

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

**Therapeutische Effekte von
Ibandronsäure, Kalzium und Vitamin D
bei Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose
nach Magenresektion oder Gastrektomie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Andreas Dominik Schwitalla**

**aus
Tübingen**

2006

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

**Therapeutische Effekte von
Ibandronsäure, Kalzium und Vitamin D
bei Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose
nach Magenresektion oder Gastrektomie**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

**vorgelegt von
Andreas Dominik Schwitalla**

**aus
Tübingen**

2006

Dekan: Professor Dr. C. D. Claussen

1. Berichterstatter: Privatdozent Dr. T. Zittel

2. Berichterstatter: Professor Dr. P. L. Pereira

Für meine Familie

1. Einleitung	1
1.1 Entwicklung der Magen Chirurgie	1
1.2 Magen Chirurgie heute	2
1.3 Postgastrektomiesyndrom	3
1.4 Kalzium- und Knochenstoffwechseleränderungen nach Magenresektion oder Gastrektomie	7
1.5 Wirkmechanismen der Bisphosphonate	9
1.6 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit	12
2. Material und Methoden	14
2.1 Patienten	14
2.2 Studienprotokoll	16
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	24
2.5 Datenauswertung und Statistik	27
3. Ergebnisse	28
3.1 Fragebogen	28
3.2 Klinische Untersuchung	29
3.3 Serumparameter	29
3.4 Auswertung konventionelle Röntgenaufnahmen und DEXA	36
3.5 Behandlungsergebnisse	43
3.5.1 Compliance	43
3.5.2 Verträglichkeit	44
3.5.3 Klinische Untersuchung	44
3.5.4 Serumparameter	44
3.5.5 Auswertung der Röntgenaufnahmen	63
3.5.6 Auswertung DEXA	63
3.6 Beantwortung der Fragen	78

4.	Diskussion	81
5.	Zusammenfassung	104
6.	Literaturverzeichnis	107
7.	Danksagung	118
8.	Tabellarischer Anhang	119
9.	Lebenslauf	141

1. Einleitung

1.1 Die Entwicklung der Magen Chirurgie

Erstmals wurde eine Magenresektion 1881 erfolgreich durchgeführt. Dieser Eingriff wurde von Billroth bei einem stenosierenden Antrumkarzinom vorgenommen, wobei die Kontinuität der Magendarmpassage durch Gastroduodenostomie rekonstruiert wurde. Dieses Operationsverfahren wird bis heute als Billroth-I-Magenresektion bezeichnet.

Billroths Assistent Wölfler entwickelte die Magenresektion mit Gastrojejunostomie (Billroth-II-Magenresektion), um die Zahl der Anastomoseninsuffizienzen nach Magenresektion zu reduzieren [Becker HD (1980), Welch JP (1994)].

1897 wurde erstmals die Gastrektomie mit Ösophagojejunostomie von Schlatter zur Therapie eines ausgedehnten Magenkarzinoms angewandt [Barr H (1994)].

Nachdem die ersten erfolgreichen Magenresektionen durchgeführt worden waren, wurde die Indikation für dieses Operationsverfahren erweitert. Als 1882 Rydiger ein benignes stenosierendes Ulcus ventriculi mit einer Billroth-I-Magenresektion und 1893 Codivilla ein Ulcus duodeni mittels einer Gastrojejunostomie behandelte, kam die Magenresektion zunehmend als Therapie der peptischen Ulzera zum Einsatz [Becker HD (1980), Welch JP (1994)].

Zur Behandlung der duodenalen Ulzera wurde neben der Magenresektion ab 1943 die Vagotomie durchgeführt, die von Dragstedt und Owens entwickelt worden war. Um die nach Vagotomie auftretende Magenatonie und Pylorusstenose zu verhindern, wurde die trunkuläre Vagotomie zunächst von der selektiven gastralen und später von der selektiven proximalen Vagotomie abgelöst, welche dann als Mittel der Wahl zur Therapie des duodenalen Ulcus herangezogen wurde [Becker HD (1980), Welch JP (1994)].

1.2 Magen Chirurgie heute

Die Erkrankung des Magens, bei der ein operativer Eingriff indiziert ist, ist in der Regel das Magenkarzinom und nur noch selten das peptische Ulkus. Im Folgenden werden diese Erkrankungen und ihre Therapiemöglichkeiten kurz dargestellt.

Magenkarzinom. Nach der histologischen Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) von 1977 dominiert unter den Magenkarzinomen das Adenokarzinom mit einer Häufigkeit von über 90%. Zusätzlich wird die Klassifikation nach Laurén hinzugezogen. Danach wird das Adenokarzinom nach seinem Wachstumsmuster in einen intestinalen und einen diffusen Typ unterteilt. Beim intestinalen Typ handelt es sich um besser differenzierte Tumoren mit einer etwas besseren Prognose. Im Gegensatz dazu handelt es sich beim diffusen Typ um entdifferenzierte Karzinome mit infiltrativer Wachstumstendenz, die schlecht abgegrenzt sind und somit eine deutlich ungünstigere Prognose aufweisen [Riede UN (1995)]. Um eine R0-Resektion des Karzinoms mit kurativer Intention zu gewährleisten, ist beim intestinalen Adenokarzinom ein Sicherheitsabstand von 5 cm und beim diffusen Adenokarzinom ein Sicherheitsabstand von 8 bis 10 cm zum Gesunden einzuhalten. Daher ist eine Gastrektomie meist unumgänglich.

Ulkus. In 80 - 90% der Fälle wird die Entstehung eines Ulkus pepticum einer Infektion der Magenschleimhaut mit *Helicobacter pylori* zugeschrieben. Bei positivem Nachweis des Erregers (Urease-Schnelltest, histologisch, mikrobiologisch oder mittels ¹³C-Harnstoff-Atemtest) wird neben der Vermeidung von ulküs-fördernden Noxen, wie z.B. nicht-steroidale Antirheumatika, Alkohol und Nikotin, eine Eradikationstherapie durchgeführt. Diese besteht in der kombinierten Gabe von Antibiotika, z.B. Metronidazol und Clarithromycin, und einem Protonenpumpenhemmer, wie z.B. Omeprazol, zur Hemmung der Magensäureproduktion. Ein operatives Eingreifen ist heute nur noch beim Auftreten von Ulküs-komplikationen, wie eine endoskopisch nicht

stillbare Blutung, eine Perforation, eine Penetration oder eine Magenausgangsstenose, erforderlich [Zittel TT (2000)].

Bis Ende der 70er Jahre wurden zahlreiche Patienten aufgrund von Duodenal- oder Magenulzera vagotomiert und/oder magenteilreseziert, in Ausnahmefällen auch gastrektomiert. Damals war der Zusammenhang der Erkrankung mit der *Helicobacter pylori*-Infektion noch unbekannt und es gab noch keine Medikamente zur Säuresektionshemmung. Patienten, die zu dieser Zeit operiert wurden, weisen heute teilweise Langzeitfolgen nach Magenresektion auf.

1.3 Das Postgastrektomie-Syndrom

Das Postgastrektomie-Syndrom stellt einen Komplex von Folgeerscheinungen nach Magenteilresektion oder Gastrektomie dar, hervorgerufen durch die erheblich veränderte Physiologie des oberen Gastrointestinaltraktes. Im Einzelnen handelt es sich dabei um folgende Krankheitsbilder:

- Früh- und Spät-Dumping-Syndrom
- Diarrhöen
- Refluxgastritis, Refluxösophagitis, Anastomosenulzera
- Magenstumpfkarcinom
- Syndrom der zu- bzw. abführenden Schlinge (afferent bzw. efferent loop syndrome)
- Syndrom des kleinen Restmagens
- Maldigestion und Malabsorption
- mikrozytäre Eisenmangelanämie und megaloblastische Anämie
- Rezidivulzera
- Knochenstoffwechselveränderungen

Das Früh-Dumping tritt 10 bis 30 Minuten postprandial auf, gekennzeichnet durch die Kombination von abdominalen Symptomen wie Völlegefühl, Übelkeit und Krämpfen, sowie Kreislaufsymptomen wie Tachykardie, Schwitzen, Schwäche, Schwindel und Blutdruckabfall. Da nach Magenresektion oder

Gastrektomie die feinregulierte Abgabe des Chymus über den Pylorus in den oberen Dünndarm entfällt und somit ein beschleunigter Übertritt hyperosmolarer Nahrung lediglich nach hydrostatischen Gesetzen erfolgt, kommt es zum Einstrom von Wasser in den Dünndarm mit nachfolgender Hypovolämie, die für die vasomotorischen Symptome mitverantwortlich ist [Neumayr (1979), Becker HD (1980), Tacke W (1990)].

Das Spät-Dumping-Syndrom ist seltener verbreitet. Es tritt 1-2 Stunden nach Nahrungsaufnahme auf, verursacht durch die schnelle Passage und rasche Resorption der Kohlenhydrate im oberen Dünndarm, was zu einem plötzlich einsetzenden Glukoseanstieg im Blut führt. Dadurch kommt es zu einer überschüssigen Insulinausschüttung, was in einer reaktiven Hypoglykämie resultiert. Symptome dabei sind Schwindel, Schwäche, Kaltschweißigkeit, Herzklopfen und Übelkeit.

Aufgrund einer Laktoseintoleranz oder stark osmotisch wirksamen Nahrungsmitteln können Diarrhöen auftreten. Andere mögliche Ursachen für das Auftreten von Diarrhöen sind sowohl die bakterielle Fehlbesiedelung oder Überwucherung des Darmtraktes, als auch die Irritation der Kolonschleimhaut durch den Übertritt von Gallensäuren in den Dickdarm. Auch kann eine Malabsorption zu Fettstühlen mit Diarrhöen führen.

Durch den Reflux von Pankreas- und Gallensekret kann eine Ösophagitis oder Gastritis verursacht werden, was aber durch die Anlage einer mindestens 40 cm langen Schlinge zwischen Ösophagus und Fußpunktanastomose in der Regel zu vermeiden ist.

Rezidivierende peptische Ulzera oder Anastomosenulzera stellen ein weiteres Problem nach Magenresektion dar. Sie entstehen z.B. aufgrund unvollständiger Vagotomie oder einer unzureichenden Magenresektion. Des Weiteren kommen endokrinologische Störungen, eine vermehrte Säuresekretion, sowie ulzerogene Medikamente als Ursache in Betracht.

Mit einer Latenz von in der Regel über 10 Jahren nach Magenresektion kann es zur Ausbildung eines Magenstumpfkarcinoms kommen. Es wird angenommen, dass der duodeno-gastrale Reflux der pathogenetische Faktor ist, der zu einer chronischen Stumpfgastritis führen kann. Daraus kann sich eine chronisch

atrophische Gastritis entwickeln, die als prädisponierender Faktor für das gehäufte Auftreten von Adenokarzinomen identifiziert wurde [Becker HD (1980)]. Eine *Helicobacter pylori*-Infektion kann ebenfalls das Auftreten eines Adenokarzinoms begünstigen.

Das Syndrom der zuführenden oder der abführenden Schlinge ist eine seltene Folgeerscheinungen nach Gastrektomie oder Magenteilresektion. Das Syndrom der zuführenden Schlinge (afferent loop syndrome) tritt vor allem nach Billroth II-Operationen, bevorzugt bei Verzicht auf eine Braun'sche Fußpunktanastomose, auf. Diesem Syndrom liegt eine pathologische Füllung der zuführenden Schlinge zugrunde, verbunden mit einem sich postprandial steigerndem Völlegefühl und Übelkeit, welches durch schwallartiges Erbrechen gelindert wird. Auslösend kann zum einen eine Stenose an der Anastomose oder eine Kompression der zuführenden Schlinge von außen sein, wodurch die Entleerung der Schlinge behindert ist (Typ I), oder eine zu weit angelegte Anastomose, die zur überwiegenden Aufnahme der Nahrung in die zuführende Schlinge führt (Typ II).

Das Syndrom der abführenden Schlinge (efferent loop syndrome) zeichnet sich durch eine Magenentleerungsstörung aus, die durch Abknickung, Invagination, Anastomosenenge oder Kompression der abführenden Schlinge von außen verursacht wird. Es können dadurch Bauchkrämpfe, Völlegefühl und galliges Erbrechen auftreten [Becker HD (1980), Eagon JC (1992)].

Verantwortlich für das Syndrom des kleinen Restmagens sind die reduzierte Reservoirfunktion und die Überdehnung des Restmagens bei Nahrungszufuhr. Dies führt zu vorzeitigem Sättigungsgefühl, Druckgefühl und Schmerzen im Epigastrium sowie Appetitlosigkeit. Durch eine gestörte Magenentleerung nach Magenresektion kann sich eine chronische Magenatonie mit Dilatation des Restmagens einstellen. Mitverantwortlich ist die Vagotomie, die Symptome sind Erbrechen, Anorexie und Völlegefühl.

Unter dem Begriff „Malassimilation“ werden Maldigestion und Malabsorption zusammengefasst. Die Maldigestion beruht auf mehreren Ursachen. Zum einen entfällt die Einleitung der Proteinverdauung durch Salzsäure und Pepsin im Magen, zum anderen fehlt die Mahlfunktion des Antrums, wodurch unter

physiologischen Bedingungen eine ausreichende Zerkleinerung der Nahrung und deren Oberflächenvergrößerung zur besseren Anlagerung der Verdauungsenzyme erzielt wird. Bei einem magenoperierten Patienten gelangen somit größere Nahrungspartikel in den Dünndarm, die den Verdauungsenzymen insgesamt eine kleinere Angriffsfläche bieten.

Außerdem stellt die Pankreasinsuffizienz eine weitere Ursache der Maldigestion dar, hervorgerufen durch Vagotomie und Ausschaltung des Duodenums, wodurch die luminale Stimulation des Pankreas entfällt [Becker HD (1980)]. Auch trägt die sogenannte pancreatico-cibale Asynchronie zur Pankreasinsuffizienz bei, die eine zeitliche Inkongruenz der Ausschüttung der Pankreasenzyme und dem Eintreffen der Nahrung im Dünndarm beschreibt, wodurch keine optimale Durchmischung des Chymus mit Pankreasenzymen möglich ist.

Die Malabsorption ist zum Teil Folge der Maldigestion. So kann die Entstehung von Fettseifen aufgrund einer Fettmaldigestion zur Verschlechterung der Fett- und der Kalziumabsorption beitragen. Selten können Mangelernährungszustände von fettlöslichen Vitaminen A, D, E und K auftreten [Neumayr (1979), Wechsler JG (1992)]. Ein Mangel an Vitamin A kann zu Nachtblindheit, Xerophthalmie und Hyperkeratose führen. Aufgrund der verminderten Vitamin D-Absorption kann ein Vitamin-D-Mangel mit Osteomalazie und Osteoporose resultieren. Selten kommt es bei einem Vitamin-E-Mangel zu einer hämolytischen Anämie oder zu neurologischen Symptomen. Besteht ein Mangel an Vitamin K, so kann es aufgrund einer verminderten Bildung der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren des Prothrombinkomplexes II, VII, IX und X in der Leber zu einer Blutungsneigung kommen [Khursheed N (1993)].

Bei etwa 30% der Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie kommt es zur Anämie, wobei es sich dabei meist um eine mikrozytäre Eisenmangelanämie, seltener um eine megalozytäre Anämie aufgrund eines Vitamin-B₁₂- oder Folsäuremangels handelt. Infolge der fehlenden Säureeinwirkung liegt das in der Nahrung gebundene Eisen vorwiegend in Form des schlecht resorbierbaren Fe³⁺ vor. Die Eisenresorption kann zusätzlich

durch die Rekonstruktion aufgrund der Ausschaltung des Duodenumms beeinträchtigt sein. Abgesehen von einer unzureichenden Eisenzufuhr [Bradley EL (1975), Bradley EL (1978)] und einer verminderten Resorption kann auch ein Eisenverlust durch eine okkulte Blutung, beispielsweise im Anastomosenbereich, durch eine Ösophagitis oder Gastritis, zu einer Eisenmangelanämie beitragen [Becker HD (1980), Tacke W (1990), Huchzermeyer H (1992), Meyer (1994)].

Die megaloblastische Anämie entwickelt sich nach Gastrektomie durch den Verlust des Intrinsic-Faktors, der in den Parietalzellen im Fundus und Korpus gebildet wird und nur für wenige Monate in der Leber gespeichert werden kann, oder nach Teilresektion und atrophischer Gastritis des Restmagens. Durch den fehlenden Intrinsic-Faktor kommt es zum Ausfall der Vitamin B₁₂-Resorption. Außerdem kann eine bakterielle Überwucherung des Jejunums zu einem Vitamin-B₁₂-Mangel führen, da Bakterien Vitamin B₁₂ verstoffwechseln [Becker HD (1980), Huchzermeyer H (1992)]. Ein Vitamin-B₁₂-Mangel führt immer zur megalozytären Anämie, in seltenen Fällen auch zu einer Degeneration der Rückenmarkshinterstränge (funikuläre Myelose). Deshalb wird zeitlebens Vitamin B₁₂ gegeben (alle 3 Monate 1000 µg i.m.).

Eine megaloblastische Anämie kann selten auch auf einem Folsäuremangel, basierend auf einseitiger Ernährung, beruhen.

1.4 Kalzium- und Knochenstoffwechseleränderungen nach Magenresektion oder Gastrektomie

Osteopathien können als Folgekrankheit nach Magenteilresektion oder Gastrektomie auftreten, dies ist schon seit geraumer Zeit bekannt und bereits Inhalt verschiedener Veröffentlichungen [Sarasin VC (1941), Nilas L (1985), Klein KB (1987), Filliponi P (1990), Bisballe S (1991), Inoue K (1992)]. Diese führen zu einer erhöhten zentralen und peripheren Frakturinzidenz bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten [Mellström D (1993), Neumayr A (1979)]. Anhand einer experimentellen Studie an gastrektomierten

Schweinen wurde ein Jahr postoperativ eine Abnahme der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule um etwa 30% festgestellt [Maier GW et al. (1997)].

Der Pathomechanismus, auf welchem diese Störung des Knochenstoffwechsels basiert, ist allerdings bis heute nicht hinreichend ermittelt. Es wurden dabei mehrere beeinflussende Faktoren diskutiert, wie etwa eine reduzierte Kalzium- oder Vitamin-D-Absorption [Alhava EM (1975), Tovey FI (1992), Kobayashi S (1994)] oder eine unzureichende Einnahme von Vitamin D oder Kalzium [Tovey FI (1992), Kobayashi S (1994)]. Weiterhin kann es aufgrund einer Fettmalabsorption zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen kommen [Neumayr A (1979), Wechsler JG (1992)]. Ein darauf beruhender Vitamin D-Mangelzustand, der nach Magenresektion oder Gastrektomie häufig ist, führt zu einer reduzierten Kalziumabsorption. Diese verminderte Kalziumabsorption kann Osteopathien in Form von Osteomalazie und Osteoporose zur Folge haben [Khursheed NJ (1993)]. Zusätzlich kann die Kalziumabsorption nach Gastrektomie oder Magenresektion vermindert sein, da das Duodenum als Hauptresorptionsort für Kalzium von der Nahrungspassage ausgeschaltet wird. Auch kann die Resorption von Kalzium durch die Bildung von unlöslichen Kalkseifen infolge einer postoperativen Steatorrhoe behindert werden [Neumayr A (1979), Becker HD (1980), Huchzermeyer H (1992)].

Aufgrund klinischer Untersuchungen magenoperierter Patienten wurde die Vermutung aufgestellt, dass Veränderungen des Vitamin-D- und Kalziumhaushaltes in einem ursächlichen Zusammenhang mit den Knochenstoffwechselstörungen nach Gastrektomie oder Magenteilresektion stehen könnten [Zittel TT (1997)]. Anhand einer klinischen Studie an magenoperierten Patienten wurde gezeigt, dass sich mittels einer Vitamin-D- und Kalziumsubstitution der Kalziumstoffwechsel zwar normalisiert, die Knochendichte aber hierdurch nicht zunimmt [Glatzle J (2005)].

1.5 Wirkmechanismen der Bisphosphonate

Bisphosphonate besitzen eine hohe osteotrope Potenz und inhibieren einen lokalen oder generalisierten gesteigerten Knochenumbau, indem sie die Knochenresorption beeinflussen [Kann PH (2001)].

Schon vor über 30 Jahren führten Fleisch et al. die ersten Experimente mit Etidronat zur Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch [Fleisch H (1969)]. Bisphosphonate wurden ursprünglich aufgrund ihrer hemmenden Wirkung auf die Knochenresorption bei Tumorhyperkalzämie und M. Paget angewandt, inzwischen liegen zahlreiche gut kontrollierte Studien zur Anwendung bei Osteoporose vor [Kann PH (2001)].

Pharmakologie

Bisphosphonate sind Analoga der leicht spaltbaren Pyrophosphate, die im menschlichen Organismus vorkommen. Pyrophosphate hemmen die Kalziumphosphat-Präzipitation und kommen daher auch in der Industrie, z.B. als Waschmittelzusatz zur Vermeidung von Kesselsteinbildung, zum Einsatz. Es erfolgt eine rasche Hydrolyse der Pyrophosphate nach oraler Gabe. 1968 berichteten Fleisch et al. über die Beeinflussung der Präzipitation und Lösung von Kalziumphosphat durch das Pyrophosphat-Analogon "Diphosphonat" in vitro und in vivo, welches keiner Hydrolyse unterliegt [Fleisch H (1968)].

Chemie

Bisphosphonate sind synthetische Substanzen und kommen in der Natur nicht vor. Ihre gemeinsame molekulare Grundstruktur ist die enzymatisch nicht spaltbare Bindung P-C-P. Sie unterscheiden sich von den natürlich vorkommenden Pyrophosphaten aus der Gruppe der Polyphosphate mit der Bindung P-O-P durch den Austausch des O-Atoms durch ein Kohlenstoffatom (siehe Abb. 1).

Die Bisphosphonate variieren untereinander durch verschiedene Seitenketten (R-Gruppen). Es ergeben sich dadurch Unterschiede in biologischen Eigenschaften, Aktivität, Pharmakokinetik und Toxizität [Kann PH (2001)].



Wirkmechanismus

Grundsätzlich unterscheidet sich der physiko-chemische Effekt der Bisphosphonate nicht von dem der Pyrophosphate. Anstelle der Pyrophosphate lagern sich die Bisphosphonate mit hoher Affinität an die Kalziumphosphat-Kristalle des Knochens an und sind dort durch Pyrophosphatasen nicht spaltbar. Bisphosphonate hemmen unterschiedlich stark Wachstum, Aggregation und Auflösung der Kalziumphosphat-Kristalle [Kann PH (2001)].

Hemmung der Knochenresorption

Die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate ist nur teilweise auf die physiko-chemischen Eigenschaft der Hemmung der Auflösung der Kalziumphosphat-Kristalle zurückzuführen. Hinzu kommt eine direkte Beeinflussung der Knochenzellen [Kann PH (2001)]. Diese zellulären Mechanismen konnten noch nicht vollständig geklärt werden. Bisphosphonate, die sich im Kontaktbereich zwischen Osteoklasten und mineralisiertem Knochen befinden, hemmen die für die Knochenresorption notwendigen Funktionen der Osteoklasten, wie z.B. die Proteinsynthese, die Protonen-Produktion u.a. [Rodan GA (1996)]. Bei einigen Bisphosphonaten, wie z.B. dem stickstoffhaltigen Ibandronat, kommt es über die Hemmung des Mevalonat-Stoffwechsels durch Inhibition des Enzyms

Farnesyl-Diphosphat-Synthase zur Schädigung der Osteoklasten, die zur Apoptose der Osteoklasten führen kann [Rezka AA (1999), Fisher JE (2000)]. Weiterhin besteht eine indirekte Wirkung der Bisphosphonate auf Osteoklasten, da es zur Freisetzung von Inhibitoren aus Osteoblasten kommt, die hemmend auf die Osteoklastenrekrutierung wirken; diese Inhibitoren konnten jedoch noch nicht identifiziert werden [Vittè C (1996), Yu (1996)]. Außerdem können Bisphosphonate bewirken, dass aus Makrophagen Zytokine freigesetzt werden, die die Osteoklasten modulieren [Adami S (1987)]. Dadurch erklärt sich auch ein leichter Temperaturanstieg, der bei einem kleinen Teil der Patienten nach intravenöser Pamidronat-Therapie beobachtet wurde.

Ibandronat (Bondronat®)

Das für die vorliegende Studie verwendete Bisphosphonat Ibandronat ((1-Hydroxy-3-[methylpentylamino]prophyliden)-bisphosphonat) hat die chemische Formel $C_9H_{22}NO_7P_2NaH_2O$ [Kann PH (2001)]. Zur Anwendung von Ibandronat bei postmenopausaler Osteoporose wurde von Thiébaud et al. eine randomisierte, doppel-blinde, Placebo-kontrollierte Studie mit 125 postmenopausalen Frauen mit Osteoporose durchgeführt. Dabei war die größte Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule (L2-L4) zu verzeichnen, der in diesem Messbereich signifikant unterschiedlich zur Placebo-Gruppe war. Die Patientengruppe mit dem größten Effekt erhielt alle 3 Monate eine intravenöse Bolusinjektion von 2 mg Ibandronat, alle 125 Patientinnen erhielten außerdem 1 g Kalzium pro Tag [Thiébaud D (1997)]. Auch Adami beschrieb eine signifikante Zunahme der Knochendichte bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen im Alter zwischen 55 und 75 Jahren unter Ibandronattherapie im Bereich der Lendenwirbelsäule um 5% nach 12 Monaten [Adami S (2004)].

1.6 Zielsetzung und Fragestellungen der vorliegenden Arbeit

Durch Magenoperationen werden gravierende Veränderungen der Anatomie und Physiologie des oberen Gastrointestinaltraktes hervorgerufen. Die daraus resultierenden Symptome und Folgen werden in ihrer Gesamtheit als Postgastrektomiesyndrom bezeichnet. Unter diesen Langzeitfolgen verdient die Alteration im Kalzium- und Knochenstoffwechsel, die in einer Osteomalazie, einer Osteoporose oder einer Kombination aus beiden mit erhöhtem Frakturrisiko kulminieren kann, besondere Beachtung.

Um neue Therapieoptionen für Patienten mit Knochenstoffwechselstörungen nach Magenresektion oder Gastrektomie zu eröffnen, wurde bei 38 Patienten der Kalzium- und Knochenstoffwechsel nach Magenresektion oder Gastrektomie untersucht. Patienten mit pathologischen Veränderungen der Wirbelsäule oder am proximalen Femur wurde eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium vorgeschlagen. Primärer Zielparameter der Therapie war eine Zunahme der Knochendichte im Verlauf von 15 Monaten. Als sekundäre Zielparameter wurden die Serumparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels definiert. Daraus ergaben sich im Einzelnen folgende Fragestellungen:

- 1) Welche Veränderungen sind im Kalzium- und Knochenstoffwechsel bei den Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie festzustellen?
- 2) Wie wirkt sich eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium auf die Serumparameter der Kalziumregulation aus?
- 3) Wie wirkt sich eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium auf die Serumparameter des Knochenstoffwechsels aus?
- 4) Wie verändert sich durch eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs?
- 5) Wie wird eine derartige Behandlung vertragen, und wie ist die Compliance der Patienten?

- 6) Ist es möglich, eine generelle Empfehlung bezüglich einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium nach Magenresektion oder Gastrektomie auszusprechen?

2. Material und Methoden

2.1 Patienten

Es wurden 85 Patienten, die in der Vergangenheit im Klinikum der Universität Tübingen magenreseziert oder gastrektomiert wurden, telefonisch kontaktiert. Ihnen wurde dabei angeboten, sich zu einer Nachuntersuchung vorzustellen. Sollte diese Nachuntersuchung eine Osteopenie oder Osteoporose der Wirbelsäule ergeben, so würde die Möglichkeit bestehen, an einer Therapiestudie teilzunehmen.

Anhand des Telefongesprächs stellte sich bei 7 Patienten bereits ein Ausschlusskriterium bezüglich der Therapiestudie heraus, die im Anhang auf den Seiten 137 und 138 aufgelistet sind. Weitere 21 Patienten hatten kein Interesse an einer Nachuntersuchung. Den verbliebenen 57 Patienten wurden Einladungen zugesandt, von denen wiederum 19 dann nicht zur Nachuntersuchung erschienen.

Letztendlich stellten sich 38 Patienten im Zeitraum von November 2000 bis August 2001 vor. Bei einem Patienten konnte keine pathologische Veränderung der Knochendichte der Wirbelsäule oder Wirbelkörperfrakturen festgestellt werden. 12 Patienten mit nachgewiesenen pathologischen Knochenveränderungen, wie Osteopenie oder Osteoporose, nahmen nicht an der Studie teil (kein Interesse (n = 11), hohes Alter [79 Jahre] (n = 1)). Es wurde durch Befragung ausgeschlossen, dass die Patienten Medikamente mit Wirkungen auf den Vitamin-D-, Kalzium- oder Knochenstoffwechsel einnahmen [Genth E (1984); Kuhlencordt F (1992); Melton LJ (1993)].

Tabelle 1: Mit gesteigertem Osteoporoserisiko assoziierte Substanzen
[Fitzpatrick LA (2002)]

- Alkoholabusus
- Nikotinabusus
- Aluminium

- Antikoagulanzen
- Antikonvulsiva
- Betacaroten
- Vitamin A in hohen Dosen
- Glukokortikoide und adrenokortikotropes Hormon
- Gonadotropin-Releasing-Hormon-Agonisten
- Heparin
- Lithium
- Tamoxifen
- Thyroxin
- Zytostatika

Tabelle 2: Gesamtheit des untersuchten Patientenkollektives, Angaben als MW (Mittelwert) \pm SEM (standard error of the mean, Standardabweichung des Mittelwertes)

	n	Alter (Jahre)	Zeit nach OP (Jahre)	Verhältnis Männer:Frauen	OP-Indikation			
					U.duodeni	U.Ventriculi	Adeno-Ca. d. Magens	Lymphom
Patienten (gesamt)	38	61 \pm 2	12 \pm 1	3,8 : 1	4	9	24	1
BI-Resektion	7	63 \pm 2	18 \pm 2	6 : 1	2	5	-	-
BII-Resektion	6	61 \pm 4	14 \pm 3	5 : 1	2	3	1	-
Gastrektomie	25	61 \pm 3	9 \pm 1	2,8 : 1		1	23	1

Tabelle 3: Übersicht über Patientenkollektiv, das nach Feststellung einer Behandlungsindikation randomisiert in 2 Behandlungsgruppen (Natriumfluorid oder Ibandronat) aufgeteilt wurde (Angaben als MW \pm SEM)

	n	Alter (Jahre)	Zeit nach OP (Jahre)	Verhältnis Männer:Frauen	OP-Indikation		
					U.duodeni	U.Ventriculi	Adeno-Ca. d. Magens
Patienten (gesamt)	25	59 \pm 2	15 \pm 2	4,2 : 1	3	5	17
BI-Resektion	4	65 \pm 2	21 \pm 0	3 : 1	1	3	
BII-Resektion	5	60 \pm 4	15 \pm 4	5 : 0	2	1	2
Gastrektomie	16	58 \pm 3	13 \pm 2	3,2 : 1		1	15

Von den 12 radiologisch untersuchten Patienten der Ibandronat-Behandlungsgruppe waren 3 Patienten magenteilreseziert worden (Billroth II, n = 3), wobei unterschiedliche Operationsindikationen vorlagen (Ulcus duodeni, n = 1; Ulcus ventriculi, n = 1; Adenokarzinom, n = 1). Die anderen 9 Patienten waren entweder aufgrund eines Ulcus ventriculi (n = 1) oder eines Adenokarzinoms des Magens (n = 8) gastrektomiert worden. Es bestand kein Unterschied in Bezug auf das Alter zum Zeitpunkt der Operation (Billroth II-Patienten 59 ± 4 Jahre, Gastrektomie-Patienten 54 ± 4 Jahre; $p = 0,59$), wohl aber in Bezug auf den postoperativen Zeitraum (14 ± 2 postoperative Jahre bei Billroth II-Patienten vs. 5 ± 1 postoperative Jahre bei Gastrektomie-Patienten; $p = 0,001$). Ferner betrug das Verhältnis Männer : Frauen bei Billroth II-Patienten 3 : 0, bei den gastrektomierten Patienten 6 : 3 (siehe Tabelle 4).

Tabelle 4: Übersicht über 12 Patienten, die randomisiert der Behandlung mit Ibandronat, Kalzium und Vitamin D zugeteilt wurden (Angaben als MW \pm SEM)

	n	Alter (Jahre)	Zeit nach OP (Jahre)	Verhältnis Männer:Frauen	OP-Indikation		
					U.duodeni	U.Ventriculi	Adeno-Ca. d. Magens
Patienten (gesamt)	12	55 \pm 3	8 \pm 1	3 : 1	1	2	9
BI-Resektion	0	-	-	-	-	-	-
BII-Resektion	3	59 \pm 4	14 \pm 2	3 : 0	1	1	1
Gastrektomie	9	54 \pm 4	5 \pm 1	2 : 1	0	1	8

2.2 Studienprotokoll

Es wurde allen Patienten mit densitometrisch nachgewiesener Osteopenie (T-Score ≤ -1), Osteoporose (T-Score $\leq -2,5$) und/oder Wirbelkörperfrakturen (= Osteoporose) die Teilnahme an einer Therapiestudie mit Ibandronat oder Natriumfluorid in randomisierter Zuteilung angeboten. Die tägliche Einnahme von Natriumfluorid sollte in einer Dosierung von 50 mg (2 x 25 mg / die p.o.) (Nafрил® Retardtabletten, Merckle GmbH, Blaubeuren), entsprechend 22,6 mg Fluorid / Tag, über einen Zeitraum von 12 Monaten, an den sich eine Pause von 3 Monaten anschloss, erfolgen. Ibandronat wurde den Patienten als intravenöse

Kurzinfusion, bei der 2 mg Ibandronat (Bondronat® Ampullen, Hoffmann-La Roche AG, CH-Basel) in 250 ml 0,9%iger Kochsalzlösung gelöst wurden, in dreimonatigem Abstand in der chirurgischen Poliklinik verabreicht. Zu Beginn der Behandlung erfolgte die erste von insgesamt fünf intravenösen Gaben.

Alle Patienten erhielten zusätzlich Vitamin D und Kalzium für 15 Monate. Laut Studienprotokoll sollte jeder Patient freies Kalzium in einer Dosierung von 800 mg / Tag (2 x 2 Tabletten à 200 mg Kalzium / die p.o.; Calcitrat® Filmtabletten, Merckle GmbH, Blaubeuren), entsprechend 3,8 g Calciumcitrat-Tetrahydrat, und 1000 I.E. Vitamin D₃ / Tag (1 x 1 Tablette / die p.o.; Vigantolekten® 1000, Merck KgaA, Darmstadt) einnehmen.

