Aus der Universitätsklinik für Allgemeine,
Viszeral- und Transplantationschirurgie Tübingen
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Königsrainer

Natriumfluorid zur Behandlung von Osteopenie oder Osteoporose bei Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Steffen Matthias Thau
aus Stuttgart
2005

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Zittel
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. F. Martini

Meinen Eltern und Großeltern

1. Einleitung ... 3
1.1 Entwicklung der Magenchirurgie ... 3
1.2 Magenchirurgie heute ... 4
1.3 Postgastrektomiesyndrom ... 5
1.4 Wirkmechanismen des Fluorids ... 9
1.5 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit ... 13

2. Material und Methoden ... 15
2.1 Patienten ... 15
2.2 Studienprotokoll ... 18
2.3 Klinische Untersuchung und Laborparameter ... 19
2.4 Beurteilung des Achsenskeletts ... 22
2.4.1 Konventionelle Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ... 22
2.4.2 Osteodensitometrie mittels DEXA ... 23
2.5 Datenauswertung und Statistik ... 24

3. Ergebnisse ... 25
3.1 Fragebogen für die Eingangsuntersuchung ... 25
3.2 Klinische Untersuchung ... 25
3.3 Serumparameter ... 26
3.4 Auswertung konventionelle Röntgenaufnahmen ... 36
3.5 Auswertung DEXA vor Behandlungsbeginn ... 40
3.6 Behandlungsergebnisse ... 45
3.6.1 Compliance ... 45
3.6.2 Verträglichkeit ... 45
3.6.3 Klinische Untersuchung ... 45
3.6.4 Serumparameter ... 48
3.6.5 Auswertung der Röntgenaufnahmen ... 61
3.6.6 Auswertung DEXA ... 64
3.7 Beantwortung der Fragen ... 85

4. Diskussion ... 89

5. Zusammenfassung ... 105

6. Literaturverzeichnis 107

7. Danksagung 118

8. Tabellarischer Anhang 119

9. Lebenslauf 134

1. Einleitung

1.1 Entwicklung der Magenchirurgie

Erstmals wurde im Jahre 1881 an der Chirurgischen Universitätsklinik Wien durch Theodor Billroth die nach ihm benannte Billroth I Magenresektion erfolgreich zur Therapie eines stenosierenden Antrumkarzinoms durchgeführt. Magenrest und Duodenum werden terminoterminal oder terminolateral vereinigt (Gastroduodenostomie). Die Vorteile dieser Operationsmethode liegen in der Erhaltung der duodenalen Speisebreipassage.

1885 folgte die von Billroths Assistent Wölfler entwickelte Billroth II Magenresektion; hierbei wird die Magendarmpassage durch Gastrojejunostomie (hochgezogene ante- oder retrocolisch verlaufende Jejunumschlinge) wieder hergestellt, um die nach Gastroduodenostomien aufgetretenen Anastomoseninsuffizienzen zu vermeiden [Becker HD (1980), Welch JP (1994)].

Die anfangs auf maligne Erkrankungen beschränkten Magenresektionen wurden nach den ersten Erfolgen auf bisher nur konservativ behandelte Erkrankungen, wie das benigne stenosierende Ulcus ventriculi (Rydigier 1882) oder das Ulcus duodeni (Codivilla 1893), ausgedehnt [Becker HD (1980), Welch JP (1994)].

Zur Therapie des Ulcus duodeni wurde 1943 die von Dragstedt und Owens entwickelte Vagotomie eingeführt. Diese wurde wegen der nach Vagotomie auftretenden Magenatonie und Pylorusstenose von der selektiven gastralen und später von der selektiven proximalen Vagotomie abgelöst [Becker HD (1980), Welch JP (1994)].

Die erste erfolgreiche Gastrektomie führte der Schweizer Schlatter 1897 in Zürich an einer 56-jährigen Frau bei einem stenosierenden Magenkarzinom durch. Nachdem es Schlatter nicht gelang, Duodenum und Ösophagus zu anastomosieren, behalf er sich mit einer Ösophagojejunostomie (antekolisch, end-zu-seit anastomosiert). Bis heute ist die End-zu-Seit Anastomosierung des Ösophagus mit einer Jejunumschlinge die vorherrschende Rekonstruktionsmethode nach Gastrektomie. Eine Vielzahl von Rekonstruktionsmethoden wurde mit dem Ziel, die Schwere und Häufigkeit der Spätfolgen zu minimieren,

entwickelt. Hierzu zählen unter anderen folgende noch heute verwendete Methoden: das Jejunuminterponat nach Longmire (erstmals 1942 von Seo beschrieben und von Longmire weiterentwickelt), die Roux-Y-Rekonstruktion (Roux 1907) sowie die Ersatzmagenbildung (verschiedene Verfahren).

Zu Beginn des 20. Jahrhunderts betrug die Operationsmortalität nach Gastrektomie 50%, heute liegt sie unter 5%. Somit wurde die Gastrektomie als einzig mögliche kurative Therapie des Magenkarzinoms zum Standardeingriff.

1.2 Magenchirurgie heute

In Abhängigkeit vom pathologischen Befund muss die Indikation zur Magenresektion oder Gastrektomie gestellt werden. Letztere kommt bei den meisten malignen Tumoren, vor allem aber dem Magenkarzinom vom diffusen Typ, zur Anwendung. Multiple tumuröse Läsionen [Barr H (1994), Fuchs KH (1992)] sowie - wenn auch seltener auftretend - nicht beherrschbare Magenblutungen oder diffuse Schleimhautulzerationen [Sachdeva AK (1991)] stellen ebenfalls eine wichtige Indikation zur Gastrektomie dar.

Magenresektionen sind heute dank verbesserter konservativer Therapiemöglichkeiten (Antazida, H_2-Rezeptor-Antagonisten, Protonenpumpeninhibitoren, Helicobacter pylori Eradikation) auf das therapierefraktäre peptische Ulkus sowie auf die Ulkuskomplikationen, wie z. B. Blutung, Penetration, Perforation oder die narbige Magenausgangsstenose, beschränkt. Distal gelegene Magenkarzinome vom intestinalen Typ und mit einem Durchmesser von weniger als 2 cm können aufgrund ihrer geringeren Infiltration der Magenwand in longitudinaler Richtung ebenfalls eine Indikation zur Magenresektion darstellen [Becker HD (1980)].

1.3 Postgastrektomiesyndrom

Das Postgastrektomiesyndrom umfasst verschiedene klinische Symptome, die nach Gastrektomie oder Magenresektion aufgrund der veränderten Anatomie und Physiologie des oberen Gastrointestinaltraktes auftreten können. Hierzu gehören das Syndrom des kleinen Magens, die chronische Magenatonie, Früh- und Spätdumping, Diarrhöen, Refluxösophagitis bzw. -gastritis, das Anastomosenulkus und das Syndrom der zu- oder abführenden Schlinge [Becker HD (1980), Eagon JC (1992)]. Zusätzlich werden Anämien, Maldigestion und Malabsorption sowie Knochenstoffwechselstörungen in Form von Osteopenie und Osteoporose und das Magenstumpfkarzinom beobachtet [Neumayr A (1979), Becker HD (1980), Tacke W (1990)]. Eine kurze Darstellung der erwähnten Probleme wird im Folgenden gegeben.

Das Syndrom des kleinen Magens entsteht durch die fehlende Reservoirfunktion und der damit verbundenen Überdehnung des Restmagens bei Nahrungsaufnahme; dies führt zu schnellem Sättigungsgefühl, Erbrechen, Übelkeit und postprandialen epigastrischen Schmerzen [Eagon JC (1992)]. Die nach Magenresektion auftretende chronische Magenatonie, welche durch die Vagotomie verursacht wird, ist für Erbrechen und Völlegefühl mitverantwortlich.

Das Frühdumpingsyndrom setzt 10-30 Minuten postprandial ein und äußert sich mit einem Druckgefühl im Epigastrium, gefolgt von vasomotorischen Symptomen wie Blutdruckabfall, Schwindel und Schweißausbrüchen [Neumayr A (1979), Becker HD (1980), Tacke W (1990)]. Erbrechen und Diarrhöen können nach Abnahme der vasomotorischen Symptome eintreten. Als Auslöser für das Frühdumping gilt der hyperosmolare Chymus im oberen Dünndarm, welcher durch Zufuhr kohlenhydratreicher Nahrung (Süßspeisen, Zucker, Milchprodukte) entsteht. Die unter physiologischen Bedingungen feinregulierte Abgabe des Chymus in den oberen Dünndarm durch den Pylorus erfolgt nach Magenresektion bzw. Gastrektomie nach hydrostatischen Gesetzen [Becker HD (1980)]. Des weiteren werden durch die Überladung des Dünndarms mit Nahrung verstärkt Hormone und Kinine wie z. B. Cholezystokinin (CKK),

Serotonin u. a. freigesetzt, welche für die vasomotorischen Symptome mitverantwortlich sind [Neumayr A (1979), Becker HD (1980), Tacke W (1990)].

Das seltenere Spätdumping tritt 1-3 Stunden nach Nahrungszufuhr ein und besteht in einer reaktiven postprandialen Hypoglykämie infolge einer überschießenden Insulinantwort auf eine initial unphysiologisch hohe Glucoseanflutung aufgrund einer zu schnellen Passage und raschen Absorption der Kohlenhydrate im oberen Dünndarm [Becker HD (1980), Eagon JC (1992), Tacke W (1990)]. Als Symptome sind Herzklopfen, Übelkeit, Schwindel und Kaltschweißigkeit zu nennen.

Diarrhöen nach Gastrektomie oder Magenresektion können aufgrund der Zufuhr stark osmotisch wirksamer Nahrungsmittel, aufgrund einer beschleunigten Darmpassage, bei bestehender Laktoseintoleranz sowie bei bakterieller Überwucherung oder Fehlbesiedlung des Darms, sowie durch den Übertritt von Gallensäuren in das Kolon auftreten [Neumayr A (1979), Becker HD (1980), Tacke W (1990), Huchzermeyer H (1992)].

Die alkalische Refluxösophagitis oder Refluxgastritis entsteht durch den Reflux von Galle- und Pankreassekret in den Ösophagus oder den Restmagen. Als Folge können therapieresistente Entzündungen mit Ulzerationen im Ösophagus oder Restmagen auftreten [Becker HD (1980), Tacke W (1990), Eagon JC (1992)]. Des weiteren erwies sich der alkalische Reflux im Tierversuch als Risikofaktor für die Entwicklung eines Magenstumpfkarzinoms [Kaminishi (1995)].

Das Anastomosenulkus bzw. das rezidivierende peptische Ulkus kann als Ursache eine insuffiziente chirurgische Therapie haben und z. B. nach zu geringer Antrumresektion (verbleibende Gastrin-produzierende Zellen) oder aufgrund einer inkompletten Vagotomie, auftreten. In Ausnahmefällen können die Ulzera bei Vorliegen extragastraler Faktoren, wie z. B. dem Zollinger-Ellison-Syndrom oder bei endokrinologischen Störungen (z. B. bei Hyperparathyroidismus) durch eine gesteigerte Säureproduktion entstehen.

Das Syndrom der zuführenden Schlinge (Afferent-Loop-Syndrom) entsteht nach Gastrektomie oder Magenresektion durch Stauung von Darminhalt in der zuführenden Schlinge aufgrund einer mechanisch bedingten Obstruktion. Durch

die Stauung von Pankreas-, Galle- und Duodenalsekreten und der damit einhergehenden Drucksteigerung innerhalb der zuführenden Schlinge können Völlegefühl, heftige epigastrische Schmerzen sowie explosionsartiges Erbrechen auftreten.

Das Syndrom der abführenden Schlinge (Efferent-Loop-Syndrom) ist auf eine insuffiziente Entleerung des Restmagens durch Abknickung oder Anastomosenstenose, oder auf eine Invagination oder Abknickung der abführenden Schlinge zurückzuführen, was sich durch Völlegefühl, Bauchkrämpfe und Erbrechen äußert [Becker HD (1980), Eagon JC (1992)].

Nach Magenoperationen ist des öfteren eine mikrozytäre Eisenmangelanämie feststellbar, wesentlich seltener kommt es zu einer makrozytären Vitamin-B_{12}-Mangelanämie. Durch die fehlende bzw. verminderte Magensäureproduktion wird das mit der Nahrung aufgenommene Eisen in einer nicht mehr ausreichenden Größenordnung von Fe^{3+} zum besser resorbierbaren Fe^{2+} oxidiert; dies führt zu einer niedrigeren Resorptionsrate mit konsekutiver verminderter Bioverfügbarkeit des Eisens trotz eigentlich ausreichender oraler Zufuhr. In Abhängigkeit von der angewandten Operationstechnik kann es zur Ausschaltung des Hauptresorptionsort des Eisens, dem Duodenum, kommen; hierdurch wird die Eisenresorption noch zusätzlich eingeschränkt [Becker HD (1980), Tacke W (1990), Huchzermeyer H (1992), Meyer HJ (1994)]. Für eine Eisenmangelanämie können außerdem eine unzureichende Eisenzufuhr [Bradley EL (1978)], Resorptionsstörungen sowie okkulte Blutungen, die durch eine Anastomositis, eine Refluxgastritis oder eine Ösophagitis bedingt sein können, verantwortlich sein [Becker HD (1980), Tacke W (1990), Huchzermeyer H (1992), Meyer HJ (1994)].

Die Entstehung einer makrozytären Anämie beruht auf einem Vitamin-B_{12}-Mangel. Der für die Bildung des Vitamin-B_{12}-Komplexes notwendige Intrinsic-Faktor, der im Magenfundus gebildet wird, ist nach Gastrektomie nicht verfügbar, weshalb Vitamin B_{12} im Ileum nicht mehr resorbiert werden kann. Auch nach einer Magenresektion kann es trotz noch ausreichender Bildung des Intrinsic-Faktors durch bakterielle Verstoffwechslung des Vitamin B_{12} aufgrund einer bakteriellen Überwucherung des Dünndarms zu einem Vitamin B_{12}-

Mangelzustand kommen. Auch eine erschwerte Lösung des Vitamin B_{12} (Extrinsic-Faktor) aus der Proteinbindung in Nahrungsmitteln ist nach Gastrektomie oder Magenresektion möglich [Becker HD (1980), Huchzermeyer H (1992)].

Die nach Magenoperationen auftretende Maldigestion und Malabsorption werden unter dem Begriff des Malassimilationssyndroms zusammengefasst. Die Entstehung der Maldigestion ist multifaktoriell. Nach Gastrektomie fehlt die Einleitung der Proteinverdauung durch Pepsine in Kombination mit Salzsäure, der Verlust der Mahlfunktion des Antrums und der damit nicht ausreichenden Zerkleinerung der Speisen führt zu einer mangelhaften Angriffsflächenvergrößerung für die Verdauungsenzyme und erschwert die Aufspaltung der Nahrung in ihre Bestandteile. Zusätzlich kommt es in Folge von Vagotomie und fehlender Duodenalpassage mit fehlender Stimulation des Pankreas zur Pankreasinsuffizienz [Becker HD (1980)]; die dadurch verminderte Konzentration von Trypsin, Amylase und Chymotrypsin im Pankreassekret ist für die Maldigestion mitverantwortlich. Die pankreatico-cibale Asynchronie, die eine zeitlich mangelhaft abgestimmte Ausschüttung der Pankreassekrete im Verhältnis zum anfallenden Chymus im Dünndarm beschreibt, verstärkt die Pankreasinsuffizienz [Becker HD (1980), Meyer HJ (1994)] und damit die Maldigestion.

Als Folge von Maldigestion, operationsbedingter Ausschaltung des Duodenums und aufgrund einer beschleunigten Magendarmpassage kommt es zur Malabsorption [Becker HD (1980), Tacke W (1990), Meyer HJ (1994)]. Bei Umgehung der Duodenalpassage sind Maldigestion und Malabsorption von Proteinen und Fetten ausgeprägter als nach Gastroduodenostomie, da die Stimulation des Pankreas durch luminale Reize entfällt [Bradley EL (1977), Meyer HJ (1994)]. Durch die reduzierte Fettabsorption können Mangelernährungszustände entstehen, dies betrifft zusätzlich die fettlöslichen Vitamine A, D, E und K [Neumayr A (1979), Wechsler JG (1992)]. Aus einem Vitamin-A-Mangelzustand können Nachtblindheit, Infektanfälligkeit, Hyperkeratose und Xerophthalmie resultieren; Vitamin-D-Mangel kann zu einer verminderten Kalziumabsorption mit sich daraus entwickelnden Osteopathien, wie Osteoporose und Osteomalazie, führen; bei Vitamin-E-Mangelzuständen können

neurologische Symptome oder eine hämolytische Anämie eintreten, und bei Vitamin-K-Mangel kann eine erhöhte Blutungsneigung entstehen [Khursheed N (1993)].

Nach Magenresektionen kann es, üblicherweise nach mehr als 10 Jahren, zum Auftreten eines Magenstumpfkarzinoms kommen. Als pathogenetischer Faktor wird der duodeno-gastrale Reflux angenommen, der zu einer chronischen Stumpfgastritis führen kann, deren mögliche Folge die chronisch atrophische Gastritis ist. Letztere gilt als prädisponierender Faktor für das gehäufte Auftreten von Adenokarzinomen [Becker HD (1980)].

Die Gastrektomie führt zu einer reduzierten Knochenmasse [Inoue K (1992)], einer erhöhten Frakturinzidenz [Mellström D (1993)] und gilt als Risikofaktor für eine Osteoporose [Rao SD (1982)]. Auch die Kalziumresorption kann nach Gastrektomie und Magenresektion aufgrund einer fehlenden Duodenalpassage oder durch Kalkseifenbildung aufgrund einer postoperativen Steatorrhoe vermindert sein [Becker HD (1980), Huchzermeyer H (1992)].

1.4 Wirkmechanismen des Fluorids

Fluor ist ein Halogen, das aufgrund seiner Reaktivität fast ausschließlich als Fluorid vorkommt. Es gelangt über Vulkantätigkeit, durch Erosion und Verdunstung an Mineral- bzw. Wasserpartikel gebunden in die Biosphäre. In Form von Staub, Regen, Schnee oder Nebel gelangt es wieder in die Umwelt. Der Mensch nimmt Fluorid entweder beim Trinken oder über die Nahrungskette auf. Über industrielle Fertigungsprozesse gelangt zusätzlich Fluorid in die Umwelt (Aluminiumindustrie, Herstellung von Düngemitteln u. a.) [Hellwig E (1996)]. Fluorid ist ein notwendiges Spurenelement [Faulkner WR (1981)], die empfohlene tägliche Dosis beträgt 1,5 bis 4 mg [Mertz W (1981)]. Das Trinkwasser in Deutschland ist bis auf wenige Ausnahmen fluoridarm [Chavassieux P (1993)], die Trinkwasserverordnung gibt für Deutschland einen Grenzwert von 1,5 mg pro Liter an. Bereits Mitte des 19. Jahrhunderts wurde die Bedeutung von Fluoriden für die Zahnheilkunde beschrieben. 1896 wurden „Fluoridpillen“ angeboten, welche die Zahngesundheit bewahren sollten. Die

erste fluoridhaltige Zahnpasta wurde 1907 eingeführt und 1929 patentiert [Lehmann RR (1993)]. Im Jahre 1955 hatte Leone et al erstmals die Vermutung, dass Patienten mit Fluoridexposition in der Vergangenheit eine geringer ausgeprägte Osteopenie entwickeln als Patienten ohne Fluoridexposition [Leone NC (1955)]. Zur Osteoporose-Therapie wurde Fluorid erstmals 1961 verwendet [Rich C (1961)] und ist seitdem Gegenstand zahlreicher Studien gewesen. Fluorid bewirkt eine Zunahme der Knochenneubildung, welche durch einen Anstieg der Osteoblastenzahl charakterisiert ist, die Knochenresorption bleibt unbeeinträchtigt [Briancon D (1981)]. Der Wirkmechanismus von Fluorid steht im Zusammenhang mit einzigartigen, charakteristischen mitogenen Wirkungen. Das Fluoridion stimuliert hochselektiv die Proliferation und Matrixsynthese der Osteoblasten [Farley JR (1983), Wergedal JE (1988), Hüfner M (2001)]. Gleichzeitig ist die mitogene Fluorid-Dosis sehr niedrig [Lau KH 1998a)], jedoch muss für die mitogene Wirkung auf Osteozyten in vitro ein Wachstumsfaktor, wie z. B. IGF I (Insulin-like growth factor I) oder TGF ß (Transforming growth factor), vorhanden sein [Farley JR (1988), Reed BY (1993)]. Des weiteren wirkt das Fluorid-Ion primär auf Knochenstammzellen und undifferenzierte Osteoblasten [Kassem M (1994), Bellows CG (1990), Farley JR (1990)]. Fluorid führt in Osteozyten zu einer Zunahme der Gesamt-Tyrosyl-Phosphorilierungen von mehreren zellulären Signalproteinen, einschließlich der mitogen-aktivierten Proteinkinase (MAPK) [Lau KH (1989), Burgener D (1995), Thomas AB (1996), Wu LW (1997)].

Die molekularen Wirkmechanismen erklären die spezifischen Wirkungen des Fluorids. Die Wirkung von Wachstumsfaktoren wird häufig durch Membranrezeptoren vermittelt, die eine Tyrosin-Kinase-Aktivität besitzen. An intrazellulären Zielproteinen werden dadurch Phosphorilierungen ausgelöst, wodurch diese Zielproteine genregulatorische Funktionen erhalten [Kreutzig T (1997)]. Die Steuerung der Gesamt-Tyrosyl-Phosphorilierung zellulärer (osteoblastärer) Proteine geschieht durch zwei entgegengesetzt wirkende enzymatische Reaktionen: Die Tyrosyl-Phosphorilierung erfolgt durch die sogenannte Protein-Tyrosin-Kinase (PTK) und die Tyrosyl-Dephosphorilierung durch die Phospho-Tyrosin-Kinase (PTP). Ein Anstieg der Gesamt-Tyrosyl-Phosphorilierung zellulärer

Proteine kann durch Stimulation der PTK-Aktivität und / oder durch Inhibition der PTP-Aktivität erreicht werden. Die selektive Hemmung der osteoblastären PTP-Aktivität durch Fluorid führt über eine Zunahme der Gesamt-Tyrosyl-Phosphorilierung zur Aktivierung des Ras-Raf-MAPK Signal-Transduction-Pathway (Ras = Protoonkogen Protein p 21, Raf = Wachstumsfaktorenregulierte Protein-Kinase, welche die MEK (MAP-Kinase-Kinase) phosphoriliert, MAPK = Mitogen-aktivierte Proteinkinase). Die Bindung eines Wachstumsfaktors an die Zelloberfläche des Osteoblasten aktiviert die intrinsische PTP-Aktiviät des Wachstumsfaktorenrezeptors durch Autophosphorilierung. Hierdurch wird eine Phosphorilierungskaskade getriggert, welche zahlreiche zelluläre Signalproteine phosphoriliert [Ullrich A (1990), Fantl WJ (1993)]. Der aktivierte Wachstumsfaktorenrezeptor stellt zusätzlich Tyrosin-phosphorilierte Adapterproteine wie Grb-2 bereit [Rozakis M (1992)], welche ein Protein namens SOS zur Membran schicken, um die Umwandlung von GDP (Guanosindiphosphat) zu GTP (Guanosintriphosphat) an Ras zu vermitteln [Haubruck H (1991)]. Ras wird durch die Bindung von GTP aktiviert, was zur Tyrosinphosphorilierung von Raf führt [Morrison DK (1988)]. Die Inaktivierung von Ras wird durch rasGap vermittelt, welches das Ras-gebundene GTP in GDP hydrolisiert [Haubruck H (1991)]. Die Tyrosin-Phosphorilierung von rasGAP führt zur Dissoziation von Ras aus rasGAP, wodurch die GTP-Hydrolyse verhindert wird und Ras im aktivierten Zustand erhalten bleibt, was zur Aktivierung von Raf führt (GAP = GTPase activating protein) [Morrison DK (1988), Ellis C (1990), Manser E (1993)]. Raf phosphoriliert und aktiviert MEK (MEK = MAPKinase-Kinase) [Lange-Carter CA (1993)]. Die aktivierten MAP-Kinasen wandern zum Zellkern, phosphorilieren und aktivieren eine Vielzahl von Transkriptionsfaktoren und Protoonkogenen [Pulverer BJ (1991), Gille H (1992)], was zusammen zu einer gesteigerten Genexpression, DNA-Synthese und damit zur Zellproliferation und / oder Zelldifferenzierung führt [Lange-Carter CA (1993), Gille H (1992)]. Durch die Osteoblastenproliferation kommt es zu einer vermehrten Matrixsynthese und schließlich zur Mineralisation, was den gewünschten Effekt von Fluorid darstellt [Hüfner M (2001)]. Für den Ras-Raf-MAPK Signal-Transduction-Pathway existieren mindestens vier Stellen, an denen Fluorid als Inhibitor der

osteoblastischen Phosphotyrosylphosphatase (PTPP) wirken kann: am Wachstumsfaktorenrezeptor, am rasGap (rasGTPase aktivierendes Protein), an Raf (Wachstumsfaktorenregulierte Protein-Kinase) sowie an der MAPK (mitogen-aktivierte Proteinkinase). In Ergänzung zum oben dargestellten Modell hat eine neuere Studie ergeben, dass die Gesamt-Tyrosyl-Phosphorilierung innerhalb des Osteoblasten nicht nur, wie früher angenommen, durch die Protein-Tyrosin-Kinase (PTK), sondern auch durch die Phospho-Tyrosin-Phosphatase (PTP) reguliert wird [Lau KH (2003)]. Es wird vermutet, dass die sogenannte Typ 5 TRACP (Tartrate resistant acid phosphatase) nicht nur von Osteoklasten sezerniert, sondern zugleich als intrazelluläres differentes Isoenzym mit PTP-Aktivität in Osteoblasten und Osteozyten produziert wird [Lau K-HW (2003)]. Der osteoblastären TRACP werden wiederum sehr spezifische Eigenschaften im Zusammenhang mit Fluorid zugeschrieben: TRACP ist bereits bei Konzentrationen von 10-100 µM hochsensitiv für die Inhibition durch Fluorid [Lundy MW (1988)]. Des weiteren dephosphoriliert TRACP, welches PTP-Aktivität besitzt, spezifisch Phosphotyrosylproteine [Lau K-HW (1987)]. Die Autoren schlossen daraus, dass die osteoblastäre TRACP eine wichtige regulatorische Rolle bei der Proliferation und / oder der Differenzierung von Osteoblasten spielen kann [Lau K-HW (2003)].

Außer dem zellbiologischen Effekt der Osteoblastenstimulation hat Fluorid durch den Einbau der Substanz in die mineralisierte Knochenmatrix einen weiteren, strukturellen Effekt auf den Knochen [Hüfner M (2001)]. Dieser ist gekennzeichnet durch die Einlagerung des Fluorids in den neugebildeten Knochen, in welchem Hydroxylgruppen durch Fluoridionen ausgetauscht werden; aus Kalzium-Hydroxylapatit wird Kalzium-Fluorapatit. Histomorphometrisch betrachtet führt die gesteigerte Osteoblastenproliferation zur Überfüllung der Resorptionslakunen (Howship Lakunen), was zur Erhöhung der trabekulären Dicke und somit zu mehr Knochenvolumen führt. Unter Fluoridtherapie kommt es zu einer Verzögerung der Mineralisation von neugebildetem Osteoid [Libanati (1996)].

1.5 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Nach Magenresektion oder Gastrektomie werden bei mehr als 50% der Patienten Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen in Form von Osteomalazie, Osteopenie, Osteoporose oder Frakturen beobachtet. Mögliche Gründe für diese Veränderungen sind eine verminderte Absorption von Vitamin D und Kalzium, eine unzureichende orale Zufuhr beider [Maier GW (1997)], oder eine unzureichende Osteoidmineralisation trotz ausreichender Vitamin D- und Kalziumzufuhr. In einer klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch eine Behandlung mit Vitamin D und Kalzium die Serumparameterveränderungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels behoben werden können, es konnte jedoch keine Knochendichtezunahme erzielt werden [Zittel TT (1997)].

Um bei Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie mit nachgewiesener Osteopenie oder Osteoporose eine Zunahme der Knochendichte zu erzielen, kommen verschiedene Therapieansätze in Frage. Vitamin D und Kalzium sollten in jedem Fall substituiert werden. Eingesetzt werden Natriumfluorid oder Bisphosphonate. Bei postmenopausalen Frauen wurde die osteoanabole Wirkung von Natriumfluorid in Kombination mit Vitamin D und Kalzium gezeigt [Riggs BL (1990)]; durch die Bisphosphonate Alendronat und Ethidronat konnte ebenfalls bei postmenopausalen Frauen eine Reduktion der Wirbelköperfrakturrate erzielt werden [Libermann UA (1995)]. Welches Medikament in Hinblick auf eine Zunahme der Knochendichte nach Gastrektomie oder Magenresektion besser wirkt, ist nicht bekannt.

In der vorliegenden Studie wurden 38 magenresezierte oder gastrektomierte Patienten auf vorhandene Knochendichteminderungen (Osteomalazie, Osteopenie, Osteoporose), Wirbelkörperdeformitäten, Wirbelkörperfrakturen sowie Störungen im Kalzium- und Knochenstoffwechsel untersucht. Bei pathologischen Veränderungen wurde den Patienten eine Therapie mit Natriumfluorid oder einem Bisphosphonat (Ibandronsäure) angeboten, die Zuteilung zur Natriumfluorid- oder Bisphosphonat-Therapie erfolgte randomisiert. Alle Studienteilnehmer erhielten Vitamin D und Kalzium. Primärer Zielparameter war

eine Zunahme der Knochendichte um > 1% im Verlauf der Studiendauer von 15 Monaten. Als sekundärer Zielparameter wurde die Korrektur der Serumparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels definiert.

Folgende Fragestellungen wurden bearbeitet:

1) Welche pathologischen Veränderungen, wie z. B. Knochendichteminderung, Wirbelkörperfrakturen oder Wirbelkörperdeformitäten, lagen im Bereich des Achsenskelettes nach Magenresektion oder Gastrektomie vor?

2) Welche Veränderungen liegen im Kalzium- und Knochenstoffwechsel nach Magenresektion oder Gastrektomie vor?

3) Welchen Einfluss hat eine Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium auf die Knochendichte nach Magenresektion oder Gastrektomie?

4) Welchen Einfluss hat eine Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium nach Magenresektion oder Gastrektomie auf die Serumparameter der Kalziumregulation und des Knochenstoffwechsels?

5) Können Therapieempfehlungen für die postoperative Betreuung magenresezierter oder gastrektomierter Patienten mit Störungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels gegeben werden?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Aus einem bereits bestehenden Patientenkollektiv der „Sprechstunde für magenoperierte Patienten“ der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen wurden 85 Patienten im Alter zwischen 18 und 80 Jahren ausgewählt. Telefonisch wurden sie auf ihr erhöhtes Risiko einer Knochendichteminderung sowie eines erhöhten Frakturrisikos, das nach Gastrektomie bzw. Magenresektion besteht, hingewiesen. Eine Überprüfung der aktuellen Situation mittels einer Kontrolluntersuchung (Überprüfung der Serumwerte des Knochen- und Kalziumstoffwechsels, röntgenologische Untersuchung von Brust- und Lendenwirbelsäule, Knochendichtemessung) wurde empfohlen und eine Therapiemöglichkeit beim Vorliegen einer Osteopathie in Aussicht gestellt. Während des Gesprächs stellte sich bei 7 Patienten eine vorliegende Kontraindikation zur geplanten Therapie heraus; 21 weitere Patienten zeigten kein Interesse. 57 Patienten erhielten eine schriftliche Einladung zu einer Kontrolluntersuchung, an welcher im Zeitraum von November 2000 bis Juli 2001 38 Patienten teilnahmen. Bei einem Patienten wurde kein Therapiebedarf diagnostiziert; 12 Patienten wollten aus persönlichen Gründen nicht teilnehmen. Für 25 Patienten konnte eine Therapie aufgrund einer festgestellten Osteopathie angeboten werden. Mit einem vorher festgelegten Randomisierungsschema wurde die Behandlungsgruppe Bondronat® (im Folgenden als Gruppe B bezeichnet) mit 12 Patienten und die Behandlungsgruppe Nafril® (im Folgenden als Gruppe N bezeichnet) mit 13 Patienten gebildet (siehe Tabellen 1- 6). Während der 15 Monate kam es in der Gruppe B bei zwei Patienten zum Therapieabbruch (1x fortbestehendes Tumorleiden, 1x Nierensteinleiden); in der Gruppe N nahm ein Patient keine einzige Tablette ein, stellte sich aber zur Abschlussuntersuchung zur Verfügung. Die Daten dieses Patienten wurden im Sinne einer "Intention-to-Treat Analyse" in der vorliegenden Arbeit ausgewertet.

Tabelle 1: Zusammenfassung der verschiedenen Patientengruppen
Gruppe N: Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium
Gruppe B: Behandlung mit Ibandronsäure, Vitamin D und Kalzium

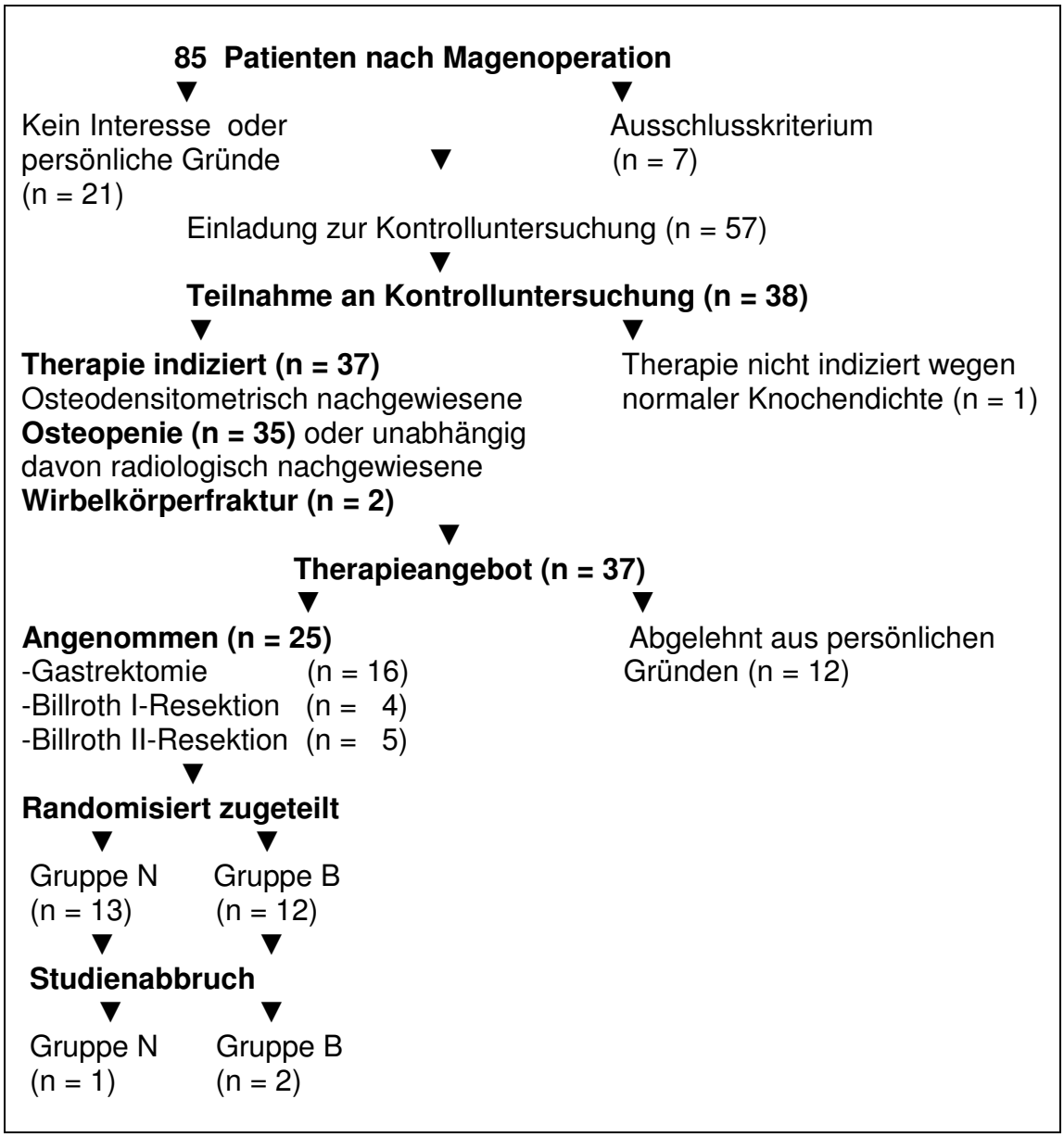


Tabelle 2: Gesamtkollektiv der 38 Patienten, Angaben als MW (Mittelwert) ± SEM (Standardfehler des Mittelwertes)

		Alter	Zeit nach Operation	Verhältnis
	n	[Jahre)	[Jahre]	Männer: Frauen
Patienten gesamt	38	61 ± 2	12 ± 1	28: 10
B I-/ BII-Resektion	13	62 ± 2	16 ± 2	11: 2
Gastrektomie	25	61 ± 3	9 ± 1	17: 8

Tabelle 3: Gesamtkollektiv aller therapierter Patienten, Angaben als MW (Mittelwert) ± SEM (Standardfehler des Mittelwertes)

		Alter	Zeit nach Operation	Verhältnis
	n	[Jahre)	[Jahre]	Männer: Frauen
Patienten gesamt	25	59 ± 2	15 ± 2	19: 6
B I-/ BII-Resektion	9	62 ± 3	18 ± 2	8: 1
Gastrektomie	16	58 ± 3	13 ± 2	11: 5

Tabelle 4: Operationsindikationen aller therapierter Patienten (n = 25)

	Gastrektomie	B I-/ BII-Resektion
Karzinom	15	2
Ulcus ventriculi	1	4
Ulcus duodeni	0	3
Summe	16	9

Tabelle 5: Patientenkollektiv der Gruppe N, Angaben als MW (Mittelwert) ± SEM (Standardfehler des Mittelwertes)

		Alter	Zeit nach Operation	Verhältnis
	n	[Jahre)	[Jahre]	Männer: Frauen
Patienten gesamt	13	63 ± 3	16 ± 2	10: 3
B I-/ BII-Resektion	6	64 ± 4	19 ± 4	5: 1
Gastrektomie	7	62 ± 4	13 ± 3	5: 2

Tabelle 6: Operationsindikation der 13 Langzeitüberlebenden der Gruppe N

	Gastrektomie	B I-/ BII-Resektion
Karzinom	7	1
Ulcus ventriculi	0	3
Ulcus duodeni	0	2
Summe	7	6

2.2 Studienprotokoll

Die Studie wurde als kontrollierter, prospektiver, randomisierter Parallelgruppenvergleich konzipiert. In der vorliegenden Arbeit wird die Behandlungsgruppe N beschrieben.

