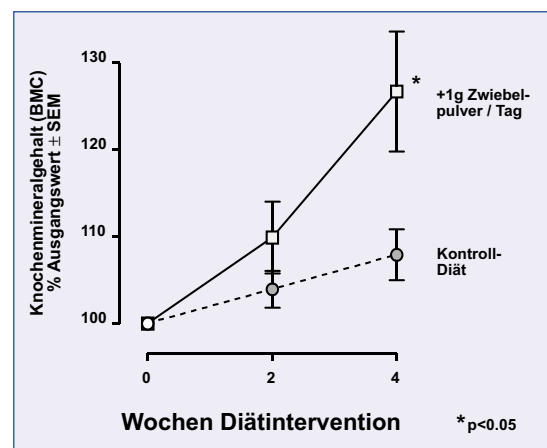


Abbildung 1: Kurativer Effekt von Zwiebel auf die „Knochenmasse“

Theoretisch gibt es zwei Erklärungen dafür: Eine Stimulation der Knochenbildung oder eine Hemmung des Knochenabbaus. Wir haben ein spezielles Modell entwickelt, mit dem die Knochenresorption präzise gemessen und lückenlos verfolgt werden kann. Das Skelett der Ratten wird mit radioaktiv markiertem Tetracyclin markiert. Bei Resorption des Knochens wird es freigesetzt, zirkuliert im Blut und wird dann mit dem Urin ausgeschieden. Die Ratten werden in metabolischen Käfigen gehalten, so dass

der Urin gesammelt und dessen Tetracyclinegehalt und somit der Knochenabbau gemessen werden kann. Das Ergebnis unserer Diätinterventionsstudie: Zwiebel hemmt die Knochenresorption um rund 20 Prozent. Dieser Versuch wurde mit einer calciumreichen Diät durchgeführt, weil wir sichergehen wollten, dass unsere Resultate nicht durch den Calciumgehalt bestimmter Lebensmittel verfälscht werden. Das heißt auch, dass Zwiebel zusätzlich zu einem Calciumsupplement wirken müsste.

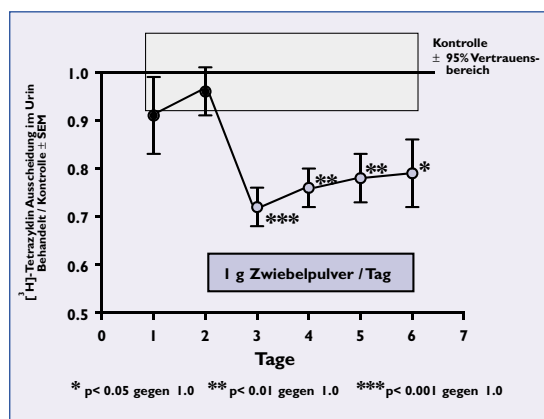


Abbildung 2: Kurativer Effekt von Zwiebel auf die stimulierte Knochenresorption

Wir haben außer der Zwiebel noch andere wirksame Gemüse gefunden: Knoblauch, Petersilie und Dill sind sehr wirksam. Brokkoli, Rotkohl, Tomaten sind zwar nicht so wirksam, aber man kann davon viel mehr essen. Mischt man Gemüsearten, addieren sich die Effekte.

### Obst und Gemüse hemmen auch beim Menschen den Knochenverlust

Dass Früchte- und Gemüsekonsum auch beim Menschen mit einer höheren Knochendichte assoziiert sind, zeigten zwei Studien. Die Evidenz erklären sich die Autorinnen durch den Basenüberschuss von Früchten und Gemüsen, der die metabolische Säure neutralisieren soll, von der ausgegangen wird, dass sie den Knochen auflöst. Soweit die Theorie. Eine exogene Säurebelastung findet zum Beispiel beim Trinken von Cola statt, eine endogene bei der Aufnahme von Proteinen, die viel Cystein und Methionin enthalten. Diese Aminosäuren werden zu Schwefelsäure verstoffwechselt, die mit dem Urin ausgeschieden werden muss.

Die Natur hat allerdings vorgesehen, die Säurebelastung zu bewältigen: Als Vegetarier hat man praktisch einen neutralen Urin. Als starker Fleischesser muss man bis zu 150 mmol Protonen pro Tag ausscheiden. Die maximale Kapazität liegt bei jungen Menschen aber etwa bei 1.000 mmol pro Tag, bei alten Menschen nimmt sie ab. Das heißt: Wenn 150 mmol Säure nicht mehr ausgeschieden werden können und den Knochen auflösen, müsste die glomeruläre Filtrationsrate in den Bereich eines Nierenversagens gesunken sein.

### Zweifel an der Säure-Basen-Theorie

Aus diesen Gründen hatten wir starke Zweifel, ob die Säure-Basen-Theorie der Autorinnen stimmt. Mit in vitro und in vivo Experimenten versuchten wir festzustellen, ob unsere in Tiermodellen gefundenen Effekte durch einen Basenüberschuss bedingt sind. Wir haben die Diät mit dem gleichen, in unseren Experimenten verwendeten Zusatz verascht, um die metabolische Oxidation nachzuahmen. Dann wurde der pH-Wert in der Asche gemessen. Anschließend stellten wir die verschiedenen Nahrungsmittel und den pH-Wert der Hemmung der Knochenresorption gegenüber. Stimmt die Theorie der beiden Studien, müsste die Hemmung der Knochenresorption steigen, je basischer die Kost ist. Wir haben aber keinen Effekt festgestellt.

Im stark vereinfachten in vitro System konnten wir keinen Hinweis finden, dass die Säure-Basen-Theorie zutreffen könnte, deshalb haben wir im komplexen in vivo Modell bei der Ratte die drei wichtigsten Parameter im Urin gemessen: den pH-Wert, die titrierbare Säure – also die versteckte Säure im Phosphatpuffersystem – und Ammoniak. Die Tiere bekamen zuerst eine vegetarische Diät, dabei betrug der Urin-pH 7,5. Bei der Caseindiät sank der Urin-pH auf 6. Der Zusatz von Zwiebel brachte einen kleinen Effekt auf den Urin-pH. Bei der titrierbaren Säure und beim Ammoniak haben wir das gleiche beobachtet: Durch die Caseindiät nahm die Ausscheidung der titrierbaren Säure beziehungsweise des Ammoniaks massiv zu und das zeigt, wie hervorragend die Niere Säure loswerden kann. Der Basenüberschuss durch Zusatz von Zwiebel bewirkte

eine Reduktion der Säureausscheidung. Wenn wir den Effekt auf die Säureausscheidung summieren, korreliert die Hemmung der Säureausscheidung durch Zwiebel mit der Hemmung der Knochenresorption.

Die Beobachtung der beiden Humanstudien stimmt also schon, aber die Frage ist, ob die Hemmung der Knochenresorption durch den Effekt auf die Säurebelastung verursacht wird. Wenn das so wäre, dürfte Zwiebel nicht wirken, wenn wir eine vegetarische Diät geben. Aber sie wirkt trotzdem, was uns veranlasst hat, folgendes Experiment zu machen: Wir haben mit Kaliumcitrat als Modellsubstanz, welche nach Verstoffwechslung eine Base liefert, die metabolische Säureproduktion der Ratte neutralisiert. Die titrierbare Säure im Urin nimmt dosisabhängig ab, wenn die Dosis an Kaliumcitrat erhöht wird. Bemerkenswerterweise zeigte sich kein Effekt auf den Knochen.

Was passiert, wenn wir den Versuch nicht mit Kaliumcitrat alleine, sondern mit Kaliumcitrat und Gemüse machen? Das Resultat: Mit und ohne Kaliumcitrat wirken Zwiebel und ein Mix der 14 aktiven Gemüse und Salate gleich stark auf den Knochen, obwohl wir mit Kaliumcitrat die Säureproduktion vollständig neutralisiert haben.

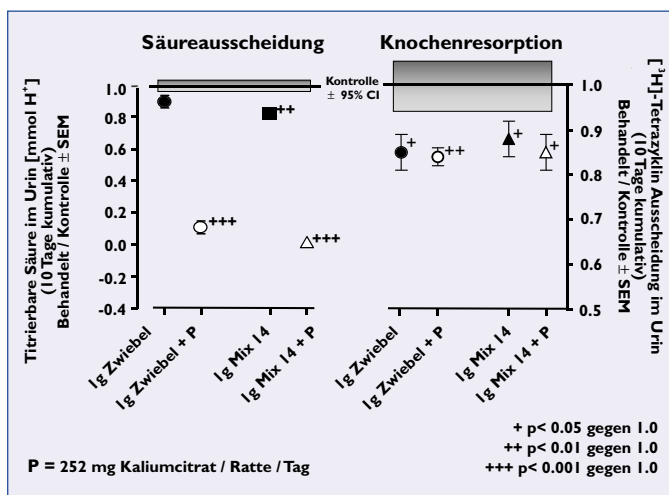


Abbildung 3: Effekt von „Gemüsen“ ± „Puffer“ auf Säureausscheidung und Knochenresorption in Ratten auf Caseindiät

Nach unseren Ergebnissen ist die Theorie falsch, dass Salate und Gemüse über ihren Basenüberschuss

wirken sollen. Wir sind überzeugt, dass es bestimmte Substanzen in diesen Lebensmitteln sind, die wirken.

### Welche Substanzen in Gemüse können die Knochenresorption hemmen?

Eine Gruppe aus Frankreich hat vor einem Jahr gezeigt, dass die Verabreichung hoher Mengen Rutin – das ist das Flavonoid Quercetin mit einem angehängten Zucker – bei ovariectomierten Ratten den Knochenverlust bremst. Da Rutin in vielen Pflanzen vorkommt, haben die Autoren spekuliert, dass der Effekt, den wir in unseren Versuchen gefunden haben, so erklärbar wäre. Doch wir haben Quercetin schon Jahre vorher untersucht und sind zum Schluss gekommen, dass es für den Effekt nicht verantwortlich sein kann, obwohl es in Zwiebeln in erheblichen Mengen vorkommt. Andere Gemüse, wie Lauch oder Bärlauch, bewirken eine massive Hemmung der Knochenresorption, obwohl sie um tausendmal weniger Quercetin als die Zwiebel haben. Es gibt also keine Dosis-Wirkungs-Beziehung. Darum haben wir begonnen, die Substanz(en) zu isolieren. Wir fraktionierten den Zwiebelextrakt in aktive und nicht aktive Fraktionen mit verschiedenen chromatographischen Methoden. Bei diesem Vorgehen fallen nur kleine Substanzmengen an, die

deshalb in vitro auf die Aktivität von Knochenzellen (Osteoklasten) getestet werden.

Bislang ist folgendes bekannt: Der positive Effekt der Zwiebel auf die Knochenmasse entsteht durch eine Hemmung der Knochenresorption. 14 verschiedene Gemüse und Salate hemmen die Knochenresorption, nicht aber beispielsweise Karotten und Kartoffeln.

Bei Soja ist ein Effekt erst bei einer dreifach höheren Menge als bei der Zwiebel festzustellen. Bei den üblichen Kohlenhydratquellen, Zucker, Reis und dunkles

Brot, fanden wir keinen Effekt. Dunkles Brot wurde wegen des Gehaltes an Lignanen ausgewählt. Die Effekte sind additiv. Die Aktivität aus der Zwiebel ist extrahierbar und hemmt in vitro die Aktivität der

Osteoklasten. Wir sind dabei, die Wirksubstanz zu isolieren, zu identifizieren und zu charakterisieren.

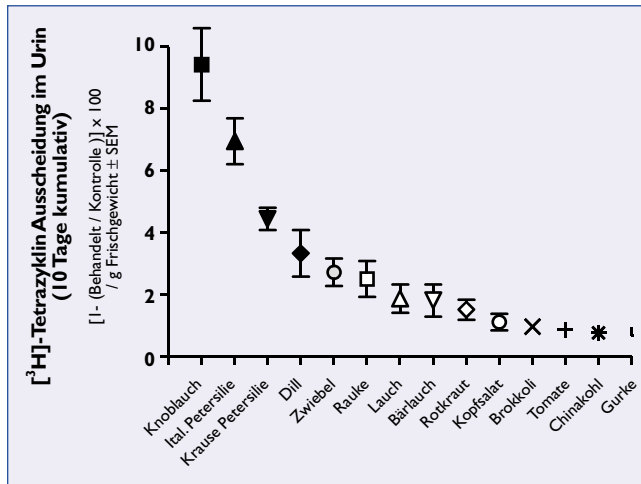


Abbildung 4: Reduktion des Knochenabbaus durch frisches „Gemüse“ (relative Wirkstärke auf die Hemmung der Knochenresorption)

### Küchenkräuter hemmen die Knochenresorption

Im Rahmen einer weiteren Studie fanden wir heraus, dass gewöhnliche Küchenkräuter einen massiven Effekt auf die Knochenresorption haben, zum Beispiel Salbei. Wir haben deshalb Salbeiblätter extrahiert und entdeckt, dass das ätherische Öl aus Salbei die Knochenresorption hemmt. In einem nächsten Schritt haben wir das ätherische Öl imitiert, indem wir die vier wichtigsten Komponenten nach Literaturangaben zusammengemischt haben. Damit konnten wir den Effekt von natürlichem Salbei imitieren. Anschließend haben wir die Substanzen einzeln getestet und waren sehr erstaunt, dass alle vier die Knochenresorption hemmen. Das gilt nicht nur für Salbei, sondern auch für andere Küchenkräuter, etwa Thymian und Rosmarin, und deren ätherisches Öl.

Was wissen wir nun über den Effekt von Pflanzeninhaltsstoffen auf den Knochenstoffwechsel? Wir haben gezeigt, dass die Gemüse vermutlich über Substanzen aktiv sind, die wir momentan zu identifizieren versuchen, und dass sie nicht über den Basenüberschuss wirken. Ferner haben wir neun Bestandteile von ätherischen Ölen – Monoterpene – gefunden, die die Knochenresorption hemmen.

Unsere Schlussfolgerung ist: Hemmkörper der Knochenresorption sind im Pflanzenreich weit verbreitet und sind auch Bestandteile der Pflanzenkost. Klinische Studien werden nun zeigen müssen, wie groß die Mengen sein müssen, um einen Effekt auf den Knochen zu erzielen.

### Literaturhinweise

M. N. Horcajad-Molteni et al.: Rutin inhibits ovariectomy-induced osteopenia in rats. *J Bone Miner Res* 15 (2000) 2251-2258

P. Ingold; M. Kneissel; R. C. Mühlbauer; J. A. Gasser: Extracts from onion prevent tibial cortical and cancellous bone loss induced by a high phosphate/low protein diet in aged retired breeder rats. *Bone* 23 (1998) 387

J. A. Kanis: The use of calcium in the management of osteoporosis. *Bone* 24 (1999) 279-290

R. C. Mühlbauer; H. Fleisch: Natural components in rat diet have potent effects on bone resorption. *J Bone Miner Res* 11 (1996) 188

R. C. Mühlbauer; H. Fleisch: A method for continual monitoring of bone resorption in rats: evidence for a diurnal rhythm. *Am J Physiol* 259 (1990) R679-R689

R. C. Mühlbauer; H. Fleisch: The diurnal rhythm of bone resorption in the rat: effect of feeding habits and pharmacological inhibitors. *J Clin Invest* 95 (1995) 1933-1940

R. C. Mühlbauer; F. Li: Effect of vegetables on bone metabolism. *Nature* 401 (1999) 343-344

R. C. Mühlbauer; A. Lozano; A. Reinli: Onion and a mixture of vegetables, salads and herbs affect bone resorption in the rat by a mechanism independent of their base excess. *J Bone Miner Res* 17 (2002) 1230-1236

R. C. Mühlbauer; F. Li; H. L. Guenther: Common vegetables consumed by humans potentially modulate bone metabolism in vitro and in vivo. *Bone* 23 (1998) 387

R. C. Mühlbauer: Rutin cannot explain the effect of vegetables on bone metabolism. (Letter to the Editor) *J Bone Miner Res* 16 (2001) 970

S. A. News et al.: Dietary influences on bone mass and bone metabolism: further evidence of a positive link between fruit and vegetable consumption and bone health? *Am J Clin Nutr* 71 (2000) 142-151

N. Osterweil: An onion a day keeps the othopedist away – Vegetables inhibit bone loss in animal models for osteoporosis. *Medical News* (1999) 23-29

K. L. Tucker et al.: Potassium, magnesium, and fruit and vegetable intakes are associated with greater bone mineral density in elderly men and women. *Am J Clin Nutr* 69 (1999) 727-736

P. White; J. Compston: Osteoporosis: Clinical and Commercial Perspectives. Carter Mill International Ltd. London (1998)

Prof. Dr. Ir. Gertjan Schaafsma

TNO Nutrition and Food Research Institute, Business Director Food, Health and Safety, Zeist, Niederlande

## Einfluss der Nahrungsproteine auf die Verwertung des Calciums

I would like to inform you about nutritional factors in relation to bone metabolism and calcium homeostasis and particularly focus on the effect of proteins. Discussing the effects of proteins on bone cannot be done without taking into account other factors as well, because diets and food are complicated issues and you always have to deal with other nutritional factors in food than just proteins.

During my lecture, I will discuss the variety of factors that are involved in the maintenance of the calcium homeostasis, then I will focus on the effects of proteins on the intestinal calcium absorption and urinary calcium excretion, and particularly I will address some studies we have performed at the TNO-Institute. Finally I will come to a conclusion with respect to the effect of dietary proteins on bone.

### Maintenance of plasma-calcium is preferred

In discussing the dietary factors on bone metabolism, it is very important to take into account the calcium homeostasis. If we understand well the calcium homeostasis, we can better understand the effect of dietary factors on bone. As we know, the concentration of calcium in the blood is maintained within very narrow limits. That is important for nerve conduction and platelets coagulation. The body will do this along three organs: the intestine, the kidneys and the bone. And in this calcium homeostasis, several hormonal factors are involved, particularly parathormone and calcitriol, the activated vitamin D metabolite, which is synthesized in the kidneys.

What happens when we do not have any calcium in our diet? We will lose the calcium from our body, because the kidneys are not capable of reabsorbing all the calcium that is filtered. So there is every day an obligatory loss of calcium which is in the order in adults of about 200 mg, and it has to be compensated by calcium that is absorbed from the diet. If we do not absorb calcium from the diet and we

continue to lose calcium from the kidneys, then calcium will be resorbed from the bone. We know this very well from experimental animals that when you give them for a long time a low calcium diet, they will resorb their bone because they prefer to maintain the plasma calcium concentration. Maintenance of the plasma calcium concentration will always include that there will be a loss of calcium through urine.

In discussing dietary factors that are involved in bone metabolism we have to focus particularly on dietary effects of calcium absorption and we have to focus on dietary effects related to urinary calcium excretion. That is very important to understand how diets work on bone metabolism.