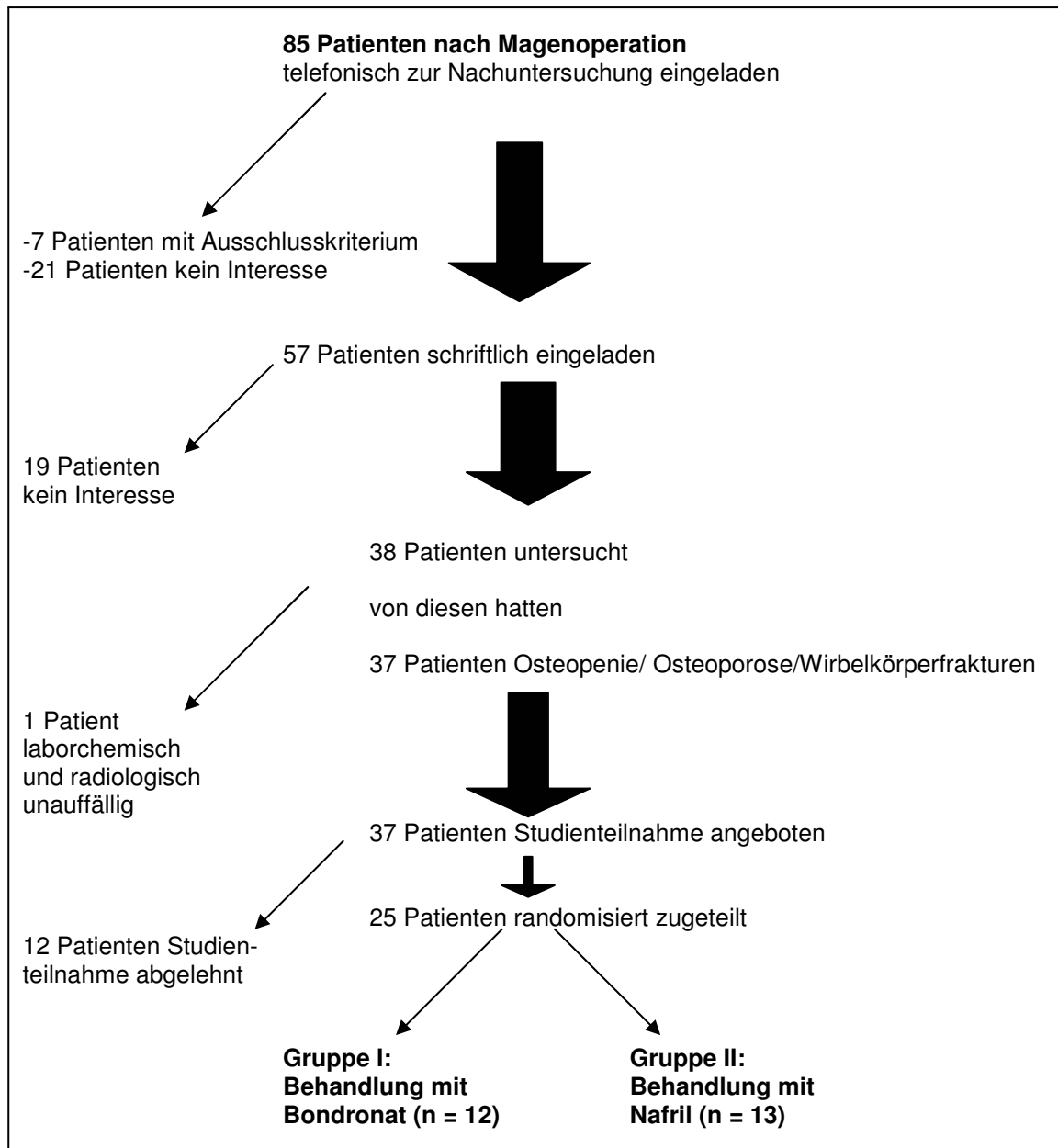
Zusätzlich wurden Empfehlungen hinsichtlich der Ernährung ausgesprochen, wobei vor allem Nahrungsmittel mit hohem Kalziumgehalt, wie z.B. Milch und Milchprodukte (Hartkäse, Joghurt und Quark), sowie Fisch aufgrund des Vitamin D-Gehaltes einmal pro Woche empfohlen wurden.

Per Randomliste wurden 25 Studienteilnehmer den beiden Behandlungsgruppen zugeteilt, wobei 13 Patienten Nafril® und 12 Patienten Bondronat® erhielten.

Nach 6 und 15 Monaten wurden den Patienten Serumproben entnommen, so dass die Einflüsse der Medikamenteneinnahme auf die Serumparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels kontrolliert werden konnten.

Nach 15 Monaten wurde erneut die Knochendichte an Lendenwirbelsäule und proximalem Femur gemessen und es wurden Röntgenbilder der Brust- und Lendenwirbelsäule in zwei Ebenen angefertigt.

Tabelle 5: Übersicht über das Patientenkollektiv



2.3 Klinische Untersuchung und Laborparameter

Fragebogen

Im Anhang ab Seite 129 findet sich der Eingangsfragebogen. Dieser wurde von allen 38 Patienten ausgefüllt, die sich zu einer Untersuchung vorstellten. Der Fragebogen enthält Fragen zum allgemeinen und zum körperlichen Befinden, zu den Stuhlgewohnheiten und zur gastrointestinalen und ossären Beschwerdesymptomatik. Des Weiteren sind Fragen zu den Ess- und Ernährungsgewohnheiten, zu Alkohol- und Nikotinkonsum, zur aktuellen Medikation und bezüglich der Ausschlusskriterien der Therapiestudie enthalten. Um das Allgemeinbefinden einzuordnen, wurde der Formulierung der Fragen der Lebensqualitätsindex nach Spitzer [Spitzer WO (1980)] und der Lebensqualitätsindex der WHO zu Grunde gelegt. Zur Erfassung der Beschwerdesymptomatik zielten die Fragen direkt auf typische Beschwerden des Postgastrektomiesyndroms ab [Sigstad H (1970), Becker HD (1980), Delbrück H (1991)]. Um eine mögliche Dumping-Symptomatik besser zu erfassen, wurden die Fragen des Sigstad-Dumping-Scores herangezogen [Sigstad H (1970)].

Außerdem wurde ein Fragebogen für den Behandlungsverlauf entworfen, um die Menge der eingenommenen Medikamente und durch diese eventuell hervorgerufene Nebenwirkungen systematisch zu erfassen. Ein derartiger Fragebogen wurde vierteljährlich zu jedem Wiedervorstellungstermin, an welchem die Ibandronat-Gabe mittels Kurzinfusion erfolgte, ausgefüllt.

Klinische Untersuchung

Vorrangig war bei der klinischen Untersuchung die Beurteilung des Ernährungszustandes. Dabei wurde das Körpergewicht im Verhältnis zur Körpergröße betrachtet und als Body Mass Index (BMI) angegeben, der sich aus folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht (kg)} / (\text{Körpergröße (m)})^2$$

Zur Beurteilung des Ernährungszustandes der untersuchten magenoperierten Patienten wurden die auf diese Weise errechneten Ergebnisse mit den Perzentilkurven des BMI einer nordamerikanischen gesunden Referenzbevölkerung verglichen [Cronk CE (1982)].

Laboruntersuchungen

Die beiden folgenden Abschnitte beinhalten eine kurze Ausführung über die Methoden zur Bestimmung der Laborparameter:

Routinelabor

Das Blutbild wurde mit dem kommerziellen Laborautomaten Advia 120 (Bayer Diagnostik GmbH, München) bestimmt, wobei die zur Bestimmung notwendigen Reagenzien von demselben Hersteller verwendet wurden. Die dabei erhobenen Serumparameter waren: Leukozyten [$1/\mu\text{l}$], Erythrozyten [$\text{Mio}/\mu\text{l}$], Hämoglobin [g/dl], Hämatokrit [%], MCV (mean corpuscular volume) [fl], MCH (mean corpuscular hemoglobin) [pg], MCHC (mean corpuscular hemoglobin concentration) [g/dl] und Thrombozyten [$\text{Tausend}/\mu\text{l}$].

Des Weiteren wurden die Parameter Natrium [mmol/l], Kalium [mmol/l], Kreatinin [mg/dl], Harnstoff [mg/dl], GPT (Glutamat-Pyruvat-Transaminase) [U/l], GOT (Glutamat-Oxalacetat-Transaminase) [U/l], LDH (Lactatdehydrogenase) [U/l], Gammaglutamyltransferase [U/l] und Bilirubin gesamt [mg/dl] mit dem kommerziellen Laborautomat Hitachi 747 Automatic Analyser (Boehringer, Mannheim) bestimmt. Dabei wurden die zur Bestimmung notwendigen Reagenzien derselben Firma herangezogen.

Knochenstoffwechselfparameter

Zur Beurteilung des Knochenmetabolismus wurden die Serumparameter Kalzium [mmol/l], Phosphat [mg/dl], Gesamtprotein [g/dl], Albumin [g/dl], alkalische Phosphatase [U/l], Osteocalcin [nmol/l], knochenspezifische alkalische Phosphatase [U/l], Prokollagen I [ng/ml], Telozeptid I [ng/ml], 25-(OH)-Vitamin D [nmol/l], 1,25-(OH)₂-Vitamin D [pmol/l], PTH (Parathormon) [pmol/l] und Osteoprotegerin [pmol/l] gemessen. Für die Bestimmung von Kalzium, Phosphat, Gesamtprotein, Albumin und alkalische Phosphatase wurde der kommerzielle Laborautomat Hitachi 747 Automatic Analyser (Boehringer, Mannheim) mit den entsprechenden Reagenzien herangezogen.

Da etwa 40% des Gesamtkalziums im Plasma an Proteine - davon 29% an Albumin - gebunden ist, war eine Berechnung des in ionisierter Form vorliegenden Kalziums erforderlich. Die Berechnung des ionisierten Kalziums im Serum in Abhängigkeit vom Gesamtprotein erfolgte nach folgender Formel [Siggaard-Andersen O, Thode J, Fogh-Andersen N (1983)]:

$$\text{Kalzium}_{\text{Gesamtprotein}} \text{ [mmol/l]} = 97,2 \times \text{Serumkalzium}_{\text{gesamt}} \text{ [mmol/l]} / (\text{Gesamtprotein [g/l]} + 116,7).$$

Zur Berechnung des im Serum in ionisierter Form vorliegenden Kalziums in Abhängigkeit von der Albuminkonzentration wurde folgende Formel angewandt [Siggaard-Andersen O, Thode J, Fogh-Andersen N (1983)]:

$$\text{Kalzium}_{\text{Albumin}} \text{ [mmol/l]} = 878 \times \text{Serumkalzium}_{\text{gesamt}} \text{ [mmol/l]} / (\text{Albumin } [\mu\text{mol/l}] + 1053), \text{ wobei man Albumin } [\mu\text{mol/l}] \text{ durch die Multiplikation von Albumin [g/l] mit dem Faktor 15,04 erhält.}$$

Die Bestimmung von Osteocalcin wurde mittels eines Radioimmunoassays (IRMA, Cat.-No.40-2248, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA) durchgeführt. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase wurde ebenfalls mittels eines Radioimmunoassays (Biermann GmbH, Bad Nauheim) gemessen. Bei der Messung von Prokollagen I diente ein kommerzieller Radioimmunoassay Type I Procollagen PICP 125 (Cat.-No.06097, Orion Diagnostica, Espoo, Finnland). Telozeptid I wurde ebenfalls mittels eines kommerziellen Radioimmunoassays, hier Telozeptide ICTP 125 (Cat.-

No.06099, Orion Diagnostica, Espoo, Finnland), bestimmt. Bei der Erhebung des Parameters 25-(OH)-Vitamin D wurde ein Radioimmunoassay (Code AA-35 F1, Immunodiagnostic Systems, Bolton, GB) angewendet. Ein Radioimmunoassay wurde auch bei der Bestimmung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D verwendet (Cat.-No.40-6090, Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA). Bei der Erhebung des Parathormon-Wertes kam ein automatischer immunochemilumetrischer Assay zur Anwendung (Cat.-No.62-7040, Nichols AdvantageBio-Intact PTH (1-84), Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, CA, USA).

Die Osteoprotegerinbestimmung erfolgte in der Abteilung für Gastroenterologie und Endokrinologie (Leiter: Prof. Dr. med. R. Arnold), Zentrum für Innere Medizin, Philipps-Universität, Marburg durch PD Dr. Lorenz Hofbauer. Es wurde dafür unverdünntes Serum, das bis zur Analyse bei -80°C gelagert wurde, verwendet. Die Bestimmung erfolgte durch den Laborautomaten MRX Revelation (Dynex Technologies, Denkendorf, Deutschland).

2.4 Beurteilung des Achsenskeletts

2.4.1 Konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule

Bei den 38 untersuchten Patienten wurde sowohl die Brustwirbelsäule (BWS), als auch die Lendenwirbelsäule (LWS) in zwei Ebenen geröntgt. Dabei wurden von der BWS zum einen ein Röntgenbild mit lateraler Ausrichtung des Zentralstrahls auf die thorakalen Wirbelkörper 3 und 4 und einer Röhrenspannung von 73 kV, zum anderen eines mit Ausrichtung des Zentralstrahls in anteriorer-posteriorer Richtung auf das Sternum bei einer Röhrenspannung von 70 kV angefertigt. Entsprechend wurde bei der LWS verfahren, wobei der Zentralstrahl beide Male auf die Lendenwirbel 3 und 4 gerichtet wurde. Der Fokusabstand betrug jedes Mal 110 cm.

Die dabei entstandenen Röntgenbilder wurden von einem Radiologen mit der Fragestellung von Wirbelkörperfrakturen oder Osteoporose beurteilt. Um Höhenminderungen der Wirbelkörper besser erfassen zu können, wurde bei

den Wirbelkörpern von BWK 4 bis LWK 5 die vordere (ha), die mittlere (hc) und die hintere (hp) Wirbelkörperhöhe in Millimetern gemessen. Dadurch konnte das Verhältnis der Wirbelkörperhöhen zueinander bestimmt werden [O'Neill TW (1994)]. Es wurden vier Höhenverhältnisse [%]- Anterior, Central, Posterior I, Posterior II- pro Wirbelkörper von T4 bis L4 wie folgt berechnet:

Das anteriore Höhenverhältnis errechnet sich aus $ha/hp \times 100$, das mittlere aus $hc/hp \times 100$, das posteriore I aus $hp/hp' \times 100$ und das posteriore II aus $hp/hp'' \times 100$. Dabei ist hp' die hintere Höhe des cranial gelegenen, hp'' die hintere Höhe des caudal gelegenen Wirbelkörpers.

Die so errechneten Höhenverhältnisse wurden daraufhin mit den Referenzwerten einer Vergleichspopulation aus Graz verglichen, die sich aus 286 Männern mit einem durchschnittlichen Alter von 64 ± 8 Jahren, die zwischen 51 und 77 Jahre alt waren, und 263 Frauen, die zwischen 50 und 78, und so im Mittel 63 ± 8 Jahre alt waren, zusammensetzt (siehe tabellarischer Anhang). Auf diese Weise kann festgestellt werden, ob eine Grad-I- oder Grad-II-Deformität eines Wirbelkörpers vorliegt. Eine Grad-I-Wirbelkörperdeformität liegt bei > 3 und ≤ 4 Standardabweichungen unterhalb des alters- und geschlechtsentsprechenden Mittelwertes der Referenzpopulation vor. Ab > 4 Standardabweichungen unterhalb des alters- und geschlechtsentsprechenden Mittelwertes der Referenzpopulation besteht eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität [O'Neill TW (1994)]. Ein Wirbelkörper gilt als deformiert, wenn das Verhältnis der vorderen (Keilwirbel) oder mittleren (Konkavitäts-/Bikonkavitätswirbel) Wirbelkörperhöhe zur hinteren Kantenhöhe $\leq 75-80\%$ beträgt. Zur Bestimmung einer Kompressionsfraktur, bei der auch die hintere Wirbelkörperhöhe abnimmt, werden die hinteren Wirbelkörperhöhen benachbarter Wirbelkörper miteinander verglichen und der sogenannte p/p-Index berechnet. Da mehr als 50% der osteoporotisch bedingten Wirbelkörperfrakturen klinisch nicht bemerkt werden, ist die röntgenologische Untersuchung bei Verdacht auf das Vorhandensein einer Osteoporose zwingend erforderlich [Felsenberg D (2001)].

2.4.2 Osteodensitometrie mittels Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DEXA)

Von der WHO wurde die Osteoporose über die Knochendichtemessung definiert, deshalb kommt diesem Verfahren eine zentrale Bedeutung zu. Die DEXA stellt ein planares, zweidimensionales Verfahren dar, um selektiv die Flächenbelegung eines Knochens mit Hydroxylapatit in Gramm pro projizierter Knochenfläche (g/cm^2) zu bestimmen, wodurch man die Knochendichte erhält (Bone Mineral Density, BMD). Prinzipiell wird dabei die Transmission von Röntgenstrahlen durch den Körper, die durch 2 unterschiedliche Photonenenergien erzeugt wurden, gemessen. Aufgrund der Abhängigkeit des Schwächungskoeffizienten von der Atomzahl und der Photonenenergie ermöglicht die Messung der Transmissionsfaktoren bei zwei unterschiedlichen Energien die Bestimmung der flächenbezogenen Dichte von zwei verschiedenen Gewebearten. Diese zwei Gewebearten sind bei DEXA-Scans Knochen (Hydroxylapatit) und Weichteilgewebe.

Vorteilhaft bei diesem Verfahren ist die minimale Strahlenbelastung von 10-30 μS [Pfeilschifter J (2002)], die gute Verfügbarkeit, die vielseitige Anwendung und die zwischenzeitlich fortgeschrittene Standardisierung des Verfahrens. Außerdem weist dieses Verfahren eine hohe Validität (5-10% Fehlerbereich) und Präzision ($< 1,5\%$ Fehlerbereich) auf. Das Messergebnis korreliert mit der Knochenfestigkeit, die Knochendichte negativ mit dem Frakturrisiko.

Nachteilig ist die fehlende Abgrenzbarkeit zwischen kortikalem und trabekulären Knochen bei Messungen an der Wirbelsäule, die Beeinflussung der Messung durch degenerative Veränderungen wie Spondylophyten, Spondylarthrosen, Verkalkungen des hinteren Längsbandes und Frakturen, eine verkalkte abdominelle Aorta und Verkalkungen mesenterialer Lymphknoten. Auch ist die Genauigkeit durch unterschiedliche Zusammensetzungen der Weichteilgewebe eingeschränkt, da aufgrund des erhöhten Wasserstoffgehaltes der Schwächungskoeffizient von Fettgewebe von fettarmem Gewebe differiert. Bei der Interpretation der Messergebnisse ist bei kleinen, zierlichen Personen besondere Aufmerksamkeit erforderlich, da durch die geringere dorso-ventrale

Ausdehnung der Wirbelkörper automatisch eine geringere Flächenbelegung an Hydroxylapatit resultiert. Da die Knochendichtemessungen der DEXA-Geräte verschiedener Hersteller zum Teil auf sehr unterschiedlichen Technologien beruhen, sind die Messergebnisse verschiedener Geräte nicht direkt vergleichbar. Aus diesem Grund sollten Verlaufsbeurteilungen immer am selben Gerätetyp durchgeführt werden [Felsenberg D (2001), Pfeilschifter J (2002), Blake GM (2002)].

Bei der DEXA-Messung wird neben der Knochendichte sowohl ein T-Score als auch ein Z-Score erhoben. Der T-Score drückt die Differenz zwischen der bei einem Patienten gemessenen Mineralsalzdichte und der mittleren Mineralsalzdichte einer geschlechts- und rassenspezifischen Vergleichspopulation aus jungen gesunden Erwachsenen in Standardabweichungen (SD) aus [Blake GM (2002)].

$$\text{T-Score} = \frac{\text{gemessene BMD} - \text{mittlere BMD junger Erwachsener}}{\text{Standardabweichung junger Erwachsener}}$$

Der Z-Score entspricht der Differenz zwischen der gemessenen Mineralsalzdichte und dem Mittelwert der beim jeweiligen Patienten zu erwartenden Mineralsalzdichte einer alters- und geschlechts-gematchten Referenzpopulation. Der Z-Score wird ebenfalls in Standardabweichungen (SD) angegeben. Ein Z-Score < -1 beinhaltet ein substantiell erhöhtes Risiko für eine Fraktur verglichen mit einer alters- und geschlechts-gematchten Vergleichsgruppe [Blake GM (2002)].

$$\text{Z-Score} = \frac{\text{gemessene BMD} - \text{mittlere altersentsprechende BMD}}{\text{altersentsprechende Standardabweichung}}$$

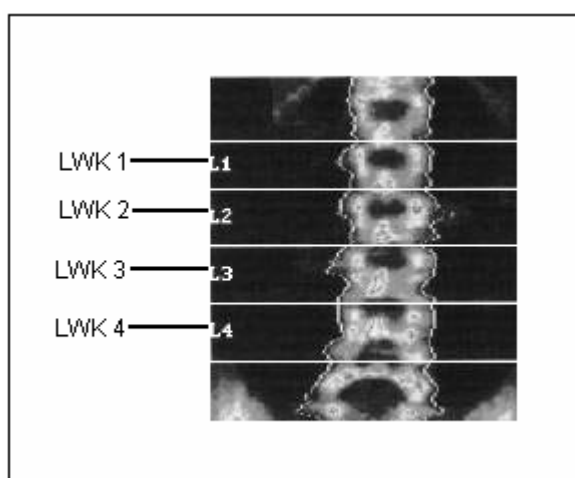
Für den T-Score hat die WHO folgende Definition festgelegt, die für den Z-Score identisch ist [WHO (1994)]:

<u>T-Score (in SD)</u>	<u>Befund</u>
$T \geq -1,0$	„Normal“
$-2,5 < T < -1,0$	„Osteopenie“
$T \leq -2,5$	„Osteoporose“

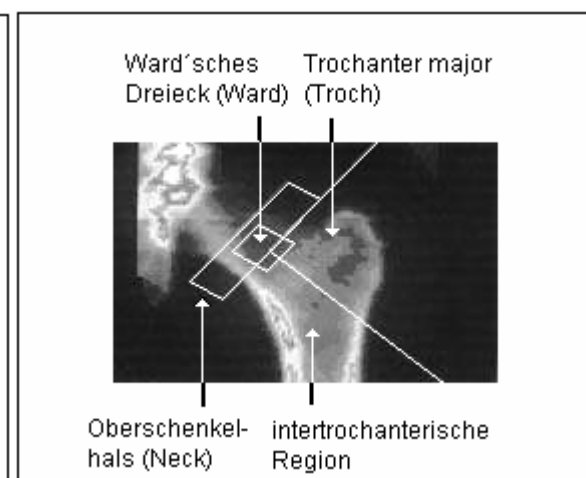
Bei der DEXA-Messung der für die vorliegende Studie untersuchten 12 Patienten kam ein DPX-L Densitometer von Lunar (Lunar Corporation, Madison, WI, USA) mit spezifischem Computerprogramm zum Einsatz, wobei die Stromstärke zur Erzeugung des antero-posterioren Strahlenganges 3mA betrug. Es wurde an insgesamt sieben Messpunkten an der Lendenwirbelsäule (LWS) und am linken proximalen Femur der Mineralsalzgehalt des Knochens gemessen, wobei die Lendenwirbelkörper LWK 1 bis LWK 4 jeweils einen Messpunkt und am linken proximalen Femur der Trochanter major (Troch), das Collum ossis femoris (Neck) und das Ward'sche Dreieck (Ward's triangle) drei weitere Messpunkte darstellten (siehe Abb.1). Für den T-Score der Lendenwirbelkörper wurde die „German AP Spine“-Referenzbevölkerung 20- bis 45jähriger hinzugezogen. Für die Ermittlung des T-Scores des proximalen Femurs wurde die „German Femur“-Referenzbevölkerung 20 bis 45jähriger verwendet.

Abbildung 1: Darstellung der gemessenen Regionen beim DEXA-Verfahren anhand ausgedruckter Lunar-Scan-Bilder der Lendenwirbelsäule (LWS) mit den Lendenwirbelkörpern (LWK) 1 bis 4 und des proximalen Femurs mit Oberschenkelhals (Neck), Ward'schem Dreieck (Ward's triangle) und Trochanter major

LWS



Femur



2.5 Datenauswertung und Statistik

Die Ergebnisse aller Berechnungen sind als Mittelwert \pm Standardfehler des Mittelwertes (MW \pm 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 4.0.2 (Cary, N. C., U.S.A.) erstellt.

3. Ergebnisse

Die Ergebnisse wurden in zwei Teile untergliedert. Die Abschnitte 3.1-3.4 befassen sich mit den Untersuchungsergebnissen der 38 magenteilresezierten oder gastrektomierten Patienten, die sich nach schriftlicher Einladung in der Magensprechstunde der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen vorgestellt haben. Im Weiteren werden die Untersuchungsergebnisse von 25 Patienten beschrieben, die randomisiert einer der beiden Behandlungsgruppen zugeteilt wurden. Abschnitt 3.5 beschreibt detailliert die Ergebnisse der Behandlung der 11 Patienten, die mit Ibandronat, Kalzium und Vitamin D behandelt wurden.

3.1 Fragebogen

Bei der Befragung zum allgemeinen Wohlbefinden gaben 7 der insgesamt 12 Patienten „sehr gut bis gut“, die anderen 5 Patienten „mäßig bis sehr schlecht“ an. In Bezug auf eventuelle Knochenschmerzen, gaben nur 2 Patienten an, keine derartige Symptome zu verspüren. Bei 6 der 12 Patienten war anamnestisch ein Dumping-Problematisches zu verzeichnen, wobei auffiel, dass sich diese Symptomatik lediglich auf die Teilgruppe der 9 gastrektomierten Patienten beschränkte und bei keinem der 3 magenresezierten Patienten auftrat. Malabsorptionszeichen konnten bei 7 der 12 Patienten festgestellt werden. Davon waren 1 magenteilresezierter und 6 gastrektomierte Patienten betroffen. Auffällig war, dass Laktoseintoleranzzeichen (Unverträglichkeit von Milch und Milchprodukten) ausschließlich von der gastrektomierten Patientengruppe angegeben wurden (8 von 9 Patienten). Hinsichtlich des Alkoholkonsums bestanden keine Auffälligkeiten. Bezogen auf den Nikotinkonsum gaben 6 Patienten an, Raucher zu sein und seit durchschnittlich 27 Jahren im Mittel 16 Zigaretten pro Tag zu konsumieren. 4 weitere Patienten gaben an, ehemalige Raucher zu sein, wobei der Konsum im Ganzen 26 Jahre lang bei 22 Zigaretten pro Tag lag. Nur 2 Patienten gaben an, nie geraucht zu haben.

3.2 Klinische Untersuchung

Hinsichtlich des Alters unterschieden sich in der Ibandronatgruppe die magenteilresezierten (n=3) von den gastrektomierten Patienten (n=9) nicht (59 ± 4 vs. 54 ± 4 Jahre; $p = 0,59$). Bei den magenresezierten Patienten betrug das Verhältnis Männer : Frauen 3 : 0, bei den gastrektomierten Patienten 6 : 3.

Die anthropometrische Datenauswertung wies einen etwas schlechteren Ernährungszustand der gastrektomierten Patienten gegenüber den magenteilresezierten Patienten auf. Der BMI betrug bei den Magenteilresezierten durchschnittlich $24,9 \pm 1,8$ kg/m², bei den Gastrektomierten durchschnittlich $23,2 \pm 0,9$ kg/m²; die Differenz war nicht signifikant ($p > 0,05$). Verglichen mit den Perzentilkurven einer Vergleichspopulation entsprach der BMI der Magenteilresezierten durchschnittlich der 41. Perzentile, derjenige der gastrektomierten Patienten im Mittel der 30. Perzentile ($41 \pm 15\%$ vs. $30 \pm 6\%$; $p = 0,4$). Der Body Mass Index aller 12 Patienten entsprach mit $24 \pm 0,8$ kg/m² der 33. Perzentile ($33 \pm 6\%$) der Vergleichspopulation.

3.3 Serumparameter

Bei den Serumparametern wurden die Ergebnisse der 25 Patienten des Behandlungskollektivs den Serumwerten aller 38 untersuchten Patienten gegenüber gestellt. Die 12 magenoperierten Patienten der Behandlungsgruppe mit Ibandronat wurden in magenresezierte (hier ausschließlich Billroth II) und gastrektomierte unterteilt, um Unterschiede zu erkennen. Im Anschluss werden die Laborparameter einer Korrelationsanalyse unterworfen.

Die Serumparameter aller magenresezierten oder gastrektomierten Patienten ergaben folgende Werte (siehe Tabelle 6):

Tabelle 6: Serumparameter aller untersuchter Patienten (n = 38) nach Magenresektion oder Gastrektomie zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (Nichtteilnehmer, NTN [n = 13], Studienpatienten der Gruppe Natriumfluorid [NaF, n = 13] und der Gruppe Ibandronat [n = 12]; Angaben als MW \pm SEM).

Patientengruppe	NaF + Ibandronat	NTN + NaF + Ibandronat
Patientenzahl	n = 25	n = 38
Kalzium [mmol/l]	2,4 \pm 0,03	2,4 \pm 0,02
Albumin [g/dl]	4,2 \pm 0,06	4,2 \pm 0,05
Gesamteiweiß [g/dl]	7,1 \pm 0,1	7,2 \pm 0,1
Phosphat [mg/dl]	3,2 \pm 0,1	3,3 \pm 0,1
25-(OH)-Vitamin D [nmol/l]	64,1 \pm 14,4	66,7 \pm 11,2
1,25-(OH) ₂ -Vitamin D [pmol/l]	107,3 \pm 5,7	107,3 \pm 4,6
Parathormon [pmol/l]	3,2 \pm 0,2	3,7 \pm 0,3
Alkalische Phosphatase [U/l]	141,4 \pm 7,9	139,8 \pm 6,3
Knochenspezifische AP [U/l]	21,9 \pm 1,5	19,4 \pm 1,4
Osteocalcin [ng/ml]	3,8 \pm 0,3	3,6 \pm 0,2
Telopeptid I [ng/ml]	3,7 \pm 0,3	3,6 \pm 0,2
Prokollagen I [ng/ml]	158,7 \pm 12,8	K. M.
Osteoprotegerin [pmol/l]	4,7 \pm 0,4	5,4 \pm 0,34

Zwischen den Untergruppen bestehen keine signifikanten Unterschiede ($p > 0,05$); (K. M.) steht für keine Messwerte (fehlende Werte bei den Nichtteilnehmern).

Die Serumparameter der 12 Patienten nach Gastrektomie oder Magenresektion waren wie folgt (siehe Tabelle 7):

Tabelle 7: Serumparameter der 12 Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie vor Behandlungsbeginn (Angaben als MW \pm SEM).

	Billroth II	Gastrektomie	Gesamt
Anzahl Patienten	3	9	12
Kalzium [mmol/l]	2,5 \pm 0	2,4 \pm 0,05	2,4 \pm 0,04
Gesamtprotein [g/dl]	7,3 \pm 0,14	6,8 \pm 0,14	6,9 \pm 0,13
Ca.(Gesamtproteinkorr.) [mmol/l]	1,3 \pm 0,01	1,2 \pm 0,02	1,2 \pm 0,015
Albumin [g/dl]	4,4 \pm 0,07	4,3 \pm 0,1	4,3 \pm 0,07
Ca(Albuminkorr.) [mmol/l]	1,3 \pm 0,01	1,2 \pm 0,02	1,2 \pm 0,017
PTH [pmol/l]	3,3 \pm 0,28	3,3 \pm 0,36	3,3 \pm 0,28
Osteocalcin [nmol/l]	4,1 \pm 0,27	4,0 \pm 0,35	4,0 \pm 0,27
Osteoprotegerin [pmol/l]	6,4 \pm 0,65	4,1 \pm 0,57	4,6 \pm 0,54
Telopeptid I [ng/ml]	3,3 \pm 0,57	3,9 \pm 0,64	3,8 \pm 0,51
Prokollagen I [ng/ml]	115,3 \pm 8,65	168,3 \pm 21,1	155,1 \pm 17,29
25-(OH) – Vit.D [nmol/l]	19,0 \pm 4,99	93,8 \pm 30,38*	75,1 \pm 24,66
1,25-(OH) - Vit.D [pmol/l]	90,3 \pm 6,22	111,4 \pm 7,97	106,2 \pm 6,72
Phosphat [mg/dl]	3,2 \pm 0,21	3,1 \pm 0,16	3,1 \pm 0,13
Alkalische Phosphatase [U/l]	127,7 \pm 13,99	137,4 \pm 12,47	135,0 \pm 10,06
Knochen – AP [U/l]	20,3 \pm 5,58	21,2 \pm 2,65	21,0 \pm 2,43

*ein Patient nach Gastrektomie hatte aufgrund ständiger Injektionen durch den Hausarzt exzessiv hohe Vitamin D-Werte im Serum (330 nmol/l). Ohne diesen Wert betrug der Durchschnitt der gastrektomierten Patienten 64,25 \pm 13,69 nmol/l.

Jeder einzelne Serumparameter der Magenresezierten wurde im Vergleich zur Patientengruppe der Gastrektomierten auf Signifikanz überprüft. Es ergaben sich dabei ausser für das 25-(OH)-Vitamin D keine signifikanten Unterschiede der Serumparameter ($p > 0,05$).

In absoluten Patientenzahlen lag das 25-(OH)-Vitamin D bei 33% (4/12) der untersuchten Patienten unterhalb, bei 8% (1/12) oberhalb des Normalbereiches. Der Gesamtproteinwert lag bei 17% (2/12), Phosphat bei 8% (1/12) der magenoperierten Patienten unterhalb des Normalbereiches. Bei 33% (4/12) der Patienten wurde ein erhöhter Wert der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase festgestellt, bei 25% (3/12) war der Prokollagen I-Wert über den Normalbereich erhöht. Osteocalcin und Telopeptid I hatten bei jeweils 17% (2/12) der Patienten einen Wert oberhalb des Normbereiches, alkalische

Phosphatase, Parathormon und Kalzium waren bei jeweils 8% (1/12) der Patienten erhöht.

Korrelationsanalyse der Serumparameter

Um Zusammenhänge zwischen den verschiedenen Serumparametern zu klären, wurde eine Korrelationsanalyse durchgeführt. Dabei wurden die knochenstoffwechselspezifischen Parameter Kalzium, Phosphat, 25-(OH)-Vitamin D, 1,25-(OH)-Vitamin D, Osteocalcin, alkalische Phosphatase, knochenspezifische alkalische Phosphatase, Parathormon, Telozeptid I, Prokollagen I und Osteoprotegerin miteinander korreliert. Dies erfolgte zunächst für die Gesamtgruppe aller untersuchten Patienten (n = 38), dann für die beiden Behandlungsgruppen (n = 25), und abschließend für die Ibandronatgruppe (n = 12).

In der Gesamtgruppe (n = 38) traten signifikante Korrelationen zwischen folgenden Serumparametern auf: Eine hohe Korrelation existierte zwischen der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase und der alkalischen Phosphatase ($r = 0,70$; $p = 0,0001$). Die knochenspezifische alkalische Phosphatase korrelierte auch positiv mit Telozeptid I ($r = 0,40$; $p = 0,01$) und Prokollagen I ($r = 0,68$; $p = 0,0002$). Das Parathormon zeigte eine positive Korrelation mit Osteoprotegerin ($r = 0,34$; $p = 0,038$), außerdem korrelierte es negativ mit dem Serumkalzium ($r = -0,35$; $p = 0,03$) und dem 1,25-(OH)₂-Vitamin D ($r = -0,38$; $p = 0,0184$; siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Korrelationsanalyse der Serumparameter aller untersuchten Patienten (n = 38) vor Behandlungsbeginn.

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	TP	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=											

(*) steht für n = 25, da für 13 Patienten, die nicht an der Studie teilnahmen, keine Werte vorlagen.

3.4. Auswertung konventionelle Röntgenaufnahmen und DEXA

Es wurde bei allen 38 Patienten eine konventionelle Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule und eine osteodensitometrische Untersuchung der Wirbelsäule und des proximalen Femurs durchgeführt, wobei bei einem Patienten der Ibandronat-Gruppe (n = 12) der erste Lendenwirbel bei der DEXA-Messung nicht erfasst wurde, so dass bei diesem Patienten nur die DEXA-Werte des zweiten (L2) bis vierten Lendenwirbel (L4) berechnet werden konnten. Im Hinblick auf Wirbelkörperdeformitäten, Wirbelkörperfrakturen, Osteopenien und Osteoporosen kristallisierte sich folgendes Bild heraus (siehe Tabelle 11,12 und 13):

Tabelle 11: Durchschnittliche Knochendichte (Bone mineral density, BMD) der 38 Patienten nach Magenresektion (BI / II; n = 13) oder Gastrektomie (G; n = 25) im Bereich der Lendenwirbelkörper 1-4 und dem proximalen Femur (Messpunkte Schenkelhals, Trochanter major und Ward'sches Dreieck) zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung (NaF = Natriumfluorid, B = Ibandronat, NTN = Nichtteilnehmer). Angaben als MW \pm SEM. Signifikante Unterschiede zwischen den Untergruppen bestanden nicht.

	Patienten	BMD in [g /cm ²] Gruppen NaF + Ibandronat + NTN n = 38	BMD in [g /cm ²] Gruppen NaF + Ibandronat n = 25
LWK 1-4	B I + B II	1,036 \pm 0,03	1,015 \pm 0,03
	G	1,026 \pm 0,05	0,938 \pm 0,03
	gesamt (BI + BII + G)	1,029 \pm 0,03	0,964 \pm 0,02
Proximaler Femur	B I + B II	0,807 \pm 0,04	0,782 \pm 0,05
	G	0,775 \pm 0,03	0,763 \pm 0,04
	gesamt (BI + BII + G)	0,786 \pm 0,03	0,770 \pm 0,03

	Anzahl der Patienten mit...	Osteopenie	Osteoporose
		NTN (n = 13)	nach T-Score nach Z-Score
Ibandronat (n = 12)	nach T-Score nach Z-Score	3 9	9 3
NaF (n = 13)	nach T-Score nach Z-Score	3 9	8 1
gesamt (n = 38)	nach T-Score nach Z-Score	13 23	22 4

Tabelle 12: Wirbelkörperfrakturen (WK-Fx), Grad I / Grad II Wirbelkörperdeformitäten (WKD) nach Magenresektion (BI / II; n = 13) oder Gastrektomie (Gx; n = 25) oder zum Zeitpunkt der Eingangsuntersuchung. n.a. = nicht analysiert

	WK-Fx		WKD Grad I		WKD Grad II	
	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
NTN (n = 13)	0	0	n.a.		n.a.	
NaF (n = 13)	6	10	2	2	3	4
Ibandronat (n = 12)	2	3	2	2	2	2
Gesamt (n = 38)	8	13	4	4	5	6

Tabelle 13: Wirbelkörper (WK)-Deformitäten, Wirbelkörper (WK)-Frakturen, Osteopenien, Osteoporosen und Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule (LWS) und des proximalen Femurs nach Magenresektion (BII, n = 3) oder Gastrektomie (G, n = 9) bei den Patienten der Ibandronat-Behandlungsgruppe (n = 12).