Die Studienteilnahme war an das Vorliegen mindestens eines der vier folgenden Einschlusskriterien gebunden: Eine osteodensitometrisch festgestellte Osteopenie (T-Score oder Z-Score < -1), eine Osteoporose (T-Score oder Z-Score < -2,5) oder mindestens eine röntgenologisch erfasste Wirbelkörperfraktur.

Die Studiendauer betrug für jeden Patienten 15 Monate, beim Einschluss in die Studie (Zeitpunkt 0) wurden die Serumparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels sowie die Knochendichte bestimmt. Zusätzlich wurden Röntgenaufnahmen von Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen angefertigt. Jeder der 13 Patienten der Behandlungsgruppe N erhielt als Basismedikamentation über einen Zeitraum von 15 Monaten täglich 4 x 950 mg Kalziumzitrat (Calcitrat® Tabletten, Fa. Merckle GmbH, Blaubeuren), entsprechend 800 mg freiem Kalzium pro Tag und 1000 IE Cholecalciferol (Vitamin D) (Vigantoletten® Tabletten, Fa. Merck KGaA, Darmstadt). Zusätzlich sollten die Patienten für 12 Monate täglich 2 x 25 mg Natriumfluorid (Nafril® Tabletten, Fa. Merckle GmbH), entsprechend 2 x 11,3 mg freiem Fluorid pro Tag, einnehmen. Danach erfolgte eine dreimonatige Pause der Natriumfluoridzufuhr, die Basismedikamentation wurde fortgesetzt.

Ernährungsempfehlungen, wie z. B. der wöchentliche Verzehr von Vitamin D enthaltenden Fischs oder der regelmäßige Genuss von kalziumreichem Hartkäse, Quark oder Joghurt, erfolgten zusätzlich.

Um den Einfluss der Therapie auf die Serumparameter und die Knochendichte zu ermitteln, erfolgte die erneute Bestimmung der Serumparameter nach 6 und nach 15 Monaten. Die zweite Messung der Knochendichte sowie nochmalige Röntgenaufnahmen von Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen erfolgte nach 15 Monaten.

Als Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme wurden definiert: Einnahme einer Medikation, die den Knochenstoffwechsel beeinflusst (Aminoglykoside in den letzten 4 Wochen, Sexualhormone mit Ausnahme von Östrogen und Progesteron zur hormonellen Kontrazeption oder zur postmenopausalen Hormonsubstitution, andere Bisphosphonate, Calcitonin oder Fluoride in den letzten 12 Monaten, anabole Steroide), ein fortbestehendes intraabdominelles Tumorleiden, eine nachgewiesene Fernmetastasierung einer malignen Erkrankung, primärer Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget, Medikamenten- oder Alkoholmissbrauch, Nierensteine sowie das Vorliegen einer aktiven Schilddrüsenerkrankung. Serumkreatininspiegel > 212 µmol / L (2,4 mg / dL) und Serumkalziumspiegel > 2,6 mmol / L (5,2 mval / L) oder < 1,8 mmol / L (3,6 mval / L) waren zusätzliche Ausschlusskriterien. Frauen im gebärfähigen Alter ohne zuverlässige Kontrazeption sowie Schwangere oder stillende Mütter wurden ebenfalls nicht für die Studie zugelassen (siehe Fragebogen für die Eingangsuntersuchung, S.128)

2.3 Klinische Untersuchung und Laborparameter

Fragebogen für die Eingangsuntersuchung

Für die Eingangsuntersuchung der 38 Patienten wurde ein Fragebogen entwickelt; dieser ist im Anhang auf Seite 127 abgebildet. Eventuell vorliegende Ausschlusskriterien wurden im Einzelnen durch Befragung und Studium der Patientenakte überprüft. Der Fragebogen enthielt Fragen zum allgemeinen und körperlichen Empfinden, zu den Stuhlgewohnheiten sowie zur Beschwerde-

symptomatik und zur aktuellen Medikation. Nahrungsmittel als Ursache von Beschwerden wurden durch detaillierte Fragen zu Ess- und Ernährungsgewohnheiten erfasst. Ein Lebensqualitätsindex der WHO trug zur Einschätzung des Allgemeinbefindens bei. Für die Erfassung der Beschwerdesymptomatik wurden typische Beschwerden des Postgastrektomiesyndroms abgefragt [Becker HD (1980)]. Der Sigstad-Dumping-Score lieferte Hinweise auf eine eventuell bestehende Dumping-Symptomatik [Sigstad H (1970)]. Zusätzlich erfolgte eine Dokumentation des gegenwärtigen und ehemaligen Konsums von alkoholischen Getränken und Tabakwaren. Weiterhin wurde für die Beurteilung des Ernährungszustandes der Body Mass Index (BMI) erhoben (Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m^2)).

Fragebogen zur Kontrolle des Studienverlaufs

Die Erstellung eines zweiten Fragebogens diente der Kontrolle der Medikamenteneinnahme und der Dokumentation von eventuellen Nebenwirkungen. Der Fragebogen ist im Anhang auf Seite S.131 abgedruckt. Sowohl nach 6, als auch nach 15 Monaten mussten die Patienten der Gruppe N die leeren Tablettenschachteln und Tablettenstreifen der ausgehändigten Tablettenpackungen in die Sprechstunde mitbringen. Hierdurch konnte die Anzahl der eingenommenen Tabletten für jedes Präparat einzeln berechnet werden. Da das Medikament Nafril® nur über einen Zeitraum von 12 Monaten eingenommen werden sollte, erfolgte zu diesem Zeitpunkt eine telefonische Instruktion jedes einzelnen Patienten, nur noch Vitamin D- und Kalziumtabletten bis zum Abschlusstermin der Studie einzunehmen. Des weiteren war die Anzahl der ausgegebenen Nafril® -Tabletten exakt auf 12 Monate berechnet.

Laborparameter

Die beiden folgenden Abschnitte nennen die eingesetzten technischen oder biochemischen Laborautomaten oder Verfahren, die zur Bestimmung der Laborparameter benutzt wurden.

Routinelabor

Die Blutbildbestimmung für Leukozyten [1 / µl], Erythrozyten [10^6], Hämoglobin [g / dl], Hämatokrit [%], MCV (mean corpuscular volume) [fl], MCH (mean corpuscular hemoglobin) [pg], MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) [g / dl] und Thrombozyten [1000 / µl] erfolgte mit dem Laborautomaten Technikon H3 RTC bzw. Technikon H1 (Bayer Diagnostik GmbH, München). Mit dem Laborautomaten Hitachi 747 Automatic Analyser (Boehringer, Mannheim) wurden folgende Serumparameter ermittelt: Natrium [mmol / l], Kalium [mmol / l], Phosphat [mg / dl], Gamma-GT [U / l), GOT [U / l], GPT [U / l], LDH [U / l], Harnstoff [mg / dl], Kreatinin [mg / dl] und Bilirubin gesamt [mg / dl].

Knochenstoffwechselparameter

Für die Beurteilung des Kalziumstoffwechsels wurden folgende Serumparameter gemessen: Kalzium [mmol / l], Albumin [g / dl], Gesamtprotein [g / dl], Parathormon [PTH, pmol / l], 25-(OH)-Vitamin D [pmol / l], 1,25-$(OH)_2$- Vitamin D [pmol / l], alkalische Phosphatase [AP, U / l], knochenspezifische alkalische Phosphatase [U / l] und Osteokalzin [ng / ml]. Die Bestimmung von Kalzium, Albumin, Gesamtprotein und alkalischer Phosphatase erfolgte durch den Laborautomaten Hitachi 747 Automatic Analyser (Boehringer, Mannheim).

Zur Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase diente ein Radioimmunoassay (Biermann GmbH, Bad Nauheim), die Osteokalzinbestimmung erfolgte ebenfalls mittels Radioimmunoassay (IRMA, Cat.-No. 40-2248, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, U.S.A.). Das PTH wurde mit einem immunochemiluminometrischen Assay gemessen (Cat.-No. 62-7040, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, U.S.A.). Zur Bestimmung des 1,25-$(OH)_2$- Vitamin D diente ein Radioimmunoassay

(Cat.-No. 40-6090, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, U.S.A.). Das 25-(OH)-Vitamin D wurde mit einem Radioimmunoassay (Code AA-35F1, Immunodiagnostic Systems, Boldon, U.K.) bestimmt. Für die Bestimmung von Telopeptid I und Prokollagen I kamen Radioimmunoassays (Telopeptide ICTP $^{[125]}$ und Type I Procollagen PICP $^{[125]}$, Orion Diagnostica, Espo, Finnland) zur Anwendung. Osteoprotegerin wurde mittels eines Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) gemessen (Immundiagnostik AG Bensheim, Deutschland).

2.4 Beurteilung des Achsenskeletts

2.4.1 Konventionelle Röntgenaufnahme der Wirbelsäule

Um bereits zu Beginn der Studie vorliegende Wirbelköperfrakturen oder Wirbelkörperdeformitäten zu erkennen, wurden alle 38 Patienten (Billroth I, n = 7; Billroth II, n = 6; Gastrektomie, n = 25) im Rahmen der Kontrolluntersuchung (Zeitpunkt 0) einer radiologischen Untersuchung der Wirbelsäule unterzogen. Nach 15 Monaten erfolgte eine nochmalige röntgenologische Kontrolle aller Patienten. Brust- und Lendenwirbelsäule wurden anterior-posterior und seitlich geröntgt; der Fokus-Filmabstand betrug 110 cm. Die Auswertung der Röntgenaufnahmen im Hinblick auf existierende Wirbelkörperfrakturen erfolgte gemeinsam mit einem Radiologen.

Um Wirbelkörperdeformitäten objektiv erfassen zu können, wurde von den Wirbelkörpern BWK 4 bis LWK 4 die vordere (ha), die mittlere (hm) und die hintere Wirbelkörperhöhe (hp) in Millimetern gemessen; dadurch konnte das Verhältnis der Wirbelkörperhöhen zueinander bestimmt werden [Melton LJ III (1993), O´Neill TW (1994)]. Im Einzelnen wurden folgende Deformitäten mit nachstehenden Formeln berechnet: Die Vorderkantendeformität (ha / hp x 100), die Endplattendeformität (hm / hp x 100), die Kompressionsdeformität I (hp / hp´ x 100, wobei hp´ die hintere Wirbelkörperhöhe des kranial liegenden Wirbels bezeichnet) und die Kompressionsdeformität II (hp / hp´´ x 100, wobei hp´´ die hintere Wirbelkörperhöhe des kaudal liegenden Wirbels bezeichnet) [Melton LJ (1993)].

Durch den Vergleich der berechneten Wirbelkörperrelationen mit den Daten einer Vergleichspopulation aus Graz, bei der Normalwerte anhand von 286 Männern und 256 Frauen ermittelt wurden [O´Neill (1994)], erfolgte eine Differenzierung der Wirbelkörperdeformitäten in Grad I und Grad II. Eine Deformität Grad I liegt bei einer Abweichung von mehr als 3 Standardabweichungen und weniger als 4 Standardabweichungen vom Mittelwert der Vergleichspopulation vor, eine Wirbelkörperdeformität Grad II liegt bei einer Abweichung von mehr als 4 Standardabweichungen vom Mittelwert vor [Melton LJ III (1993), O´Neill TW (1994)].

Ebenfalls wurden die absoluten Wirbelkörperhöhenminderungen, gemessen in Millimetern, der vorderen (ha), mittleren (hm) und hinteren (hp) Wirbelkörperhöhen der Wirbelkörper BWK 4 bis LWK 4, die im Verlauf der 15-monatigen Behandlung zu beobachten waren, berechnet: $((ha,hb,hc)_{15Monate}$ minus $(ha,hb,hc)_{0Monate}$ = absolute Wirbelkörperhöhenminderung von ha, hb oder hc).

2.4.2 Osteodensitometrie mittels DEXA

Für die Osteodensitometrie mittels DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) wurde ein Gerät der Firma Lunar® eingesetzt. Die Knochendichtemessung erfolgte im Bereich der Lendenwirbelkörper LWK 1-4 und am proximalen Femur. Bei der Messung des proximalen Femurs wurde eine Differenzierung in die Regionen „Neck“ (Schenkelhals), „Ward“ (Ward´sches Dreieck) und „Troch“ (Trochanter major) vorgenommen. Die effektive Ganzkörperdosis beträgt zwischen 3 und 30 µS und ist somit sehr gering. Bei der DEXA handelt es sich nicht um eine echte physikalische Volumendichtemessung, sondern um ein Projektionsverfahren, bei dem die Masse an Hydroxylapatit (in g) pro projizierter Knochenfläche (in cm^2) berechnet wird (Bestimmung der Flächenbelegung). Es ist also kein Volumendichtemessverfahren, sondern ein Verfahren zur Bestimmung eines Masseäquivalentes innerhalb einer vorgegebenen Fläche, der Messregion. Durch die Projektionstechnik kann nicht zwischen Spongiosa und Kortikalis unterschieden und auch nicht die Tiefenausdehnung des Objektes berücksichtigt werden. Die Vorteile des Verfahrens liegen in der hohen

Präzision (< 1,5% Fehlerbereich) sowie in der relativ hohen Korrelation zur Materialfestigkeit (Knochenfestigkeit). Die Nachteile liegen darin, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit degenerativer Veränderungen in der Wirbelsäule zunimmt, ebenso wie der Grad der Verkalkung der Aorta. Folge dieser Veränderungen sind verfälschte Messwerte [Felsenberg D (2001)]. Nach WHO-Definition liegt eine Osteoporose vor, wenn der mittels DEXA bestimmte Knochendichtewert bei der Frau in der Lendenwirbelsäule oder im Schenkelhals 2,5 Standardabweichungen (SD) unterhalb des Mittelwertes einer jungen Normalpopulation liegt (T-Score ≤ -2,5). Bei Messwerten zwischen -1,0 und -2,5 Standardabweichungen liegt eine Osteopenie vor. T-Score-Werte > -1,0 Standardabweichungen sind als normal anzusehen [WHO (1994)].

2.5 Datenauswertung und Statistik

Die Ergebnisse aller Berechnungen sind als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (MW ± SEM, standard error of the mean) angegeben. Die Behandlungsergebnisse (Zeitpunkt T_0 versus T_{15}) wurden mittels des gepaarten Student´s t-Test auf Signifikanz geprüft, ein p-Wert < 0,05 wurde als signifikant betrachtet. Hierfür wurde die Software Excel Version 9.0. (Microsoft, Redmond, U.S.A.) eingesetzt. Die Korrelationsanalysen wurden mit der Software JMP Version 4.0 (Cary, N. C., U.S.A.) erstellt.

3. Ergebnisse

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in zwei Teilen. Der erste Teil (S. 25-44) liefert die Resultate der im Rahmen der Eingangsuntersuchung erhobenen Daten der 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten der mit Natriumfluorid, Kalzium und Vitamin D behandelten Patienten. Der zweite Teil beinhaltet die Behandlung dieser 13 Patienten mit Natriumfluorid, Kalzium und Vitamin D über einen Zeitraum von 15 Monaten (Behandlungsergebnisse).

3.1 Fragebogen für die Eingangsuntersuchung

Die Auswertung des Fragebogens ergab, dass 10 der 13 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten sehr gut bis gut mit ihrer Lebenssituation zurecht kamen, lediglich 3 von 13 beschrieben ihre Lebenssituation als mäßig. 11 von 13 Patienten waren nicht mehr berufstätig. Dumping-Symptome lagen bei 5 von 13 Patienten vor. Hinweise auf eine latente Malabsorptions-problematik zeigten sich bei 7 von 13 Patienten. Die Befragung zu den Ernährungsgewohnheiten ergab, dass 11 der 13 Patienten kalziumhaltige Nahrungsmittel wie Joghurt, Quark und Weichkäse nur wenig zu sich nahmen oder gar vermieden. 10 von 13 Patienten gaben an, keine Milch zu trinken. Zu Beginn der Studie waren 9 von 13 Teilnehmern Nichtraucher, 4 Patienten rauchten mehr als 10 Zigaretten pro Tag. 9 der 13 Patienten konsumierten regelmäßig Alkoholika (mindestens 0,3 Liter Bier oder 0,2 Liter Wein täglich). 8 der 13 Patienten erklärten, regelmäßig Fisch zu verzehren (mindestens einmal pro Woche).

3.2 Klinische Untersuchung

Der Body Mass Index von Magenresezierten oder Gastrektomierten betrug durchschnittlich 24,8 ± 1 kg / m^2; ein signifikanter Unterschied bezüglich der beiden Untergruppen konnte nicht festgestellt werden (25,1 ± 2,2 vs. 24,6 ± 1,4

kg / m^2). Die durchschnittliche Körpergröße betrug 170,5 ± 2,1 cm, das durchschnittliche Gewicht lag bei 71,8 ± 3,0 kg.

3.3 Serumparameter

Die Serumparameter der 13 Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung sind in Tabelle 7 dargestellt. Alle Serumparameter von gastrektomierten und magenresezierten Patienten wurden auf vorliegende signifikante Differenzen überprüft (Untergruppenanalyse). Im Vergleich zu den magenresezierten Patienten war der Wert des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D bei gastrektomierten Patienten signifikant erhöht (125,3 ± 7,5 vs. 88,7 ± 14,5 pmol / l; p = 0,038; siehe Tabelle 7).

Zu Studienbeginn lag bei allen 13 Patienten der Parathormonspiegel innerhalb der Norm (1-6 pmol / l), das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D war bei lediglich einem Patienten erhöht (Norm: 45-155 pmol / l) und 5 von 13 Patienten wiesen einen erniedrigten 25-(OH)-Vitamin D-Wert (8-39 nmol / l) auf (Norm: 40-185 nmol / l).

Zusätzlich erfolgte eine Auswertung der Serumparameter aller 38 Studienpatienten (Gruppe N, Gruppe B und Nichtteilnehmer (NTN)). Das in der vorliegenden Arbeit untersuchte Patientenkollektiv der Gruppe N (n = 13) zeigte zwei signifikante Unterschiede im Vergleich zu den Nichtbehandelten; so waren die Serumwerte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase der Gruppe N im Vergleich zu den Nichtteilnehmern signifikant erhöht (22,8 ± 1,8 vs. 14,5 ± 2,3 U / l; p = 0,0090) und die Osteoprotegerin-Serumwerte im Vergleich mit den Nichtbehandelten signifikant erniedrigt (4,7 ± 0,6 vs. 6,8 ± 0,5 pmol / l; p = 0,0111; siehe Tabelle 8). Zwischen den Serumparametern der Behandlungsgruppen Bondronat und Nafril existierten zu Studienbeginn keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 7: Serumparameter der 13 Patienten nach Gastrektomie (Gx) oder Magenresektion (B I / B II) vor Therapiebeginn, Angaben als MW ± SEM; (*) steht für $p < 0,05$ vs. B I / B II.

Operationsart	**B I / B II**	**Gx**	**Gesamt**
Patientenzahl	**n = 6**	**n = 7**	**n = 13**
Kalzium [mmol / l]	2,4 ± 0,05	2,3 ± 0,06	2,4 ± 0,04
Albumin [g / dl]	4,1 ± 0,1	4,1 ± 0,1	4,1 ± 0,07
Gesamteiweiß [g / dl]	7,4 ± 0,2	7,0 ± 0,32	7,2 ± 0,2
Phosphat [mg / dl]	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,2	3,3 ± 0,2
25-(OH)-Vitamin D [nmol / l]	30,5 ± 8,5	75,8 ± 22,6	53,2 ± 13,4
1,25-$(OH)_2$-Vitamin D [pmol / l]	88,7 ± 14,5	125,3 ± 7,5*	108,4 ± 9,1
Parathormon [pmol / l]	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,6	3,2 ± 0,4
Alkalische Phosphatase [U / l]	131,8 ± 15,5	160,4 ± 16,6	147,2 ± 11,7
Knochenspezifische AP [U / l]	19,8 ± 1,9	25,3 ± 2,6	22,8 ± 1,8
Osteocalcin [ng / ml]	2,8 ± 0,5	4,1 ± 0,7	3,5 ± 0,5
Telopeptid I [ng / ml]	3,2 ± 0,4	4,0 ± 0,4	3,6 ± 0,3
Prokollagen I [ng / ml]	127,5 ± 17,5	191,6 ± 28	162 ± 18,8
Osteoprotegerin [pmol / l]	4,8 ± 0,8	4,7 ± 1	4,7 ± 0,6

Tabelle 8: Serumparameter aller untersuchter Patienten (n = 38) nach Gastrektomie oder Magenresektion zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (Nichtteilnehmer (NTN, n = 13), Studienpatienten der Gruppe Nafril (n = 13) und der Gruppe Bondronat (n = 12)), Angaben als MW ± SEM; (*) steht für $p < 0,05$ vs. Nafril.

Patientengruppe	**Nafril**	**Bondronat**	**NTN**
Patientenzahl	**n = 13**	**n = 12**	**n = 13**
Kalzium [mmol / l]	2,4 ± 0,04	2,4 ± 0,04	2,3 ± 0,03
Albumin [g / dl]	4,1 ± 0,07	4,3 ± 0,1	4,2 ± 0,1
Gesamteiweiß [g / dl]	7,2 ± 0,2	6,9 ± 0,1	7,4 ± 0,2
Phosphat [mg / dl]	3,3 ± 0,2	3,1 ± 0,1	3,4 ± 0,2
25-(OH)-Vitamin D [nmol / l]	53,2 ± 13,4	75,1 ± 24,7	71,5 ± 18,5
1,25-$(OH)_2$-Vitamin D [pmol / l]	108,4 ± 9,1	106,2 ± 6,7	107,2 ± 8,2
Parathormon [pmol / l]	3,2 ± 0,4	3,3 ± 0,3	4,5 ± 0,7
Alkalische Phosphatase [U / l]	147,2 ± 11,7	135,0 ± 10,1	136,7 ± 10,7
Knochenspezifische AP [U / l]	22,8 ± 1,8	21,0 ± 2,4	14,5 ± 2,3*
Osteocalcin [ng / ml]	3,5 ± 0,5	4,0 ± 0,3	3,4 ± 0,3
Telopeptid I [ng / ml]	3,6 ± 0,3	3,8 ± 0,5	3,5 ± 0,3
Prokollagen I [ng / ml]	162,0 ± 18,8	155,1 ± 17,3	K. M.
Osteoprotegerin [pmol / l]	4,7 ± 0,6	4,6 ± 0,4	6,8 ± 0,5*

Analyse der Osteoprotegerin-Serumwerte

Um eine Beziehung zwischen Osteoprotegerin-Serumwerten vor Therapiebeginn und Patientenalter bzw. postoperativem Zeitraum erkennen zu können, wurde eine Korrelationsanalyse für die Gesamtgruppe der 38 Patienten durchgeführt. Untergruppenanalysen für Magenresezierte und Gastrektomierte sowie für postoperative Zeiträume von mehr bzw. weniger als 12 Jahren erfolgten zusätzlich. Das Alter der 38 Patienten (61 ± 2 Jahre) korrelierte positiv mit den vor Therapiebeginn gemessenen Osteoprotegerin-Serumwerten (r = 0,54; p = 0,0006). Bei isolierter Betrachtung der magenresezierten Patienten hingegen lag keine Korrelation mit ausreichendem Signifikanzniveau zwischen Patientenalter und Osteoprotegerin vor (siehe Tabellen 9 und 10).

Tabelle 9: Korrelationsanalyse der Osteoprotegerin-Serumwerte zu Studienbeginn (OPG t_0) versus dem postoperativen Zeitraum in Jahren (J.) und dem Patientenalter, B I bzw. B II steht für Magenresektion nach Billroth I bzw. II, Gx steht für Gastrektomie. Angaben als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

	Postop. Zeit ≥ 12 J.	**Postop. Zeit < 12 J.**	**Postop. Zeit 4-29 J.**	**Patienten-Alter 37-76 J.**	**Patienten-Alter Gx**	**Patienten-Alter BI / BII**
	n = 16	n = 22	n = 38	n = 38	n = 25	n = 13
OPG t_0	r = -0,29	r = 0,19	r = 0,16	**r = 0,54**	**r = 0,61**	r = 0,31
	p = 0,30	p = 0,40	p = 0,36	**p = 0,0006**	**p = 0,0016**	p = 0,30

Tabelle 10: Durchschnittliche Osteoprotegerin-Serumwerte der 38 Patienten zu Studienbeginn für die Gesamtgruppe (B I / B II / Gx) sowie für die beiden Untergruppen (B I / B II und Gx). B I bzw. B II steht für Magenresektion nach Billroth I bzw. II, Gx steht für Gastrektomie. Angaben als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM); p-Werte beziehen sich auf den Vergleich der beiden Untergruppen (B I / BII versus Gx).

Operationsart	**B I / B II / Gx**	**B I / B II**	**Gx**	
OPG [pmol / l]	5,4 ± 0,3	5,2 ± 0,5	5,9 ± 0,5	p = 0,374
Patientenanzahl	38	13	25	
Patientenalter [Jahre]	61 ± 2	62 ± 2	61 ± 2	p = 0,711
Zeit post OP [Jahre]	11 ± 1	16 ± 2	9 ± 1	p = 0,0019
Frauen : Männer	10 : 28	2 : 11	8 : 17	

Korrelationsanalyse der Serumparameter vor Behandlungsbeginn

Um Zusammenhänge zwischen verschiedenen Serumparametern des Knochenstoffwechsels und der Knochendichte erkennen zu können, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Folgende Serumparameter der 38 Patienten (Gruppe N, Gruppe B und die Gruppe der Nichtteilnehmer (NTN)) nach Gastrektomie oder Magenresektion wurden auf vorliegende Korrelationen überprüft: Kalzium (Ca), Phosphat (Phos), 25-(OH)-Vitamin D; 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D, Parathormon (PTH), alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische alkalische Phosphatase (Kn. AP), Osteocalcin (OTC), Telopeptid I (TP I), Prokollagen I (PK I) sowie Osteoprotegerin (OPG). Zusätzlich wurden o. a. Serumparameter auf mögliche Korrelationen mit der zu Studienbeginn gemessenen Knochendichte überprüft. Ferner wurden Korrelationsanalysen für die einzelnen Patientengruppen (Gruppe N, Gruppe B, Gruppe N+B) erstellt (siehe Tabellen 11-18).

Signifikante Korrelationen der Gesamtgruppe (n = 38) traten bei folgenden Serumparametern auf: Die knochenspezifische alkalische Phosphatase korrelierte positiv mit Osteocalcin (r = 0,31; p = 0,058), Telopeptid I (r = 0,40; p =

0,01) und Prokollagen I (r = 0,68; p = 0,0002). Das Parathormon zeigte eine positive Korrelation mit Osteoprotegerin (r = 0,34; p =0,038) und Phosphat (r = 0,31; p = 0,0573); außerdem korrelierte Parathormon negativ mit dem Serumkalzium (r = -0,35; p = 0,03) und dem 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D (r = -0,38; p = 0,0184). Eine hohe Korrelation existierte zwischen der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und der alkalischen Phosphatase (r = 0,70; p = 0,0001). Die Knochendichte korrelierte negativ mit Osteocalcin (r = -0,43; p = 0,0075).

Die Korrelationsanalyse der Serumparameter der Patienten der Gruppen N und B (n = 25) lieferte folgende Resultate: Die knochenspezifische alkalische Phosphatase korrelierte tendenziell mit Osteocalcin (r = 0,38; p = 0,062), Prokollagen I (r = 0,68; p = 0,0002) und Telopeptid I (r = 0,42; p = 0,037). Zwischen knochenspezifischer alkalischer Phosphatase und alkalischer Phosphatase bestand wiederum eine hohe Korrelation (r = 0,69; p = 0,0001; siehe Tabellen 13 und 14).

Die isolierte Korrelationsanalyse der Gruppe B zeigte die nachstehenden Ergebnisse: Das 25-(OH)-Vitamin D wies eine hohe negative Korrelation zum Phosphat auf (r = -0,72; p = 0,0085); das Osteoprotegerin korrelierte tendenziell mit der alkalischen Phospatase (r = 0,54; p = 0,067). Die knochenspezifische alkalische Phosphatase korrelierte mit Osteocalcin (r = 0,60; p = 0,038) und Prokollagen I (r = 0,66; p = 0,0186). Zwischen Serumkalzium und Knochendichte bestand eine positive Korrelation (r = 0,62; p = 0,03) (siehe Tabellen 15 und 16).

Die Auswertung der Gruppe N lieferte Korrelationen für die folgenden Parameter: Zwischen der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und der alkalischen Phosphatase existierte eine hohe Korrelation (r = 0,9; p = 0,0001). Das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D korrelierte ebenfalls mit der alkalischen Phosphatase (r = 0,58; p = 0,039) und Osteocalcin wies eine Korrelation zu Telopeptid I auf (r = 0,62; p = 0,03). Negativ miteinander korrelierten Knochendichte und Parathormon (r = -0,58; p = 0,0383) sowie Knochendichte und Osteocalcin (r = -0,64; p = 0,0185; siehe Tabellen 17 und 18).

Tabelle 11: Korrelationsanalyse der Serumparameter aller untersuchter Patienten vor Behandlungsbeginn (n = 38).

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I*	OPG
Ca	r=	X	-0,14	0,19	-0,03	**-0,35**	-0,15	-0,19	-0,19	-0,23	-0,19	0,01
	p=		0,42	0,25	0,85	**0,03**	0,36	0,26	0,26	0,16	0,37	0,98
Phos	r=		X	-0,20	-0,27	**0,31**	-0,07	-0,22	0,15	0,01	-0,16	0,15
	p=			0,24	0,10	**0,0573**	0,69	0,19	0,36	0,96	0,46	0,39
25-Vit. D	r=			X	**0,33**	-0,29	-0,26	-0,21	-0,16	-0,18	0,21	-0,06
	p=				**0,04**	0,08	0,13	0,22	0,35	0,29	0,32	0,75
1,25-Vit. D	r=				X	**-0,38**	0,13	-0,02	0,13	-0,10	0,15	-0,21
	p=					**0,0184**	0,45	0,92	0,44	0,53	0,48	0,22
PTH	r=					X	0,25	0,10	0,05	0,19	-0,30	**0,34**
	p=						0,13	0,54	0,79	0,25	0,15	**0,038**
AP	r=						X	**0,70**	0,22	0,25	0,31	0,26
	p=							**0,0001**	0,19	0,13	0,13	0,13
Kn. AP	r=							X	**0,31**	**0,40**	**0,68**	-0,04
	p=								**0,058**	**0,012**	**0,0002**	0,83
OTC	r=								X	0,23	0,26	-0,04
	p=									0,16	0,21	0,82
TP I	r=									X	0,35	0,10
	p=										0,083	0,55
PK I	r=										X	-0,11
	p=											0,61
OPG	r=											X
	p=											

(*) n = 25, da bei den 13 Nichtteilnehmern Prokollagen I nicht bestimmt wurde.

Tabelle 12: Korrelationsanalyse der Knochendichte (KD) mit den Serumwerten aller untersuchter Patienten vor Behandlungsbeginn (n = 38).

		Ca	Phos	25 Vit. D	1,25 Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
KD	r=	0,12	-0,03	-0,01	-0,04	0,19	-0,17	-0,24	**-0,43**	-0,04	-0,03	0,05
	p=	0,48	0,88	0,95	0,83	0,26	0,31	0,14	**0,0075**	0,83	0,87	0,77

Tabelle 13: Korrelationsanalyse der Serumparameter der Gruppen N und B, vor Behandlungsbeginn (n = 25).

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
Ca	r=	X	-0,11	0,19	-0,14	-0,27	-0,12	-0,20	-0,33	-0,23	-0,19	0,16
	p=		0,60	0,38	0,50	0,19	0,57	0,33	0,11	0,27	0,37	0,45
Phos	r=		X	**-0,43**	-0,36	**0,44**	-0,01	-0,17	0,10	0,03	-0,16	-0,04
	p=			**0,036**	0,075	**0,026**	0,97	0,41	0,63	0,87	0,46	0,84
25-Vit. D	r=			X	0,31	-0,34	-0,17	-0,08	-0,12	-0,19	0,21	-0,21
	p=				0,13	0,11	0,43	0,70	0,58	0,39	0,32	0,34
1,25-Vit. D	r=				X	-0,20	0,30	0,16	0,18	0,07	0,15	-0,35
	p=					0,33	0,15	0,44	0,38	0,74	0,48	0,09
PTH	r=					X	0,13	0,03	0,27	-0,05	-0,30	0,20
	p=						0,53	0,88	0,18	0,79	0,15	0,35
AP	r=						X	**0,69**	0,18	0,23	0,31	0,25
	p=							**0,0001**	0,39	0,28	0,13	0,23
Kn. AP	r=							X	**0,38**	**0,42**	**0,68**	0,14
	p=								**0,062**	**0,037**	**0,0002**	0,51
OTC	r=								X	0,37	0,26	-0,14
	p=									0,07	0,21	0,53
TP I	r=									X	0,35	0,15
	p=										0,083	0,48
PK I	r=										X	-0,11
	p=											0,61
OPG	r=											X
	p=											

Tabelle 14: Korrelationsanalyse der Knochendichte (KD) mit den Serumwerten der Gruppe N und B vor Behandlungsbeginn (n = 25).

		Ca	Phos	25 Vit. D	1,25 Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
KD	r=	**0,44**	0,10	-0,02	-0,20	-0,35	-0,24	-0,07	**-0,53**	-0,36	-0,03	-0,18
	p=	**0,0276**	0,62	0,93	0,35	0,088	0,26	0,73	**0,0063**	0,076	0,87	0,40

Tabelle 15: Korrelationsanalyse der Serumparameter der Gruppe B vor Behandlungsbeginn (n = 12).

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
Ca	r=	X	-0,01	0,10	0,06	0,08	0,19	-0,18	-0,51	-0,44	-0,54	0,15
	p=		0,98	0,76	0,86	0,81	0,55	0,58	0,091	0,16	0,07	0,64
Phos	r=		X	**-0,72**	-0,28	0,53	-0,03	-0,38	-0,06	-0,15	-0,40	-0,15
	p=			**0,0085**	0,39	0,078	0,94	0,22	0,85	0,65	0,20	0,63
25-Vit. D	r=			X	0,28	-0,51	-0,22	-0,06	-0,25	-0,33	0,28	-0,32
	p=				0,38	0,089	0,48	0,85	0,44	0,30	0,37	0,32
1,25-Vit. D	r=				X	-0,17	-0,18	-0,19	-0,04	-0,09	-0,18	-0,50
	p=					0,60	0,57	0,56	0,91	0,79	0,58	0,09
PTH	r=					X	0,29	0,09	0,28	-0,14	-0,12	-0,14
	p=						0,36	0,77	0,37	0,65	0,70	0,67
AP	r=						X	0,53	0,07	0,06	0,12	**0,54**
	p=							0,078	0,83	0,86	0,71	**0,067**
Kn. AP	r=							X	**0,60**	0,41	**0,66**	0,39
	p=								**0,038**	0,19	**0,0186**	0,21
OTC	r=								X	0,21	0,46	0,04
	p=									0,51	0,13	0,91
TP I	r=									X	0,32	0,27
	p=										0,30	0,39
PK I	r=										X	0,14
	p=											0,66
OPG	r=											X
	p=											

Tabelle 16: Korrelationsanalyse der Knochendichte (KD) mit den Serumwerten der Gruppe B vor Behandlungsbeginn (n = 12).

		Ca	Phos	25 Vit. D	1,25 Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
KD	r=	**0,62**	0,18	-0,11	-0,14	0,20	0,31	0,29	-0,09	-0,31	-0,16	0,05
	p=	**0,03**	0,57	0,73	0,67	0,53	0,33	0,36	0,77	0,33	0,61	0,89

Tabelle 17: Korrelationsanalyse der Serumparameter der Gruppe N vor Behandlungsbeginn (n = 13).

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
Ca	r=	X	-0,16	0,37	-0,27	**-0,52**	-0,34	-0,23	-0,28	0,05	0,1	0,18
	p=		0,60	0,24	0,378	**0,066**	0,57	0,46	0,36	0,88	0,75	0,57
Phos	r=		X	-0,14	-0,42	0,44	-0,04	-0,05	0,21	0,27	-0,04	0,02
	p=			0,67	0,15	0,14	0,89	0,86	0,48	0,36	0,91	0,95
25-Vit. D	r=			X	0,44	-0,21	-0,04	-0,13	-0,12	0,23	0,15	0,05
	p=				0,16	0,52	0,9	0,68	0,7	0,47	0,64	0,89
1,25-Vit. D	r=				X	-0,22	**0,58**	**0,50**	0,29	0,27	0,35	-0,25
	p=					0,47	**0,039**	0,085	0,34	0,36	0,24	0,42
PTH	r=					X	0,06	-0,14	0,26	0,04	-0,41	0,48
	p=						0,85	0,66	0,39	0,9	0,16	0,11
AP	r=						X	**0,90**	0,30	**0,53**	0,44	0,02
	p=							**0,0001**	0,33	**0,06**	0,13	0,95
Kn. AP	r=							X	0,34	**0,48**	**0,71**	-0,18
	p=								0,26	**0,09**	**0,006**	0,58
OTC	r=								X	**0,62**	0,20	-0,23
	p=									**0,03**	0,52	0,46
TP I	r=									X	0,45	-0,02
	p=										0,12	0,94
PK I	r=										X	-0,33
	p=											0,29
OPG	r=											X
	p=											

Tabelle 18: Korrelationsanalyse der Knochendichte (KD) mit den Serumwerten der Gruppe N vor Behandlungsbeginn (n = 13).