	Low protein diet	High Protein diet
<b>Intake</b>	873	985 (p<0,001)
<b>Faeces</b>	911	864
<b>Urine</b>	131	163 (p<0,05)
<b>Balance</b>	-169	-24 (p<0,05)

Pannemans, Schaafsma & Westerterp (1994)

Abbildung 1: Dietary protein and calcium metabolism in the elderly

So here is just a brief summary of the most simple mechanism of osteoporosis development through diet: When there is a calcium deficiency, the extracellular calcium, the calcium in the blood, will go down. This will stimulate parathormone, which will have a number of actions. One of these actions is that it will increase the synthesis of the activated vitamin D-metabolite in the kidneys and this will increase the active calcium transport. Because there is increased active calcium transport, the extracellular calcium will increase, and parathormone secretion will be switched off. In addition, parathormone increases osteoclastic bone resorption and it will increase tubular calcium reabsorption. If these actions are not sufficient to restore the extracellular calcium concentration, this process will continue and you will get osteoporosis.



### How to measure calcium absorption

Talking about calcium absorption, many people talk about the bioavailability of calcium and of course, calcium absorption is the main component of calcium availability. But in fact, bioavailability also includes utilisation. So if you have calcium absorbed that is not utilized, this can lead to a decrease of calcium bioavailability. So any factors that will enhance urinary calcium excretion – and we will see that proteins and sodium will do that – will decrease calcium bioavailability, because when you excrete it in the urine, you cannot utilize it. But nevertheless also calcium absorption is a main determinant of bioavailability.

When you want to measure calcium absorption, you have to take into account that you may do this by different methods. The most classical method is just the calcium balance, you measure what is going in via the diet and what is going out via the urine, eventually with the sweat, and then you can measure apparent calcium absorption. In the apparent calcium absorption you do not take into account the endogenous calcium excretion. If you want to do that, you have to measure true absorption and this can only be done by using tracer techniques. Tracer techniques can include radio isotopes or stable isotopes. In our institute we use only stable isotopes to measure calcium absorption and we do this by taking calcium 48 and calcium 44. You mix the diet or the food that you want to investigate with calcium 44 and give that food. The same time the food is ingested, you inject calcium 48 directly into the blood and you measure the shift in the ratios between calcium 44 and calcium 48 in the urine. By a special mathematical technique you can exactly measure true calcium absorption from a particular food or a particular diet.

When we talk about calcium absorption, we have to take into account that there are in fact two processes: An active process which is mainly in the proximal part of the small intestine and which is vitamin D dependent and transcellular. And also a passive process that is just dependent on diffusion, on concentration gradients and goes along the whole length of the intestine including the colon. It is

mainly depending on the amount of calcium in the diet and paracellular. These two processes are occurring at the same time; this has been nicely represented about 20 years ago by Heaney and coworkers in his large studies in perimenopausal women. They have shown the relationship between calcium intake and calcium absorption, that you have the active process that is vitamin D dependent, and the passive process that is just diffusion and therefore linear. When you add these two processes, you see that fractional calcium absorption is going down when calcium intake is going up.

We have to realize that if you investigate calcium absorption from different foods, you have to take into account that when you measure true fractional calcium absorption, the calcium intake levels between the different treatments are exactly the same, otherwise you will gain wrong conclusions.

So calcium absorption is influenced by dietary factors, but it is also influenced by endogenous factors: Growth, pregnancy and lactation will lead by adaptation to an increased calcium absorption, but at old age and estrogen deficiency, the calcium absorption will go down. During growth the calcium absorption is very high because we need a lot of calcium because of bone growth. A Chinese study showed that it makes a difference for the calcium absorption if you have a low or a high habitual calcium intake. So calcium bioavailability is increased when there are increased needs for calcium; that nicely demonstrates the adaptation capability of the human being.

### Exogenous factors influencing calcium absorption

When we come to the exogenous factors affecting the calcium absorption, we can show a whole list including calcium, vitamin D and the combination of a meal with a calcium salt like mineral water will also enhance calcium absorption. Casein phosphopeptides are fractions of the milk protein which was renowned – mainly based on animal studies – for its ability to complex calcium in the intestine, make it more soluble and therefore enhance calcium absorption. Many people say that calcium from milk is better

available than calcium from other sources and that would be caused by this particular calcium fraction.

Lactose will increase calcium absorption particularly in lactose-intolerant people, but also in rats who are lactose-intolerant. Lactose will enhance particularly the passive process in the more distant part of the intestine.

Non-digestible oligosaccharides act exactly in the same way and also the solubility of the calcium source is a factor that you should take into account. On the other hand there is a number of dietary factors that reduce calcium absorption like phytate for instance from wheat, polyphosphates which can be used as additives in food. Long chain saturated fatty acids may form calcium soaps and of course oxalate from spinach and rhubarb can make calcium insoluble in the intestine. Normally in a mixed diet these factors have some action but they are not really taken into account into the recommended dietary intakes for calcium.

• Calcium	(+)	• Phytate	(-)
• Vitamin D	(+)	• Polyphosphate	(-)
• Meal	(+)	• LCSFA	(-)
• CPP	(+)	• Oxalate	(-)
• Lactose	(+)		
• NDO's	(+)		
• Solubility	(+)		

Abbildung 2: Exogenous factors affecting calcium absorption

### No evidence for reduction or increase of calcium absorption by proteins

Proteins are not on the list, because there is a lot of confusion about the effects of proteins on calcium absorption. There are studies showing that when you have a very low protein intake then calcium absorption will be disturbed. But this could be explained by the fact that when you have a very low protein intake you disturb other processes because of protein deficiency. There are studies showing that high protein diets are associated with increased calcium absorption but there are also studies showing no effect of dietary protein on calcium absorption. I think that for the time being the best conclusion is that there is no evidence for a reduction or an increase of calcium absorption by dietary proteins.

This can for instance be illustrated by a study in which we used a stable isotope to measure true calcium absorption from a variety of sources. First we studied calcium absorption from milk, carbonate, citrate, malate, phosphate and lactate and we did this study by combining these sources with standard breakfast. You see not a big difference between the calcium absorption from these different sources. The only source that showed a slightly lower calcium absorption than the others was the calcium phosphate. But milk does not appear to be superior to the other sources which is also an indication that the proteins of the milk do not really enhance calcium absorption.

A nice study shows the effect of lactose: When you give it to rats that are lactose-intolerant the lactose will come to the distal part of the intestine and will like the oligosaccharides be fermented by the colonic flora. This will result in a reduction of the pH, increasing the solubility, and then you will get an increased calcium absorption. When you make the rats vitamin D deficient and give them lactose or do not give them lactose, then you see a major effect of the plasma calcium concentration. In the vitamin D deficient rats you really have a failure of plasma calcium concentration. But when you give the lactose you see an almost normal plasma calcium concentration which is associated with a higher bone mineral content after a couple of weeks. This nicely demonstrates the effect of lactose on calcium absorption increasing the passive calcium transport process. This has been demonstrated with lactulose in humans. Lactulose is used frequently in the clinic to prevent constipation. It acts exactly like lactose in the rats. This was studied in postmenopausal women where we gave five or ten grams of lactulose per day and there was an increase in calcium absorption.

	Plasma Ca (mg/100 ml)	Bone ash (mg)
Control	10,4 ± 0,4	178 ± 32
Vitamin D-deficient	6,1 ± 0,5	118 ± 32
Vitamin D-deficient +lactose	9,8 ± 0,7	146 ± 14

\*P<0,05 vs. vitamin D-deficient rats Schaafsma (1998)

Abbildung 3: Effects of dietary lactose on plasma calcium and bone ash in vitamin D-deficient rats

### Casein phosphopeptides do not enhance calcium absorption in humans

The casein phosphopeptides have been mentioned as factors that enhance calcium absorption because they complex calcium in the intestine. There are animal experiments mainly in rats showing this effect but we wanted to know whether these effects are really present in humans and therefore we designed a study in healthy volunteers and gave them a chocolate which had a milk basis. To this milk basis we added in varying concentrations casein phosphopeptides which had been prepared by a Dutch company by chromatography. So we were able to get these casein phosphopeptides in a highly purified form and added them to the milk based chocolate to see how this acted on calcium absorption. What you see is: When you do not add this compound or add a small amount, it appears that calcium absorption goes a little bit up but the difference was not significant. But when you continue with the addition of casein phosphopeptides, you see a dose dependent decrease which we do not understand. We tested the hypothesis that casein phosphopeptides can enhance calcium absorption but in fact we found the contrary. So we could not confirm our hypothesis. I think for the time being we can forget the idea that casein phosphopeptides in humans will enhance calcium absorption.

For dietary protein, there is no evidence that it enhances calcium absorption.

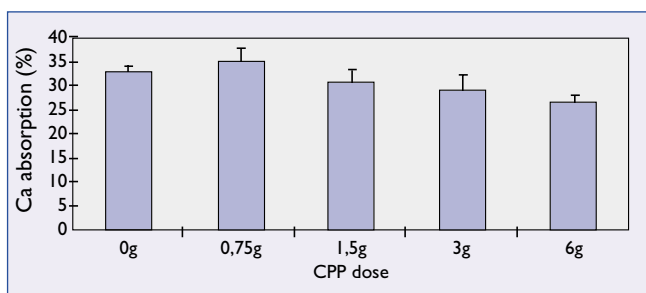


Abbildung 4: The effect of casein phosphopeptides on Ca absorption (Mean±SEM)

### Sodium increases urinary calcium excretion

Now we come to urinary calcium excretion. When you look at the effect of dietary factors on urinary

calcium excretion, we see that there are a number of interesting components. Phosphorous will decrease urinary calcium excretion because it promotes tubular phosphate reabsorption independently of the parathormone. Proteins have been shown to increase urinary calcium excretion, alcohol increases urinary calcium excretion, sodium does that very strongly, caffeine also has this effect, but particularly the effect of sodium is very strong. There are also very nice studies done on ammonium chloride. It is a very interesting salt because it has a high acidity, it is an acid factor in the diet. When you ingest a lot of ammonium chloride, a shift in your acid base balance occurs and this is associated with an increased urinary calcium excretion. This has been used in experiments with rats and it has been demonstrated very clearly that ammonium chloride substantially enhances urinary calcium excretion but it has never been demonstrated that it has an effect on bone. In this regard it seems to act a little bit like protein. There are many studies showing that protein enhances urinary calcium excretion, but there are no clear indications that high protein intakes have a negative effect on bone.

Regarding sodium, it is interesting to know that the effect is very strong. It occurs at all ages and this is useful to take up in the brain because 100 mmol of dietary sodium will increase your urinary calcium by 1 mmol which is a rather strong effect.

The mechanism of the protein induced hypercalciemia is that proteins increase the glomerular filtration rate of the kidneys. As a consequence, the filtered calcium load is increased. Additionally urinary sulphate, originating from sulfur containing amino acids in the dietary proteins, reduce tubular calcium reabsorption. The result is an enhanced excretion of calcium in urine. In one study a few years ago on 26 females performed at the University of Maastricht, we investigated the effect of a low protein diet and a high protein diet on 26 people. We gave these proteins in specific food that was made in a low- and a high protein mode, twelve energy percent of the diet and 21 energy percent of the diet, respectively. We noticed indeed that there is an increase of the urinary calcium

excretion. There is also a shift in the calcium balance. But the balance was in fact more favourable on the high-protein diet, indicating a high protein diet does not affect calcium retention in a negative way. In this study it was even in a positive way. Probably this was caused by IGF-1 which is enhanced by high protein diets.

So in conclusion: Of course a minimum amount of protein in the diet is required for adequate calcium absorption. Because if you have lower intake of protein to the level below protein requirement, metabolic disturbance will occur that results from protein deficiency and you will reduce your calcium absorption. Excess dietary protein – there is no doubt about it – increases urinary calcium excretion. Dietary phosphorus antagonizes this effect and almost all protein-rich food contains a lot of phosphorus. On the basis from what we know from the literature at the moment, there is no reason for concern a negative effect of protein to bone at current intake levels provided, that people need a recommended dietary calcium intake. If you have a very low calcium intake, then it could be that a high protein diet is bad for your bones.

---

#### Literaturhinweise

- R. P. Heaney: Calcium, dairy products and osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 19 (2000) 83S-99S
- G. Schaafsma; W. J. Visser; P. R. Dekker; M. van Schaik: Effect of dietary calcium supplementation with lactose on bone in vitamin D deficient rats. *Bone* 8 (1988) 357-362
- G. Schaafsma: Bioavailability of calcium and magnesium. *Eur J Clin Nutr* 51 (1997) Suppl I, S13-S16
- G. Schaafsma: Calcium metabolism and bone health: effects of nutritional factors. In: *Functional Foods 2000 Conference Proceedings*. Leatherhead Food RA publishing, Leatherhead (2000) 84-96
- E. G. H. M. Van den Heuvel; Th. Muys; W. Dokkum; G. Schaafsma: Oligofructose stimulates calcium absorption in adolescents. *Am J Clin Nutr* 69 (1999) 544-548
- E. G. H. M. Van den Heuvel; M. N. Straatman; Th. Muys; D. Obradov; W. Van Dokkum; G. Schaafsma: Effect of casein phosphopeptides on true calcium absorption in healthy volunteers, as measured with the dual stable isotope technique. Submitted for publication.
- E. G. H. M. Van den Heuvel; Th. Muijs; W. Van Dokkum; G. Schaafsma: Lactulose stimulates calcium absorption in postmenopausal women. *J Bone Mineral Res* 14 (1999) 1211-1216

Prof. Dr. Franz Jakob, Orthopädische Klinik

Orthopädische Klinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität,  
Würzburg

## Die heute übliche Ernährungsweise und ihre Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel

Wie kommt es zur Ausraubung eines Knochens? Kann man diesen Prozess auf einen einzigen Mineralstoff oder auf ein einziges Spurenelement fokussieren? Vermutlich nicht, denn die Zellbiologie ist sehr komplex.

Der Knochen wird lebenslang umgebaut. Am Calcium messen wir diese Vorgänge nur, weil es am besten mit den Umbauvorgängen korreliert. Daran beteiligt sind aber viel mehr Faktoren: Vielleicht bekommen die aufbauenden Zellen zu wenig Stimulation, vielleicht stehen nicht genug Bausteine für die Mineralisierung der Knochen zur Verfügung, vielleicht sind die Vorläuferzellen der Osteoblasten schädigenden Einflüssen ausgesetzt. Mit dem Alter verlieren sich die Möglichkeiten der Stammzellen im Knochen, sich selbst zu regenerieren, obwohl ihre Anzahl auch im hohen Alter noch hoch ist. Stammzellen entwickeln sich in verschiedene Richtungen, und vielleicht tragen auch nutritive Einflüsse dazu bei, dass eine Stammzelle im Alter lieber eine Fettzelle wird als eine Knochen- oder Knorpelzelle. In jedem Organ sind 30, 40 oder 50 Gene in unterschiedlicher Weise in diesen Prozess involviert.

Deshalb kann man nicht einfach eine Befragung machen, in der die Probanden angeben, wie viel Calcium sie aufnehmen, und meinen, daraus umfassende Erkenntnisse zur Knochenbiologie ableiten zu können. Auch das Gehirn spielt eine große Rolle bei der Regulation des Knochenstoffwechsels. Es gibt zum Beispiel allein 100 oder 200 Gene, die für unsere persönlichen Vorlieben codieren.

### **Komplex: Mindestens 200 Faktoren regeln die Balance von Calcium**

Die Aufnahme von Calcium im Magen-Darm-Trakt wird durch ein ganzes Set von Genen reguliert. Wie viel Calcium man mit der Nahrung aufnimmt, ist nur das Angebot. Dazu kommt die Interaktion mit

der Nahrungsmittel-Matrix, die man durch eine Befragung oder eine standardisierte Diät nicht ohne weiteres in den Griff bekommen kann. Dann wird Calcium resorbiert, wirkt auf den Calciumsensor und es kommt zu weitreichenden hormonellen Veränderungen. Deren Hauptkomponenten sind das Vitamin D-Hormon, das in der Niere gebildet wird, und das Parathormon, das in den Nebenschilddrüsen produziert wird. Wenn Calcium im Blut angekommen ist, kommen noch andere Faktoren ins Spiel: Wir kennen inzwischen eine große Anzahl von Kanälen in der Niere, die in der Lage sind, Kationen und Anionen in unterschiedlicher Weise auszuschleiden und gegeneinander auszutauschen. Wahrscheinlich gibt es mindestens 200 Größen, die einen Einfluss auf die Balance des wichtigen Minerals Calcium haben. Das spiegelt sich auch in den Einflussfaktoren auf die verschiedenen Formen der Osteoporose wider. Es gibt in jedem Alter eine hohe genetische Komponente. Auch Bewegungsmangel spielt in jedem Alter eine Rolle, noch dazu, wenn es um die Verwertung von Calcium geht: Die kann nur dann stattfinden, wenn sich der Mensch bewegt. Zunehmend relevant sind in jedem Alter reaktive Sauerstoffspezies und Zellalterungsphänomene.

Wir haben durch die Substitution eines Nahrungsbestandteiles schon einmal eine Krankheit ausgerottet: die Rachitis. Das ist ermutigend, denn es beweist, dass man etwas tun kann. Die Frage aber ist, ob wir die Osteoporose mit ähnlichen Maßnahmen bekämpfen können. Tatsache ist, dass die Knochenbälkchen durchgefressen werden, weil sie dem Erfordernis weichen müssen, dass der Organismus das Calcium im Serum konstant halten muss.

Welche Nahrungsbestandteile sind nun „Knochenräuber“? Die Metaanalysen aller Studien, die über diese schwierige Materie durchgeführt worden sind, ergaben: Bei harter Überprüfung aller wissenschaftlichen

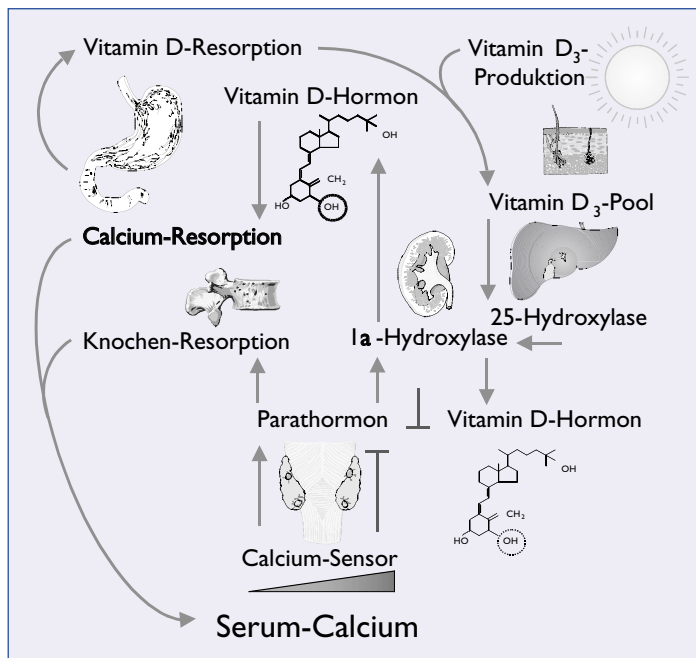


Abbildung 1: Regulation des Calcium- und Knochenstoffwechsels

Daten sind von 55 Studien über den Einfluss von Nahrungsbestandteilen auf den Knochen nur fünf richtig aussagekräftig.