0 Monate	Alter	Sex	OP-Art	Zeit seit OP	WK-Frakturen	WK-Deformitäten	
Patient	[Jahre]			[Jahre]		Grad I	Grad II
Pat. 1	56	m	G	9			T4
Pat. 2	48	m	BII	10		L2	
Pat. 3	50	m	G	6			
Pat. 4	66	m	BII	15			
Pat. 5	72	m	G	8			
Pat. 6	62	m	G	4		T8	
Pat. 7	62	m	BII	17			
Pat. 8	43	w	G	8			
Pat. 9	37	w	G	4			
Pat. 10	50	w	G	1	T8,T10		T12
Pat. 11	46	m	G	6	L2		
Pat. 12	72	m	G	3			
Gesamt Anzahl d. Pat.					3 2/12	2 2/12	2 2/12

	BMD (g/cm ²)	T-Score (SD)	Z-Score (SD)
LWS (LWK1-LWK4)	0,95 ± 0,02	-2,1 ± 0,2	-1,7 ± 0,1
Femur (Neck, Ward, Troch)	0,75 ± 0,05	-1,7 ± 0,3	-0,8 ± 0,4
Insgesamt (LWS+Femur)	0,85 ± 0,03	-1,9 ± 0,2	-1,3 ± 0,3

	Anzahl der Patienten mit...	
	Osteopenie	Osteoporose
nach T-Score	9	3
nach Z-Score	3	9

Tabelle 14: Gesamtknochendichte (BMD), T-Score und Z-Score, Anzahl der Patienten mit Wirbelkörper (WK)-deformitäten, Wirbelkörper (WK)-Frakturen, Osteopenie und Osteoporose 12 Patienten der Ibandronat-Behandlungsgruppe (Billroth II-Resektion, n = 3; Gastrektomie, n = 9)

	BMD (g/cm ²)	T-Score (SD)	Z-Score (SD)
Billroth II-Resektion	0,9 ± 0,02	-1,7 ± 0,2	-1 ± 0,2
Gastrektomie	0,8 ± 0,03	-2,1 ± 0,2	-1,4 ± 0,2

	Osteopenie		Osteoporose		WK-Frakturen	Grad-I-WK-Deformitäten	Grad-II-WK-Deformitäten
	T-Score	Z-Score	T-Score	Z-Score			
Bill-Resektion	1	3	2	0	0	1	0
Gastrektomie	2	6	7	3	3	1	2

Hinsichtlich der Gesamtknochendichte, des T- und des Z-Scores bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Operationsverfahren. Es verteilten sich die drei Wirbelkörperfrakturen auf zwei gastrektomierte Patienten und die zwei Grad-II-Wirbelkörperdeformitäten ebenfalls auf zwei Patienten mit Gastrektomie. Je ein Patient nach B-II-Magenresektion als auch nach Gastrektomie wies eine Grad-I-Wirbelkörperdeformität auf.

Korrelationsanalyse der Serumparameter mit der Knochendichte

Die biochemischen Knochenmarker der Serumproben und die Knochendichte der 12 Patienten der Ibandronat-Behandlungsgruppe wurden einer Korrelationsanalyse unterworfen (s. Tabelle 15). Dabei zeigte sich eine signifikante, mittlere positive Korrelation zwischen der Gesamtknochendichte der Lendenwirbelsäule und dem Serum-Kalzium ($r = 0,667$, $p = 0,018$; siehe Graphik 1). Außerdem ergab sich tendenziell eine mittlere positive Korrelation zwischen der Gesamtknochendichte des proximalen Femurs und dem Serumgehalt an 25-(OH)-Vitamin D ($r = 0,54$, $p = 0,07$). Eine signifikante, hohe negative Korrelation ergab sich zwischen der Knochendichte des proximalen

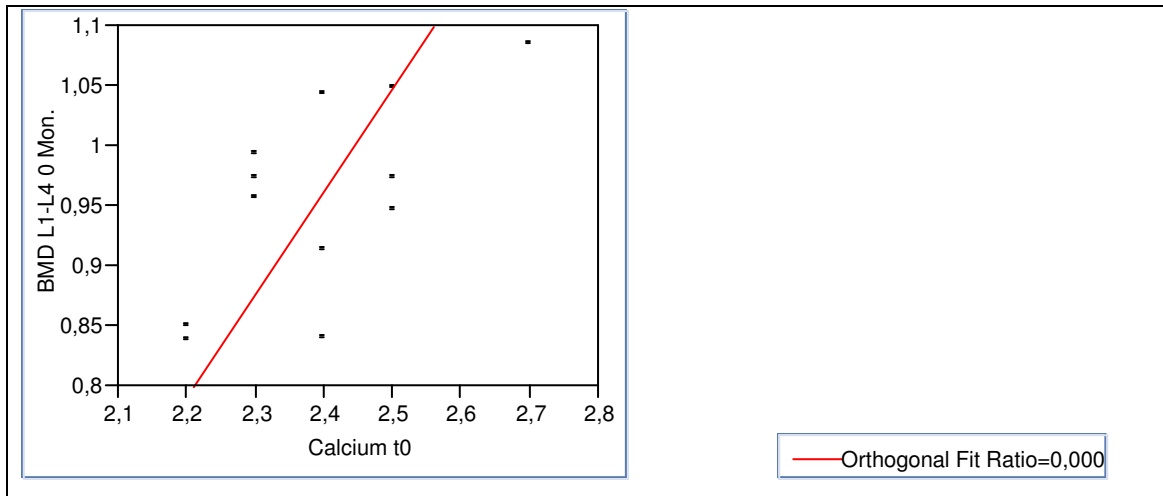
Femurs und dem Telozeptid I-Wert des Serums ($r = -0,79$, $p = 0,002$; siehe Graphik 2).

Tabelle 15: Korrelationsanalyse der Serumparameter des Knochenstoffwechsels mit der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule (LWK 1 bis LWK 4) und des proximalen Femurs bei 12 Patienten vor Behandlung mit Ibandronat.

LWS 0 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parathormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteocalcin (nmol/l)	Telo- peptid I (ng/ml)	Prokol- lagen I (ng/ml)	Osteo- pro- tegerin pmol/l
Knochen- dichte BMD (g/cm ²)	r=	0,67	0,16	-0,09	-0,06	0,20	0,32	0,26	-0,14	-0,30	-0,21	0,02
	p=	0,0178	0,62	0,78	0,85	0,53	0,30	0,41	0,67	0,35	0,51	0,94

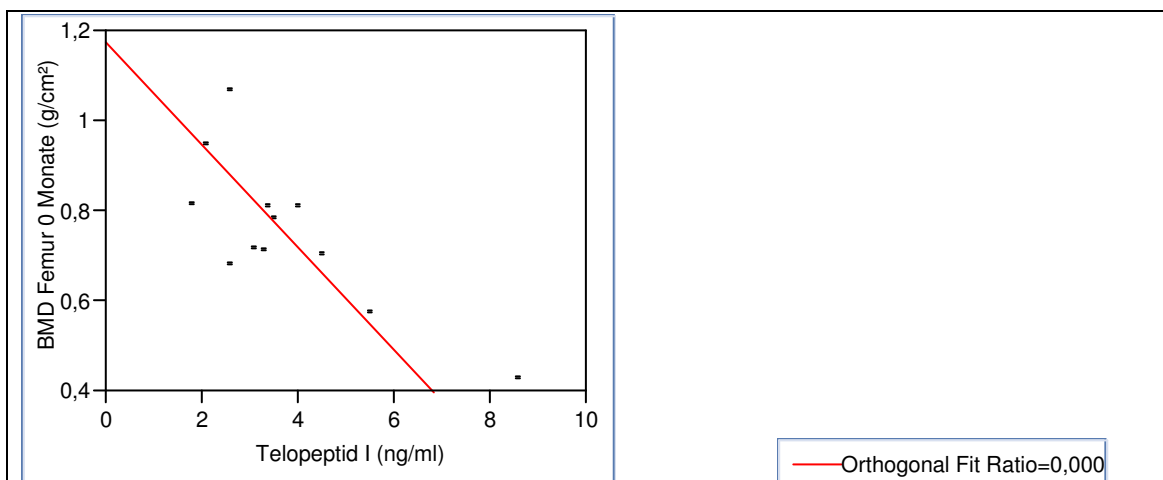
Femur 0 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parathormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteocalcin (nmol/l)	Telo- peptid I (ng/ml)	Prokol- lagen I (ng/ml)	Osteo- pro- tegerin pmol/l
Knochen- dichte BMD (g/cm ²)	r=	0,34	-0,23	0,54	-0,14	-0,16	-0,1	-0,16	-0,06	-0,79	-0,05	0
	p=	0,27	0,47	0,07	0,66	0,62	0,83	0,62	0,86	0,002	0,87	1

Serumkalzium vs. BMD der LWS (0 Monate)



Graphik 1 zeigt die positive Korrelation zwischen Serum-Kalziumspiegel und Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule (LWS) bei 12 Patienten ($r = 0,667$, $p = 0,018$).

Serum-Telopeptid I vs. BMD des proximalen Femurs (0 Monate)



Graphik 2 zeigt die negative Korrelation zwischen Knochendichte (BMD) des proximalen Femurs Serum-Telopeptid I-Spiegel bei 12 Patienten ($r = -0,79$, $p = 0,002$).

Bei der Gesamtgruppe aller untersuchten Patienten ($n = 38$) ergab die Korrelationsanalyse der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit den Knochenstoffwechselfparametern des Serums eine negative Korrelation mit Osteocalcin ($r = 0,43$, $p = 0,0075$; siehe Tabelle 16).

Tabelle 16: Korrelationsanalyse der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit den Knochenstoffwechselfparametern im Serum bei allen untersuchten Patienten (n = 38) .

LWS 0 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parathormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteocalcin (nmol/l)	Telopeptid I (ng/ml)	Prokollagen I (ng/ml)	Osteoprotegerin (pmol/l)
Knochendichte BMD (g/cm ²)	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

Bei der Korrelationsanalyse der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit den Serumparametern des Knochenstoffwechsels bei den beiden Behandlungsgruppen (n = 25), ergaben sich signifikante Zusammenhänge zwischen Knochendichte und Serumkalzium (r = 0,44; p = 0,0276) und Knochendichte und Osteocalcin (r = -0,53; p = 0,0063; siehe Tabelle 17).

Tabelle 17: Korrelationsanalyse der Knochendichte der Lendenwirbelsäule mit den Knochenstoffwechselfparametern im Serum bei den Behandlungsgruppen (n = 25) vor Behandlungsbeginn.

LWS 0 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parathormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteocalcin (nmol/l)	Telopeptid I (ng/ml)	Prokollagen I (ng/ml)	Osteoprotegerin (pmol/l)
Knochendichte BMD (g/cm ²)	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

3.5 Behandlungsergebnisse

In diesem zweiten Abschnitt wird die Behandlung von 11 der insgesamt 12 Patienten mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dargestellt, nachdem bei einem Patienten aufgrund eines neu diagnostizierten Bronchialkarzinoms die Behandlung abgebrochen wurde, der Patient ist mittlerweile verstorben. Bei einer weiteren Patientin wurde die Behandlung nach drei Monaten aufgrund von nachgewiesenen Nierensteinen abgebrochen. Sie wurde im Rahmen der Intention to treat – Analyse mit eingeschlossen, da eine Abschlussuntersuchung nach 15 Monaten erfolgte. Es resultiert somit ein Patientenkollektiv wie folgt: von 11 Patienten hatten zwei eine Billroth-II-Resektion (beide Patienten waren männlich) und neun eine Gastrektomie (drei Frauen; sechs Männer). Das Verhältnis Männer : Frauen betrug somit insgesamt 3 : 1.

3.5.1 Compliance

Um die Menge der eingenommenen Medikamente und eventuelle Nebenwirkungen erfassen zu können, wurde vierteljährlich zu jedem Wiedervorstellungstermin ein Fragebogen ausgefüllt.

Vorgesehen war die Behandlung der Patienten mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium über einen Zeitraum von 15 Monaten, was 455 Tagen entspricht. Zu Beginn und vierteljährlich danach erfolgte die Gabe von 2 mg Ibandronat als Kurzinfusion, zusätzlich sollten täglich 800 mg Kalzium und 1000 I.E. Vitamin D eingenommen werden. Im Mittel dauerte die Behandlung $480 \pm 12,5$ Tage. Daraus ergab sich folgendes Bild der Medikamenteneinnahme (siehe Tabelle 18):

Tabelle 18: Medikamenteneinnahme bei 11 Patienten nach Magenteilresektion oder Gastrektomie über einen durchschnittlichen Zeitraum von $480 \pm 12,5$ Tagen.

	durchschnittlich eingenommene Menge/Tag (mg/die)	Prozentuale Einnahme (Soll = 100%)
Kalzium	$682,66 \pm 55,9$ mg/die	$85,3 \pm 7$
Vitamin D	$835,22 \pm 78,5$ I.E./die	$83,5 \pm 7,8$
Ibandronat	$0,019 \pm 0,001$ mg/die	$88,04 \pm 6,8$

3.5.2 Verträglichkeit

Von 3 der 11 Patienten wurde nach Behandlungsbeginn eine Zunahme der Stuhlfestigkeit mit Tendenz zu Verstopfung bemerkt. Dieses Phänomen ist vermutlich der Kalziumeinnahme zuzuschreiben. Lediglich ein Patient beschrieb das Auftreten von Schmerzen im Rücken bzw. Gliederschmerzen direkt nach der intravenösen Gabe von Ibandronat, die 5 bis 7 Tage anhielten, bei 3 von 5 Ibandronat-Gaben.

3.5.3 Klinische Untersuchung

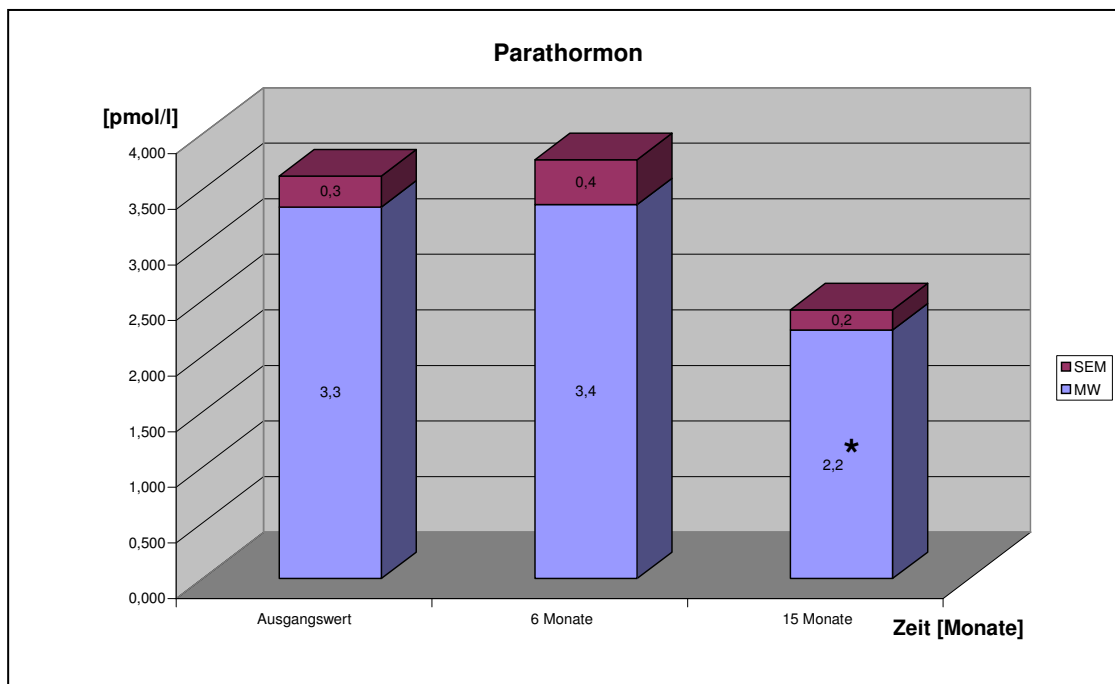
Die Auswertung der anthropometrischen Daten der 11 Patienten zeigte keine Veränderung der durchschnittlichen Körpergröße nach 15 Monaten Behandlung gegenüber dem Ausgangswert ($1,70 \pm 0,04$ vs. $1,70 \pm 0,03$ m). Auch konnte keine signifikante Veränderung des durchschnittlichen Body Mass Index (BMI) nach 15 Monaten Behandlung gegenüber dem Ausgangswert festgestellt werden ($23,26 \pm 0,8$ vs. $23,61 \pm 0,8$ kg/m²).

3.5.4 Serumparameter

Parathormon. Zu Behandlungsbeginn hatte ein Patient einen erhöhten PTH-Spiegel. Nach 6 Monaten Therapiedauer stieg bei diesem Patienten der PTH-Wert von anfänglich 5,1 auf 6,5 pmol/l, um dann nach 15 Monaten auf einen

normalen Wert von 2 pmol/l abzufallen. Bei einem weiteren Patienten war dieser Serumparameter innerhalb der ersten 6 Monaten von 3,9 pmol/l auf einen erhöhten Wert von 5,2 pmol/l gestiegen, welcher am Ende der Therapie mit 2,9 pmol/l wieder im Normalbereich lag. Der PTH-Wert der 2 magenteilresezierten Patienten zeigte eine Abnahme von anfänglich $3,3 \pm 0,3$ pmol/l auf $2,3 \pm 0,07$ pmol/l 6 Monate nach Therapiebeginn und nahm weiter auf $2,1 \pm 0,2$ pmol/l 15 Monate nach Therapiebeginn ab. Bei der Teilgruppe der 9 gastrektomierten Patienten kam es primär zu einem Anstieg des PTH-Spiegels von $3,3 \pm 0,4$ pmol/l zu Beginn der Therapie auf $3,6 \pm 0,5$ pmol/l zum Zeitpunkt 6 Monate. Danach kam es zu einem signifikanten Abfall ($p = 0,03$) des Serumparameters auf $2,3 \pm 0,2$ pmol/l nach insgesamt 15 Monaten, wobei der Unterschied zum Ausgangswert ebenfalls signifikant war ($p < 0,05$).

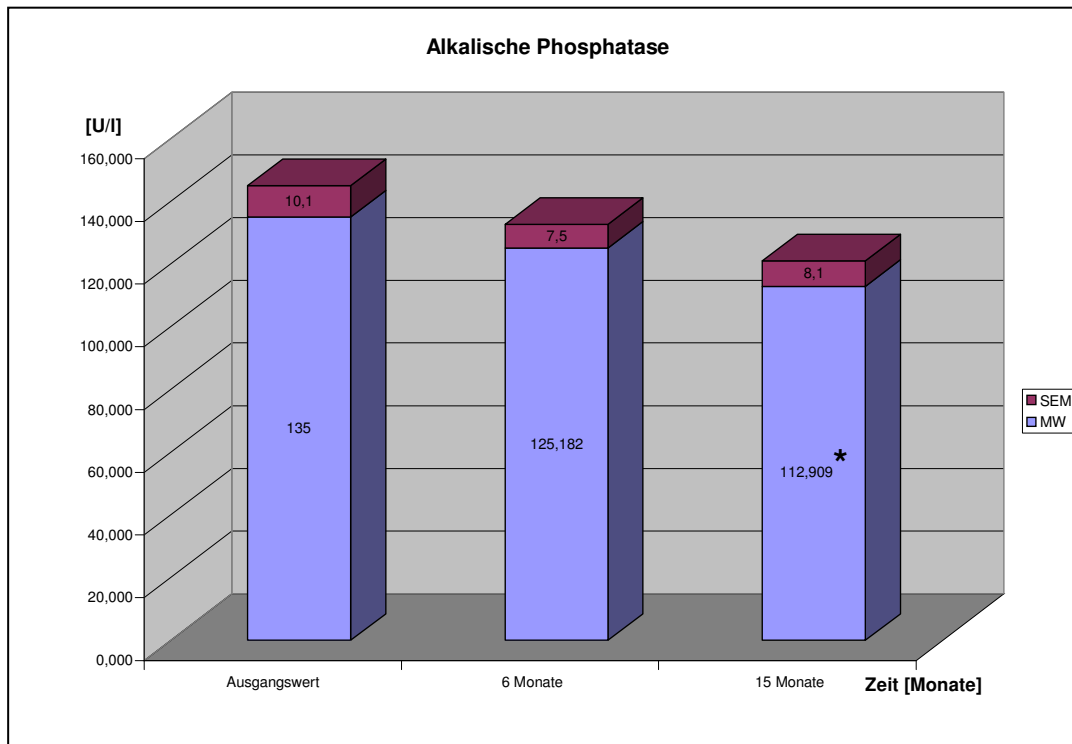
Insgesamt stieg das PTH bei der Gesamtgruppe der 11 Patienten von anfänglich $3,3 \pm 0,28$ pmol/l auf $3,4 \pm 0,4$ pmol/l nach 6 Monaten Therapie leicht an, um dann signifikant ($p = 0,02$) auf $2,2 \pm 0,2$ pmol/l nach 15 Monaten abzunehmen. Die Abnahme des Parathormons innerhalb 15 Monaten war signifikant ($p = 0,019$; siehe Graphik 3).



Graphik 3 stellt die Veränderungen der Parathormon-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert und 6 Monate; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Alkalische Phosphatase. Der bei einem Patienten zu Therapiebeginn pathologisch erhöhte Wert der alkalischen Phosphatase (AP) von 224 U/l (Norm: 40-180 U/l) erfuhr nach den ersten 6 Monaten einen Rückgang auf 160 U/l und war nach 15 Monaten mit 135 U/l normwertig. Der Serumspiegel stieg in der Gruppe der magenresezierten Patienten ($n = 2$) von initial $127,7 \pm 14$ U/l auf $138 \pm 7,8$ U/l nach 6 Monaten an und fiel nach insgesamt 15 Monaten auf $128 \pm 2,1$ U/l ab. Die Unterschiede waren nicht signifikant ($p > 0,05$). In der Gruppe der 9 gastrektomierten Patienten war ein Rückgang der Serum-AP von anfänglich $137,4 \pm 12,5$ U/l auf $122,3 \pm 8,7$ U/l nach 6 Monaten und ein weiterer Abfall auf $109,6 \pm 9,6$ U/l nach 15 Monaten zu beobachten. Die Differenz zwischen 6 und 15 Monaten und zwischen 0 und 15 Monaten war jeweils signifikant ($p = 0,02$ bzw. $p = 0,03$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Der durchschnittliche AP-Serumspiegel aller 11 Patienten fiel von anfänglich $135 \pm 10,1$ U/l nach 6 Monaten auf $125,2 \pm 7,5$ U/l und nach insgesamt 15 Monaten auf $112,9 \pm 8,1$ U/l ab. Der Abfall der AP im Serum über 15 Monate war signifikant ($p = 0,016$; siehe Graphik 4).

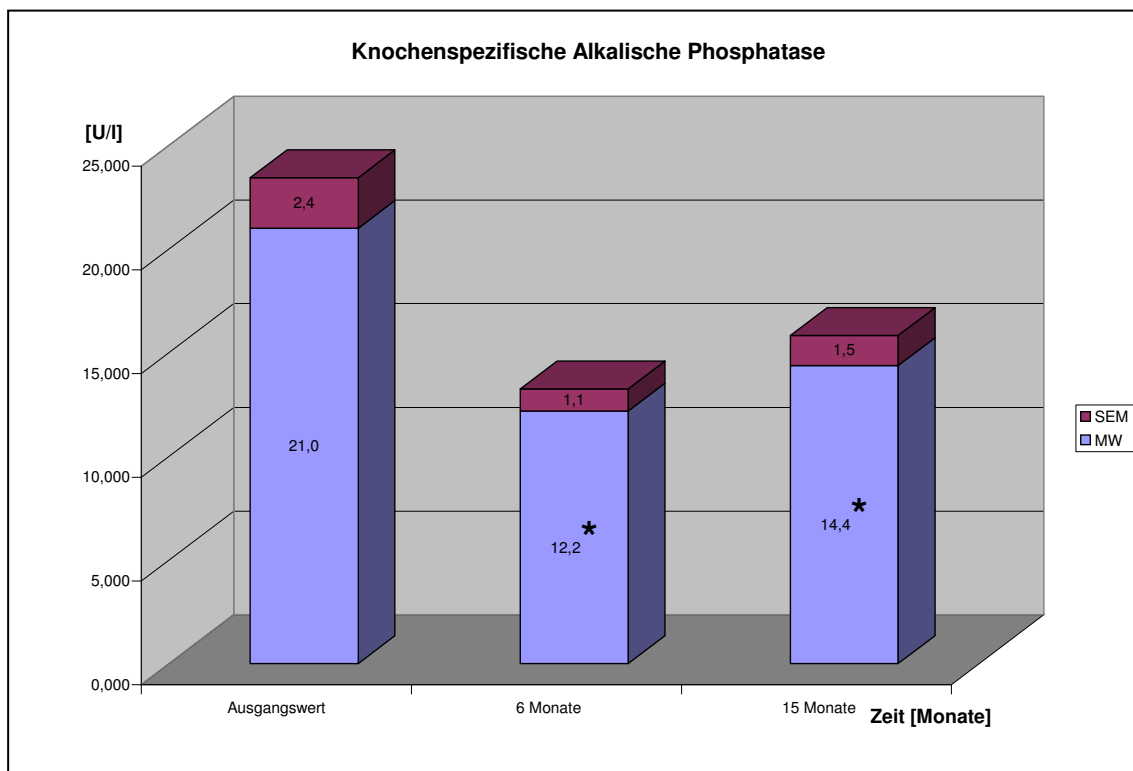


Graphik 4 stellt die Veränderungen der AP-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert und 6 Monate; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Knochenspezifische alkalische Phosphatase. Die zu Beginn bei 4 Patienten erhöhten Werte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (Knochen-AP, Norm: 4-21 U/l) normalisierten sich von 24, 34, 36 und 32 U/l auf 13, 17, 17 und 17 U/l nach 6 Monaten. Nach 15 Monaten lagen die Werte der Knochen-AP im Serum bei 24, 13, 22 und 18 U/l. Bei den magenresezierten Patienten ($n = 2$) lag der Anfangswert des Knochen-AP-Serumspiegels bei $20,3 \pm 5,6$ U/l; nach 6 Monaten Therapie lag dieser bei $12,5 \pm 3,2$ U/l und ging nach 15-monatiger Therapie weiter auf $10,5 \pm 1,8$ U/l zurück. In der Gruppe der gastrektomierten

Patienten (n = 9) betrug der Serumspiegel der Knochen-AP zu Beginn $21,2 \pm 2,7$ U/l. Nach 6 Monaten war der Serumspiegel auf $12,1 \pm 1,1$ U/l zurückgegangen und stieg nach 15 Monaten auf $15,2 \pm 1,6$ U/l wieder etwas an. Die Unterschiede der Serumspiegel zu den drei Zeitpunkten der Probeentnahmen waren signifikant ($p < 0,05$). Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Bei allen 11 Patienten war nach 6 Monaten Therapie ein Rückgang des Knochen-AP-Serumspiegels von $21 \pm 2,4$ U/l auf $12,2 \pm 1,1$ U/l und nach 15 Monaten Therapie ein leichter Anstieg auf $14,4 \pm 1,5$ U/l zu beobachten. Der Unterschied zwischen Ausgangswert und der zweiten Probeentnahme nach 6 Monaten war signifikant ($p = 0,0002$), ebenso der Unterschied zwischen dem Ausgangswert und der letzten Probeentnahme nach 15 Monaten Therapie ($p = 0,005$; siehe Graphik 5).

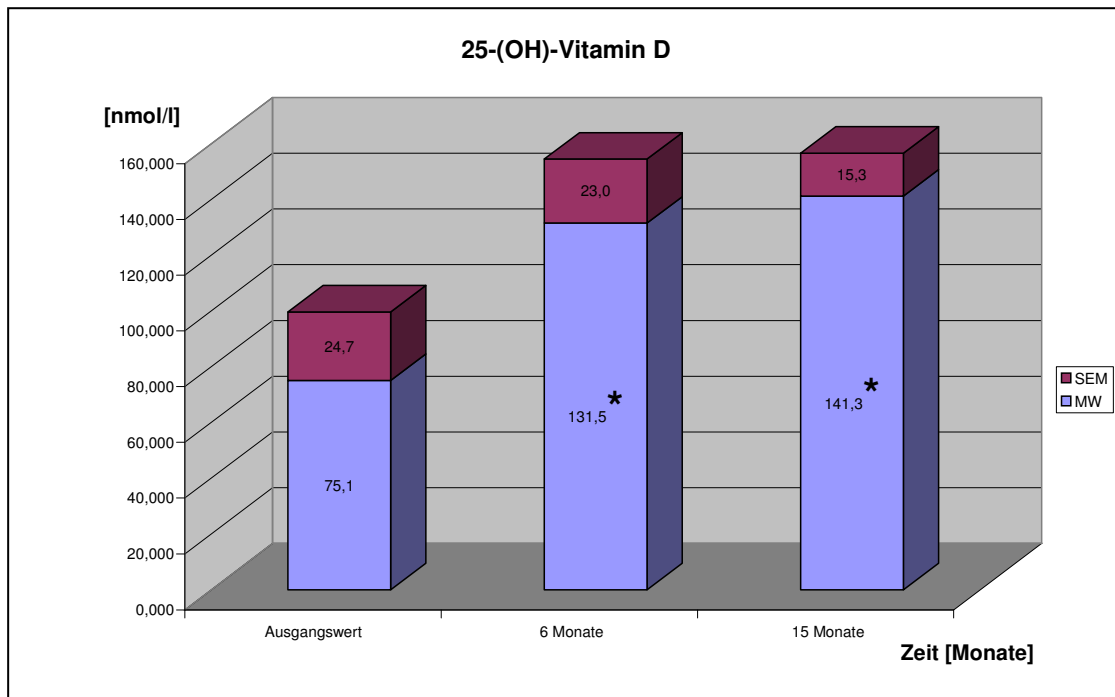


Graphik 5 stellt die Veränderungen der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

25-(OH)-Vitamin D. Das bei einem Patienten zu Beginn der Behandlung erhöhte 25-(OH)-Vitamin D (330 nmol/l; Norm: 25-170 nmol/l) stieg nach 6 Monaten auf 340 nmol/l an und sank nach 15 Monaten Therapie auf 216 nmol/l ab. Dieser Patient erhielt in zweiwöchentlichem Abstand unsinnig hohe Vitamin-D-Injektionen durch den Hausarzt (siehe Tabelle 7). Die Durchschnittswerte der übrigen 10 Patienten lagen jedoch im Normbereich und stiegen von anfänglich $51,9 \pm 11,7$ nmol/l signifikant auf $110,7 \pm 12,6$ nmol/l nach 6 Monaten an ($p = 0,004$). Nach 15 Monaten kam es zu einem weiteren signifikanten Anstieg auf $133,8 \pm 15,0$ nmol/l ($p = 0,002$). Der gesamte Anstieg war demnach ebenfalls signifikant ($p = 0,0006$).

Die vor Therapiebeginn bei 4 Patienten erniedrigten Serumspiegel von durchschnittlich $12,5 \pm 3,3$ nmol/l stiegen nach 15 Monaten im Mittel auf $90,7 \pm 8,6$ nmol/l an. Die durchschnittliche Zunahme bei diesen Patienten nach 15 Monaten Therapie war signifikant ($p = 0,03$). Bei 3 weiteren Patienten zeigte sich zu Therapieende ein erhöhter durchschnittlicher Serumwert von $194 \pm 6,8$ nmol/l, der im Vergleich zum Anfangswert von $107,7 \pm 5,4$ nmol/l ebenfalls signifikant angestiegen war ($p = 0,03$). Der Gesamtwert des 25-(OH)-Vitamin D-Serumspiegels der magenresezierten Patienten ($n = 2$) stieg über die ersten 6 Monate signifikant von 19 ± 5 nmol/l auf $75 \pm 1,4$ nmol/l und nach 15 Monaten auf $84,5 \pm 10,3$ an. Bei den gastrektomierten Patienten ($n = 9$) kam es innerhalb der ersten 6 Behandlungsmonate zu einem signifikanten Anstieg des 25-(OH)-Vitamin D-Spiegels von anfänglich $93,8 \pm 30,4$ nmol/l auf $144,1 \pm 26,3$ nmol/l ($p = 0,0001$) und innerhalb der darauffolgenden 9 Monaten zu einem erneuten Anstieg auf $153,9 \pm 15,8$ nmol/l. Der Anstieg des Serumspiegels innerhalb der 15 Monate insgesamt war signifikant ($p = 0,03$).

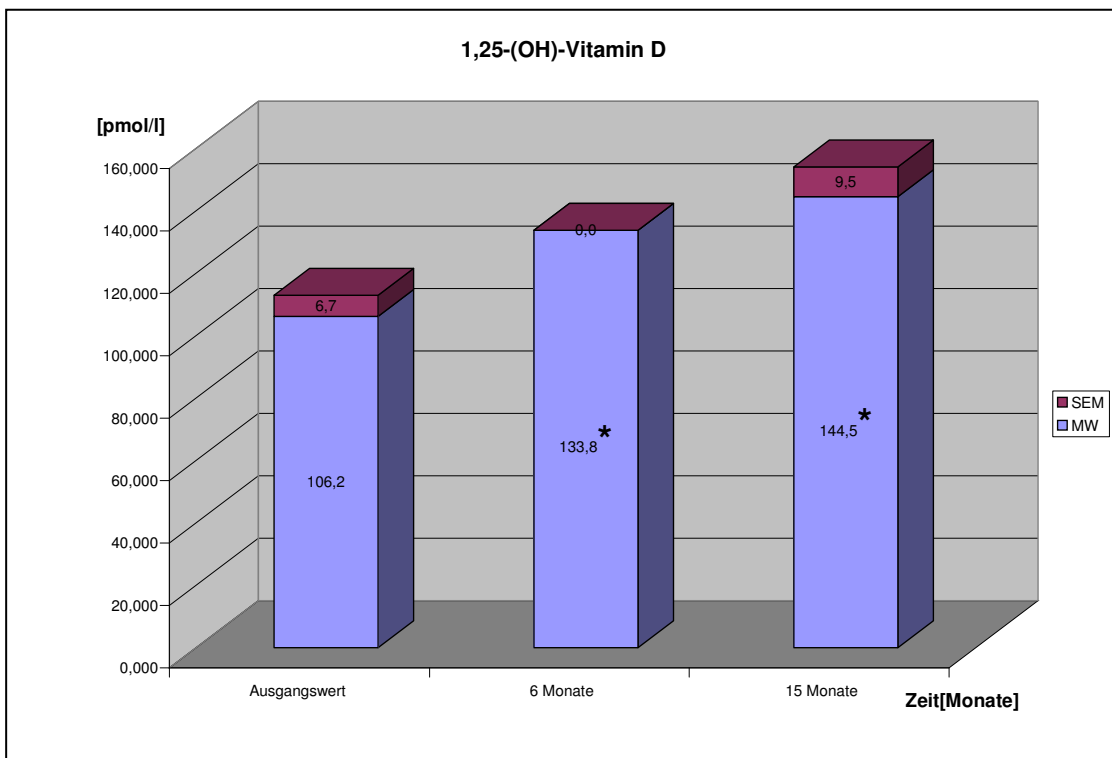
Insgesamt war bei allen 11 Patienten ein signifikanter Anstieg des 25-(OH)-Vitamin D im Blut von $75,1 \pm 24,7$ nmol/l zu Therapiebeginn auf $131,5 \pm 23$ nmol/l nach 6 Monaten zu verzeichnen, der nach 15 Monaten auf $141,3 \pm 15,3$ anstieg (verglichen mit 6 Monaten nicht signifikant). Die Differenz zwischen Therapiebeginn und -ende war signifikant ($p = 0,01$; siehe Graphik 6).