		Ca	Phos	25 Vit. D	1,25 Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
KD	r=	0,34	0,06	0,13	-0,2	**-0,58**	**-0,54**	-0,41	**-0,64**	-0,5	0,02	-0,35
	p=	0,25	0,8	0,69	0,5	**0,038**	**0,056**	0,17	**0,0185**	0,079	0,96	0,265

3.4 Auswertung konventionelle Röntgenaufnahmen

Absolute Wirbelkörperhöhen

Um Veränderungen der durchschnittlichen Wirbelkörperhöhen erfassen zu können, wurden zu Studienbeginn die vordere (ha), die mittlere (hm) und die hintere Wirbelkörperhöhe (hp) der Brustwirbelkörper (BWK) 4-12 und der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-5 in Millimetern gemessen (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Durchschnittliche vordere (ha), mittlere (hc) und hintere (hp) Wirbelkörperhöhe der Brust- und Lendenwirbelkörper (BWK 4-LWK 5) der 13 Patienten in Millimetern vor Behandlungsbeginn, (Angaben als MW ± SEM).

	ha	**hc**	**hp**	**MW (ha, hc, hp)**
BWK 4	23,3 ± 0,5	23,8 ± 0,4	25,1 ± 0,7	24,1 ± 0,3
BWK 5	22,9 ± 0,9	23,8 ± 0,9	26,2 ± 0,6	24,3 ± 0,4
BWK 6	23,8 ± 0,6	24,9 ± 0,5	27,0 ± 0,6	25,2 ± 0,2
BWK 7	23,2 ± 0,6	24,9 ± 0,7	28,2 ± 0,6	25,4 ± 0,2
BWK 8	24,1 ± 0,6	25,3 ± 0,7	28,4 ± 0,5	25,9 ± 0,2
BWK 9	25,3 ± 0,4	26,2 ± 0,7	28,6 ± 0,6	26,7 ± 0,3
BWK 10	27,8 ± 0,7	28,2 ± 0,6	30,2 ± 0,7	28,7 ± 0,1
BWK 11	29,9 ± 0,7	30,2 ± 0,7	32,3 ± 0,7	30,8 ± 0,02
BWK 12	31,2 ± 0,6	31,8 ± 0,8	34,3 ± 0,7	32,4 ± 0,3
LWK 1	31,8 ± 0,6	32,5 ± 0,7	35,0 ± 0,5	33,1 ± 0,2
LWK 2	33,9 ± 0,7	34,0 ± 0,7	36,2 ± 0,5	34,7 ± 0,2
LWK 3	35,1 ± 0,8	33,9 ± 0,8	36,2 ± 0,5	35,1 ± 0,4
LWK 4	35,2 ± 0,9	33,3 ± 0,9	34,8 ± 0,8	34,5 ± 0,1
LWK 5	37,1 ± 0,8	33,6 ± 0,8	31,4 ± 0,8	34,0 ± 0,04
BWK 4-12	25,7 ± 1,0	26,6 ± 1,0	28,9 ± 1,0	27,1 ± 1,0
LWK 1- 5	34,6 ± 0,9	33,5 ± 0,3	34,7 ± 0,9	34,3 ± 0,4
BWK 4-LWK 5	28,9 ± 1,4	29,0 ± 1,1	31,0 ± 1,0	29,6 ± 2,5

Wirbelkörperfrakturen und Wirbelkörperdeformitäten (Studienbeginn)

Die Wirbelsäule der 38 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten wurde im Rahmen der Eingangsuntersuchung standardisiert mit definiertem Röntgenquelle-Film-Abstand (110cm) geröntgt (siehe Material und Methoden, Seite 22). Bei 26% (8 von 38) Patienten konnte mindestens eine Wirbelkörperfraktur radiologisch bestimmt werden, insgesamt waren bei diesen 8 Patienten 13 Wirbelkörperfrakturen nachweisbar. Grad-I-Wirbelkörperdeformitäten waren bei 16% (4 von 25 Studienteilnehmern) der Patienten aufgetreten, bei 20% (5 von 25) war mindestens eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität erfasst worden.

Für die Patienten der Gruppe N (n = 13) ergaben sich nachstehende Befunde: 8 von 13 Patienten wiesen mindestens eine Wirbelkörperfraktur und / oder mindestens eine Wirbelkörperdeformität auf. Bei 6 von 13 Patienten wurde mindestens eine Wirbelkörperfraktur festgestellt. 2 dieser 6 Patienten wiesen je 3 frakturierte Wirbelkörper auf, somit wurden insgesamt 10 Wirbelkörperfrakturen bei 13 untersuchten Patienten diagnostiziert. Zwei Patienten, die keine Wirbelkörperfraktur aufwiesen, hatten eine Grad I bzw. eine Grad II-Wirbelkörper-Deformität. Mindestens eine Grad I-Wirbelkörperdeformität war bei 2 von 13 Patienten vorhanden, bei 3 von 13 war mindestens eine Grad II-Wirbelkörperdeformität nachweisbar, insgesamt wiesen 4 der 13 Patienten Wirbelkörperdeformitäten auf (siehe Tabelle 20).

Die Auswertung des Gesamtpatientenkollektives (n = 38) ist in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 20: Wirbelkörperfrakturen, Grad I / Grad II Wirbelkörper (Wk)-Deformitäten nach Gastrektomie (Gx, n = 7) oder Magenresektion (BI / II, n = 6) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.
S = Summe der Befunde, m = männlich, w = weiblich, PB = Patienten mit pathologischen Befunden (n = 13).

					Ausgangsbefund		
Pat.	**Alter [Jahre]**	**m / w**	**Gx / B I / BII**	**Post op. Zeit [Jahre]**	**Wirbelkörper-fraktur**	**Grad I-Wk-Deformität**	**Grad II-Wk-Deformität**
1	65	m	BI	20	BWK 5		
2	62	m	Gx	21	BWK 5		
3	50	m	Gx	12			BWK 6
4	70	w	Gx	24			
5	74	m	BII	4		LWK 1	
6	58	m	BI	22			
7	49	m	Gx	5			
8	80	m	Gx	16	BWK 8		
9	51	m	BII	29			
10	61	w	Gx	4			
11	61	m	Gx	12	BWK 7+12 LWK 3		LWK 1+2
12	72	w	BI	20	LWK 2-4		
13	64	m	BI	21	LWK 1	LWK 2	BWK 4
S					10	2	4
PB					6 / 13	2 / 13	3 / 13

Tabelle 21: Wirbelkörperfrakturen (Wk-Fx), Grad I / Grad II Wirbelkörperdeformitäten (WKD) nach Gastrektomie (n = 25) oder Magenresektion (n = 13) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung.

	Pat. mit mind. 1 Wk-Fx	Anzahl Wk-Fx	Pat. mit mind. 1 Grad I WKD	Anzahl Grad I WKD	Anzahl Pat. mit mind. 1 Grad II WKD	Anzahl Grad II WKD
Nicht-Teilnehmer	0 / 13	0	Keine Daten		Keine Daten	
Gruppe N	6 / 13	10	2 / 13	2	3 / 13	4
Gruppe B	2 / 12	3	2 / 12	2	2 / 12	2
Summe	8 / 38	13	4 / 25	4	5 / 25	6

Analyse der 13 radiologisch untersuchten Patienten der Gruppe N

Von den 13 radiologisch untersuchten, später mit Natriumfluorid behandelten Patienten wurden 8 Patienten wegen eines Karzinoms und 5 Patienten aufgrund eines Ulkus gastrektomiert oder magenreseziert. Bei 7 von 13 Patienten erfolgte eine Gastrektomie, 6 Patienten erhielten eine Magenresektion (Billroth I, n = 4; Billroth II, n = 2). Das Verhältnis Männer : Frauen betrug 10 : 3 . Das Alter der gastrektomierten und magenresezierten Patienten sowie der postoperative Zeitraum waren in etwa ausgeglichen (siehe Tabelle 5).

3 von 7 der gastrektomierten Patienten wiesen mindestens eine Wirbelkörperfraktur auf. 3 von 6 Magenresezierten hatten ebenfalls mindestens eine Wirbelkörperfraktur (siehe Tabelle 20).

2 von 6 Patienten nach Magenresektion zeigten mindestens eine Wirbelkörperdeformität, darunter 2 Grad I- und eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität. Bei 2 von 7 der Gastrektomierten wurden insgesamt 3 Grad-II-Wirbelkörperdeformitäten festgestellt (siehe Tabelle 20).

3.5 Auswertung DEXA vor Behandlungsbeginn

Bei 79% (30 von 38) der untersuchten Patienten zeigte sich im Bereich LWK 1-4 eine osteodensitometrisch diagnostizierte Osteopenie oder Osteoporose. Im proximalen Femur wiesen 53% (20 von 38) der Patienten eine osteodensitometrisch diagnostizierte Osteopenie oder Osteoporose auf. Bei 92% (35 von 38) der Patienten war an mindestens einem Lendenwirbelkörper im Messbereich LWK 1-4 oder an mindestens einem Teilmessbereich des proximalen Femurs eine lokale Osteopenie oder Osteoporose osteodensitometrisch festzustellen.

Für die 13 Studienpatienten der Gruppe N wurden für die Lendenwirbelkörper LWK 1-4 und für den proximalen Femur die in Tabelle 22-25 dargestellten Werte gemessen. Für 11 von 13 Patienten konnte aufgrund eines T-Scores ≤ -1 eine Osteopenie (3 / 13) bzw. eines T-Scores < -2,5 eine Osteoporose (8 / 13) im Bereich der Lendenwirbelsäule diagnostiziert werden. Zusätzlich sind die gemessenen Werte aller zu therapierender Patienten (Gruppe N und B) sowie die der nichtteilnehmenden 13 Patienten dargestellt (Tabelle 23). Die T- und Z-Scores der Nichtteilnehmer sind im Anhang abgedruckt.

Analyse der 13 densitometrisch untersuchten Patienten

Zusätzlich erfolgte eine separate Überprüfung auf das Vorliegen einer Osteopenie oder Osteoporose der Lendenwirbelkörper 1-4 und von drei Bereichen des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Eine Untergruppenanalyse für gastrektomierte und magenresezierte Patienten wurde durchgeführt; hierbei konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden (siehe Tabellen 24 und 25).

Eine Untergruppenanalyse in Bezug auf die Geschlechtszugehörigkeit erfolgte ebenfalls. Die 3 Frauen (68 ± 3 Jahre, Range: 61-72 Jahre) waren etwas älter als die 10 Männer (61 ± 3 Jahre, Range: 49-80 Jahre). Sie hatten im

Bereich des 1. Lendenwirbelkörpers verglichen mit den 10 Männern eine signifikant geringere Knochendichte (p = 0,039), wobei die Aussagekraft dieser Feststellung durch die geringe Patientenzahl eingeschränkt ist.

Der durchschnittliche T-Score im Bereich LWK 1-4 der 7 Gastrektomierten (T-Score: -2,27 ± 0,4) war im Vergleich zu den 6 magenresezierten Patienten (T-Score: -1,53 ± 0,3) um 0,74 nicht signifikant niedriger (p = 0,207, siehe Tabelle 22).

Auch bezüglich des Z- Scores und der Knochendichte konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Gastrektomierten und Magenresezierten festgestellt werden (siehe Tabellen 24 und 25).

Tabelle 22: Durchschnittliche Knochendichte (Bone mineral density, BMD) der 13 Patienten nach Gastrektomie (Gx, n = 7) oder Magenresektion (BI / II, n = 6) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und dem proximalen Femur (Messpunkte Schenkelhals, Trochanter major und Ward´sches Dreieck) sowie die durchschnittlichen T- und Z-Score-Werte zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung, Angaben als MW ± SEM. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen bestanden nicht.

Gruppe Nafril® Eingangsuntersuchung		BMD [g / cm^2]	T-Score	Z-Score
LWK 1- 4	Gx / BI / B II	0,981 ± 0,04	-1,930 ± 0,3	-1,110 ± 0,2
	BI / B II	1,033 ± 0,04	-1,530 ± 0,3	-0,840 ± 0,3
	Gx	0,936 ± 0,05	-2,273 ± 0,4	-1,140 ± 0,3
Proximaler Femur	Gx / BI / B II	0,798 ± 0,04	-1,440 ± 0,4	-0,335 ± 0,3
	BI / B II	0,764 ± 0,1	-1,649 ± 0,5	-0,557 ± 0,5
	Gx*	0,815 ± 0,1	-1,231 ± 0,5	-0,113 ± 0,4

(*) Proximaler Femur wegen Hüfttotalendoprothese beidseits bei einem Patienten nicht messbar, daher n = 6.

Tabelle 23: Durchschnittliche Knochendichte (Bone mineral density, BMD) der 38 Patienten nach Gastrektomie (Gx, n = 25) oder Magenresektion (BI / II, n = 13) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und dem proximalen Femur (Messpunkte Schenkelhals, Trochanter major und Ward´sches Dreieck) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (N = Nafril®, B = Bondronat® , NTN = Nichtteilnehmer). Angaben als MW ± SEM. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen bestanden nicht.

	Patienten	BMD in [g / cm^2] N + B + NTN n = 38	BMD in [g / cm^2] N + B n = 25	BMD in [g / cm^2] N n = 13
LWK 1-4	Gx / B I / B II	1,029 ± 0,03	0,964 ± 0,02	0,981 ± 0,04
	B I / B II	1,036 ± 0,03	1,015 ± 0,03	1,033 ± 0,04
	Gx	1,026 ± 0,05	0,938 ± 0,03	0,936 ± 0,05
Prox. Femur	Gx / B I / B II	0,786 ± 0,03	0,770 ± 0,03	0,798 ± 0,04
	B I / B II	0,807 ± 0,04	0,782 ± 0,05	0,764 ± 0,07
	Gx	0,775 ± 0,03	0,763 ± 0,04	0,815 ± 0,06

Tabelle 24: Durchschnittliche Knochendichte (BMD, Angaben als MW ± SEM) nach Gastrektomie (Gx, n = 7) oder Magenresektion (BI / II, n = 6) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und dem proximalen Femur (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)) sowie gemäss T-Score-Definition vorliegende Osteopenie oder Osteoporose (Angabe als Patientenzahl pro Gesamtpatientenzahl der Untergruppe) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (Ges. = Gesamtgruppe mit n = 13 bzw. n = 12 Patienten).

		BMD [g / cm^2]	**T-Score**	**Osteopenie T-Score <-1**	**in %**	**Osteoporose T-Score <-2,5**	**in %**
LWK 1	**Gx**	0,83 ± 0,06	-2,68 ± 0,5	1 / 7	14	5 / 7	71
	B I / II	0,94 ± 0,07	-1,80 ± 0,6	2 / 5*	40	1 / 5*	20
	Ges.	0,87 ± 0,05	-2,32 ± 0,4	3 / 12*	25	6 / 12*	50
LWK 2	**Gx**	0,94 ± 0,06	-2,39 ± 0,5	2 / 7	29	4 / 7	57
	B I / II	1,01 ± 0,05	-1,85 ± 0,4	2 / 6	33	2 / 6	33
	Ges.	0,97 ± 0,04	-2,14 ± 0,3	4 / 13	31	6 / 13	46
LWK 3	**Gx**	0,98 ± 0,05	-2,10 ± 0,4	4 / 7	57	2 / 7	29
	B I / II	1,09 ± 0,04	-1,25 ± 0,3	3 / 6	50	1 / 6	17
	Ges.	1,03 ± 0,03	-1,71 ± 0,3	7 / 13	54	3 / 13	23
LWK 4	**Gx**	0,98 ± 0,04	-2,10 ± 0,3	4 / 7	57	3 / 7	43
	B I / II	1,07 ± 0,05	-1,38 ± 0,4	2 / 6	33	1 / 6	17
	Ges.	1,02 ± 0,03	-1,77 ± 0,1	6 / 13	46	4 / 13	31
Neck	**Gx**	0,86 ± 0,05	-1,54 ± 0,4	1 / 6+	17	2 / 6+	33
	B I / II	0,82 ± 0,08	-1,85 ± 0,6	2 / 6	33	2 / 6	33
	Ges.	0,84 ± 0,05	-1,69 ± 0,4	3 / 12	25	4 / 12	33
Ward	**Gx**	0,74 ± 0,06	-1,64 ± 0,5	2 / 6+	33	2 / 6+	33
	B I / II	0,67 ± 0,08	-2,20 ± 0,6	1 / 6	17	3 / 6	50
	Ges.	0,7 ± 0,05	-1,92 ± 0,4	3 / 12+	25	5 / 12+	42
Troch	**Gx**	0,85 ± 0,07	-0,52 ± 0,7	3 / 6+	50	0 / 6+	0
	B I / II	0,81 ± 0,05	-0,91 ± 0,4	3 / 6	50	0 / 6	0
	Ges.	0,83 ± 0,03	-0,71 ± 0,4	6 / 12+	50	0 / 12+	0

(*) LWK 1-Wert bei einem Patienten nicht messbar.

(+) Proximaler Femur wegen Hüfttotalendoprothese beidseits bei einem Patienten nicht messbar.

Tabelle 25: Durchschnittliche Knochendichte (BMD, Angaben als MW ± SEM) nach Gastrektomie (Gx, n = 7) oder Magenresektion (BI / II, n = 6) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und dem proximalen Femur (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)) sowie gemäss Z-Score vorliegende Osteopenie oder Osteoporose (Angabe als Patientenzahl pro Gesamtpatientenzahl der Untergruppe) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (Ges. = Gesamtgruppe mit n = 13 bzw. n = 12 Patienten).

		BMD [g / cm^2]	**Z-Score**	**Osteopenie Z-Score <-1**	**in %**	**Osteoporose Z-Score <-2,5**	**in %**
LWK 1	**Gx**	0,83 ± 0,06	-1,83 ± 0,38	4 / 7	57	1 / 7	14
	B I / II	0,94 ± 0,07	-0,96 ± 0,34	2 / 5*	40	0 / 5*	0
	Ges.	0,87 ± 0,05	-1,47 ± 0,28	6 / 12*	50	1 / 12*	8
LWK 2	**Gx**	0,94 ± 0,06	-1,53 ± 0,38	5 / 7	71	1 / 7	14
	B I / II	1,01 ± 0,05	-1,16 ± 0,29	3 / 6	50	0 / 6	0
	Ges.	0,97 ± 0,04	-1,36 ± 0,24	8 / 13	62	1 / 13	8
LWK 3	**Gx**	0,98 ± 0,05	-1,24 ± 0,2	5 / 7	71	0 / 7	0
	B I / II	1,09 ± 0,04	-0,55 ± 0,34	2 / 6	33	0 / 6	0
	Ges.	1,03 ± 0,03	-0,92 ± 0,2	7 / 13	54	0 / 13	0
LWK 4	**Gx**	0,98 ± 0,04	-1,25 ± 0,23	5 / 7	71	0/ 7	0
	B I / II	1,07 ± 0,05	-0,69 ± 0,46	2 / 6	33	0 / 6	0
	Ges.	1,02 ± 0,03	-0,99 ± 0,25	7 / 13	54	0 / 13	0
Neck	**Gx**	0,86 ± 0,05	-0,40 ± 0,33	1 / 6+	17	0 / 6+	0
	B I / II	0,82 ± 0,08	-0,72 ± 0,56	3 / 6	50	0 / 6	0
	Ges.	0,84 ± 0,05	-0,56 ± 0,32	4 / 12+	33	0 / 12+	0
Ward	**Gx**	0,74 ± 0,06	-0,07 ± 0,37	1 / 6+	17	0 / 6+	0
	B I / II	0,67 ± 0,08	-0,60 ± 0,5	4 / 6	66	0 / 6	0
	Ges.	0,7 ± 0,05	-0,33 ± 0,33	5 / 12+	42	0 / 12+	0
Troch	**Gx**	0,85 ± 0,07	0,13 ± 0,6	2 / 6+	33	0 / 6+	0
	B I / II	0,81 ± 0,05	-0,35 ± 0,38	1 / 6	17	0 / 6	0
	Ges.	0,83 ± 0,03	-0,11 ± 0,35	3 / 12+	25	0 / 12+	0

(*) LWK 1-Wert bei einem Patienten nicht messbar.

(+) Proximaler Femur wegen Hüfttotalendoprothese beidseits bei einem Patienten nicht messbar.

3.6 Behandlungsergebnisse

3.6.1 Compliance

Die auf 12 Monate begrenzte durchschnittlich täglich eingenommene Fluoridmenge pro Patient betrug 17,4 ± 1,7 mg, entsprechend einer Einnahme von 77% der vorgegebenen Dosis (Sollwert: 22,6 mg). Die im Verlauf von 15 Monaten pro Patient täglich eingenommene durchschnittliche freie Kalziummenge ergab 595,1 ± 55,6 mg, entsprechend einer Einnahme von 74% der vorgegebenen Dosis (Sollwert 800 mg), die tägliche Vitamin D-Aufnahme erreichte 722,8 ± 71,0 IE, entsprechend einer Einnahme von 72% der vorgegebenen Dosis (Sollwert: 1000 IE). Ein Patient nahm keine einzige Tablette ein und lieferte alle Tabletten komplett wieder ab, dieser Patient ist bei der Intention-to-Treat-Analyse berücksichtigt.

3.6.2 Verträglichkeit

Für die Medikamente Calcitrat®, Vigantoletten® und Nafril® konnte im Verlauf der 15-monatigen Therapie eine insgesamt sehr gute Verträglichkeit festgestellt werden, Einzelheiten sind in den Tabellen 26 und 27 dargestellt.

3.6.3 Klinische Untersuchung

Der Body Mass Index von Magenresezierten oder Gastrektomierten nach 15-monatiger Therapie betrug durchschnittlich 25,0 ± 1,3 kg / m^2 (Studienbeginn 24,8 ± 1,2 kg / m^2). Die durchschnittliche Körpergröße blieb mit 170,5 ± 2,1 cm konstant (keine Veränderung des Mittelwertes sowie des SEM), das durchschnittliche Gewicht erhöhte sich minimal von initial 71,8 ± 3,0 kg auf 72,3 ± 3,2 kg. Ein signifikanter Unterschied bezüglich der beiden Untergruppen konnte nicht festgestellt werden, insbesondere erfolgte die Messung des Körpergewichtes mit Kleidung.

Tabelle 26: Subjektiv geäußerte Nebenwirkungen nach Gastrektomie oder Magenresektion während der Medikation mit Calcitrat®, Vigantoletten® und Nafril® nach 6 und 15 Monaten (- = keine, A = aufgetriebenes Abdomen, GA = galliges Aufstoßen, TM = trockener Mund, D = Diarrhöen).
Aufgelistet wurden alle 12 Patienten, ein Patient nahm keine Tabletten ein und wurde nicht befragt.

Nebenwirkungen	**Patient**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Calcitrat®	6 Monate	-	-	A	-	-	-	-	-	-	TM	D	-
	15 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	GA	-	-
Vigantoletten®	6 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-
	15 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nafril®	6 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	D	-
	15 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabelle 27: Häufigkeit des Auftretens verschiedener, systematisch abgefragter Symptome nach Gastrektomie oder Magenresektion während der Medikation mit Calcitrat®, Vigantoletten® und Nafril® nach 6 und 15 Monaten (T = täglich, M = mehrmals pro Woche, 1 = einmal pro Woche, S = selten, - = keine).
Aufgelistet wurden alle 12 Patienten, ein Patient nahm keine Tabletten ein und wurde nicht befragt.

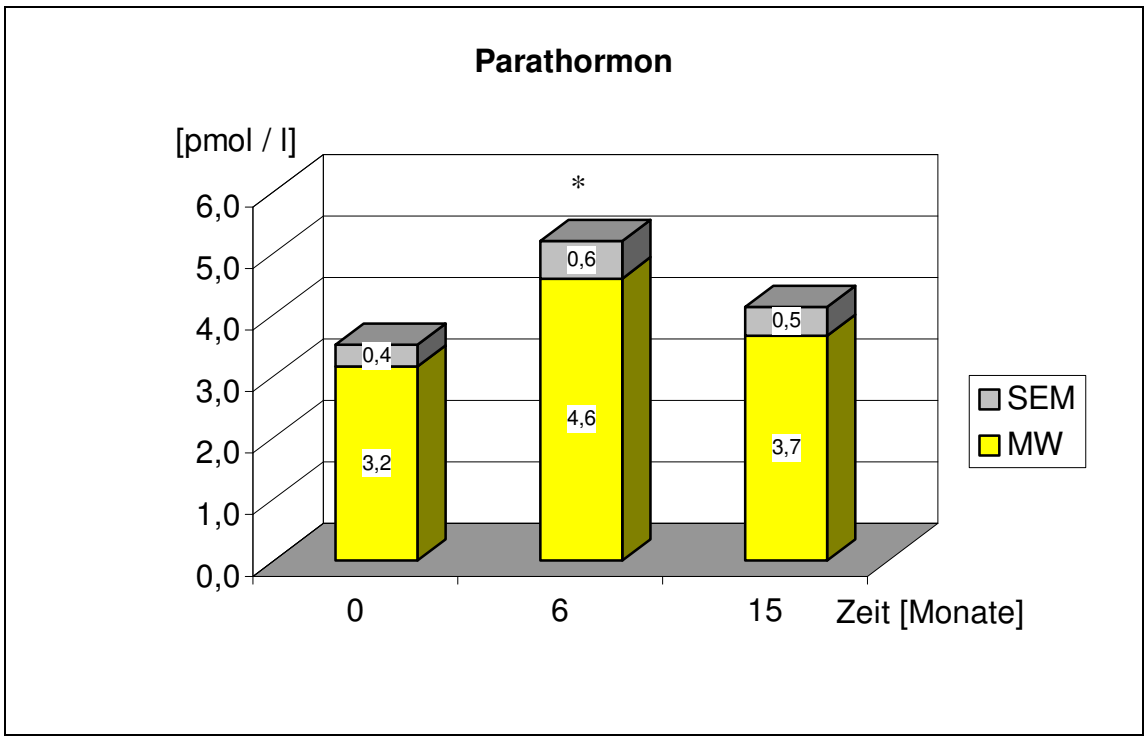
	Patient	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**10**	**11**	**12**
Kopfschmerzen	6 Monate	T	T	1	-	-	-	M	-	1	-	-	S
	15 Monate	T	-	1	S	-	-	T	-	S	-	-	M
Übelkeit	6 Monate	-	-	S	1	-	S	-	-	S	-	-	S
	15 Monate	-	-	-	M	-	S	-	-	-	1	-	-
Erbrechen	6 Monate	-	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
	15 Monate	-	-	-	M	-	-	-	-	-	-	-	-
Schwindel	6 Monate	S	-	1	M	-	-	S	-	S	S	-	S
	15 Monate	-	-	-	S	-	-	T	-	S	1	-	1
Verstopfung	6 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1
	15 Monate	-	-	-	-	-	-	-	-	-	T	-	-
Durchfall	6 Monate	-	1	S	S	-	S	T	-	S	1	T	-
	15 Monate	-	-	-	1	1	1	M	S	-	-	S	-
Rückenschmerzen	6 Monate	T	-	T	T	T	S	-	-	T	T	M	T
	15 Monate	T	-	-	T	T	-	T	-	T	M	T	T
Gelenkschmerzen	6 Monate	T	-	T	T	1	S	-	-	T	M	T	T
	15 Monate	T	-	M	T	-	-	T	-	S	T	T	T
Bauchschmerzen	6 Monate	T	-	S	S	-	-	S	-	M	-	N	-
	15 Monate	T	-	-	S	-	S	-	-	-	-	-	-

3.6.4 Serumparameter

Im Folgenden werden die Laborwerte der 13 Patienten, die mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium behandelt wurden, aufgeführt. 4 der Patienten hatten eine Billroth-I-Resektion (♀: 1 Patientin, ♂: 3 Patienten), 2 eine Billroth-II-Resektion (♀: 0 Patienten, ♂: 2 Patienten) und 7 eine Gastrektomie (♀: 2 Patienten, ♂: 5 Patienten) bekommen. Das Verhältnis Männer zu Frauen betrug 10 : 3.

Der primäre Zielparameter war der Einfluß der Therapie auf die Knochendichte, sekundärer Zielparameter war der Einfluß der Therapie auf die Serumparameter des Knochenstoffwechsels bei gastrektomierten oder magenresezierten Patienten.

Bei keinem der 13 Patienten war vor Therapiebeginn eine pathologische Erhöhung des Parathormons (PTH, Norm 1-6 pmol / l) feststellbar, jedoch zeigte sich nach 6 Monaten bei 3 Patienten sowie nach 12 Monaten bei einem Patienten ein leicht erhöhter PTH-Wert (maximal 7,9 pmol / l). Innerhalb der ersten 6 Monate nahm der PTH-Wert der 13 Patienten signifikant zu ($p = 0,027$) von initial 3,2 ± 0,4 pmol / l auf 4,6 ± 0,6 pmol / l, nach 15 Monaten hingegen konnte eine signifikante Abnahme ($p = 0,023$) auf 3,7 ± 0,5 pmol / l gegenüber dem 6-Monatswert festgestellt werden. Ausgangs- und Endwert nach 15 Monaten unterschieden sich nicht (siehe Grafik 1).



Grafik 1 Parathormon-Werte bei gastrektomierten oder magenresezierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium; Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM).
(*) kennzeichnet eine signifikante Veränderung ($p < 0,05$) bezogen auf den Ausgangswert und den Endwert.

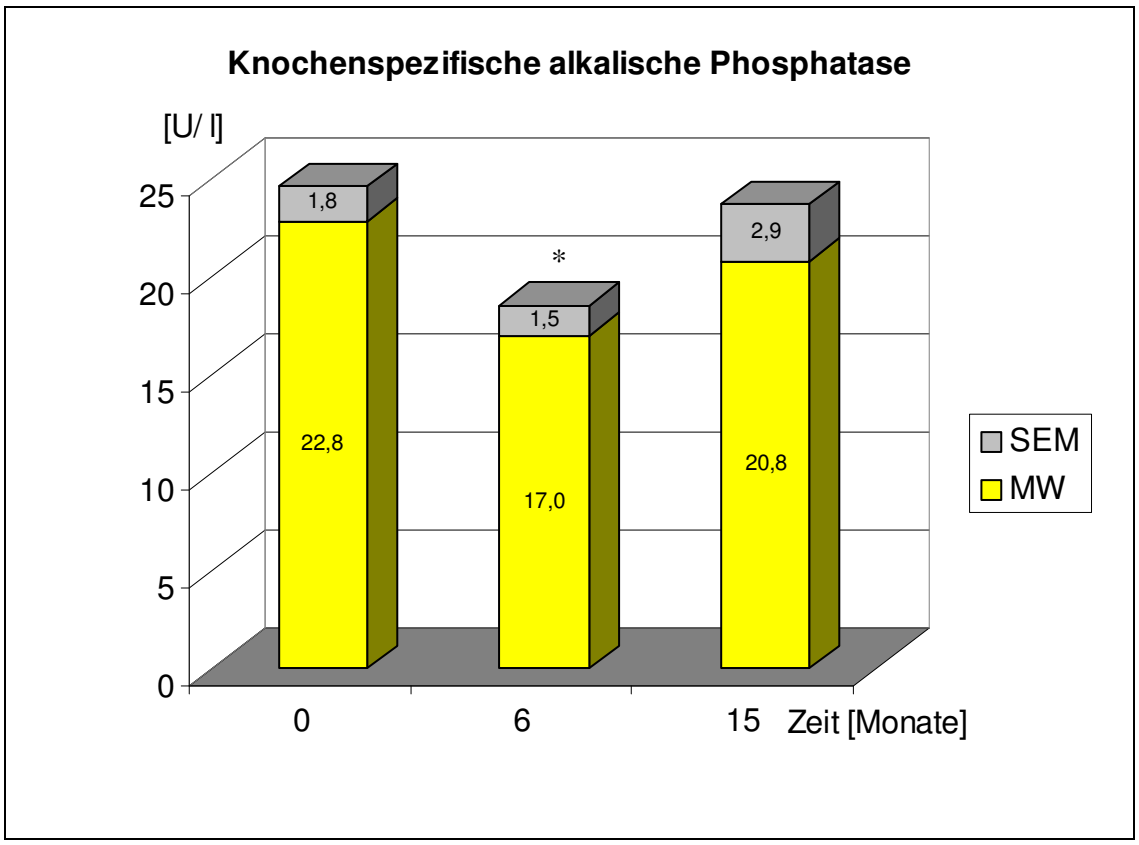
Der vor Therapiebeginn niedrige 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel von 53,2 ± 13,4 nmol / l (Norm: 40-185 nmol / l) der 13 Patienten stieg signifikant ($p = 0,004$) auf 112,8 ± 13,0 nmol / l nach 15 Monaten an. Zu Studienbeginn wiesen 5 von 13 Patienten einen erniedrigten 25-(OH)-Vitamin D-Wert auf (8-39 nmol / l), welcher sich jedoch bereits bei allen Patienten nach 6 Monaten normalisierte; auch nach 15 Monaten hatte kein Patient einen erniedrigten 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel. Dies entsprach einer durchschnittlichen Zunahme von 59,6 ± 15,9 pmol / l innerhalb von 15 Monaten.

Der durchschnittliche 1,25-$(OH)_2$ Vitamin D-Spiegel der 13 Patienten nahm signifikant ($p = 0,038$) von initial 108 ± 9,1 pmol / l auf 127,4 ± 5,9 pmol / l nach

6 Monaten und bis zum Studienende auf 139,5 ± 12,5 pmol / l zu (p = 0,001). Insgesamt entsprach dies einer durchschnittlichen Zunahme des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Spiegels um 31,1 ± 7,3 pmol / l. Zu Studienbeginn wies lediglich ein Patient einen erhöhten Serumwert des 1,25-$(OH)_2$ Vitamin D auf (Norm: 45-155 pmol / l); nach 15-monatiger Therapie hingegen waren bei 4 von 13 Patienten erhöhte 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Werte feststellbar (163-216 pmol / l).

Der durchschnittliche Wert der alkalischen Phosphatase der 13 Patienten stieg von initial 147,2 ± 11,7 U / l auf 155,5 ± 10,4 U / l nach 6 Monaten an, um dann wiederum auf 151,0 ± 12,4 U / l abzunehmen (nicht signifikant). 4 von 13 Patienten hatten initial einen erhöhten Serumspiegel (183-238 U / l) der alkalischen Phosphatase (Norm: < 170 U / l), nur bei einem Patienten war eine Veränderung in den Normbereich nach 15 Monaten nachweisbar.

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase der 13 Patienten verringerte sich von durchschnittlich 22,8 ± 1,8 U / l auf 17,0 ± 1,5 U / l nach 6 Monaten, was einer signifikanten Veränderung (p = 0,003) entsprach. Nach 15 Monaten war eine erneute (nicht signifikante) Zunahme auf 20,8 ± 2,9 U / l zu beobachten. Ausgangs- und Endwert nach 15 Monaten unterschieden sich nicht. 6 von 13 Patienten hatten initial einen erhöhten Serumspiegel (24-37 U / l) der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase, bei drei dieser Patienten war eine Veränderung in den Normbereich nach 15 Monaten nachweisbar (Norm: 4-21 U / l; siehe Grafik 2).



Grafik 2 Knochenspezifische alkalische Phosphatase bei gastrektomierten oder magenresezierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium; Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM). (*) kennzeichnet eine signifikante Veränderung ($p < 0,05$) bezogen auf den Ausgangswert.

Der durchschnittliche Osteocalcin-Spiegel stieg von anfänglich 3,5 ± 0,5 nmol / l auf 4,1 ± 0,7 nmol / l (Norm: 1,1-5 nmol / l) nach 15 Monaten an (nicht signifikant). 2 von 13 Patienten hatten zu Studienbeginn einen erhöhten Osteocalcin-Spiegel (5,5 und 7,2 nmol / l), welcher sich bis Studienende noch weiter erhöhte (5,8 und 11,0 nmol / l); insgesamt wiesen nach 15-monatiger Therapie 4 von 13 Patienten erhöhte Serumwerte auf (5,5-11 nmol / l).

Der durchschnittliche Telopeptid I-Wert erhöhte sich von initial 3,6 ± 0,3 ng / ml auf 4,1 ± 0,5 ng / ml (Norm: 1,8-5 ng / ml) nach 15 Monaten (nicht signifikant). Zu Studienbeginn war lediglich bei einem von 13 Patienten der Telopeptid I-Serumwert erhöht (6 ng / ml), zu Studienende zeigten 2 Patienten erhöhte Serumwerte (5,5 und 10,2 ng / ml).

Beim Prokollagen I konnten ebenfalls keine signifikanten Veränderungen im Therapieverlauf beobachtet werden. Insgesamt sank der Prokollagen I-Wert von initial 162,0 ± 18,8 ng / ml auf 143,5 ± 16,8 ng / ml (Norm: 40- 200 ng / ml) innerhalb von 15 Monaten ab (nicht signifikant). Initial wiesen 2 von 13 Patienten erhöhte Serumwerte des Prokollagen I auf (204 und 345 ng / ml), zu Studienende hingegen waren bei 4 von 13 Patienten erhöhte Prokollagen I-Werte feststellbar (214-229 ng / ml).

Die durchschnittlichen Osteoprotegerin-Werte der 13 Patienten veränderten sich nicht signifikant. Es konnte eine leichte Zunahme während der 15-monatigen Behandlung von 4,7 ± 0,6 pmol / l auf 5,8 ± 0,9 pmol / l festgestellt werden (Norm: 1,1-30 pmol / l). Keiner der 13 Studienpatienten wies initial sowie zu Studienende Osteoprotegerin-Werte außerhalb der Norm auf (siehe Tabelle 28).