### Erhöht der Säuregehalt der Nahrung die Calciumausscheidung?

Welche Rolle spielt der Säuregehalt der Lebensmittel für die Knochen? Es ist immer gut, wenn man bei einer Frage ein Krankheitsbild hat, das eine Extremform darstellt. Es gibt Formen der metabolischen Azidose, also der Übersäuerung des Organismus aus Stoffwechselgründen, bei denen es tatsächlich zur Knochenresorption, zur vermehrten Calciumausscheidung und zur vermehrten Phosphatausscheidung kommt. Das Modell der Krankheit spricht also dafür, dass der Säuregehalt der Nahrung Relevanz hat. Es ist aber fraglich, ob dies auch im Alltag eine Rolle spielt.

In einer Studie aus der Arbeitsgruppe Burkhardt (Lausanne, 2001) erhielten die Patienten eine Säurefördernde beziehungsweise eine Alkali-fördernde Diät. Die tägliche Calciumexkretion mit der Säurefördernden Diät war tatsächlich sehr viel höher als mit der Alkali-fördernden Diät. Doch welche Konsequenz hat das? Anthony Sebastian hat im New England Journal of Medicine 1994 zudem gezeigt,

dass unter der Einnahme von Alkalien der Calciumverlust blockiert wird. Er hat postmenopausalen Frauen Bicarbonat gegeben und damit eine deutlich verbesserte Balance erzeugt. Das heißt: Bicarbonat kann Calcium offensichtlich im Körper zurückhalten. Insgesamt hat der hohe Gehalt einer „Western-Diet“ an nierenpflichtigen sauren Valenzen möglicherweise einen negativen Einfluss auf den Calciumverlust über die Niere. Die Empfehlungen für die durchschnittliche tägliche Calciumzufuhr sind bereits recht hoch und kompensieren zumindest einen Teil dieser ernährungsbedingten Verluste. Weitere Studien sind diesbezüglich notwendig.

### Tierische Proteine

Einige Ernährungswissenschaftler sagen, durch eine hohe Aufnahme tierischer Proteine würden große Mengen nierenpflichtiger Säure-Äquivalente anfallen. Ist das wahr? Die Diskussion um Proteine ist zu einer Art religiösen Diskussion geworden, die der Wissenschaft abträglich ist. Zum Beispiel heißt es, militante Tierschützer beeinflussten die Interpretationen der Studien. Die Arbeitsgruppe von Sellmayer et al. hat eine Studie gemacht, die in punkto Protein-Diskussion die validesten Daten liefert. Als Endpunkt wurde in dieser Studie die Knochenfraktur definiert. Das Ergebnis: Tatsächlich ist das Risiko einer Fraktur bei den Personen mit hohem Eiweißkonsum um das 3,7fache erhöht.

Ganz unzweifelhaft aber ist eine extrem niedrige Eiweißzufuhr, sprich Anorexie oder Magersucht, ein echter Knochenräuber. Wenn der Body Mass Index unter 15 sinkt, bringt kein Medikament der Welt und keine Intervention einen Knochen wieder in Gang. Diese Patientinnen haben eine signifikant erhöhte Knochenresorption, und das Osteocalcin als Anbaumarker ist tief im Keller.

Wichtig erscheint also eine ausgewogene Zufuhr an Eiweiß, wobei ein übermäßiger Anteil an tierischem Eiweiß die Menge an sauren nierenpflichtigen



Valenzen erhöhen kann und so zum oben diskutierten Calciumverlust über die Niere beitragen kann. Auch hier sind weitere klare Studien erforderlich.

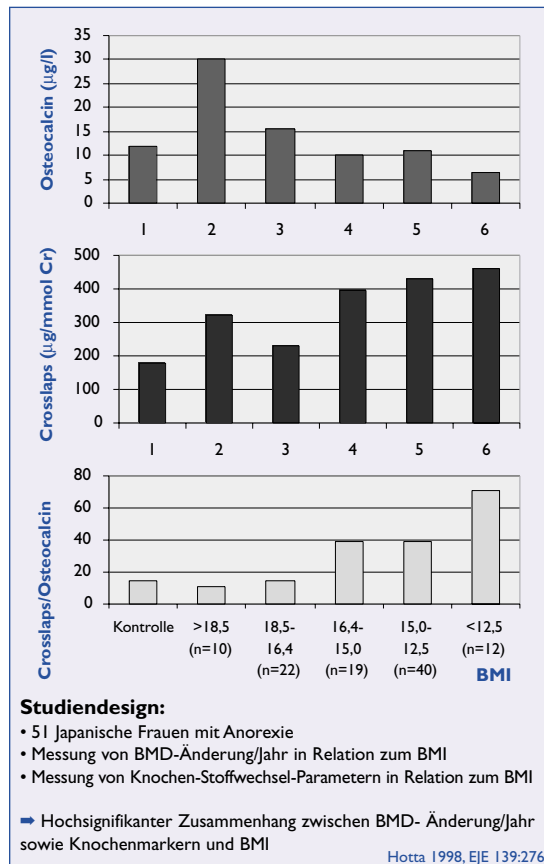


Abbildung 2: BMI und Knochenmetabolismus bei Anorexia Nervosa

## Phosphor

Phosphor hat insgesamt bei durchschnittlicher Ernährung keinen relevanten Einfluss auf die Calciumbilanz. Das ist höchst erstaunlich. Für die Resorption von Calcium kann Phosphor aber einen Einfluss haben – ab einem Faktor, der das Verhältnis von Calcium zu Phosphor auf 1:3 oder 1:4 verändert. Das heißt, wenn man Phosphor in drei- oder vierfach erhöhter Menge im Vergleich zum Calcium zu sich nimmt, hat es zumindest auf die Resorption einen Einfluss. Über das Phosphor in der Niere wissen wir überhaupt nichts; in punkto Phosphatstoffwechsel fehlen Lehrbuchinhalte.

Es gibt eine Studie an Ratten, denen man Cola-Konsum zugemutet hat. Tatsächlich hatten die Ratten, die Cola getrunken haben, einen geringen Calciumgehalt im Knochen und auch eine niedrigere

Knochendichte. Dieses Ergebnis lässt sich bei Cola auf drei Faktoren zurückführen: das Phosphat, das Coffein und den Säuregehalt. Relevant ist dieses Ergebnis aber nur bei Cola-Abusus.

## Coffein

Im Akutversuch wurde nachgewiesen, dass Coffeingenuss die Calciumexkretion über die Niere fördern kann. Doch ist das im klinischen Alltag wirklich relevant? Wir sprechen hier von 300 mg Coffein, das entspricht bei Amerikanern einem halben, bei uns einem Viertel Liter Kaffee. Eine neuere Studie hat einen Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismus untersucht mit einem interessanten Ergebnis: Besonders ältere Frauen mit einem gewissen Genotyp des Vitamin D-Rezeptors reagierten auf überhöhten Kaffeekonsum mit einem bemerkenswerten Verlust an Knochenmasse – bis zu acht Prozent pro Jahr. Überhöhter Coffeingenuss ist also wahrscheinlich ein Knochenräuber, aber nur für diese „Risikopersonen“. Das heißt: Es gibt keine Empfehlung, die für jeden gleichermaßen gilt.

- Exzess Phosphat	+ Erhöhte Calciumzufuhr
- Coffein	+ Alkohol (moderat)
- Natrium	+ Kalium
- Säure-Äquivalente	+ Alkali-Äquivalente
- ROS	+ Antioxidantien
- Anorexie/Kachexie	+ Normalgewicht
- Immobilisation	+ Bewegung

Abbildung 3: „Knochenräuber“ versus „Knochenschützer“

## Reaktive Sauerstoffspezies

Der Organismus ist mit Reparaturenzymen ausgerüstet, die den Zellzyklus kontrollieren: Eine Zelle darf sich nicht vermehren, wenn eine DNS defekt ist. Die Reparatursysteme sind so potent, dass es pro Zelle und Tag 20.000 Events der Kontrolle gibt, weil etwas schief gelaufen ist. Das lässt sich effektiv bewältigen.

Schädigende Stoffe sind reaktive Sauerstoffspezies beispielsweise aus der Umwelt oder aus der Nahrung. Versagen antioxidative Systeme, die diese Radikale abwehren, kommt es zur Schädigung der DNS. Bislang glaubte man, dies sei hauptsächlich

ein Krebs erzeugender Mechanismus. Es gibt seit kurzem jedoch eine Arbeit, die zeigt, dass dabei auch stoffwechselwichtige Gene geschädigt werden können – mit der Folge degenerativer Erkrankungen, wie Diabetes, Alzheimer oder Osteoporose. Wie relevant ist dies? Es gibt eine Knochenkrankheit, die mit Selenmangel assoziiert ist und bei der die Gelenke zerstört werden. Daran sieht man, dass Selen und seine Proteine, vor allem die selenabhängigen Enzyme, etwas mit dem Knochen zu tun haben. Selenoproteine befinden sich im Zellkern. Deutschland und Zentraleuropa sind am unteren Ende der Selenversorgung. Bei 20 Mikrogramm pro Tag herrscht ein echter Selenmangel, ab 600 Mikrogramm aufwärts nimmt man zuviel Selen auf. Die Selenaufnahme in Deutschland liegt bei 50 oder 60 Mikrogramm pro Tag.

Eine Untersuchung mit Mäusen zeigt, dass die Tiere unter Selenmangel und einer hohen Belastung durch freie Radikale Osteoporose entwickeln. Selen wirkt auf eine ganze Reihe von Proteinen in diesem Netzwerk – deshalb ist dieses Spurenelement so potent.

## Alkohol

Alkohol schützt den Knochen: Dies konnte in einer überzeugenden Arbeit gezeigt werden. Es handelt sich dabei um Mengen zwischen 25 und maximal 140 Gramm pro Woche. Chronisch hoher Alkoholkonsum und Alkoholismus hingegen schadet dem Knochen. Obwohl weitere Studien gefordert sind, kann man sagen, dass Alkohol in geringen bis moderaten Mengen für den Knochen protektiv ist, während der chronische und hohe Konsum von Alkohol auf die Knochenzellen genauso toxisch sein kann wie auf die Leberzellen. Die schädigende Wirkung des erhöhten Konsums auf die Leber und Änderungen im Hormonhaushalt potenzieren verschiedene knochenschädliche Wirkungen zusätzlich.

Wie sieht nun ein gesunder und wie ein „Knochenräuber“-Lebensstil aus? Zum Beispiel ein typischer „gestresster Geschäftsmann“ ohne familiäre Belastung, der morgens ordentlich Kaffee und abends moderat Alkohol trinkt, der aber dafür Calcium- und Vitamin-Supplemente einnimmt, um sein

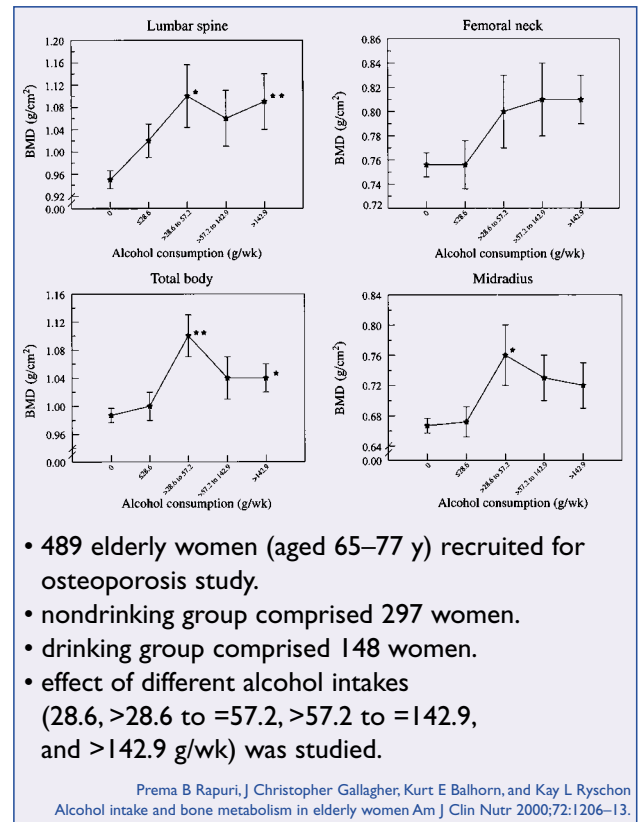


Abbildung 4:Alcohol and bone protection

schlechtes Gewissen zu beruhigen und einmal die Woche im Fitness-Studio schwitzt: Der hat zwar einen „schlechten Lebensstil“, aber nicht unbedingt schlechte Knochen. Denn er hat ein geringes genetisches Risiko und Schutzfaktoren, wie Bewegung, Supplemente und moderaten Alkoholkonsum. Stellt man dagegen die vorsichtige, grazile Frau um 48 mit einer Familiengeschichte bezüglich Osteoporose, die aus Gründen ihrer guten Verhältnisse nicht mal ihr Brot selbst schneidet, die Östrogene hasst, obwohl sie gerade in die Wechseljahre gekommen ist und die sich auch nicht viel bewegen will, aber gerne Kaffee trinkt: Wenn sie den Vitamin D-Rezeptor-Genotyp besitzt, der einen hohen Calciumverlust über die Niere bedingt, hat sie trotz ihrer „gesunden Lebensweise“ ganz schlechte Voraussetzungen für ihre Knochen, denn sie hat eine genetische Belastung und zusätzlich einige relevante Risikofaktoren in Bezug auf den Lebensstil.

Als Fazit gibt es den typischen „nutritiven Knochenräuber“ bei durchschnittlicher Ernährung nicht, zumal dann, wenn die Kost ausgewogen und calciumreich

ist. Es gibt allerdings einige Faktoren, die auf einem genetischen Hintergrund zum „Knochenräuber“ werden können, wie z.B. hoher Kaffeeconsum bei Veränderungen im Gen des Vitamin D-Rezeptors. Extreme Ernährungsweisen wie bei Abusus bestimmter phosphathaltiger Getränke oder bei der Magersucht können mit Einschränkung als Knochenräuber bezeichnet werden. Hierbei liegen allerdings auch bereits massive Verhaltensstörungen vor. Die Botschaft in einer verantwortungsvollen journalistischen Tätigkeit muss also sein,

- 1) dem gesunden Durchschnittsmenschen ohne Risikoprofil keine unnötige Angst zu verursachen und
- 2) alle Risikopersonen und solche, die sich besonders gesund ernähren wollen, über die diätetischen Möglichkeiten einer knochenfreundlichen Kost umfassend und sachlich zu informieren. Immer müssen wir feststellen, dass unsere Datenbasis bezüglich der Studien relativ dünn ist und dass die Aufgabe der Mediziner in Zukunft darin besteht, diese Basis stabiler zu machen.

#### Literaturhinweise

- T. Buclin; M. Cosma; M. Appenzeller; A.-F. Jacquet; L. A. De'costerd; J. Biollaz; P. Burckhardt: Diet Acids and Alkaline Influence Calcium Retention in Bone. *Osteoporos Int* 12 (2001) 493-499
- J. Cohen; F. J. C. Roe: Review of Risk Factors for Osteoporosis with Particular reference to a Possible Aetiological Role of Dietary Salt. *Food and Chemical Toxicology* 38 (2000) 237-253
- F. García-Contreras; R. Paniagua; M. Avila-Díaz; L. Cabrera-Muñoz; I. Martínez-Muñiz; E. Foyo-Niembro; D. Amato: Cola Beverage Consumption Induces Bone Mineralization Reduction in Ovariectomized Rats. *Archives of Medical Research* 31 (2000) 360-365
- J. M. Hagberg; J. M. Zmuda; S. D. McCole; K. S. Rodgers; R. E. Ferrell; K. R. Wilund; G. E. Moore: Moderate physical activity is associated with higher bone mineral density in postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 49 (2001) 1411-1417
- S. C. Ho; Y.-M. Chen; J. L. F. Woo; S. S. F. Leung; T. H. Lam; E. D. Janus: Sodium is the Leading Dietary Factor Associated with Urinary Calcium Excretion in Hong Kong Chinese Adults. *Osteoporos Int* 12 (2001) 723-731
- F. Jakob: 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>. The vitamin D hormone. *Internist (Berl)*. 40 (1999) W414-430
- B. Prema; J. Rapuri; C. Gallagher; K. E. Balhorn; K. L. Ryschon: Alcohol intake and bone metabolism in elderly women. *Am J Clin Nutr* 72 (2000) 1206-1213
- J. H. Promislow; D. Goodman-Gruen; D. J. Slymen; E. Barrett-Connor: Protein consumption and bone mineral density in the elderly: the Rancho Bernardo Study. *Am J Epidemiol* 155 (2002) 636-644
- S. H. Ralston: Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 87 (2002) 2460-2466
- P. B. Rapuri; J. C. Gallagher; H. Karimi Kinyamu; K. L. Ryschon: Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 74 (2001) 694-700.
- R. Rizzoli; P. Ammann; T. Chevalley; J. P. Bonjour: Protein intake and bone disorders in the elderly. *Joint Bone Spine* 68 (2001) 383-392
- K. L. Tucker; H. Chen; M.T. Hannan; L. A. Cupples; P. W. F. Wilson; D. Felson; D. P. Kiel: Bone mineral density and dietary patterns in older adults: the Framingham Osteoporosis Study. *Am J Clin Nutr* 76 (2002) 245-252
- K. L. Tucker; M. T. Hannan; D. P. Kiel: The acid-base hypothesis: diet and bone in the Framingham Osteoporosis Study. *Eur J Nutr* 40 (2001) 231-237
- A. Zittermann: Effects of vitamin K on calcium and bone metabolism. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 4 (2001) 483-487

Prof. Dr. Eckhard Schönau

Klinik und Poliklinik für allgemeine Kinderheilkunde, Universität Köln

## Körperliche Aktivität und Knochengesundheit

Wir beschäftigen uns in Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut für Kinderernährung mit dem Einfluss der Ernährung, aber auch der körperlichen Aktivität auf die Entwicklung des Muskels und des Skelettsystems. Die Knochenmasse entwickelt sich im Kindes- und Jugendalter und erreicht ihren Höhepunkt zwischen dem 20sten und 30sten Lebensjahr, dann geht es wieder bergab. Die Frage ist: Können wir etwas unternehmen, um die Knochenmasse so anzuheben, damit man nie oder erst sehr spät in den Frakturbereich kommt? Wahrscheinlich müssen wir uns aber künftig zunächst mit einem anderen Problem auseinandersetzen: Unsere Kinder werden zunehmend inaktiv.