Graphik 6 stellt die Veränderungen der 25-(OH)-Vitamin D-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf einer Behandlung Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

1,25-(OH)₂-Vitamin D. Der Serumspiegel des 1,25-(OH)₂-Vitamin D war nach 6 Monaten bei 2 Patienten ein erhöht mit 172 bzw. 202 pmol/l (Norm: 45-155 pmol/l), welche sich nach 15 Monaten Therapie wieder auf 124 bzw. 122 pmol/l normalisierten. Bei 2 weiteren Patienten war zu Therapieende ein erhöhter Serumwert von 178 bzw. 225 pmol/l auffällig. Bei den magenresezierten Patienten ($n = 2$) war zu Therapiebeginn ein 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Serumspiegel von $90,3 \pm 6,22$ pmol/l festzustellen, der nach 6 Monaten auf $110,5 \pm 2,5$ pmol/l anstieg und nach 15 Monaten einen weiteren Anstieg auf $129,5 \pm 8,1$ pmol/l aufwies. Ähnlich verhielt sich der Serumspiegel bei den 9 gastrektomierten Patienten: Hier wurden anfänglich $111,4 \pm 8$ pmol/l gemessen, nach 6 Monaten $139 \pm 10,8$ pmol/l ($p = 0,04$ vs. Ausgangswert), und nach 15 Monaten $147,9 \pm 11,2$ pmol/l ($p = 0,03$ vs. Ausgangswert).

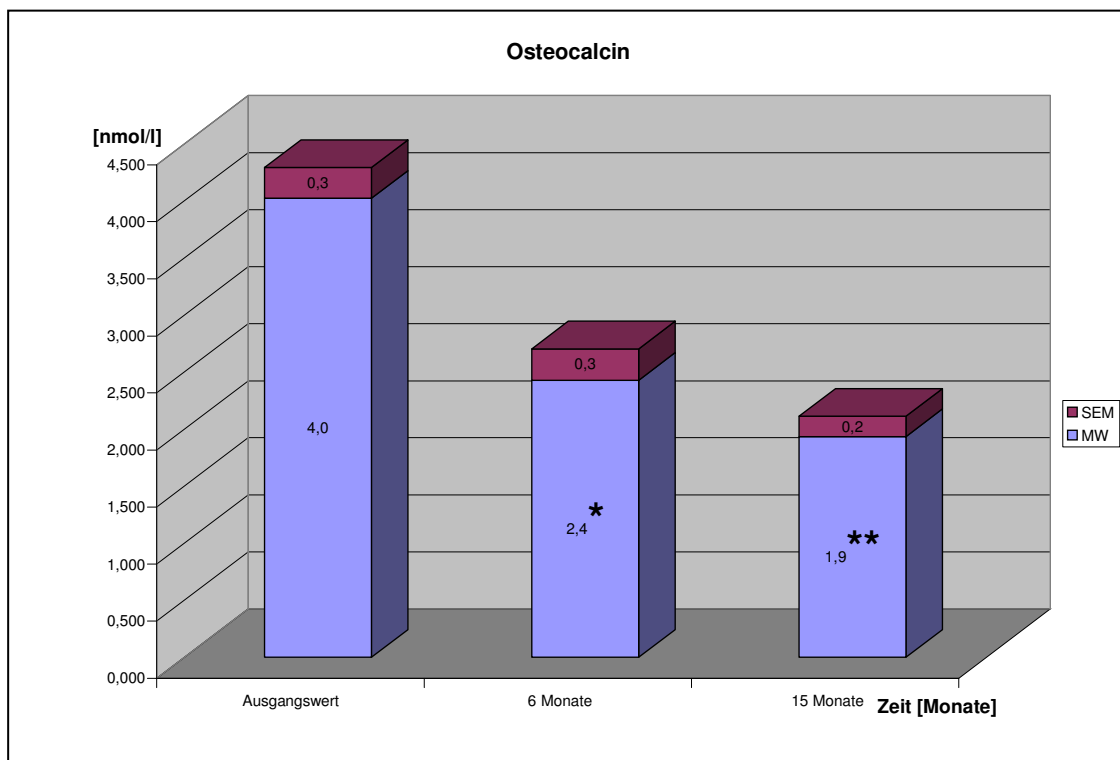
Der durchschnittliche 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Wert aller 11 Patienten lag vor Therapiebeginn bei $106,2 \pm 6,7$ pmol/l und stieg nach den ersten 6 Monaten der Behandlung auf $133,8 \pm 9,4$ pmol/l an ($p = 0,02$ vs. Ausgangswert). Am Ende der Therapie lag ein weiterer Anstieg auf $144,5 \pm 9,5$ pmol/l vor, der ebenfalls signifikant unterschiedlich zum Ausgangswert war ($p = 0,01$ vs. Ausgangswert; siehe Graphik 7).



Graphik 7 stellt die Veränderungen der 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

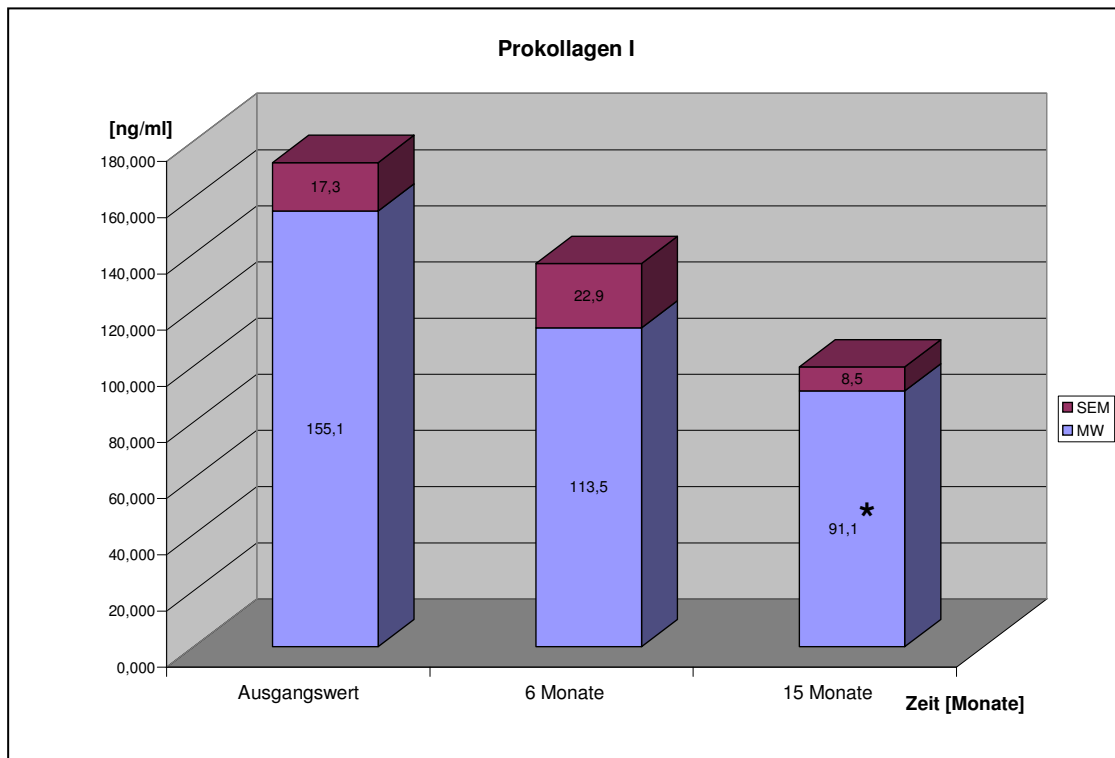
Osteocalcin. Die zu Therapiebeginn bei 2 Patienten erhöhten Osteocalcin-Spiegel von 5,42 bzw. 5,71 nmol/l (Norm: 1,1-5,4 nmol/l) normalisierten sich nach 6 Monaten auf 2,68 bzw. 2,3 nmol/l und blieben auch nach 15 Monaten mit 2,76 bzw. 1,5 nmol/l innerhalb des Normbereiches. Bei den

magenresezierten Patienten ($n = 2$) war ein Rückgang von $4,1 \pm 0,3$ nmol/l über $3,5 \pm 0,8$ nmol/l nach 6 Monaten auf $2,6 \pm 0,5$ nmol/l nach 15 Monaten zu beobachten. Bei den gastrektomierten Patienten ($n = 9$) kam es ebenfalls zu einem Rückgang des Osteocalcin-Wertes von $4,0 \pm 0,3$ nmol/l auf $2,2 \pm 0,2$ nmol/l nach 6 Monaten ($p = 0,0002$ vs. Ausgangswert). Nach 15 Monaten lag ein weiterer Rückgang auf $1,8 \pm 0,2$ nmol/l vor ($p = 0,0002$ vs. Ausgangswert). In der Gesamtgruppe der 11 Patienten nahm der Osteocalcin-Spiegel signifikant von initial $4,0 \pm 0,3$ nmol über $2,4 \pm 0,3$ nach 6 Monaten ($p = 0,0005$ vs. Ausgangswert) auf $1,9 \pm 0,2$ nmol/l ab ($p = 0,02$ vs. 6-Monatswert). Dies entsprach einer hoch signifikanten Abnahme des Osteocalcins über 15 Monate ($p = 0,00005$ vs. Ausgangswert; siehe Graphik 8).



Graphik 8 stellt die Veränderungen der Osteocalcin-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Prokollagen I. Bei 3 Patienten war zu Beginn der Behandlung der Prokollagen I-Wert mit durchschnittlich $247,3 \pm 16,2$ ng/ml erhöht (Norm: 40-200 ng/ml). Nach 6 Monaten normalisierte sich der Wert im Mittel auf $129 \pm 12,6$ ng/ml und war nach 15 Monaten noch weiter auf $109,3 \pm 20,1$ ng/ml gesunken. Bei einem weiteren Patienten stieg der Wert von anfänglich 136 ng/ml auf 336 ng/ml nach 6 Monaten an und normalisierte sich nach 15 Monaten wieder auf 128 ng/ml. Der bei den magenresezierten Patienten ($n = 2$) zu Beginn gemessene Wert von $115,3 \pm 8,6$ ng/ml stieg nach 6 Monaten auf $207,5 \pm 90,9$ ng/ml und sank danach wieder auf $104,5 \pm 16,6$ ng/ml nach 15 Monaten. Bei der gastrektomierten Patientengruppe ($n = 9$) kam es zu einer Abnahme des Prokollagen I-Wertes von initial $168,3 \pm 21,1$ ng/ml auf $92,7 \pm 10,4$ ng/ml nach 6 Monaten ($p = 0,0015$ vs. Ausgangswert). Nach 15 Monaten lag der Serumspiegel bei $88,1 \pm 9,4$ ng/ml ($p = 0,003$ vs. Ausgangswert). Bei allen 11 Patienten war ein Rückgang der mittleren Serumwerte von initial $155,1 \pm 17,3$ ng/ml über $113,5 \pm 22,9$ ng/ml nach 6 Monaten ($p = 0,136$ vs. Ausgangswert) auf $91,1 \pm 8,5$ ng/ml nach 15 Monaten nachweisbar ($p = 0,003$ vs. Ausgangswert; siehe Graphik 9).

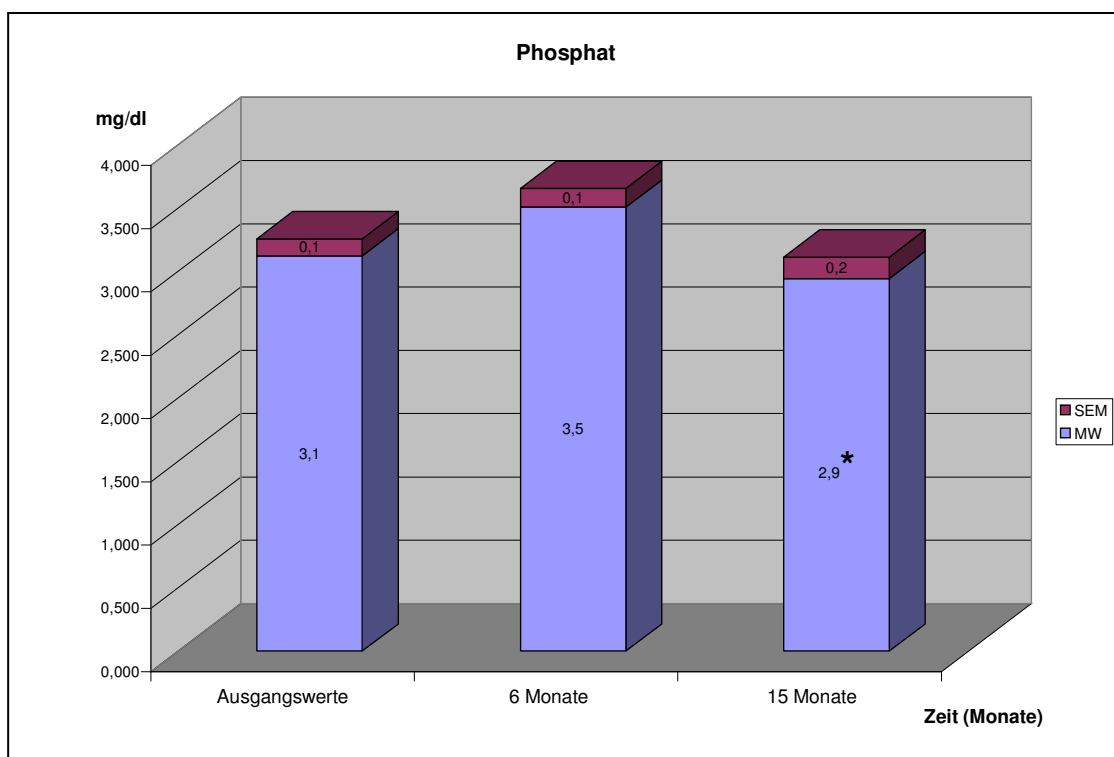


Graphik 9 stellt die Veränderungen der Prokollagen I-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Phosphat. Vor Therapiebeginn war bei einem Patienten der Phosphatwert im Serum mit 1,9 mg/dl erniedrigt (Norm: 2,6–4,5 mg/dl). Nach 6 Monaten Therapie normalisierte sich dieser Parameter auf 4,2 mg/dl, sank aber nach 15 Monaten wieder auf 2 mg/dl ab. Bei zwei weiteren Patienten, die zu Therapiebeginn und nach 6 Monaten Therapie normale Phosphatwerte mit 3 mg/dl und 3,3 mg/dl bzw. 3,4 mg/dl und 3,7 mg/dl aufwiesen, waren nach 15 Monaten die Serumspiegel auf 2,6 mg/dl und 2,5 mg/dl erniedrigt. Bei einem vierten Patienten war im Laufe der Behandlung eine Abnahme des Serumparameters von 3 mg/dl über einen erniedrigten Wert von 2,5 mg/dl nach 6 Monaten auf einen Normalwert von 2,7 mg/dl nach 15 Monaten feststellbar. Bei den magenteilresezierten Patienten ($n = 2$) war anfänglich ein Serum-

Phosphatwert von $3,2 \pm 0,2$ mg/dl nachweisbar, der nach 6 Monaten Medikamentengabe auf $3,6 \pm 0,1$ mg/dl anstieg, um nach 15 Monaten wieder auf $2,9 \pm 0$ mg/dl abzufallen. Ein ähnlicher Verlauf war bei den Phosphatwerten der gastrektomierten Patienten ($n = 9$) feststellbar, die anfänglich durchschnittlich $3,1 \pm 0,2$ mg/dl betragen, nach 6 Monaten auf $3,5 \pm 0,2$ mg/dl zu- und nach 15 Monaten auf $3 \pm 0,2$ mg/dl abnahmen. Die Veränderungen waren nicht signifikant.

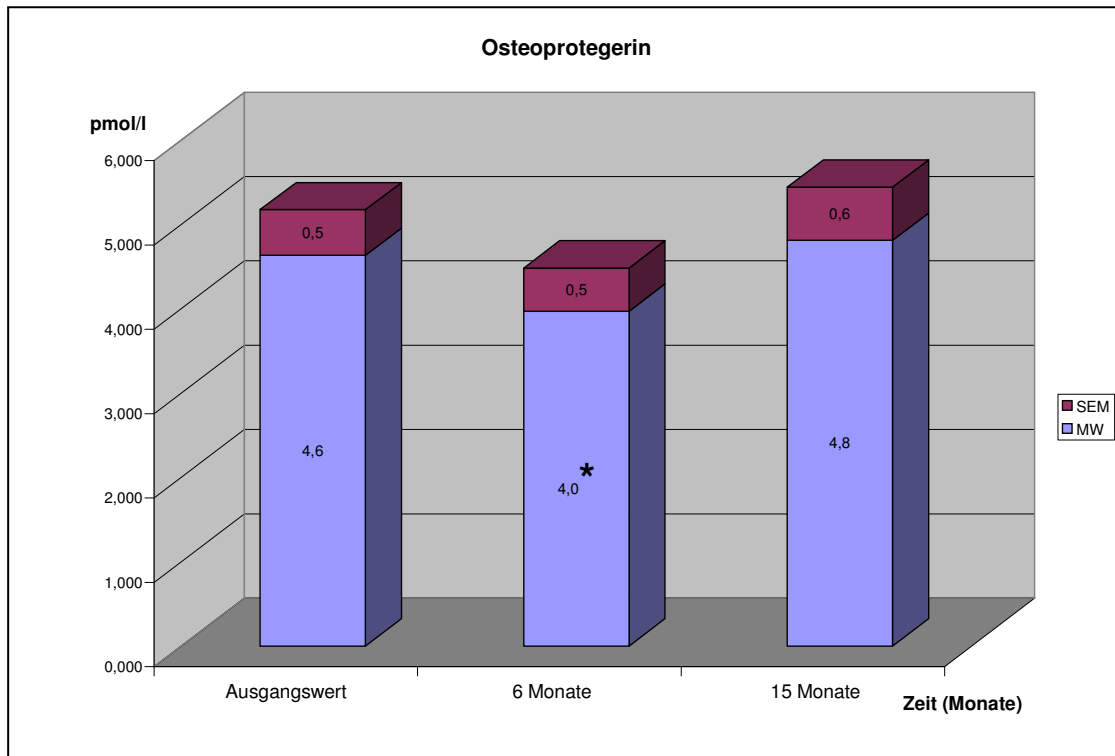
Insgesamt war bei allen 11 Patienten eine Abnahme der Phosphatwerte von $3,1 \pm 0,1$ mg/dl über $3,5 \pm 0,1$ mg/dl nach 6 Monaten auf $2,9 \pm 0,2$ mg/dl nach 15 Monaten feststellbar, wobei die Differenz zwischen 6 und 15 Monaten signifikant war ($p = 0,047$; siehe Graphik 10).



Graphik 10 stellt die Veränderungen der Phosphat-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. 6 Monate; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Osteoprotegerin. Bei den magenteilresezierten Patienten ($n = 2$) war eine Zunahme des Osteoprotegerin-Spiegels im Serum von anfänglich $6,4 \pm 0,6$ pmol/l über $6,3 \pm 0,8$ pmol/l nach 6 Monaten auf $7,4 \pm 0,8$ pmol/l nach 15 Monaten zu beobachten. Bei den gastrektomierten Patienten ($n = 9$) war zunächst eine Abnahme von $4,1 \pm 0,6$ pmol/l auf $3,4 \pm 0,4$ pmol/l nach 6 Monaten feststellbar, nach 15 Monaten war aber der Ausgangswert wieder erreicht ($4,2 \pm 0,6$ pmol/l). Die Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und dem 6-Monats-Wert und dem 15 Monats-Wert waren signifikant ($p = 0,01$ und $p = 0,04$).

Insgesamt war eine geringe Zunahme des Osteoprotegerin-Wertes bei allen 11 Patienten im Laufe von 15 Monaten von $4,6 \pm 0,5$ pmol/l auf $4,8 \pm 0,6$ pmol/l zu beobachten. Die anfängliche Abnahme nach 6 Monaten auf $4 \pm 0,5$ pmol/l war signifikant ($p = 0,03$ vs. Ausgangswert; siehe Graphik 11).



Graphik 11 stellt die Veränderungen der Osteoprotegerin-Werte bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium dar (* $p < 0,05$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Telopeptid I. Der Telopeptid I-Serumspiegel war bei zwei Patienten vor Behandlungsbeginn mit 5,5 bzw. 8,6 ng/ml erhöht (Norm: 1,8-5,0 ng/ml). Nach 6 Monaten Therapie normalisierte sich das Telopeptid I im Serum des ersten Patienten auf 2,2 ng/ml und sank beim zweiten auf 5,2 ng/ml. Nach 15 Monaten waren bei beiden Patienten normale Serumwerte mit 3,9 ng/ml bzw. 4,7 ng/ml feststellbar. Die Veränderungen des Telopeptid I-Wertes über 15 Monate Behandlung waren weder bei den magenresezierten Patienten ($n = 2$), noch bei den gastrektomierten Patienten ($n = 9$) signifikant. Auch waren die Veränderungen des Telopeptid I-Wertes aller 11 Patienten über diesen Zeitraum nicht signifikant.

Kalzium. Es zeigten sich keine signifikanten Veränderungen beim Gesamtkalzium, albuminkorrigierten und gesamteiweißkorrigierten Kalzium im Verlauf der 15 Monate.

Alle Serumwerte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt (siehe Tabelle 19).

Tabelle 19: Veränderungen der Serumparameter bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium; für die statistische Auswertung wurde der Patient, der die Studie aufgrund eines Bronchialkarzinoms nicht beenden konnte, nicht berücksichtigt (Angaben als Mittelwert \pm SEM)

	Ausgangswerte	6 Monate Therapie	15 Monate Therapie
Anzahl der Patienten	12	11	11
Kalzium [mmol/l]	2,4 \pm 0,04	2,4 \pm 0,03	2,4 \pm 0,04
Ges.-Prot.[g/dl]	6,9 \pm 0,1	7,0 \pm 0,08	6,7 \pm 0,08
Ca.(Gesamteiweißkorr.)[mmol/l]	1,2 \pm 0,01	1,3 \pm 0,02	1,3 \pm 0,02
Albumin [g/dl]	4,3 \pm 0,07	4,3 \pm 0,05	4,2 \pm 0,06
Ca(Albuminkorr.)[mmol/l]	1,2 \pm 0,02	1,2 \pm 0,01	1,2 \pm 0,02
PTH [pmol/l]	3,3 \pm 0,3	3,4 \pm 0,4**	2,2 \pm 0,2*
Osteocalcin [nmol/l]	4,0 \pm 0,3	2,4 \pm 0,3*/**	1,9 \pm 0,2*
Osteoprot.[pmol/l]	4,6 \pm 0,5	4 \pm 0,5*	4,8 \pm 0,6
Telopeptid I[ng/ml]	3,8 \pm 0,5	3,2 \pm 0,4	3,3 \pm 0,3
Prokollagen I[ng/ml]	155,1 \pm 17,3	113,5 \pm 22,9	91,1 \pm 8,5*
25-Vit.D [nmol/l]	75,1 \pm 24,7	131,5 \pm 23*	141,3 \pm 15,3*
1,25-Vit.D [pmol/l]	106,2 \pm 6,7	133,8 \pm 9,4*	144,5 \pm 9,5*
Phosphat [mg/dl]	3,1 \pm 0,1	3,5 \pm 0,1**	2,9 \pm 0,2
AP [U/l]	135 \pm 10,1	125,2 \pm 7,5**	112,9 \pm 8,1*
Knochen-AP [U/l]	21 \pm 2,4	12,2 \pm 1,1*	14,4 \pm 1,5*

(*) kennzeichnet einen signifikanten Wert im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$);

(**) kennzeichnet einen signifikanten Wert im Vergleich zum 15-Monats-Wert ($p < 0,05$).

Im Weiteren werden in Tabelle 20 die Veränderungen der Serumparameter der Billroth II-magenresezierten und der gastrektomierten Patienten nach 15 Monaten Behandlung zusammengefasst.

Tabelle 20: Serumparameter bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Vergleich zueinander im Verlauf von 15 Monaten Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium (Angaben als Mittelwert \pm SEM)

	Billroth II		Gastrektomie	
	0 Monate	15 Monate	0 Monate	15 Monate
Anzahl Patienten	3	2	9	9
Kalzium [mmol/l]	2,5 \pm 0	2,5 \pm 0,04	2,4 \pm 0,05	2,4 \pm 0,05
Gesamtprotein [g/dl]	7,3 \pm 0,1	6,9 \pm 0,1	6,8 \pm 0,1	6,6 \pm 0,08
Ca. (gesamtproteinkorr.) [mmol/l]	1,3 \pm 0,01	1,3 \pm 0,03	1,2 \pm 0,02	1,3 \pm 0,02
Albumin [g/dl]	4,4 \pm 0,07	4,2 \pm 0,07	4,3 \pm 0,1	4,2 \pm 0,07
Ca. (albuminkorrigiert) [mmol/l]	1,3 \pm 0,01	1,3 \pm 0,03	1,2 \pm 0,02	1,2 \pm 0,02
Parathormon [pmol/l]	3,3 \pm 0,3	2,1 \pm 0,2	3,3 \pm 0,4	2,3 \pm 0,2 *
Osteocalcin [nmol/l]	4,1 \pm 0,3	2,6 \pm 0,5	4,0 \pm 0,3	1,8 \pm 0,2 *
Osteoprotegerin [pmol/l]	6,4 \pm 0,6	7,4 \pm 0,8	4,1 \pm 0,6	4,2 \pm 0,6
Telopeptid I [ng/ml]	3,3 \pm 0,6	4,1 \pm 0,6	3,9 \pm 0,6	3,1 \pm 0,3
Prokollagen I [ng/ml]	115,3 \pm 8,6	104,5 \pm 16,6	168,3 \pm 21,1	88,1 \pm 9,4 *
25-(OH)-Vitamin D [nmol/l]	19 \pm 5,0	84,5 \pm 10,3	93,8 \pm 30,4	153,9 \pm 15,8 *
1,25-(OH)-Vitamin D [pmol/l]	90,3 \pm 6,2	129,5 \pm 8,1	111,4 \pm 8,0	147,9 \pm 11,2 *
Phosphat [mg/dl]	3,2 \pm 0,2	2,9 \pm 0	3,1 \pm 0,2	3 \pm 0,2
Alkalische Phosphatase [U/l]	127,7 \pm 14,0	128 \pm 2,1	137,4 \pm 12,5	109,6 \pm 9,6 *
Knochen-AP [U/l]	20,3 \pm 5,6	10,5 \pm 1,8	21,2 \pm 2,7	15,2 \pm 1,6 *

(*) kennzeichnet einen signifikanten Unterschied gegenüber dem Ausgangswert zu Beginn der Behandlung ($p < 0,05$). Aufgrund der geringen Fallzahl wurde bei den Billroth-II-Patienten keine statistische Analyse durchgeführt.

Korrelationsanalyse

Um die Wechselbeziehungen zwischen den verschiedenen Knochenstoffwechselfparametern zu analysieren, wurden Korrelationsanalysen durchgeführt. Die Untersuchung der Serumparameter nach 15 Monaten Behandlung zeigten eine hohe positive Korrelation des Osteocalcins mit Prokollagen I einerseits ($r = 0,71$; $p = 0,015$) und mit Telopeptid I andererseits ($r = 0,73$; $p = 0,01$). Außerdem korrelierte Osteocalcin mit Osteoprotegerin mit einem mittleren positiven Koeffizienten ($r = 0,63$; $p = 0,036$). Ein solcher Zusammenhang bestand auch zwischen Prokollagen I und Osteoprotegerin ($r = 0,65$; $p = 0,03$). Eine mittlere negative signifikante Korrelation ergab sich zwischen Phosphat und Parathormon ($r = -0,68$; $p = 0,021$; siehe Tabelle 21).

Tabelle 21: Korrelationsanalyse der Serumparameter nach 15 Monaten.

		Ca	Phos	25-Vit. D	1,25-Vit. D	PTH	AP	Kn. AP	OTC	PK I	TP I	OPG
Ca	r=	X	-0,115	-0,105	0,276	-0,484	-0,271	-0,058	0,029	-0,209	0,325	0,058
	p=		0,737	0,759	0,411	0,131	0,420	0,865	0,933	0,537	0,330	0,865
Phos	r=		X	-0,484	0,247	-0,681	0,113	0,027	0,262	0,556	0,184	0,330
	p=			0,132	0,465	0,021	0,741	0,936	0,437	0,075	0,588	0,321
25-Vit. D	r=			X	-0,226	0,445	-0,088	0,247	-0,412	-0,166	-0,350	-0,515
	p=				0,504	0,170	0,797	0,465	0,208	0,626	0,291	0,105
1,25-Vit. D	r=				X	-0,411	-0,012	-0,259	-0,234	-0,337	0,264	-0,302
	p=					0,210	0,972	0,442	0,490	0,310	0,432	0,367
PTH	r=					X	0,351	0,132	0,024	-0,139	-0,227	-0,262
	p=						0,290	0,699	0,949	0,684	0,503	0,436
AP	r=						X	-0,119	0,462	0,376	0,281	0,306
	p=							0,727	0,152	0,254	0,403	0,359
Kn. AP	r=							X	0,366	0,300	0,123	0,245
	p=								0,268	0,370	0,718	0,467
OTC	r=								X	0,708	0,731	0,633
	p=									0,015	0,011	0,036
PK I	r=									X	0,479	0,651
	p=										0,136	0,030
TP I	r=										X	0,426
	p=											0,191
OPG	r=											X
	p=											

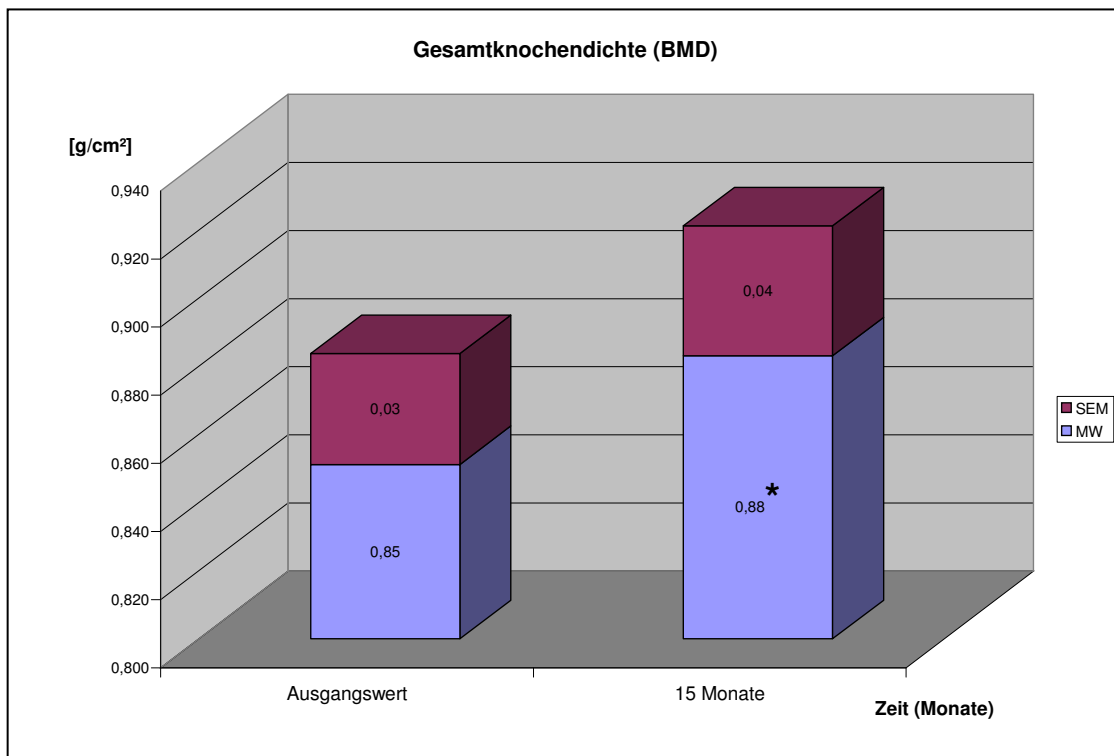
Bei der Untersuchung der Differenzen, die sich für jeden Serumparameter durch Subtraktion des Ausgangswertes von dem Wert nach 15 Monaten ergaben, zeigte sich eine mittlere negative Korrelation zwischen der Differenz des Phosphates und der des alkalische Phosphatase-Wertes ($r = -0,66$; $p = 0,026$). Dies bedeutet, dass eine Abnahme der alkalischen Phosphatase mit einer Zunahme des Phosphats im Serum verbunden ist, wenngleich beide Parameter durchschnittlich nach 15 Monaten abgenommen hatten (siehe Tabelle 19). Eine weitere mittlere negative Korrelation bestand zwischen der Differenz des Osteocalcins und der Differenz des Osteoprotegerins ($r = -0,67$; p

3.5.5 Auswertung der konventionellen Röntgenaufnahmen

Von den 11 Patienten, die 15 Monate lang mit Kalzium, Vitamin D und Ibandronat behandelt wurden, wurden abschließend wie zu Beginn der Therapie konventionelle Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule in zwei Ebenen angefertigt. Die Ausmessung der Wirbelkörperhöhen nach 15 Monaten Behandlung ergab lediglich bei einer Patientin eine Abnahme der hinteren (Hp) Wirbelkörperhöhe von L5 um 4 mm. Davon abgesehen waren keine wesentlichen Veränderungen der Wirbelkörperhöhen eingetreten (siehe Tabelle Anhang S. 129, 130).

3.5.6 Auswertung der DEXA

Die Knochendichte der 11 Patienten, die 15 Monate lang Ibandronat, Kalzium und Vitamin D bekamen, wurde zu Beginn und nach Ablauf der 15 Monate mittels DEXA evaluiert. Es ergab sich eine signifikante Zunahme der gesamten Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs, die sich aus insgesamt 7 Messpunkten zusammensetzt, von anfänglich $0,85 \pm 0,03$ g/cm² auf $0,88 \pm 0,04$ g/cm² nach 15 Monaten ($p = 0,001$; siehe Graphik 12).



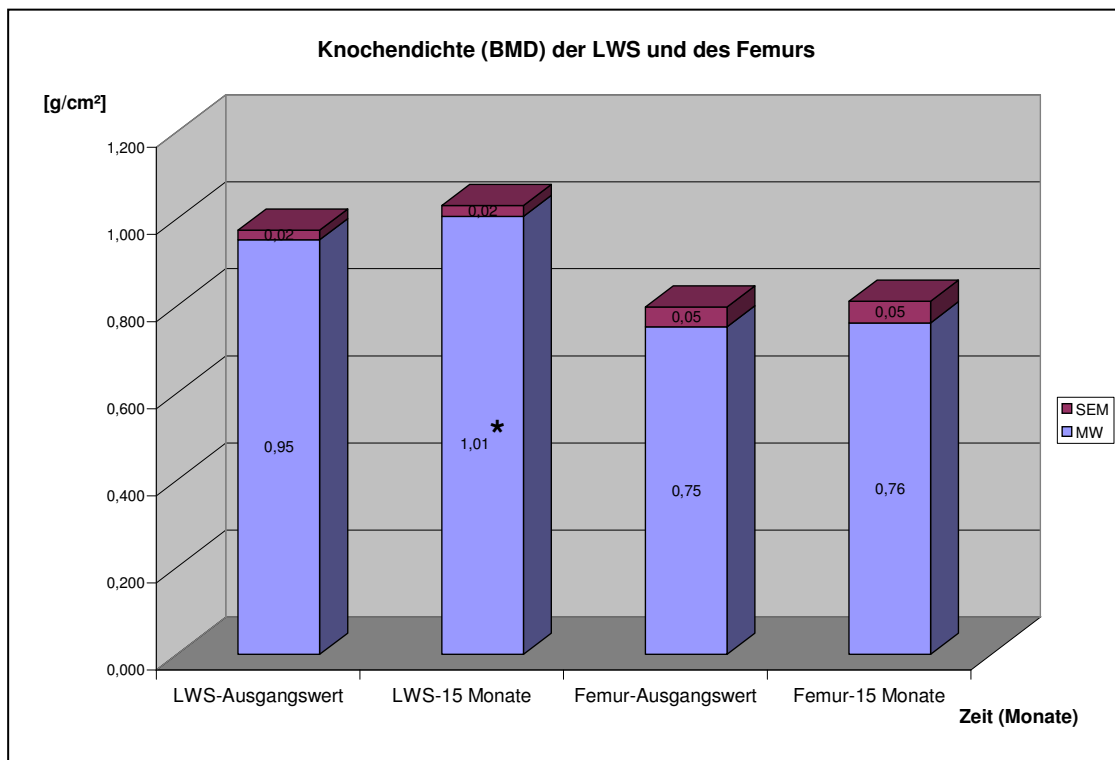
Graphik 12 stellt die Veränderungen der Gesamtknochendichte der Lendenwirbelkörper L1 bis L4 und des proximalen Femurs mit Oberschenkelhals, Ward'schem Dreieck und Trochanter major der 11 Patienten nach Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium im Verlauf von 15 Monaten dar (* $p = 0,001$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Die Zunahme der gesamten Knochendichte entsprach einer durchschnittlichen prozentualen Zunahme um $3,75 \pm 1,1\%$. Dabei konnte ein signifikanter Anstieg ($p = 0,003$) sowohl des T-Scores von anfänglich $-1,9 \pm 0,2$ SD auf $-1,7 \pm 0,2$ Standardabweichungen der Referenzpopulation als auch des Z-Scores von $-1,3 \pm 0,2$ SD vor Beginn der Therapie auf $-0,9 \pm 0,2$ SD nach 15 Monaten Behandlung festgestellt werden ($p = 0,0005$).