Tabelle 28: Serumparameter bei gastrektomierten oder magenresezierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium, Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM).

	Ausgangs-werte	6 Monate Therapie	15 Monate Therapie
Patientenzahl	13	13	13
Kalzium [mmol / l]	2,4 ± 0,04	2,4 ± 0,04	2,4 ± 0,03
Albumin [g / dl]	4,1 ± 0,07	4,0 ± 0,07	4,1 ± 0,07
Gesamteiweiß [g / dl]	7,2 ± 0,2	7,1 ± 0,15	7,1 ± 0,13
Phosphat [mg / dl]	3,3 ± 0,2	3 ± 0,12	3,2 ± 0,18
25-(OH)-Vitamin D [nmol / l] +	53,2 ± 13,4	94,1 ± 9,8*	112,8 ± 13,0*
1,25-$(OH)_2$-Vitamin D [pmol / l]	108,4 ± 9,1	127,4 ± 5,9*	139,5 ± 12,5*
Parathormon [pmol / l]	3,2 ± 0,4	4,6 ± 0,6*	3,7 ± 0,5
Alkalische Phosphatase [U / l]	147,2 ± 11,7	155,8 ± 10,4	151 ± 12,4
Knochenspezifische AP [U / l]	22,8 ± 1,8	17 ± 1,5*	20,8 ± 2,9
Osteocalcin [ng / ml]	3,5 ± 0,5	3,8 ± 0,5	4,1 ± 0,7
Telopeptid I [ng / ml]	3,6 ± 0,3	3,5 ± 0,2	4,1 ± 0,6
Prokollagen I [ng / ml]	162,0 ± 18,8	172,8 ± 26,0	143,5 ± 16,8
Osteoprotegerin [pmol / l]	4,7 ± 0,6	5,2 ± 0,7	5,8 ± 0,9

(*) kennzeichnet eine signifikante Veränderung im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$); (+) ein Patient wurde hier nicht berücksichtigt, da er durch i. v. – Substitution von Vitamin D massiv erhöhte Serumwerte für Vitamin D aufwies.

Analyse der Laborparameter

Um einen möglichen Einfluss des Resektionsverfahrens auf die Serumparameter vor oder nach einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium zu erkennen, wurden die Laborparameter der Ausgangs- und Endwerte separat für magenresezierte und gastrektomierte Patienten betrachtet.

Von den 13 Patienten waren 6 nach Billroth I bzw. Billroth II magenreseziert worden (n = 6, Verhältnis Männer zu Frauen = 5 : 1, Altersdurchschnitt 64 ± 4 Jahre, postoperativer Zeitraum 20 ± 3 Jahre), 7 Patienten hatten sich einer Gastrektomie unterzogen (n = 7, Verhältnis Männer zu Frauen = 5 : 2, Altersdurchschnitt 62 ± 4 Jahre, postoperativer Zeitraum 14 ± 3 Jahre).

Es zeigte sich, dass zu Studienbeginn das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D der Gastrektomierten mit 125,3 ± 7,5 pmol / l im Vergleich zu den Magenresezierten mit 88,7 ± 14,5 pmol / l signifikant erhöht war (p = 0,0385). Alle anderen Serumwerte zeigten vor Therapiebeginn keine signifikanten Unterschiede der beiden Untergruppen.

Nach 15-monatiger Therapie war eine signifikante Zunahme des Prokollagen I bei Gastrektomierten im Vergleich zu Magenresezierten feststellbar (173,3 ± 23,2 versus 108,7 ± 16,2 (ng / ml); p = 0,0494). Alle anderen Serumwerte zeigten zum Studienende keine signifikanten Unterschiede.

In beiden Untergruppen stieg während der 15-monatigen Einnahme von Vitamin D-Tabletten die Serumparameter des 25-(OH)-Vitamin D sowie des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D signifikant an. So erhöhte sich der Serumwert des 25-(OH)-Vitamin D der Magenresezierten signifikant von 30,5 ± 8,5 nmol / l auf 112 ± 22,5 nmol / l (p = 0,0339), bei den Gastrektomierten war ein Anstieg von 75,8 ± 22,6 nmol / l auf 116,6 ± 13,4 nmol / l nachweisbar (p = 0,0507). Der Anstieg des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D war nach 15-monatiger Therapie mit p = 0,0295 (Magenresezierte) bzw. p = 0,0276 (Gastrektomierte) ebenfalls signifikant (siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Vergleich der Serumparameter von gastrektomierten (Gx) und magenresezierten (BI / B II) Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium, Angaben als MW ± SEM.

	Zeitpunkt	BI / B II	Gx
Patienten n =		6	7
Kalzium [mmol / l]	Beginn	2,4 ± 0,05	2,3 ± 0,06
	15 Monate	2,4 ± 0,06	2,4 ± 0,04
Albumin [g / dl]	Beginn	4,2 ± 0,1	4,1 ± 0,1
	15 Monate	4,2 ± 0,1	4,0 ± 0,08
Phosphat [mg / dl]	Beginn	3,4 ± 0,4	3,2 ± 0,2
	15 Monate	3,5 ± 0,2	2,9 ± 0,3
Gesamteiweiß [g / dl]	Beginn	7,4 ± 0,2	7,0 ± 0,3
	15 Monate	7,1 ± 0,08	7,1 ± 0,2
25-(OH)-Vitamin D [nmol / l]	Beginn	30,5 ± 8,5	75,8 ± 22,6 #
	15 Monate	112 ± 22,5*	116,6 ± 13,4*
1,25-$(OH)_2$-Vitamin D [pmol / l]	Beginn	88,7 ± 14,5	125,3 ± 7,5 +
	15 Monate	117 ± 20,9*	158,7 ± 11,8*
Parathormon [pmol / l]	Beginn	3,1 ± 0,4	3,2 ± 0,6
	15 Monate	3,6 ± 0,5	3,7 ± 0,8
Alkalische Phosphatase [U / l]	Beginn	131,8 ± 15,5	160,4 ± 16,6
	15 Monate	130,8 ± 11	168,3 ± 19,4
Knochenspezifische AP [U / l]	Beginn	20,6 ± 1,9	25,3 ± 2,6
	15 Monate	11,2 ± 2,6	23,9 ± 4,8
Osteocalcin [ng / ml]	Beginn	2,8 ± 0,5	4,1 ± 0,7
	15 Monate	2,8 ± 0,6	5,2 ± 1,1
Telopeptid I [ng / ml]	Beginn	3,2 ± 0,4	4,0 ± 0,4
	15 Monate	4,5 ± 1,2	3,8 ± 0,3
Prokollagen I [ng / ml]	Beginn	127,5 ± 17,5	191,6 ± 28
	15 Monate	108,7 ± 16,2	173,3 ± 23,2 +
Osteoprotegerin [pmol / ml]	Beginn	4,8 ± 0,8	4,7 ± 1
	15 Monate	4,7 ± 0,7	6,7 ± 1,5

(*) kennzeichnet einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert bei Beginn der Behandlung ($p < 0,05$).

(+) kennzeichnet einen signifikanten Unterschied gegenüber den magenresezierten Patienten.

(#) steht für n = 6 (fehlender Wert des Patienten, der zu Studienbeginn massiv erhöhte Vitamin D-Werte aufwies).

Korrelationsanalyse Serumparameter versus Knochendichte im Verlauf

Um Wechselbeziehungen im Verlauf der 15-monatigen Therapie zwischen den einzelnen Serumparametern untereinander und der Knochendichte zu erkennen, wurden Korrelationsanalysen für die Patientengesamtgruppe (n = 13, Verhältnis Männer zu Frauen = 10 : 3, Altersdurchschnitt 63 ± 3 Jahre, postoperativer Zeitraum 17 ± 2 Jahre) durchgeführt.

Folgende Serumparameter wurden auf eine mögliche Korrelation im Therapiegesamtzeitraum überprüft (Differenz der einzelnen durchschnittlichen Serumwerte, berechnet aus 15-Monatswert minus Ausgangswert): Kalzium, Phosphat, 25-(OH)-Vitamin D; 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D, Parathormon, alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Telopeptid I, Prokollagen I sowie Osteoprotegerin.

Zusätzlich wurden o. a. Serumparameter auf eine Korrelation mit der im Therapieverlauf gemessenen Knochendichteänderung überprüft (Differenz der durchschnittlichen Knochendichte, berechnet aus 15-Monatswert minus Ausgangswert).

Eine hohe Korrelation im Bereich der Serumparameter war zwischen 25-(OH)-Vitamin D und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase nachweisbar ($r = 0,82$; $p = 0,0011$). Weitere mittlere Korrelationen zwischen verschiedenen Serumparametern waren nachweisbar (siehe Tabelle 30). Mittlere Korrelationen traten des weiteren zwischen Osteocalcin und Knochendichte ($r = 0,57$; $p = 0,0441$), Prokollagen I und Knochendichte ($r = 0,56$; $p = 0,0462$) sowie zwischen Osteoprotegerin und Knochendichte ($r = 0,67$; $p = 0,013$) auf. Die höchste Korrelation in Bezug auf die Knochendichte zeigte das Parathormon ($r = 0,73$; $p = 0,0046$).

Tabelle 30: Korrelation der Differenz der Serumparameter (15 Monate - Behandlungsbeginn) mit der Differenz der Knochendichte (BMD) (15 Monate - Behandlungsbeginn).

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP I	PK I	OPG
Ca	r=	X	-0,25	-0,07	0,28	**-0,63**	0,14	0,18	0,02	-0,11	-0,39	**-0,59**
	p=		0,4	0,84	0,36	**0,021**	0,65	0,56	0,96	0,72	0,19	**0,032**
Phos	r=		X	0,02	-0,37	0,17	-0,45	0,18	0,25	**0,51**	-0,12	0,13
	p=			0,96	0,21	0,57	0,12	0,56	0,41	**0,074**	0,7	0,68
25-Vit. D	r=			X	0,19	-0,28	0,01	**0,82**	-0,3	0,11	**-0,64**	-0,29
	p=				0,56	0,38	0,99	**0,001**	0,34	0,73	**0,024**	0,35
1,25-Vit. D	r=				X	**-0,59**	-0,46	-0,02	-0,19	-0,30	-0,15	-0,02
	p=					**0,034**	0,11	0,95	0,54	0,31	0,62	0,95
PTH	r=					X	0,29	-0,19	**0,59**	-0,31	**0,53**	0,46
	p=						0,34	0,53	**0,035**	0,31	**0,064**	0,12
AP	r=						X	0,34	0,43	-0,09	0,13	-0,19
	p=							0,25	0,14	0,76	0,68	0,54
Kn. AP	r=							X	-0,15	0,09	**-0,60**	0,11
	p=								0,62	0,78	**0,028**	0,72
OTC	r=								X	**-0,58**	**0,62**	0,01
	p=									**0,038**	**0,024**	0,97
TP I	r=									X	-0,06	-0,20
	p=										0,84	0,52
PK I	r=										X	0,18
	p=											0,55
OPG	r=											X
	p=											
BMD	r=	-0,47	0,02	-0,33	-0,006	**0,73**	-0,08	-0,30	**0,57**	-0,52	**0,56**	**0,67**
	p=	0,11	0,95	0,29	0,98	**0,0046**	0,79	0,32	**0,044**	0,066	**0,046**	**0,013**

Die über den Therapiezeitraum eingenommene Menge an Fluorid, Vitamin D und Kalzium wurde korreliert mit der Differenz der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule und dem proximalen Femur.

Bei den 13 Patienten, die innerhalb von 12 Monaten täglich durchschnittlich 17,4 ± 1,7 mg Fluorid eingenommen hatten, war keine signifikante Korrelation zwischen Knochendichteänderung und eingenommener Fluoridmenge nachweisbar (siehe Tabelle 31). Die 13 Patienten, die innerhalb von 15 Monaten im Durchschnitt täglich 722,8 ± 71,0 IE Vitamin D eingenommen hatten, zeigten eine positive Korrelation zwischen Vitamin D-Einnahme und Knochendichteänderung im proximalen Femur ($r = 0,64$; $p = 0,0237$). Im Lendenwirbelsäulenbereich (LWK 1-4) hingegen existierte keine Korrelation zwischen Vitamin D-Einnahme und Knochendichteänderung ($r = 0,18$; $p = 0,5675$). Des weiteren war bei diesen 13 Patienten tendenziell eine positive Korrelation zwischen der durchschnittlichen täglichen Kalziumeinnahme (595,1 ± 55,6 mg) und der Knochendichteänderung im proximalen Femur nachweisbar ($r = 0,55$; $p = 0,0629$), wohingegen sich wiederum im Bereich LWK 1-4 ebenfalls keine Korrelation zwischen Kalziumeinnahme und Knochendichteänderung darstellte ($r = 0,26$; $p = 0,3935$).

6 Patienten, die mehr als 7 Gramm Fluorid innerhalb von 12 Monaten eingenommen hatten, zeigten eine positive Korrelation ($r = 0,80$; $p = 0,0572$) zwischen Fluorid-Einnahme und Knochendichteänderung im Lendenwirbelsäulenbereich (LWK 1-4), während bei diesen Patienten keine signifikante Korrelation ($r = -0,63$; $p = 0,2578$) zwischen Fluorid-Einnahme und Knochendichteänderung im proximalen Femur feststellbar war.

6 Patienten mit einer täglichen Vitamin D-Einnahme von mehr als 800 IE / Tag zeigten eine positive Korrelation ($r = 0,85$; $p = 0,0336$) zwischen Vitamin D-Einnahme und Knochendichteänderung im Lendenwirbelsäulenbereich (siehe Tabelle 31).

Zusätzlich erfolgte eine separate Korrelationsanalyse einzelner Messbereiche des proximalen Femurs (Schenkelhals, Ward´sches Dreieck, Trochanter major). Bei den 12 Patienten, die innerhalb von 12 Monaten täglich durchschnittlich 17,1 ± 1,7 mg Fluorid eingenommen hatten, war eine grenzwertig

signifikante Korrelation zwischen Fluoridaufnahme und Knochendichteänderung im Bereich des Trochanter major nachweisbar (r = 0,57; p = 0,0519). Im Messbereich des Trochanter major der Gesamtgruppe (n = 12) kam es des weiteren zu signifikanten positiven Korrelationen zwischen Vitamin D-Einnahme und Knochendichteänderung (r = 0,73; p = 0,0069) sowie zwischen Kalziumeinnahme und Knochendichteänderung (r = 0,65; p = 0,0208). Eine signifikante negative Korrelation trat zwischen einer Fluoridaufnahme von mehr als 7 Gramm täglich und der Knochendichteänderung im Bereich des Trochanter major auf (r = -0,85; p = 0,0316). Des weiteren korrelierte eine Einnahme von weniger als 800 IE Vitamin D pro Tag positiv mit der Knochendichteänderung des Trochanter major (r = 0,83 ; p = 0,0421; siehe Tabelle 32).

Tabelle 31: Korrelation der Differenz der Knochendichte (15 Monate – Behandlungsbeginn) zur eingenommenen Menge an Fluorid / Jahr (y), Vitamin D / Tag (d) und Kalzium / Jahr (y).

			Knochendichte		
			LWK 1-4	**Proximaler Femur ***	
Fluorid		n = 13	r = 0,37; p = 0,2160	r = 0,51; p = 0,0902	n = 12
	> 7 g / y	n = 6	**r = 0,80; p = 0,0572**	r = -0,63; p = 0,2578	n = 5
	< 7 g / y	n = 7	r = -0,47; p = 0,2817	r = 0,67; p = 0,0979	n = 7
Vitamin D		n = 13	r = 0,18; p = 0,5675	**r = 0,64; p = 0,0237**	n = 12
	> 800 IE/ d	n = 6	**r = 0,85; p = 0,0336**	r = -0,23; p = 0,6659	n = 6
	< 800 IE/ d	n = 7	r = 0,39; p = 0,3799	r = 0,72; p = 0,1077	n = 6
Kalzium		n = 13	r = 0,26; p = 0,3935	**r = 0,55 ; p = 0,0629**	n = 12
	> 240 g/ y	n = 6	r = 0,37; p = 0,4688	r = -0,63; p = 0,2531	n = 5
	< 240 g/ y	n = 7	r = 0,07, p = 0,8789	r = 0,63; p = 0,1291	n = 7

(*) Proximaler Femur wegen Hüfttotalendoprothese beidseits bei einem Patienten nicht messbar.

Tabelle 32: Korrelation der Differenz der Knochendichte (15 Monate – Behandlungsbeginn) der einzelnen Messbereiche des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)) zur eingenommenen Menge an Fluorid / Jahr (y), Vitamin D / Tag (d) und Kalzium / Jahr (y).
n = 12, Knochendichte des proximalen Femurs wegen Hüfttotalendoprothese beidseits bei einem Patienten nicht messbar.

		Knochendichte proximaler Femur		
		Neck	**Ward**	**Troch**
Fluorid	n= 12	r = 0,41; p = 0,1836	r = 0,37; p = 0,2404	**r= 0,57; p = 0,0519**
> 7 g / y	n= 5	r = -0,17; p = 0,7806	r =-0,37; p = 0,5435	**r= -0,85; p= 0,0316**
< 7 g / y	n= 7	r = 0,68; p = 0,0928	r = 0,52; p = 0,2361	r = 0,64; p = 0,1188
Vitamin D	n= 12	r = 0,46; p = 0,1340	r = 0,52; p = 0,0817	**r= 0,73; p = 0,0069**
> 800 IE/ d	n= 6	r = -0,43; p = 0,3985	r =-0,19; p = 0,7160	r= 0,14; p = 0,7937
< 800 IE/ d	n= 6	r = 0,63; p = 0,1844	r = 0,43; p = 0,3985	**r= 0,83; p =0,0421**
Kalzium	n= 12	r = 0,45; p= 0,1448	r = 0,36; p = 0,2529	**r= 0,65; p= 0,0208**
> 240 g/ y	n= 5	r = -0,78; p= 0,1234	r =-0,50; p= 0,3888	r=-0,15; p= 0,8136
< 240 g/ y	n= 7	r = 0,70; p= 0,0801	r = 0,40; p = 0,3784	r= 0,60; p = 0,1513

.

3.6.5 Auswertung der Röntgenaufnahmen

Bei 6 von 13 Patienten war zu Beginn der Studie mindestens eine Wirbelkörperfraktur radiologisch diagnostizierbar, wobei zwei Patienten je 3 Wirbelkörperfrakturen aufwiesen, was einer Gesamtanzahl von 10 Wirbelkörperfrakturen bei 13 untersuchten Patienten entsprach. 2 von 13 Patienten zeigten je eine isolierte Wirbelkörperfraktur ohne pathologischen Befund im densitometrischen Verfahren. Nach 15-monatiger Therapie waren keine neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen feststellbar. Grad I-Wirbelkörperdeformitäten hatten sich zu Studienbeginn bei 2 von 13 Patienten manifestiert; zu Studienende war eine Zunahme auf insgesamt 8 Grad I-Wirbelkörperdeformitäten bei 5 von 13 Patienten nachweisbar. Bei Studienbeginn wiesen 3 von 13 Patienten mindestens eine Grad II-Wirbelkörperdeformität auf; nach 15 Monaten war nur noch bei 2 von 13 Patienten mindestens eine Grad II-Wirbelkörperdeformität feststellbar (siehe Tabelle 33).

Absolute Wirbelkörperhöhenminderung

Im Verlauf von 15 Monaten konnten die folgenden absoluten Wirbelkörperhöhenminderungen (Kriterium: Differenz Messwert Zeitpunkt 15 Monate minus Messwert Studienbeginn größer oder gleich 4 mm) gemessen werden: Bei 2 Patienten verringerte sich die vordere Wirbelkörperhöhe am 6. bzw. 12. Brustwirbelkörper um jeweils 5 mm. Eine Verringerung um 4 Millimeter zeigte sich bei einem Patienten im Bereich der mittleren Wirbelkörperhöhe des 5. Lendenwirbelkörpers. Eine Abnahme der hinteren Wirbelkörperhöhe des 5. Lendenwirbelkörpers bzw. des 11. Brustwirbelkörpers war bei zwei Patienten mit jeweils 4 bzw. 5 Millimetern feststellbar. Insgesamt zeigte sich bei 4 von 13 Patienten an insgesamt 5 Wirbelkörpern eine absolute Wirbelkörperhöhenminderung von größer oder gleich 4 mm im Studienverlauf. Die durchschnittliche Wirbelkörperhöhenminderung aller Studienpatienten lag bei -0,1 ± 0,14 mm und liegt somit sicher im Messfehlerbereich (siehe Tabelle 34).

Tabelle 33: Wirbelkörperfrakturen (Fx), Grad (G) I / II Wirbelkörperdeformitäten (Wk-Def.) nach Gastrektomie (n = 7) oder Magenresektion (n = 6) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung und nach 15 Monaten. S = Gesamtzahl der Befunde.

	0 Monate			**15 Monate**		
Pat.	**Fx**	**Grad I-**	**Grad II-**	**Fx**	**Grad I-**	**Grad II-**
		Wk-Def.	**Wk-Def.**		**Wk-Def.**	**Wk-Def.**
1	BWK 5			BWK 5		
2	BWK 5			BWK 5		
3			BWK 6			BWK 6
4					BWK 6*	
5		LWK 1			BWK 7* LWK 1	
6						
7						
8	BWK 8			BWK 8	BWK 6*	
9						
10						
11	BWK 7+12 LWK 3		LWK 1+2	BWK 7+12 LWK 3	BWK 4* LWK 1+2	
12	LWK 2-4			LWK 2-4		
13	LWK 1	LWK 2	BWK 4	LWK 1	LWK 3*	BWK 4 BWK 11* LWK 2
S	**10**	**2**	**4**	**10**	**8**	**4**
	≥ 1 Fx	**≥ 1 G I**	**≥ 1 G II**	**≥ 1 Fx**	**≥ 1 G I**	**≥ 1 G II**
	6 / 13	2 / 13	3 / 13	6 / 13	5 / 13	2 / 13

(*) steht für neu aufgetretene Wirbelkörperdeformitäten nach 15 Monaten. 3 von 5 der neu aufgetretenen Grad-I-Wirbelkörperdeformitäten traten bei gastrektomierten Patienten auf.

Tabelle 34: Veränderung der durchschnittlichen vorderen (ha), mittleren (hc) und hinteren (hp) Wirbelkörperhöhen der Brust- und Lendenwirbelkörper (BWK 4 - LWK 5) der 13 Patienten in Millimetern im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium. Angaben als MW ± SEM.

	MW (Ha, Hc, Hp) Ausgangswert	MW (Ha, Hp, Hc) 15 Monate	Differenz in %	Absolute Differenz in [mm]
BWK 4	24,05 ± 0,28	24,30 ± 1,07	1,02	0,25
BWK 5	24,33 ± 0,40	24,00 ± 1,91	-1,37	-0,33
BWK 6	25,23 ± 0,16	25,00 ± 1,99	-0,93	-0,23
BWK 7	25,44 ± 7,86	24,79 ± 2,64	-2,55	-0,65
BWK 8	25,92 ± 0,24	25,89 ± 2,26	-0,13	-0,03
BWK 9	26,69 ± 0,25	26,72 ± 1,64	0,11	0,03
BWK 10	28,74 ± 0,11	28,76 ± 1,71	0,07	0,02
BWK 11	30,82 ± 0,02	30,65 ± 1,17	-0,56	-0,17
BWK 12	32,41 ± 0,27	32,09 ± 2,14	-1,00	-0,32
LWK 1	33,10 ± 0,21	33,01 ± 2,40	-0,29	-0,10
LWK 2	34,72 ± 0,20	34,45 ± 1,44	-0,76	-0,27
LWK 3	35,05 ± 0,40	34,95 ± 1,36	-0,28	-0,10
LWK 4	34,46 ± 0,06	34,26 ± 1,15	-0,60	-0,21
LWK 5	34,03 ± 0,04	33,59 ± 3,22	-1,29	-0,44
MW BWK 4-12	27,07 ± 1,70	26,91 ± 1,82	-0,60	-0,16
MW LWK 1- 5	34,27 ± 0,43	34,05 ± 1,02	-0,64	-0,22
MW BWK 4- LWK 5	29,64 ± 2,47	29,46 ± 1,35	-0,62	-0,18

3.6.6 Auswertung DEXA

Vor Behandlungsbeginn ergab die osteodensitometrische Untersuchung (DEXA) bei 3 von 13 Patienten das Vorliegen einer Osteopenie (T-Score ≤ -1 an mindestens einem Wirbelkörper oder im Bereich des proximalen Femurs). Nach 15-monatiger Therapie zeigten 5 von 13 Patienten eine Osteopenie (+2). Eine osteodensitometrisch diagnostizierte Osteoporose (T-Score < -2,5 an mindestens einem Wirbelkörper bzw. im Bereich des proximalen Femurs) lag bei 8 von 13 Patienten sowohl initial als auch nach Studienende vor. Aufgrund des Vorliegens mindestens einer Wirbelkörperfraktur vor Behandlungsbeginn wurde bei 2 weiteren der 13 Patienten eine Osteoporose diagnostiziert, somit war zu Studienbeginn bei insgesamt 10 von 13 Patienten eine Osteoporose nachweisbar. Insgesamt betrachtet wiesen sowohl zu Studienbeginn als auch nach Studienende alle 13 Patienten eine Osteoporose (10 von 13) oder Osteopenie (3 von 13) auf (siehe Tabelle 35).

Tabelle 35: Densitometrisch diagnostizierte Osteopenie oder Osteoporose bei 13 Patienten zu Studienbeginn sowie nach 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium. (*) steht für eine durch konventionelles Röntgen diagnostizierte Osteoporose aufgrund einer isoliert vorliegenden Wirbelkörper (WK)-Fraktur bei gleichzeitig nicht pathologischem Befund des densitometrischen Verfahrens.

	Beginn		15 Monate	
Anzahl Patienten mit	Osteopenie	Osteoporose	Osteopenie	Osteoporose
Nach T-Score-Definition	3 / 13	8 / 13	5 / 13	8 / 13
Isolierte WK-Fraktur	0 / 13	2* / 13	0 / 13	0 / 13
Summe	3 / 13	10 / 13	5 / 13	8 / 13

Die durchschnittliche Knochendichte im Bereich LWK 1-4 der 13 Studienpatienten betrug zu Studienbeginn 0,99 mg / cm^2 ± 0,03; nach 15-monatiger Therapie war ein Anstieg auf 1,02 mg / cm^2 ± 0,04 messbar (p = 0,06; siehe Grafik 3). Diese Zunahme war somit grenzwertig signifikant; sie entsprach einer Veränderung der durchschnittlichen Knochendichte um +3% im Bereich LWK 1-4. Bei isolierter Betrachtung der einzelnen Lendenwirbelkörper zeigte sich im Bereich LWK 1 eine signifikante Knochendichtezunahme von initial 0,875 mg / cm^2 ± 0,05 auf 0,937 mg / cm^2 ± 0,06 (+7,1%; p = 0,0555) zu Studienende. Im Bereich des LWK 2 konnte ebenfalls eine signifikante Knochendichtezunahme von anfänglich 0,974 mg / cm^2 ± 0,04 auf 1,007 mg / cm^2 ± 0,04 (+3,3%; p = 0,0325) nach 15 Monaten gemessen werden. Die Knochendichte des LWK 3 stieg von initial 1,027 mg / cm^2 ± 0,03 auf 1,053 mg / cm^2 ± 0,04 (+2,5%; p = 0,1596), im Bereich LKW 4 nahm die Knochendichte um 5,3% zu (1,018 mg / cm^2 ± 0,03 vs. 1,072 mg / cm^2 ± 0,05; p = 0,0737).

Der mittlere T-Score im Bereich LWK 1-4 verbesserte sich im Verlauf der Therapie tendenziell von -1,93 ± 0,3 auf -1,55 ± 0,4 (p = 0,076), gleichzeitig kam es jedoch zu einer signifikanten Verringerung des T-Scores im proximalen Femur von -1,44 ± 0,4 auf -1,76 ± 0,3 (p = 0,036). Die Knochendichte des proximalen Femurs nahm dabei signifikant von initial 0,79 mg / cm^2 ± 0,05 auf 0,75 mg / cm^2 ± 0,04 ab (p = 0,0383).

Im Einzelnen veränderten sich die Teilbereiche des proximalen Femurs wie folgt: Die durchschnittliche Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses (Neck) verringerte sich tendenziell von anfänglich 0,84 mg / cm^2 ± 0,05 auf 0,81 mg / cm^2 ± 0,04; entsprechend einer Abnahme von –3,6% (p = 0,1466). Im Bereich des Ward´schen Dreiecks (Ward) und des Trochanters (Troch) hingegen zeigte sich eine signifikante Abnahme der mittleren Knochendichte zu Studienende (-5,7%; p = 0,0481 und -5,4%; p = 0,0309). In der Messregion des Ward´schen Dreiecks erfolgte eine signifikante Verringerung der durchschnittlichen Knochendichte von 0,70 mg / cm^2 ± 0,05 auf 0,66 mg / cm^2 ± 0,05 (p = 0,0481); für die Trochanterregion sank die mittlere Knochendichte von 0,83 mg / cm^2 ± 0,04 auf 0,78 cm^2 ± 0,04 mg / cm^2 (p = 0,0309; siehe Tabelle 36).

Grafik 3 Veränderung der durchschnittlichen Knochendichte bei 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium. Angaben als Mittelwert (MW) ± Standardfehler des Mittelwertes (SEM). Es lag eine grenzwertige Zunahme bezogen auf den Ausgangswert vor (p = 0,0617).

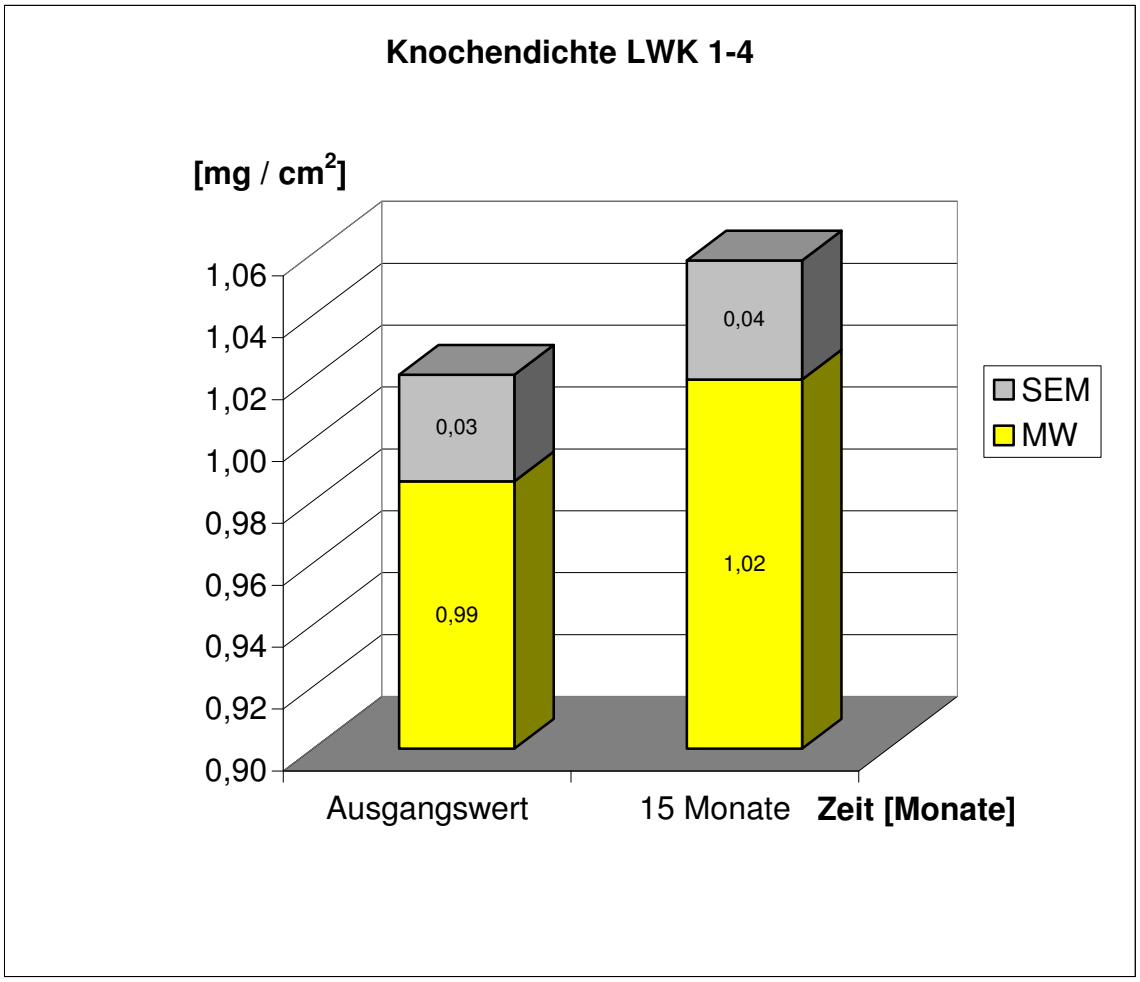


Tabelle 36: Prozentuale Veränderung der mittleren Knochendichte der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)) der 13 Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium. Angaben als MW ± SEM.

	0 Monate Mittlere Knochendichte in mg / cm^2 ± SEM	15 Monate Mittlere Knochendichte in mg / cm^2 ± SEM	Veränderung der mittleren Knochendichte nach 15 Monaten in %
LWK 1	0,875 ± 0,05	0,937 ± 0,06	+ 7,1*
LWK 2	0,974 ± 0,04	1,007 ± 0,04	+ 3,3*
LWK 3	1,027 ± 0,03	1,053 ± 0,04	+ 2,5
LWK 4	1,018 ± 0,03	1,072 ± 0,05	+ 5,3
Neck	0,838 ± 0,05	0,808 ± 0,04	- 3,6
Ward	0,703 ± 0,05	0,663 ± 0,05	- 5,7*
Troch	0,828 ± 0,04	0,783 ± 0,04	- 5,4*

(*) steht für eine signifikante Veränderung ($p < 0,05$).

Im Verlauf der 15-monatigen Therapie war bei 7 Patienten eine Knochendichtezunahme von 1-18% im Lendenwirbelbereich (LWK 1-4) messbar (Verhältnis Gastrektomierte : Magenresezierte = 3 : 4, Altersdurchschnitt 69 ± 2 Jahre, Verhältnis Männer : Frauen = 5 : 2; postoperativer Zeitraum 18 ± 2 Jahre). Bei 6 Patienten (Verhältnis Gastrektomierte : Magenresezierte = 4 : 2, Altersdurchschnitt 56 ± 2 Jahre, Verhältnis Männer : Frauen = 5 : 1; postoperativer Zeitraum 14 ± 3 Jahre) war keine Zunahme der Knochendichte feststellbar. Von diesen wiesen 3 Patienten einen Rückgang der Knochendichte von 1-4,5% auf, 3 Patienten zeigten keine Veränderung der Knochendichte im Bereich LWK 1-4.

Analyse der densitometrischen Untersuchung

Geprüft wurde, ob die täglich eingenommene Natriumfluorid-, Kalzium- und Vitamin D-Menge, das Resektionsverfahren, das Lebensalter oder der postoperative Zeitraum einen Einfluss auf die Veränderung der Knochendichte hatten (siehe Tabellen 37-42). Auch der Einfluss der Knochenstoffwechselparameter wie Osteoprotegerin, Parathormon, 25-(OH)-Vitamin D, 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D, alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische AP, Osteocalcin, Telopeptid I sowie Prokollagen I auf die Knochendichteentwicklung wurde untersucht (siehe Tabellen 43-51).

Patienten, die weniger als 7 Gramm Fluorid in 12 Monaten eingenommen hatten, zeigten nach 15-monatiger Therapie keine signifikante Differenz der Knochendichte, jedoch kam es bei den Patienten, die mehr als 7 Gramm Fluorid in 12 Monaten eingenommen hatten, zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im Vergleich zum Ausgangswert (0,985 ± 0,07 versus 1,061 ± 0,07 g / cm^2; p = 0,0202; siehe Tabelle 37). Die Einnahme von mehr als 800 IE Vitamin D pro Tag führte zu keiner signifikanten Zunahme der Knochendichte. Allerdings wiesen Patienten, die weniger als 800 IE Vitamin D pro Tag einnahmen, eine tendenzielle Abnahme der Knochendichte im Bereich des Ward´schen Dreiecks nach 15-monatiger Therapie auf (0,697 ± 0,06 versus 0,630 ± 0,06 g / cm^2; p = 0,0549; siehe Tabelle 38). Die tägliche Kalziumeinnahme beeinflusste die Knochendichteänderung nicht signifikant, jedoch zeigten die Patienten, die mehr als 240 Gramm Kalzium in 15 Monaten eingenommen hatten, eine grenzwertig signifikante Zunahme der Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich (LWK 1-4; 1,025 ± 0,06 versus 1,078 ± 0,07 g / cm^2; p = 0,05133; siehe Tabelle 39). Gleichzeitig war bei den Studienteilnehmern, die weniger als 240 Gramm Kalzium in 15 Monaten zugeführt hatten, eine signifikante Abnahme der Knochendichte im Bereich des Trochanter major (0,838 ± 0,06 versus 0,772 ± 0,05 g / cm^2; p = 0,048) sowie des proximalen Femurs (0,805 ± 0,06 versus 0,752 ± 0,05 g / cm^2; p = 0,05498) nachweisbar. Es zeigte sich, dass sich nach 15-monatiger Therapie die Knochendichte im proximalen Femur zwischen jüngeren und älteren Patienten signifikant unterschied (0,827 ± 0,04 versus 0,676 ± 0,05 g / cm^2; p = 0,044),

was vor Beginn der Therapie nicht der Fall war (0,837 ± 0,06 versus 0,743 ± 0,07 g / cm^2; p = 0,315). Bei den älteren Patienten kam es in allen Teilbereichen des proximalen Femurs zu signifikanten Knochendichteminderungen nach 15-monatiger Therapie (siehe Tabelle 40). Sowohl der postoperative Zeitraum als auch das Resektionsverfahren hatten weder einen Einfluss auf die Knochendichte vor Studienbeginn noch auf die Knochendichteänderung nach 15-monatiger Therapie (siehe Tabellen 41 und 42). Magenresezierte Patienten hatten jedoch im Lendenwirbelsäulenbereich tendenziell eine höhere Knochendichte als gastrektomierte Patienten, die Differenz war aber nicht signifikant (siehe Tabelle 42).