### Ein stimmiger Vergleich: Hausbau und Knochenentstehung

Wenn man etwas beeinflussen will, muss man sich mit der Regulation des Systems beschäftigen. Ist man zu Hause zum Beispiel mit der Raumtemperatur nicht einverstanden, kann man den Thermostat verstellen, die Heizung an- oder ausstellen, ein Fenster auf- oder zumachen.

Die Entstehung eines Hauses und die Entstehung eines Knochens sind miteinander vergleichbar. Für ein Haus braucht man Steine, Maurer und schließlich entsteht ein Haus mit einer bestimmten Größe, Struktur und Festigkeit. Für den Knochen braucht man neben vielen anderen Dingen Calcium, das sind die Steine, Osteoklasten und Osteoblasten, das sind Maurer und Arbeiter, und dann entsteht ein Knochen. Doch welchen Gesetzmäßigkeiten folgt die Knochenentstehung?

Unsere Vorstellung ist, dass Calcium den Knochen stark macht. Das steht zum Beispiel auf vielen Produkten. Doch motiviert die Calciumzufuhr die Osteoklasten und Osteoblasten tatsächlich, einen Knochen mit einer Struktur entstehen zu lassen? Wenn man dies auf das System Haus überträgt,

würde das heißen: Man hat Maurer, denen man jeden Tag mehr Steine gibt und erwartet nun, dass das Haus größer und fester wird oder mehr Zimmer bekommt. Und dass diese Maurer auf einmal anfangen, fleißig zu arbeiten. Genau das werden sie aber nicht tun. Sie werden mehr Geld für mehr Leistung fordern. Das heißt, sie müssen motiviert werden, und sie müssen wissen, wie das Haus werden soll. Ein Hochhaus, ein Zweifamilienhaus? Das entscheidet der Bauherr, der Wünsche hat, ein Architekt, der Entwürfe macht und ein Statiker, der Berechnungen anstellt. Diese Personen geben entsprechende Informationen an die Maurer, das zu bauen und kaufen entsprechend Material ein.

Vergleichbares gibt es beim Skelettsystem: Für den Knochen ist es wichtig, immer so fest zu sein wie es im Alltag nötig ist. Das heißt, der Knochen muss so fest sein wie die äußeren Einflüsse, die auf ihn einwirken. Sonst gibt es einen Crash, will heißen, eine Fraktur. Der Regler gibt Informationen an die Zellen, den Knochen so zu bauen, dass er den Wünschen folgt. Zudem wird der Darm darüber informiert, so viel Calcium aufzunehmen wie man gerade braucht. Die Calciumaufnahme wird also im Darm geregelt. Zusätzliche Gaben haben nur einen geringen Einfluss auf die Calciumaufnahme.

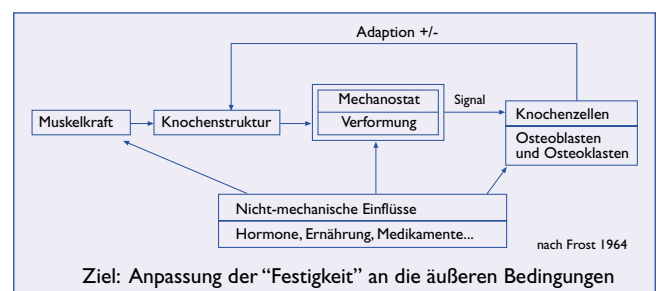


Abbildung 1: Regulation des Skelettsystems

### Muskelkontraktionen haben den größten Einfluss auf den Knochen

Die Festigkeit des Knochens wird jeden Tag getestet, und zwar durch eine Kraft, die auf ihn einwirkt.

Die maximalen Kräfte, die auf den Knochen einwirken, entstehen durch Bewegung, durch Muskelkontraktionen. Dadurch entsteht das Mehrfache an Kraft auf den entsprechenden Knochen als durch bloßes Stehen und das Gewicht. Aktive Muskelkontraktionen haben den größten Einfluss auf den Knochen.

Was ist Kraft? Eine Kraft ist etwas, das dafür verantwortlich ist, dass sich etwas anderes bewegt oder verformt. Wenn man sich bewegt, verformt sich der Knochen. Das wird von einem Mechanostaten gemessen, der so wie ein Raumthermostat ständig überprüft, ob die Raumtemperatur den Vorgaben entspricht oder ob nachgeregelt werden muss. In der Knochenbiologie entspricht der Mechanostat wahrscheinlich dem Netzwerksystem der Osteozyten. Der Mechanostat informiert die Knochenzellen, die Knochenstruktur, Knochengeometrie und Festigkeit so anzupassen, dass die Verformung immer in einem gleichen Maß bleibt. Nimmt sie zu sehr zu, kann es zu einer Fraktur kommen, bei zu wenig Verformung wird der Knochen möglicherweise nicht mehr ernährt. Im Kindes- und Jugendalter ändern sich die Muskeln aufgrund der Längenentwicklung und des Gewichtes ständig, die Muskulatur nimmt zu.

Die Knochenwandung ist folgendermaßen aufgebaut: Außen ist das Periost, innen liegen Osteoklasten und Osteoblasten, außen sind aufbauende Zellen, die Osteoblasten. Dazwischen liegen Zellen, die miteinander vernetzt sind, die Osteozyten. Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass diese Osteozyten Messungen vornehmen, wie sich der Knochen verformt, wenn eine Kraft einfließt. Es kommt zu Flüssigkeitsbewegungen, Signale entstehen, die den Zellen innen und außen mitteilen, was sie zu tun haben. Steigert man die Kraft, werden die Osteoblasten angeregt und bilden neuen Knochen. Senkt man die Kraft, sprich die Muskelaktivität, werden Osteoklasten sofort den Knochen abzubauen, der nicht mehr benötigt wird.

Auf der anderen Seite gibt es die nicht mechanischen Einflüsse: Hormone, Ernährung und Verhalten. Diese Faktoren wirken modifizierend auf die Muskeln: Testosteron bläst die Muskeln auf, Östrogene haben Einfluss auf das System des Mecha-

nostaten und verschiedene Hormone wirken direkt auf die Knochenzellen.

Die Frage ist aber: Macht es Sinn, einem immobilisierten Patienten, der vier Wochen im Bett liegt, Calcium und Vitamin D zu geben? Das macht keinen Sinn, denn der Motor „Muskelkraft“ ist ausgestellt. Wer morgens mit dem Auto losfahren will und nur Gas gibt, den Motor aber nicht gestartet hat, kann soviel Gas geben wie er will: Es passiert gar nichts.

### **Die Knochendichte ist eine Naturkonstante, die nicht durch Muskelkraft beeinflusst wird**

Es gibt zunehmend Hinweise, dass diese Modelle zutreffen. Wenn sie tatsächlich stimmen, muss es einen engen Zusammenhang zwischen Muskeln und Skelettentwicklung geben. Das Forschungsinstitut für Kinderernährung in Dortmund unter der Leitung von Prof. Manz betreut eine Longitudinalstudie, in der jedes Jahr 50 Säuglinge neu aufgenommen werden, die Jahr für Jahr untersucht werden.

Wir haben mit dem Forschungsinstitut für Kinderernährung untersucht, wie sich Muskeln und Knochen bei Kindern entwickeln. Die Untersuchung erfolgte am Unterarm mittels Computertomografie. Wir haben gemessen, wie viel Knochen in Menge vorhanden ist und wie dicht der Knochen ist. Zusätzlich haben wir berechnet, wie fest der Knochen ist – so wie ein Statiker die Festigkeit von einem Rohr berechnet. Die Ergebnisse: Wir konnten keinen Einfluss der Muskulatur auf die Dichte des Knochens, auf die Spongiosa, feststellen. Ob bei den Kindern, Jugendlichen, Vätern oder Müttern: Egal, wie viel Kraft man hat, die Dichte wird nicht beeinflusst. Das macht auch Sinn, denn die Knochendichte ist mehr oder weniger eine Naturkonstante. Genau wie Wasser oder Aluminium eine Dichte hat, hat auch das „Material“ Knochen eine Dichte.

Dies lässt sich vergleichen mit dem Kölner Dom und einer kleinen Kirche daneben: Die Maurer haben für beide Kirchen die gleichen Steine mit der gleichen Dichte genommen. Das machen die Knochenzellen auch. Der Unterschied aber zwischen dem Kölner Dom und der kleinen Kirche nebenan

ist: Die Säulen des Kölner Doms sind dicker, die Wände sind stärker. Das heißt, wenn man die Stabilität des Knochens erhöhen will, muss man außen Knochen auflegen. Je größer der Durchmesser, desto stabiler ist er und desto schwerer kann man ihn brechen.

Genau das haben wir bei den Kindern nachgewiesen: Den Einfluss der Muskelfläche auf die Kortikalisfläche, also die Knochenwandung. Wir fanden eine sehr hohe Korrelation auch bei den Vätern und Müttern. Es gibt also eine ganz enge Beziehung zwischen der Muskelfläche und der Kortikalisfläche.

Fazit ist: Der Knochen und seine Struktur bzw. Geometrie ist eine Funktion der Muskulatur.

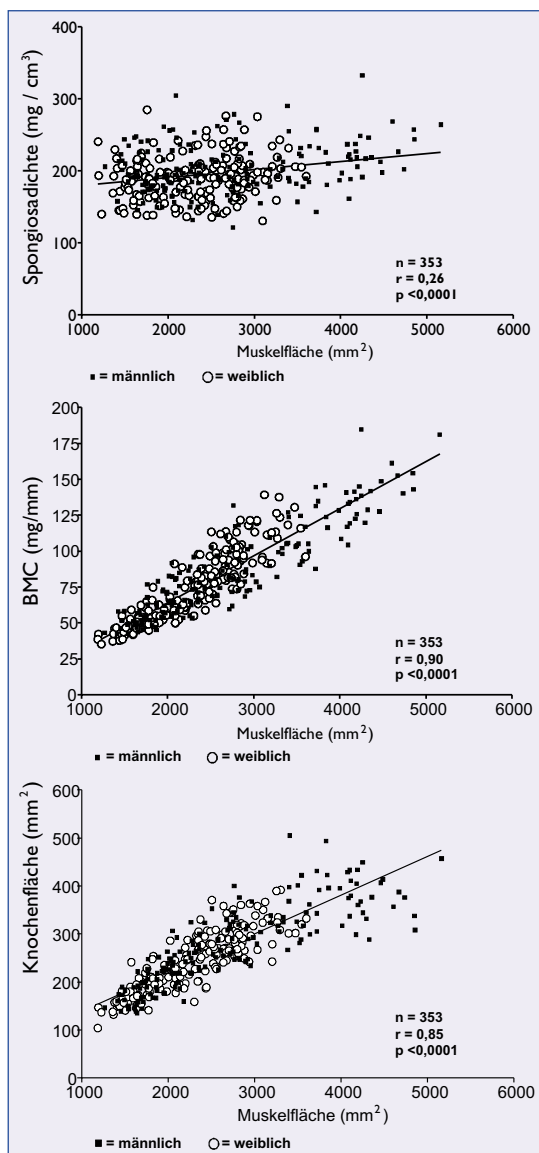


Abbildung 2: Einfluss der Muskulatur auf die Entwicklung der Knochen-dichte, -masse, und -geometrie

### Passt die Knochenmenge zur Muskelmenge?

Aufgrund der engen Beziehung zwischen der Menge an Muskeln und der Menge an Knochen bzw. der Knochenfestigkeit wurde ein neues diagnostisches Vorgehen vorgeschlagen. Im Falle von Knochenerkrankungen sollte zuerst überprüft werden, ob die Schuld bei dem Fahrer (Muskulatur) liegt. Liegt ein Muskelmangel vor und eine angepasst niedrige Knochenfestigkeit, dann ist die Schuld nicht bei dem Skelettsystem bzw. bei einer Knochenerkrankung zu suchen. In dem Fall muss abgeklärt werden, welche Ursache der Muskelmangel hat. Dieser sollte dann auch entsprechend behandelt werden, etwa durch Krankengymnastik oder ganz allgemein vermehrte körperliche Aktivität.

Liegt dagegen eine normale Muskelmenge vor, jedoch eine deutlich verminderte Knochenfestigkeit, ist die Ursache im Skelettsystem zu suchen. Entsprechend sind dann auch therapeutische Konzepte zum Aufbau bzw. zur Blockierung des Abbaus des Knochens einzusetzen. Hierfür stehen verschiedene Medikamente zur Verfügung. Dies konnte insbesondere bei Kindern und Jugendlichen mit häufigen Frakturen im Rahmen der so genannten Glasknochenkrankheit nachgewiesen werden. Hierbei zeigt sich eine deutlich verminderte Skelettentwicklung bei mehr oder weniger regelrechter Muskelentwicklung.



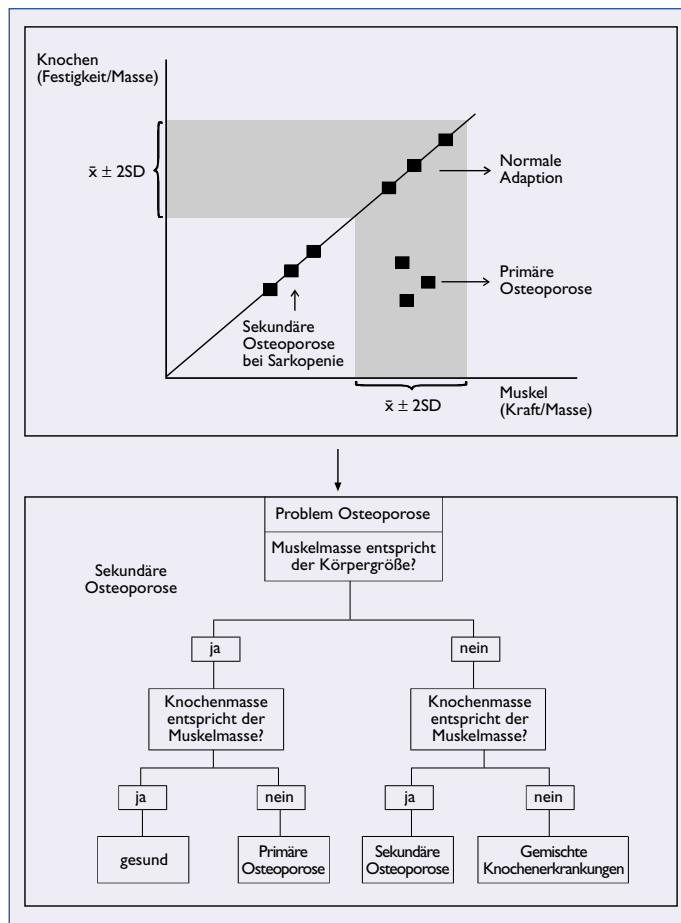


Abbildung 3: Vorschlag für ein neues diagnostisches Stufenprogramm und Klassifikation von Osteoporoseerkrankungen?

### Starke Knochen brauchen Calcium

In einer ersten vorläufigen Auswertung haben wir untersucht, welchen Einfluss Calcium auf das Zusammenspiel von Muskel und Knochen hat. Die ersten Ergebnisse zeigen, dass die Calciumaufnahme das Verhältnis von Muskel und Knochen nicht beeinflusst. Dazu werden zur Zeit umfangreichere detailliertere Auswertungen vorgenommen. Es ist jedoch aufgrund der vorliegenden Ergebnisse davon auszugehen, dass das Muskelsystem und die körperliche Aktivität einen weitaus größeren Einfluss auf die Entwicklung des Skelettsystems hat als die Höhe der Calciumaufnahme. Grundsätzlich muss natürlich ein Mindestmaß an Calcium aufgenommen werden, damit kein klinisch bedeutsamer Calciummangel vorliegt, der zu dem Krankheitsbild einer Rachitis im Kindes- und Jugendalter führt. Die Bedeutung der Muskulatur wird zukünftig eine größere Rolle spielen. Erste Untersuchungsergebnisse bei Kindern

konnten zeigen, dass der Einfluss der Lebensweise (Lifestyle) einen Einfluss auf die muskuläre Entwicklung hat. So ergaben Untersuchungen, dass regelmäßiges Fernsehen oder „Bildschirmarbeiten“ von mehr als zwei Stunden pro Tag einen Einfluss auf Muskelfunktionen wie zum Beispiel die Sprungkraft haben. In diesem Zusammenhang ist natürlich auch die Problematik des zunehmenden Übergewichtes bei unzureichender körperlicher Aktivität zu sehen.

Fazit unserer Erkenntnisse ist: Die Muskulatur und die körperliche Aktivität haben den ausschlaggebenden Einfluss auf die Knochenentwicklung und somit Knochengesundheit. Dies muss natürlich im Zusammenhang mit den anderen Faktoren wie Ernährung und Hormonen (Pubertätsentwicklung) gesehen werden. Aus unserer Sicht ist die weitläufige Aussage „Calcium macht den Knochen stark,“ aufgrund dieser Zusammenhänge nicht

korrekt. Dies induziert, dass man durch die Einnahme von Calcium einen direkten Einfluss auf die Skelettentwicklung hat. Aus unserer Sicht sollte diese Aussage umgeändert dahingehend werden in „Starke Knochen benötigen Calcium“. Genau wie ein Flugzeug oder ein Auto Benzin benötigen – wohin es aber geht und wie viel man benötigt, entscheidet der Fahrer oder Pilot.

#### Literaturhinweise

- H. Frost; E. Schönau: The „Muscle-Bone-Unit“ in Children and Adolescents: A 2000 Overview. *J Pediatric Endocrinol & Metabolism* 13 (2000) 571-590
- F. Rauch; E. Schönau: The Developing Bone: Slave or Master of its Cells and Molecules? *Pediatric Research* 3 (2001) 309-314
- E. Schönau: Osteoporoseprävention: Eine neue Aufgabe des Kindes- und Jugendarztes? *Der Kinderarzt* 3800 (1997) 1-5
- E. Schönau; C. M. Neu; F. Rauch; F. Manz: The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 86 (2001) 613-618
- E. Schönau; C. M. Neu; E. Mokov; G. Wassmer; F. Manz: Influence of Puberty on Muscle Area and Cortical Bone Area of the Forearm in Boys and Girls. *J Clin Endocrinol Metab* 85(3) (2000) 1095-1098

Prof. Dr. Karl Zwiauer, Abteilung Pädiatrie

Abteilung Pädiatrie, Krankenhaus St. Pölten, Österreich

## Möglichkeiten und Bedeutung der Prävention im Kindes- und Jugendalter

Was hat ein Pädiater mit der Krankheit Osteoporose zu tun, die im Grunde Senioren betrifft, also ein geriatrisches Thema ist? Sehr viel, denn eigentlich ist Osteoporose ein pädiatrisches Thema, das Kinder und Jugendliche sehr wohl angeht. Diese Erkenntnis ist zwar nicht neu, aber sie hat sich noch nicht in dem Maß durchgesetzt, wie sie es sollte.

