

Andreas Volk
Dr. med. dent.

Veränderungen des Knochenmineralgehaltes und verschiedener Knochenstoffwechselmarker bei Querschnittgelähmten

Geboren am 06.11.1972 in Stuttgart
Reifeprüfung am 26.05.1992 in Heilbronn
Studiengang der Fachrichtung Zahnmedizin vom WS 1993 bis WS 1998
Physikum am 22.03.1996 an der Universität Heidelberg
Klinisches Studium in Heidelberg
Staatsexamen am 17.12.1998 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Orthopädie
Doktorvater: Herr Prof. Dr. med. B. Fromm

Spätestens seit dem „Gesetz über die Transformation der Knochen“ von Julius Wolff ist bekannt, dass Knochen auf verschiedene mechanische Belastungen spezifisch reagiert. Die Abnahme der BMD im Sinne einer Immobilisationsosteoporose bei Querschnittgelähmten und damit die Reaktion des Knochens auf Nichtbelastung ist ein seit langem bekanntes Problem und kann im Extremfall zu pathologischen Frakturen führen. Sowohl über das Ausmaß dieser speziellen Art der Immobilisationsosteoporose, insbesondere aber auch über die zugrunde liegenden Veränderungen des Knochenstoffwechsels ist wenig bekannt. Kenntnisse hierüber sind jedoch für eine adäquate pharmakologische Therapie unabdingbar. Ziel dieser Studie ist es, die Veränderungen der BMD, der Osteoklasten- sowie der Osteoblastenaktivität nach Eintritt einer Querschnittlähmung aufzuzeigen.

Die BMD wurde am proximalen Femur und an der LWS gemessen. Die Messung wurde mittels DEXA, einem Verfahren mit hoher Präzision und relativ niedriger Strahlenbelastung durchgeführt. Außer der BMD wurden die Konzentrationen des Osteoblastenmarkers BAP aus Serum und der Osteoklastenmarker DPD, PYD und NTx aus Urin gemessen. Die Messungen von BAP und NTx erfolgten jeweils mittels Enzym-Immunoassay. Die Messungen von DPD und PYD erfolgten mittels HPLC-Verfahren. Das HPLC-Verfahren gilt zur Messung dieser Parameter als sog. Goldstandard.

Die Probanden werden in zwei Gruppen aufgeteilt. „Frischgelähmte“ sind zum Zeitpunkt der Messung weniger als ein Jahr querschnittgelähmt, während „Langzeitgelähmte“ zu diesem Zeitpunkt länger als fünf Jahre querschnittgelähmt sind. Außerdem wird unterschieden zwischen Para- und Tetraplegikern, Querschnittgelähmten im Frankel-Stadium A und welchen in den Frankel-Stadien B/C/D und zwischen spastischer und schlaffer Lähmung.

In dieser Studie sollen sechs Fragestellungen untersucht werden: 1.- Wie verhält sich die Knochendichte nach Eintritt einer Querschnittlähmung?, 2.- Wird die Knochendichte vom Lähmungsniveau beeinflusst?, 3.- Gibt es Unterschiede in der Knochendichte zwischen Paraplegikern und Tetraplegikern, zwischen einer kompletten und einer inkompletten Querschnittlähmung oder zwischen schlaffen und spastischen Querschnittgelähmten?, 4.- Wird die Knochendichte durch den BMI oder sonstige Faktoren beeinflusst?, 5.- Wie verhalten sich die Knochenstoffwechselmarker bei Frisch-, bzw. Langzeitgelähmten verglichen mit dem jeweiligen Referenzkollektiv sowie untereinander?, 6.- Gibt es Unterschiede der Knochenmarker-Konzentrationen zwischen Paraplegikern und Tetraplegikern, zwischen einer kompletten und einer inkompletten Querschnittlähmung oder zwischen schlaffen und spastischen Querschnittgelähmten?

Ein wichtiges Ergebnis ist die Abnahme der BMD im prox. Femur von Langzeitgelähmten gegenüber Frischgelähmten. Die BMD ist allerdings schon bei Frischgelähmten signifikant gegenüber der Norm verringert. An der LWS dagegen gibt es keine signifikanten Veränderungen. Die Knochenabbaumarker DPD, PYD und NTx sind bei den Frischgelähmten signifikant gegenüber Normwerten erhöht. Bei den Langzeitgelähmten gibt es Unterschiede der einzelnen Marker. Während bei DPD und PYD die Werte signifikant gegenüber den Werten des Referenzkollektivs erhöht sind, liegt beim NTx nur ein Trend zur Erhöhung vor. Die Konzentration von DPD, PYD und NTx nimmt bei den Langzeitquerschnittgelähmten im Vergleich zu den frisch Querschnittgelähmten signifikant ab. Die BAP ist sowohl bei den Frisch-, als auch bei den Langzeitgelähmten gegenüber Normwerten geringfügig vermindert, wobei bei den Langzeitgelähmten die Verminderung signifikant ist, bei den Frischgelähmten dagegen nicht. Vergleicht man die Werte der Frisch- und Langzeitgelähmten miteinander, so ergibt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Weder bei der Messung der BMD noch bei der Messung der Knochenstoffwechselmarker macht es einen signifikanten Unterschied, ob eine Para- oder Tetraplegie vorliegt, ob eine komplette oder eine inkomplette Lähmung vorliegt oder ob die Lähmung spastisch oder schlaff ist.

In der Studie wird also der Befund der sog. "dissociated hip and spine demineralization" bei Querschnittgelähmten bestätigt; gleichzeitig wird hiermit das überwiegende Auftreten von Frakturen an den unteren Extremitäten und das Fehlen von osteoporotischen Sinterungsfrakturen bei diesen Patienten erklärt. Man kann daher annehmen, dass der mechanische Reiz auf die Wirbelkörper - z. B. durch das Sitzen im Rollstuhl - die Osteoblastenaktivität ausreichend stimuliert, während die vollständig gewichtsentlasteten unteren Extremitäten zunehmend entmineralisieren. Da an der LWS kein pathologischer Befund zu erwarten ist, sollte der korrekte Messort zur Quantifizierung der Immobilisationsosteoporose daher die untere Extremität, z. B. das prox. Femur sein.

Die signifikante Erhöhung aller von uns bestimmten Crosslinks (PYD, DPD, NTX) auch bei Langzeitgelähmten zeigt, dass der Knochenabbau bei Querschnittgelähmten auch nach mehr als 5 Jahren noch nicht abgeschlossen ist. Gleichzeitig wird die Knochenneubildung nicht reaktiv stimuliert. Die BAP als "Osteoblastenmarker" ist im Mittel sogar eher unterhalb des Referenzbereiches. Das Problem der Immobilisationsosteoporose bei Querschnittgelähmten ist also ein Missverhältnis zwischen erhöhter Knochenresorption (Osteoklastenaktivität) und fehlender reaktiver Knochenneubildung (Osteoblastenaktivität).

Insbesondere da herkömmliche Methoden - wie z. B. Stehtherapie - scheinbar keinen ausreichenden positiven Effekt auf die Knochendichte haben, sollte über eine pharmakologische Therapie nachgedacht werden. Berücksichtigt man die vorliegenden Ergebnisse, so scheinen auch bei Langzeitgelähmten osteoklasteninhibierende Medikamente wie z. B. Bisphosphonate, welche bereits zur Therapie heterotoper Ossifikationen eingesetzt werden, am Erfolg versprechendsten. Erste Studien hierzu mit neueren Bisphosphonaten erscheinen viel versprechend.