Bei 3 Patienten kam es nach 15 Monaten Behandlung zu einer Abnahme der Knochendichte im Bereich des proximalen Femurs, die in dieser Region an 3 Messpunkten bestimmt wird, von durchschnittlich $0,82 \pm 0,06$ g/cm² um $0,04 \pm 0,02$ g/cm² auf $0,78 \pm 0,07$ g/cm². Dies entspricht einer nicht signifikanten

Abnahme um durchschnittlich $5,5 \pm 3\%$. Das Durchschnittsalter dieser Patienten betrug 63 ± 1 Jahre. Die Operation lag zu diesem Zeitpunkt 12 ± 3 Jahre zurück, wobei 2 Patienten BII-reseziert waren und 1 Patient gastrektomiert war. Alle 3 Patienten waren Männer. Im Durchschnitt nahm jeder dieser 3 Patienten 733 ± 35 mg Kalzium und $818,6 \pm 40,9$ I.E. Vitamin D/die über einen Zeitraum von 511 ± 31 Tagen ein.

Insgesamt betrachtet lag bei den Lendenwirbelkörpern L1 bis L4 über die 15 Monate ein signifikanter Zuwachs der Knochendichte um durchschnittlich $5,7 \pm 0,9\%$ von $0,95 \pm 0,02$ g/cm² vor Beginn der Behandlung auf $1,01 \pm 0,02$ g/cm² nach Behandlung vor ($p = 0,0001$). Die durchschnittliche Zunahme der Knochendichte im Bereich der 3 Messpunkte des proximalen Femurs innerhalb dieses Zeitraums lag bei $2,2 \pm 1,7\%$. Dies entspricht einer nicht signifikanten Verdichtung des proximalen Femurs ($p = 0,3$) von $0,75 \pm 0,05$ g/cm² vor Therapiebeginn auf $0,76 \pm 0,05$ g/cm² nach 15 Monaten (siehe Graphik 13).



Graphik 13 stellt die Veränderungen der Knochendichte der Lendenwirbelsäule (LWS) mit den Lendenwirbelkörpern L1 bis L4 und des proximalen Femurs mit Oberschenkelhals, Ward'schem Dreieck und Trochanter major bei 11 Patienten während einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium im Verlauf von 15 Monaten dar (* $p = 0,0001$ vs. Ausgangswert; Angaben als Mittelwert \pm SEM).

Bei eingehender Betrachtung der einzelnen Messpunkte wurde deutlich, dass im Mittel der erste Lendenwirbelkörper L1 die deutlichste Zunahme der Knochendichte aufwies. Vor Beginn der Therapie war dort eine durchschnittliche Knochendichte von $0,84 \pm 0,02$ g/cm² nachweisbar, die nach 15 Monaten Behandlung um $7 \pm 1,9\%$ auf einen Wert von $0,89 \pm 0,03$ g/cm² anstieg ($p = 0,007$). An zweiter Stelle lag hinsichtlich des Zuwachses der Knochendichte der zweite Lendenwirbelkörper L2 mit durchschnittlich $6,7 \pm 1,7\%$. Dort stieg der BMD-Wert von $0,96 \pm 0,02$ g/cm² auf $1,02 \pm 0,02$ g/cm² an ($p = 0,004$). Die drittgrößte Knochendichtenzunahme um durchschnittlich $5,6 \pm$

1,1% war am dritten Lendenwirbelkörper L3 nachzuweisen, wobei der Anfangswert von $1,0 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$ nach 15 Monaten auf $1,05 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ anstiegen war ($p = 0,0004$). Der viertgrößte mittlere Zuwachs an Knochendichte wurde im vierten Lendenwirbelkörper L4 gemessen, wo die anfängliche Dichte von $0,99 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ um $4,5 \pm 1,8\%$ auf $1,03 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ anstieg. Diese Veränderung war nicht signifikant. Eine weniger deutliche Zunahme der Knochendichte war mit $3,7 \pm 3\%$ am Ward'schem Dreieck nachweisbar. Dort stieg der BMD-Wert von anfänglich $0,68 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ auf $0,69 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ nicht signifikant an. Am Oberschenkelhals lag auch nur ein geringer Anstieg der Knochendichte um $2,9 \pm 1,1\%$ von anfänglich $0,82 \pm 0,04 \text{ g/cm}^2$ auf $0,84 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ vor, der aber signifikant war ($p = 0,02$). Keine Zunahme der Knochendichte konnte in der Gegend des Trochanter majors festgestellt werden. Der Anfangswert von $0,75 \pm 0,05 \text{ g/cm}^2$ blieb nach 15 Monaten Behandlung mit $0,75 \pm 0,06 \text{ g/cm}^2$ konstant (siehe Tabelle 23).

Tabelle 23: Die 7 DEXA-Messpunkte geordnet nach der prozentualen Zunahme der Knochendichte während einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium (Angaben als MW \pm SEM)

Rangfolge	Messbereich	Zunahme (%)
1.	L1*	+ 7,0 \pm 1,9
2.	L2*	+ 6,7 \pm 1,7
3.	L3*	+ 5,6 \pm 1,1
4.	L4	+ 4,5 \pm 1,8
5.	Ward	+ 3,7 \pm 3,0
6.	Neck*	+ 2,9 \pm 1,1
7.	Troch	+ 0,5 \pm 2,4

(*) kennzeichnet eine signifikante Zunahme nach 15 Monaten Therapie ($p < 0,05$)

Korrelationsanalyse der Serumparameter mit der Knochendichte

Die Knochenstoffwechselfparameter des Serums wurden nach 15 Monaten Therapie erneut einer Korrelationsanalyse mit der Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs unterworfen. Des Weiteren wurden auch die Differenzen der Serumparameter des Knochenstoffwechsels und der Knochendichten, die durch Subtraktion der 0-Monats-Werte von den 15-Monats-Werten entstanden, miteinander korreliert. Bei der erstgenannten Analyse zeigte sich lediglich eine mittlere negative Korrelation der Knochendichte des proximalen Femurs mit Telozeptid I ($r = -0,6$, $p = 0,039$; siehe Tabelle 24).

Tabelle 24: Korrelationen der Serumparameter des Knochenstoffwechsels mit der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule (LWS, Lendenwirbelkörper L1 bis L4) und des proximalen Femurs bei 11 Patienten nach 15 Monaten Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium.

LWS 15 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parat- hormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteo- calcin (nmol/l)	Telo- peptid I (ng/ml)	Prokol- lagen I (ng/ml)	Osteo- pro- tegerin (pmol/l)
Knochen- dichte BMD (g/cm ²)	r=	0,39	0,19	0,24	-0,32	-0,37	-0,12	0,07	0,15	-0,04	0,22	0,02
	p=	0,23	0,57	0,48	0,34	0,27	0,72	0,84	0,66	0,91	0,52	0,95

Femur 15 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parat- hormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteo- calcin (nmol/l)	Telo- peptid I (ng/ml)	Prokol- lagen I (ng/ml)	Osteo- pro- tegerin (pmol/l)
Knochen- dichte BMD (g/cm ²)	r=	r-0,1	-0,4	0,3	-0,5	0,2	-0,07	0,1	-0,3	-0,6	-0,4	-0,04
	p=	0,71	0,26	0,31	0,12	0,49	0,84	0,78	0,43	0,039	0,28	0,90

Bei der zweiten Korrelationsanalyse ergab sich eine hohe negative Korrelation der Differenz der Knochendichte des proximalen Femurs mit der Veränderung des Phosphatwertes nach 15 Monaten Therapie ($r = -0,738$, $p = 0,009$). Dies bedeutet, dass die Knochendichte am proximalen Femur umso mehr zunahm, je mehr das Phosphat im Serum abfiel. Eine weitere mittlere positive Korrelation bestand zwischen der Differenz der Knochendichte des proximalen Femurs und der Differenz der Serumwerte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase nach 15 Monaten Behandlung ($r = 0,69$, $p = 0,019$). Dies bedeutet, dass eine Zunahme der Knochendichte des Femurs mit einer Zunahme der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase im Serum korrelierte. De facto aber nahm der durchschnittliche Serumwert der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase ab (siehe Tabelle 19). Die gesamte Korrelationsanalyse findet sich in Tabelle 25.

Tabelle 25: Korrelationsanalyse der Differenzen, die sich aus Subtraktion der Anfangswerte von den Werten nach 15 Monaten Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium ergaben. Die Veränderung der Serumparameter des Knochenstoffwechsels wurde dabei mit der Veränderung der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbelsäule (LWS, Lendenwirbelkörper L1 bis L4) und des proximalen Femurs korreliert.

LWS 15 - 0 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parathormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteocalcin (nmol/l)	Telopeptid I (ng/ml)	Prokollagen I (ng/ml)	Osteoprotegerin (pmol/l)
Knochendichte BMD (g/cm ²)	r=	-0,27	-0,01	-0,33	-0,45	0,41	0,12	0,33	-0,19	0,252	-0,42	0,23
	p=	0,42	0,99	0,33	0,17	0,21	0,73	0,32	0,58	0,46	0,20	0,49

Femur 15 - 0 Monate		Kalzium (mmol/l)	Phosphat (mg/dl)	25-(OH)- Vit.D (nmol/l)	1,25- (OH) ₂ - Vit.D (pmol/l)	Parathormon (pmol/l)	AP (U/l)	knochen- spezif. AP (U/l)	Osteocalcin (nmol/l)	Telopeptid I (ng/ml)	Prokollagen I (ng/ml)	Osteoprotegerin (pmol/l)
Knochendichte BMD (g/cm ²)	r=	-0,07	-0,74	-0,18	-0,06	0,33	0,59	0,69	0,20	-0,04	0,014	-0,39
	p=	0,83	0,009	0,60	0,87	0,32	0,06	0,019	0,56	0,91	0,97	0,23

Korrelationsanalyse der Medikamenteneinnahme mit der Knochendichte

Bei der Korrelationsanalyse der Medikamenteneinnahme (durchschnittliche Einnahme pro Tag) mit der Differenz der Knochendichte zwischen Anfang und Ende der Behandlung an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur ergaben sich keine signifikanten Korrelationen. Tendenziell korrelierten Kalziumeinnahme und Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule aber positiv ($r = 0,542$, $p = 0,085$; siehe Tabelle 26). Bei der Korrelationsanalyse mit den 7 einzelnen DEXA-Messpunkten ergab sich eine mittlere positive Korrelation der durchschnittlich täglich eingenommenen Menge an Kalzium mit

der im Laufe der Behandlung aufgetretenen Veränderung der Knochendichte am zweiten Lendenwirbelkörper ($r = 0,663$, $p = 0,026$).

Tabelle 26: Tabellarische Darstellung der Korrelationen der durchschnittlichen Tageseinnahme von Kalzium, Vitamin D und Ibandronat mit den Knochendichteveränderungen an der Lendenwirbelsäule und am proximalen Femur.

	LWS BMD t15-t0 (g/cm ²)	prox. Femur BMD t15-t0 (g/cm ²)
Kalzium-Einnahme (mg/d)	$r=0,542$ $p=0,085$	$r=-0,214$ $p=0,527$
Vitamin-D-Einnahme (I.E./d)	$r=0,389$ $p=0,238$	$r=0,013$ $p=0,969$
Ibandronatgabe (mg/d)	$r=0,472$ $p=0,143$	$r=0,555$ $p=0,871$

Tabelle 27: Tabellarische Darstellung der Korrelationen der durchschnittlichen Tageseinnahme von Kalzium, Vitamin D und Ibandronat mit den Knochendichteveränderungen an den 7 DEXA-Messpunkten nach 15 Monaten.

	L1 BMD t15-t0 (g/cm ²)	L2 BMD t15-t0 (g/cm ²)	L3 BMD t15-t0 (g/cm ²)	L4 BMD t15-t0 (g/cm ²)	Neck BMD t15-t0 (g/cm ²)	Ward BMD t15-t0 (g/cm ²)	Troch BMD t15-t0 (g/cm ²)
Kalzium-Einnahme (mg/d)	$r=0,413$ $p=0,236$	$r=0,663$ $p=0,026^*$	$r=0,202$ $p=0,551$	$r=-0,041$ $p=0,906$	$r=-0,31$ $p=0,353$	$r=-0,31$ $p=0,354$	$r=0,02$ $p=0,952$
Vitamin-D-Einnahme (I.E./d)	$r=0,219$ $p=0,543$	$r=0,566$ $p=0,070$	$r=0,285$ $p=0,395$	$r=-0,105$ $p=0,758$	$r=-0,170$ $p=0,618$	$r=-0,101$ $p=0,767$	$r=0,247$ $p=0,463$
Ibandronatgabe (mg/d)	$r=0,494$ $p=0,146$	$r=0,493$ $p=0,123$	$r=0,394$ $p=0,231$	$r=-0,138$ $p=0,685$	$r=-0,192$ $p=0,572$	$r=-0,228$ $p=0,500$	$r=0,232$ $p=0,493$

(n.s.) steht für einen nicht signifikanten Zusammenhang ($p > 0,05$)

Analyse der DEXA-Untersuchungen

Es wurde untersucht, ob das Resektionsverfahren, das Geschlecht, die täglich eingenommene Kalzium- und Vitamin-D-Menge oder der postoperative Zeitraum einen Einfluss auf die Knochendichteänderungen hatten (siehe Tabelle 28-32). Im Weiteren wurde in diesem Zusammenhang der Stellenwert des Lebensalters der Patienten untersucht (siehe Tabelle 33).

Die gastrektomierten Patienten wiesen eine Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule von $0,94 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ auf $1,00 \pm 0,03 \text{ g/cm}^2$ auf ($p = 0,0004$), während dies bei den Billroth-II-Patienten nicht der Fall war ($1,01 \pm 0,02$ vs. $1,04 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$). Ausserdem waren die gastrektomierten Patienten tendenziell jünger und hatten einen signifikant kürzeren postoperativen Nachbeobachtungszeitraum (* $p = 0,001$). In Bezug auf die Knochendichte ergaben sich aber weder zu Beginn noch am Ende der Behandlung Differenzen, so dass das Operationsverfahren keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis in Bezug auf die Knochendichte hatte (Angaben als MW \pm SEM; siehe Tabelle 28).

Tabelle 28 Analyse bezüglich des Resektionsverfahrens.

	Billroth II	Gastrektomie	p-Wert
Patienten zu Therapiebeginn [Anzahl]	2	9	
Alter [Jahre]	64 ± 1	54 ± 4	0,586
Zeit postoperativ [Jahre]	16 ± 1	5 ± 1	0,001*
Männer : Frauen	2 : 0	6 : 3	
BMD LWS vor Therapie [g/cm^2]	$1,01 \pm 0,02$	$0,94 \pm 0,03$	0,429
BMD LWS nach 15 Monaten Therapie [g/cm^2]	$1,04 \pm 0,02$	$1,00 \pm 0,03^*$	0,569
BMD Femur vor Therapie [g/cm^2]	$0,82 \pm 0,06$	$0,73 \pm 0,06$	0,441
BMD Femur nach 15 Monaten Therapie [g/cm^2]	$0,81 \pm 0,1$	$0,75 \pm 0,06$	0,688

Männer hatten am proximalen Femur zu Therapiebeginn eine höhere Knochendichte im Vergleich zu Frauen. Frauen waren signifikant jünger und wiesen einen kürzeren postoperativen Nachbeobachtungszeitraum auf. Am Ende der Behandlung waren jedoch keine signifikanten Unterschiede bei der

Knochendichte bei Männern und Frauen festzustellen, so dass das Geschlecht keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis in Bezug auf die Knochendichte hatte (Angaben als MW \pm SEM; siehe Tabelle 29).

Tabelle 29: Analyse bezüglich des Geschlechts.

	Frauen	Männer	p-Wert
Patienten [Anzahl]	3	8	
Alter [Jahre]	43 \pm 3	61 \pm 3	0,02
Zeit postoperativ [Jahre]	4 \pm 2	9 \pm 2	0,2
Billroth II : Gastrektomie	0 : 3	2 : 6	
BMD LWS vor Therapie [g/cm ²]	0,92 \pm 0,03	0,97 \pm 0,03	0,419
BMD LWS nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,96 \pm 0,08	1,02 \pm 0,03	0,464
BMD Femur vor Therapie [g/cm ²]	0,59 \pm 0,08	0,80 \pm 0,05	0,044
BMD Femur nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,61 \pm 0,08	0,82 \pm 0,05	0,088

Die Stratifizierung in eine Patientengruppe, die durchschnittlich weniger als 750 mg Kalzium pro Tag einnahm (n = 5) und in eine Gruppe, die durchschnittlich mehr als 750 mg Kalzium pro Tag einnahm (n = 6) ergab keinen Einfluss auf die Zunahme der Knochendichte in den Bereichen der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs. Es ließen sich lediglich innerhalb der beiden Gruppen signifikante Unterschiede zwischen dem Ausgangswert und dem Wert nach 15 Monaten Therapie der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule feststellen (p = 0,005, bzw. p = 0,02). Die Patientengruppe, die weniger als 750 mg Kalzium pro Tag einnahm, war durchschnittlich 11 Jahre jünger als die Gruppe, die mehr als 750 mg Kalzium pro Tag einnahm (50 \pm 5 vs. 61 \pm 4 Jahre; p = 0,128). Bei der Patientengruppe mit der niedrigeren Kalziumeinnahme kam es zu einer leichten Zunahme der Knochendichte im Bereich des proximalen Femurs (0,73 \pm 0,08 vs. 0,77 \pm 0,08 g/cm²; p = 0,052 vs. Ausgangswert; Angaben als MW \pm SEM; siehe Tabelle 30).

Tabelle 30: Analyse hinsichtlich der täglichen Kalziemeinnahme.

	< 750 mg Kalzium / Tag	> 750 mg Kalzium / Tag	p-Wert
Kalziemeinnahme [mg/Tag]	583,9 ± 82,7	801,2 ± 12,3	0,06
Alter [Jahre]	50 ± 5	61 ± 4	0,128
Zeit postoperativ [Jahre]	8 ± 1	7 ± 2	0,803
Frauen : Männer	1 : 5	2 : 3	
Billroth II : Gatrektomie	1 : 5	1 : 4	
BMD LWS vor Therapie [g/cm ²]	0,96 ± 0,04	0,94 ± 0,02	0,804
BMD LWS nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	1,00 ± 0,04*	1,01 ± 0,03*	0,975
BMD Femur vor Therapie [g/cm ²]	0,73 ± 0,08	0,76 ± 0,05	0,78
BMD Femur nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,77 ± 0,08	0,76 ± 0,05	0,93

(*)kennzeichnet einen signifikanten Wert im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$).

Die Stratifizierung in eine Patientengruppe, die durchschnittlich weniger als 850 I.E. Vitamin D pro Tag einnahm ($n = 5$) und in eine Gruppe, die durchschnittlich mehr als 850 I.E. Vitamin D pro Tag einnahm ($n = 6$) ergab keinen Einfluss auf die Zunahme der Knochendichte in den Bereichen der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs. Lediglich war innerhalb der beiden Gruppen eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule feststellbar ($p = 0,02$, bzw. $p = 0,006$). Auch war bei der zweiten Gruppe, die mehr als 850 I.E. Vitamin D einnahm, eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich des proximalen Femurs feststellbar ($p = 0,04$). Somit hatte eine hohe Compliance der Vitamin-D-Einnahme auch einen positiven Einfluss auf die Zunahme der Knochendichte im proximalen Femur (Angaben als MW ± SEM; siehe Tabelle 31).

Tabelle 31: Analyse hinsichtlich der täglichen Vitamin-D-Einnahme.

	< 850 I.E. Vitamin D/Tag	> 850 I.E. Vitamin D/Tag	p-Wert
Vitamin-D-Einnahme [I.E./Tag]	630 ± 100	1006 ± 55	0,012
Alter [Jahre]	57 ± 3	55 ± 6	0,849
Zeit postoperativ [Jahre]	7 ± 2	8 ± 2	0,836
Frauen : Männer	1 : 4	2 : 4	
Billroth II : Gastrektomie	1 : 4	1 : 5	
BMD LWS vor Therapie [g/cm ²]	0,96 ± 0,04	0,94 ± 0,03	0,721
BMD LWS nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	1,01 ± 0,04*	1,00 ± 0,03*	0,806
BMD Femur vor Therapie [g/cm ²]	0,76 ± 0,09	0,73 ± 0,05	0,799
BMD Femur nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,76 ± 0,1	0,76 ± 0,05*	0,989

(*)kennzeichnet einen signifikanten Wert im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$).

Die Patientengruppe, die vor mehr als 8 Jahren operiert wurde, war durchschnittlich etwas älter als die Gruppe, die vor weniger als 8 Jahren operiert wurde (53 ± 5 vs. 60 ± 4 ; $p = 0,355$). Die Differenz des postoperativen Zeitraumes der beiden Gruppen war gemäß Stratifizierung signifikant. Eine signifikante Zunahme der Knochendichte über 15 Monate Therapie war bei beiden Gruppen im Bereich der Lendenwirbelsäule ($p = 0,02$, bzw. $p = 0,004$) und bei der Gruppe, die vor mehr als 8 Jahren operiert wurde, auch in der Region des proximalen Femurs nachweisbar ($p = 0,0004$). In Bezug auf die Knochendichte ergaben sich aber weder zu Beginn noch am Ende der Behandlung Differenzen, so dass der postoperative Nachbeobachtungszeitraum keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis in Bezug auf die Knochendichte hatte. Wichtig ist hierbei aber, dass auch Patienten sehr lange nach der Operation von einer Behandlung profitieren, möglicherweise sogar mehr als Patienten, die erst vor kurzem operiert wurden (Angaben als MW ± SEM; siehe Tabelle 32).

Tabelle 32: Analyse hinsichtlich des postoperativen Zeitraumes (post-OP) bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten Behandlung mit Kalzium, Vitamin D und Ibandronat.

	< 8 Jahre post-OP	> 8 Jahre post-OP	p-Wert
Patienten [Anzahl]	6	5	
Alter [Jahre]	53 ± 5	60 ± 4	0,355
Zeit postoperativ [Jahre]	4 ± 1	11 ± 2	0,004
Frauen : Männer	2 : 4	1 : 4	
Billroth II : Gastrektomie	0 : 6	2 : 3	
BMD LWS vor Therapie [g/cm ²]	0,92 ± 0,03	0,99 ± 0,03	0,178
BMD LWS nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,98 ± 0,04*	1,04 ± 0,02*	0,304
BMD Femur vor Therapie [g/cm ²]	0,70 ± 0,05	0,80 ± 0,08	0,387
BMD Femur nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,72 ± 0,05	0,82 ± 0,09*	0,369

(*)kennzeichnet einen signifikanten Wert im Vergleich zum Ausgangswert ($p < 0,05$).

Beim Vergleich der Patienten mit einem Lebensalter unter 60 Jahren mit Patienten über 60 Jahren war durch die Therapie bei beiden Gruppen eine signifikante Knochendichtezunahme im Bereich der Lendenwirbelsäule nachweisbar ($p = 0,005$ bzw. $p = 0,02$). Im Bereich des proximalen Femurs kam es bei der Patientengruppe mit einem durchschnittlichen Alter über 60 Jahren zu einer geringfügigen Abnahme der Knochendichte ($p = 0,9$), während bei der jüngeren Gruppe eine signifikante Zunahme der Knochendichte in diesem Bereich festgestellt werden konnte ($p = 0,004$). Somit hat ein erhöhtes Lebensalter wohl einen negativen Einfluss auf die Knochendichte am proximalen Femur. Zwischen den beiden Gruppen bestand weder an der Lendenwirbelsäule noch am proximalen Femur ein signifikanter Unterschied (Angaben als MW ± SEM; siehe Tabelle 33).

Tabelle 33: Analyse bezüglich des Lebensalters bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten im Verlauf von 15 Monaten Behandlung mit Kalzium, Vitamin D und Ibandronat.

	< 60 Jahre	> 60 Jahre	p-Wert
Patienten [Anzahl]	6	5	
Alter [Jahre]	47 ± 2	67 ± 2	0,0004
Zeit postoperativ [Jahre]	6 ± 2	9 ± 3	0,226
Frauen : Männer	3 : 6	0 : 5	
Billroth II : Gastrektomie	0 : 6	2 : 3	
BMD LWS vor Therapie [g/cm ²]	0,92 ± 0,03	0,98 ± 0,04	0,282
BMD LWS nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,98 ± 0,04*	1,03 ± 0,03*	0,382
BMD Femur vor Therapie [g/cm ²]	0,73 ± 0,08	0,77 ± 0,04	0,710
BMD Femur nach 15 Monaten Therapie [g/cm ²]	0,76 ± 0,08*	0,76 ± 0,04	0,946

(*)kennzeichnet einen signifikanten Wert im Vergleich zum Ausgangswert (p < 0,05).

3.6 Beantwortung der Fragen

1) Welche Veränderungen sind im Kalzium- und Knochenstoffwechsel bei den Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie festzustellen?

Insgesamt lagen im oberen Normwertbereich angesiedelte Durchschnittswerte für die knochenspezifische alkalische Phosphatase ($21,0 \pm 2,4$ U/l; Norm: 4-21 U/l), das Osteocalcin ($4,0 \pm 0,3$ nmol/l; Norm: 1,1-5,4) und das Prokollagen I ($155,1 \pm 17,3$ ng/ml; Norm: 40-200 ng/ml) vor. Dabei war bei 4 Patienten die knochenspezifische alkalische Phosphatase im Serum mit 24, 34, 36 und 33 U/l erhöht. Insgesamt war bei 2 Patienten der Osteocalcin-Wert mit 5,4 und 5,7 nmol/l erhöht. Bei 3 Patienten war das Prokollagen I im Serum mit 230, 225 und 287 nmol/l erhöht.

2) Wie wirkt sich eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium auf die Serumparameter der Kalziumregulation aus?

Durch die Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium war eine Abnahme des Parathormons im Serum der magenresezierten oder gastrektomierten Patienten nach 15 Monaten von $3,3 \pm 0,3$ auf $2,2 \pm 0,2$ pmol/l feststellbar ($p = 0,019$). Des Weiteren konnte ein Anstieg des 25-(OH)-Vitamin D von $75,1 \pm 24,7$ auf $141,3 \pm 15,3$ nmol/l festgestellt werden ($p = 0,01$). Eine ähnliche Veränderung konnte beim 1,25-(OH)₂-Vitamin-D-Serumspiegel nachgewiesen werden, der von $106,2 \pm 6,7$ auf $144,5 \pm 9,5$ pmol/l zunahm ($p = 0,01$).

3) Wie wirkt sich eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium auf die Serumparameter des Knochenstoffwechsels aus?

Der durchschnittliche Serumspiegel der alkalischen Phosphatase fiel von $135 \pm 10,1$ auf $112,9 \pm 8,1$ U/l ab ($p = 0,016$). Analog war ein Abfall der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase von $21 \pm 2,4$ auf $14,4 \pm 1,5$ U/l zu beobachten.

($p=0,005$). Weiterhin nahmen der Serumspiegel des Osteocalcins von $4,0 \pm 0,3$ auf $1,9 \pm 0,2$ nmol/l ($p = 0,00005$) und das Prokollagen I von $155,1 \pm 17,3$ auf $91,1 \pm 8,5$ ng/ml ab ($p = 0,003$).

4) Wie verändert sich durch eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs?

Die durchschnittliche Gesamtknochendichte (LWS und proximaler Femur) nahm im Verlauf der Therapie von 15 Monaten um $3,75 \pm 1,1\%$ von anfänglich $0,85 \pm 0,03$ g/cm² auf $0,88 \pm 0,04$ g/cm² zu ($p = 0,001$). Dabei lag vor allem eine Zunahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule um durchschnittlich $5,7 \pm 0,9\%$ von anfangs $0,95 \pm 0,02$ g/cm² auf $1,01 \pm 0,02$ g/cm² vor ($p = 0,0001$). Der Zuwachs im Bereich des proximalen Femurs betrug $2,2 \pm 1,7\%$. Diese Veränderung von $0,75 \pm 0,05$ g/cm² vor Therapiebeginn auf $0,76 \pm 0,05$ g/cm² nach 15 Monaten war nicht signifikant ($p = 0,3$).

5) Wie wird eine derartige Behandlung vertragen, und wie ist die Compliance der Patienten?

Von 3 der 11 Patienten wurde nach Behandlungsbeginn eine Zunahme der Stuhlfestigkeit mit Tendenz zu Verstopfung bemerkt. Dieses Phänomen ist vermutlich der Kalziumeinnahme zuzuschreiben. Lediglich ein Patient beschrieb das Auftreten von Schmerzen im Rücken bzw. Gliederschmerzen direkt nach der intravenösen Gabe von Ibandronat, die 5 bis 7 Tage anhielten, bei 3 von 5 Ibandronat-Gaben.

Es wurden durchschnittlich $85,3 \pm 7$ % der Kalziumtabletten und $83,5 \pm 7,8$ % der Vitamin D-Tabletten eingenommen, was einer hohen Compliance entspricht. Bis auf 2 Patienten, die die Behandlung wegen neu aufgetretenen Nierensteinen ($n = 1$) beziehungsweise wegen eines neu diagnostizierten Bronchialkarzinoms ($n = 1$) abbrechen mussten, hatten alle Patienten 100 % der Ibandronat-Gaben erhalten.

- 6) Ist es möglich, eine generelle Empfehlung bezüglich einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium nach Magenresektion oder Gastrektomie auszusprechen?

Trotz hoher Prävalenz von Osteopenie bzw. Osteoporose und damit einhergehenden Wirbelkörperfrakturen bei Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie gibt es keine etablierten Behandlungsmöglichkeiten. Aufgrund der guten Verträglichkeit und hohen Compliance kann den betroffenen Patienten eine derartige Behandlung als Maßnahme zur Normalisierung der Knochendichte angeboten werden. Allerdings ist der Erfolg einer derartigen Behandlung in Bezug auf die Zunahme der Knochendichte der Lendenwirbelsäule gleich gut, unabhängig davon, ob die Patienten eine hohe Einnahme-Compliance bezüglich Kalzium und Vitamin D aufwiesen (über 750 mg Kalzium/die, bzw. 850 I.E. Vitamin D/die) oder nicht (weniger als 750 mg Kalzium/die, bzw. 850 I.E. Vitamin D/die). Allerdings führte eine hohe Compliance bezüglich der Vitamin-D-Einnahme auch zu einer signifikanten Zunahme der Knochendichte des proximalen Femur, während dies bei Patienten mit geringerer Compliance nicht der Fall war. Um jedoch eine Aussage bezüglich einer Veränderung der Frakturrate der Wirbelkörper machen zu können, sind größere Patientenzahlen und längere Nachbeobachtungszeiträume erforderlich.

4. Diskussion

Schon seit längerer Zeit sind Veränderungen im Knochenstoffwechsel nach Magenresektion oder Gastrektomie bekannt und in der Literatur beschrieben worden [Nilas L (1985), Klein KB (1987), Filliponi P (1990), Bisballe S (1991), Inoue K (1993), Adachi Y (2000)]. Noch konnte der genaue Pathomechanismus dieser Veränderungen nicht vollständig geklärt werden. Letztendlich resultiert er in einem gestörten Knochenstoffwechsel mit einer Verminderung der Knochendichte und einem gesteigerten Frakturrisiko. Auf der einen Seite werden die Knochenstoffwechselveränderungen mit einem Vitamin D-Mangel erklärt [Morgan DB (1965), Iwawari M (1980)], auf der anderen Seite werden sie einem Kalziummangel zugeschrieben [Nicolaysen R (1955), Harvald B (1962), Hillmann HS (1968)] oder einer Kombination aus beidem [Baird McL (1957)]. Sowohl Daten aus experimentellen Studien [Maier GW (1997), Wojtyczka A (1998)], als auch klinische Studien [Tovey FI (1992), Kobayashi S (1994), Zittel TT (1997)] geben einen Hinweis darauf, dass Veränderungen im Vitamin D- und Kalziumhaushalt in einem kausalen Zusammenhang mit den Knochenstoffwechselveränderungen nach Magenresektion oder Gastrektomie stehen könnten. Aus einer experimentellen Studie an Menschen geht hervor, dass eine Kalzium- und Vitamin D-Substitution den Kalzium- und Vitamin D-Haushalt normalisiert, jedoch keine Zunahme der verminderten Knochendichte bewirkt [Glatzle J (2005)].

In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 38 Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie auf Kalzium- und Knochenstoffwechselstörungen untersucht und deren Knochendichte gemessen. Der nachfolgenden Behandlungsstudie lagen Überlegungen zugrunde, ob Patienten von einer Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium profitieren. Daher wurde magenresezierten und gastrektomierten Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose eine 15-monatige Behandlung angeboten. Ziel dabei war es, den Einfluss einer solchen Behandlung auf die

Knochendichte zu untersuchen. Sekundäre Zielparameter waren die Serumwerte des Knochenstoffwechsels.

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

Kalzium. In der Vergangenheit wurde mehrfach über erniedrigte Serumkalziumspiegel berichtet, die sowohl bei magenresezierten als auch bei gastrektomierten Patienten, verglichen mit altersentsprechenden Kontrollgruppen, auftraten. Dabei waren die Serumkalziumwerte der gastrektomierten Patienten ähnlich den magenresezierten Patienten [Nilas L (1985), Bisballe S (1991)]. Insgesamt lagen die Serumkalziumwerte in der vorliegenden Arbeit innerhalb der Normwertstreuung und waren bei den magenresezierten Patienten etwas höher als bei den gastrektomierten Patienten. Bei einem gastrektomierten Patienten lag der Kalziumwert geringfügig oberhalb der oberen Grenze der Normwertstreuung (2,7 mmol/l), möglicherweise als Ausdruck eines sekundären Hyperparathyreoidismus, jedoch lagen die Serumwerte des 25-(OH)-Vitamin D mit 108 nmol/l, des 1,25-(OH)₂-Vitamin D mit 149 pmol/l und des Parathormons mit 3,6 pmol/l bei diesem Patienten im Normalbereich.

Für die erniedrigten Serumkalziumspiegel bei gastrektomierten Patienten sind eine Reihe von Ursachen denkbar. So können sowohl eine verminderte Kalziumaufnahme aufgrund Milchintoleranz, als auch eine reduzierte Kalziumfreisetzung aus der Nahrung wegen mangelnder Proteindenaturierung im Magen ursächlich dazu beitragen [Deller DJ (1966), Fukuda M (1986)]. Hierzu trägt vor allem der Magensäuremangel bei, wodurch wasserunlösliche Kalziumsalze aus der Nahrung vermindert dissoziiert werden, was wahrscheinlich zu der reduzierten Kalziumabsorption und der daraus resultierenden relativen Hypokalzämie beiträgt [Harvald B (1962)]. Verstärkt wird die verminderte Kalziumabsorption weiterhin durch eine Pankreasinsuffizienz, zu der die Vagotomie und eine pancreatico-cibale Asynchronie beitragen. Letzteres beschreibt eine reduzierte Vermischung des

Chymus mit den Pankreassekreten [Deller DJ (1966), Fukuda M (1986)]. Auch kann durch eine Steatorrhoe die Entstehung von unlöslichen Kalziumseifen verursacht werden. Die Ausschaltung des Duodenums aus der Nahrungspassage als Resultat des chirurgischen Rekonstruktionsverfahrens begünstigt zusätzlich eine verminderte Kalziumabsorption [Deller (1966), Fukuda M (1986)]. Wesentlich trägt der Vitamin-D-Mangel zu einer verminderten Kalziumabsorption bei. Das 1,25-(OH)₂-Vitamin D verursacht eine gesteigerte Kalziumabsorption im Darm und kann bei chronischer Gabe auch eine Kalziumrückresorption in der Niere bewirken, ausserdem mobilisiert es Kalzium aus dem Knochen. Demnach kann es bei einem Mangel dieses Hormons zu einer negativen Kalzium- und Phosphatbilanz mit daraus resultierender Hypokalzämie kommen.