### Osteoporoseprävention beginnt im Kindesalter

Die Prävention der Osteoporose ist eine Domäne der Pädiater. Die senile Osteoporose ist eine pädiatrische Erkrankung – ein scheinbar ungeheurer Gegensatz, aber die Kindheit ist die Zeitspanne, in der man primär agieren und präventiv wirken kann.

Die maximale Knochenmasse, die Peak bone mass (PBM), wird in der Kindheit aufgebaut. Von dieser „Knochenbank“ zehrt der Mensch sein weiteres Leben. Wenn die Reserven der „Knochenbank“ vorzeitig aufgebraucht werden, kommt es frühzeitig zu einer Osteoporose und zu einem Anstieg der Frakturrate.

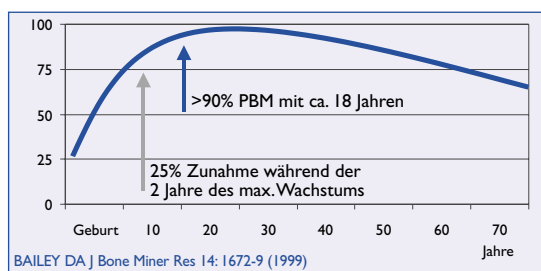


Abbildung 1: PBM – Peak bone mass

Die Zunahme der Knochenmineralisation im Laufe der ersten beiden Lebensjahrzehnte ist dramatisch: Sie steigt von 25 Gramm Calcium bei der Geburt über etwa 900-1200 Gramm Calcium mit 18-20 Jahren bei Frauen und Männern. Das heißt, es kommt zu einer Erhöhung des Knochengehaltes um das 40fache (Abbildung 1). In diesem Zeitraum legt

der Knochen jedoch nicht an Größe und Dichte zu, sondern verändert sich auch in seiner Architektur.

Deshalb ist die Kindheit und Jugend eine besonders wichtige und kritische Phase zum Aufbau des Knochens. Die PBM ist zwar zu einem Gutteil genetisch determiniert, kann aber in Kindheit, Jugend und frühem Erwachsenenalter sehr wohl günstig beeinflusst werden.

Der Knochenmetabolismus ist beim Kind insbesondere durch Knochenbildung gekennzeichnet, durch massives Wachstum und die Aktivität der Osteoblasten (Knochen aufbauende Zellen) überwiegt die metabolische Aktivität der Osteoklasten, der Zellen, die für den Knochenabbau zuständig sind. Wachstum ist nur mit gleichzeitigem Auf- und Abbau möglich. Je älter man wird, desto weniger Knochen wird aufgebaut und umso mehr Knochen wird abgebaut. Bei langen Röhrenknochen z.B. kommt es sowohl zu Knochenwachstum nach außen hin, gleichzeitig aber findet auch Knochenabbau statt.

Knochendichte und PBM sind wesentlich genetisch determiniert, wobei aber andere Faktoren z.B. Alter, Größe, Body Mass Index oder das Pubertätsstadium ebenfalls wichtige Determinanten sind.

### Wichtig für stabile Knochen: Die Muskelkraft

Ohne Muskel-Funktionseinheit ist aber ein maximales Knochenwachstum, eine maximale Erreichbarkeit der Knochendichte, Knochenmineralisation und Architektur nicht möglich. Knochenwachstum resultiert letztlich daraus, dass Muskeln einen sehr stimulierenden Reiz auf den Knochen ausüben und Muskel- oder Stoßkräfte, die auf den Knochen wirken, beeinflussen letztendlich ganz wesentlich die Knochenarchitektur.

Wir wissen, dass die Zunahme der Knochenmasse durch körperliches Training erreicht werden kann, und dass die Fähigkeit des Knochens, auf solche mechanischen Belastungen zu reagieren, in der Kindheit und Jugend am größten ist. Das heißt, in dieser Zeit ist die Potenz zur aktiven Manipulation am größten. Mit 50 Jahren ist diese Potenz lang nicht mehr so groß.

Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen der Muskelkraft und der kortikalen Knochendichte. Das heißt, je mehr Muskeltraining, desto höher wird die Knochendichte. Das gilt auch für die Knochengeometrie, die Mikroarchitektur des Knochens, die letztendlich für die biomechanische Beanspruchung und auch für die Frakturprophylaxe von entscheidender Bedeutung ist.

Darüber hinaus gibt es eine Reihe von endokrinen Faktoren, wie Wachstumshormone oder Glukokortikoide, die auf die Muskelkraft und indirekt auch auf die Knochenstruktur und Knochendichte wirken. Das Erreichen der individuell maximalen Peak bone mass, ist ein wesentlicher Determinant für das Osteoporose- und Frakturrisiko.

Epidemiologische Studien konnten zeigen, dass fünf Prozent Zunahme der Peak bone mass der gesamten Bevölkerung bedeuten würden, dass zehn Jahre später die Frakturschwelle, d.h. die PBM erreicht wird, ab der mit Knochenbrüchen zu rechnen ist (Abbildung 2). Mit einer relativ geringen Zunahme der Peak bone mass könnte man daher den Zeitraum, in dem man die kritische Grenze für Frakturen erreicht, um zehn Jahre hinausschieben. Wenngleich es sich bei diesen Überlegungen um theoretische Ansätze handelt, sind sie für Präventionsstrategien von entscheidender Bedeutung.

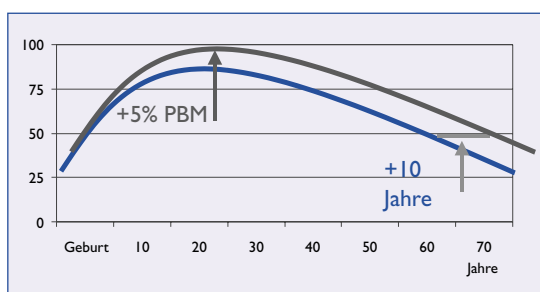


Abbildung 2: PBM – Peak bone mass

### Sportliche Kinder, stabile Knochen

Die Erhöhung der Knochendichte beim Erwachsenen führt zu einer Verbesserung des Frakturrisikos und bietet Schutz vor osteoporotischen Frakturen.

Es gibt indirekt Evidenz dafür, dass die Knochendichte beeinflusst werden kann: Kinder, die Leistungssport betrieben haben – vor allem Gymnastik – haben eine höhere Knochendichte: ehemalige Gymnastiksportlerinnen haben im frühen Erwachsenenalter höhere Knochenmineralisationsdichten, ebenso wie weibliche Erwachsene, die als Kinder sportlich aktiv waren, eine höhere Knochenmineralisationsdichte aufweisen, als Frauen, die nicht sportlich aktiv waren.

Interessant ist eine prospektive Studie an 3-15-jährigen Mädchen, an denen wiederholte Knochendichtemessungen durchgeführt wurden: Es zeigte sich, dass das Knochenfrakturrisiko bei Kindern, deren Knochenmineralgehalt um eine Standardabweichung niedriger war, doppelt so hoch war wie bei Kindern mit einer normalen Knochenmineralisationsdichte.

Eine andere Untersuchung an 100 Jungen, die Unterarmfrakturen hatten, konnte zeigen, dass sie weniger fettfreie Masse und niedrigere Knochendichte aufwiesen. Interessanterweise gab es keine gravierenden Unterschiede im Aktivitätsmuster, wobei bei Probanden mit einem sehr hohen Body Mass Index ein niedriges Aktivitätsniveau gefunden wurde. Keine Unterschiede fanden sich in der täglichen Calciumaufnahme mit der Ernährung.

Diese Ergebnisse stützen die Auffassung, dass körperliche Aktivität mit einer hohen Knochenmineraldichte assoziiert ist und mit einem niedrigeren Frakturrisiko einhergeht. Ein hoher Body Mass Index dagegen geht mit einem höheren Frakturrisiko einher.

Eine weitere randomisierte Untersuchung mit jeweils 100 Mädchen mit und ohne Knochenfrakturen ergab, dass Mädchen mit Knochenfrakturen eindeutig eine niedrige Knochenmineralisationsdichte aufweisen. Darüber hinaus hatten von 82 Mädchen der Frakturgruppe, die vier Jahre später nachuntersucht wurden, 24 erneut eine Knochenfraktur. Von der Gruppe ohne Frakturen hatten nur sieben Mädchen nach vier Jahren eine neue Fraktur. Damit konnte

gezeigt werden, dass frühere Frakturen ein wesentliches Risiko für weitere Knochenbrüche sind, aber auch die Knochendichte und das Körpergewicht.

### **Knochengesund leben – wie geht das?**

Es gibt Einflussfaktoren, wie z.B. Genetik, Erkrankungen und endokrine Faktoren, die primär wenig oder nicht beeinflussbar sind. Andere Variablen, die bei der Osteoporoseentstehung von Bedeutung sind, können dagegen modifiziert werden: z.B.

Ernährung, Bewegung und Lebensstil. Gerade der Lebensstil kann sich auf die Peak bone mass auswirken; man kennt den Zusammenhang zwischen der Peak bone mass und den Frakturen sowohl im späteren Alter als auch in der Kindheit. Wenn es gelingt, die Knochendichte zu verbessern, lässt sich das Frakturrisiko im späteren Alter dramatisch reduzieren. Die Frage ist: Wie sieht ein solcher günstiger Lebensstil aus?

### **Calcium**

Calcium und Vitamin D sind Schlüsselfaktoren in der Osteoporoseprävention. Zwischen Knochenmineralisierung und der Calciumaufnahme gibt es eine enge Beziehung. Letztendlich ist das der Grund, warum die FDA Calcium einen „health claim“ zugesprochen hat. Wahrscheinlich gibt es ein oberes Limit bei etwa 2,5 g Calciumzufuhr pro Tag, über dem nachteilige Effekte zu erwarten sind. Die Werte für die empfohlene tägliche Calciumzufuhr erreichen ihr Maximum in der Jugend und liegen bei ca. 1.200-1.500 mg pro Tag. Die amerikanischen Empfehlungen gehen bis zu 1.500 mg pro Tag und die neuen DACH-Empfehlungen von Deutschland, Österreich und der Schweiz sind mit 1.200 mg für das Alter von 10-19 Jahren ebenfalls in den letzten Jahren erhöht worden.

Die Calciumretention steigt während der Pubertät dramatisch an, sonst wäre es nicht möglich, eine maximale Knochenmineralisation zu erreichen und im Erwachsenenalter sinkt sie wieder ab. In der Pubertät ist daher der Calciumbedarf am höchsten. Junge Erwachsene erreichen mit einer Zufuhr von

mindestens 500-600 mg ein Bilanzgleichgewicht. Die maximale Calciumretention liegt bei einer Zufuhr von 900 mg.

Es gibt sehr wenige Untersuchungen über den Effekt einer Calciumsupplementierung, die strengen wissenschaftlichen Kriterien Stand halten, d.h. doppelblind, randomisiert und Placebo-kontrolliert sind. Insgesamt existieren fünf Studien mit validen Daten: Drei Studien, in denen die Calciumsubstitution mit Calciumcitrat, Calciummalat oder Calciumcarbonat erfolgt ist und zwei Studien, in denen Milchprodukte und mit Calcium angereicherte Nahrungsmittel verabreicht wurden. Die Fallzahlen waren relativ gering, das Alter der Probanden betrug 6-14 Jahre, die Studien liefen ein bis drei Jahre, die Calciumsupplementierung lag zwischen 300 mg und 1g pro Tag.

Interessant ist, dass sich bei der Supplementierung mit Calciumcitrat und Calciummalat die Knochenmineralisationsdichte nur um etwa drei Prozent änderte. Niedrigere Supplementierungsraten mit Calcium in Form von Milchprodukten brachten dagegen einen Zuwachs der Knochenmineralisationsdichte von etwa neun Prozent.

Wir wissen, dass es einen Zusammenhang zwischen der Calciumaufnahme und der Knochenmineralisation gibt und dass der Grenzwert für die maximale Mineralisation bei 1.200-1.300 mg pro Tag liegt. Darüber hinaus verflacht die Kurve und die Calciumaufnahme wird nicht mehr weiter gesteigert.

Wie sieht es mit der Calciumversorgung in Deutschland aus? Die Calciumzufuhr ist in allen Altersgruppen suboptimal. Retrospektive Untersuchungen sind zwar in mancher Hinsicht problematisch, dennoch müssen die Ergebnisse in einem epidemiologischen Kontext gesehen werden.

Nur knapp 60 bis 80 Prozent der Kinder in Deutschland erreichen die derzeit empfohlene Calciumzufuhr. Der Schulmilchkonsum ist in den letzten Jahren zurückgegangen, und wie sich diese Reduktion einer wichtigen Calciumquelle auswirken wird, werden wir erst in den nächsten Jahren sehen.

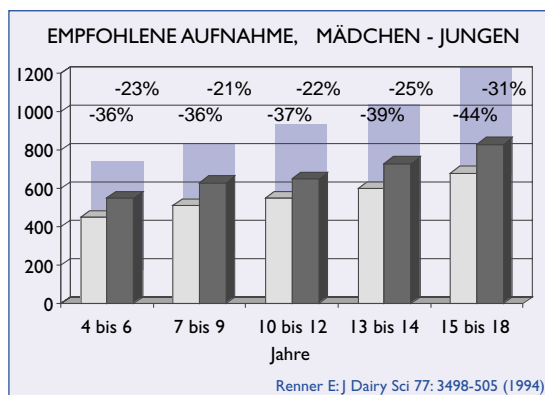


Abbildung 3: Calciumaufnahme (MG/D)

### Vitamin D

Auch wenn die Vitamin D-Versorgung in Deutschland vermutlich eher suboptimal ist, hat sie wahrscheinlich auf Grund der insgesamt relativ guten Versorgung keine allzu große Bedeutung.

### Ballaststoffe

Ballaststoffe beeinflussen die Calciumresorption weniger, interessant ist wahrscheinlich nur die Interaktion von Calcium mit Phytaten und Oxalaten bei manchen Lebensmitteln.

### Coffein

Coffein hat für das Kindes- und Jugendalter keine wesentliche Bedeutung, wenn man die Problematik im Zusammenhang mit Coca Cola ausnimmt.

### Protein

Um die Bedeutung von Proteinen im Zusammenhang mit Osteoporose gibt es kontroverse Ansichten. Dennoch kann festgehalten werden, dass Proteine einen wichtigen Einfluss auf die Calciumausscheidung in der Niere haben, und eine extrem eiweiß- und natriumreiche Kost wahrscheinlich eine Erhöhung der Calciumausscheidung und damit des Calciumbedarfs zur Folge hat.

### Cola und Sport – eine knochenbrecherische Kombination?

Es gibt eine viel diskutierte retrospektive Querschnittuntersuchung an 16-jährigen Highschool-Schülern, die zu Ernährungsgewohnheiten und

aufgetretenen Knochenbrüchen befragt worden sind. Dabei fand sich ein Zusammenhang zwischen dem Konsum von Limonaden- und Cola-Getränken und der Häufigkeit von Knochenbrüchen: Das Frakturrisiko der Kinder, die oft exzessiv Limonaden oder Cola tranken, war dreimal so hoch wie bei denen, die weniger Limonaden und Cola tranken.

Besonders hoch war das Frakturrisiko bei den Kindern, die einen exzessiven Limonaden- und Cola-Genuss hatten und zudem sportlich aktiv waren: Sie hatten ein bis zu siebenfach höheres Frakturrisiko.

Ob der Limonaden- und Cola-Konsum ein Surrogat für einen niedrigen Milchkonsum ist, wird durch die Untersuchung nicht beantwortet, auch nicht ob der hohe Phosphatgehalt von Cola-Getränken mit dem Frakturrisiko kausal zusammenhängt, ist nicht sicher – Cola enthält tatsächlich nicht so viel Phosphat wie angenommen wird. Die Autoren der Studie stellen selbst klar, dass aus diesen retrospektiven Daten keine Kausalität abgeleitet werden kann; zudem wurde keine Ernährungserhebung durchgeführt und andere Risikofaktoren wurden nicht gemessen. Eines steht allerdings fest: Der Konsum kohlenstoffhaltiger Limonaden hat in den letzten 30 Jahren drastisch zugenommen, der Milchkonsum dagegen dramatisch abgenommen.

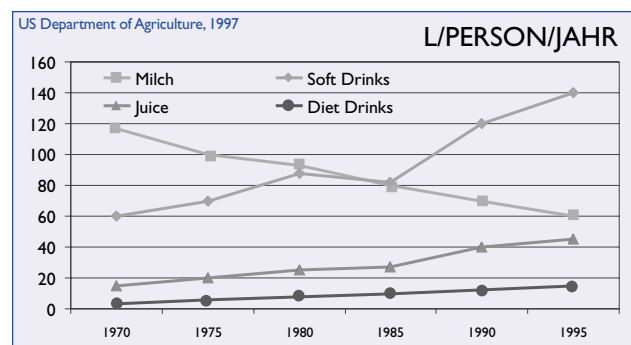


Abbildung 4: Milch versus Cola

### Körperliche Aktivität

Auch bei optimaler Ernährung ist es sicher nicht möglich, ohne entsprechende körperliche Aktivität das genetisch vorgegebene Potenzial auszuschöpfen. Beide Faktoren – Ernährung und körperliche Aktivität – müssen zusammen spielen und optimiert werden. Ganz besonders wichtig dürfte der Faktor körperliche Aktivität bei suboptimaler Calciumzufuhr

sein: Bei überwiegend sitzender Tätigkeit oder bei familiärer Belastung. In diesem Fall ist die körperliche Aktivität ein wesentlicher Parameter, der einerseits den Knochenabbau bremsen und andererseits einen normalen Knochenaufbau bewirken kann.

Zu einer Erhöhung der Knochenmasse und des Knochenmineralgehaltes führen vor allem körperliche Aktivitäten, die hohe Stoßkräfte erzeugen, wie z.B. Gymnastik und Turnen. Einige Studien zeigen, dass gerade Gewicht übernehmende Aktivitäten einen wichtigen Einfluss haben und dass regelmäßige Aktivitäten eine Möglichkeit zur Erreichung der Peak bone mass sind. Eine Studie an präpubertären Sportlerinnen und ehemaligen Sportlerinnen zeigt, dass sie deutlich höhere Knochenmineralisationsdichten haben als Mädchen, die keinen Sport betrieben haben.

### Ernährung und körperliche Aktivität

Was können wir tatsächlich tun? Kosten und Inzidenz der Osteoporose steigen, das heißt, es sind präventive Maßnahmen gefordert. Dafür bieten sich Ernährung und körperliche Aktivität an.