Patienten mit niedrigen Parathormon-Serumwerten unter 2,5 pmol / l zu Studienbeginn zeigten eine signifikant höhere Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich verglichen mit denen, die mehr als 2,5 pmol / l Parathormon im Serum hatten. Dies traf sowohl zu Studienbeginn (1,059 ± 0,04 versus 0,914 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,0291) als auch zu Studienende zu (1,102 ± 0,05 versus 0,943 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,0316; siehe Tabelle 43).

Die Patienten, die zu Studienbeginn Serumwerte von weniger als 3,7 ng / l Osteocalcin hatten, wiesen nach 15-monatiger Therapie eine signifikant höhere Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich auf als Patienten mit initial höheren (> 3,7 ng / l) Osteocalcin-Serumwerten (1,098 ± 0,05 versus 0,921 ± 0,03 g / cm^2; p = 0,0133; siehe Tabelle 44). Die Werte der übrigen Knochenstoffwechselparameter vor Studienbeginn (Osteoprotegerin, 25-(OH)-Vitamin D, 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D, alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische AP, Telopeptid I und Prokollagen I) hatten keinen Einfluss auf die Knochendichteänderung (siehe Tabellen 45-51).

Tabelle 37: Einfluss der täglichen Fluorideinnahme von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) steht für eine signifikante Zunahme der Knochendichte innerhalb von 15 Monaten (p = 0,0202).

		Fluorid-Einnahme < 7 Gramm / 12 Monate	Fluorid-Einnahme > 7 Gramm / 12 Monate	p-Wert
	Fluorideinnahme [g / Jahr]	5,2 ± 0,9	7,7 ± 0,1	**0,025**
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	57 ± 3	69 ± 3	**0,015**
	Frauen : Männer	1 : 6	2 : 4	
	Zeit postoperativ [Jahre]	15 ± 3	18 ± 3	0,514
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,988 ± 0,03	0,985 ± 0,07	0,962
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,984 ± 0,04	1,061 ± 0,07 *	0,339
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,859 ± 0,06	0,809 ± 0,08 x	0,622
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,837 ± 0,04	0,767 ± 0,07 x	0,381
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,745 ± 0,06	0,644 ± 0,09 x	0,347
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,704 ± 0,06	0,605 ± 0,07 x	0,299
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,852 ± 0,05	0,796 ± 0,06 x	0,513
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,796 ± 0,04	0,766 ± 0,07 x	0,710
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,818 ± 0,06	0,749 ± 0,08	0,474
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,779 ± 0,05	0,712 ± 0,07	0,422

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 38: Einfluss der täglichen Vitamin-D-Einnahme von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) steht für eine grenzwertig signifikante Abnahme der Knochendichte im Verlauf von 15 Monaten (p = 0,0549).

		Vit.-D-Einnahme > 800 IE / Tag	Vit.-D-Einnahme < 800 IE / Tag	p-Wert
	Vitamin-D–Einnahme [IE / Tag]	901 ± 26	570 ± 99	**0,012**
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	61 ± 4	65 ± 3	0,504
	Frauen : Männer	2 : 4	1 : 6	
	Zeit postoperativ [Jahre]	14 ± 4	18 ± 2	0,399
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,024 ± 0,04	0,954 ± 0,06	0,328
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,045 ± 0,04	0,997 ± 0,07	0,554
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,840 ± 0,07	0,836 ± 0,07 ^{x}	0,971
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,827 ± 0,06	0,788 ± 0,05 ^{x}	0,626
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,708 ± 0,08	0,697 ± 0,06 ^{x}	0,923
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,696 ± 0,07	0,630 ± 0,06*^{x}	0,492
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,847 ± 0,06	0,810 ± 0,05 ^{x}	0,659
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,825 ± 0,06	0,742 ± 0,05 ^{x}	0,285
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,798 ± 0,07	0,781 ± 0,06	0,858
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,783 ± 0,06	0,720 ± 0,05	0,443

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 39: Einfluss der täglichen Kalziumeinnahme von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) steht für eine signifikante Abnahme der Knochendichte innerhalb 15 Monaten (Trochanter major: p = 0,048; Femur gesamt: p = 0,05498). (+) kennzeichnet eine grenzwertig signifikante Zunahme der Knochendichte (p = 0,05133).

		Kalzium Einnahme > 240g / 15 Monate	Kalzium Einnahme < 240g / 15 Monate	p-Wert
	Kalziumeinnahme [mg / Tag]	722 ± 11	486 ± 84	**0,026**
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	65 ± 4	61 ± 4	0,585
	Frauen : Männer	2 : 4	1 : 6	
	Zeit postoperativ [Jahre]	20 ± 4	13 ± 3	0,117
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,025 ± 0,06	0,953 ± 0,04	0,315
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,078 ± 0,07+	0,969 ± 0,04	0,171
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,821 ± 0,08 x	0,850 ± 0,06	0,772
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,806 ± 0,07 x	0,809 ± 0,05	0,964
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,670 ± 0,08 x	0,726 ± 0,07	0,609
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,647 ± 0,07 x	0,674 ± 0,06	0,778
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,814 ± 0,06 x	0,838 ± 0,06	0,778
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,800 ± 0,06 x	0,772 ± 0,05 *	0,729
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,768 ± 0,07	0,805 ± 0,06	0,708
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,751 ± 0,07	0,752 ± 0,05 *	0,990

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 40: Einfluss des Lebensalters der 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte innerhalb von 15 Monaten im Bereich des Ward´schen Dreiecks (p = 0,0467), des Trochanter major (p = 0,0246) sowie im Messbereich „Femur gesamt“ (p = 0,026).

		Alter < 62 Jahre	Alter ≥ 62 Jahre	p-Wert
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	55 ± 2	70 ± 2	**0,001**
	Frauen : Männer	1 : 5	2 : 5	
	Zeit postoperativ [Jahre]	14 ± 4	18 ± 3	0,399
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,006 ± 0,04	0,969 ± 0,06	0,616
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,010 ± 0,04	1,027 ± 0,07	0,831
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,880 ± 0,05	0,796 ± 0,07 ^{x}	0,395
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,876 ± 0,04	0,740 ± 0,05 ^{x}	0,068
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,768 ± 0,06	0,683 ± 0,07 ^{x}	0,211
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,754 ± 0,04	0,572 ± 0,06 ^{x} *	**0,035**
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,862 ± 0,06	0,794 ± 0,05 ^{x}	0,415
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,851 ± 0,05	0,716 ± 0,04 ^{x} *	0,067
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,837 ± 0,06	0,743 ± 0,07 ^{x}	0,315
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,827 ± 0,04	0,676 ± 0,05 ^{x} *	**0,044**

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 41: Einfluss des postoperativen Zeitraumes (post OP) der 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM.

		≥ 20 Jahre post OP	< 20 Jahre post OP	p-Wert
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Zeit postoperativ [Jahre]	22 ± 1	8 ± 2	**0,0001**
	Alter [Jahre]	63 ± 3	62 ± 5	0,91
	Frauen : Männer	2 : 5	1 : 5	
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,018 ± 0,05	0,950 ± 0,04	0,349
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,048 ± 0,07	0,986 ± 0,04	0,449
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,873 ± 0,08 [x]	0,804 ± 0,06	0,488
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,831 ± 0,06 [x]	0,784 ± 0,05	0,560
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,729 ± 0,07 [x]	0,676 ± 0,08	0,618
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,669 ± 0,07 [x]	0,657 ± 0,07	0,905
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,846 ± 0,05 [x]	0,811 ± 0,06	0,685
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,792 ± 0,05 [x]	0,775 ± 0,06	0,824
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,816 ± 0,07 [x]	0,764 ± 0,07	0,583
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,764 ± 0,06 [x]	0,739 ± 0,06	0,760

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 42: Einfluss des Resektionsverfahrens von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM.

		Gastrektomie	Billroth I / II	p-Wert
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	62 ± 4	64 ± 3	0,704
	Frauen : Männer	2 : 5	1 : 5	
	Zeit postoperativ [Jahre]	13 ± 3	19 ± 3	0,204
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,942 ± 0,05	1,038 ± 0,04	0,171
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,988 ± 0,06	1,056 ± 0,05	0,401
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,857 ± 0,05 ^{x}	0,819 ± 0,08	0,710
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,823 ± 0,04 ^{x}	0,793 ± 0,07	0,711
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,739 ± 0,07 ^{x}	0,666 ± 0,08	0,495
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,701 ± 0,05 ^{x}	0,624 ± 0,08	0,418
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,850 ± 0,07 ^{x}	0,807 ± 0,05	0,608
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,811 ± 0,06 ^{x}	0,756 ± 0,05	0,482
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,815 ± 0,06 ^{x}	0,764 ± 0,07	0,591
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,778 ± 0,05 ^{x}	0,724 ± 0,06	0,509

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 43: Einfluss des Parathormon-Wertes (PTH) von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM.

		PTH vor Therapie < 2,5 pmol / l	PTH vor Therapie > 2,5 pmol / l	p-Wert
	PTH vor Therapie [pmol / l]	2,2 ± 0,3	4,0 ± 0,4	**0,0041**
	PTH nach Therapie [pmol / l]	3,0 ± 0,4	4,2 ± 0,07	0,2290
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	61 ± 4	64 ± 3	0,5410
	Frauen : Männer	1 : 5	2 : 5	
	Zeit postoperativ [Jahre]	17 ± 4	16 ± 3	0,7935
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,059 ± 0,04	0,914 ± 0,04	**0,0291**
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,102 ± 0,05	0,943 ± 0,04	**0,0316**
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,854 ± 0,07	0,822 ± 0,07 x	0,7526
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,831 ± 0,06	0,785 ± 0,05 x	0,5708
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,722 ± 0,09	0,684 ± 0,06 x	0,7254
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,687 ± 0,07	0,638 ± 0,06 x	0,6093
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,861 ± 0,07	0,796 ± 0,05 x	0,4322
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,832 ± 0,06	0,735 ± 0,04 x	0,2065
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,812 ± 0,07	0,767 ± 0,06 x	0,6371
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,783 ± 0,06	0,719 ± 0,05 x	0,4341

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 44: Einfluss des Osteocalcin-Wertes (OTC) von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) kennzeichnet eine grenzwertig signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich LWK 1-4 (p = 0,0557) innerhalb von 15 Monaten.

		OTC vor Therapie < 3,7 ng / ml	OTC vor Therapie > 3,7 ng / ml	p-Wert
	OTC vor Therapie [ng / ml]	2,3 ± 0,3	4,9 ± 0,5	**0,0006**
	OTC nach Therapie [ng / ml]	3,2 ± 0,6	5,1 ± 0,3	0,2133
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	66 ± 4	59 ± 3	0,2332
	Frauen : Männer	1 : 6	2 : 4	
	Zeit postoperativ [Jahre]	19 ± 3	13 ± 3	0,1829
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,036 ± 0,05	0,917 ± 0,03	0,0862
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,098 ± 0,05 *	0,921 ± 0,03	**0,0133**
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,847 ± 0,07	0,825 ± 0,06 x	0,8324
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,812 ± 0,06	0,802 ± 0,05 x	0,9011
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,689 ± 0,07	0,721 ± 0,08 x	0,7680
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,652 ± 0,06	0,678 ± 0,08 x	0,7844
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,817 ± 0,05	0,844 ± 0,07 x	0,7486
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,770 ± 0,05	0,802 ± 0,06 x	0,6888
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,784 ± 0,06	0,797 ± 0,07 x	0,8960
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,744 ± 0,05	0,761 ± 0,06 x	0,8459

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 45: Einfluss des Osteoprotegerin-Wertes (OPG) von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im Bereich des Schenkelhalses (Neck; p = 0,0199) sowie in der Messregion des Ward´schen Dreiecks (p = 0,0104) innerhalb von 15 Monaten.

		OPG vor Therapie < 4,6 pmol / l	OPG vor Therapie > 4,6 pmol / l	p-Wert
	OPG vor Therapie [pmol / l]	3,3 ± 0,4	6,2 ± 0,7	**0,007**
	OPG nach Therapie [pmol / l]	3,8 ± 0,5	7,4 ± 1,3	**0,035**
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	61 ± 4	65 ± 4	0,469
	Frauen : Männer	3 : 3	0 : 7	
	Zeit postoperativ [Jahre]	3 ± 0,4	6 ± 0,7	0,851
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,938 ± 0,04	1,028 ± 0,05	0,201
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,948 ± 0,03	1,081 ± 0,06	0,083
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,813 ± 0,06 ^{x}	0,856 ± 0,07	0,671
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,822 ± 0,05 ^{x}	0,798 ±0,06 *	0,772
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,701 ± 0,08 ^{x}	0,704 ± 0,07	0,975
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,703 ± 0,07 ^{x}	0,634 ± 0,03 *	0,472
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,824 ± 0,08 ^{x}	0,832 ± 0,05	0,928
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,796 ± 0,06 ^{x}	0,774 ± 0,05	0,791
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,779 ± 0,07 ^{x}	0,797 ± 0,06	0,852
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,774 ± 0,06 ^{x}	0,735 ± 0,06	0,648

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 46: Einfluss des 25-(OH)-Vitamin D-Wertes von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (+) kennzeichnet eine signifikante Zunahme des 25-(OH)-Vitamin D innerhalb von 15 Monaten (p = 0,0132). (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im proximalen Femur (p = 0,0548), im Bereich des Schenkelhalses (Neck; p = 0,0040) sowie in der Messregion Trochanter major (p = 0,0559) innerhalb von 15 Monaten.

		25-(OH)-Vit. D vor Therapie < 43 nmol / l	25-(OH)-Vit. D vor Therapie > 43 nmol / l	p-Wert
	25-(OH)-Vit. D vor Therapie [nmol / l]	25,0 ± 5,1	81,3 ± 21,1 #	**0,0266**
	25-(OH)-Vit. D nach Therapie [nmol / l]	117,8 ± 21,4 +	111,6 ±14,5	0,8086
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	63 ± 4	62 ± 4	0,8729
	Frauen : Männer	2 : 4	1 : 6	
	Zeit postoperativ [Jahre]	14 ± 3	18 ± 3	0,3277
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,980 ± 0,04	0,982 ± 0,06	0,9783
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,010 ± 0,05	1,022 ± 0,06	0,8868
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,794 ± 0,06	0,882 ± 0,07 ^{x}	0,3724
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,760 ± 0,06 *	0,856 ± 0,04 ^{x}	0,2164
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,646 ±0,07	0,759 ± 0,07 ^{x}	0,2817
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,610 ± 0,07	0,715 ± 0,05 ^{x}	0,2618
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,795 ±0,04	0,862 ± 0,07 ^{x}	0,4274
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,776 ± 0,05	0,791 ± 0,06 ^{x} *	0,8471
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,745 ± 0,06	0,834 ± 0,07 ^{x}	0,3425
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,715 ± 0,06 *	0,787 ± 0,05 ^{x}	0,3752

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

#: n = 6 (Der Serumwert eines Patienten war durch i. v.–Substitution von Vitamin D massiv erhöht und wurde deshalb nicht berücksichtigt.)

Tabelle 47: Einfluss des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Wertes von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (+ / ++) kennzeichnet eine signifikante Zunahme des 1,25-$(OH)_2$-Vit. D (p = 0,0051 (+); p = 0,0042 (++)) innerhalb von 15 Monaten. (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im proximalen Femur (p = 0,0230), im Bereich des Schenkelhalses (Neck; p = 0,0277) sowie in der Messregion des Ward´schen Dreiecks (p = 0,0223) innerhalb von 15 Monaten.

		1,25-$(OH)_2$-Vit. D vor Therapie < 112 pmol / l	1,25-$(OH)_2$-Vit. D vor Therapie > 112 pmol / l	p-Wert
	1,25-$(OH)_2$-Vit. D vor Therapie [pmol / l]	80,2 ± 9,7	132,6 ± 6,0	**0,0005**
	1,25-$(OH)_2$-Vit. D nach Therapie [pmol / l]	107,7 ± 13,1 +	166,7 ± 13,9 ++	**0,0109**
	Anzahl Patienten n =	6	7	
	Alter [Jahre]	65 ± 4	61 ± 3	0,5468
	Frauen : Männer	1 : 5	2 : 5	
	Zeit postoperativ [Jahre]	17 ± 3	15 ± 4	0,6484
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,992 ± 0,06	0,971 ± 0,05	0,7751
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,020 ± 0,05	1,013 ± 0,06	0,9336
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,872 ± 0,08	0,804 ± 0,05 X	0,4922
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,814 ± 0,07 *	0,802 ± 0,04 X	0,8837
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,731 ± 0,09	0,674 ± 0,06 X	0,5940
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,662 ± 0,08 *	0,663 ± 0,05 X	0,9931
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,853 ± 0,07	0,804 ± 0,04 X	0,5553
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,779 ± 0,07	0,788 ± 0,04 X	0,9126
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,819 ± 0,08	0,760 ± 0,05 X	0,5393
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,752 ± 0,07 *	0,751 ± 0,04 X	0,9931

X: n = 6 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 48: Einfluss des Serumwertes der alkalischen Phospatase (AP) von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im Messbereich des Trochanter major (p = 0,0375) innerhalb von 15 Monaten.

		AP vor Therapie < 140 U / l	AP vor Therapie > 140 U / l	p-Wert
	AP vor Therapie [U / l]	114,9 ± 4,2	185,0 ± 12,8	**0,0002**
	AP nach Therapie [U / l]	121,9 ± 6,9	185,0 ± 17,4	**0,0044**
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	59 ± 2	68 ± 5	0,0907
	Frauen : Männer	1 : 6	2 : 4	
	Zeit postoperativ [Jahre]	18 ± 3	14 ± 3	0,2947
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,036 ± 0,05	0,917 ± 0,04	0,0844
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,059 ± 0,06	0,967 ± 0,04	0,2496
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,898 ± 0,06	0,754 ± 0,07 ^{x}	0,1343
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,856 ± 0,04	0,740 ± 0,06 ^{x}	0,1363
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,765 ± 0,05	0,615 ± 0,09 ^{x}	0,1469
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,709 ± 0,05	0,599 ± 0,08 ^{x}	0,2463
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,866 ± 0,04	0,776 ± 0,08 ^{x}	0,2814
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,824 ± 0,04	0,726 ± 0,07 ^{x} *	0,2105
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,843 ± 0,05	0,715 ± 0,08 ^{x}	0,1663
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,796 ± 0,04	0,688 ± 0,07 ^{x}	0,1806

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 49: Einfluss des Serumwertes der knochenspezifischen alkalischen Phospatase (Knochen-AP) von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im Messbereich des Trochanter major (p = 0,0375) innerhalb von 15 Monaten.

		Knochen-AP vor Therapie < 22 U / l	Knochen-AP vor Therapie > 22 U / l	p-Wert
	Knochen-AP vor Therapie [U / l]	17,9 ± 0,6	28,5 ± 2,0	**0,0002**
	Knochen-AP nach Therapie [U / l]	15,9 ± 1,9	26,5 ± 5,1	0,0622
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	59 ± 2	68 ± 5	0,0907
	Frauen : Männer	1 : 6	2 : 4	
	Zeit postoperativ [Jahre]	18 ± 3	14 ± 3	0,2948
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,036 ± 0,05	0,917 ± 0,04	0,0844
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,059 ± 0,06	0,967 ± 0,04	0,2496
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,898 ± 0,06	0,754 ± 0,07 x	0,1343
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,856 ± 0,04	0,740 ± 0,06 x	0,1363
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,765 ± 0,05	0,615 ± 0,09 x	0,1469
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,709 ± 0,05	0,599 ± 0,08 x	0,2463
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,866 ± 0,04	0,776 ± 0,08 x	0,2814
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,824 ± 0,04	0,726 ± 0,07 x *	0,2105
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,843 ± 0,05	0,715 ± 0,08 x	0,1663
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,796 ± 0,04	0,688 ± 0,07 x	0,1806

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 50: Einfluss des Telopeptid I-Wertes von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (+) kennzeichnet eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich LWK 1-4 (p = 0,0363) innerhalb von 15 Monaten. (*) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im proximalen Femur (p = 0,0347), im Schenkelhals (Neck) (p = 0,0508) sowie im Trochanter major (p = 0,0159) innerhalb von 15 Monaten.

		Telopeptid I vor Therapie < 3,5 ng / ml	Telopeptid I vor Therapie > 3,5 g / ml	p-Wert
	Telopeptid I vor Therapie [ng / ml]	2,9 ± 0,2	4,4 ± 0,3	**0,0017**
	Telopeptid I nach Therapie [ng / ml]	4,2 ± 1,0	4,0 ± 0,3	0,8872
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	59 ± 2,3	68 ± 4	0,0785
	Frauen : Männer	1 : 6	2 : 4	
	Zeit postoperativ [Jahre]	17 ± 3	15 ± 3	0,6556
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,000 ± 0,04	0,959 ± 0,06	0,5811
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,001 ± 0,05	1,035 ± 0,07 $^{+}$	0,6804
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,862 ± 0,06	0,804 ± 0,08 ^{x}	0,5696
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,842 ± 0,05	0,760 ± 0,06 ^{x} *	0,3076
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,730 ± 0,05	0,665 ± 0,10 ^{x}	0,5486
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,695 ± 0,05	0,618 ± 0,08 ^{x}	0,4230
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,829 ± 0,04	0,827 ± 0,09 ^{x}	0,9788
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,793 ± 0,04	0,770 ± 0,08 ^{x} *	0,7809
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,807 ± 0,05	0,765 ± 0,09 ^{x}	0,6674
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,777 ± 0,04	0,716 ± 0,07 ^{x} *	0,4671

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

Tabelle 51: Einfluss des Prokollagen I-Wertes von 13 gastrektomierten oder magenresezierten Patienten auf die Knochendichte (KD) im Bereich der Lendenwirbelkörper (LWK) 1-4 und des proximalen Femurs (Schenkelhals (Neck), Ward´sches Dreieck (Ward), Trochanter major (Troch)). Angaben als MW ± SEM. (+) kennzeichnet eine signifikante Abnahme der Knochendichte im Trochanter major (p = 0,0152) innerhalb von 15 Monaten.

		Prokollagen I vor Therapie < 160 ng / ml	Prokollagen I vor Therapie > 160 ng / ml	p-Wert
	Prokollagen I vor Therapie [ng / ml]	117,1 ± 9,0	214,3 ± 26,8	**0,0037**
	Prokollagen I nach Therapie [ng / ml]	105,3 ± 11,0	188,0 ± 23,6	**0,0066**
	Anzahl Patienten n =	7	6	
	Alter [Jahre]	60 ± 3	66 ± 4	0,2877
	Frauen : Männer	2 : 5	1 : 5	
	Zeit postoperativ [Jahre]	18 ± 3	14 ± 3	0,3277
LWK 1-4	KD vor Therapie [g / cm^2]	1,003 ± 0,04	0,956 ± 0,06	0,5212
	KD nach Therapie [g / cm^2]	1,011 ± 0,04	1,022 ± 0,07	0,8978
Neck	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,858 ± 0,06	0,810 ± 0,08 ^{x}	0,6341
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,825 ± 0,05	0,784 ± 0,06 ^{x}	0,6147
Ward	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,718 ± 0,06	0,681 ± 0,10 ^{x}	0,7349
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,678 ± 0,06	0,642 ± 0,07 ^{x}	0,7164
Troch	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,826 ± 0,04	0,831 ± 0,08 ^{x}	0,9577
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,790 ± 0,04	0,774 ± 0,07 ^{x} +	0,8430
Femur gesamt	KD vor Therapie [g / cm^2]	0,801 ± 0,05	0,774 ± 0,08 ^{x}	0,7819
	KD nach Therapie [g / cm^2]	0,764 ± 0,05	0,733 ± 0,07 ^{x}	0,7131

X: n = 5 (Messung bei einem Patienten wegen Hüfttotalendoprothese beidseits nicht möglich.)

3.7 Beantwortung der Fragen

1) Welche pathologischen Veränderungen, wie z. B. Knochendichteminderung, Wirbelkörperfrakturen oder Wirbelkörperdeformitäten, lagen im Bereich des Achsenskelettes nach Magenresektion oder Gastrektomie vor?

Bei 79% (30 von 38) der untersuchten Patienten zeigte sich im Bereich LWK 1-4 eine osteodensitometrisch diagnostizierte Osteopenie oder Osteoporose. Im proximalen Femur wiesen 53% (20 von 38) der Patienten eine osteodensitometrisch diagnostizierte Osteopenie oder Osteoporose auf. 92% (35 von 38) der Patienten hatten an mindestens einem Lendenwirbelkörper im Messbereich LWK 1-4 oder an mindestens einem Teilmessbereich des proximalen Femurs eine lokale osteodensitometrisch diagnostizierte Osteopenie oder Osteoporose. Bei 26% (8 von 38) konnte mindestens eine Wirbelkörperfraktur radiologisch bestimmt werden, insgesamt waren bei diesen 8 Patienten 13 Wirbelkörperfrakturen nachweisbar. Grad-I-Wirbelkörperdeformitäten waren bei 16% (4 von 25 Studienteilnehmern) der Patienten aufgetreten, bei 20% (5 von 25 Studienteilnehmern) war mindestens eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität erfasst worden. Insgesamt betrachtet war bei 32% (12 von 38) der Patienten die Diagnose Osteoporose durch das konventionelle radiologische Verfahren erbracht worden.

2) Welche Veränderungen liegen im Kalzium- und Knochenstoffwechsel nach Magenresektion oder Gastrektomie vor?

Die knochenspezifische alkalische Phosphatase im Serum der 38 Patienten lag mit durchschnittlich 19,43 ± 1,4 pmol / l (Norm: 4-21 pmol / l) relativ hoch, 13 Einzelwerte lagen außerhalb der Norm (23,8-37,0 pmol / l). Mit 178,5 ± 17,2 versus 123,4 ± 9,9 ng / ml war das Prokollagen I bei Gastrektomierten (n = 25) signifikant höher als bei Magenresezierten (n = 13; p = 0,0364). Das 25-(OH)-Vitamin D im Serum war bei 26% (10 von 38) der Patienten pathologisch

erniedrigt (7-23 nmol / l; Norm: 25-170 nmol / l), außerdem bestand eine signifikante Erniedrigung des 25-(OH)-Vitamin D bei Gastrektomierten im Vergleich zu den Magenresezierten (87,2 ± 15,6 versus 28,9 ± 5,5 nmol / l; p = 0,0110). Die Parathormon-Werte lagen mit durchschnittlich 3,7 ± 0,3 pmol / l im Normbereich (Norm: 0,6-6 pmol / l), 24% (9 von 38) der Patienten zeigten tendenziell erhöhte Werte (4,5-5,7 pmol / l). 2 von 38 Patienten zeigten pathologisch erhöhte Parathormon-Werte (7,5 und 10,5 pmol / l). Die Serumwerte der alkalischen Phosphatase waren mit 139,8 ± 6,3 U / l ebenfalls relativ hoch (Norm 40-180 U / l). Die Osteoprotegerin-Werte waren mit 4,7 ± 0,6 pmol / l im Vergleich zum vom Testhersteller angegebenen Medianwert von 1,8 pmol / l vermutlich erhöht.

3) Welchen Einfluss hat eine Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium auf die Knochendichte nach Magenresektion oder Gastrektomie?

Während die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWK 1-4) innerhalb von 15 Monaten grenzwertig signifikant um 3,6% zunahm (0,981 ± 0,04 versus 1,016 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,062), war gleichzeitig eine signifikante Knochendichteminderung von -4,9% (0,790 ± 0,05 versus 0,751 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,038) im Bereich des proximalen Femurs messbar. Patienten, die mehr als 7 Gramm Fluorid innerhalb von 12 Monaten eingenommen hatten, wiesen nach 15-monatiger Therapie eine signifikant höhere Knochendichte (Messbereich LWK1-4) im Vergleich zum Ausgangswert auf (+8%; 0,985 ± 0,07 versus 1,061 ± 0,07 g / cm^2; p = 0,0202). Im Gegensatz dazu zeigten Patienten mit einer Fluorideinnahme von weniger als 7 Gramm in 12 Monaten keine Veränderung der Knochendichte im Bereich LWK1-4. Die grenzwertig signifikante Knochendichtezunahme im Bereich LWK 1-4 (1,036 ± 0,05 versus 1,098 ± 0,05 g / cm^2; p = 0,0557) war nur bei Patienten mit einem Osteocalcinspiegel von weniger als 3,7 ng / ml vor Therapie feststellbar. Patienten mit einem niedrigen Parathormon-Serumwert von weniger als 2,5 pmol / l hatten sowohl zu Studienbeginn (1,059 ± 0,04 versus 0,914 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,0291) als auch zu

Studienende (1,102 ± 0,05 versus 0,943 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,0316) eine signifikant höhere Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWK1-4) als Patienten mit initial höheren Parathormon-Serumwerten.

Die stärkste lokale Knochendichtezunahme erfolgte im Bereich des 1. Lendenwirbelkörpers um 7,1% (0,875 ± 0,05 versus 0,937 ± 0,06 g / cm^2; p = 0,0555), die deutlichste lokale Knochendichteminderung war in der Messregion des Ward´schen Dreiecks mit -5,7% nachweisbar (0,703 ± 0,05 versus 0,663 ± 0,05 g / cm^2; p = 0,0048). Im Bereich des Schenkelhalses (Neck) verringerte sich die Knochendichte tendenziell um -3,6% (p = 0,1466), am Trochanter major kam es mit -5,4% ebenfalls zu einer signifikanten Abnahme der Knochendichte (p = 0,0309). Eine signifikante Abnahme der Knochendichte im proximalen Femur war aber nur bei Patienten über 62 Jahren feststellbar (-9,0%; 0,676 ± 0,05 versus 0,743 ± 0,07 g / cm^2; p = 0,0467), nicht aber bei jüngeren Patienten (-1,2%; 0,827 ± 0,04 g / cm^2 versus 0,837 ± 0,06; p = 0,6410).

4) Welchen Einfluss hat eine Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium nach Magenresektion oder Gastrektomie auf die Serumparameter der Kalziumregulation und des Knochenstoffwechsels?

Die Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium führte innerhalb der ersten 6 Monate zu einer signifikanten Zunahme des Parathormons (3,2 ± 0,4 vs. 4,6 ± 0,6 pmol / l; p = 0,027). Nach 15 Monaten hingegen kam es wiederum zu einer signifikanten Abnahme gegenüber dem 6-Monatswert (3,7 ± 0,5 vs. 4,6 ± 0,6 pmol / l; p = 0,023). Bei 3 Patienten war nach 6 Monaten der Parathormonspiegel auf bis zu 7,9 pmol / l erhöht. Im Therapieverlauf nahmen ebenfalls der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel (53,3 ± 13,4 vs. 114,5 ± 12,1 nmol / l; p = 0,004) und der 1,25-$(OH)_2$ Vitamin D-Spiegel (108 ± 9,1 vs. 127,4 ± 5,9 pmol / l; p = 0,038) signifikant zu. Der Serumwert der knochenspezifischen alkalischen Phospatase sank signifikant innerhalb von 6 Monaten (22,8 ± 1,8 vs. 17,0 ± 1,5 pmol / l; p = 0,003).

5) Können Therapieempfehlungen für die postoperative Betreuung magenresezierter oder gastrektomierter Patienten mit Störungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels gegeben werden?

Durch die in der vorliegenden Studie durchgeführte Therapie kann eine Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule erzielt werden, bei älteren Patienten (> 62 Jahre) kommt es jedoch zu einer parallelen Abnahme der Knochendichte im Femurbereich. Für jüngere Patienten kann somit ein Therapieversuch empfohlen werden. Wichtig dabei ist die Compliance, da nur bei Patienten mit einer Fluorideinnahme von mehr als 7 Gramm in 12 Monaten, was einer täglichen Mindestdosis von 19 mg Fluorid entspricht, eine signifkante Knochendichtezunahme im Bereich der Lendenwirbelsäule erzielt wurde. Da es bisher keine bewiesene effektive Therapie dieser Knochenstoffwechselstörung gibt, kann unsere durchgeführte Therapie als neuer und bezüglich der Knochendichte als nachweislich effektiver Behandlungsansatz betrachtet werden.

4. Diskussion

Nach Magenresektion oder Gastrektomie werden bei über der Hälfte der Patienten Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen in Form von Osteomalazie, Osteopenie, Osteoporose oder Frakturen beobachtet. Mögliche Gründe für diese Veränderungen sind eine verminderte Absorption von Vitamin D und Kalzium oder eine unzureichende orale Zufuhr beider [Zittel TT (1996)]. In einer klinischen Untersuchung konnte gezeigt werden, dass durch eine Behandlung mit Vitamin D und Kalzium die Serumparameterveränderungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels behoben werden können. Allerdings konnte hierdurch keine Knochendichtezunahme erzielt werden [Zittel TT (1997)].

In der vorliegenden Studie wurden 38 Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion auf Knochendichteminderung und Serumparameterveränderungen untersucht, bei 79% wurde eine Osteopenie oder Osteoporose diagnostiziert. Mit dem Ziel, eine Zunahme der Knochendichte zu erreichen, wurde diesen Patienten eine 15-monatige Behandlung mit der Basismedikamentation Kalzium und Vitamin D sowie zusätzlich Natriumfluorid oder Ibandronsäure angeboten. Die Zuteilung zu den Behandlungsgruppen erfolgte randomisiert. 13 Patienten wurden der Natriumfluoridtherapie zugeteilt, weitere 12 Patienten wurden mit Ibandronsäure behandelt. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Natriumfluoridtherapie ausgewertet.

Veränderungen des Vitamin D-, Kalzium- und Knochenstoffwechsels nach Gastrektomie oder Magenresektion

Das Auftreten erniedrigter Serumkalziumspiegel bei magenresezierten und gastrektomierten Patienten im Vergleich zu altersentsprechenden Kontrollgruppen ist aus der Literatur bekannt [Nilas L (1985), Bisballe S (1991)]. In der vorliegenden Arbeit befand sich bei 6 von 38 Patienten der Serumkalziumspiegel im unteren Normbereich (2,2 mmol / l); alle 6 Patienten waren gastrektomiert. Eine tatsächliche Hypokalzämie existierte jedoch bei keinem Patienten.
Mehrere Ursachen können für die erniedrigten Serumkalziumspiegel der gastrektomierten Patienten verantwortlich sein. Eine verminderte Kalzium-

absorption kann durch die rekonstruktionsbedingte Ausschaltung des Duodenums aus der Nahrungspassage bedingt sein [Deller DJ (1966), Fukuda M (1986)]. Ein gleichzeitiger Vitamin-D-Mangel führt zusätzlich zu einer verminderten Kalziumabsorption im Darm. Die fehlende Dissoziation wasserunlöslicher Kalziumsalze aus der Nahrung durch den Mangel an Magensäure kann ebenso ursächlich für ungenügende Absorbierbarkeit sein [Harvald B (1962)]. Des weiteren tragen eine Pankreasinsuffizienz aufgrund der Vagotomie und die sogenannte pancreatico-cibale Asynchronie, welche eine mangelhafte Durchmischung des Chymus mit den Pankreassekreten beschreibt, zur verminderten Kalziumabsorption bei [Deller DJ (1966), Fukuda M (1986)]. Außerdem können eine verminderte Kalziumaufnahme wegen Milchintoleranz und eine verminderte Kalziumfreisetzung aus der Nahrung aufgrund mangelnder Proteindenaturierung im Magen Ursache für verminderte Serumkalziumspiegel sein [Deller DJ (1966), Fukuda M (1986)]. Die negative Kalziumbilanz nach Gastrektomie ist somit multifaktoriell bedingt [Harvald B (1962), Nilas L (1985), Bisballe S (1991)].

Ein Absinken des Serumkalziumspiegels löst eine sofortige Gegenregulation aus: Sowohl das Parathormon als auch das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D sind in der Lage, den Serumkalziumspiegel anzuheben [Holick MF (1991)]. Über oft beobachtete Veränderungen des Vitamin D-Metabolismus bei Magenresezierten und Gastrektomierten gibt es in der Literatur widersprüchliche Aussagen. So melden einige Studien normale 25-(OH)-Vitamin-D-Spiegel nach Gastrektomie oder Magenresektion [Imawari M (1980), Hoikka V (1982), Klein KB (1987)]; die Mehrzahl berichtet jedoch über verminderte 25-(OH)-Vitamin-D-Serumspiegel [Tougaard L (1977), Nilas L (1985), Kenneth B (1987), Bisballe S (1991), Glatzle J (2005)], was sich in unserer Studie bestätigte. So trat bei 20 von 38 Patienten (53%) ein niedriger 25-(OH)-Vitamin-D-Wert im Serum auf (definiert als < 50 nmol / l 25-(OH)-Vitamin-D), was als signifikanter Indikator eines erhöhten Frakturrisikos diskutiert wird [Diamond T (1998)]. 10 von 38 Patienten (26%) wiesen einen absoluten Vitamin-D-Mangel auf (< 25 nmol / l 25-(OH)-Vitamin-D).