Es tragen somit wahrscheinlich verschiedene Faktoren zur Einschränkung der Kalziumabsorption bei und bedingen ein negatives Kalziumgleichgewicht nach Gastrektomie [Harvald B (1962), Nilas L (1985), Bisballe S (1991)]. Die Aufrechterhaltung der Kalziumhomöostase innerhalb eines schmalen Bereiches ist sehr wichtig für viele Zellfunktionen. Daher wird ein Absinken des Serumkalziumspiegels eine sofortige Gegenregulation des Organismus auslösen, wodurch der Serumspiegel wieder angehoben wird [Holick MF (1991)]. Sowohl das Parathormon, als auch das 1,25-(OH)₂-Vitamin D können ein Anheben des Serumkalziumspiegels bewirken [Holick MF (1991)], das Kalzium wird hierbei auch aus dem Knochen mobilisiert.

25-(OH)-Vitamin D. Der Wert des 25-(OH)-Vitamin D im Serum gibt den Vitamin-D-Vorrat des Körpers an [Von Lilienfeld-Toal H (1977)]. In der vorliegenden Arbeit lag das 25-(OH)-Vitamin D bei 7 Patienten (18%) unterhalb des Normbereiches. Um diesen Mangelzustand zu beseitigen, wurde eine Behandlung mit Vitamin D und Kalzium durchgeführt. Ein subklinischer Vitamin-D-Mangel im Serum (< 50 nmol/l 25-(OH)-Vitamin D) wird als signifikanter Indikator eines Frakturrisikos diskutiert [Diamond T (1998)].

Diverse klinische Studien widersprechen sich in ihrer Aussage über die Veränderungen des Vitamin-D-Metabolismus, die bei Magenresezierten häufig

beobachtet wurden. So gibt es einige Studien, die von normalen 25-(OH)-Vitamin D-Serumspiegeln nach Magenresektion oder Gastrektomie berichten [Imawari M (1980), Hoikka V (1982), Klein KB (1987)]. In den meisten Studien werden jedoch erniedrigte 25-(OH)-Vitamin D-Werte nach Magenresektion beschrieben [Tougaard L (1977), Nilas L (1985), Kenneth B (1987), Bisballe S (1991), Zittel TT (1997), Glatzle J (2005)]. Dies entspricht auch den Ergebnissen unserer Arbeit, was bei den magenresezierten und gastrektomierten Patienten gleichermaßen ausgeprägt war.

1,25-(OH)₂-Vitamin D. Die vorliegende Arbeit ergab 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Serumspiegel, die weitgehend im Normalbereich, jedoch bei einem Billroth-II-magenresezierten und bei einem gastrektomierten Patienten darüber lagen. Durch eine vermehrte Umwandlung von 25-(OH)-Vitamin D in 1,25-(OH)₂-Vitamin D wird eine bessere Kalziumabsorption im Dünndarm bewirkt, die zu einer Aufrechterhaltung des Kalziumspiegels im Normbereich führen. Mehrere Studien berichteten von signifikanten Zunahmen der 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Werte bei Patienten nach Billroth II-Operationen oder Gastrektomie [Nilas L (1985), Kenneth B (1987), Klein K (1987), Bisballe S (1991), Glatzle J (2005)]. Ein gesteigerter Vitamin D-Stoffwechsel in Form von erhöhten 1,25-(OH)₂-Vitamin D-Serumspiegeln steht in Zusammenhang mit den Parathormon-Serumspiegeln [Kumar R (1984)]. PTH induziert die Umwandlung von 25-(OH)-Vitamin D in 1,25-(OH)₂-Vitamin D in der Niere [Raisz LG (1963), Garabedian M (1974)]. Kommt es zu einer Zunahme des 1,25-(OH)₂-Vitamin D, so kann daraus eine vermehrte Mobilisation von Ca²⁺ aus dem Knochen resultieren, was eventuell zu einer Osteopenie beiträgt [Meierhofer WF (1983)].

Parathormon. Neben der umwandlungsfördernden Wirkung von 25-(OH)-Vitamin D in 1,25-(OH)₂-Vitamin D in der Niere besitzt das PTH resorptive Effekte auf den Knochen [Raisz LG (1963), Garabedian M (1974)]. 2 von 38 Patienten (5 %), die gastrektomiert waren, hatten einen Parathormon-Spiegel oberhalb der Norm von 10,5 bzw. 7,5 pmol/l (Norm: 1,0 – 6,0 pmol/l). Insgesamt lag in der Gesamtgruppe (n = 38) der Parathormonwert mit durchschnittlich 3,7 ± 0,3

pmol/l im mittleren Normwertbereich. Dieses Ergebnis unterscheidet sich von vorangegangenen Ergebnissen an magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unserer Klinik, bei denen Durchschnittswerte im Bereich der oberen Norm festgestellt wurden [Zittel TT (1997), Glatzle J (2005)]. In unserer Studie korrelierte das Parathormon negativ mit Serumkalzium ($r = -0,35$; $p = 0,03$). Dies ist vermutlich als Ausdruck der vermehrten Parathormon-Ausschüttung als Reaktion auf einen reduzierten Kalziumspiegel zu werten. Ausserdem entspricht dieser Zusammenhang den Ergebnissen einer Studie unserer Klinik an 60 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten [Zittel (1997)]. Des Weiteren bestand eine negative Korrelation mit $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}$ im Serum ($r = -0,38$; $p = 0,018$), was ebenfalls als eine Kompensation als Reaktion auf einen verminderten Vitamin-D-Spiegel zu interpretieren ist, um die Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten. Dies unterscheidet sich aber von den Ergebnissen einer anderen Studie unserer Klinik an 98 Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie, die von einer positiven Korrelation des Parathormons mit $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}$ berichtete [Glatzle J (2005)]. Eine positive Korrelation bestand bei unseren Patienten zwischen dem Parathormon und Osteoprotegerin ($r = 0,34$; $p = 0,04$). Parathormon wirkt hemmend auf die Osteoprotegerinproduktion [Horwood NJ (1998), Hofbauer LC (1999a), Hofbauer LC (1999c), Hofbauer LC (1999d), Li J (2000)]. Entsprechend wäre zunächst eine negative Korrelation zwischen Parathormon und Osteoprotegerin zu erwarten. Da es bei Vorhandensein einer verminderten Knochendichte als eine Art Gegenregulation des Knochenstoffwechsels vermutlich zu einer Zunahme der Osteoprotegerin-Ausschüttung kommt, um einen weiteren Knochenschwund zu verhindern [Arrighi HM (1998), Yano K (1999), Arrighi H (2000), Szluc P (2001)], wäre eine positive Korrelation zwischen Parathormon, welches die Knochendichte mindert, und Osteoprotegerin, welches dem entgegenwirkt, erklärbar.

Bei den biochemischen Markern des Knochenumbaus unterscheidet man die Knochenaufbaumarker von den Knochenabbaumarkern.

Zu den Knochenaufbaumarkern zählt man unter anderen die alkalische Phosphatase (AP), die zu ca. 50% aus der Leber und zu 50% aus dem Knochen stammt. Spezifischer ist jedoch die Bestimmung der aus dem Knochen stammenden AP, die sogenannte knochenspezifische alkalische Phosphatase. Das Protein Osteocalcin wird von den Osteoblasten gebildet und ist aufgrund seines hohen Anteils an Kalzium-bindenden gamma-Carboxyglutamylresten an der Mineralisation des Knochens beteiligt, es liegt im Knochen in hoher Konzentration vor. Prokollagen I gilt als quantitativer Messwert des neugebildeten Typ I Kollagens, das einen Anteil von 95% des in den Knochen eingebauten Kollagens aufweist [Pfeilschifter J (2002)].

Alkalische Phosphatase. Verglichen mit den Ergebnissen der Studie von Glatzle J et al. waren die Serumwerte der alkalischen Phosphatase der magenoperierten Patienten in der vorliegenden Arbeit ähnlich erhöht. Dabei hatten 4 gastrektomierte und 2 magenresezierte Patienten einen Wert oberhalb der Normgrenze. Bei diesen Patienten waren außerdem die Werte der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase oberhalb des Normbereiches. Pathologisch erhöhte Serumwerte der alkalischen Phosphatase deuten auf einen vermehrten Knochenstoffwechsel hin. Bei einer vorhandenen Osteoporose sind die Serumwerte der alkalischen Phosphatase entweder normal oder mäßig erhöht und korrelieren nur schwach mit dem Knochenaufbau [Delmas PD (1996)]. Ein moderater Anstieg im Serum ist nicht eindeutig zu werten und kann auf einen Mineralisationsdefekt hinweisen [Delmas PD (1996)]. Des Weiteren können pathologisch erhöhte Werte eine Osteomalazie anzeigen [Delmas PD (1996)]. Eine erhöhte alkalischen Phosphatase im Serum kann weiterhin auf eine fokale Knochenstoffwechselstörung hinweisen, z.B. als Folge einer Fraktur. Dies ist bei unseren Patienten als Ursache für die leicht erhöhten Werte der alkalischen Phosphatase denkbar, wahrscheinlicher ist aber der bei magenresezierten oder gastrektomierten Patienten vermutete Mineralisationsdefekt. In der vorliegenden Arbeit wiesen 5 der 25 gastrektomierten Patienten insgesamt 8 Wirbelkörperfrakturen und 5 Grad-II-Wirbelkörperdeformitäten auf. Bei 3 der 7

Billroth-I-magenresezierten Patienten lagen 5 Wirbelkörperfrakturen, eine Grad-I-Wirbelkörperdeformität und eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität vor, und 2 der 6 Billroth-II-magenresezierten hatten je eine Grad-I-Wirbelkörperdeformität. Tougaard fand Hinweise auf eine geringe Osteomalazie bei Magenresezierten. Dabei war das Serumkalzium erniedrigt, während die alkalische Phosphatase erhöht war [Tougaard L (1977)]. Da die alkalische Phosphatase nur gering mit Knochenveränderungen korreliert, kann dieser Serumwert nicht als Screening-Methode für Frakturen, Osteomalazie oder als Verlaufsparemeter für Knochenveränderungen herangezogen werden [Kanis JA (1982), Nilas L (1985), Filipponi P (1990), Zittel TT (1997), Glatzle J (2005)]. Nur bei einer deutlichen Zunahme besteht der Verdacht auf eine Osteomalazie, welche mit Vitamin D- und Kalzium behandelt werden kann [Zittel TT (1997)].

Knochenspezifische alkalische Phosphatase. Da bei der Bestimmung der alkalischen Phosphatase im Serum zu 50% sowohl Leber-, als auch Darm-Isoenzyme zum Serumspiegel beitragen, besitzt die Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase im Serum eine höhere Spezifität. Sie kann mittels Einsatz eines monoklonalen Antikörpers im Serum gemessen werden [Hill CS (1986)]. In vorliegender Arbeit wurde ein erhöhter Serumspiegel der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase bei magenresezierten und gastrektomierten Patienten festgestellt. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase gilt als sensibler Knochenstoffwechselmarker und als Index für die Wirkung von antiresorptiven Medikamenten [Delmas (1996)]. Daher können erhöhte Serumwerte mit einer verminderten Knochendichte assoziiert sein oder auf einen vermehrten Knochenstoffwechsel hinweisen. Die knochenspezifische alkalische Phosphatase wird dabei als Verlaufsparemeter im Rahmen von Osteoporose-Studien diskutiert [Garnero P (1996), Liu H (2004)].

Osteocalcin. Osteocalcin ist ein osteoblastäres Produkt und stellt einen spezifischen Marker für Knochengewebe dar [Delmas PD (1996), Pfeilschifter J (2002)]. Während der Pubertät korrelieren die Osteocalcin-Werte mit dem Skelettwachstum und steigen bei vermehrtem Knochenstoffwechsel an [Delmas

PD (1996)]. Im Serum wird Osteocalcin rasch degradiert und liegt dann sowohl in der intakten Form, als auch in verschiedenen großen Fragmenten in der Zirkulation vor. Abhängig davon, welche dieser Fragmente der jeweilige Assay erkennt, werden oft unterschiedliche Absolutwerte gemessen. Daher sind Ergebnisse verschiedener Assays nicht vergleichbar [Pfeilschifter J (2002)]. Die Osteocalcin-Werte lagen zu Beginn der Therapie insgesamt im oberen Drittel des Normwertbereiches. Somit könnten die erhöhten Serumspiegel des Osteocalcins ebenfalls einen gesteigerten Knochenstoffwechsel bei magenoperierten Patienten andeuten.

Prokollagen I. Etwa 95% des im Knochen eingebauten Kollagens ist Kollagen Typ I. Kollagen Typ I wird von Osteoblasten in Form eines Prokollagens sezerniert, das ein N- sowie ein C-terminales Ende aufweist. Interstitielle Propeptidasen spalten sowohl das N- als auch das C-terminale Ende ab. Da die Konzentration des C-terminalen Endes (CICP) im Serum bestimmt werden kann, gilt Prokollagen I als quantitativer Messwert des neugebildeten Typ I Kollagens [Pfeilschifter J (2002)]. Somit ist die CICP-Serumkonzentration ein sensibler Marker für stimulatorische und inhibitorische Einflüsse auf die Knochenneubildung. In der vorliegenden Arbeit waren zu Beginn der Therapie die Prokollagen I-Werte vor allem bei den gastrektomierten Patienten erhöht. Dies lässt ebenfalls einen gesteigerten Knochenstoffwechsel vermuten.

Telopeptid I. Die meisten biochemischen Knochenabbaumarker sind Degradationsprodukte des Knochenkollagens. Bei der Knochenresorption gelangen Kollagen-Bruchstücke in die Zirkulation, die über die Niere ausgeschieden werden. Dabei gibt es sensitive Messungen für derartige Fragmente, wie das carboxyterminale Typ I Telopeptid (CTX oder ICTP), ein verwandtes synthetisches Oktapeptid des C-Telopeptids des Typ I Kollagens (CTX-I, „Crosslaps“) und das N-terminale Telopeptid des Typ I Kollagens (NTX-I), deren Werte bei gesteigerter Knochenresorption erhöht sind [Pfeilschifter J (2002)]. Die Bestimmung dient der Überwachung einer antiresorptiven Therapie, da die Resorptionsmarker vor den Formationsmarkern abfallen und

dieser Abfall bereits nach einem Monat sichtbar sein kann [Pfeilschifter J (2002)]. Auch kann über die Höhe der Resorptionsmarker ein Rückschluss auf ein mögliches Frakturrisiko getroffen werden. In einer Arbeit von Riis et al. konnte gezeigt werden, dass für frühpostmenopausale Frauen mit hohen Resorptionsmarkern ein 2-fach höheres Risiko besteht, während einer 15-jährigen Nachbeobachtungszeit vertebrale und periphere Frakturen zu erleiden, als für Frauen mit niedrigen Resorptionsmarkern. Dabei war dieses Risiko additiv zum bestehenden Risiko der verminderten Ausgangsknochendichte [Riis SBJ (1996)]. In der vorliegenden Arbeit waren die Serumwerte des carboxyterminalen Typ I Telozeptid der Patienten erhöht. Es zeigte sich dabei im Durchschnitt ein höherer Wert bei den gastrektomierten Patienten. Des Weiteren hatten 3 gastrektomierte Patientinnen und ein gastrektomierter Patient oberhalb des Normwertes erhöhte Telozeptid I-Werte. Von diesen 4 Patienten hatte diejenige Patientin mit dem höchsten Telozeptid-I-Wert die niedrigste Knochendichte und bereits 2 Wirbelkörperfrakturen und eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität.

Osteoprotegerin. Eine Schlüsselrolle bei der Aktivierung, Differenzierung und Fusion von Osteoklasten spielt das Osteoprotegerin (OPG) als ein weiterer Knochenmarker. Es ist 1997 von verschiedenen Arbeitsgruppen als erstes und bislang einziges lösliches Mitglied der TNFR-Familie (Tumor necrosis factor-Rezeptor) entdeckt worden [Srivastava SK (1999)]. OPG wird von einer Vielzahl von Geweben und Zellen sezerniert [Hofbauer LC (1998), Srivastava (1999)]. Im Knochen wird es von Zellen der osteoblastären Reihe produziert. Dabei nimmt die OPG-Produktion mit steigendem Differenzierungsgrad zu [Hofbauer LC (1998), Hofbauer LC (1999a), Neale SD (1999), Gori F (2000)]. OPG ist ein kompetitiver Rezeptorantagonist von RANK (receptor activator of nuclear factor- κ B), einem Membranprotein, das vorrangig von Osteoklasten, Lymphozyten und dendritischen Zellen exprimiert wird und an RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B ligand), dem vorrangigen Regulierer der Osteoklastenfunktion, bindet [Hsu H (1999)]. RANKL wiederum wird vor allem von Knochenmarkstromazellen, Osteoblasten und T-Lymphozyten produziert

[Anderson MA (1997), Lee SK (1999), Huang L (2000)] und stimuliert über die Bindung an RANK die Differenzierung, Fusion und Aktivierung von Osteoklasten. Es verlängert außerdem durch Hemmung der Apoptose deren Lebensdauer. Auf diese Weise vergrößert RANKL das Reservoir aktiver Osteoklasten [Fuller K (1998), Burgess TL (1999), Kong Y-Y (1999a), Lee SK (1999)]. OPG wirkt somit hemmend auf die Differenzierung und Fusion von Osteoklastenvorläuferstufen und die Aktivierung reifer Osteoklasten und fördert die Apoptose dieser, indem es beide RANKL-Formen (zellständige und lösliche Formen) bindet und neutralisiert [Fuller K (1998), Burgess TL (1999), Hofbauer LC (1999a), Kong Y-Y (1999a), Lee SK (1999), Srivastava SK (1999)]. Im Tierexperiment konnte an OPG-überexprimierenden transgenen Mäusen eine knochenprotektive Wirkung nachgewiesen werden [Srivastava SK (1999)]. Ebenso wiesen RANKL- [Kong Y-Y (1999b)] und RANK-Knock-out-Mäuse [Lindberg M (1999)] eine Osteopetrose auf. Demgegenüber zeigen OPG-Knock-out-Mäuse eine fulminante Osteoporose mit massiver Osteoklastenaktivität und Arterienverkalkung [Bucay N (1998)]. Durch parenterale Gabe von OPG kann die Knochenmasse gesunder Tiere gesteigert und ein Ovariectomie-induzierter Knochenverlust verhindert werden [Srivastava SK (1999)]. Auch konnte bereits in einer klinischen Studie die anti-resorptive Wirkung einer subkutanen OPG-Behandlung bei postmenopausalen Frauen nachgewiesen werden [Bekker PJ (1999)].

Die OPG-Produktion wird beispielsweise durch Kalziumionen, Vitamin D₃, Interleukin 1 und Bone morphogenetic protein-2 und -7 stimuliert [Hofbauer LC (1998), Hofbauer LC (1999b), Hofbauer LC (1999c)]. Hemmende Auswirkungen auf die OPG-Produktion haben z.B. Prostaglandin E₂, PTH und Immunsuppressiva [Horwood NJ (1998), Hofbauer LC (1999a), Hofbauer LC (1999c), Hofbauer LC (1999d), Li J (2000)].

Bisher wurde eine Osteoprotegerinbestimmung bei Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose nach Magenresektion oder Gastrektomie nicht vorgenommen.

In der vorliegenden Arbeit konnte mit zunehmendem Alter unabhängig vom Geschlecht ein signifikanter Anstieg des Osteoprotegerins festgestellt werden.

Dies entspricht den Ergebnissen anderer Studien an Patienten [Szluc (2001), Khosla (2002)]. Gedeutet wurden die erhöhten Osteoprotegerin-Werte bei älteren Patienten, die entsprechende Knochendichteabnahmen aufwiesen, als eine Art Gegenregulation des Knochenstoffwechsels, um einen weiteren Knochenschwund zu verhindern [Arrighi HM (1998), Yano K (1999), Arrighi H (2000), Szluc P (2001)].

In unserer Studie wiesen die magenresezierten Patienten etwas höhere Osteoprotegerin-Werte auf als die Patienten nach Gastrektomie. Man könnte dies auf den postoperativen Zeitraum zurückführen, der bei den Magenresezierten signifikant länger war als bei den Gastrektomierten. Somit hätten die durch die Magenoperation verursachte Knochenstoffwechselstörungen und die damit einhergehende Osteopenie oder Osteoporose bei den magenresezierten Patienten längere Zeit Bestand gehabt, was eine stärkere Gegenregulation des Osteoprotegerins bewirkt haben könnte. Dies wird auch durch die im Durchschnitt etwas niedrigere Knochendichte der Magenresezierten verglichen mit den Gastrektomierten unterstrichen, da, wie oben bereits erwähnt, eine Zunahme des Osteoprotegerins im Serum als eine Art Gegenregulation bei verminderter Knochendichte diskutiert wird.

Darüber, ob es einen möglichen Zusammenhang zwischen dem Serumwert des Osteoprotegerins und der Knochendichte gibt, gehen die Meinungen weit auseinander. So konnten Khosla und Arrighi bei postmenopausalen Frauen negative Korrelationen des Osteoprotegerins mit der Knochendichte feststellen [Arrighi H (2000), Khosla S (2002)]. Derartige Zusammenhänge konnten auch bei Patienten mit Osteoporose festgestellt werden [Yano K (1999), Stejskal D (2001)]. Rogers konnte im Gegensatz dazu bei 180 postmenopausalen Frauen eine positive Korrelation der Knochendichte mit Osteoprotegerin nachweisen [Rogers A (2002)]. Bei unseren Patienten konnte keine Korrelation der Knochendichte mit Serum-Osteoprotegerin nachgewiesen werden.

Knochenveränderungen. Hinsichtlich der Knochenveränderungen im Bereich der Wirbelsäule und des proximalen Femurs wurden in der vorliegenden Arbeit bei 21% der magenresezierten oder gastrektomierten Patienten

Wirbelkörperfrakturen festgestellt. Nach dem Z-Score wurde bei 53% der Patienten eine Osteopenie und bei 24% eine Osteoporose festgestellt, dem T-Score zufolge hatten 32% eine Osteopenie und 63% eine Osteoporose, wobei Patienten mit Wirbelkörperfrakturen als osteoporotisch eingestuft wurden. Es existieren nur wenige Daten über die Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen oder Osteopenie nach Magenresektion oder Gastrektomie, obwohl einige Studien bei Magenoperierten eine Abnahme der Knochendichte nachweisen konnten [Rao SD (1982), Nilas L (1985), Fukuda M (1986), Klein KB (1987), Filipponi P (1990), Inoue K (1992), Mellström D (1993)]. Die Studie von Mellström zeigte eine Prävalenz von von 19% für Wirbelkörperfrakturen bei magenresezierten Männern verglichen mit einer Prävalenz von 4% in einer entsprechenden Vergleichspopulation [Mellström D (1993)]. Dieselbe Studie berichtete von einer Prävalenz die Osteopenie von 23% bei Billroth I-Patienten und von 46% bei Billroth II-Patienten. Eine Studie aus unserer Klinik stellte eine Prävalenz der Osteopenie von 25% für Billroth I- und 19% für Billroth II-Patienten fest [Glatzle J (2005)]. In der vorliegenden Arbeit lag die Prävalenz für Osteopenie bei Billroth I-Patienten bei 43% und bei Billroth II-Patienten bei 83%. In der Studie von Glatzle et al. wurden durchschnittlich 2,0 Wirbelkörperfrakturen pro magenreseziertem Patient festgestellt [Glatzle J (2005)]. In einer weiteren Studie hatte jeder magenresezierte Patient durchschnittlich 1,7 Frakturen [Liedman B (1997)]. In der vorliegenden Arbeit war die Frakturzahl geringer, sie betrug 0,38 im Durchschnitt. Eine andere Studie berichtete von der Knochendichtemessung der Region von L2 bis L4 mittels DEXA bei 38 Männern und 21 Frauen, die durchschnittlich 64 Jahre alt waren (Spannbreite 37 bis 81 Jahre), und, im Durchschnitt, vor mehr als 5 Jahren magenoperiert worden waren. Dabei lag der durchschnittliche Knochendichtewert bei 0,766 g/cm². Die Prävalenz der Osteoporose, entsprechend einem Knochendichtewert unter 0,70 g/cm², betrug 37% bei Männern und bei Frauen 71%. Die alters- und geschlechtsentsprechende Knochendichte betrug 86% der Norm bei Männern und 83% der Norm bei Frauen. Dabei konnte eine signifikante Abhängigkeit der Knochendichte vom Alter und vom Geschlecht der Patienten aufgezeigt werden. Die Unterscheidung zwischen Magenresektion oder Gastrektomie und

der postoperative Nachbeobachtungszeitraum spielten dabei keine Rolle [Adachi Y (2000)]. Dies entspricht weitgehend den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit, jedoch waren die alters- und geschlechtsentsprechenden Knochendichten bei unseren weiblichen und unseren männlichen Patienten etwas höher (92% bzw. 93% einer alters- und geschlechtsentsprechenden gesunden Kontrollpopulation). Auch lag bei unseren Patienten die durchschnittliche Knochendichte in diesem Messbereich bei $1,023 \text{ g/cm}^2$, und lediglich 2 Männer hatten in diesem Bereich einen Z-Score im osteoporotischen Bereich. Die meisten Patienten hatten aber im Bereich des proximalen Femurs osteoporotische Knochendichtewerte. Die signifikant höhere Knochendichte bei den Männern im Vergleich zu den Frauen deckt sich mit den Ergebnissen oben genannter Studie [Adachi Y (2000)]. In einer weiteren Studie schien eine Gastrektomie keinen Einfluss auf die Kalziumhomöostase und Knochendichte zu haben [Liedman B (1997)]. Die Patienten, die durchschnittlich 62,4 Jahre alt waren (Spannbreite 47 – 80 Jahre), waren in dieser Studie jedoch weniger als 5 Jahre postoperativ beobachtet worden. Die Knochendichte und das Körpergewicht schienen sich bei ihnen postoperativ wieder normalisiert zu haben. Interessanterweise nahmen die Patienten in dieser Studie täglich Vitamin D und Kalzium ein. In der vorliegenden Studie lag die Operation bei den gastrektomierten Patienten im Mittel bereits 9 Jahre zurück und der Ernährungszustand war bei einem Teil der Patienten deutlich reduziert.

Nach Magenoperationen kommt es zu einem gesteigerten Knochenstoffwechsel und einer gesteigerten Osteoidsynthese [Filipponi P (1990), Bisballe S (1991), Glatzle J (2005)]. Dies stimmt weitgehend mit der in der vorliegenden Studie gemessenen Zunahme der alkalischen Phosphatase, des Osteocalcins und des Prokollagen I im Serum überein. Eine Zunahme der Osteoidsynthese nach Magenresektion kann als Antwort auf die Zunahme der Knochenresorption aufgrund erhöhter Parathormon-Sekretion und gesteigerter $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin-D}$ -Synthese gewertet werden [Compston J (1993)]. Möglicherweise kommt es durch eine verminderte Calcitonin-Freisetzung nach Gastrektomie zu einer Intensivierung der Parathormon- und $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin-D}$ -induzierten Freisetzung von Kalzium aus dem Knochen [Filipponi P (1990)], da die

hemmende Wirkung des Calcitonins auf die Kalziumfreisetzung aus dem Knochen eingeschränkt ist [Stevenson JC (1990)]. Zusätzlich könnte durch eine negative Kalziumbilanz die Kalzifikation neu gebildeten Osteoids beeinträchtigt werden.

Therapie mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium

Insgesamt wiesen 35 der 38 untersuchten Patienten als Zeichen einer verstärkten Kalziummobilisation aus dem Knochen dem T-Score zufolge eine Osteopenie oder Osteoporose auf. Bei 13 dieser Patienten zeigten sich aufgrund dieser Veränderungen bereits Auswirkungen in Form von Wirbelkörperfrakturen und/oder -deformitäten. In Anbetracht dieser Befunde ist eine Behandlungsnotwendigkeit bei magenresezierten und gastrektomierten Patienten naheliegend. Durch eine antiresorptive Therapie mit Ibandronat lässt sich eine Knochendichteminderung möglicherweise verhindern, durch die Gabe von Vitamin D und Kalzium kann die Kalziumhomöostase im Serum sichergestellt werden.

Aufgrund der erniedrigten Knochendichte und des damit erhöhten Frakturrisikos wurde magenresezierten oder gastrektomierten Patienten eine Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium angeboten. Da bisher kaum Therapiestudien von Knochenstoffwechselstörungen nach Magenresektion oder Gastrektomie vorliegen, wurden die Ergebnisse dieser Arbeit mit verschiedenen Veröffentlichungen zum Einfluss von Ibandronat auf die postmenopausale, die senile und die glukokortikoidinduzierte Osteoporose verglichen. Die meisten dieser Studien beruhen aber auf einem rein weiblichen Patientenkollektiv [Thiebaud D (1997), Stakkestad JA (2003), Adami S (2004)], nur eine berichtet über die Behandlung von Männern [Lamy O (2003)].

Knochendichte. Nach 15-monatiger Therapie nahm die Gesamtknochendichte, bestehend aus den Messbereichen der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs, signifikant um 3,75% zu. Betrachtete man die Knochendichteveränderungen der Lendenwirbelsäule und des proximalen

Femurs unabhängig voneinander, so wurde deutlich, dass lediglich die Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule signifikant zunahm, sie betrug durchschnittlich 5,7%. Demgegenüber betrug die Knochendichtezunahme im proximalen Femur lediglich 2,2% und war nicht signifikant. Wurden die verschiedenen Messpunkte separat betrachtet, so konnte für jeden Messpunkt eine Knochendichtezunahme festgestellt werden. Die Zunahme war an jedem Messpunkt im Bereich der Lendenwirbelsäule signifikant, während am proximalen Femur lediglich im Bereich des Schenkelhalses eine signifikante Zunahme der Knochendichte festzustellen war. Sowohl hinsichtlich des Geschlechts, als auch hinsichtlich der Operationsart waren keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf die Knochendichteveränderung zu beobachten.

Adami beschrieb eine signifikante Zunahme der Knochendichte bei postmenopausalen osteoporotischen Frauen im Alter zwischen 55 und 75 Jahren unter Ibandronattherapie im Bereich der Lendenwirbelsäule um 5% nach 12 Monaten [Adami S (2004)]. Dies liegt im Bereich unserer Ergebnisse, wobei bei unseren weiblichen Patienten eine Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule um 5,5% nach 15 Monaten Therapie gemessen wurde.

Eine weitere Studie, die ebenfalls die Knochendichteveränderung bei postmenopausalen Frauen im Alter von durchschnittlich 64 Jahren während einer Behandlung mit Ibandronat (2 mg i.v. alle 3 Monate) und Kalziumeinnahme (1 g täglich) untersuchte, berichtete ebenfalls von einer signifikanten Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule um 5,2% nach 12 Monaten. Ferner konnte im Bereich des Schenkelhalses und des Ward'schen Dreiecks keine signifikante Veränderung der Knochendichte festgestellt werden, während im Bereich des Trochanter majors eine signifikante Zunahme um 4,2% gemessen wurde [Thiébaud D (1997)]. Diese Ergebnisse zeigen, dass ebenso wie in unserer Studie die Knochendichtezunahme am Oberschenkelknochen weniger ausgeprägt als an der Wirbelsäule war. In unserer Studie stellte sich bei den Frauen eine Abnahme der Knochendichte am Trochanter major um 1,3% nach 15 Monaten

heraus, während die Knochendichte am Oberschenkelhals um 3,4% und am Ward'schen Dreieck um 12,1% nicht signifikant zunahm.

Stakkestad untersuchte die Knochendichteveränderung bei postmenopausalen Frauen während einer Behandlung mit Ibandronat und täglicher Einnahme von 500 mg Kalzium in Abhängigkeit des postmenopausalen Zeitraums und des anfänglichen T-Scores. Für osteopore Patientinnen (T-Score zwischen < -1 SD und $\geq -2,5$ SD) wurde von einer durchschnittlichen Knochendichtezunahme im Bereich der Lendenwirbelsäule um 2,9%, im Bereich des Schenkelhalses um 1,1% und im Bereich des Trochanter major um 2,4% nach 12 Monaten Behandlung berichtet [Stakkestad JA (2003)]. Unsere Patientinnen zeigten hierzu ein differentes Muster an Knochendichteveränderungen im Bereich des Schenkelhalses (0,78%) und des Trochanter major (0,08%), so dass die unterschiedliche Genese der Knochenstoffwechselstörung den Therapieeffekt einer Behandlung mit einem Bisphosphonat zu beeinflussen scheint. Übereinstimmend war jedoch, dass auch bei den Patientinnen der vorliegenden Arbeit die Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule negativ mit dem anfänglichen T-Score korrelierte (je niedriger der initiale T-Score, desto höher die Knochendichtezunahme).

Eine andere Studie berichtete von einer signifikanten Knochendichtezunahme im Bereich der Lendenwirbelsäule um 6,7% nach 2-jähriger Ibandronat-, Kalzium- und Vitamin D-Behandlung bei Männern [Lamy O (2003)]. Dies entspricht weitgehend der Knochendichtezunahme, die in der vorliegenden Arbeit in diesem Bereich bei den männlichen Patienten nach 15 Monaten 6,2% betrug, obgleich der Behandlungszeitraum der genannten Studie um 9 Monate länger war. Möglicherweise ist bei gastrektomierten Patienten nach 2 Jahren eine noch höhere Knochendichtezunahme zu erreichen. Ferner wurde in jener Studie für den Trochanter major eine signifikante Dichtezunahme um 3,2% und für den Oberschenkelhals eine Knochendichtezunahme um 1,4% gemessen, während bei uns für den Oberschenkelhals eine Zunahme der Knochendichte um 2,8% und für den Trochanter major eine Zunahme um 1,1% beobachtet wurde. Die untersuchten Männer in der Studie von Lamy waren im Durchschnitt 57 Jahre alt (Spannbreite 40 bis 73 Jahre) und nahmen täglich 1000 mg

Kalzium und 880 I.E. Vitamin D ein. Auch hier bestehen keine gravierenden Unterschiede zu den Patienten der vorliegenden Arbeit, die durchschnittlich 59 Jahre alt (Spannbreite 46 bis 72 Jahre) waren und täglich 709 mg Kalzium und 872 I.E. Vitamin D einnahmen.

Die konventionellen Röntgenaufnahmen der thorakalen und der lumbalen Wirbelsäule in 2 Ebenen zeigte keine neu aufgetretenen Wirbelkörperfrakturen oder Wirbelkörperdeformitäten am Ende der Behandlung.

25-(OH)-Vitamin D. In der vorliegenden Arbeit wurde nach 15 Monaten ein signifikanter Anstieg des 25-(OH)-Vitamin D im Serum um 88% festgestellt. Bei den 4 Patienten, die anfänglich einen erniedrigten Serumspiegel hatten, konnte eine Anhebung in den Normbereich beobachtet werden. Durchschnittlich nahmen die Patienten 835 ± 79 I.E. Vitamin D pro Tag ein.

Parathormon. In der vorliegenden Arbeit war während einer 15-monatigen Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium ein signifikanter Rückgang des Parathormonspiegels im Serum um 33% zu beobachten. Dies könnte dafür sprechen, dass, wie im Tierversuch gezeigt, magenresezierte oder gastrektomierte Patienten einen latenten sekundären Hyperparathyreoidismus ausbilden, welcher zur Kalzium- und Knochenstoffwechselstörung beiträgt [Erben-Reinhold G (1998)]. Eine antiresorptive Behandlung mit Ibandronat hemmt den Knochenabbau, der bei latentem Kalziumdefizit durch Parathormon induziert wird. Da gleichzeitig Kalzium und Vitamin D substituiert wurde, schien die antiresorptive Therapie nicht zu einem Anstieg des Parathormons zu führen, was darauf hindeutet, dass das latente Kalziumdefizit nach Magenresektion oder Gastrektomie durch orale Substitution ausgeglichen werden kann.

In einer Studie an 158 postmenopausalen Frauen von durchschnittlich ca. 55 Jahren, die alle 3 Monate mit 2 mg Ibandronat i.v. bekamen und täglich 500 mg Kalzium einnahmen, wurde keine signifikante Änderung des Parathormonspiegels beobachtet [Stakkestad JA (2003)]. Dies deutet darauf hin, dass das Parathormon bei der postmenopausalen Osteoporose kein auslösender Faktor ist.