Ernährung: Wichtig ist die Optimierung der Calciumzufuhr. Dabei spielen Milch- und Milchprodukte eine wesentliche Rolle und auch mit Calcium angereicherte Lebensmittel haben ihren Stellenwert. Manche Mineralwässer haben ebenfalls einen durchaus hohen Calciumgehalt.

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Eiweißzufuhr: Fast alle Altersgruppen in Deutschland und Österreich konsumieren zuviel Eiweiß, begonnen bei den Vorschulkindern. Eine Einschränkung der Eiweißzufuhr auf die empfohlenen Mengen sowohl bei Kindern und Jugendlichen aber auch generell ist unbedingt empfehlenswert.

Empfehlenswert ist auch die Reduzierung des Fettkonsums. Diese Maßnahme wirkt gesundheitspräventiv nicht nur im Hinblick auf die Osteoporose, sondern auch im Hinblick auf das Körpergewicht und die Hypercholesterinämie.

Körperliche Aktivität: Das Fördern eines aktiven, sportlichen Lebensstils ist Osteoporoseprävention par excellence. Es geht vor allem um dynamische

Bewegungen und vielseitige Belastungen mit möglichst hoher Intensität, Frequenz und mit vielseitigen Übungen, das heißt Aktivitäten, wie sie im Schulsport vorkommen. Leider kommt der Schulsport in deutschsprachigen Ländern viel zu kurz. Er wird stundenmäßig sogar weiter reduziert. Um die Notwendigkeit und Sinnhaftigkeit von Schulsport zu verdeutlichen ist Aufklärungsarbeit und Bewusstseinsbildung nötig, das Bildungswesen dahin zu modifizieren, dass die ohnehin schon spärlichen Sportstunden in der Schule nicht noch weiter gekürzt werden.

Osteoporoseprävention ist eine Chance der frühen Jahre – dann, wenn die Knochen wachsen, wenn die Knochenmineralisierung stattfindet und wenn man mit Umwelt und Lebensstilvariablen sehr viel erreichen kann.

---

### Literaturhinweise

- D. A. Baily: J Bone Miner Res 14 (1999) 1672-1679
- S. Bass et al.: J Bone Miner Res 13 (1998) 500-507
- S. Bass et al.: J Bone Miner Res 13 (1998) 500-507
- J. P. Bonjour et al.: J Clin Invest 99 (1997) 1287-1294
- C. Cassell et al.: Med Sci Sports Exerc 28 (1996) 1243-1246
- G. M. Chan et al.: J Pediatr 126 (1995) 55-56
- C. Glastre et al.: J Clin Endocrinol Metab 70 (1990) 1330-1333
- A. Goulding et al.: J Bone Miner Res 15 (2000) 2011-2018
- A. Goulding et al.: J Pediatr 139 (2001) 509-515
- A. Goulding et al.: J Bone Miner Res 13 (1998) 143-148
- H. Haapasalo et al.: Bone 27 (2000) 351-357
- C. C. Johnston et al.: NEJM 307 (1992) 82-87
- W. T. Lee et al.: Acta Paediatr 85 (1997) 570-576
- T. Lloyd et al.: JAMA 270 (1993) 841-844
- P. W. Lu et al.: J Bone Miner Res 9 (1998) 1451-1458
- A. M. Parfitt: J Am Coll Nutr. 16 (1997) 325-333
- T. Robinson et al.: J Bone Miner Res 10 (1995) 26-35
- G. Whyshak et al.: Arch Pediatr Adolesc Med 154 (2000) 610-613



Prof. Dr. Matthias W. Beckmann

Frauenklinik, Friedrich-Alexander-Universität, Erlangen

## Osteoporose-Prophylaxe: Hormonsubstitution postmenopausaler Frauen aus Sicht der Gynäkologie

Was haben Gynäkologen mit dem Thema Osteoporose zu tun? Das Menopausenalter hat von 1850 bis 2000 langsam zugenommen, die Lebenserwartung dagegen ist rasant gestiegen. Sie liegt heute bei 82,6 Jahren für Frauen und ist damit um 6,5 Jahre höher als die der Männer. Das Problem dabei ist: In der Pubertät entscheidet sich, wie hoch die Peak bone mass eines Menschen werden wird, sie erreicht zwischen dem 25sten und 30sten Lebensjahr ihr Maximum, später kommt dann die Phase der Menopause. Früher sind die Frauen mit 55 oder 60 Jahren gestorben und hatten nur noch eine kurze Lebensspanne nach der Menopause: Sie haben die Frakturen einfach nicht erlebt. Heute aber werden die Frauen 80 oder gar 85 Jahre alt, das heißt, sie leben noch 30 Jahre nach der Menopause. Die Folge ist: Sie bekommen viele Erkrankungen. Dazu gehört die Osteoporose, aber zum Beispiel auch das Mammakarzinom oder zerebrovaskuläre Erkrankungen. Die Möglichkeit, eine Osteoporose und deren Komplikationen zu erleben, ist heute also viel größer als früher. Weil Frauen öfter zum Gynäkologen gehen als zum Allgemeinarzt, kümmern sich auch Gynäkologen um das Problem Osteoporose.

Ist Osteoporose ein Thema für Frauen? Zwei unabhängig voneinander durchgeführte deutsche Befragungen – einmal bei 1.000, einmal bei 300 Frauen – kamen zum gleichen Ergebnis: Frauen interessiert das Herzinfarkttrisiko nicht so sehr, wichtiger sind die Themen Hormonersatztherapie und auch die Osteoporosegefahr. Am meisten Sorgen machen sich Frauen aber um die Brustkrebsgefahr und vor allem um ihren allgemeinen Gesundheitszustand.

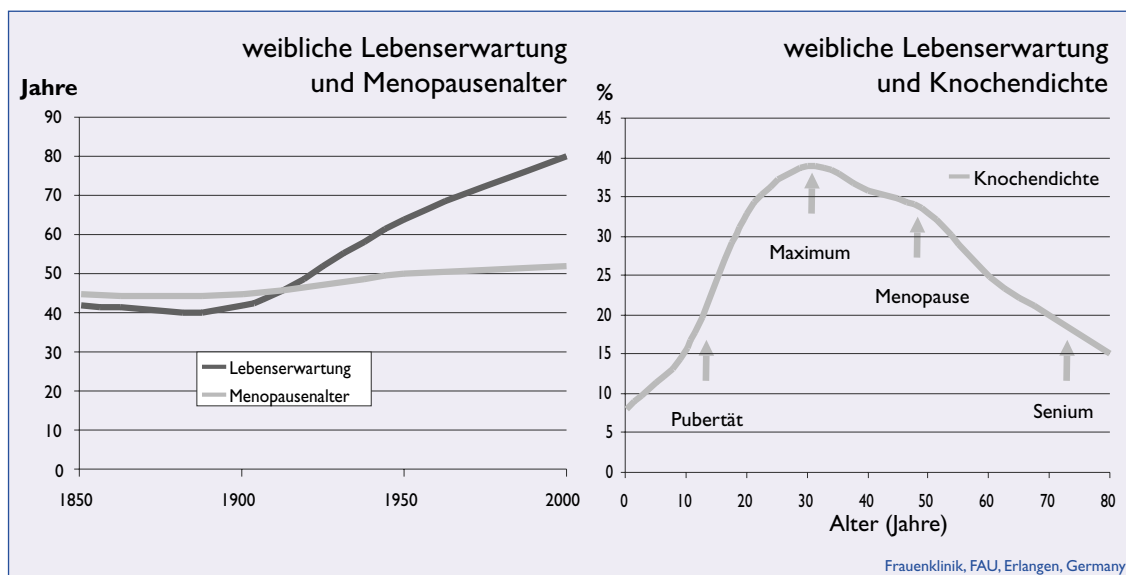


Abbildung 1: Osteoporose

### Von welchen SERMs profitiert der Knochen?

Sind die Daten zur Hormonersatztherapie ausreichend, um behaupten zu können, dass der Knochen wirklich davon profitiert? Wichtig sind in diesem Zusammenhang die SERMs Tamoxifen, Raloxifen und Tibolon.

- Tamoxifen wird als adjuvante Therapie eigentlich zur Behandlung des Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinoms angewandt. Es bremst aber auch deutlich den Verlust an Knochendichte: Frauen, die fünf Jahre lang Tamoxifen nehmen, verlieren nur ein Prozent der Knochendichte pro Jahr.
- Raloxifen, die Weiterentwicklung zum SERM der zweiten Generation, zeigt aus der More-Studie derzeit die besten Frakturdaten überhaupt.
- Für Tibolon, das in der Presse als „Viagra der Frau“ propagiert wurde, gibt es momentan noch keine Fraktur-, sondern nur Knochendichtedaten.

### Steroidhormone wirken organspezifisch

Steroidhormone bewirken die Proliferation, Differenzierung, Transformation und den Zelltod, also Apoptose. Am besten sieht man das am Beispiel der Menstruation: Steroidhormone sind verantwortlich für die Proliferation und Differenzierung des Endometriums, für die Transformation nach dem Eisprung und schließlich für den Zelltod, sprich die Menstruation. Steroidhormone sind also pluripotent und sie wirken in allen Körpergeweben – ob im Gehirn, am Knochen, dem Herz oder den Gefäßwänden.

Die Hormone wirken zudem organspezifisch. Im Gehirn wirken sie eventuell anders als im Knochen oder in der Blase, in der Brust oder am Endometrium. Während des Menstruationszyklus werden Östrogene und Gestagene produziert, die dann wieder abfallen, das ist physiologisch. Exogen nimmt man Steroidhormone etwa durch die Pille oder Hormonersatztherapie auf. Steroidhormone sind wie Hände, Rezeptoren wie Handschuhe. Diese sind im Körper unterschiedlich verteilt, zum Beispiel gibt es die alpha- und beta-Rezeptoren im

Gehirn, im Knochen befinden sich wieder andere. Deshalb muss man bei der Wirkung der Steroidhormone organspezifisch differenzieren.

Tamoxifen als Antiöstrogen induziert zum Beispiel das Endometriumkarzinom, also einen östrogenabhängigen Tumor, weil zwei unterschiedliche Rezeptoren zwischen Brust und Endometrium vorhanden sind. Dann gibt es lokale Effektoren und erst wenn alles zusammenwirkt, kommt es zu einer Interaktion – und wenn die funktioniert, folgt die Transkription, der Effekt.

Es gibt also eine reine Östrogenwirkung auf das Endometrium, auch eine Wirkung auf die Haut, wie Straffung der Kollagenfasern und Wassereinlagerung. Die reinen Antiöstrogene werden second line beim Mammakarzinom eingesetzt. Dazwischen existiert das ganze Spektrum. Alle in der Diskussion befindlichen Medikamente können Agonisten und Antagonisten sein. Man kann also nicht sagen, Tamoxifen sei ein reiner Antagonist. Auch für Raloxifen ist unklar, warum es einen positiven Effekt am Knochen hat. Es wirkt über die Östrogenrezeptoren am Knochen, nur hat es da einen agonistischen und keinen antagonistischen Effekt. Von Tibolon ist der Wirkmechanismus unklar. Dieses Medikament zerfällt im Körper in ein Östrogen, ein Gestagen und ein Androgen und zeigt durch diese Dreifach-Wirkstoffaufschlüsselung unterschiedliche Effekte.

### Etwa ein Drittel aller Frauen über 39 nutzen Hormonersatztherapie

Eine aktuelle Untersuchung von Prof. Heidemann aus Berlin zeigt, dass 1980 etwa fünf Prozent der Frauen Hormonersatztherapie einnahmen; 1995 waren es etwa 30 Prozent aller Frauen über 39. Und 40 Prozent der Frauen haben jemals Hormonersatztherapie eingenommen – jemals bedeutete für mindestens sechs Monate. Diese Zahlen zeigen: Es gibt immer mehr Frauen, die Hormonersatztherapie einnehmen.

Welche Präparate werden genommen? Kombinationspräparate sind die meist verschriebenen Formen, wo hingegen die reinen Östrogene für Frauen in Frage kommen, die keine Gebärmutter mehr haben.

Welche Konzentration sollte eine Hormonersatztherapie zur Osteoporosetherapie haben? Die magische Grenze sind immer 0,625 mg der konjugierten Östrogene pro Tag oral genommen. Das sind die einzigen Referenzdaten. Es gibt unterschiedliche Verabreichungsformen; wir haben Raloxifen mit 60 mg und Tibolon mit 2,5 mg gegeben.

### Osteoporose ist nur eine Krankheit von vielen, die bei älteren Frauen vorkommen

Für Gynäkologen ist Osteoporose – im Gesamtzusammenhang gesehen – nur eines von mehreren möglichen Problemen. Viele 70-Jährige haben andere Vorerkrankungen, viele nehmen eine anti-hypertensive Therapie oder nehmen andere Medikamente. Es gibt die Osteoporose, das zerebrovaskuläre und das kardiovaskuläre Risiko, das ab dem 55sten Lebensjahr signifikant ansteigt. Viele Frauen haben Probleme mit der Haut: Sie lässt nach. Damit ist indirekt das urogenitale Alter verbunden. Sexualität und Libido werden oft zum Problem, aktive Lebererkrankungen nehmen zu. Es gibt die Frauen, die mit 65 oder 70 Jahren in der Menopause keine Blutungen mehr haben wollen. Wir müssen auf das Thromboserisiko achten, auf die vegetativen Symptome, das psychische Befinden und das Karzinomrisiko.

### Entscheidungshilfe: Ein individuelles Nutzen-Risiko-Profil

Wenn man mit einer Frau über eine Hormonersatztherapie diskutiert, muss zunächst individuell ein Nutzen-Risiko-Profil gemacht werden, bei dem die Familienanamnese und Vorerkrankungen beachtet werden. Hat eine Frau zum Beispiel eine ausgeprägte Varikosis, ist die Hormonersatztherapie kontraindiziert – auch wenn sie Osteoporotikerin ist.

Das Hauptthema ist immer die Angst vor dem Mammakarzinom. Wie hoch ist das Risiko? Dieses Thema wird in der Presse oft undifferenziert beschrieben. Um es klar und deutlich zu sagen: Es gibt nicht das Mammakarzinomrisiko. Es gibt ungefähr zehn verschiedene Risiken: Zum Beispiel spricht man vom relativen Risiko, wenn man die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung einer Frau im

Gegensatz zu einer gesunden Nicht-Risiko-Population meint. Es gibt die Wahrscheinlichkeit der Erkrankung am Mammakarzinom, es gibt die Wahrscheinlichkeit, eine genetische Veränderung, eine Mutation oder einen Polymorphismus zu tragen. Es gibt das Risiko, ein Mammakarzinom diagnostiziert zu bekommen. Frauen, die Hormonersatztherapie nehmen, bekommen regelmäßig eine Mammographie. Frauen, die keine Hormonersatztherapie nehmen, bekommen keine Mammographie. Vergleicht man diese beiden Gruppen miteinander, ist ganz klar, dass in der Gruppe mit Hormonersatztherapie mehr Mammakarzinome diagnostiziert werden. Aber das ist eher ein Diagnose- und kein Induktionsproblem.

Weiter gibt es das kumulative Risiko. Man muss wissen, dass das Alter der größte Risikofaktor für das Mammakarzinom ist. Es sind nicht die 35-40-jährigen Frauen die erkranken, sondern die 65 - 75-Jährigen. Und die haben per se schon 45 pro 100.000 mehr Mammakarzinome in ihrer Altersgruppe als die jüngere Gruppe.

Wir haben das zusätzliche Risiko, das Lebenszeitrisiko, das heißt, bis zum 80sten Lebensjahr am Mammakarzinom zu erkranken. Wenn man 75 ist, hat man ein höheres Erkrankungsrisiko als mit 45 – relativ gesehen. Absolut gesehen hat die 45-Jährige das größere Risiko, weil sie noch 40 Jahre zu leben hat. Aber relativ gesehen, hat die 75-Jährige bis zum 85sten Lebensjahr das höhere Risiko, weil in der Altersphase die meisten Karzinome auftreten.

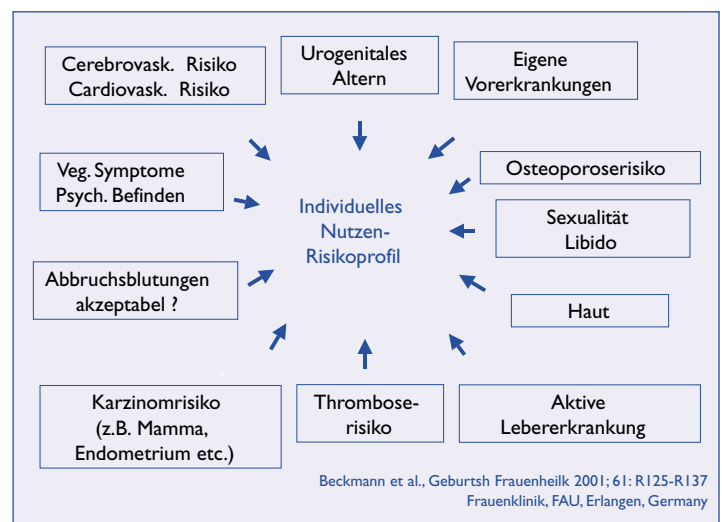


Abbildung 2: Entscheidungsfaktoren zur HRT-Einnahme

### Hormonersatztherapie: Marginale Risiko- steigerung der Diagnose Mammakarzinom

Trudi Busch hat alle Studien zu dem Thema zusammengestellt und ausgewertet: Östrogenmonotherapie versus keine Hormonersatztherapie oder Kombinationstherapie versus keine Therapie. Die Studien sind sehr heterogen. Zusammengefasst kommt man auf eine marginale Risikosteigerung der Diagnose eines Mammakarzinoms, nicht aber der Induktion.

Ein ähnliches Ergebnis ergab die Frage, ob Hormonersatztherapie Ovarialkarzinome verursacht. Es gibt nur zwei Studien, die einen Unterschied zeigen. 15 Studien zeigen keinen Unterschied, so dass wir im Augenblick von keiner Risikosteigerung ausgehen.

Wie sieht es bei den SERMs aus? Raloxifen zeigt keine Steigerung des Mammakarzinom-Risikos. Raloxifen wird derzeit sogar als Präventivum eingesetzt. Es gibt eine Studie, die Raloxifen und Tamoxifen zur Prävention des Mammakarzinoms bei Risikofrauen verglichen hat. Raloxifen senkte das Risiko. Tibolon zeigt im Augenblick keine Zunahme des Mammakarzinoms.