In der vorliegenden Arbeit waren relativ hohe 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Spiegel bei den gastrektomierten Patienten messbar. Mehrere Studien haben gezeigt, dass es zu einer signifikanten Zunahme des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Serumspiegels bei Patienten nach Gastrektomie oder nach Billroth II-Operation kommt [Nilas L (1985), Kenneth B (1987), Klein KB (1987), Bisballe S (1991)]. Durch die vermehrte Umwandlung von 25-(OH)-Vitamin-D in 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D wird eine verbesserte Kalziumabsorption im Dünndarm erreicht, was zur Aufrechterhaltung normwertiger Serumkalziumspiegel beiträgt. Außerdem kann eine Zunahme des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D zu einer gesteigerten Mobilisation von Kalziumionen aus dem Knochen führen und dadurch eventuell zu einer Osteopenie beitragen [Maierhofer WJ (1983)]. Die vermehrte Umwandlung von 25-(OH)-Vitamin-D in 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D wird vom Parathormon beeinflusst [Kumar R (1984)], welches die Umwandlung stimuliert [Raisz LG (1963), Garabedian M (1974)]. In unserer Studie lag bei 3 von 38 Patienten (7%) der 1,25-$(OH)_2$-Vitamin-D-Spiegel außerhalb der Norm (156-159 pmol / l), 2 von 38 Patienten (5%) zeigten pathologisch erhöhte Parathormonspiegel (7,5 und 10,5 pmol / l). Kein Patient wies eine Hypokalzämie auf.

Die alkalische Phosphatase (AP) ist ein ubiquitär im Körper vorkommendes Enzym, welches von einer Vielzahl verschiedener Gewebe produziert wird. 95% der Gesamtaktivität der AP im Serum stammen aber aus Hepatozyten und Osteoblasten [Moss DW (1992)]. Eine Erhöhung der AP kann nicht als Screening-Methode für Frakturen, eine Osteomalazie oder als Verlaufsparameter für Knochenveränderungen eingesetzt werden, da dieser Serumparameter nur gering mit Knochenveränderungen korreliert [Kanis JA (1982), Nilas L (1985), Filipponi P (1990), Zittel TT (1997)]. Auch in unserer Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen der alkalischen Phosphatase und Knochenveränderungen festgestellt werden. Ein moderater Anstieg der alkalischen Phosphatase ist nicht eindeutig und könnte für einen Mineralisationsdefekt sprechen [Delmas PD (1996)]. Ausschließlich bei einer deutlichen Zunahme besteht der Verdacht auf eine Osteomalazie, die durch Vitamin-D und Kalzium behandelt werden kann [Zittel TT (1997)]. In der vorliegenden Arbeit wiesen 6 von 38 Patienten (16%) erhöhte Serumspiegel der alkalischen Phosphatase

auf; auch war ein deutlicher, jedoch nicht signifikanter Unterschied mit höheren AP-Serumwerten der Gastrektomierten gegenüber den Magenresezierten auffällig. Pathologisch erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase im Serum können Hinweise auf einen gesteigerten Knochenstoffwechsel oder eine Osteomalazie geben [Delmas PD (1996)]. Da in unserer Studie 21% aller Patienten mindestens eine Wirbelkörperfraktur erlitten hatten und die biochemischen Marker des Knochenumbaus bis zu einem Jahr nach einer Fraktur erhöht sein können [Ingle BM (1999)], könnten die Wirbelkörperfrakturen für die teilweise erhöhten Serumwerte der alkalischen Phosphatase mitverantwortlich sein. Andererseits wurde nach Gastrektomie beim Schwein ein gesteigerter Knochenstoffwechsel festgestellt, obwohl keine Frakturen vorlagen [Piert M (2003)]. Ursache könnte eine gesteigerte Parathormonsekretion sein, die die Kalziumhomöostase durch einen gesteigerten Kalziumabbau aus dem Knochen aufrechterhält und einen gesteigerten Knochenstoffwechsel bedingt.

Da die alkalische Phosphatase beim Gesunden nur etwa zur Hälfte aus dem Knochen stammt, aber sowohl Leber-, als auch Darm-Isoenzyme zum Serumspiegel beitragen, ist die alkalische Phosphatase nur eingeschränkt für den Knochen spezifisch [Hill CS (1986)]. Die Messung des knochenspezifischen Isoenzyms der alkalischen Phosphatase wird heute als hochspezifischer Parameter der osteoblastären Aktivität und damit der Knochenformation angesehen [Van Straalen JP (1991)]. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase ist ein sensibler Marker des vermehrten Knochenstoffwechsels und ein genauer Index für die Wirkung von Medikamenten, die die Knochenresorption verhindern [Delmas PD (1996)]. In der vorliegenden Arbeit zeigten zu Studienbeginn 13 von 38 Patienten (34%) erhöhte Serumspiegel der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase.

Osteokalzin ist einer der wesentlichen Bestandteile der nicht-kollagenen Knochenmatrix [Gundberg CM (1984)]. Es wird während der Mineralisationsphase von Osteoblasten in die extrazelluläre Matrix sezerniert [Lian JB (1987)]. Die genaue Funktion des Osteokalzinmoleküls ist nicht bekannt; jedoch gilt die Messung von Osteokalzin als spezifischer Marker der Knochenformation [Brown JP (1984)]. Osteokalzin ist im Serum nur bei Neusynthese messbar und

scheint durch Knochenresorption als nicht intaktes Osteokalzin ins Blut abgegeben zu werden [Price PA (1981)]. In der vorliegenden Arbeit war das Osteokalzin zu Studienbeginn bei 4 von 38 Patienten erhöht, was auf einen vermehrten Knochenstoffwechsel hinweisen kann. Diese 4 Patienten waren gastrektomiert. Des weiteren lagen die Osteokalzinwerte der Gastrektomierten deutlich über denen der Magenresezierten, die Differenz war jedoch nicht signifikant.

Der Telopeptid I (ICTP)-Serumspiegel ist ein Index des Kollagenumsatzes [Delmas PD (1996)]. Erhöhte Telopeptid I-Werte finden sich bei Patienten mit Knochenmetastasen [Giladi M (1987)]. Patienten mit Morbus Paget zeigen überraschender Weise keine erhöhten Telopeptid I-Werte [Nakamura T (1994)]. Des weiteren finden sich erhöhte Telopeptid I-Serumspiegel bei Patienten mit Osteoporose, die mit anabolen Steroiden behandelt werden, welche die Knochenresorption senken und die Kollagensynthese steigern sollen [Wahner HW (1994)]. In unserer Studie zeigten 4 von 38 Patienten (11%) zu Studienbeginn erhöhte Telopeptid I-Serumwerte. Alle 4 gehörten zur Gruppe der Gastrektomierten, es waren aber bis auf einen nicht die selben Patienten, die zu Studienbeginn ein erhöhtes Osteokalzin aufwiesen.

Prokollagen I ist ein Propeptid vom Typ-I-Kollagen. Typ-I-Kollagen wird von Osteoblasten hergestellt und als Einzelstränge in die Matrix sezerniert. Nach enzymatischer Abspaltung spezifischer amino- und carboxyterminaler Extensionspeptide bilden die Einzelstränge die charakteristische Dreifach-Helix des maturen Kollagens [Fessler LI (1975), Merry AH (1976)]. Einige der intakten terminalen Prokollagenfragmente werden vor der extrazellulären Formation der Kollagenfibrillen in die Zirkulation freigesetzt und können mittels Immunoassays quantifiziert werden [Melkko J (1990), Ebeling PR (1992)]. Prokollagen I gilt als quantitativer Messwert neugebildeten Typ-I-Kollagens [Pfeilschifter J (2002)]. In der vorliegenden Arbeit zeigten 5 von 25 Patienten (20%) zu Studienbeginn Prokollagen I-Serumspiegel oberhalb der Norm. Diese 5 Patienten waren gastrektomiert. Da 21% aller untersuchter Patienten (n = 38) zu Studienbeginn mindestens eine Wirbelkörperfraktur aufwiesen, muss beachtet werden, dass während der ersten 4 Wochen einer Frakturheilung die biochemischen Marker

des Knochenumbaus um 20 bis 50% ansteigen und bis zu 6 Monate, manchmal sogar bis zu einem Jahr erhöht bleiben. Dies ist auch bei asymptomatischen Frakturen der Fall [Ingle BM (1999)].

Osteoprotegerin (OPG) wurde 1997 von verschiedenen Arbeitsgruppen als erstes lösliches Mitglied der TNFR (Tumor necrosis factor receptor)-Familie entdeckt [Srivastava SK (1999)]. Es wird von vielen Geweben und Zellen sezerniert [Hofbauer LC (1998), Srivastava SK (1999)]. Innerhalb des Knochens wird OPG von Zellen der osteoblastären Reihe (Osteoblasten und Knochenmarkstromazellen) produziert, wobei die OPG-Produktion mit steigendem Differenzierungsgrad zunimmt [Hofbauer LC (1998), Hofbauer LC (1999), Neale SD (1999), Gori F (2000),]. Als Gegenspieler von OPG wurde 1998 der Osteoprotegerin-Ligand (OPGL) identifiziert [Lee SK (1999)]. Osteoprotegerin und Osteoprotegerin-Ligand stellen als Antagonist und Agonist eines neuen Zytokinsystems essentielle Faktoren bei der Regulation der Differenzierung, Fusion, Aktivierung und Apoptose von Osteoklasten dar. OPGL stimuliert als Agonist die Anzahl und Aktivität funktionsfähiger Osteoklasten durch Aktivierung des osteoklastären Rezeptors RANK (Receptor activator of nuclear factor-ΚB) und steigert damit die Knochenresorption, während OPG als Antagonist durch Neutralisierung von OPGL entgegengesetzte Effekte besitzt. Wie OPG wird auch OPGL von Osteoblasten und Knochenmarkstromazellen produziert und durch zahlreiche osteotrope Faktoren (Östrogene, Glukokortikoide, Parathormon u. a.) reguliert; der RANK-Ligand (RANKL) hingegen wird von Zellen der osteoklastären Reihe exprimiert [Hofbauer LC (2001a)]. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Osteoprotegerin-Spiegel mit zunehmendem Alter ansteigen [Arrighi HM (1998), Arrighi H (2000), Szulc P (2001)], was sich in unserer Studie durch eine positive Korrelation zwischen OPG-Serumwerten und dem Patientenalter bestätigte ($r = 0,54$; $p = 0,0006$, $n = 38$). Des weiteren existierte zu Studienbeginn eine positive Korrelation zwischen Parathormon und OPG ($r = 0,34$; $p = 0,038$; $n = 38$), zugleich wurde in der Literatur mehrfach beschrieben, dass erhöhte PTH-Spiegel die OPG-Expression in Osteoblasten durch Steigerung der OPGL m-RNA senken [Fuller K (1998), Horwood NJ (1998), Li J (2000)]. Die Osteoprotegerin-Werte aller 38 Patienten unserer

Studie befanden sich im Normbereich (Referenzwerte des Testherstellers: Norm: 0-30 pmol / l, Median = 1,8 pmol / l ; n = 1134; Alter 19-96).

Nach Gastrektomie oder Magenresektion nehmen die Osteoidsynthese und der Knochenstoffwechsel zu [Filipponi P (1990), Bisballe S (1991)]. Auch in unserer Studie lagen erhöhte Serumwerte der alkalischen Phosphatase, des Prokollagen I und des Osteocalcin vor. Die Zunahme der Osteoidsynthese nach Magenresektionen kann als Antwort auf die Zunahme der Knochenresorption aufgrund der erhöhten Parathormon-Sekretion und der vermehrten 1,25 $(OH)_2$-Vitamin-D-Synthese gewertet werden [Compston J (1993)]. Eventuell kann auch eine nach Gastrektomie verminderte Calcitonin-Freisetzung die von Parathormon und 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D induzierte Kalziumfreisetzung aus dem Knochen verstärken [Filipponi (1990)], da Calcitonin die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen hemmt [Stevenson JC (1990)]. Durch eine dadurch mitverursachte negative Kalziumbilanz könnte die Kalzifikation neu gebildeten Osteoids gestört werden.

Pathologische Veränderungen des Achsenskelettes in Form von mindestens einer Wirbelkörperfraktur wiesen in der vorliegenden Studie 21% (8 von 38) der magenresezierten oder gastrektomierten Patienten auf. Dies deckt sich weitestgehend mit einer Publikation, in der von einer 19%-igen Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen nach Magenresektion bei Männern im Vergleich zu einer 4%-igen Prävalenz in einer entsprechenden Vergleichspopulation [Mellström D (1993)] berichtet wurde. An mindestens einem Lendenwirbelkörper oder einem Messbereich des proximalen Femurs zeigten 34% (13 von 38) der Patienten eine densitometrisch diagnostizierte Osteopenie (T-Score ≤ -1) und 58% (22 von 38) eine Osteoporose (T-Score < -2,5). Durchschnittlich wurden im Rahmen dieser Arbeit 0,3 Wirbelkörperfrakturen pro Patient festgestellt, andere Studien berichten von durchschnittlich 1,7 [Klein KB (1987)] bzw. 2 [Glatzle J (2005)] Wirbelkörperfrakturen pro Patient.

Mindestens eine Wirbelkörperdeformität trat bei 36% (9 von 25) der untersuchten Patienten auf. 16% (4 von 25) hatten je eine Grad-I-Wirbelkörperdeformität und 20% (5 von 25) wiesen Grad-II-Wirbelkörperdeformitäten auf. Bis heute ist die Prävalenz von Wirbelkörperdeformitäten bei gastrektomierten oder

magenresezierten Patienten nicht eindeutig belegt. In einer Studie mit 762 Frauen im Alter von über 50 Jahren aus Rochester, Minnesota, wurde bei 24% mindestens eine Grad-I-Wirbelkörperdeformität festgestellt. In der Altersgruppe der 50-70-jährigen Frauen betrug die Prävalenz 13% [Melton LJ III (1993)]. In einer weiteren klinischen Studie mit 76 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten zeigten 71% eine Grad I- sowie 35% eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität [Glatzle J (2005)], was sich von unseren Resultaten deutlich unterscheidet.

Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium

Da nach Magenresektion oder Gastrektomie bei über der Hälfte der Patienten Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen in Form von Osteomalazie, Osteopenie, Osteoporose oder Frakturen beobachtet wurden, sind Untersuchungen zur Effektivität verschiedener Osteoporose-Therapeutika bei diesen Veränderungen erforderlich. Durch den Einsatz von osteoanabolen Medikamenten in Kombination mit Vitamin D und Kalzium könnte es möglich sein, die Knochendichte bei Magenresezierten oder Gastrektomierten zu erhöhen. Prinzipiell kommen mehrere Substanzen in Frage, wie z. B. Bisphosphonate, Fluoride oder Calcitonin. Alle drei Substanzen sind in der Therapie der postmenopausalen Osteoporose umfangreich untersucht worden. Bei postmenopausalen Frauen wurde die osteoanabole Wirkung von Natriumfluorid in Kombination mit Vitamin D und Kalzium gezeigt [Riggs BL (1990)]; durch die Bisphosphonate Alendronat und Ethidronat konnte ebenfalls bei postmenopausalen Frauen eine Reduktion der Wirbelköperfrakturrate erzielt werden [Libermann UA (1995)]. Das therapeutische Vorgehen bei Störungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels nach Gastrektomie oder Magenresektion ist jedoch bis heute kaum untersucht. Deshalb wurden verschiedene Publikationen zur Fluoridtherapie [Briancon D (1981), Libanati C (1996), Hüfner M (2001)] sowie Studien zur Vitamin-D- und Kalziumsubstitution bei postmenopausaler oder bei seniler Osteoporose vergleichend herangezogen [Lips P (1988), Orwoll ES (1990)].

Der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel lag vor Therapiebeginn bei 62% der Patienten unter 50 nmol / l. 3 von 13 Patienten zeigten pathologisch verminderte 25-(OH)-Vitamin D-Serumwerte unter 25 nmol / l (8-21 nmol / l). Bereits nach 6-monatiger Zufuhr von täglich durchschnittlich 723 IE Vitamin D pro Tag normalisierte sich bei allen Patienten der Serumwert des 25-(OH)-Vitamin D. Mehrere Studien zeigten einen signifikanten Anstieg des 25-(OH)-Vitamin D im Serum während einer Therapie mit 400-1000 IE Vitamin D pro Tag [Lips P (1988), Orwoll ES (1990)]. In der Veröffentlichung von Lips mit alten, aber gesunden Testpersonen lag der 25-(OH)-Vitamin D-Spiegel bei 79% unter 30 nmol / l und stieg während einer Therapie mit 400 und 800 IE Vitamin D pro Tag auf über 40 nmol / l an. In unserer Studie stieg das 25-(OH)-Vitamin D durchschnittlich sogar auf über 100 nmol / l nach 15-monatiger Substitutionstherapie an.

In der vorliegenden Arbeit war nach 6-monatiger Therapie mit Kalzium, Vitamin D und Fluorid eine signifikante Zunahme des Parathormonspiegels messbar (+44%; 3,2 ± 0,4 vs. 4,6 ± 0,6 pmol / l, p = 0,027). Nach 15 Monaten betrug die Zunahme aber nur noch +15% (nicht signifikant). Bei 2 Patienten kam es nicht zu einer Normalisierung der vor Studienbeginn erhöhten Parathormon-Werte, sondern zu einem weiteren Anstieg der Serumspiegel (5,7 und 7,3 pmol / l). Diese Resultate stehen im Gegensatz zu einer ebenfalls an Magenresezierten und Gastrektomierten durchgeführten Studie zur Substitution mit Vitamin D und Kalzium, hier kam es zu einer Normalisierung aller pathologisch erhöhten Parathormon-Werte innerhalb von 12 Monaten [Glatzle J (2005)]. Auch in der Studie von Briancon (Osteoporosetherapie von 61 Frauen und 13 Männern mit 50 mg Natriumfluorid, 800 IE Vitamin D und 1 g Kalzium täglich über einen Zeitraum von zwei Jahren) kam es zu keinem signifikanten Anstieg des Parathormons [Briancon D (1981)]. Mögliche Ursache für den signifikanten Anstieg des Parathormons innerhalb von 6 Monaten in unserer Untersuchung könnte die im Zusammenhang mit einer Fluoridtherapie immer wieder beobachtete Mineralisationsverzögerung des neugebildeten Osteoids [Libanati C (1996), Hüfner M (2001)] in Verbindung mit einer generell verminderten Kalziumabsorption bei Gastrektomierten oder Magenresezierten

sein. Somit würde das Parathormon dazu beitragen, den durch die Fluoridtherapie erhöhten Kalziumbedarf zu kompensieren. Einen weiteren Hinweis auf einen bestehenden Kalziummangel während einer Fluoridtherapie kann der gemeinsame Anstieg der alkalischen Phospatase und der Parathormonkonzentration sein [Libanati C (1996)]. Nach 15-monatiger Fluoridtherapie unterschied sich der durchschnittliche Parathormon-Serumwert nicht mehr signifikant vom Ausgangswert, es war also zu einer Abnahme im Vergleich zum 6-Monatswert gekommen (3,7 ± 0,5 vs. 4,6 ± 0,6 pmol / l). Ursächlich hierfür könnte die auf 12 Monate begrenzte Fluoridgabe und die 3 Monate darüber hinaus laufende Gabe von Vitamin D und Kalzium im Sinne eines fluoridfreien Intervalls sein, welches dem Knochen Zeit zur Mineralisation lassen soll [Pak CY (1995), Lau K-HW (1998b), Ringe JD (1999)]. Des weiteren lag in unserer Studie eine hohe Korrelation zwischen Knochendichteänderung und PTH-Serumspiegeländerung vor ($r = 0,73$; $p = 0,0046$).

Der Serum-Spiegel des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D, welches der aktive Metabolit des 25-(OH)-Vitamin D ist und welches die intestinale Kalziumresorption steigert [Need AG (1998)], nahm in unserer Studie innerhalb von 15 Monaten signifikant zu (+30%; 108,4 ± 9,1 vs. 127,4 ± 5,9 pmol / l, $p = 0,038$). Bei zwei weiteren Studien kam es ebenfalls zu signifikanten Serumkonzentrationssteigerungen des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D unter Substitutionstherapie mit Kalzium und Vitamin D innerhalb eines Jahres [Lips P (1988), Glatzle J (2005)]. Eine andere Untersuchung hingegen konnte keine signifikanten Veränderungen des 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D bei mit Vitamin D substituierten Männern nachweisen [Orwoll ES (1990)]. Trotz des in unserer Studie signifikant angestiegenen 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D-Spiegels kam es nicht zu einer signifikanten Abnahme des Parathormonspiegels, wie z. B. bei Lips [Lips P (1988)] oder im Tierversuch bei Erben-Reinhold [Erben-Reinhold G (1998)] unter Vitamin D und Kalziumsubstitution. Dies spricht möglicherweise für einen Kalziummangel trotz Kalzium- und Vitamin D-Substitution.

In der vorliegenden Studie kam es während der Therapie zu keiner signifikanten Veränderung der alkalischen Phosphatase (AP). Im Gegensatz hierzu zeigte die knochenspezifische alkalische Phosphatase nach 6 Monaten

eine signifikante Abnahme im Vergleich zum Ausgangswert (17,0 ± 1,5 vs. 22,8 ± 1,8 U / l; p = 0,003). Die Messung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Isoenzym der AP) ist ein hochspezifischer Parameter der osteoblastären Aktivität und damit der Knochenformation [Van Straalen JP (1991)]. In einer Studie von Frost waren die Serumwerte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen signifikant höher als in den Kontrollgruppen der osteopenen und der gesunden Frauen [Frost ML (2004)].

Osteokalzin ist ein wesentlicher Bestandteil der nicht-kollagenen Knochenmatrix [Gundberg CM (1984)] sowie ein spezifischer Marker für den Knochenaufbau, der in der Pubertät direkt mit dem Skelettwachstum korreliert [Delmas PD (1996)]. In der vorliegenden Arbeit kam es während der Fluorid-, Vitamin D und Kalziumtherapie innerhalb von 15 Monaten zu einem leichten Anstieg des Osteokalzins (4,1 ± 0,7 vs. 3,5 ± 0,5 ng / ml, p = 0,247), so dass möglicherweise ein vermehrter Knochenaufbau vorlag. Die Knochendichteänderung korrelierte positiv mit der Änderung der Osteocalcin-Serumwerte innerhalb von 15 Monaten Therapie mit Fluorid-, Vitamin D und Kalzium (r = 0,57; p = 0,044). In der Studie von Lips hingegen wurde ein signifikanter Abfall des Osteocalcins unter Vitamin D-Substitution bei Altenheimbewohnern festgestellt [Lips P (1988)].

Der Telopeptid I (ICTP)-Serumspiegel ist ein Index des Kollagenumsatzes [Delmas PD (1996)]. Erhöhte Telopeptid I-Werte fanden sich bei Patienten mit Knochenmetastasen [Giladi M (1987)], wohingegen Patienten mit Morbus Paget überraschender Weise keine erhöhten Telopeptid I-Werte aufwiesen [Nakamura T (1994)]. Des weiteren fanden sich erhöhte Telopeptid I-Serumspiegel bei Patienten mit Osteoporose, die mit anabolen Steroiden behandelt wurden, welche die Knochenresorption senken und die Kollagensynthese steigern [Wahner HW (1994)]. Innerhalb unserer 15-monatigen Studie kam es zu keiner signifikanten Veränderung der durchschnittlichen Telopeptid I-Serumwerte, lediglich ein leichter Anstieg des Telopeptid I war messbar (4,1 ± 0,6 vs. 3,6 ± 0,3 ng / ml, p = 0,355).

Prokollagen I gilt als quantitativer Messwert neugebildeten Typ-I-Kollagens [Pfeilschifter J (2002)] und stellt theoretisch einen sensitiven Marker der Knochenformation dar; jedoch ist sein Nutzen durch eine relativ geringe Antikörper-Spezifität eingeschränkt [Woitge HW (2001)]. Im Studienverlauf kam es zu keiner signifikanten Veränderung des durchschnittlichen Prokollagen I-Serumspiegels; die Knochendichteänderung nach 15-monatiger Therapie korrelierte jedoch signifikant mit der Veränderung des Prokollagen I-Serumwertes ($r = 0,56$; $p = 0,046$).

Osteoprotegerin (OPG) und sein Antagonist Osteoprotegerin-Ligand (OPGL) sind essentiell an der Regulation der Osteoklastenaktivität beteiligt. Innerhalb des Knochens wird OPG und OPGL von Zellen der osteoblastären Reihe (Osteoblasten und Knochenmarkstromazellen) gebildet. Störungen der Balance zwischen OPG und OPGL sind bei verschiedenen Osteopathien (postmenopausale Osteoporose, Glukokortikoid-induzierte Osteoporose, Hyperparathyreoidismus, M. Paget, rheumatoide Arthritis, Knochentumoren) nachgewiesen worden [Hofbauer LC (2001b)]. Im Tierversuch führte eine Behandlung von Mäusen mit OPG (10 mg / kg pro Tag für 7 Tage) zu einer Steigerung der Knochenmasse um das dreifache [Srivastava SK (1999)]. In unserer Studie kam es während der 15-monatigen Therapie mit Fluorid, Vitamin D und Kalzium zu einem tendenziellen Anstieg der Osteoprotegerin-Serumwerte ($4,7 \pm 0,6$ vs. $5,8 \pm 0,9$ ng / ml, $p = 0,242$). Die Korrelationsanalyse zwischen der Knochendichteänderung und der Änderung der Osteoprotegerinwerte innerhalb von 15 Monaten hingegen ergab eine signifikante positive Korrelation ($r = 0,67$; $p = 0,013$).

Insgesamt betrachtet deuten die Serumparameterveränderungen unter Fluorid-, Kalzium- und Vitamin D-Therapie auf eine Zunahme des Knochenaufbaus und eine Abnahme bzw. Konstanz der Knochenresorption hin.

Bis heute gibt es keine etablierte Behandlung zur Beseitigung der Knochenstoffwechselveränderungen nach Gastrektomie oder Magenresektion. Um eine Einordnung der Knochendichte-Entwicklung der vorliegenden Studie vorzunehmen, wird im Folgenden die Studie von Glatzle et al (Behandlung von Osteoporose bei Gastrektomierten oder Magenresezierten mit Vitamin D und

Kalzium für 12 Monate) vergleichend herangezogen [Glatzle J (2005)], zusätzlich werden Studien zur Therapie der postmenopausalen Osteoporose mit Fluoriden analysiert und zitiert [Briancon MD (1981), Meunier PJ 1998)].

Die Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich (LWK 1-4) gastrektomierter oder magenresezierter Patienten nahm unter 15-monatiger Therapie in der vorliegenden Arbeit grenzwertig signifikant zu (0,99 mg / cm^2 ± 0,03 vs. 1,02 mg / cm^2 ± 0,04; p = 0,06). Dies entsprach einer durchschnittlichen Zunahme von +3% im Bereich LWK 1-4. Im Gegensatz hierzu nahm die Knochendichte des proximalen Femurs signifikant von initial 0,79 mg / cm^2 ± 0,05 auf 0,75 mg / cm^2 ± 0,04 ab (-5%, p = 0,0383).

Der mittlere T-Score im Bereich LWK 1-4 verbesserte sich im Verlauf der Therapie tendenziell von -1,93 ± 0,3 auf -1,55 ± 0,4 (p = 0,076), gleichzeitig kam es jedoch zu einer signifikanten Verringerung des T-Scores im proximalen Femur von -1,44 ± 0,4 auf -1,76 ± 0,3 (p = 0,036).

Bei der Analyse der Ergebnisse muss die Inhomogenität des Patientengutes bezüglich Geschlecht, Alter, postoperativem Zeitraum sowie täglich eingenommener Fluorid-, Kalzium- und Vitamin D-Menge berücksichtigt werden. Berücksichtigt man z. B. das Lebensalter und stratifiziert die behandelten Patienten, so war die Knochendichte im Messbereich des proximalen Femurs der 7 Patienten mit einem Lebensalter von 62 Jahren und älter (70 ± 2 Jahre) nach 15-monatiger Therapie signifikant niedriger (-9,0%; 0,676 ± 0,05 versus 0,743 ± 0,07 g / cm^2; p = 0,0467); bei den 6 jüngeren Patienten (55 ± 2 Jahre) traf dies nicht zu (-1,2%; 0,827 ± 0,04 g / cm^2 versus 0,837 ± 0,06; p = 0,6410). Dies deutet darauf hin, dass die durchgeführte Therapie eher für jüngere Patienten geeignet sein könnte, da es bei diesen parallel zur Knochendichtezunahme im Lendenwirbelsäulenbereich nicht zu einer Knochendichteminderung im proximalen Femur kam.

Bestimmte Serumparameter schienen mit der Knochendichte zu korrelieren. Patienten mit Parathormon-Serumwerten unter 2,5 pmol / l zu Studienbeginn zeigten eine signifikant höhere Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich verglichen mit Patienten mit einem Serumparathormon von über 2,5 pmol / l. Dies traf sowohl zu Studienbeginn (1,059 ± 0,04 versus 0,914 ± 0,04 g / cm^2;

p = 0,0291) als auch zu Studienende zu (1,102 ± 0,05 versus 0,943 ± 0,04 g / cm^2; p = 0,0316). Patienten, die zu Studienbeginn Serumwerte von weniger als 3,7 ng / l Osteocalcin hatten, wiesen nach 15-monatiger Therapie eine signifikant höhere Knochendichte im Lendenwirbelsäulenbereich auf als Patienten mit initial höheren Osteocalcin-Serumwerten (1,098 ± 0,05 vs. 0,921 ± 0,03 g / cm^2; p = 0,0133).

In der oben genannten Studie von Glatzle et al kam es nach 12-monatiger Vitamin D- und Kalziumsubstitutionstherapie von magenresezierten oder gastrektomierten Patienten mit einer Knochendichteminderung zu keiner signifikanten Zunahme der Knochendichte (+0,4% gegenüber dem Ausgangswert) [Glatzle J (2005)]. In der multizentrischen Studie von Meunier (Therapie postmenopausaler osteoporotischer Frauen mit 50 mg Natriumfluorid / Tag, 1 g Kalzium / Tag, 800 IE Vitamin D / Tag für 2 Jahre) kam es nach 2 Jahren zu einer Knochendichtezunahme im Lendenwirbelsäulenbereich von 10,8%. Die Kontrollgruppe, welche nur mit Vitamin D und Kalzium behandelt wurde, wies nach 2 Jahren eine Knochendichtezunahme von 2,4% auf. Trotz der deutlichen Knochendichtezunahme der mit Fluorid, Vitamin D und Kalzium behandelten Patienten blieb deren Wirbelkörperfrakturrate nach 2 Jahren im Vergleich zur Placebo-Gruppe aber gleich. Die Autoren schlossen daraus, dass Fluorid, Vitamin D und Kalzium nicht effektiver in der Prävention neuer Wirbelkörperfrakturen bei postmenopausaler Osteoporose ist, als die alleinige Vitamin D- und Kalziumsubstitution [Meunier PJ (1998)]. Im Allgemeinen wird die Kalziumsubstitution bei der postmenopausalen oder der senilen Osteoporose als sinnvoll angesehen, einige Autoren bescheinigen ihr eine präventive Wirkung [Becker RR (1977), Riggs BL (1980), Stevenson JC (1989), Kanis JA (1990), Nordin BE (1990)]. Andere widersprechen aber dieser Ansicht [Nilas L (1984a), Nilas L (1984b)], da bei einer bestehenden Osteoporose die Veränderungen durch alleinige Kalziumsubstitution nicht reversibel zu sein scheinen [Harrison M (1961), Nordin BE (1980)]. Eine weitere Studie bestätigte die Verlangsamung des Knochendichteverlustes und eine Reduktion der Frakturrate bei älteren Frauen durch eine Vitamin D- und Kalziumsubstitution [Nordin BE (1998)]. Einige Autoren sind der Meinung, dass durch eine entsprechende Substitution

die Knochenresorption vermindert werden könnte, wohingegen der Knochenaufbau sich hierdurch nicht beschleunigt [Becker RR (1977), Riggs BL (1980)]. Die Vitamin D-Substitution ist nur bei vorliegender Malabsorption oder mangelnder Vitamin D-Aufnahme mit der Nahrung sinnvoll [Becker RR (1977), Riggs BL (1980)]. Für die von uns behandelten Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion war ersteres wahrscheinlich zutreffend.

Die Ergebnisse von Therapiestudien werden durch die Messwertestreuung der Messmethode beeinflusst. In der vorliegenden Studie wurde die Knochendichte mittels DEXA (Dual Energy X-Ray Absorptiometry) gemessen. Die Vorteile des Verfahrens liegen in der hohen Richtigkeit (ca. 5-10% Fehlerbereich) und Präzision (< 1,5% Fehlerbereich) sowie in der relativ hohen Korrelation zu Materialfestigkeit (Knochenfestigkeit), was aber nicht mit dem Frakturrisiko verwechselt werden darf. Die Nachteile liegen darin, dass mit zunehmendem Alter die Häufigkeit degenerativer Veränderungen in der Wirbelsäule und die Verkalkung der Aorta zunimmt, wodurch die Messwerte verfälscht werden (falsch hohe Messwerte) [Felsenberg D (2001)].

Die Wahrscheinlichkeit, dass bei verminderter Knochenmasse eine periphere oder zentrale Fraktur auftritt, ist größer als bei regelrechter Knochenmasse. Trotzdem ist eine niedrige Knochenmasse nicht unmittelbar mit einem erhöhten Frakturrisiko gleichzusetzen, denn nicht nur die Knochenmasse, sondern auch die Knochenstruktur beeinflusst das Frakturrisiko. Es ist bisher nicht möglich, vorherzusagen, welcher Patient z. B. eine Sinterungsfraktur erleiden wird [Felsenberg D (2001)]. Somit kann die Knochendichtemessung lediglich eine Risikokonstellation für eine zukünftige Fraktur aufzeigen.

Empfehlungen für Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion in Bezug auf den Kalzium- oder Knochenstoffwechsel

Die in der vorliegenden Studie untersuchten Patienten zeigten deutliche Veränderungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels. Eine Therapie mit Fluorid, Kalzium und Vitamin D führte innerhalb der ersten 6 Monate zu einem Anstieg des Parathormons und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase im Serum; nach 15 Monaten fielen diese aber wieder auf den Ausgangswert ab.

Die Vitamin D-Substitution führte zu einem Anstieg des 25-(OH)- und 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D im Serum. Die Knochendichte nahm im Lendenwirbelsäulenbereich grenzwertig signifikant zu, im proximalen Femur hingegen kam es zu einer signifikanten Abnahme. Hierbei spielte vor allem das Alter der Patienten eine Rolle. Ältere Patienten (≥ 62 Jahre) zeigten eine signifikante Abnahme der Knochendichte im proximalen Femur um 9%, während dies bei den jüngeren nicht der Fall war. Patienten, die mindestens 19 mg Fluorid pro Tag über einen Zeitraum von 12 Monaten eingenommen hatten, zeigten eine signifikante Knochendichtezunahme in der Lendenwirbelsäule (LWK 1-4).

Folglich kann das von uns untersuchte Therapieschema nicht für alle Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion empfohlen werden, sondern sollte auf Patienten unter 62 Jahren mit guter Compliance in Bezug auf die Medikamenteneinnahme beschränkt werden.

5. Zusammenfassung

Veränderungen der Kalziumregulation und eine hohe Prävalenz von Osteopathien und Wirbelkörperfrakturen nach Gastrektomie oder Magenresektion sind seit längerem bekannt. Klinische und experimentelle Studien führten diese Störungen v. a. auf ein mögliches Vitamin D- und Kalziumdefizit zurück; der genaue Pathomechanismus ist jedoch bis heute unverstanden. Um die Störungen des Knochenstoffwechsels und die verminderte Knochendichte zu korrigieren, wurde eine Therapie mit Fluorid, kombiniert mit einer Substitution mit Vitamin D und Kalzium bei Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie untersucht.

85 Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion wurde eine Überprüfung des Kalzium- und Knochenstoffwechsels, eine Knochendichtemessung und eine radiologische Untersuchung der Wirbelsäule auf pathologische Veränderungen angeboten. Von diesen 85 Patienten stellten sich 38 Patienten zur Kontrolluntersuchung vor. Bei 25 Patienten war eine Therapie aufgrund einer vorliegenden Osteopenie oder Osteoporose indiziert. 13 dieser Patienten erhielten für 12 Monate täglich Fluorid und für 15 Monate Vitamin D und Kalzium. 6 und 15 Monate nach Therapiebeginn wurden die Serumparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels bestimmt und mit den Ausgangswerten verglichen. Nach 15 Monaten erfolgte die zweite Knochendichtemessung im Lendenwirbelsäulenbereich und im proximalen Femur. Des weiteren wurden alle 13 Patienten nochmals konventionell geröntgt und die Wirbelsäule erneut analysiert.

Zu Studienbeginn wiesen 5 von 13 Patienten einen erniedrigten 25-(OH)-Vitamin D-Wert (8-39 nmol / l) auf (Norm: 40-185 nmol / l), das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D war bei lediglich einem Patienten erhöht (159 pmol / l; Norm: 45-155 pmol / l) und 6 Patienten zeigten erhöhte Werte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (24-37 U / l; Norm: 4-21 U / l). Bei allen 13 Patienten war der Parathormonspiegel innerhalb der Norm (1-6 pmol / l).

Die Wirbelsäule wies bei 6 von 13 Patienten mindestens eine Wirbelkörperfraktur auf, Grad I-Wirbelkörperdeformitäten lagen bei 2 von 13 Patienten vor, Grad II-Wirbelköperdeformitäten zeigten sich bei 3 von 13

Patienten; insgesamt betrachtet wiesen 4 der 13 Patienten Wirbelkörperdeformitäten auf. Osteodensitometrisch konnte bei 3 von 13 Patienten eine Osteopenie und bei 8 von 13 Patienten eine Osteoporose nachgewiesen werden.

Unter Fluoridtherapie mit Vitamin D- und Kalziumsubstitution kam es nach 6 Monaten zu einem Anstieg des Parathormonspiegels (3,2 ± 0,4 pmol / l vs. 4,6 ± 0,6 pmol / l; p = 0,027), nach 15 Monaten konnte eine Abnahme (p = 0,023) auf 3,7 ± 0,5 pmol / l gegenüber dem 6-Monatswert festgestellt werden, der sich nicht signifikant vom Ausgangswert unterschied. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase verringerte sich nach 6 Monaten (22,8 ± 1,8 U / l vs.17,0 ± 1,5 U / l; p = 0,003), Ausgangs- und Endwert nach 15 Monaten unterschieden sich aber nicht. Das 25-(OH)-Vitamin D stieg nach 15 Monaten an (53,2 ± 13,4 nmol / l vs. 112,8 ± 13,0 nmol / l; p = 0,004), ebenso wie das 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D (108 ± 9,1 pmol / l vs. 139,5 ± 12,5 pmol / l; p = 0,001).