1,25-(OH)₂-Vitamin D. Beim Serumwert des 1,25-(OH)₂-Vitamin D war nach 15 Monaten Therapie ein signifikanter Zuwachs um 36% gegenüber dem Ausgangswert zu verzeichnen, was für eine ausreichende Vitamin-D-Substitution spricht. Durch 1,25-(OH)₂-Vitamin D wird die intestinale Kalziumabsorption gesteigert [Need AG (1998)]. Am Ende der Behandlung hatte ein Patient einen oberhalb der Norm erhöhten Serumwert von 178 pmol/l und eine Patientin, die aufgrund nachgewiesener Nierensteine die Behandlung abbrechen musste, einen oberhalb des Normbereichs erhöhten Wert von 225 pmol/l. Eine Zunahme des 1,25-(OH)₂-Vitamin D im Serum kann eine vermehrte Mobilisation von Ca²⁺ aus dem Knochen bewirken und dadurch möglicherweise auch zu einer Osteopenie beitragen [Maierhofer WJ (1983)]. Jedoch war bei diesen 2 Patienten im Bereich der Lendenwirbelsäule eine Zunahme der Knochendichte von 1,5% bzw. 1,7% und im Bereich des proximalen Femurs eine Zunahme von 9,8% bzw. 7,9% nach 15 Monaten Behandlung zu beobachten.

Veränderung der Kalzium- und Knochenstoffwechselfparameter im Serum im Verlaufe der Therapie. Verglichen mit dem Ausgangswert fiel die alkalische Phosphatase im Serum um durchschnittlich 16% ab. Um einen doppelt so hohen Anteil fiel die knochenspezifische alkalische Phosphatase gegenüber dem Ausgangswert ab (32%). Stakkestad berichtet von einem Rückgang der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase um 13% und des Osteocalcins um 38% nach 12 Monaten Behandlung postmenopausaler Frauen mit 2 mg Ibandronat, welches i.v. alle 3 Monate gegeben wurde, und Kalzium [Stakkestad JA (2003)]. In der vorliegenden Arbeit war nach 15 Monaten Therapie ein Rückgang des Osteocalcins um 52% zu beobachten.

Um eine positive Umbaubilanz durch eine Therapie zu erreichen, sollten die knochenspezifische alkalische Phosphatase und das Osteocalcin um etwa 20 - 40% abfallen. Dabei wurden der niedrigere Wert für ein Bisphosphonat (Alendronat) und der höhere für eine Hormonersatztherapie angegeben [Pfeilschifter J (2002)]. Diese Richtwerte können der Orientierung im

Therapieverlauf dienen und lagen in der vorliegenden Untersuchung in etwa im zu erwartenden Bereich.

Die Abnahme der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase im Serum deutet vermutlich auf einen Rückgang des Knochenabbaus hin, während die Abnahme des Osteocalcins auf eine Normalisierung des gesteigerten Knochenstoffwechsels nach Magenresektion oder Gastrektomie schließen lässt.

Das Telozeptid I im Serum reduzierte sich nach 15-monatiger Behandlung lediglich nicht signifikant um 12%. Es korrelierte allerdings signifikant mit den Osteocalcin-Werten nach 15 Monaten. Die Studie von Stakkestad berichtete von einem Abfall des Telozeptid I um 42% nach 12 Monaten Behandlung mit Ibandronat i.v. alle 3 Monate [Stakkestad JA (2003)]. Telozeptid I ist ein Knochenresorptionsmarker, der unter antiresorptiver Therapie bereits nach einem Monat abfällt und nach 3 Monaten ein Plateau erreicht, wobei die Formationsmarker langsamer abfallen und erst nach 6-12 Monaten ein Plateau erreichen. Somit eignen sich die verschiedenen Parameter des Knochenstoffwechsels gut für eine Therapieüberwachung [Pfeilschifter J (2002)]. Eine weitere Studie, in der im Durchschnitt 64 Jahre alte postmenopausale Frauen mit einem T-Score im osteoporotischen Bereich alle 3 Monate 2 mg Ibandronat erhielten und täglich 1 g Kalzium einnahmen, konnte eine signifikante negative Korrelation zwischen der Abnahme des Telozeptid I nach einem Monat und der Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelkörper L2 bis L4 festgestellt werden [Thiébaud D (1997)]. In der vorliegenden Arbeit lag keine Korrelation des Telozeptid-I-Wertes und der Knochendichte der LWS vor, jedoch waren bei uns die gewählten Zeitpunkte verschieden. Andererseits konnte nach 15 Monaten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem Serumwert des Telozeptid I mit der Knochendichte des proximalen Femurs festgestellt werden, passend zu den Ergebnissen anderer Studien, die eine negative Korrelation zwischen Telozeptid-I-Abfall und Knochendichtezuwachs aufzeigten [Thiébaud D (1997), Rosen HN (2000)].

Das Prokollagen I im Serum fiel im Laufe der 15-monatigen Behandlung um 41%. Prokollagen I stellt einen Knochenanbaumarker dar, da es ein

quantitativer Messwert des neugebildeten Typ I Kollagens ist, welches hauptsächlich in den Knochen eingebaut wird. Da bei einer antiresorptiven Therapie ein Abfall der Knochenanbaumarker nach 6-12 Monaten zu erwarten ist, spricht ein Abfall des Prokollagen-I-Wertes dafür, dass nach 15 Monaten Therapie eine Verminderung des Knochenabbaus erreicht wurde [Pfeilschifter J (2002)]. Dies ist von Bedeutung, weil ein gesteigerter Knochenstoffwechsel mit einer verminderten Knochendichte einhergeht [Garnero P (1996)]. Somit ist wohl die Abnahme der Knochenstoffwechselfparameter einschliesslich der Knochenanbaumarker positiv zu werten. Des Weiteren konnte in der vorliegenden Arbeit eine signifikante Korrelation des Prokollagen I mit Osteocalcin festgestellt werden. Dies spricht weiterhin dafür, dass sich vermutlich eine Normalisierung des Knochenstoffwechsels eingestellt hat, da das Osteocalcin ebenfalls abnahm. Die Abnahme des Prokollagens entspricht den Ergebnissen verschiedener Studien [Ravn P (2003), Reginster JY (2004)]. Die Osteoprotegerin-Werte waren nach 15 Monaten nur minimal um 4% angestiegen (nicht signifikant). Dies deckt sich mit tierexperimentellen Ergebnissen an Mauszelllinien, bei denen anhand von Zellkulturen von Osteoblasten und Osteoklasten ein Zusammenhang zwischen dem Wirkmechanismus der Bisphosphonate und der Osteoprotegerinbildung untersucht wurde. Dabei konnte lediglich ein leichter Anstieg des Osteoprotegerins festgestellt werden, wobei für RANKL ein stärkerer Anstieg verzeichnet wurde. Daraus ergab sich die Folgerung, dass die antiresorptive Wirkung der Bisphosphonate nicht über Osteoprotegerin und RANKL reguliert wird [Kim YH (2002)]. Im Weiteren korrelierten in der vorliegenden Arbeit die Osteoprotegerin-Werte nach 15 Monaten positiv mit der Zeit, die seit der Magenoperation vergangen war, und mit den Knochenformationsmarkern Osteocalcin und Prokollagen I, während keine Korrelation mit dem Patientenalter, dem Geschlecht und dem Operationsverfahren bestanden. Interessanterweise konnte nach 6 Monaten Behandlung ein signifikanter Abfall des Osteoprotegerin um 14% festgestellt werden. Diese Abnahme wurde vermutlich durch die antiresorptive Therapie mit Ibandronat induziert.

Zusammengefasst wiesen die Veränderungen der Serumparameter im Verlaufe der Therapie mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium auf eine Abnahme des Knochenstoffwechsels hin, der in einer Zunahme der Knochendichte resultierte. Dies bestätigt die tierexperimentelle Vermutung, dass nach Magenresektion oder Gastrektomie eine Steigerung des Knochenstoffwechsels mit negativer Knochendichtebilanz vorliegt.

Verträglichkeit und Compliance. Insgesamt betrachtet konnte eine gute Patientencompliance beobachtet werden, da über 80% der empfohlenen Tagesdosis an Kalzium und Vitamin D von den Patienten eingenommen wurde. Die in 3-monatlichen Abständen erfolgte intravenöse Gabe von 2 mg Ibandronat wurde von den Patienten gut vertragen. Von einer guten Verträglichkeit der in dieser Form verabreichten Menge Ibandronat berichten auch andere Studien [Thiébaud D (1997), Lamy O (2003), Ringe JD (2003), Stakkestad JA (2003), Adami S (2004)].

Nebenwirkungen. Eine Patientin hatte lediglich eine Gabe von 2 mg Ibandronat intravenös zu Beginn der Therapie erhalten und musste aufgrund diagnostizierter Nierensteine die Behandlung abbrechen. Bei dieser Patientin wurde nach 15 Monaten eine Zunahme der Knochendichte um 1,7% im Bereich der Lendenwirbelkörper L2 bis L4 festgestellt.

Burckhardt et al. berichteten von einer Knochendichtezunahme der LWS von 1,64% 6 Monate nach einmaliger Gabe von 1 mg Ibandronat intravenös, also die Hälfte der Menge, die unsere Patientin erhalten hatte [Burckhardt P (2003)]. Bedenkt man, dass es nach Absetzen der Therapie erneut zu einer altersbedingten Abnahme der Knochendichte um durchschnittlich 2% pro Jahr kommt [Ravn P (1998)], so könnte dieses Ergebnis nach 6 Monaten mit der Knochendichte nach 15 Monaten der Patientin aus vorliegender Arbeit in etwa vergleichbar sein.

Vergleich mit Natriumfluorid

Ergänzend soll an dieser Stelle über die Ergebnisse der 15-monatigen Behandlungsstudie mit Natriumfluorid (Nafril®), Vitamin D und Kalzium, welcher zu Anfang 13 der untersuchten Patienten randomisiert zugeführt worden waren, berichtet werden. Im Gegensatz zu Ibandronat, welches antiresorptiv wirkt, besitzt Natriumfluorid eine knochenanabole Wirkung.

Die Knochendichte jener 13 Patienten betrug anfänglich $0,90 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$ und nahm während 15-monatiger Behandlung mit Kalzium, Vitamin D und Natriumfluorid um 1% auf $0,91 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$ zu ($p = 0,76$). Dabei waren weder zu Beginn noch am Ende der Behandlung die nach 15 Monaten gemessenen Werte signifikant unterschiedlich zu denen der Patienten, die mit Ibandronat behandelt wurden. Betrachtet man die Knochendichte der Lendenwirbelkörper L1 bis L4 isoliert, so zeigte sich eine Knochendichtezunahme um 3,6% von anfänglich $0,98 \pm 0,03$ auf $1,02 \pm 0,04 \text{ g/cm}^2$ ($p = 0,062$), während am proximalen Femur eine signifikante Abnahme der Knochendichte um 4,9% von $0,79 \pm 0,03$ auf $0,75 \pm 0,02 \text{ g/cm}^2$ vorlag ($p = 0,0008$). Somit schien die Behandlung mit Natriumfluorid, Vitamin D und Kalzium weniger effektiv als die Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium zu sein. Eventuell könnte das höhere Alter der Natriumfluorid-Gruppe gegenüber der Ibandronat-Gruppe einen gewissen Einfluss gehabt haben (63 ± 3 vs. 55 ± 3 Jahre; $p = 0,087$), da bei den Patienten unter 62 Jahren mit Natriumfluorid eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Lendenwirbelbereich ohne gleichzeitige Knochendichteminderung am proximalen Femur festzustellen war. Ebenso könnte der doppelt so lange postoperative Nachbeobachtungszeitraum der Patienten in der Natriumfluorid-Gruppe eine Rolle gespielt haben (16 ± 2 vs. 8 ± 1 Jahre; $p = 0,004$). Auch könnte die Compliance von Bedeutung sein, da die tägliche Medikamenteneinnahme bei den Patienten der Natriumfluorid-Gruppe zwischen 70 und 80% betrug, während diese bei den Patienten der Ibandronat-Gruppe zwischen 80 und 90% der vorgegebenen Medikamentenmenge betrug.

Patienten mit einer Gesamtdosis von über 7 g Natriumfluorid während 12 Monaten wiesen eine signifikante Zunahme der Knochendichte im Bereich der Lendenwirbelsäule auf bei gleichzeitiger Konstanz der Knochendichte im Oberschenkelknochen, während Patienten mit weniger als 7 g Natriumfluorid während 12 Monaten keine Zunahme der Knochendichte im Lendenwirbelbereich aufwiesen.

5. Zusammenfassung

In der Vergangenheit wurde wiederholt über Störungen der Kalziumregulation nach Magenresektion oder Gastrektomie berichtet. Die aufgezeigten Veränderungen gingen mit einer hohen Prävalenz von Osteopenie, Osteoporose oder Wirbelkörperfrakturen und einem erhöhten peripheren und zentralen Frakturrisiko einher. Bisher konnte jedoch der genaue Pathomechanismus dieser Kalziumregulations- und Knochenstoffwechselstörungen nicht geklärt werden. Experimentelle und klinische Studien deuteten darauf hin, dass diese Störungen möglicherweise aus einem Vitamin D- und Kalzium-Defizit resultieren. Jedoch konnte eine Kalzium- und Vitamin D-Substitution bei magenresezierten und gastrektomierten Patienten zwar die Veränderungen der Serumparameter korrigieren, aber keinen signifikanten Einfluss auf die Knochendichte nehmen. Aufgrund dessen wurde eine Ibandronat-Behandlung, ergänzt durch eine Substitution mit Kalzium und Vitamin D, durchgeführt.

38 Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie wurden auf Knochenstoffwechselveränderungen untersucht. 11 Patienten, die eine Osteopenie, eine Osteoporose, Wirbelkörperfrakturen oder Wirbelkörperdeformitäten aufwiesen, wurden mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium behandelt. 6 und 15 Monate nach Beginn der Therapie wurden die verschiedenen Serumparameter der Kalziumregulation und des Knochenstoffwechsels bestimmt und mit den Ausgangswerten zu Beginn der Therapie verglichen. Des Weiteren wurde neben konventionellen Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule die Knochendichte der Lendenwirbelsäule und des proximalen Femurs zu Beginn und nach 15 Monaten Therapie mittels DEXA bestimmt.

Bei 11 Patienten nach Magenresektion oder Gastrektomie, die eine Ibandronat-Therapie erhielten, waren bei den Knochenstoffwechselfparametern im Serum lediglich für das 25-(OH)-Vitamin D erniedrigte Werte festzustellen.

Die Beurteilung der Wirbelsäule und des proximalen Femurs zeigte bei 18% der Patienten eine Wirbelkörperfraktur, für weitere 18% eine Grad-I- und für weitere 18% eine Grad-II-Wirbelkörperdeformität. Densitometrisch hatten dem T-Score zufolge 27% der 11 Patienten eine Osteopenie und 73% eine Osteoporose. Bezüglich des Z-Scores hatten 73% eine Osteopenie und 27% eine Osteoporose.

Die Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium korrigierte den Vitamin D-Mangel. Sowohl 25-(OH)-Vitamin D, als auch 1,25-(OH)₂-Vitamin D nahmen nach 15 Monaten Therapie im Serum zu (75 ± 25 vs. 141 ± 15 nmol/l, $p = 0,01$; 106 ± 7 vs. 145 ± 10 pmol/l, $p = 0,01$). Generell konnte bei den Knochenstoffwechselfparametern ein signifikanter Abfall nach 15 Monaten beobachtet werden (Parathormon: $3,3 \pm 0,3$ vs. $2,2 \pm 0,2$ pmol/l, $p = 0,02$; alkalische Phosphatase: 135 ± 10 vs. 113 ± 8 U/l, $p = 0,02$; knochenspezifische alkalische Phosphatase: $21 \pm 2,4$ vs. $14,4 \pm 1,5$ U/l, $p = 0,005$; Osteocalcin: $4,0 \pm 0,3$ vs. $1,9 \pm 0,2$ nmol/l, $p = 0,00005$; Prokollagen I: 155 ± 17 vs. 91 ± 9 ng/ml, $p = 0,003$). Der Abfall des Telopeptid I-Spiegels im Serum war nicht signifikant ($3,8 \pm 0,5$ vs. $3,3 \pm 0,3$ ng/ml, $p = 0,29$), der Osteoprotegerin-Wert nahm nach 15 Monaten geringfügig zu ($4,6 \pm 0,5$ vs. $4,8 \pm 0,6$ pmol/l, $p = 0,5$).

Nach 15 Monaten Therapie war eine signifikante Knochendichtezunahme messbar ($0,88 \pm 0,04$ vs. $0,85 \pm 0,03$ g/cm², $p = 0,001$). Im Bereich der Lendenwirbelsäule war die Zunahme der Knochendichte in diesem Zeitraum signifikant ($1,01 \pm 0,02$ vs. $0,95 \pm 0,02$ g/cm², $p = 0,0001$), während im Bereich des proximalen Femurs lediglich eine nicht signifikante Knochendichtezunahme feststellbar war ($0,76 \pm 0,05$ vs. $0,75 \pm 0,05$ g/cm², $p = 0,32$). Neu aufgetretene Wirbelkörperfrakturen oder Wirbelkörperdeformitäten wurden nicht festgestellt.

Die Behandlung mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium nach Magenresektion oder Gastrektomie korrigierte den Knochenstoffwechsel dahingehend, dass eine positive Umbaubilanz mit einer Zunahme der Knochendichte resultierte.

Somit wurde der primäre Zielparameter der Studie, die Knochendichte, positiv beeinflusst. Dies rechtfertigt den Therapieversuch bei Vorhandensein entsprechender Veränderungen, insbesondere bei der guten Verträglichkeit einer Therapie mit Ibandronat, Vitamin D und Kalzium; eine unerwünschte Nebenwirkung einer derartigen Behandlung sind Nierensteine, welche bei einer Patientin auftraten.

6. Literaturverzeichnis

Adachi Y, Shiota E, Matsumata T, Iso Y, Yoh R, Kitano S. Osteoporosis after Gastrectomy: Bone mineral density of lumbar spine assessed by dual-energy x-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 2000;66:119-122.

Adami S, Bhalla AK, Dorizzi R, Montesanti F, Rosini S, Salvagno G, Lo Cascio V. The acute-phase response after bisphosphonate administration. *Calcif Tissue Int* 1987;41:326-331.

Adami S, Baroni MC, Broggin M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S et al. Treatment of postmenopausal osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 1993;3:21-27.

Adami S, Felsenberg D, Christiansen C, Robinson J, Lorenc RS, Mahoney P, Coutant K, Schimmer RC, Delmas PD. Efficacy and safety of ibandronate given by intravenous injection once every 3 months. *Bone* 2004;34(5):881-9.

Alhava EM, Aukee S, Karjalainen P, et al. The influence of calcium and calcium + vitamin D₂ treatment on bone mineral after partial gastrectomy. *Scand J Gastroenterol.*1975;10:689-693.

Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997;390:175-179.

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(Suppl1) M344.

Arrighi HM, Hsieh A, Wong H, Khoo H, Reyes A, Asbury D et al. Osteoprotegerin serum levels in healthy volunteers. *Bone* 1998;23(Suppl1) T411.

Baird McL, Oleesky S. Osteomalacia following gastric surgery. *Gastroenterology.* 1957;33:284-289.

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

Becker HD, Caspary WF. Postgastrectomy Syndromes. In: Postgastrectomy and postvagotomy syndromes. Springer. Berlin Heidelberg New York 1980.pp 125 ff.,154ff.

Becker PJ, Holloway D, Nakanishi A, Arrighi HM, Dunstan CR. Osteoprotegerin (OPG) has potent and sustained anti-resorptive activity in postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1999;14:1190(Suppl 1).

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

Blake GM, Fogelman I. Dual Energy X-Ray Absorptiometry and Its Clinical Applications. *Semin Musculoskeletal Radiol* 2002;6:207-218.

Bradley III EL, Isaacs J, Hersh T, Davidson ED, Millikan W. Nutritional Consequences of Total Gastrectomy. *Ann Surg* 1975;182(4):415-428.

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

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.

Bucay N, Sarossi I, Dunstan CR et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998;12:1260-1268.

Burgess TL, Qian Y, Kaufman S et al. The ligand for osteoprotegerin (OPGL) directly activates mature osteoclasts. *J Cell Biol* 1999;145:527-538.

Burckhardt P, Hüsi B, Thiébaud D, Jacquet AF. Long term effects of a single dose of intravenous Ibandronate. *J Musculoskel Neuron Interact* 2003;3(1):77-82.

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.

Cronk CE, Roche AF. Race- and sex-specific reference data for triceps and subscapular skinfolds and weight/stature². *Am J Clin Nutr*. 1982;35:347-354.

Delbrück H, Severin M, Jansen G. Postgastrektomiebefunde in der Nachsorge von 227 Patienten mit Magenkarzinom. *Gastroenterol* 1991;29:222-226.

Deller DJ, Begley MD, Edwards RG, Addison M. Metabolic effects of partial gastrectomy with special reference to calcium and folic acid. I. Changes in calcium metabolism and the bones. *Gut* 1964;5:442-9.

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

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, Miederna, Brent W, Kelly KA. Postgastrectomy Syndromes. *Surg Clin North Am* 1992;72:445-465.

Erben-Reinhold G, Bromm S, Stangassinger M, et al. Therapeutic efficacy of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ and calcium in osteopenic ovariectomized rats: Evidence for a direct anabolic effect of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D₃ on bone. *Endocrinology* 1998;139(10):4319-4328.

Felsenberg D, Glüer C. Bildgebende Verfahren, Knochendichtemessung und quantitativer Ultraschall. *Akt Rheumatol* 2001;26:106-114.

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.

Fisher JE, Rodan GA, Reszka AA. In vivo effects of bisphosphonates on osteoclast mevalonate pathway. *Endocrinology* 2000;141:4793-6.

Fitzpatrick LA. Secondary Causes of Osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2002;77:453-468.

Fleisch H, Russell RGG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969;165:1262-1264.

Fleisch H, Russell RGG, Bisaz S, Casey PA, Mühlbauer RC. The influence of pyrophosphate analogues (diphosphonates) on the precipitation and dissolution of calcium phosphate in vitro and in vivo. *Calcif Tissue Res.* 1968;2:10.

Fleisch H. Bisphosphonates in bone disease. San Diego, San Francisco, NY, Boston, London, Sydney, Tokyo: *Academic Press*, 2000.

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 D₃ in thyroparathyroidectomized rats. *Endocrinology*. 1974;94:1022.

Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tis Int* 1996;59 Suppl 1:2-9.

Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-1148.

Genth E. Arzneimittelinduzierte Erkrankungen des Bewegungsapparates. In: Rahn KH. *Erkrankungen durch Arzneimittel*. Thieme Verlag, Stuttgart, New York. 1984:410-436.

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* 2005;92(5):579-85.

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.

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

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;186:315-320.

Hillman HS. Postgastrectomy malnutrition. *Gut*. 1968;9:576-584.

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* 1999a;140:4382-4389.

Hofbauer LC, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Riggs BL, Khosla S. Interleukin-1 β and tumor necrosis factor- α , but not interleukin-6 stimulate osteoprotegerin ligand gene expression in human osteoblastic cells. *Bone* 1999b;35:255-259.

Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Spelsberg TC, Riggs BL. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999c;140:4367-4370.

Hofbauer LC, Riggs BL, Dunstan CR, O'Brien T, Khosla S. Cyclosporin A and glucocorticoids inhibit osteoprotegerin production in human osteoblastic and coronary smooth muscle cells: Potential mechanism for post-transplant osteoporosis and vascular disease. *J Bone Miner Res* 1999d;14(Suppl 1);1174.
Hofbauer LC, Heufelder AE. Osteoprotegerin-Ligand und Osteoprotegerin. Neue Konzepte in der Pathogenese und Therapie metabolischer Knochenerkrankungen. *Dtsch. Med. Wschr.* 2001;126:145-150.

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

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, phosphorus, 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.

Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, Tan HL, Elliott G, Kelley MJ, Sarosi I, Wang L, Xia XZ, Elliott R, Chiu L, Black T, Scully S, Capparelli C, Morony S, Shimamoto G, Bass MB, Boyle WJ. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3540-3545.

Huang L, Xu J, Wood DJ, Zheng MH. Gene expression of osteoprotegerin ligand, osteoprotegerin, and receptor activator of NF- κ B in giant cell tumor of bone: Possible involvement in tumor cell-induced osteoclast-like cell formation. *Am J Pathol* 2000;156:761-767.

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.

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.

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.

Kanis JA, Guiland-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.

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

Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ III, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan CR, Riggs BL. Correlates of Osteoprotegerin levels in women and men. *Osteoporos Int* 2002;13:394-399.

Khursheed NJ. Nutrient requirements and nutrient deficiencies in gastrointestinal diseases. In: Marvin H. Sleisenger, John S. Fordtran: *Gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis, management*. 5. Auflage, W.B. Sander's company, Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo 1993, pp2017-2047.

Kim YH, Kim GS, Baek JH. Inhibitory action of bisphosphonates on bone resorption does not involve the regulation of RANKL and OPG expression. *Exp Mol Med* 2002;34(2):145-151.

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.

Kobayashi S, Takahashi C, Kuroda T, et al. Calcium regulating hormones and bone mineral content in patients after subtotal gastrectomy. *Jpn J Surg*. 1994;24:295-298.

Kong Y-Y, Yoshida H, Sarosi I et al. OPGL is a key regulator of osteoclastogenesis, lymphocyte development and lymph-node organogenesis. *Nature* 1999a;397:315-323.

Kong Y-Y, Feige U, Sarosi I et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999b;402:304-309

Kuhlencordt F. Osteoporose. In: Hormbostel H, Kaufmann W, Siegenthaler W. *Innere Medizin in Praxis und Klinik*. 4.Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart, London; 1992;9.25-9.37.

Kumar R. The metabolism of dihydroxylated vitamin D metabolites. In: Kumar R (ed.): Vitamin D: basic and clinical aspects. Martin Nijhoff, Boston 1984, pp69-90.

Lamy O, Sandini L, Pache I, Fatio S, Burnand J, Burckhardt P. Intravenous ibandronate in men with osteoporosis: an open pilot study over 2 years. *J Endocrinol Invest* 2003;26(8):728-32.

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.

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.

Liedman B, Bosaeus I, Mellström D. Osteoporosis after total gastrectomy. Results of a prospective study. *Scand J Gastroenterol* 1997;32(11):1090-1095.

Lindberg M, Vidal O, Andersson K, Ryberg D, Ohlsson C. Expression and regulation of osteoprotegerin (OPG) and osteoclast differentiation factor (ODF) in mice. *J Bone Miner Res* 1999;14:F162(Suppl 1).

Liu H, Liao EY, Wu XP, Zhang H, Luo XH, Xie H, Cao XZ, Liu SP. The relationships between biomarkers of age-related changes in bone turnover and bone mineral density in healthy Chinese women. *Chinese journal of internal medicine* 2004;43(11):805-9.

Maier GW, Kreiss 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.

Mellström D, Johansson C, Johnell O, et al. Osteoporosis, 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.

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

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:SU433(Suppl 1).

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.

Nicolaysen R, Ragaard R. The calcium and phosphorus metabolism in gastrectomized patients. *Scand J Clin Lab Invest.* 1955;7:298.

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

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.

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

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.

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

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

Ravn P, Thompson DE, Ross PD, Christiansen C. Biochemical markers for prediction of 4-year response in bone mass during bisphosphonate treatment for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 2003;33(1):150-8.

Ravn P, Christensen JO, Baumann M, Clemmesen B. Changes in biomedical markers and bone mass after withdrawal of ibandronate treatment: prediction of bone mass changes during treatment. *Bone* 1998;22(5):559-64.

Reszka AA, Halasy-Nagy JM, Masarachia PJ, Rodan GA. Bisphosphonates act directly on the osteoclast to induce caspase cleavage of mst 1 kinase during apoptosis. A link between inhibition of mevalonate pathway and regulation of an apoptosis-promoting kinase. *J Biol Chem* 1999;274:34967-34973.

Riede UN, Schaefer HE. Allgemeine und spezielle Pathologie. *Thieme* 1995;4:1003-1006.

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

Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14(10):801-807.

Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996;97:2692-2696.

Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4470-4475.

Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcified Tissue International* 2000;66(2):100-103.

Sarasin VC. Osteomalacie und hypochrome Anämie nach Magenresektion. *Gastroenterologia*. 1941;66:734-738.

Sigaard-Andersen O, Thode J, Fogh-Andersen N. Nomograms for calculating the concentration of ionized calcium of human blood plasma from total calcium, total protein and/or albumin and pH. *Scand J clin Lab Invest* 1983;43:suppl165.

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

Spitzer, WO, Dobson AJ, Hall J, Chesterman E, Levi J, Shepherd R, Battista RN, Catchlove BR. Measuring the quality of life of cancer patients. *J Chron Dis* 1980;34:585-597.

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;14:1178(Suppl 1

Stakkestad JA, Benevolenskaya LI, Stepan JJ, Skag A, Nordby A, Oefjord E, Burdeska A, Jonkanski I, Mahoney P, for the Ibandronate Intravenous Study Group. Intravenous ibandronate injections given every three months: a new treatment option to prevent bone loss in postmenopausal women. *Ann Rheum Dis* 2003;62:969-975.

Stejskal D, Zurek M, Bartek J, Jedelský L, Ruzicka V. Osteoprotegerin and bone density. *Biomed Papers* 2001;145:75-76.

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. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3162-3165.

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

Thiébaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schoter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997;103:298-307.

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

Tovey FI, Hall ML, Ell PJ, Hobsley M. A review of postgastrectomy bone disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 1992;7:639-645.

Vittè C, Fleisch H, Guenther HL. Bisphosphonates induce osteoblasts to secrete an inhibitor of osteoclast-mediated resorption. *Endocrinology* 1996;137:2324-2333.

Von Lilienfeld-Toal H, Mackes KG, Kodrat G, Ochs H, Sonnenberg A. Plasma 25-hydroxyvitamin D and urinary cyclic AMP in German patients with subtotal gastrectomy (Billroth II). *Dig Dis*. 1977;22:233-236.

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

Welch JP, Welch CE. Peptic ulcer-stomach and duodenum. In: Morris PJ, Malt RA (Hrsg.): *Oxford Textbook of Surgery, Vol.1*. Oxford Medical Publications, Oxford 1994:911-929.

WHO Technical Report Series 843. Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.

Wojtyczka A, Berge B, Rumenapf B, et al. Gastrectomy osteopenia in the rat: The role of vitamin B 12 deficiency and the type of reconstruction of the digestive tract. *Clin Sci Colch* 1998;95(6):735-744.

Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999;14:518-527.

Yu X, Scholler J, Foged NT. Interaction between effects of parathyroid hormone and bisphosphonate on regulation of osteoclast activity by the osteoblast-like cell line UMR-106. *Bone* 1996;19:339-45.

Zittel TT, Jehle EC, Becker HD. Surgical management of peptic ulcer disease today-indication, technique and outcome. *Langenbecks Arch Surg* 2000;385:84-96.

Zittel TT, Zeeb B, Maier GW, Kaiser GW, Zwirner M, Liebich H, Starlinger M, Becker HD: High prevalence of bone disorders after gastrectomy. *Am J Surg*. 1997;174:431-438.

7. Danksagung

Abschließend möchte ich all denjenigen danken, die zum Gelingen der vorliegenden Dissertation beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Tilman Zittel für die freundliche Überlassung des Themas, die herausragende Betreuung und Unterstützung bei der Datenauswertung.

Auch möchte ich mich bei den Mitarbeitern der Poliklinik und des Labors für die Mithilfe bei der Organisation und Durchführung der Patientensprechstunde bedanken. An dieser Stelle gilt diesbezüglich mein Dank besonders Herrn Steffen Thau für seine überaus kollegiale Zusammenarbeit, aber auch Herrn Dr. C. Lazarakopoulos für sein Aushelfen während meines Examens.

Meinen Eltern und meinem Bruder Max gebührt Dank für die großzügige finanzielle und moralische Unterstützung während meines gesamten Zahnmedizinstudiums.

Meiner Frau Miriam möchte ich herzlich für ihre unendliche Geduld und verständnisvolle Zusprache beim wiederholten Korrekturlesen danken.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Herrn Dr. Goecke bedanken, der mir hin und wieder einen Freitag freigab, um an meiner Dissertation zu schreiben.