Morbidität oder diagnostizierte Mammakarzinome sind keine guten Parameter. Wenn man davon ausgeht, dass der Anteil an Frauen, die Hormonersatztherapie einnehmen, seit 1980 um 25 Prozent gestiegen ist, und wenn man weiter annimmt, dass Hormone Mammakarzinome induzieren, müsste es einen signifikanten Anstieg an Mammakarzinomen geben. Ein Spiegel-Artikel hat das für Deutschland impliziert. Besser sind Daten aus Großbritannien und den USA, denn in diesen Ländern wird ein Krebsregister geführt; zudem ist der Anteil an Frauen, die Hormonersatztherapie einnehmen, genauso gestiegen wie bei uns. Die Daten zeigen deutlich, dass die Mortalität sinkt. Zu diesem Ergebnis kommen fünf Studien: Frauen, die Hormone eingenommen und ein Mammakarzinom haben, haben eine niedrige Mortalität am Mammakarzinom. Und sie haben ein längeres Survival, also weniger Rezidive nach Einnahme von Hormonen in den nächsten zehn Jahren.

Zudem zeigen alle Studien, dass Frauen, die Hormonersatztherapie einnehmen, gesundheitsbewusster sind, länger leben und später sterben.

### Theorie und Praxis – Wunsch und Wirklichkeit

Was wäre die ideale Hormonersatztherapie? Das ideale Medikament sollte das Frakturrisiko reduzieren, an der Brust und am Gebärmutterhals keine Induktion verursachen und das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko senken. Es sollte keine Atrophie der Haut verursachen, sie soll schön glatt sein, auch im Urogenitalepithel. Es sollte weder Inkontinenz noch Hitzewallungen fördern, dafür die Psyche stabilisieren, die Libido und die kognitive Funktion erhalten.

	postmenopausales Syndrom	ideales Therapeutikum
Skelett	Osteoporose	Frakturreduktion
Mamma	Involution	keine Proliferation
Endometrium	Atrophie	keine Proliferation
Kardiovask. Risiko	steigt an	wird gesenkt
Cerebrovas. Risiko	steigt an	wird gesenkt
Haut/Urogenitalepithel	Atrophie	keine Atrophie
Vegetativum	Hitzewallungen	keine Hitzewallungen
Psyche	depr. Stimmungslage	psych. Stabilisation
Libido	reduziert	wird erhalten
Kognitive Funktion	reduziert	wird erhalten

Beckmann et al., Geburtsh Frauenheilk 2002; 61: R125-R137  
Frauenklinik, FAU, Erlangen, Germany

Abbildung 3: Eigenschaften der „idealen“ HRT

Was ist die Realität? Wir haben die kombinierte Hormonersatztherapie. Raloxifen hat die besten Daten: Die Knochendichte ist auf jeden Fall verbessert, die Frakturdaten sind aufgrund der Art der Studien differenziert zu betrachten. Wir haben das Problem der Mammakarzinome, der Morbidität, der Mortalität und des Endometriums.

Für das kardiovaskuläre Risiko ist die Datenlage sehr unterschiedlich, ebenso für das zerebrovaskuläre Risiko. Klar ist, dass Östrogene positiv auf das Genitalsystem wirken: Für eine Inkontinenz-Behandlung oder Prävention sind Östrogene die beste Therapieform. Auch für das Vegetativum, die Libido, Psyche und kognitive Funktion halten wir Östrogene im Augenblick für das Beste, was wir tun können.

Man sollte keine Nutzen-Risiko-Analyse machen. Das Problem ist aber: Die Patientin interessiert sich nicht für zehn verschiedene Studien. Sie will wissen, ob sie Hormone nehmen kann oder nicht – und sie möchte ihr persönliches Nutzen-Risiko-Profil wissen.

Wir haben das mit unseren Statistikern zur Primärprävention bei 1.000 Frauen, die zehn Jahre Hormonersatztherapie einnehmen, berechnet: Unter fünf Jahren sind alle Risiken zu vernachlässigen. Wir sprechen also nur über Frauen, die mindestens zehn Jahre Hormone nehmen. Und das sind insgesamt nur 30 Prozent aller Frauen, die überhaupt Hormone nehmen. Ab dem 50sten Lebensjahr werden mehr Mammakarzinome diagnostiziert, mehr Thrombosen, eine Lungenembolie und eine Gallenblasenerkrankung. Schlaganfälle und Herzinfarkte werden gerade stark diskutiert. Bei den Oberschenkelfrakturen ist die Datenlage unklar. Alle Studien zeigen dagegen, dass das Kolonkarzinom reduziert wird. Der Einfluss auf Psyche, das Vegetativum und das urogenitale Alter ist nicht eindeutig.

Zur kognitiven Funktion: Wir können im Augenblick nicht sagen, ob Hormone Alzheimer oder Demenz verhindern. Wir wissen aber, dass die Vigilanz der Frauen, die Hormone einnehmen, höher ist und es kann sein, dass diese Frauen von Hormonen profitieren.

### Viele Fragen, wenig Antworten

Es gibt noch viele offene Fragen. Wann soll man mit der Hormonersatztherapie anfangen, wenn man überhaupt eine gibt? Gibt man Hormone als Prävention, Substitution oder Therapie? Wie lange gibt man sie? Fünf Jahre, zehn Jahre oder lebenslang? Vor allem sollte man auch über die anderen Medikamente sprechen: Wie lange gibt man denn Bisphosphonate? Fünf Jahre oder zehn Jahre? Soll man eine 75-jährige Frau substituieren, die eine Fraktur am Oberschenkelhals hat? Soll man bei ihr mit einer Hormonersatztherapie anfangen? Soll man mit Fluor anfangen? Was soll man machen?

Es gibt Entscheidungsfindungen aus der Arbeitsgruppe von Menzel und Martin; Vorschläge, wie man vorgehen kann. Wenn kein erhöhtes Osteoporoserisiko vorliegt, braucht man eigentlich keine Hormonersatztherapie. In Abhängigkeit von den Kontraindikationen kann man sich mit einem Entscheidungsbaum bis zu verschiedenen Medikamenten oder einer jährlichen Gesundheitsvorsorge entscheiden.

Das Thema ist komplex und es ist schwer, eine Entscheidung zu finden. Für uns ist die individuelle Nutzen-Risiko-Analyse mit Pro und Kontra in der Diskussion mit der Patientin wichtig.

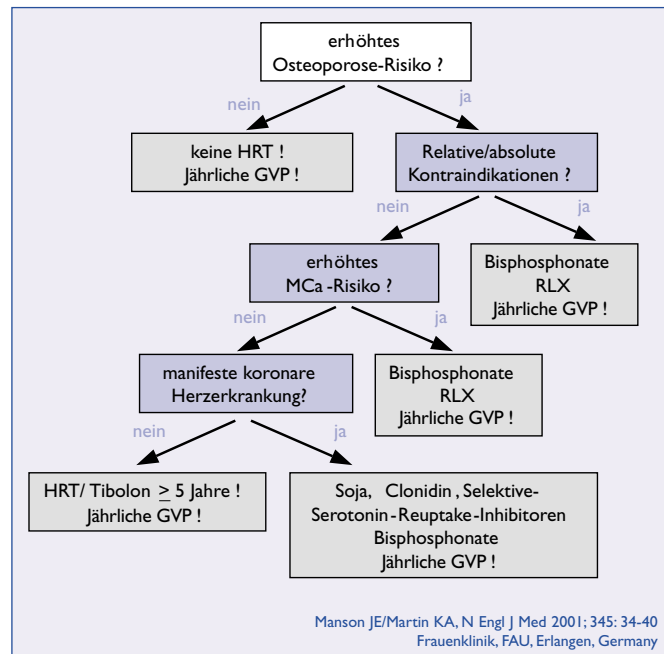


Abbildung 4: Entscheidungsfindung „HRT ja oder nein“

---

**Literaturhinweise**

- M. W. Beckmann; B. Hanstein; D. Niederacher; D. Jap;  
B. Kuschel; H. G. Bender: Wirkmechanismus ovarieller Steroidhormone und Antiöstrogene in der Karzinogenese der Mamma und des Endometriums. *Geb Fra* 60 (2000) 71-76
- M. W. Beckmann; D. Jap; B. Kuschel; P. Dall; M. P. Lux;  
B. Hanstein; H. G. Bender: Ovarielle Steroidhormone und Antiöstrogene: Risiken und Prävention in der Karzinogenese der Mamma und des Endometriums in der Postmenopause. *Geb Fra* 60 (2000) 77-85
- R. Eastell: Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 12 (1998) 736-746
- F. Grodstein; M. J. Stampfer; G. A. Colditz; W. C. Willett;  
J. E. Manson; M. Joffe; B. Rosner; C. Fuchs; S. E. Hankinson;  
D. J. Hunter; C. H. Hennekens; F. E. Speizer: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 336 (1997) 1769-1775
- C. Gygli: Die ernährungsmedizinische Beratung im Menopausenzentrum des Inselspitals Bern. *J Menopause* 2 (2000) 13-20
- P. Hadji; C. Wüster; G. Emons; K. D. Schulz: Prävention der Osteoporose – eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis. *Frauenarzt* 12 (1998) 1864-1877
- P. J. Kelly: Is osteoporosis a genetically determined disease? *Br J Obstet Gynaecol* 103 (1996) 20-27
- A. Müller; S. Cupisti; P. G. Oppelt; M. W. Beckmann: Hormonelle Therapiemöglichkeiten in der Menopause Teil 1 und Teil 2: *Geburtsh Frauenheilk* 61 und 62 (2001) R125-R148 und R1-R20
- P. G. Oppelt; M. W. Beckmann: Risikofaktoren und -beurteilung in der Menopause *Geburtsh Frauenheilk* 61 (2001) 257-267
- M. Porter; G. C. Penney; D. Russell; E. Russell; A. Templeton: A population based survey of women experience of the menopause. *Br J Obstet Gynaecol* 103 (1996) 1025-1028
- Report of a WHO Scientific Group: Research on the Menopause in the 1990s. WHO Technical Report Series (1996) 866
- G. Schmidt-Gollwitzer; Women's Health Care: Trends der nächsten Dekade. *Geb Fra* 59 (1999) M47-M49
- B. Schultz-Zehden; M. R. Girardi; I. Naß-Griegoleit: Die 1000 Frauen Studie 1998. Verlag Kempkes ISBN 3-88343-030-7
- J. Vita; R. B. Terry; H. B. Huber; J. F. Fries: Aging, health risks, and cumulative disability. *N Engl J Med* 338 (1998) 1035-1041
- J. C. Wright; M. C. Weinstein: Gains in life expectancy from medical interventions – standardizing data on outcomes. *N Engl J Med* 339 (1998) 380-386
- C. Wüster; K. Engels; E. Renner; R. D. Hesch; P. Hadji;  
J. Y. Pourfard: Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie. *Dt Ärztebl* 95 (1998) A2547-A2551



PD Dr. Wiebke Art

Medizinische Universitätsklinik, Bayerische Julius-Maximilians-Universität, Würzburg

## Osteoporose-Prophylaxe: Hormonsubstitution postmenopausaler Frauen aus Sicht der Endokrinologie

Es gibt große Unterschiede zwischen klinischen Studien:

Bei einer retrospektiven Studie werden in der Rückschau Akten ausgewertet. Bei einer prospektiven Studie legt man vorher fest, was, wie und wer untersucht werden soll und führt die Studie nach diesem Plan durch. Zudem gibt es einen sehr großen Unterschied zwischen einer Beobachtungsstudie und einer Interventionsstudie. Bei einer Beobachtungsstudie wird eine Gruppe von Patienten untersucht, ohne die Art der Behandlung vorher festzulegen. Bei einer Interventionsstudie werden Patienten behandelt und damit sie eine valide Aussage ergeben, sollten Interventionsstudien

- kontrolliert sein,
- am besten randomisiert sein, das heißt es sollte nach dem Zufallsprinzip ausgewählt werden, wer mit dem echten und wer mit dem Scheinpräparat behandelt wird und
- am besten sollte die Behandlung doppelblind erfolgen, das heißt, weder die Patienten noch der Untersucher sollten während der Behandlung wissen, wer das echte und wer das Scheinpräparat bekommt.

Auch ein wichtiger Begriff ist die Primärprävention: Darunter versteht man die Verhinderung der Manifestation bestimmter Krankheiten bei jetzt gesunden Menschen.

Sekundärprävention dagegen bedeutet: Man möchte bei bereits kranken Menschen verhindern, dass sie noch kränker werden. Dass Menschen mit einem Herzinfarkt zum Beispiel nicht noch einen zweiten bekommen.

Wichtig ist zudem der primäre Endpunkt, von dem die statistische Aussagekraft einer Studie abhängt. Bei den großen Studien, die heutzutage in der Hormonersatztherapie durchgeführt werden, braucht man meistens viele Tausend Patientinnen, um eine

valide Aussage treffen zu können. Die Biostatistiker, die vor Beginn einer Studie festlegen, wie viele Leute behandelt werden sollen, fragen: „Was ist der Endpunkt und was für eine Veränderung erwarte ich?“

Ein Beispiel ist eine Studie bei Osteoporosepatientinnen, bei der es darum geht, im Vergleich zu Placebo einen Unterschied im Zuwachs der Knochendichte um beispielsweise fünf Prozent zu detektieren. Natürlich kann man noch andere Dinge bei diesen Frauen untersuchen, aber eventuell ist diese Studie dann statistisch nicht richtig ausgelegt, um andere Endpunkte wie beispielsweise das Mammakarzinom richtig zu beurteilen.

### Hormonersatztherapie kann Verlust an Knochenmasse vorbeugen

Hormonersatztherapie verhindert die Knochendichtereduktion bei postmenopausalen Frauen. Gerade um die Menopause herum kommt es zu einem raschen Verlust an Knochenmasse. Wer in dieser Zeit Hormonersatztherapie einnimmt, kann das verhindern. Man kann also mit der Hormonersatztherapie einem Knochenmassenverlust vorbeugen, aber wer die Einnahme beendet, reißt sich wieder ein und verliert Knochenmasse. Ein Stabilisieren der Knochenmasse bedeutet aber nicht automatisch, dass die Häufigkeit der Frakturen abnimmt.

Es gibt Beobachtungsstudien, die über erniedrigte Frakturraten unter einer Hormonersatztherapie berichten, die länger als fünf Jahre anhält. Das heißt, um einen Effekt zu sehen, muss man länger als fünf Jahre behandeln. Ganz wichtig ist, dass es sich dabei um eine Beobachtungsstudie handelt. Dabei hat man aber den „healthy user bias“: Darunter versteht man in diesem Zusammenhang Frauen, die die Hormonersatztherapie nicht im Rahmen einer randomisierten Studie bekommen, sondern frei entscheiden können, was sie einnehmen. Die

Frauen, die sich für eine Hormonersatztherapie entscheiden, gehören in der Regel sowieso zu den Frauen, die sich besser ernähren, körperlich mehr bewegen, usw.

Es gibt leider nur limitierte Daten, eigentlich nur zwei randomisiert und Placebo-kontrolliert durchgeführte Studien zur Wirkung einer Östrogen-Gestagen-Ersatztherapie auf die Reduktion der Frakturnraten. Man kann nach der jetzigen Datenlage sagen: Östrogen-Gestagen-Therapie kann Knochenmasseverlust verhindern, aber nur, solange die Frauen die Medikamente einnehmen. Ob sich auch Frakturen verhindern lassen, kann noch nicht mit Sicherheit gesagt werden.

### **Valide Daten zeigen: Das SERM Raloxifen senkt die Frakturnrate**

Es gibt kürzlich veröffentlichte Daten aus der HERS-Studie, der Heart Estrogen Replacement Study. Diese große Studie zur Östrogen-Gestagen-Therapie ist mit 2.700 Frauen gelaufen, die allerdings nicht nach dem Vorliegen einer Osteoporose ausgesucht waren. Nur 15 Prozent dieser 2.700 Frauen hatten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie eine Osteoporose. Die Autoren haben als sekundären Endpunkt untersucht, ob sich die Frakturnrate in diesem Kollektiv ändert. Sie konnten über einen Beobachtungszeitraum von fünf Jahren keinen Unterschied in der Frakturnrate zwischen Frauen feststellen, die eine Hormonersatztherapie einnahmen und Frauen, die das nicht getan haben.

Andere, wesentlich validere Daten haben wir aus der MORE-Studie, eine wichtige, riesige Studie: 7.700 Frauen sind dort multizentrisch auf der ganzen Welt behandelt worden. Der primäre Endpunkt dieser Studie war: Senkt Raloxifen die Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausalen Frauen? Die Probanden bekamen entweder Placebo oder zwei verschiedene Dosen von Raloxifen. An der Lendenwirbelsäule und am Oberschenkelhals kam es über den Verlauf von drei Jahren eindeutig zu einer Zunahme der Knochendichte unter Einnahme des SERMs (Selektiver Östrogenrezeptor-Modulator) Raloxifen. Auch im Bereich der Wirbelkörper kam es definitiv zu einer Senkung

der Frakturnraten durch beide Dosen Raloxifen, das gilt sowohl für Frauen, die zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie noch keine Frakturen hatten als auch für Frauen, die bereits Frakturen hatten. Wenn einmal eine Fraktur aufgetreten ist, ist die Wahrscheinlichkeit wesentlich höher, dass wieder eine Fraktur auftritt. Diese Frauen brauchen eine Behandlung.

### **Östrogene verbessern das Lipidprofil und reduzieren das inflammatorische Risiko**

Surrogatparameter sind Risikoparameter. Für das Gefäßrisiko werden die Blutfette am häufigsten als Surrogatparameter verwendet. Sind sie erhöht, ist auch das Gefäßrisiko erhöht. Östrogene haben ein sehr differenzielles Wirkungsmuster. Es gibt viele Gefäßrisikoparameter, die positiv von Östrogenen beeinflusst werden und einige, wie das C-reaktive Protein, das negativ beeinflusst wird. Die Vermutung liegt nahe, dass eine Östrogengabe das Lipidprofil verbessert und das inflammatorische Risiko reduziert. Das zeigt sich auch bei einer Analyse der Studien. Der erwartete Effekt war in der HERS-Studie eine Reduktion des „bösen“ LDL-Cholesterin und ein Anstieg des „guten“ HDL, allerdings auch ein leichter Anstieg der Triglyceride.

Interessant ist, dass Raloxifen, das SERM 2, ein etwas differenzielles Profil hat. Anders als das Östradiol stimulieren die SERMs die Rezeptoren nur teilweise und unterschiedlich, und zwar in einer Art, die wir für jede Substanz noch nicht sicher vorhersagen können.

### **Nach den Daten der Nurses Health Studie wirken Östrogene positiv aufs Herz**

Uns interessieren natürlich die Endpunkte und ein ganz wichtiger Endpunkt ist die koronare Herzkrankheit. Die Daten aus der Nurses Health Studie haben unsere Einstellung zu den Östrogenen immer geprägt. Diese Studie ist eine große Beobachtungsstudie, bei der Krankenschwestern in den USA gezielt beobachtet worden sind. Wenn man das Herzinfarkt-Risiko von Frauen, die niemals Östrogene benutzt haben, gleich eins setzt, reduziert sich das relative Risiko für Frauen, die Östrogene und

Gestagene eingenommen haben, auf fast die Hälfte beziehungsweise ein Viertel.