Die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWK 1-4) nahm nach 15-monatiger Therapie grenzwertig signifikant zu (+3%, 0,99 mg / cm^2 ± 0,03 vs. 1,02 mg / cm^2 ± 0,04; p = 0,06), gleichzeitig kam es im proximalen Femur zu einer signifikanten Abnahme (0,79 mg / cm^2 ± 0,05 vs. 0,75 mg / cm^2 ± 0,04; p = 0,0383). Diese signifikante Abnahme im proximalen Femur zeigte sich nur bei älteren Patienten über 62 Jahren (-9%), bei den jüngeren blieb die Knochendichte annähernd konstant (-1,2%).

Die Fluoridtherapie mit Vitamin D- und Kalziumsubstitution führte somit bei jüngeren Patienten (< 62 Jahre) und bei guter Compliance (mindestens 19 mg Fluorid / Tag) zum gewünschten Effekt einer Knochendichtezunahme im Lendenwirbelsäulenbereich bei gleichzeitiger Konstanz der Knochendichte im proximalen Femur. Die Frage, ob dadurch das zukünftige Frakturrisiko signifikant gesenkt werden kann, blieb naturgemäß unbeantwortet; hierfür sind längerfristige Untersuchungen notwendig.

6. Literaturverzeichnis

Arrighi H, Khosla S, Melton LJ, Riggs B, Bekker P, Dunstan CR. The relationship between circulating osteoprotegerin and estrogen in postmenopausal women. J Bone Miner Res 2000; 15 (Suppl 1):M344.

Arrighi HM, Hsieh A, Wong H, Khoo H, Reyes A, Asbury D et al. Osteoprotegerin serum levels in healthy volunteers. Bone 1998; 23 (Suppl 1): T411.

Barr H, Greenall MJ Carcinoma of the stomach. In: Morrris PJ and Malt RA (Hrsg.): Oxford Textbook of Surgery, Vol. 1; Oxford Medical Publications, Oxford 1994; 931 ff.

Becker HD, Caspary WF. Postgastrectomy Syndromes. In: Postgastrectomy und Postvagotomy Syndromes; Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York 1980; 51-162.

Becker RR, Saville PD, Heany RP. Effect of estrogenes and calcium carbonate on bone loss in postmenopausal women. Ann Int Med 1977; 87:649-655.

Bellows CG, Heersche JNM, Aubin JE. The effects of fluoride on osteoblast progenitors in vitro. J Bone Miner Res 1990; 5 (Suppl 1):101-105.

Bisballe S, Eriksen EF, Melsen F, Mosekilde L, Sorensen OH, Hessov I. Osteopenia and osteomalacia after gastrectomy: interrelations between biochemical markers of bone remodelling, vitamin D metabolites, and bone histomorphometry. Gut 1991; 32:1303-1307.

Bradley III EL, Isaacs J, Del Mazo J, Hersh T, Chey WY. Pathophysiology and significance of malabsorption after Roux-en-Y-Reconstruction. Surgery 1977, 81(6):684-691.

Bradley III EL, Isaacs J. Postresectional Anemia. A Preventable Complication of Total gastrectomy. Arch Surg 1978;111:844-848.

Briancon D and Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium and vitamin D. Orthop Clin North Am 1981; 12:629-648.

Brown JP, Delmas PD, Malaval L, Edouard C, Chapuy MC, Meunier PJ. Serum bone Gla-protein: a specific marker of bone formation in postmenopausal osteoporosis. Lancet 1984; 1:1091-1093.

Burgener D, Bonjour JP, Caverzasio J. Fluoride increases tyrosine kinase activity in osteoblast-like cells: Regulatory role for the stimulation of cell proliferation and Pi transport across the plasma membrane. J Bone Miner Res 1995; 10:164-171.

Chavassieux P et al. In vitro exposure to sodium fluoride does not modifiy activity or proliferation of human osteoblastic cells in primary cultures. J Bone Miner Res 1993; 8:37-44.

Compston J. The pathogenesis and investigation of metabolic bone disease. In: Campbell G, Compston J, Crisp A, eds. The management of common Metabolic Bone disorders. Cambridge: Cambridge University Press 1993:1-28.

Deller DJ. Radiocalcium absorption after partial gastrectomy. Am J Dig Dis 1966; 11:10-19.

Delmas PD, Garnero P. Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis Volume I, Second Edition, Academic Press 1996; 55:1075-1088.

Diamond T, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: The importance of subclinical vitamin D deficiency and hypogonadism. Med J Aust 1998; 169(3):138-141.

Eagon, JC, Miedema, Brent W, Kelly, KA. Postgastrectomy Syndromes. Surg Clin North Am 1992; 72:445-465.

Ebeling PR, Peterson JM, Riggs BL. Utility of type I procollagen propeptide assays for assessing abnormalities in metabolic bone diseases. J Bone Miner Res 1992; 7:1243-1250.

Ellis C, Moran M, Mc Cormick F, Pawson T. Phosphorylation of GAP and GAP-associated proteins by transforming and mitogenic tyrosine kinases. Nature 1990; 343:377-381.

Erben-Reinhold G, Bromm S, Stangassinger M, et al. Therapeutic efficacy of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D_3 and calcium in osteopenic ovariectomized rats: Evidence for a direct anabolic effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D_3 on bone. Endocrinology 1998; 139(10):4319-4328.

Fantl WJ, Johnson DE, Williams LT. Signalling by receptors tyrosine kinases. Annu Rev Biochem 1993; 62:453-481.

Farley JR, Wergedal JR, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. Science 1983; 222:330-332.

Farley JR, Tarbaux N, Hall S, Baylink DJ. Evidence that fluoride-stimulated [^{3}H]thymidine incorporation in embryonic chick calvarial cell cultures is dependent on the presence of a bone mitogen, sensitive to changes in the phosphate concentration, and modulated by systemic skeletal effectors. Metabolism 1988; 37:988-995.

Farley JR, Tarbaux N, Hall S, Baylink DJ. Mitogenic action(s) of fluoride on osteoblast line cells: Determinants of the response in vitro. J Bone Miner Res 1990; 5 (Suppl 1):107-113.

Faulkner WR. The trace elements in laboratory medicine. Lab. Manage. July 1981: 21-35.

Felsenberg D, Glüer C, Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. Aktuelle Rheumatologie 2001; 26:106-114.

Fessler LI, Morris NP, Fessler JH. Procollagen: biological scission of amino and carboxyl extension peptides. Proc Natl Acad Sci USA 1975; 72:4905-4909

Filipponi P, Gregorio F, Cristallini S, Mannarelli C, Blass A, Scarponi AM, Vespasiani G. Partial gastrectomy and mineral metabolism: Effects on gastrin-calcitonin release. Bone Miner 1990; 11:199-208.

Frost ML, Fogelmann I, Blake GM, Marsden PK, Cook G. Dissociation between global markers of bone formation and direct measurement of spinal bone formation in osteoporosis. J Bone Miner Res 2004 Nov; 19(11):1797-1804.

Fuchs KH, Heimbacher J, Freys SM, Thiede A. Gastrektomie-Indikationen, Methoden, Prognosen. In: Armbrecht U, Stockbrügger RW (Hrsg.): Der gastrektomierte Patient, Karger Verlag, Freiburg 1992; 9-18.

Fukuda M, Hirota M, Sato S. Bone lesions and dental caries after gastrectomy-Evaluation of milk intolerance and operative procedure. Jpn J Surg 1986; 16:36-41.

Fuller K, Wong B, Fox S, Choi Y, Chambers TJ. TRANCE is necessary and sufficient for osteoblast-mediated activation of bone resorption in osteoclasts. J Exp Med 1998; 188:997-1001.

Garabedian M, Tanaka Y, Holick MF, Deluca HF. Response of intestinal calcium transport and bone calcium mobilization to 1,25-Dihydroxyvitamin D_3 in thyroparathyroidectomized rats. Endocrinology 1974; 94:1022.

Giladi M, Milgram C, Simkin A, et al. Tibial bone width. A risk factor for stress fractures. J Bone J Surg 1987; 69B:326-329.

Gille H, Sharrocks AD, Shaw PE. Phosphorylation of transcription factor $p62^{TCF}$ by MAP kinase stimulates ternary complex formation at c-fos promoter. Nature 1992; 358:414-416.

Glatzle J, Piert M, Meile T, Besenthal I, Schäfer JF, Königsrainer A, Zittel TT. Prevalence of vertebral alterations and the effects of calcium and vitamin D supplementation on calcium metabolism and bone mineral density after gastrectomy. Br J Surg (im Druck).

Gori F, Hofbauer LC, Dunstan CR et al. The expression of osteoprotegerin and RANK ligand and the support of osteoclast formation by stromal-osteoblast lineage cells is developmentally regulated. Endocrinology 2000; 141:4768-4776.

Gundberg CM, Hauschka P, Lian JB, Gallop PM. Osteocalcin: Isolation, characterization and detection. In: Moldave K (Hrsg). Methods in enzymology. New York, Academic Press 1984: 516-544.

Harrison M, Fraser R, Mullan B. Calcium metabolism in osteoporosis. Acute and long-term responses to increased calcium intake. Lancet 1961; 1:1015-1019.

Harvald B, Krogsgaard AR, Lous P. Calcium deficiency following partial gastrectomy. Acta Med Scand 1962; 172:497-503.

Haubruck H, Mc Cormic F. Ras p21: Effects and regulation. Biochim Biophys Acta 1991; 1072:215-229.

Hellwig E. Fluoride - Chemie und Biochemie. Dtsch Zahnärztl Z 51, 1996; 11: 638-648.

Hill CS, Wolfert RL. The preparation of monoclonal antibodies which react preferentially with human bone alkaline phosphatase and not liver alkaline phosphatase. Clin Chim Acta 1986; 186(2): 315-320.

Hofbauer LC, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Osteoprotegerin production by human osteoblast lineage cells is stimulated by vitamin D, bone morphogenic protein-2, and cytokines. Biochem Biophys Res Commun 1998; 250:776-781.

Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL et al. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: Potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. Endocrinology 1999; 140:4382-4389.

Hofbauer LC, Schoppet M. Serum measurement of osteoprotegerin-clinical relevance and potential applications. Eur J Endocrinol 2001a; 145:681-683.

Hofbauer LC, Heufelder AE. Osteoprotegerin-Ligand und Osteoprotegerin. Neue Konzepte in der Pathogenese und Therapie metabolischer Knochen-erkrankungen. Dtsch Med Wschr 2001b; 126:145-150.

Hoikka V, Alhava EM, Savolainen K, Karfalainen P, Parviainen M. The effect of partial gastrectomy on bone mineral metabolism. Scand J Gastroenterol 1982; 17:257-261.

Holick MF, Krane SM, Potts JT. Calcium, phosporus, and bone metabolism: calcium-regulating hormones. In: Wilson JD, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, eds. Harrison´s Principles of Internal Medicine. 12th ed. New York: McGraw-Hill Inc; 1991:1888-1901.

Horwood NJ, Elliott J, Martin TJ, Gillespie MT. Osteotropic agents regulate the expression of osteoclast differentiation factor and osteoprotegerin in osteoblastic stromal cells. Endocrinology 1998; 139:4743-4746.

Huchzermeyer H. Konservative Therapie von funktionellen und metabolischen Störungen nach Magenresektion. In: Armbrecht U, Stockbrügger RW (Hrsg.): Der gastrektomierte Patient. Karger Verlag, Freiburg. 1992:61-77.

Hüfner M, Siggelkow H. Therapie der Osteoporose mit Fluoriden. Akt Rheumatol 2001; 26:205-212.

Imawari M, Kozawa K, Akanuma Y, Koizumi S, Itakura H, Kosaka K. Serum 25-hydroxyvitamin D and Vitamin D-binding protein levels and mineral metabolism after partial and total gastrectomy. Gastroenterology 1980; 79:255-258.

Ingle BM, Hay SM, Bottjer HM, Eastell R. Changes in bone mass and bone turnover following distal forearm fracture. Osteoporosis Int 1999; 10:399-407.

Inoue K, Shiomi K, Higashide S, Kann N, Nio Y, Tobe T, Shigeno C, Konishi J, Okumura H, Yamamuro T, Fukunaga M. Metabolic bone disease following gastrectomy: assessment by dual energy X-ray absorptiometry. Br J Surg.1992; 79:321-324.

Kaminishi M, Shimizu N, Shimoyama S, Yamaguchi H, Ogawa T, Sakai S, Kuramoto S, Oohara T. Etiology of gastric remnant cancer with special reference to the effects of denervation of the gastric mucosa. Cancer. 1995; 75 (Suppl 6):1490-1496.

Kanis JA, Guilland-Cumming DF, Russell RGG. Comparative physiology and pharmacology of the metabolites and analogues of vitamin D. In: Parsons JA, ed. Endocrinology of Calcium Metabolism. New York: Raven Press 1982: 321-363.

Kanis JA, Passmore R. Calcium supplementation of the diet. Br Med J 1990; 300:1523.

Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Effects of fluoride on human bone cells in vitro: Differences in responsiveness between stromal osteoblast precursors and mature osteoblasts. Acta endocrinol 1994; 130:381-386.

Kenneth B. Metabolic bone disease in asymptomatic men after partial gastrectomy with Billroth II anastomosis. Gastroenterology 1987; 92:608-616.

Khursheed N, Jeejeebhoy. Nutrient requirements and nutritient deficiencies in gastrointestinal diseases. In: Marvin M, Sleisenger, John S, Fordtran. Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management. 5th ed. WB Sander´s company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo. 1993;2017-2047.

Klein KB, Orwoll ES, Liebermann DA, Meier DE, McClung MR, Parfitt AM. Metabolic bone disease in asymptomatic men after partial gastrectomy with Billroth II anastomosis. Gastroenterology 1987; 92(3):608-616.

Kreutzig T. Wachstum, malignes Wachstum und Onkogene. In: Biochemie, Kurzlehrbuch zum Gegenstandskatalog I, 9. Auflage, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1997; 5.7:113-115.

Kumar R. The metabolism of dihydroxylated vitamin D metabolites. In: Kumar R (ed.): Vitamin D: basic and clinical aspects. Martin Nijjhoff, Boston 1984; 69-90.

Lange-Carter CA, Pleiman CM, Gardner AM, Blumer KJ, Johnson GL. A divergence in the MAP kinase regulatory network defined by MEK kinase and Raf. Science 1993; 260:315-319.

Lau K-HW, Freeman TK, Baylink DJ. Purification and characterization of a tartrate-resistant acid phosphatase that displays neutral pH phosphotyrosyl protein phosphatase activity from bovine cortical bone matrix. J Biol Chem 1987; 262:1389-1397.

Lau K-HW, Farley JR, Freeman TK, Baylink DJ. A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. Metabolism 1989; 38:858-868.

Lau K-HW, Baylink DJ. Molecular mechanism of action of fluoride on bone cells. J Bone Miner Res 1998a Nov; 13(11):1660-1667.

Lau K-HW, Baylink DJ. Pros and cons of fluoride therapy. Osteologie 1998b; 7:157-163.

Lau K-HW, Baylink DJ. Osteoblastic tartrate-resistant acid phosphatase: its potential role in the molecular mechanism of osteogenic action of fluoride. J Bone Miner Res 2003; 18(10):1897-1900.

Lee SK, Lorenzo JA. Parathyroid hormone stimulates TRANCE and inhibits osteoprotegerin messenger ribonucleic acid expression in murine bone marrow cultures: Correlation with osteoclast-like cell formation. Endocrinology 1999; 140:3552-3561.

Lehmann RR. Ökologie der Mundhöhle. Thieme, Stuttgart 1993.

Leone NC, Stevenson CA, Hilbish CF. A roentgenologic study of a human population exposed to high fluoride domestic water; a ten year study. Am J Roentgen 1955; 74:874-85.

Li J, Sarosi I, Yan Y-Q et al. RANK is the intrinsic hematopoietic cell surface receptor that controls osteoclastogenesis and regulation of bone mass and calcium metabolism. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97:1566-1571.

Lian JB, Friedmann PA. The vitamin K-dependent synthesis of gamma-carboxyglutamic acid by bone microsomes. J Biol Chem 1987; 253:6623-6626.

Libanati C, Lau KH, and Baylink D. Fluoride Therapy for Osteoporosis In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (Hrsg.): Osteoporosis Volume I, Second Edition, Academic Press 1996; 66:1259-1277.

Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs KW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995, 333:1437-1443.

Lips P, Wiersinga A, van Ginkel FC, et al. The effect of vitamin D supplementation on vitamin D status and parathyroid function in elderly subjects. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67(4):644-650.

Lundy MW, Lau K-HW, Blair HC, Baylink DJ. Chicken osteoblasts contain a fluoride-sensitive acid phosphatase activity. J Histochem Cytochem 1988; 36:1175-1180.

Maier GW, Kreis ME, Zittel TT, Becker HD. Calcium regulation and bone mass loss after total gastrectomy in pigs. Ann Surg 1997, 225:181-192.

Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-$(OH)_2$-vitamin D concentrations in healthy men. Kidney Int 1983; 24:555-560.

Manser E, Leung T, Salihuddlin H, Tan L, Lim L. A non-receptor tyrosine kinase that inhibits the GTPase activity of $p21^{edc42}$. Nature 1993; 363:364-367.

Melkko J, Niemi S, Risteli L, Risteli J. Radioimmunoassay of the carboxy-terminal propeptide of human type I procollagen. Clin chem 1990; 36:1328-1332.

Mellström D, Johansson C, Johnell O, et al. Ostoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. Calcif Tissue 1993; 53:370-377.

Melton LJ III, Lane AW, Cooper C, et al. Prevalence and incidence of vertebral deformities. Osteoporosis Int 1993; 3:313-119.

Merry AH, Harwood R, Woolley DE, Grant ME, Jackson DS. Identification and partial characterization of the non-collagenous amino- and carboxy-terminal extension peptides of cartilage procollagen. Biochem Biophys Res Commun 1976; 71:83-90.

Mertz W. The essential trace elements. Sciene 1981; 213:1332-1338.

Meunier PJ, Sebert JL, Reginster JY, Briancon D, Appelboom T, Netter P, Loeb G, Rouillon A, Barry S, Evreux JC, Avouac B, Marchandise X. Fluoride salts are no better at preventing new vertebral fractures than calcium-vitamin D in postmenopausal osteoporosis: the FAVOStudy. Osteoporos Int 1998; 8:4-12.

Meyer HJ. Nutritional Outcomes of Gastric Operations, Gastroenterology Clinics of North America 1994; 23(2):227-260.

Morrison DK, Kaplan DR, Rapp U, Roberts TM. Signal transduction from membrane to cytoplasm: Growth factors and membrane-bound oncogene products increase Raf-1 phosphorylation and associated protein kinase acivity. Proc Natl Acad Sci USA 1988; 85:8855-8859.

Moss DW. Perspectives in alkaline phosphatase research (Review). Clin Chem 1992; 38: 2486-2492.

Nakamura T, Turner CH, Yoshika T, et al. Do variations in hip geometry explain differences in hip fracture risk between Japanese and white Americans? J Bone Miner Res 1994; 9:1071-1076.

Neale SD, Itonga I, Smith R, Wass J, Athanasou NA. Humoral factors influencing osteoclast differentiation from circulating mononuclear precursors in Pagets disease. J Bone Miner Res 1999; 14 (Suppl 1):SU433.

Need AG, Morris HA, Horowitz M et al. Intestinal calcium absorption in men with spinal osteoporosis. Clin Endocrinol 1998; 48(2):163-168.

Neumayr A, Weiss W. Der Magenoperierte im Alter. Akt Gerontol. 1979; 9:257-263.

Nilas L, Christiansen C, Rodbro P. Calcium supplementation and postmenopausal bone loss. Med J 1984a; 287:1103-1106.

Nilas L, Christiansen C, Rodbro P. Oral calcium without effects on postmenopausal bone loss. In: Christiansen C, Arnaud CD, Nordin BEC, Parfitt AM, Peck WA, Riggs BL, eds, Osteoporosis. Proceedings Copenhagen International Symposium on Osteoporosis 1984b; 2:639-642.

Nilas L, Christiansen C, Christiansen J. Regulation of vitamin D and calcium metabolism after gastrectomy. Gut 1985; 26:252-257.

Nordin BE, Peacock M, Aaron J, et al. Osteoporosis and osteomalacia. Clin Endocrinolog Metab 1980; 9:177-205.

Nordin BE, Heaney RP. Calcium supplementation of the diet: justified by present evidence. BMJ 1990; 300:1056-1060.

Nordin BE, Need AG, Steurer T, et al. Nutrition, Osteoporosis, and aging. Ann NY Acad Sci 1998; 854:336-351.

O'Neill TW, Varlow J, Felsenberg W, et al. And the European Osteoporosis study group. Variation in vertebral heights ratios in population. J Bone Miner Res 1994; 9:1895-1907.

Orwoll ES, Oviatt SK, Mc Clung MR, et al. The rate of bone mineral loss in normal men and the effects of calcium and cholecalciferol supplementation. Ann Intern Med 1990; 112(1):29-34.

Pak CY, Sakhaee A, Adams HB, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. Ann Intern Med 1995; 123:401-408.

Pfeilschifter J, Kann PH. Diagnostik der Osteoporose. Thieme Verlag, Stuttgart, New York; Supplement 2002; 40:46-56.

Piert M, Zittel TT, Jahn M et al. Increased sensitivity in detection of a porcine high-turnover osteopenia after total gastrectomy by dynamic 18F-fluoride ion PET and quantitative CT. J Nucl Med 2003; 44(1):117-124.

Price PA, Lothringer JW, Baukol SA, et al. Developmental appearance of the vitamin K-dependent protein of bone during calcification. Analysis of mineralizing tissues in human, calf, and rat. J Biol Chem 1981; 256(8): 3781-4.

Pulverer BJ, Kyriakis JM, Avruch J, Nikolakaki E, Woodgett JR. Phosphorylation of c-jun mediated by MAP kinases. Nature 1991; 353:216-219.

Raisz LG. Stimulation of bone resorption by parathyroid hormone in tissue culture. Nature 1963; 197:1015-1016.

Rao SD, Kleerekoper M, Rogers M, et al. Is gastrectomy a risk factor for osteoporosis? In: Christiansen C, Arnand CD, Nordin BEC, et al., eds. Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen International Symposium on Osteoporosis, Vol. 2. Aalborg Stiftsbogtrykkeri, Aalborg, 1982; 775-777.

Reed BY, Zerwekh JE, Antich PP, Pak CYC. Fluoride-stimulated [^{3}H]thymidine uptake in a human osteoblastic osteosarcoma cell line is dependent on transforming growth factor ß. J Bone Miner Res 1993; 8:19-25.

Rich C, Ensinck J. Effect of sodium fluoride on calcium metabolism of human beings. Nature 1961; 191:184-185.

Riggs BL, Hodgson SF, Hoffman DL, Kelly PJ, Johnson KA, Taves D. Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium: clinical tolerance and fracture occurrence. JAMA 1980; 243:446-449.

Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 1990, 322:802-809.

Ringe JD, Kipshoven C, Coster A, Umbach R. Therapy of established postmenopausal osteoporosis with monofluorphosphate plus calcium: dose-related effects on bone density and fracture rate. Osteoporos Int 1999; 9:171-178.

Rozakis-Adcock M, Mc Glade J, Mbanaku G, Pelicci G, Daly R, Li W, Batzer A, Thomas S, Brugge J, Pelicci PG. Association of shc and Grbs / Sem5 SH2-containing proteins is implicated in activation of Ras pathway by tyrosine kinases. Nature 1992; 360:689-692.

Sachdeva AK, Zaren HA, Sigel B. Surgical treatment of peptic ulcer disease. Med- Clin-North-Am 1991; 75(4):999-1012.

Sigstad H. A clinical diagnostic index in the diagnosis of the dumping syndrome. Acta med scand 1970; 188:479-486.

Srivastava SK, Weitzmann MN, Chaudhari LR, Namba N, Pacifici R. Estrogen decreases the responsiveness of osteoclast precursors to OPGL by down regulating OPGL induced JNK activity. J Bone Miner Res 1999; 14 (Suppl 1):1178.

Stevenson JC. Calcium supplementation of the diet. BMJ 1989; 298:1034.

Stevenson JC, Arnett TR, MacDonald DWE. Calcitonin gene peptides and bone metabolism. In: Stevenson JC, ed. New Techniques in Metabolic Bone Disease. London: Wright;1990:1ff.

Szulc P, Hofbauer LC, Heufelder AE, Roth S & Delmas PD. Osteoprotegerin Serum levels in men: correlation with age, estrogen, and testosterone status. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2001; 86:3162-3165.

Tacke W, Hausmann L. Das Postgastrektomiesyndrom. Med. Klin. 1990; 85:616-621.

Thomas AB, Hashimoto H, Baylink DJ, Lau K-HW. Fluoride at mitogenic concentrations increases the steady state phosphotyrosyl phosphorylation level of cellular protein in human bone cells. J Clin Endocrinol Metab 1996; 81:2570-2578.

Tougaard L. Bone composition and vitamin D after Polya gastrectomy. Acta Med Scand 1977; 202:47-50.

Ullrich A, Schlessinger J. Signal transduction by receptors with tyrosine kinase activity. Cell 1990; 61:203-212.

Van Straalen JP, Sanders E, Prummel MF, Santer GTB. Bone alkaline phosphatase as indicator of bone formation. Clin chim Acta 1991, 201:27-34.

Wahner HW, Looker A, Walters L, et al. Racial and gender differences in the shape of the proximal femur. J Bone Miner Res 1994; 9 (Suppl 1):401.

Wechsler JG. Ernährungsverhalten und Diät nach Gastrektomie. In: Armbrecht U, Stockbrücker RW (Hrsg.): Der gastrektomierte Patient. Karger Verlag Freiburg 1992; 79-88.

Welch JP and Welch CE. Peptic ulcer-stomach and duodenum. In: Morris PJ, Malt RA. Oxford Textbook of surgery, Vol. 1 Oxford Medical Publications, Oxford 1994; 911-929.

Wergedal JE, Lau K-HW, Baylink DJ. Fluoride and bovine bone extract influence cell proliferation and phosphatase activities in human bone cell cultures. Clin Orthop 1988; 233:274-282.

Woitge HW, Fohr B, Seibel J. Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels bei sekundären Osteopathien. Akt Rheumatol 2001; 26:115-128.

World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843:1-129.

Wu LW, Yoon HK, Baylink DJ, Graves LM, Lau K-HW. Fluoride at mitogenic doses induces a sustained activation of p44mapk, but not p42mapk, in human TE85 osteosarcoma cells. J Klin Endocrinol Metab 1997; 82:1126-1135.

Zittel TT, Maier GW, Zeeb B, Kreis M, Kaiser GW, Starlinger M, Becker HD. Regulation von Kalzium- und Knochenstoffwechsel nach Gastrektomie. Langenbecks Arch Chir 1996; Supplement I: 495-500.

Zittel TT, Berner D, Zeeb B, Zwirner M, Liebich H, Starlinger MJ, Becker HD. Vitamin D and calcium supplementation corrects altered serum parameters of calcium regulation and bone metabolism after gastrectomy. Gastroenterology 1997; 112: A51.

7. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. T. Zittel für die Überlassung des Themas und die Unterstützung bei der Auswertung und Darstellung der Daten.

Den Mitarbeitern der Poliklinik, des Labors und des Zentralarchivs danke ich für ihre Hilfe.

Des weiteren danke ich allen Patienten, die durch ihre freiwillige Teilnahme unsere Studie ermöglicht haben.

8. Tabellarischer Anhang

Legende aller in den folgenden Tabellen verwendeter Abkürzungen

B	= Patientengruppe Ibandronat
N	= Patientengruppe Natriumfluorid
NTN	= Patienten, die nicht an der Behandlungsstudie teilnahmen
Ca	= Kalzium (mmol / l)
Ph	= Phosphat (mg / dl)
Alb	= Albumin (g / dl)
Eiw	= Gesamteiweiss (g / dl)
25VitD	= 25-(OH)-Vitamin D (nmol / l)
125VitD	= 1,25-$(OH)_2$-Vitamin D (pmol / l)
PTH	= Parathormon (pmol / l)
AP	= alkalische Phosphatase (U / l)
KnAP	= knochenspezifische alkalische Phosphatase (U / l)
Ost	= Osteocalcin (ng / l)
Telo I	= Telopeptid I (ng / ml)
Pro I	= Prokollagen I (ng / ml)
OPG	= Osteoprotegerin (pmol / l)
jErw	= BMD-Gehalt verglichen mit einer jungen Referenzpopulation (%)
alt	= altersentsprechender BMD-Gehalt (%)
T	= T-Score
Z	= Z-Score
ha	= vordere Wirbelkörperhöhe (mm)
hc	= mittlere Wirbelkörperhöhe (mm)
hp	= hintere Wirbelkörperhöhe (mm)
k.M.	= kein Messwert vorhanden
MW	= Mittelwert
SEM	= Standardfehler des Mittelwertes
SD	= Standardabweichung
LWK	= Lendenwirbelkörper
BWK	= Brustwirbelkörper
BMD	= Knochendichte
WK	= Wirbelkörper
G	= Gastrektomie
B I / II	= Magenresektion nach Billroth I / II

Serumparameter der 38 untersuchten magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (NTN = Nichtteilnehmer; Pat. 26-38)

-Vor Therapiebeginn-

Patient	Alter	Sex	OP - Art	Zeit seit OP	Ca	Ph	Alb	Eiw	25VitD	125VitD	PTH	AP	KnAP	Ost	TeloI	Pro I	OPG
	Jahre			Jahre	mmol / l	mg / dl	g / dl	g / dl	nmol / l	pmol / l	pmol / l	U / l	U / l	nmol / l	ng / ml	ng / ml	pmol / l
Pat. 1	65	m	BI	20	2,6	3,5	4,4	7,6	28	67	3,8	113	17	4,54	3,4	106	7,80
Pat. 2	62	m	G	21	2,7	2,9	4,2	8,7	183	137	1,0	116	18	1,98	4,0	192	k. M.
Pat. 3	50	m	G	12	2,2	2,8	3,9	6,7	41	113	2,6	121	19	4,07	3,1	127	5,28
Pat. 4	70	w	G	24	2,3	4,2	3,6	6,8	78	127	4,5	183	27	7,19	6,0	183	3,74
Pat. 5	74	m	BII	4	2,3	3,6	4,2	8,3	21	139	2,3	198	27	2,99	4,4	199	4,78
Pat. 6	58	m	BI	22	2,5	3,0	4,4	7,6	8	86	2,3	96	19	1,88	2,2	151	4,76
Pat. 7	49	m	G	5	2,4	3,5	4,2	6,7	44	99	2,1	153	31	4,18	4,1	345	1,97
Pat. 8	80	m	G	16	2,3	2,8	3,9	6,2	73	111	5,2	183	25	2,05	3,8	163	9,09
Pat. 9	51	m	BII	29	2,3	2,4	4,3	7,0	63	122	3,2	118	16	2,47	2,1	91	2,03
Pat. 10	61	w	G	4	2,2	3,6	4,3	6,5	36	131	4,6	129	20	5,45	3,4	127	3,78
Pat. 11	61	m	G	12	2,3	2,9	4,3	7,6	(625)	159	2,6	238	37	3,93	3,3	204	4,33
Pat. 12	72	w	BI	20	2,5	3,0	3,7	6,9	16	73	2,2	155	24	3,28	4,3	132	3,88
Pat. 13	64	m	BI	21	2,3	5,0	4	6,7	47	45	4,6	111	16	1,42	2,6	86	5,33
Pat. 14	56	m	G	9	2,4	1,9	4,3	6,9	330	106	2,0	114	24	3,93	2,6	230	4,1
Pat. 15	48	m	BII	10	2,5	3,7	4,4	7,2	7	76	4,0	95	14	4,46	3,4	109	4,8
Pat. 16	50	m	G	6	2,4	3,8	4,4	7,2	55	86	5,1	124	16	3,46	1,8	124	1,6
Pat. 17	66	m	BII	15	2,5	2,8	4,5	7,6	27	93	2,9	153	34	4,31	4,5	136	6,8
Pat. 18	72	m	G	8	2,7	3,0	4,6	7,6	108	149	3,6	168	18	2,89	3,3	68	3,5
Pat. 19	62	m	G	4	2,3	3,3	4,6	7,0	13	77	4,1	224	36	5,42	4,0	225	7,2
Pat. 20	62	m	BII	17	2,5	3,2	4,2	7,0	23	102	3,1	135	13	3,42	2,1	101	7,5
Pat. 21	43	w	G	8	2,3	3	4,2	6,6	60	118	3,9	128	33	4,92	5,5	287	4,6
Pat. 22	37	w	G	4	2,3	3,4	4,1	6,3	119	117	1,3	93	14	3,42	3,5	159	2,9
Pat. 23	50	w	G	1	2,2	3,0	3,6	6,1	7	95	2,9	128	21	3,77	8,6	159	5,6
Pat. 24	46	m	G	6	2,2	3,1	4,2	6,8	56	150	3,9	105	18	5,71	3,1	126	1,8
Pat. 25	72	m	G	3	2,4	3,3	4,4	7,0	96	105	3,3	153	11	2,59	2,6	137	5,2
Pat. 26	69	w	G	24	2,4	3,7	3,9	7,3	253	126	3,7	93	6,2	2,26	3,4	k. M.	8,44
Pat. 27	56	m	G	7	2,4	3,2	4,4	6,9	34	110	5,7	123	18,4	3,34	2,9	k. M.	4,84
Pat. 28	63	w	BII	10	2,3	3,1	4,2	7,3	69	157	3,5	206	27,9	3,49	3,3	k. M.	8,52
Pat. 29	53	m	BI	15	2,4	3,0	4,3	7,1	32	117	1,8	122	9,1	2,5	2,3	k. M.	5,25
Pat. 30	64	m	BI	8	2,5	4,0	4,3	8,1	27	87	5,1	128	7,6	4,18	4,3	k. M.	6,86
Pat. 31	61	m	G	6	2,2	3,5	3,2	7,8	43	48	10,5	180	28,7	1,77	5,9	k. M.	6,65
Pat. 32	62	m	G	9	2,5	3,0	4,6	7,8	113	104	2,7	174	14,6	4,90	3,1	k. M.	6,94
Pat. 33	76	w	G	6	2,2	4,2	4,4	6,8	16	101	7,5	178	16,2	4,45	3,1	k. M.	9,24
Pat. 34	61	m	G	3	2,4	3,3	4,3	7,2	93	156	3,5	98	6,2	3,11	3,6	k. M.	5,60
Pat. 35	70	m	G	3	2,3	3,0	4,3	6,9	102	111	2,0	86	3,5	1,35	3,2	k. M.	3,42
Pat. 36	65	w	G	14	2,3	5,0	4,0	6,8	115	103	2,9	103	12,1	4,89	2,9	k. M.	7,46
Pat. 37	75	m	G	7	2,3	2,8	4,1	6,8	24	74	5,2	157	23,8	3,44	4,6	k. M.	7,28
Pat. 38	65	m	B I	23	2,3	2,8	4,8	8,8	8	100	4,7	129	14	4,43	3,3	k. M.	7,64
MW	**61,1**			**11,7**	**2,4**	**3,3**	**4,2**	**7,2**	**66,7**	**107,3**	**3,7**	**139,8**	**19,4**	**3,6**	**3,6**	**156,5**	**5,4**
SD	9,82			7,36	0,13	0,61	0,31	0,61	67,31	28,08	1,73	38,03	8,38	1,27	1,26	62,59	2,07
SEM	**1,59**			**1,19**	**0,02**	**0,10**	**0,05**	**0,10**	**11,07**	**4,55**	**0,28**	**6,17**	**1,36**	**0,21**	**0,21**	**12,27**	**0,34**

Serumparameter der 13 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppe N (Pat. 1-13).