8. Tabellarischer Anhang

Legende aller in den folgenden Tabellen verwendeten Abkürzungen

B	= Patientengruppe Ibandronat
N	= Patientengruppe Natriumfluorid
NTN	= Patienten, die nicht an 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 (nmol/l)
Telol	= Telozeptid I (ng/ml)
Prol	= Prokollagen I (ng/ml)
OPG	= Osteoprotegerin (pmol/l)
jErw	= BMD-Gehalt verglichen mit einer jungen Referenzpopulation (%)
alt	= altersentsprechender BMD-Gehalt (%)
T	= T-Score (SD)
Z	= Z-Score (SD)
ha	= vordere Wirbelkörperhöhe (mm)
hc	= mittlere Wirbelkörperhöhe (mm)
hp	= hintere Wirbelkörperhöhe (mm)
k.M.	= kein Messwert vorhanden
MW	= Mittelwert
SEM	= Standardfehler des Mittelwertes

Serumparameter der 38 untersuchten magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (Pat. 26-38)																		
- Vor Therapiebeginn -																		
Patient	Alter	Sex	OP - Art	Zeit seit OP a	Ca mmol/l	Ph mg/dl	Alb g/dl	Eiw g/dl	25VitD nmol/l	125VitD pmol/l	PTH pmol/l	AP U/l	KnAP U/l	Ost nmol/l	Telol ng/ml	Prol ng/ml	OPG pmol/l	
Pat. 1	65	M	Bl	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	116	18	1,98	4	192		
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	183	3,74	
Pat. 5	74	m	Bll	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	Bl	22	2,5	3	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	Bll	29	2,3	2,4	4,3	7	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		159	2,6	238	37	3,93	3,3	204	4,33	
Pat. 12	72	w	Bl	20	2,5	3	3,7	6,9	16	73	2,2	155	24	3,28	4,3	132	3,88	
Pat. 13	64	m	Bl	21	2,3	5	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	114	24	3,93	2,6	230	4,1	
Pat. 15	48	m	Bll	10	2,5	3,7	4,4	7,2	7	76	4	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	Bll	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	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	13	77	4,1	224	36	5,42	4	225	7,2	
Pat. 20	62	m	Bll	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	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		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		4,84	
Pat. 28	63	w	Bll	10	2,3	3,1	4,2	7,3	69	157	3,5	206	27,9	3,49	3,3		8,52	
Pat. 29	53	m	Bl	15	2,4	3	4,3	7,1	32	117	1,8	122	9,1	2,5	2,3		5,25	
Pat. 30	64	m	Bl	8	2,5	4	4,3	8,1	27	87	5,1	128	7,6	4,18	4,3		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		6,65	
Pat. 32	62	m	G	9	2,5	3	4,6	7,8	113	104	2,7	174	14,6	4,90	3,1		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		9,24	
Pat. 34	61	m	G		2,4	3,3	4,3	7,2	93	156	3,5	98	6,2	3,11	3,6		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		3,42	
Pat. 36	65	w	G	14	2,3	5	4	6,8	115	103	2,9	103	12,1	4,89	2,9		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		7,28	
Pat. 38	65	m	Bl	23	2,3	2,8	4,8	8,8	8	100	4,7	129	14	4,43	3,3		7,64	
MW	61,1				11,7	2,37	3,30	4,20	7,16	66,70	107,29	3,68	139,76	19,38	3,63	3,62	158,68	5,42
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	62,85	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	12,33	0,34

Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule bei 38 untersuchten magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (Pat. 26-38)																				
- Vor Therapiebeginn -																				
Patient	L1					L2					L3					L4				
	BMD g/cm ²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm ²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm ²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm ²	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	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						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	0,72	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	0,97	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	0,92	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	0,82	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	1,03	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	0,73	63	-3,58	67	-2,97	0,869	70	-3,09	75	-2,48	0,882	71	-2,98	76	-2,37	0,87	70	-3,08	75	-2,48
Pat26	0,91	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	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 untersuchten magenresezierten oder gastrektomierten Patienten der Gruppen N (Pat. 1-13), B (Pat. 14-25) und NTN (Pat. 26-38)															
- Vor Therapiebeginn -															
Patient	Oberschenkelhals (Neck)					Ward'sches Dreieck (Ward)					Trochanter major (Troch)				
	BMD g/cm ²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm ²	jErw %	T SD	alt %	Z SD	BMD g/cm ²	jErw %	T SD	alt %	Z SD
Pat1	0,667	62	-3,1	75	-1,73	0,558	58	-3,09	78	-1,2	0,754	81	-1,6	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															
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	0,94	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	-2,7	86	-0,91	0,55	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	-1,1	0,702	75	-2,08	84	-1,2
Pat12	0,681	69	-2,5	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	0,4	117	1,25
Pat14	1,13	106	0,46	122	1,58	0,96	100	0	126	1,53	1,099	118	1,53	129	2,27
Pat15	0,906	85	-1,26	93	-0,5	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	-0,5	0,785	84	-1,32	87	-1,05
Pat17	0,77	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	0,74	80	-1,73	80	-1,63
Pat19	0,806	75	-2,03	92	-0,54	0,779	81	-1,4	111	0,59	0,837	90	-0,85	103	0,19
Pat20	0,956	89	-0,88	103	0,2	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	0,54	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	0,82	77	-1,92	85	-1,11	0,661	69	-2,3	80	-1,24	0,664	71	-2,41	77	-1,81
Pat25	0,75	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	0,67	74	-1,85	105	0,24	0,69	87	-0,91	101	0,09
Pat27	0,908	85	-1,25	97	-0,2	0,807	84	-1,18	104	0,25	0,879	94	-0,47	103	0,2
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	0,8	113	1,1
Pat30	0,819	77	-1,93	90	-0,73	0,609	63	-2,7	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	-1,9	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	2,3
Pat35	0,825	77	-1,88	96	-0,24	0,601	63	-2,76	90	-0,5	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	0,2	0,579	60	-2,93	88	-0,62	0,842	90	-0,8	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 (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	T5		
Pat. 2	62	m	G	21	T5		
Pat. 3	50	m	G	12			T6
Pat. 4	70	w	G	24			
Pat. 5	74	m	BII	4		L1	
Pat. 6	58	m	BI	22			
Pat. 7	49	m	G	5			
Pat. 8	80	m	G	16	T8		
Pat. 9	51	m	BII	29			
Pat. 10	61	w	G	4			
Pat. 11	61	m	G	12	T7,T12		L1,L2
Pat. 12	72	w	BI	20	L2,L3,L4		
Pat. 13	64	m	BI	21	L1	L2	T4
Pat. 14	56	m	G	9			T4
Pat. 15	48	m	BII	10		L2	
Pat. 16	50	m	G	6			
Pat. 17	66	m	BII	15			
Pat. 18	72	m	G	8			
Pat. 19	62	m	G	4		T8	
Pat. 20	62	m	BII	17			
Pat. 21	43	w	G	8			
Pat. 22	37	w	G	4			
Pat. 23	50	w	G	1	T8,T10		T12
Pat. 24	46	m	G	6	L2		
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	BI	23		k.M.	k.M.
MW	61,1			11,7			
SD	9,82			7,36			
SEM	1,59			1,19			

Serumparameter der 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung																		
- Vor Therapiebeginn -																		
Patient	Alter	Sex	OP - Art	Zeit seit OP a	Ca	Ph	Alb	Eiw	25VitD	125VitD	PTH	AP	KnAP	Ost	Telol	Prol	OPG	
	a			a	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	56	m	G	9	2,4	1,9	4,3	6,9	330	106	2	114	24	3,93	2,6	230	4,1	
Pat. 2	48	m	BII	10	2,5	3,7	4,4	7,2	7	76	4	95	14	4,46	3,4	109	4,8	
Pat. 3	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. 4	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. 5	72	m	G	8	2,7	3	4,6	7,6	108	149	3,6	168	18	2,89	3,3	68	3,5	
Pat. 6	62	m	G	4	2,3	3,3	4,6	7	13	77	4,1	224	36	5,42	4	225	7,2	
Pat. 7	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. 8	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. 9	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. 10	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. 11	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. 12	72	m	G	3	2,4	3,3	4,4	7	96	105	3,3	153	11	2,59	2,6	137	5,2	
MW	55,33				7,60	2,39	3,13	4,29	6,94	75,08	106,17	3,34	135,00	21,00	4,03	3,75	155,08	4,63
SD	10,97				4,54	0,14	0,46	0,26	0,43	85,43	23,27	0,97	34,86	8,43	0,93	1,76	59,91	1,88
SEM	3,17				1,31	0,04	0,13	0,07	0,13	24,66	6,72	0,28	10,06	2,43	0,27	0,51	17,29	0,54

Serumparameter der 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung																		
- Nach 6 Monaten Therapie -																		
Patient	Alter	Sex	OP - Art	Zeit seit OP a	Ca	Ph	Alb	Eiw	25VitD	125VitD	PTH	AP	KnAP	Ost	Telol	Prol	OPG	
	a			a	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	56	m	G	9	2,4	4,2	4,3	7,3	340	109	3,3	121	13	2,72	2,7	150	3,0	
Pat. 2	48	m	BII	10														
Pat. 3	50	m	G	6	2,5	3,7	4,3	6,9	100	131	6,5	114	10	1,85	2,2	75	1,9	
Pat. 4	66	m	BII	15	2,5	3,8	4,4	7,3	77	107	2,4	149	17	4,64	6,9	336	7,5	
Pat. 5	72	m	G	8	2,6	3,4	4,6	7	163	152	2,8	121	9	1,81	2,1	55	3,0	
Pat. 6	62	m	G	4	2,4	3,9	4,2	6,5	86	84	1,8	160	17	2,68	3,8	138	5,9	
Pat. 7	62	m	BII	17	2,4	3,4	4,1	6,9	73	114	2,2	127	8	2,39	2,2	79	5,2	
Pat. 8	43	w	G	8	2,3	2,5	4,3	6,9	123	172	4,1	90	17	2,80	2,2	99	4,2	
Pat. 9	37	w	G	4	2,3	2,7	4,4	7,3	170	139	2,5	90	9	1,17	2,4	78	2,3	
Pat. 10	50	w	G	1	2,3	3,4	4	6,6	67	127	2,8	146	15	3,06	5,2	96	4,1	
Pat. 11	46	m	G	6	2,3	3,9	4,4	7	79	135	5,2	99	10	2,30	2,2	55	1,8	
Pat. 12	72	m	G	3	2,4	3,7	4,5	7,1	169	202	3,4	160	9	1,30	3,7	88	4,7	
MW	55,33				7,60	2,40	3,51	4,32	6,98	131,55	133,82	3,36	125,18	12,18	2,43	3,24	113,55	3,97
SD	10,97				4,54	0,10	0,49	0,16	0,26	76,16	31,23	1,34	24,77	3,51	0,91	1,49	75,91	1,70
SEM	3,17				1,31	0,03	0,15	0,05	0,08	22,96	9,42	0,41	7,47	1,06	0,28	0,45	22,89	0,51

Serumparameter der 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung																		
- Nach 15 Monaten Therapie -																		
Patient	Alter	Sex	OP - Art	Zeit seit OP a	Ca mmol/l	Ph mg/dl	Alb g/dl	Eiw g/dl	25VitD nmol/l	125VitD pmol/l	PTH pmol/l	AP U/l	KnAP U/l	Ost nmol/l	Telol ng/ml	Prol ng/ml	OPG pmol/l	
Pat. 1	56	m	G	9	2,3	2	3,9	6,5	216	106	3,1	94	24	1,81	2,5	69	4,6	
Pat. 2	48	m	BII	10														
Pat. 3	50	m	G	6	2,5	3,1	4,6	6,9	150	152	2	120	14	1,85	3,2	64	2,6	
Pat. 4	66	m	BII	15	2,4	2,9	4,3	7	99	118	2,4	125	13	3,25	4,9	128	6,2	
Pat. 5	72	m	G	8	2,6	2,6	4,4	7	195	178	2,2	112	13	1,61	3	71	2,5	
Pat. 6	62	m	G	4	2,3	4,3	4,4	6,4	104	131	1,7	135	22	2,76	3,4	154	8,2	
Pat. 7	62	m	BII	17	2,5	2,9	4,1	6,7	70	141	1,7	131	8	1,89	3,2	81	8,5	
Pat. 8	43	w	G	8	2,6	2,7	4,1	6,3	155	124	1,9	75	18	1,92	3,9	105	6,1	
Pat. 9	37	w	G	4	2,3	3,4	3,9	6,5	179	151	1,5	72	9	0,89	2,3	85	2,6	
Pat. 10	50	w	G	1	2,4	3,2	4,3	7	98	225	1,9	119	15	2,02	4,7	80	4,6	
Pat. 11	46	m	G	6	2,3	2,8	4,3	6,5	80	142	2,7	91	11	1,5	2	58	3,0	
Pat. 12	72	m	G	3	2,2	2,5	4,2	6,6	208	122	3,5	168	11	1,8	3	107	4,1	
MW	55,33				7,60	2,40	2,95	4,23	6,67	141,27	144,55	2,24	112,91	14,36	1,94	3,28	91,09	4,81
SD	10,97				4,54	0,13	0,56	0,20	0,25	50,90	31,64	0,60	27,02	4,87	0,59	0,87	28,20	2,08
SEM	3,17				1,31	0,04	0,17	0,06	0,08	15,35	9,54	0,18	8,15	1,47	0,18	0,26	8,50	0,63

Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule bei den 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung																				
- Vor Therapiebeginn -																				
Patient	L1					L2					L3					L4				
	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z
	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD
Pat1	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
Pat2	0,862	74	-2,48	78	-2,04	0,911	73	-2,75	77	-2,31	1,032	83	-1,74	87	-1,3	0,97	78	-2,25	82	-1,81
Pat3	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
Pat4	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
Pat5	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
Pat6	0,92	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
Pat7	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
Pat8	0,82	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
Pat9	0,814	72	-2,63	74	-2,37	0,959	80	-2,01	82	-1,74	1,064	89	-1,13	91	-0,87	1,03	86	-1,42	88	-1,15
Pat10	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
Pat11	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
Pat12	0,73	63	-3,58	67	-2,97	0,869	70	-3,09	75	-2,48	0,882	71	-2,98	76	-2,37	0,87	70	-3,08	75	-2,48
MW	0,84	73,17	-2,57	77,33	-2,07	0,96	77,75	-2,28	81,83	-1,78	0,96	81,42	-1,9	85,58	-1,41	0,99	80,25	-2,02	84,58	-1,52
SD	0,07	5,64	0,53	5,78	0,5	0,08	5,95	0,61	5,35	0,52	284,95	6,36	0,66	5,39	0,52	0,09	7,2	0,75	7,04	0,68
SEM	0,02	1,63	0,15	1,67	0,15	0,02	1,72	0,18	1,54	0,15	82,26	1,84	0,19	1,56	0,15	0,03	2,08	0,22	2,03	0,2

Knochendichtemessung des proximalen Femurs bei den 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung															
- Vor Therapiebeginn -															
Patient	Oberschenkelhals (Neck)					Ward'sches Dreieck (Ward)					Trochanter major (Troch)				
	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z
	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD
Pat1	1,13	106	0,46	122	1,58	0,96	100	0	126	1,53	1,099	118	1,53	129	2,27
Pat2	0,906	85	-1,26	93	-0,5	0,706	74	-1,95	86	-0,91	0,812	87	-1,08	93	-0,59
Pat3	0,878	82	-1,48	89	-0,86	0,775	81	-1,42	92	-0,5	0,785	84	-1,32	87	-1,05
Pat4	0,77	72	-2,31	83	-1,25	0,595	62	-2,81	79	-1,19	0,737	79	-1,76	84	-1,32
Pat5	0,786	73	-2,18	82	-1,31	0,607	63	-2,72	79	-1,22	0,74	80	-1,73	80	-1,63
Pat6	0,806	75	-2,03	92	-0,54	0,779	81	-1,4	111	0,59	0,837	90	-0,85	103	0,19
Pat7	0,956	89	-0,88	103	0,2	0,893	93	-0,52	118	1,05	0,989	106	0,54	114	1,08
Pat8	0,663	68	-2,64	72	-2,12	0,505	56	-3,11	61	-2,44	0,54	68	-2,27	72	-1,95
Pat9	0,889	91	-0,76	94	-0,44	0,748	82	-1,25	87	-0,85	0,698	88	-0,84	91	-0,62
Pat10	0,517	53	-3,85	59	-3,05	0,333	37	-4,43	43	-3,38	0,425	54	-3,31	58	-2,84
Pat11	0,82	77	-1,92	85	-1,11	0,661	69	-2,3	80	-1,24	0,664	71	-2,41	77	-1,81
Pat12	0,75	70	-2,46	83	-1,15	0,601	63	-2,76	85	-0,82	0,687	74	-2,21	80	-1,59
MW	0,82	78,42	-1,78	88,08	-0,88	0,68	71,75	-2,06	87,25	-0,78	0,75	83,25	-1,31	89,00	-0,82
SD	0,15	12,90	1,05	14,86	1,09	0,16	16,44	1,17	22,13	1,32	0,17	16,23	1,27	18,32	1,36
SEM	0,04	3,72	0,30	4,29	0,32	0,05	4,75	0,34	6,39	0,38	0,05	4,68	0,37	5,29	0,39

Knochendichtemessung der Lendenwirbelsäule bei den 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung																				
- Nach 15 Monaten -																				
Patient	L1					L2					L3					L4				
	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z
	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD
Pat1	0,882	76	-2,32	83	-1,53	1,03	83	-1,78	90	-1	1,04	84	-1,7	90	-0,92	1,04	84	-1,69	91	-0,91
Pat2																				
Pat3	1,026	88	-1,11	90	-0,9	1,08	87	-1,32	89	-1,11	1,15	92	-0,78	94	-0,57	1,12	90	-1,01	92	-0,8
Pat4	0,884	76	-2,3	80	-1,88	1,05	85	-1,58	88	-1,16	1,15	93	-0,76	97	-0,33	1,2	97	-0,3	101	0,13
Pat5						1,1	89	-1,15	89	-1,14	1,2	97	-0,36	97	-0,35	1	80	-2,02	81	-2,01
Pat6	1,003	86	-1,31	97	-0,24	1,06	86	-1,48	96	-0,41	1	80	-2,04	89	-0,97	1,17	95	-0,57	105	0,5
Pat7	0,924	80	-1,97	84	-1,43	1,01	82	-1,9	86	-1,37	1,09	88	-1,26	93	-0,72	1	80	-2,04	85	-1,5
Pat8	0,896	79	-1,95	83	-1,55	1,06	88	-1,16	92	-0,76	1,05	88	-1,24	91	-0,84	1,02	85	-1,5	89	-1,1
Pat9	0,976	86	-1,29	89	-1,02	1,11	93	-0,73	95	-0,46	1,09	91	-0,91	93	-0,64	1,08	90	-0,98	93	-0,71
Pat10	0,748	66	-3,19	73	-2,34	0,83	69	-3,1	75	-2,25	0,9	75	-2,47	82	-1,62	0,9	75	-2,46	82	-1,61
Pat11	0,822	71	-2,82	75	-2,23	0,93	75	-2,62	79	-2,03	0,94	76	-2,48	81	-1,89	0,89	72	-2,89	76	-2,3
Pat12	0,774	67	-3,22	72	-2,57	1	80	-2,03	86	-1,38	1	80	-2,03	86	-1,39	0,92	74	-2,64	79	-1,99
MW	0,89	77,50	-2,15	82,60	-1,57	1,02	83,36	-1,71	87,73	-1,19	1,05	85,82	-1,46	90,27	-0,93	1,03	83,82	-1,65	88,55	-1,12
SD	0,09	7,43	0,73	7,58	0,68	0,08	6,46	0,65	5,97	0,55	0,09	6,98	0,70	5,17	0,48	0,10	8,09	0,82	8,66	0,84
SEM	0,03	2,15	0,21	2,19	0,20	0,02	1,86	0,19	1,72	0,16	0,03	2,01	0,20	1,49	0,14	0,03	2,33	0,24	2,50	0,24

Knochendichtemessung des proximalen Femurs bei den 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung															
- Nach 15 Monaten -															
Patient	Neck					Ward					Troch				
	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z	BMD	jErw	T	alt	Z
	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD	g/cm ²	%	SD	%	SD
Pat1	1,165	109	0,73	127	1,92	1,01	105	0,39	135	2	1,14	123	1,92	135	2,68
Pat2															
Pat3	0,908	85	-1,24	93	-0,57	0,81	84	-1,15	98	-0,14	0,85	91	-0,78	94	-0,48
Pat4	0,777	73	-2,26	84	-1,13	0,6	63	-2,77	81	-1,06	0,64	69	-2,62	73	-2,16
Pat5	0,86	80	-1,61	91	-0,68	0,68	70	-2,19	90	-0,59	0,81	87	-1,14	88	-1,02
Pat6	0,79	74	-2,15	90	-0,67	0,63	66	-2,55	90	-0,56	0,7	75	-2,07	86	-1,08
Pat7	0,945	88	-0,96	102	0,15	0,85	88	-0,87	113	0,74	1,04	112	1,03	120	1,59
Pat8	0,654	67	-2,71	71	-2,18	0,52	57	-2,99	64	-2,28	0,54	69	-2,24	72	-1,91
Pat9	0,915	93	-0,55	97	-0,21	0,83	91	-0,64	97	-0,21	0,69	88	-0,88	91	-0,66
Pat10	0,561	57	-3,49	64	-2,62	0,41	45	-3,87	53	-2,74	0,41	52	-3,47	56	-2,96
Pat11	0,842	79	-1,75	88	-0,91	0,68	70	-2,19	83	-1,08	0,7	75	-2,09	81	-1,48
Pat12	0,792	74	-2,14	89	-0,77	0,63	66	-2,52	91	-0,49	0,73	79	-1,78	85	-1,14
MW	0,84	79,91	-1,65	90,55	-0,70	0,69	73,18	-1,94	90,45	-0,58	0,75	83,64	-1,28	89,18	-0,78
SD	0,15	13,21	1,08	15,51	1,13	0,16	16,38	1,18	20,98	1,23	0,20	19,16	1,51	20,95	1,55
SEM	0,04	3,81	0,31	4,48	0,33	0,05	4,73	0,34	6,06	0,36	0,06	5,53	0,44	6,05	0,45

Wirbelkörperhöhen, -deformitäten und -frakturen der 12 Patienten unter Behandlung mit Kalzium, Vitamin D und Ibandronat - Vor Therapiebeginn -																																										
Patient	T4		T5		T6		T7		T8		T9		T10		T11		T12		L1		L2		L3		L4		L5		Wirbel-Def.													
	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc	ha	hc		ha	hc											
Pat1	23	23	23	25	24	26	24	26	24	28	24	28	26	26	28	28	28	28	28	29	29	29	30	32	30	34	35	31	34	35	30	28	T4									
Pat2	26	24	27	26	30	23	24	30	24	26	30	25	28	29	31	31	31	31	32	32	32	34	38	30	34	33	37	34	34	36	36	32	30	L2								
Pat3	23	24	27	22	24	26	26	28	24	26	29	26	27	31	28	30	30	30	32	32	32	32	34	35	37	38	37	35	37	35	35	35	35	35								
Pat4	25	24	23	21	22	24	22	23	25	20	24	25	24	25	23	26	28	27	29	31	28	29	34	38	39	34	37	38	35	37	36	31	32	32								
Pat5	27	26	30	26	24	30	27	27	30	27	28	32	25	27	34	31	31	37	33	32	35	37	42	35	40	40	37	36	43	36	33	33	33	33								
Pat6	19	19	21	22	20	24	21	24	23	24	23	22	24	25	26	26	26	28	31	28	31	32	30	32	30	33	34	34	34	32	33	33	33	33	T8							
Pat7	21	23	26	21	24	25	22	25	27	24	27	26	27	28	29	31	31	36	33	33	33	37	35	33	35	36	34	35	37	32	29	29	29	29								
Pat8	22	21	24	22	23	25	23	24	25	23	24	25	27	26	26	28	27	30	28	27	29	30	32	34	35	32	36	33	37	32	33	33	33	33								
Pat9	24	24	24	25	24	27	25	25	27	24	25	28	25	27	27	27	29	30	31	30	30	30	32	34	37	33	35	34	35	36	33	30	30	30	30							
Pat10	19	19	19	20	20	19	21	22	19	21	23	13	15	22	20	22	23	24	25	23	22	23	29	30	32	30	31	29	34	32	30	30	30	30	T8, T10, L2							
Pat11	23	24	26	23	24	26	21	23	26	23	24	26	23	24	27	23	26	29	29	28	30	27	29	35	26	28	35	32	30	32	33	28	28	28	28							
Pat12	25	23	26	25	24	28	25	25	26	28	25	25	27	25	27	30	31	34	30	31	34	34	36	31	32	34	35	34	36	40	33	30	30	30								
MMV	25.1	22.8	24.7	25.1	23.3	25.8	23.2	24.3	24.8	23.6	24.7	27.5	25.5	24.6	27.2	25.3	24.2	25.1	26.0	24.2	26.0	24.2	23.2	25.3	24.8	25.3	25.5	25.4	24.6	24.3	22.8	24.8	24.8	24.8	24.8							
SD	2.4	2.0	2.8	1.9	1.7	2.6	2.2	1.5	2.5	2.1	1.8	2.1	3.3	3.3	3.1	2.6	2.0	2.7	4.3	3.7	3.5	2.9	2.2	3.3	2.7	3.1	3.8	3.4	2.9	3.0	3.6	2.3	2.6	3.2	2.0	2.4	2.1	1.9	2.2	2.9	2.1	2.1
SEM	0.7	0.6	0.8	0.6	0.5	0.8	0.7	0.5	0.8	0.8	0.8	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	1.1	1.1	1.1	0.8	0.7	1.0	0.8	0.8	1.2	0.8	0.9	1.1	0.7	0.8	1.1	0.7	0.8	1.0	0.8	0.7	0.8	0.7	0.8	0.8	0.8	0.8

Wirbelkörperhöhen, -deformitäten und -frakturen der 12 Patienten unter Behandlung mit Kalzium, Vitamin D und Ibandronat - Nach 15 Monaten -													WWS Det.																										
Patient	T4		T5		T6		T7		T8		T9		T10		T11		T12		L1		L2		L3		L4		L5		WWS Det.										
	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp	ha	hp		GI	GI								
pat.1	23	23	23	24	24	24	23	24	29	23	25	26	24	25	26	29	29	31	30	31	29	30	30	35	31	30	33	35	31	35	36	30	29	T5	T4				
pat.2																																							
pat.3	23	23	26	28	23	25	29	27	29	25	27	32	27	29	32	30	29	30	32	30	32	35	37	35	38	37	36	38	36	35	37	37	37	35					
pat.4	25	24	25	22	24	21	24	26	21	23	26	25	24	25	26	27	31	27	30	32	28	34	37	36	33	37	39	35	38	35	36	36	33	34					
pat.5	28	27	29	27	26	30	28	32	29	31	26	29	33	27	33	26	27	33	28	29	34	34	38	39	44	35	36	40	38	36	39	38	36	42	38	34			
pat.6	19	19	20	21	21	24	24	26	23	27	22	20	23	26	26	27	26	28	29	30	31	31	29	30	32	33	35	31	35	34	34	35	32	32			T5, T8		
pat.7	21	23	25	21	22	25	21	23	25	24	25	26	27	28	30	28	31	30	30	33	33	33	36	33	37	35	33	36	35	34	36	34	38	34	33				
pat.8	21	21	24	21	21	23	22	23	23	22	23	25	24	24	25	26	25	24	24	25	27	26	27	29	31	31	31	33	34	33	35	36	34	33	32				
pat.9	22	22	23	24	25	23	23	25	24	25	23	24	25	24	26	26	27	28	28	29	29	30	32	33	35	36	32	34	34	32	34	35	32	40	33	31			
pat.10	18	18	19	20	18	20	21	19	21	22	11	14	21	19	22	23	13	16	19	24	25	25	22	22	22	20	28	30	31	30	31	30	30	30	34	30	26	T8, T10 L2	
pat.11	23	23	24	23	23	26	22	23	25	23	24	25	24	24	25	25	28	28	26	28	27	28	31	25	28	32	25	27	32	28	29	32	31	28	32	27	27		
pat.12	24	24	26	24	24	28	25	25	28	23	25	26	25	25	27	28	28	30	29	31	33	33	36	33	33	36	30	32	36	30	34	34	33	35	40	34	32		
MMV	22,1	22,3	23,7	22,5	22,5	24,9	22,5	23,6	25,1	23,9	22,3	23,6	24,5	25,2	27,1	28,0	27,7	28,1	28,4	29,5	29,5	31,7	32,2	35,2	32,2	32,5	32,4	35,1	32,7	32,7	32,7	32,7	34,0	34,9	32,5	31,4			
SD	2,5	2,4	2,5	1,5	1,8	2,5	2,0	1,8	2,5	1,8	3,7	3,4	2,0	1,8	2,5	4,3	3,3	3,5	1,7	1,8	2,8	3,1	3,7	3,3	2,3	2,5	2,6	2,6	2,6	2,6	2,0	2,5	2,2	2,7	2,8	2,7			
SEM	0,2	0,7	0,5	0,6	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5	0,5	1,1	1,0	0,6	0,5	0,5	1,3	1,0	1,1	0,5	0,6	0,8	0,9	1,0	1,2	1,1	0,7	0,8	1,0	0,7	0,8	0,6	0,8	0,7	0,8	0,9	0,8			

Körpergröße und Körpergewicht der 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung							
- Vor Therapiebeginn -							
Patient	Alter	Sex	OP-Art	Zeit seit OP	Körpergröße	Körpergewicht	BMI
	a			a	m	kg	kg/m ²
Pat. 1	56	m	G	9	1,616	64,2	24,58
Pat. 2	48	m	BII	10	1,735	64,5	21,43
Pat. 3	50	m	G	6	1,786	77,7	24,36
Pat. 4	66	m	BII	15	1,681	81,5	28,84
Pat. 5	72	m	G	8	1,944	96,0	25,40
Pat. 6	62	m	G	4	1,560	55,5	22,81
Pat. 7	62	m	BII	17	1,730	73,5	24,56
Pat. 8	43	w	G	8	1,662	55,0	19,91
Pat. 9	37	w	G	4	1,677	56,5	20,09
Pat. 10	50	w	G	1	1,492	58,1	26,10
Pat. 11	46	m	G	6	1,834	63,7	18,94
Pat. 12	72	m	G	3	1,698	76,0	26,36
MW	55,33			7,6	1,701	68,52	23,61
SD	10,97			4,54	0,115	12,08	2,89
SEM	3,17			1,31	0,033	3,49	0,83

Körpergröße und Körpergewicht der 12 magenresezierten oder gastrektomierten Patienten unter Kalzium-, Vitamin D- und Ibandronatbehandlung							
- Nach 15 Monaten -							
Patient	Alter	Sex	OP-Art	Zeit seit OP	Körpergröße	Körpergewicht	BMI
	a			a	m	kg	kg/m ²
Pat. 1	56	m	G	9	1,625	62,1	23,52
Pat. 2	48	m	BII	10			
Pat. 3	50	m	G	6	1,802	77,3	23,81
Pat. 4	66	m	BII	15	1,679	77,5	27,49
Pat. 5	72	m	G	8	1,940	95,4	25,35
Pat. 6	62	m	G	4	1,569	55,5	22,54
Pat. 7	62	m	BII	17	1,729	71,1	23,78
Pat. 8	43	w	G	8	1,670	54,2	19,43
Pat. 9	37	w	G	4	1,670	55,6	19,94
Pat. 10	50	w	G	1	1,499	52,7	23,45
Pat. 11	46	m	G	6	1,841	64,2	18,94
Pat. 12	72	m	G	3	1,704	80,3	27,66
MW	55,33			7,6	1,703	67,81	23,26
SD	10,97			4,54	0,118	13,04	2,81
SEM	3,17			1,31	0,036	3,93	0,85

Referenzwerte für Männer einer Referenzbevölkerung aus Graz für das vordere (Anterior Ratio), das mittlere (Central Ratio), das hintere Höhenverhältnis I (Posterior Ratio I) und das hintere Höhenverhältnis II (Posterior Ratio II) der Wirbelkörper T4 bis L4

Wirbelkörper	Anterior Ratio (ha/hp) in %			Central Ratio (hc/hp) in %			Posterior Ratio I (hp/hp') in %			Posterior Ratio II (hp/hp'') in %		
	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab
T 4	89,18	72,68	67,18	87,61	78,48	75,43				97,07	85,23	81,28
T 5	87,16	73,81	69,36	87,68	78,79	75,83	103,1	90,57	86,39	97,61	86,63	82,97
T 6	84,88	67,28	61,41	87,76	78,59	75,53	102,55	91,22	87,45	98,3	87,95	84,5
T 7	83,84	67,47	62,01	87,91	79,08	76,14	101,75	90,58	86,86	99,03	87,99	84,31
T 8	84,5	67,25	61,5	88,5	78,1	74,64	100,97	89,99	86,18	99,72	87,64	83,61
T 9	88,85	68,96	62,33	90,6	78,86	74,94	100,44	88,25	84,19	95,37	82,18	77,78
T 10	91,85	71,16	64,26	91,11	78,54	74,35	104,93	90,56	85,78	93,59	82,2	78,4
T 11	89,65	66,53	58,83	90,13	77,08	72,73	106,9	94,25	90,04	94,34	81,5	77,22
T 12	90	71,46	65,28	90,19	77,78	73,64	105,94	91,8	87,09	94,75	82,68	78,65
L 1	91,05	73,84	68,1	88,85	77,29	73,44	105,47	92,27	87,87	98,64	89,71	86,74
L 2	94,69	78,14	72,62	87,3	75,21	71,18	101,47	92,3	89,24	100,99	90,89	87,52
L 3	98,17	81,15	75,47	89,59	76,56	72,22	99,13	89,28	86	103,68	91,91	87,98
L 4	101,28	83,43	77,48	94,32	77,47	71,85	96,27	84,42	80,47			

Referenzwerte für Frauen einer Referenzbevölkerung aus Graz für das vordere Höhenverhältnis (Anterior Ratio), das mittlere Höhenverhältnis (Central Ratio), das hintere Höhenverhältnis I (Posterior Ratio I) und das hintere Höhenverhältnis II (Posterior Ratio II) der Wirbelkörper T4 bis L4

Wirbelkörper	Anterior Ratio (ha/hp) in %			Central Ratio (hc/hp) in %			Posterior Ratio I (hp/hp') in %			Posterior Ratio II (hp/hp'') in %		
	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab	Trimmed Mean	Grad I ab	Grad II ab
T 4	90,65	76,97	72,42	89,26	77,7	73,85				96,87	85,05	81,11
T 5	88,21	73,1	68,06	88,76	77,68	73,98	103,23	90,65	86,46	96,72	86,32	82,86
T 6	86,23	71,21	66,2	88,73	79,1	75,89	103,52	92,37	88,66	97,76	87,23	83,72
T 7	84,57	68,24	62,79	88,28	78,71	75,52	102,3	91,39	87,75	98,67	88	84,44
T 8	85,82	68,88	63,23	88,66	78,05	74,51	101,44	90,41	86,73	98,75	88,41	84,97
T 9	89,29	72,63	67,09	90,4	79,86	76,35	101,28	90,76	87,25	95,36	84,03	80,26
T 10	91,42	75,77	70,56	90,87	79,75	76,04	104,93	92,49	88,34	93,31	82,58	79
T 11	90,73	72,22	66,05	90,38	79,56	75,95	107,33	95	90,89	94,04	81,16	76,86
T 12	92,91	75,67	69,93	91,05	79,49	75,64	106,45	91,49	86,5	95,26	82,79	78,63
L 1	95,72	78,87	73,25	91,36	80,34	76,66	105,18	91,38	86,78	97,35	87,4	84,09
L 2	98,94	79,77	73,38	90,37	78,3	74,27	102,77	92,02	88,44	99,77	89,24	85,73
L 3	100,49	82,05	75,9	91,87	79,24	75,03	100,32	83,83	86,34	103,46	90,29	85,9
L 4	103,25	82,74	75,91	97,27	82,91	78,12	96,74	84,15	79,95			

Nachname: _____

Vorname : _____

Geb. : _____

Straße : _____

Wohnort : _____

Tel. : _____

FRAGEBOGEN

FÜR

MAGENOPERIERTE

PATIENTEN

Klinikum Schnarrenberg
Chirurgische Universitätsklinik
Abteilung für Allgemeine Chirurgie und Poliklinik
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H.D. Becker
Hoppe-Seyler-Str. 3
72076 Tübingen

1. Allgemeines Befinden

- Wie kommen Sie 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, 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 | <input type="checkbox"/> häufig | <input type="checkbox"/> selten | <input type="checkbox"/> nie |
| Rumoren im Bauch | <input type="checkbox"/> häufig | <input type="checkbox"/> selten | <input type="checkbox"/> nie |
| Aufstoßen | <input type="checkbox"/> häufig | <input type="checkbox"/> selten | <input type="checkbox"/> nie |
| Erbrechen | <input type="checkbox"/> häufig | <input type="checkbox"/> selten | <input type="checkbox"/> 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	<input type="checkbox"/> viel <input type="checkbox"/> regelmäßig	<input type="checkbox"/> wenig	<input type="checkbox"/> vermeide ich
Joghurt	<input type="checkbox"/> viel <input type="checkbox"/> regelmäßig	<input type="checkbox"/> wenig	<input type="checkbox"/> vermeide ich
Quark	<input type="checkbox"/> viel <input type="checkbox"/> regelmäßig	<input type="checkbox"/> wenig	<input type="checkbox"/> vermeide ich
Weichkäse	<input type="checkbox"/> viel <input type="checkbox"/> regelmäßig	<input type="checkbox"/> wenig	<input type="checkbox"/> vermeide ich
Hartkäse	<input type="checkbox"/> viel <input type="checkbox"/> regelmäßig	<input type="checkbox"/> wenig	<input type="checkbox"/> vermeide ich

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 Begleitmedikation

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

Serumkreatinin $> 2,6$ oder $< 1,8$ mmol / l ja nein

Liegt ein Ausschlusskriterium vor? nein
 ja

Tübingen, den _____

Name _____
 Vorname _____
 Telefon _____
 Geboren _____

Kontrolle (Datum: _____)

- 3 Monate
 6 Monate
 9 Monate
 12 Monate
 15 Monate

Gastrektomie ___/19___

Studienmedikament: *Bondronat*[®]

1. Haben Sie die Kalzium-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 Calcitrat[®]-Schachteln 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 Vigantoletten[®]-Schachteln zurückgebracht?

- Ja Restbestand _____
 Nein

5. Haben Sie die Natriumfluorid-Tabletten (Nafрил[®]) regelmässig eingenommen?

- entfällt, da Bondronat[®]-Medikation
 Alle Tabletten (100%)
 über 90% der Tabletten
 über 75% der Tabletten
 über 50% der Tabletten
 unter 50% der Tabletten

6. Wurden die Nafрил[®]-Schachteln 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 | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| b) Übelkeit | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| c) Erbrechen | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| d) Schwindel | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| e) Verstopfung | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| f) Durchfall | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| g) Rückenschmerzen | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| h) Gelenkschmerzen | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |
| i) Bauchschmerzen | <input type="checkbox"/> | Ja | Wie häufig? | <input type="checkbox"/> täglich
<input type="checkbox"/> mehrfach pro Woche
<input type="checkbox"/> einmal pro Woche
<input type="checkbox"/> weniger als einmal pro Woche |
| | <input type="checkbox"/> | Nein | | |

9. Lebenslauf

Name: Andreas Dominik Schwitalla
Geburtsort: Tübingen
Geburtsdatum: 25.01.1977
Eltern: Dr. Ursula und Dr. Georg Schwitalla
Familienstand: verheiratet mit Miriam Schwitalla
Sohn David Vincent

Schulbildung

1983-1987 Grundschule Waldhäuser-Ost, Tübingen
1987-1996 Geschwister-Scholl-Schule, Tübingen
1996 Allgemeine Hochschulreife

Zivildienst

1996-1997 Als Rettungshelfer beim Deutschen Roten Kreuz Tübingen

Hochschulbildung

1997 Immatrikulation für den Studiengang Zahnmedizin an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen
Herbst 1998 Naturwiss. Vorprüfung
Frühjahr 2000 Zahnärztliche Vorprüfung
04.-27.03.02 Famulatur in der Oralchirurgie der zahnmedizinischen Fakultät der Universität Havanna, Kuba
25.11.02 Staatsexamen

Assistenz

01.04.03-05.07.05 Assistent in Praxis Dr. Konstantin Goecke, Herrenberg
seit 06.07.05 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Abteilung für Prothetik der Zahnklinik Charité-Campus Benjamin Franklin, Berlin