Anders ausgedrückt bedeutet das: Wer nach den Daten der Nurses Health Studie niemals Östrogene eingenommen hat, hat eine viermal höhere Wahrscheinlichkeit, einen Herzinfarkt zu erleiden oder eine koronare Herzkrankheit zu entwickeln. Das fand man immer ganz logisch, das erklärt sich aus dem günstigen Einfluss auf die Lipide. Wer aktuell Östrogene einnimmt, hat ein relatives Risiko von 0,6 im Vergleich zu 1 bei denen, die nie Östrogene eingenommen haben. Um so länger die Östrogen-einnahme zurückliegt, desto mehr steigt das Risiko wieder an und nähert sich dem Kollektiv, das niemals Östrogene eingenommen hat.

### **Paradigmenwechsel: Hormone schützen das Herz doch nicht**

Wirken Östrogene also positiv auf das Herz? Es gibt neuere Daten, die diese Einstellung modifizieren. Die Nurses Health Studie ist eine Beobachtungsstudie, und darin haben wir wieder den healthy user bias: Die Frauen, die gesundheitsbewusster sind und weniger Risikofaktoren haben, werden Östrogene nehmen. Anders als in einer prospektiven Interventionsstudie ist ihnen ja nicht vorgeschrieben, welche Medikamente sie nehmen sollen. Die HERS-Studie war die erste große randomisierte, prospektive Placebo-kontrollierte Studie; sie wurde 1998 im JAMA publiziert. In dieser Sekundärpräventionsstudie wurden 2.763 Frauen eingeschlossen, die bereits eine koronare Herzkrankheit hatten. Die Frauen bekamen konjugierte equine Östrogene und ein Gestagen. Die Hypothese war, dass diese Therapie die Inzidenz von Myokardinfarkten und der koronaren Herzkrankheit definitiv senken wird.

Die Ergebnisse waren enttäuschend: Es gibt in punkto Häufigkeit von koronaren Ereignissen, darunter fällt Myokardinfarkt, Tod am Myokardinfarkt, keinen Unterschied zwischen der Östrogen/Gestagen- und der Placebo-Gruppe. Das zeigt auch die Analyse der Daten des relativen Risikos, ein koronares Ereignis zu erleiden: Das relative Risiko ist signifikant erhöht bei Frauen, die im ersten Behandlungsjahr Östrogene und Gestagene genom-

men haben. Im zweiten Jahr gab es einen Trend zu Reduktion, der aber nicht signifikant war. Das waren schockierende Daten, die praktisch einen Paradigmawechsel eingeleitet haben.

Bestätigt wurden diese Ergebnisse in einer zweiten Studie, der ERA, Estrogen Replacement in Atherosclerosis Study. 309 Frauen erhielten vor und nach Östrogen/Gestagen bzw. Placebothherapie eine Herzkranzgefäßdarstellung. Dann wurde gemessen, inwieweit sich der Durchmesser der Koronararterien durch die Arteriosklerose weiter eingengt hatte oder nicht.

Das Ergebnis: Nach im Schnitt dreijähriger Beobachtungsdauer gibt es ebenfalls keinen Unterschied zwischen der Östrogen/Gestagen-Gruppe und der Placebo-Gruppe, also kein Hinweis auf einen protektiven Effekt.

### **Hormonersatztherapie erhöht das Risiko venöser Ereignisse**

Wir wissen von der Antibabypille, dass Östrogene ein erhöhtes Risiko von venösen Ereignissen bewirken, das Risiko sowohl für tiefe Beinvenenthrombosen als auch konsekutiv für eine Lungenembolie steigt. Dass diese Risiken steigen, konnte in der HERS-Studie belegt werden, aber das wussten wir auch schon vorher.

### **Enttäuschend: Östrogene schützen nicht vor Schlaganfall**

Umstritten war, wie sich eine Östrogen-Gestagen-Therapie auf den Schlaganfall auswirkt. Die HERS-Studie zeigt keinen protektiven Effekt von Östrogen-Gestagen-Therapie auf die Schlaganfallhäufigkeit. Zu beachten ist aber, dass der Schlaganfall in der HERS-Studie nur ein sekundärer Endpunkt war.

In der WEST-Studie, einer Sekundärpräventionsstudie, nahmen Frauen teil, die innerhalb der letzten drei Monate vor dem Einschluss in die Studie einen Schlaganfall erlitten haben. Sie bekamen entweder 1 mg Estradiol oder Placebo. Untersucht wurde, ob durch die Östradiolgabe ein erneuter Schlaganfall

verhindert werden kann. Und wieder das enttäuschende Ergebnis: Es gibt keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Mehr noch: Die Subanalyse zeigte, dass das Risiko eines tödlichen Schlaganfalls unter der Gabe von Östrogenen 2,9 beträgt, also signifikant erhöht ist. Dies bedeutet, dass es dreimal wahrscheinlicher ist, unter Östrogen/Gestageneinnahme einen tödlichen Schlaganfall zu erleiden.

Ebenso enttäuschend sind bisher die Daten der Womens Health Initiative Study, der ersten wichtigen großen Primärstudie. In den USA wurden bisher 20.000 Frauen eingeschleust, die bisher noch nicht an Herzinfarkt oder Schlaganfall erkrankt sind. Sie werden derzeit entweder mit Placebo oder mit Östrogen/Gestagen randomisiert behandelt, und jährlich erfolgt eine Zwischenanalyse. Nach der Drei-Jahres-Zwischenanalyse ist das Risiko, einen Myokard-Infarkt oder Schlaganfall zu erleiden bei diesen Frauen, die Östrogen/Gestagen eingenommen haben, signifikant erhöht. Noch nicht so hoch, dass die Studie abgebrochen wird, aber wir warten auf die Vier-Jahres-Analyse. Es ist trotzdem wichtig, dass die Studie weitergeführt wird, denn wir werden nie wieder die Gelegenheit erhalten, hinterher zu analysieren, ob man vielleicht doch von Östrogenen profitieren kann. Das ist also die dunkle Seite der Östrogene: Proinflammatorisch, prothrombotisch, prokoagulatorisch.

### Hoffnungsträger: Die SERMs

Fazit ist: Wir müssen eine individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung vornehmen. Osteoprotektion und Verminderung der perimenopausalen Beschwerden sind wichtig, und die SERMs sind für diesen Zweck sicher ein Zukunftsweg. Aus der MORE-Studie sind gerade Daten zur kardiovaskulären Morbidität veröffentlicht worden. Im Gesamtkollektiv zeigte sich kein Effekt von Raloxifen auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse. Bei den Frauen aber, die ein hohes Risiko haben, einen Herzinfarkt zu erleiden, wurde das Risiko durch die Raloxifeneinnahme signifikant erniedrigt. Die SERMs wirken überzeugender als das natürliche Östradiol.

Sowohl die SERMs als auch das natürlich Östradiol bewirken eine Zunahme der Knochendichte. Ob Östrogene zu einer Frakturreduktion führen, ist fraglich, bei SERMs bewiesen an der Wirbelsäule. Ein großer Nachteil der SERMs ist, dass sie nicht auf die perimenopausalen Beschwerden und Hitzewallungen wirken. Dies tun die Östrogene zuverlässig.

### Individuelle Nutzen-Risiko-Abwägung

Perspektiven für die Hormonersatztherapie in der Postmenopause sind die SERMs. Entscheidend ist aber auch die Identifizierung der Subgruppen. Dazu gibt es zwei aktuelle Arbeiten, die zukunftsweisend sind: Frauen, die einen bestimmten Polymorphismus im Prothrombin aufweisen, haben ein elffach erhöhtes Risiko, unter Hormonersatztherapie-Einnahme einen Herzinfarkt zu erleiden. In Zukunft werden wir wie bei den Osteoporosegenen genauer analysieren müssen, welche Frauen ein besonders hohes Risiko haben und welche besonders profitieren. Genauso hat die Feinanalyse der ERA-Studie gezeigt, dass das protektive HDL-Cholesterin bei Frauen mit einem bestimmten Östrogen-Rezeptor-Polymorphismus unter einer Hormonersatztherapie wesentlich erhöht ist. Hier müssen wir mehr verstehen, um unsere Patienten in Zukunft besser beraten zu können.

Die dritte Option ist die Androgensersatztherapie in der Postmenopause. Postmenopausale Frauen, erst recht ovariectomierte Frauen, kommen in eine Androgenmangelsituation und hier kann es wichtig sein, in punkto Knochen und Libido selektiv gegenzuwirken.

---

**Literaturhinweise**

E. Barrett-Connor et al.: Raloxifene and Cardiovascular Events in Osteoporotic Postmenopausal Women. *JAMA* 287 (2002) 847-857

D. Grady et al.: Postmenopausal Hormone Therapy Increases Risk for Venous Thromboembolic Disease. *Ann Intern Med* 132 (2000) 689-969

D. M. Herrington et al.: Estrogen-Receptor Polymorphisms and Effects of Estrogen Replacement on High-Density Lipoprotein Cholesterol in Women with Coronary Disease. *N Engl J Med* 346 (2002) 967-974

D. M. Herrington et al.: Effects of Estrogen Replacement on the Progression of Coronary-Artery Atherosclerosis. *N Engl J Med* 343 (2000) 522-529

S. Hulley et al.: Randomized Trial of Estrogen Plus Progesterin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women. *JAMA* 280 (1998) 605-613

J. A. Simon et al.: Postmenopausal Hormone Therapy and Risk of Stroke. *Circulation* 103 (2001) 638-642

C. M. Viscoli et al.: A Clinical Trial of Estrogen-Replacement Therapy after Ischemic Stroke. *N Engl J Med* 345 (2001) 1243-1249

## Das Institut Danone für Ernährung stellt sich vor

Das Institut Danone wurde im November 1992 durch die Danone Deutschland GmbH gegründet. Als unabhängige Einrichtung greift das Institut aktuelle Themen im Bereich Ernährungsmedizin und Gesundheit auf und fördert ausgewählte Forschungsprojekte. Ziel hierbei ist es, ernährungsbedingte Probleme sowie vorhandene Defizite in der Bevölkerung zu erkennen und zu einer zeitgemäßen Ernährungsaufklärung beizutragen.

Damit leistet Danone einen wertvollen Beitrag, der weit über die Aufgaben eines Lebensmittelherstellers hinausgeht. Der Verein fördert die Forschung und bietet Wissenschaftlern, Ärzten, Pädagogen und der Öffentlichkeit eine anerkannte Dialogplattform sowie Zugang zu aktuellen ernährungswissenschaftlichen, -psychologischen und -medizinischen Erkenntnissen.

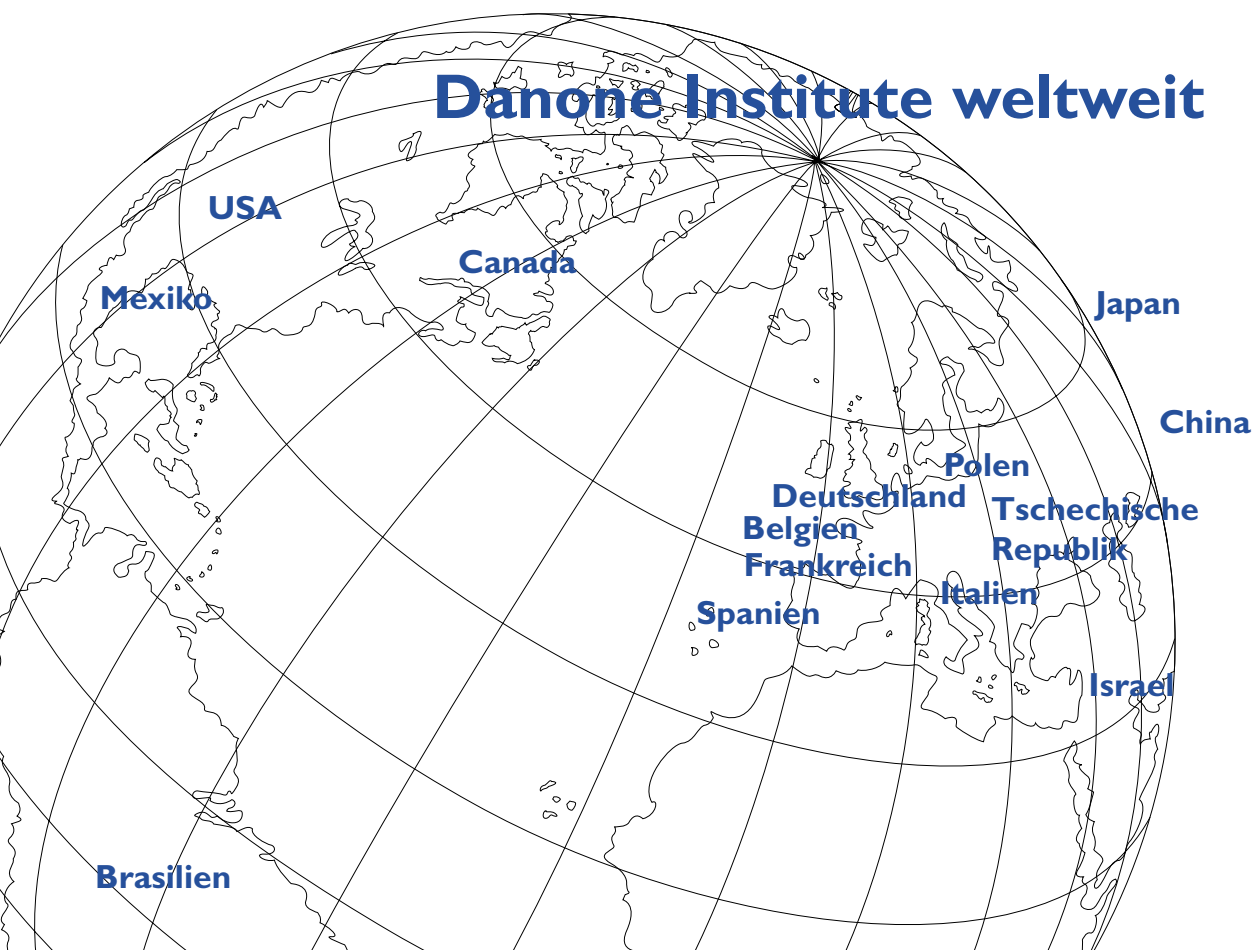
Das Institut Danone ist eingebunden in ein internationales Netzwerk. Weltweit gibt es 14 eigenständige Danone Institute.

Das Institut Danone ist ein unabhängiges Institut und als gemeinnütziger Verein eingetragen. Namhafte internationale Experten bilden Vorstand und wissenschaftlichen Beirat. Über die Auswahl der Projekte und förderungswerten Forschungsvorhaben entscheidet der Vorstand auf Basis der Empfehlungen, die vom Beirat unterbreitet werden. Die strategische und administrative Koordination der Aktivitäten erfolgt durch die Geschäftsstelle.

Durch den kontinuierlichen Austausch mit nationalen und internationalen Experten ist das Institut Danone stets über den aktuellen Forschungs- und Aufklärungsbedarf in den Bereichen Nahrung, Ernährung und Gesundheit informiert. Auf diese Weise erfolgt eine gezielte Unterstützung vor allem von solchen Forschungsvorhaben, die einen Nutzen für breite Teile der Bevölkerung versprechen.

Das Institut Danone entwickelt Informationsmaterialien für die medizinische Praxis, für Pädagogen, Eltern und Kinder im Kindergarten- und Grundschulalter.

## Danone Institute weltweit





## Vorstand

**Prof. Dr. Günther Wolfram, Vorsitzender,**  
Institut für Ernährungswissenschaft der  
Technischen Universität München-Weihenstephan

**Prof. Dr. Heinrich Kasper,**  
Medizinische Universitätsklinik Würzburg

**Christian Neu,**  
Danone GmbH, München

**Russell Ward,**  
Danone GmbH, Rosenheim

**Marion Fürst,**  
Danone GmbH, München

## Leiterin der Geschäftsstelle

**Maria C. Airainer**

## Redaktionelle Betreuung

**Hilka de Groot,**  
Lebensmittelchemikerin und  
Wissenschaftsjournalistin

## Wissenschaftlicher Beirat

**Prof. Dr. Kurt Baerlocher,**  
Ostschweizerisches Kinderspital, St. Gallen

**Prof. Dr. Christian Barth,**  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,  
Potsdam-Rehbrücke

**Prof. Dr. Heiner Boeing,**  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,  
Bergholz-Rehbrücke

**Christine Bouley,**  
Danone, Internationale wissenschaftliche  
Koordination, Paris

**Prof. Dr. Ibrahim Elmadfa,**  
Institut für Ernährungswissenschaften  
der Universität Wien

**Prof. Dr. Helmut F. Erbersdobler,**  
Institut für Humanernährung und  
Lebensmittelkunde der Universität Kiel

**Prof. Dr. Dr. Peter Fürst,**  
Institut für Biologische Chemie und  
Ernährungswissenschaft der Universität  
Stuttgart-Hohenheim

**Prof. Dr. Berthold Gaßmann,**  
Deutsches Institut für Ernährungsforschung,  
Potsdam-Rehbrücke

**Prof. Dr. Hans Hauner,**  
Deutsches Diabetes-Forschungsinstitut,  
Düsseldorf

**Prof. Dr. Berthold Koletzko,**  
Dr. von Haunersches Kinderspital der  
Ludwig-Maximilians-Universität München

**Prof. Wolfgang Langhans,**  
ETH-Zentrum LFW, Zürich

**Prof. Dr. Volker Pudel,**  
Ernährungspsychologische Forschungsstelle  
der Universität Göttingen

**Prof. Dr. Jürgen Schrezenmeir,**  
Institut für Physiologie und Biochemie der  
Ernährung, Bundesanstalt für Milchwissenschaft, Kiel

**Prof. Dr. Florian J. Schweigert,**  
Institut für Ernährungswissenschaft, Potsdam

**Prof. Dr. Walter O. Seiler,**  
Geriatrische Universitätsklinik Basel

**Prof. Dr. Peter Stehle,**  
Institut für Ernährungswissenschaft, Bonn

**Prof. Dr. Dr. Hans Steinhart,**  
Institut für Biochemie und Lebensmittelchemie  
der Universität Hamburg

**Prof. Dr. Radvan Urbanek,**  
Universitätsklinik für Kinderheilkunde, Wien

# Ernährungsforum

---



## INSTITUT DANONE FÜR ERNÄHRUNG

Institut Danone für Ernährung e.V.

Geschäftsstelle  
Heinrich-Wieland-Str. 170  
81735 München

Tel.: 089 / 6 27 33 - 338  
Fax: 089 / 6 27 33 - 659

[kontakt@institut-danone.de](mailto:kontakt@institut-danone.de)  
<http://www.danone-institut.de>