-Nach 6 Monaten-

Patient	Alter	Sex	OP-Art	Zeit seit OP	Ca	Ph	Alb	Eiw	25VitD	125VitD	PTH	AP	KnAP	Ost	TeloI	Pro I	OPG
	Jahre			Jahre	mmol / l	mg / dl	g / dl	g / dl	nmol / l	pmol / l	pmol / l	U / l	U / l	nmol / l	ng / ml	ng / ml	pmol / l
Pat. 1	65	m	BI	20	2,5	3,1	4	6,7	69	93	5,4	121	12	4,56	3,6	407	5,07
Pat. 2	62	m	G	21	2,3	2,9	3,7	8,1	170	154	7,9	140	21	4,20	3,1	151	9,88
Pat. 3	50	m	G	12	2,2	2,8	4	6,5	86	121	1,9	116	16	5,08	3,3	153	5,80
Pat. 4	70	w	G	24	2,3	3,6	3,7	6,6	81	118	7,5	187	22	7,62	5	231	4,44
Pat. 5	74	m	BII	4	2,5	3,4	4,1	7,6	47	138	2,0	171	16	3,28	3,6	161	4,26
Pat. 6	58	m	BI	22	2,4	3,2	4,2	7,1	93	110	2,6	109	9	1,70	3	126	3,60
Pat. 7	49	m	G	5	2,4	3,3	4,2	6,8	90	139	3,3	160	22	3,58	3	256	2,77
Pat. 8	80	m	G	16	2,2	2,2	4,3	6,8	101	117	7,0	178	25	4,57	2,9	179	9,09
Pat. 9	51	m	BII	29	2,6	3,2	4,4	7,3	70	149	5,7	135	10	2,41	3,3	110	2,30
Pat. 10	61	w	G	4	2,1	3,5	3,8	6,3	104	109	3,6	131	13	2,12	3,4	84	5,11
Pat. 11	61	m	G	12	2,3	2,7	3,8	7,5	(227)	161	4,1	224	18	2,60	3,9	125	5,93
Pat. 12	72	w	BI	20	2,5	2,6	3,9	7,3	124	120	4,0	197	20	4,45	3,5	90	3,76
Pat. 13	64	m	BI	21	k. M.	k. M.	k. M.	k.M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.
MW	**62,8**			**16,2**	**2,4**	**3,0**	**4,0**	**7,1**	**94,1**	**127,4**	**4,6**	**155,8**	**17,0**	**3,8**	**3,5**	**172,8**	**5,2**
SD	9,52			8,12	0,15	0,41	0,24	0,53	32,38	20,60	2,09	36,11	5,19	1,62	0,57	90,13	2,30
SEM	**2,64**			**2,25**	**0,04**	**0,12**	**0,07**	**0,15**	**9,35**	**5,95**	**0,60**	**10,43**	**1,50**	**0,47**	**0,16**	**26,02**	**0,66**

-Nach 15 Monaten-

Patient	Alter	Sex	OP-Art	Zeit seit OP	Ca	Ph	Alb	Eiw	25VitD	125VitD	PTH	AP	KnAP	Ost	TeloI	Pro I	OPG
Pat. 1	65	m	BI	20	2,6	4,5	4,8	7,3	102	77	2,9	104	12	1,93	10,2	74	7,00
Pat. 2	62	m	G	21	2,5	2,9	3,8	8,3	183	153	3,6	115	13	2,95	3,9	229	11,68
Pat. 3	50	m	G	12	2,2	1,9	3,9	6,6	101	163	2,5	124	20	5,47	3,1	156	5,74
Pat. 4	70	w	G	24	2,4	4,0	3,8	6,8	68	118	5,7	206	19	11,00	5,5	215	2,43
Pat. 5	74	m	BII	4	2,3	3,8	4,2	7,2	59	209	2,1	139	19	2,56	3,6	179	5,79
Pat. 6	58	m	BI	22	2,4	2,9	4,1	7	216	106	3,1	103	24	1,81	2,5	69	5,42
Pat. 7	49	m	G	5	2,5	3,3	4,1	6,8	116	148	1,5	148	27	2,66	3,7	216	3,55
Pat. 8	80	m	G	16	2,3	3,0	4,3	6,7	106	137	7,3	196	19	4,75	3,2	214	12,51
Pat. 9	51	m	BII	29	2,2	3,0	4	6,8	85	132	4,5	117	9	2,56	3,9	111	3,26
Pat. 10	61	w	G	4	2,3	2,5	4,2	6,7	107	216	2,8	135	18	5,83	3,6	108	5,09
Pat. 11	61	m	G	12	2,4	3,0	3,9	7,6	(135)	176	2,5	254	51	3,55	3,5	75	5,84
Pat. 12	72	w	BI	20	2,5	3,3	3,9	6,9	122	112	3,4	167	24	5,96	4,3	119	2,91
Pat. 13	64	m	BI	21	2,3	3,5	4,2	7,1	88	66	5,6	155	15	2,15	2,6	100	3,60
MW	**62,8**			**16,2**	**2,4**	**3,2**	**4,1**	**7,1**	**112,8**	**139,5**	**3,7**	**151,0**	**20,8**	**4,1**	**4,1**	**143,5**	**5,8**
SD	9,52			8,12	0,12	0,66	0,27	0,47	45,02	45,22	1,67	44,75	10,41	2,56	1,98	60,52	3,13
SEM	**2,64**			**2,25**	**0,03**	**0,18**	**0,07**	**0,13**	**12,49**	**12,54**	**0,46**	**12,41**	**2,89**	**0,71**	**0,55**	**16,78**	**0,87**

Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule bei 38 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (NTN = Nichtteilnehmer; Pat. 26-38)

-Vor Therapiebeginn-

Patient	LWK 1					LWK 2					LWK 3					LWK 4				
	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD
Pat1	0,894	77	-2,22	85	-1,33	0,933	75	-2,56	82	-1,67	0,919	74	-2,68	81	-1,79	0,876	71	-3,03	77	-2,14
Pat2	1,11	96	-0,41	97	-0,25	1,255	101	0,12	103	0,29	1,155	93	-0,71	95	-0,54	1,118	90	-1,01	92	-0,85
Pat3	0,843	73	-2,64	75	-2,32	0,928	75	-2,6	77	-2,28	1,051	85	-1,57	88	-1,25	1,054	85	-1,55	88	-1,23
Pat4	0,708	63	-3,52	74	-2,05	0,866	72	-2,78	85	-1,31	0,803	67	-3,31	78	-1,84	0,816	68	-3,2	80	-1,74
Pat5	0,937	81	-1,86	90	-0,85	1,000	81	-2	89	-0,99	1,115	90	-1,04	100	0,03	1,082	87	-1,32	97	-0,31
Pat6	1,088	94	-0,6	91	-0,93	1,172	95	-0,57	92	-0,9	1,176	95	-0,53	92	-0,87	1,192	96	-0,4	93	-0,73
Pat7	1,002	86	-1,32	92	-0,68	1,033	83	-1,73	89	-1,09	1,078	87	-1,35	93	-0,71	1,029	83	-1,75	89	-1,11
Pat8	0,651	56	-4,25	63	-3,16	0,766	62	-3,95	69	-2,87	0,877	71	-3,03	79	-1,94	0,885	71	-2,96	80	-1,87
Pat9	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	0,984	79	-2,13	79	-2,19	1,13	90	-1,05	89	-1,11	1,024	83	-1,8	82	-1,86
Pat10	0,720	64	-3,42	75	-2,01	0,806	67	-3,29	78	-1,88	0,91	76	-2,42	88	-1,01	1,011	84	-1,57	98	-0,16
Pat11	0,772	67	-3,23	74	-2,32	0,942	76	-2,49	83	-1,57	0,961	77	-2,33	85	-1,41	0,918	74	-2,68	81	-1,76
Pat12	0,699	62	-3,59	76	-1,86	0,86	72	-2,83	87	-1,1	1,002	83	-1,65	101	0,08	1,082	90	-0,98	109	0,75
Pat13	1,074	93	-0,72	102	0,18	1,122	90	-0,98	99	-0,08	1,176	95	-0,53	104	0,37	1,149	93	-0,76	102	0,15
Pat14	0,79	68	-3,09	74	-2,34	0,963	78	-2,31	84	-1,56	0,955	77	-2,37	83	-1,63	0,938	76	-2,52	82	-1,77
Pat15	0,862	74	-2,48	78	-2,04	0,911	73	-2,75	77	-2,31	1.032	83	-1,74	87	-1,3	0,970	78	-2,25	82	-1,81
Pat16	0,951	82	-1,74	84	-1,57	1,07	86	-1,42	88	-1,24	1,071	86	-1,41	88	-1,24	1,071	86	-1,41	88	-1,23
Pat17	0,905	78	-2,12	81	-1,74	1,083	87	-1,31	91	-0,92	1,102	89	-1,15	92	-0,76	1,084	87	-1,3	91	-0,91
Pat18	0,918	79	-2,02	79	-2,04	1,028	83	-1,77	83	-1,79	1,094	88	-1,22	88	-1,24	1,127	91	-0,94	91	-0,97
Pat19	0,920	79	-2	90	-0,88	0,964	78	-2,3	87	-1,18	0,98	79	-2,16	89	-1,05	1,079	87	-1,34	98	-0,22
Pat20	0,869	75	-2,42	79	-1,9	0,954	77	-2,38	81	-1,86	1,059	85	-1,51	90	-0,99	0,995	80	-2,04	84	-1,52
Pat21	0,820	73	-2,59	76	-2,19	0,982	82	-1,82	85	-1,42	1,007	84	-1,61	87	-1,21	0,986	82	-1,78	86	-1,38
Pat22	0,814	72	-2,63	74	-2,37	0,959	80	-2,01	82	-1,74	1,064	89	-1,13	91	-0,87	1,030	86	-1,42	88	-1,15
Pat23	0,739	65	-3,25	71	-2,5	0,831	69	-3,08	75	-2,32	0,895	75	-2,54	81	-1,78	0,863	72	-2,81	78	-2,05
Pat24	0,816	70	-2,87	75	-2,3	0,862	70	-3,15	74	-2,57	0,88	71	-3	75	-2,43	0,841	68	-3,33	72	-2,76
Pat25	0,730	63	-3,58	67	-2,97	0,869	70	-3,09	75	-2,48	0,882	71	-2,98	76	-2,37	0,870	70	-3,08	75	-2,48
Pat26	0,910	81	-1,83	102	0,12	1,075	90	-1,04	111	0,91	1,013	84	-1,56	105	0,39	1,052	88	-1,24	109	0,71
Pat27	0,959	83	-1,68	89	-1,01	1,071	86	-1,4	92	-0,74	1,06	85	-1,5	91	-0,84	1,062	86	-1,48	92	-0,82
Pat28	1,002	89	-1,06	100	0,00	1,008	84	-1,6	94	-0,55	0,989	82	-1,76	92	-0,7	1,000	83	-1,66	93	-0,61
Pat29	1,054	91	-0,89	93	-0,68	1,097	88	-1,19	90	-0,98	1,167	94	-0,61	96	-0,4	1,359	110	0,99	112	1,2
Pat30	1,098	95	-0,52	102	0,15	1,11	90	-1,08	96	-0,41	1,059	85	-1,51	91	-0,84	1,079	87	-1,34	93	-0,67
Pat31	1,384	119	1,87	131	2,75	1,552	125	2,6	137	3,48	1,534	124	2,45	135	3,33	1,417	114	1,47	125	2,36
Pat32	0,96	83	-1,67	89	-0,95	1,057	85	-1,52	92	-0,8	1,251	101	0,09	108	0,81	1,025	83	-1,8	89	-1,08
Pat33	0,885	78	-2,04	99	-0,06	0,906	76	-2,45	94	-0,46	1,04	87	-1,33	108	0,65	1,009	84	-1,59	105	0,4
Pat34	1,583	136	3,52	136	3,47	1,774	143	4,45	142	4,4	1,863	150	5,19	150	5,14	1,971	159	6,09	158	6,04
Pat35	1,046	90	-0,95	102	0,17	1,179	95	-0,51	107	0,62	1,145	92	-0,79	104	0,33	1,209	97	-0,26	109	0,87
Pat36	0,749	66	-3,18	87	-0,94	0,875	73	-2,7	94	-0,46	0,934	78	-2,22	100	0,02	0,933	78	-2,23	100	0,01
Pat37	1,027	89	-1,1	99	-0,11	1,097	88	-1,19	98	-0,19	1,249	101	0,08	111	1,07	1,385	112	1,21	124	2,2
Pat38	1,022	88	-1,15	93	-0,59	1,031	83	-1,74	88	-1,19	1,052	85	-1,56	90	-1,01	1,074	87	-1,38	92	-0,83
MW	**0,93**	**80,49**	**-1,87**	**87,68**	**-1,08**	**1,03**	**83,34**	**-1,70**	**90,24**	**-0,93**	**1,07**	**87,05**	**-1,32**	**94,24**	**-0,55**	**1,07**	**87,00**	**-1,33**	**94,32**	**-0,56**
SD	0,18	15,43	1,48	15,38	1,38	0,19	14,71	1,51	14,71	1,44	0,19	14,54	1,49	14,52	1,42	0,20	15,96	1,64	16,18	1,60
SEM	**0,03**	**2,54**	**0,24**	**2,53**	**0,23**	**0,03**	**2,39**	**0,25**	**2,39**	**0,23**	**0,03**	**2,36**	**0,24**	**2,36**	**0,23**	**0,03**	**2,59**	**0,27**	**2,63**	**0,26**

Knochendichtemessung des proximalen Femurs bei 38 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (NTN = Nichtteilnehmer; Pat. 26-38)

-Vor Therapiebeginn-

Patient	Oberschenkelhals (Neck)					Ward´sches Dreieck (Ward)					Trochanter major (Troch)				
	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD
Pat1	0,667	62	-3,10	75	-1,73	0,558	58	-3,09	78	-1,20	0,754	81	-1,60	90	-0,76
Pat2	0,961	90	-0,84	100	-0,02	0,835	87	-0,96	105	0,33	0,958	103	0,25	106	0,51
Pat3	0,856	80	-1,65	87	-0,95	0,732	76	-1,76	88	-0,76	0,797	86	-1,21	90	-0,82
Pat4	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.
Pat5	0,642	60	-3,29	75	-1,67	0,456	48	-3,88	69	-1,59	0,725	78	-1,86	88	-0,92
Pat6	1,041	97	-0,23	102	0,17	0,874	91	-0,66	102	0,15	0,940	101	0,09	99	-0,06
Pat7	1,019	95	-0,39	107	0,51	0,978	102	0,14	121	1,32	1,096	118	1,51	128	2,16
Pat8	0,719	67	-2,70	86	-0,91	0,550	57	-3,15	87	-0,62	0,674	72	-2,33	82	-1,33
Pat9	0,779	73	-2,24	77	-1,79	0,682	71	-2,14	79	-1,38	0,766	82	-1,49	83	-1,41
Pat10	0,877	90	-0,86	106	0,42	0,753	83	-1,21	108	0,43	0,873	111	0,76	123	1,46
Pat11	0,708	66	-2,79	79	-1,47	0,586	61	-2,88	80	-1,10	0,702	75	-2,08	84	-1,20
Pat12	0,681	69	-2,50	85	-0,96	0,504	55	-3,12	77	-1,17	0,682	86	-0,98	97	-0,18
Pat13	1,106	103	0,28	124	1,64	0,923	96	-0,28	129	1,58	0,973	105	0,40	117	1,25
Pat14	1,130	106	0,46	122	1,58	0,960	100	0,00	126	1,53	1,099	118	1,53	129	2,27
Pat15	0,906	85	-1,26	93	-0,50	0,706	74	-1,95	86	-0,91	0,812	87	-1,08	93	-0,59
Pat16	0,878	82	-1,48	89	-0,86	0,775	81	-1,42	92	-0,50	0,785	84	-1,32	87	-1,05
Pat17	0,770	72	-2,31	83	-1,25	0,595	62	-2,81	79	-1,19	0,737	79	-1,76	84	-1,32
Pat18	0,786	73	-2,18	82	-1,31	0,607	63	-2,72	79	-1,22	0,740	80	-1,73	80	-1,63
Pat19	0,806	75	-2,03	92	-0,54	0,779	81	-1,40	111	0,59	0,837	90	-0,85	103	0,19
Pat20	0,956	89	-0,88	103	0,20	0,893	93	-0,52	118	1,05	0,989	106	0,54	114	1,08
Pat21	0,663	68	-2,64	72	-2,12	0,505	56	-3,11	61	-2,44	0,540	68	-2,27	72	-1,95
Pat22	0,889	91	-0,76	94	-0,44	0,748	82	-1,25	87	-0,85	0,698	88	-0,84	91	-0,62
Pat23	0,517	53	-3,85	59	-3,05	0,333	37	-4,43	43	-3,38	0,425	54	-3,31	58	-2,84
Pat24	0,820	77	-1,92	85	-1,11	0,661	69	-2,30	80	-1,24	0,664	71	-2,41	77	-1,81
Pat25	0,750	70	-2,46	83	-1,15	0,601	63	-2,76	85	-0,82	0,687	74	-2,21	80	-1,59
Pat26	0,756	77	-1,87	97	-0,19	0,670	74	-1,85	105	0,24	0,69	87	-0,91	101	0,09
Pat27	0,908	85	-1,25	97	-0,20	0,807	84	-1,18	104	0,25	0,879	94	-0,47	103	0,20
Pat28	0,814	83	-1,38	95	-0,38	0,719	79	-1,47	99	-0,05	0,817	103	0,25	109	0,61
Pat29	1,134	106	0,49	115	1,17	0,935	97	-0,19	113	0,82	1,017	109	0,80	113	1,10
Pat30	0,819	77	-1,93	90	-0,73	0,609	63	-2,70	82	-0,99	0,816	88	-1,04	95	-0,37
Pat31	0,938	88	-1,01	104	0,28	0,772	80	-1,45	105	0,31	0,934	100	0,04	112	0,89
Pat32	0,896	84	-1,34	98	-0,12	0,692	72	-2,06	94	-0,36	0,834	90	-0,87	98	-0,16
Pat33	0,752	77	-1,90	98	-0,16	0,471	52	-3,37	75	-1,23	0,585	74	-1,86	86	-0,88
Pat34	1,236	116	1,28	125	1,92	1,039	108	0,61	127	1,71	1,174	126	2,21	127	2,30
Pat35	0,825	77	-1,88	96	-0,24	0,601	63	-2,76	90	-0,50	0,892	96	-0,34	109	0,69
Pat36	0,614	63	-3,05	82	-1,15	0,504	55	-3,13	82	-0,86	0,675	85	-1,04	104	0,23
Pat37	0,885	83	-1,43	103	0,20	0,579	60	-2,93	88	-0,62	0,842	90	-0,80	102	0,12
Pat38	0,945	88	-0,96	103	0,18	0,833	87	-0,98	112	0,68	0,884	95	-0,42	102	0,16
MW	**0,85**	**81,00**	**-1,56**	**93,59**	**-0,45**	**0,70**	**73,51**	**-1,92**	**93,14**	**-0,38**	**0,81**	**90,11**	**-0,78**	**97,73**	**-0,17**
SD	0,15	13,73	1,12	14,41	1,05	0,16	16,58	1,20	18,92	1,10	0,16	15,26	1,22	16,12	1,21
SEM	**0,03**	**2,26**	**0,18**	**2,37**	**0,17**	**0,03**	**2,73**	**0,20**	**3,11**	**0,18**	**0,03**	**2,51**	**0,20**	**2,65**	**0,20**

Wirbelkörper (WK)-Frakturen und -Deformitäten bei 38 untersuchten magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (NTN = Nichtteilnehmer; Pat. 26-38)

-Vor Therapiebeginn-

Patient	Alter [Jahre]	Sex	OP-Art	Zeit seit OP [Jahre]	WK-Frakturen	WK-Deformitäten	
						Grad I	Grad II
Pat. 1	65	m	BI	20	BWK 5		
Pat. 2	62	m	G	21	BWK 5		
Pat. 3	50	m	G	12			BWK 6
Pat. 4	70	w	G	24			
Pat. 5	74	m	BII	4		LWK 1	
Pat. 6	58	m	BI	22			
Pat. 7	49	m	G	5			
Pat. 8	80	m	G	16	BWK 8		
Pat. 9	51	m	BII	29			
Pat. 10	61	w	G	4			
Pat. 11	61	m	G	12	BWK 7+12		LWK 1+2
Pat. 12	72	w	BI	20	LWK 2-4		
Pat. 13	64	m	BI	21	LWK 1	LWK 2	BWK 4
Pat. 14	56	m	G	9			BWK 4
Pat. 15	48	m	BII	10		LWK 2	
Pat. 16	50	m	G	6			
Pat. 17	66	m	BII	15			
Pat. 18	72	m	G	8			
Pat. 19	62	m	G	4		BWK 8	
Pat. 20	62	m	BII	17			
Pat. 21	43	w	G	8			
Pat. 22	37	w	G	4			
Pat. 23	50	w	G	1	BWK 8+10		BWK 12
Pat. 24	46	m	G	6	LWK 2		
Pat. 25	72	m	G	3			
Pat. 26	69	w	G	24		k.M.	k.M.
Pat. 27	56	m	G	7		k.M.	k.M.
Pat. 28	63	w	BII	10		k.M.	k.M.
Pat. 29	53	m	BI	15		k.M.	k.M.
Pat. 30	64	m	BI	8		k.M.	k.M.
Pat. 31	61	m	G	6		k.M.	k.M.
Pat. 32	62	m	G	9		k.M.	k.M.
Pat. 33	76	w	G	6		k.M.	k.M.
Pat. 34	61	m	G			k.M.	k.M.
Pat. 35	70	m	G	3		k.M.	k.M.
Pat. 36	65	w	G	14		k.M.	k.M.
Pat. 37	75	m	G	7		k.M.	k.M.
Pat. 38	65	m	B I	23		k.M.	k.M.
MW	**61,1**			**11,7**			
SD	9,82			7,36			
SEM	**1,59**			**1,19**			

Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule bei 13 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppe N (Pat. 1-13)

-Nach 15-monatiger Therapie

	LWK 1					LWK 2					LWK 3					LWK 4				
	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD
Pat1	0,812	70	-2,90	77	-1,98	0,986	79	-2,12	87	-1,20	0,844	68	-3,30	75	-2,38	0,800	65	-3,67	71	-2,74
Pat2	1,234	106	0,61	108	0,80	1,331	107	0,75	109	0,94	1,290	104	0,42	106	0,61	1,336	108	0,8	110	0,98
Pat3	0,921	79	-1,99	82	-1,65	0,920	74	-2,66	77	-2,32	1,043	84	-1,64	87	-1,30	1,085	87	-1,29	90	-0,95
Pat4	0,764	68	-3,05	80	-1,56	0,871	73	-2,74	85	-1,26	0,847	71	-2,94	83	-1,45	0,853	71	-2,89	83	-1,41
Pat5	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	1,064	86	-1,46	95	-0,43	1,159	93	-0,68	104	0,35	1,182	95	-0,49	106	0,54
Pat6	1,310	98	-0,24	94	-0,560	1,220	98	-0,16	95	-0,48	1,163	94	-0,64	91	-0,96	1,194	96	-0,39	93	-0,71
Pat7	0,993	86	-1,39	92	-0,73	1,026	83	-1,78	88	-1,13	1,074	87	-1,39	92	-0,73	0,993	80	-2,06	85	-1,4
Pat8	0,786	68	-3,12	76	-2,02	0,918	74	-2,69	83	-1,59	1,017	82	-1,86	92	-0,76	1,038	84	-1,69	94	-0,59
Pat9	0,866	75	-2,45	75	-2,47	0,970	78	-2,25	78	-2,27	1,111	90	-1,08	89	-1,10	1,044	84	-1,63	84	-1,66
Pat10	k.M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	0,835	70	-3,04	83	-1,45	0,912	76	-2,40	90	-0,81	1,001	83	-1,65	99	-0,06
Pat11	0,793	68	-3,06	76	-2,13	0,933	75	-2,55	83	-1,62	0,940	76	-2,50	83	-1,57	0,904	73	-2,8	80	-1,86
Pat12	0,747	66	-3,19	81	-1,44	0,906	75	-2,45	91	-0,70	1,069	89	-1,10	108	0,65	1,340	95	-0,55	115	1,2
Pat13	1,077	93	-0,69	103	0,25	1,108	89	-1,10	98	-0,17	1,219	98	-0,18	108	0,76	1,172	95	-0,56	104	0,37
MW	0,937	79,73	-1,95	85,8	-1,23	1,007	81,62	-1,87	88,62	-1,05	1,053	85,54	-1,48	92,92	-0,67	1,072	85,85	-1,45	93,38	-0,64
SD	0,195	13,99	1,337	11,6	1,043	0,143	10,88	1,117	8,89	0,891	0,139	10,70	1,098	10,53	0,979	0,169	11,96	1,227	12,93	1,19
SEM	0,059	4,219	0,403	3,505	0,314	0,040	3,018	0,310	2,47	0,247	0,039	2,97	0,304	2,92	0,272	0,047	3,32	0,340	3,59	0,33

Knochendichtemessung des proximalen Femurs bei 13 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppe N (Pat. 1-13)

- Nach15-Monatiger Therapie -

Patient	Oberschenkelhals (Neck)					Ward´sches Dreieck (Ward)					Trochanter major (Troch)				
	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm²	jErw %	T SD	alt %	Z SD
Pat1	0,636	59	-3,33	72	-1,90	0,424	44	-4,13	60	-2,14	0,653	70	-2,52	78	-1,65
Pat2	0,865	81	-1,57	90	-0,73	0,720	75	-1,85	92	-0,51	0,904	97	-0,24	100	0,04
Pat3	0,806	75	-2,03	83	-1,30	0,682	71	-2,14	83	-1,10	0,819	88	-1,01	93	-0,6
Pat4	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.	k. M.
Pat5	0,635	59	-3,35	74	-1,69	0,454	47	-3,89	69	-1,56	0,683	73	-2,25	83	-1,29
Pat6	0,987	92	-0,64	97	-0,22	0,828	86	-1,02	98	-0,16	0,972	105	0,38	103	0,25
Pat7	0,955	89	-0,89	101	0,05	0,891	93	-0,53	111	0,69	0,994	107	0,58	116	0,25
Pat8	0,698	65	-2,87	84	-1,05	0,520	54	-3,38	83	-0,80	0,605	65	-2,95	74	-1,94
Pat9	0,893	83	-1,36	89	-0,84	0,728	76	-1,79	86	-0,93	0,775	83	-1,41	84	-1,3
Pat10	0,846	86	-1,12	104	0,29	0,770	85	-1,07	114	0,72	0,862	109	0,65	123	1,45
Pat11	0,766	72	-2,34	86	-0,99	0,625	65	-2,57	86	-0,75	0,684	74	-2,23	82	-1,35
Pat12	0,648	66	-2,77	82	-1,22	0,503	55	-3,13	77	-1,16	0,665	84	-1,14	95	-0,33
Pat13	0,958	90	-0,86	108	0,56	0,808	84	-1,17	115	0,79	0,785	84	-1,31	94	-0,43
MW	0,808	76,42	-1,93	89,17	-0,75	0,663	69,58	-2,22	89,50	-0,58	0,783	86,58	-1,12	93,75	-0,58
SD	0,13	12,09	0,988	11,39	0,775	0,156	16,45	1,198	17,44	0,932	0,13	15,01	1,243	14,97	0,981
SEM	0,038	3,49	0,285	3,29	0,224	0,045	4,75	0,346	5,04	0,269	0,037	4,33	0,359	4,32	0,283

Körpergröße und Körpergewicht der 13 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppe N

- Vor Therapiebeginn -

Patient	Alter [Jahre]	Sex	OP-Art	Zeit seit OP [Jahre]	Körpergröße [m]	Körpergewicht [kg]	BMI [kg / m²]
Pat. 1	65	m	BI	20	1,787	63,2	19,79
Pat. 2	62	m	G	21	1,752	85,0	27,69
Pat. 3	50	m	G	12	1,653	72,0	26,35
Pat. 4	70	w	G	24	1,602	78,0	30,39
Pat. 5	74	m	BII	4	1,655	66,7	24,35
Pat. 6	58	m	BI	22	1,751	97,0	31,64
Pat. 7	49	m	G	5	1,689	65,2	22,86
Pat. 8	80	m	G	16	1,740	66,0	21,80
Pat. 9	51	m	BII	29	1,660	83,3	30,23
Pat. 10	61	w	G	4	1,642	63,8	23,66
Pat. 11	61	m	G	12	1,820	65,0	19,62
Pat. 12	72	w	BI	20	1,613	67,5	25,94
Pat. 13	64	m	BI	21	1,803	60,0	18,46
MW	62,85			16,2	1,705	71,75	24,83
SD	9,52			8,12	0,074	10,90	4,34
SEM	2,64			2,25	0,021	3,02	1,20

Körpergröße und Körpergewicht der 13 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten

- Nach 15 Monaten -

Patient	Alter [Jahre]	Sex	OP-Art	Zeit seit OP [Jahre]	Körpergröße [m]	Körpergewicht [kg]	BMI [kg / m²]
Pat. 1	65	m	BI	20	1,778	54,0	17,08
Pat. 2	62	m	G	21	1,760	82,0	26,47
Pat. 3	50	m	G	12	1,665	76,7	27,67
Pat. 4	70	w	G	24	1,597	77,9	30,54
Pat. 5	74	m	BII	4	1,650	67,5	24,79
Pat. 6	58	m	BI	22	1,749	95,6	31,25
Pat. 7	49	m	G	5	1,695	65,6	22,83
Pat. 8	80	m	G	16	1,740	7,0	23,78
Pat. 9	51	m	BII	29	1,664	89,2	32,22
Pat. 10	61	w	G	4	1,645	65,6	24,24
Pat. 11	61	m	G	12	1,823	64,4	19,38
Pat. 12	72	w	BI	20	1,596	67,6	26,54
Pat. 13	64	m	BI	21	1,807	61,5	18,83
MW	62,85			16,2	1,705	72,28	25,05
SD	9,52			8,12	0,076	11,63	4,77
SEM	2,64			2,25	0,021	3,22	1,32

Fragebogen für die Eingangsuntersuchung für alle 38 Patienten

1. Allgemeines Befinden

- Wie kommen Sie derzeit mit Ihrer Lebenssituation nach der Magenoperation zurecht?

  ❒ sehr gut ❒ gut ❒ mäßig ❒ schlecht ❒ sehr schlecht

- Sind Sie noch berufstätig? ❒ ja ❒ nein

  Wenn ja, welchen Beruf üben Sie aus? _____

- In welchen Abständen suchen Sie Ihren Hausarzt in etwa auf?

  ❒ monatlich ❒ alle 3 Monate ❒ alle 6 Monate
  ❒ bei Beschwerden

- Wie groß sind Sie und was wiegen Sie derzeit?

  Größe_____cm, Gewicht_____kg

2. Körperliches Wohlbefinden

- Kommt es bei Ihnen nach dem Essen zu

Kreislaufschwäche	❒häufig	❒selten	❒nie
Bedürfnis, sich hinzulegen oder zu sitzen	❒häufig	❒selten	❒nie
Schwäche	❒häufig	❒selten	❒nie
Müdigkeit	❒häufig	❒selten	❒nie
Herzrasen	❒häufig	❒selten	❒nie
Schweißausbruch, Blässe, feuchte Haut	❒häufig	❒selten	❒nie
Übelkeit	❒häufig	❒selten	❒nie
Völlegefühl, Blähungen	❒häufig	❒selten	❒nie

Rumoren im Bauch	❒häufig	❒selten	❒nie
Aufstoßen	❒häufig	❒selten	❒nie
Erbrechen	❒häufig	❒selten	❒nie

- Wie oft haben Sie Stuhlgang pro Tag? ❒0-1 ❒1-2 ❒2-4 ❒>4
- Wie ist Ihr Stuhlgang in der Regel geformt? ❒fest ❒breiig ❒wässrig

  Wie ist Ihr Stuhlgang gefärbt? ❒hell/ weiß ❒ braun/ dunkel
- Haben Sie Knochenschmerzen? ❒ ja ❒ nein
  Wenn ja, seit wann?_____
  Wenn ja, wo? _____
- Hatten Sie Knochenbrüche? ❒ ja ❒ nein
  Wenn ja, wann und wo? _____
  _____

3. Eß- und Ernährungsgewohnheiten

- Wieviele Mahlzeiten essen Sie pro Tag?

  ❒1-2 ❒3 ❒3-5 ❒6 Mahlzeiten oder mehr
- Essen Sie regelmäßig:

Käse	❒viel	❒regelmäßig	❒wenig	❒vermeide ich
Joghurt	❒viel	❒regelmäßig	❒wenig	❒vermeide ich
Quark	❒viel	❒regelmäßig	❒wenig	❒vermeide ich
Weichkäse	❒viel	❒regelmäßig	❒wenig	❒vermeide ich
Hartkäse	❒viel	❒regelmäßig	❒wenig	❒vermeide ich
Fisch	❒viel	❒regelmäßig	❒wenig	❒vermeide ich

- Trinken Sie Milch?
  - ❒ja, regelmäßig _____Menge pro Tag
  - ❒nein, vertrage ich nicht
  - ❒nein, vertrage ich, schmeckt mir aber nicht

- Wie vertragen Sie Milch?
  - ❒gut ❒mittel ❒mäßig ❒gar nicht

- Nehmen Sie alkoholische Getränke zu sich?
  - ❒ja, ❒Bier_____Menge pro Tag
    - ❒Wein_____Menge pro Tag
    - ❒Sonstiges_____Menge pro Tag
  - ❒nein, vertrage ich nicht
  - ❒nein, vertrage ich, schmeckt mir aber nicht

- Rauchen Sie?
  - ❒ja,_____Zigaretten pro Tag seit_____Jahren
  - ❒nein, habe noch nie geraucht
  - ❒nein, rauche nicht mehr seit _____
    - damaliger Zigarettenkonsum _____
    - wieviele Jahre _____

4. Medikamente

- Welche Medikamente nehmen Sie? _____

_____

_____

- Nehmen Sie bestimmte Zusätze zur normalen Nahrung?
  - ❒ nein
  - ❒ Vitamine
  - ❒ Enzyme
  - ❒ Sonstiges_____
  - ❒ Eisentabletten
  - ❒ Kalziumtabletten

- Haben Sie sonstige Erkrankungen ?
  - ❒ nein
  - ❒ ja; wenn ja, welche?_____

5. Ausschlußkriterien

Einnahme eines Medikamentes, das den Knochenstoffwechsel beeinflußt	❒ ja	❒ nein
Medikamenten- oder Alkoholabusus	❒ ja	❒ nein
Schwangerschaft / stillende Mutter	❒ ja	❒ nein
Keine zuverlässige Kontrazeption	❒ ja	❒ nein

Nicht erlaubte Begleitmedikamentation

Sexualhormone (außer Östrogen und Progesteron zur Kontrazeption oder postmenopausalen Hormonsubstitution)	❒ ja	❒ nein
Aminoglycoside in den letzten Wochen	❒ ja	❒ nein
Andere Bisphosphonate	❒ ja	❒ nein
Fluoride	❒ ja	❒ nein
Anabole Steroide	❒ ja	❒ nein

Krankheiten

Fortbestehendes Tumorleiden	❒ ja	❒ nein
Nachgewiesene Fernmetastasierung	❒ ja	❒ nein
Primärer Hyperparathyreoidismus	❒ ja	❒ nein
Morbus Paget	❒ ja	❒ nein
Nierensteine	❒ ja	❒ nein
Aktive Schilddrüsenerkrankung	❒ ja	❒ nein
Serumkreatinin >2,4 mg %	❒ ja	❒ nein
Serumkalzium >2,6 oder <1,8 mmol / L	❒ ja	❒ nein

Liegt ein Ausschlußkriterium vor? ❒ Nein ❒ Ja

Tübingen, den

Fragebogen der Kontrolluntersuchungen nach 6 und 15 Monaten

Name _____
Vorname_____
Telefon _____
Geboren _____

Gastrekromie / 19

Studienmedikament _____

Kontrolle

3 Monate ❒
6 Monate ❒
9 Monate ❒
12 Monate ❒
15 Monate ❒

1. Haben Sie die Calcium-Tabletten (Calcitrat) regelmäßig eingenommen ?

❒ alle Tabletten (100%)
❒ über 90% der Tabletten
❒ über 75% der Tabletten
❒ über 50% der Tabletten
❒ unter 50% der Tabletten

2. Wurden die Calcitratschachteln zurückgebracht?

❒ Ja Restbestand_____
❒ Nein

3. Haben Sie die Vitamin D-Tabletten (Vigantoletten) regelmäßig eingenommen?

❒ alle Tabletten (100%)
❒ über 90% der Tabletten
❒ über 75% der Tabletten
❒ über 50% der Tabletten
❒ unter 50% der Tabletten

4. Wurden die Vigantolettenschachteln zurückgebracht?

❒ Ja Restbestand_____
❒ Nein

5. Haben Sie die Natriumfluorid-Tabletten (Nafril) regelmäßig eingenommen?

❒ entfällt, da Bondronat-Medikamentation

❒ alle Tabletten (100%)
❒ über 90% der Tabletten
❒ über 75% der Tabletten
❒ über 50% der Tabletten
❒ unter 50% der Tabletten

6. Wurden die Nafrilschachteln zurückgebracht?

❒ Entfällt
❒ Ja Restbestand_____
❒ Nein

7. Nebenwirkungen

Haben Sie Nebenwirkungen verspürt durch

a) Calcitrat?

❒ Ja
❒ Nein

Wenn ja, welche ?_____

Wie häufig ?

❒ täglich
❒ mehrfach pro Woche
❒ einmal pro Woche
❒ weniger als einmal pro Woche

b) Vigantoletten?

❒ Ja
❒ Nein

Wenn ja, welche ?_____

Wie häufig ?

❒ täglich
❒ mehrfach pro Woche
❒ einmal pro Woche
❒ weniger als einmal pro Woche

c) Nafril?

❒ Entfällt
❒ Ja
❒ Nein

Wenn ja, welche ?_____

Wie häufig ?

❒ täglich
❒ mehrfach pro Woche
❒ einmal pro Woche
❒ weniger als einmal pro Woche

d) Bondronat?

❒ Entfällt
❒ Ja
❒ Nein

Wenn ja, welche ?_____

Wie häufig ?

❒ täglich
❒ mehrfach pro Woche
❒ einmal pro Woche
❒ weniger als einmal pro Woche

8. Haben Sie in den letzten drei Monaten unter folgenden Beschwerden gelitten?

a) Kopfschmerzen	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
b) Übelkeit	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
c) Erbrechen	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
d) Schwindel	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
e) Verstopfung	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
f) Durchfall	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
g) Rückenschmerzen	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		
h) Gelenkschmerzen	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
			Wo?	_____
	☐	Nein		
i) Bauchschmerzen	☐	Ja	Wie häufig ?	☐ täglich ☐ mehrfach pro Woche ☐ einmal pro Woche ☐ weniger als einmal pro Woche
	☐	Nein		

9. Lebenslauf

Name:	Steffen Thau
Geburtsort:	Stuttgart
Geburtsdatum:	8.8.1975
Eltern:	Wolfram und Sieglinde Thau

Schulbildung

1982	Grundschule Budel, Niederlande
1985	Grund- und Hauptschule Aichwald
1986-1995	Georgii-Gymnasium Esslingen am Neckar
1995	Allgemeine Hochschulreife

Ersatzdienst

1995-1996	Zivildienst bei der Johanniter-Unfall-Hilfe Esslingen

Hochschulbildung

10 / 1996	Beginn des Zahnmedizinstudiums, Eberhard-Karls-Universität Tübingen
1997	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
1999	Zahnärztliche Vorprüfung
18.11.2002	Zahnärztliche Prüfung

Berufliche Tätigkeit

Seit 5 / 2003	Assistenzzahnarzt bei Dres. Allgöwer, Kornwestheim