

Journal für
Mineralstoffwechsel
Zeitschrift für Knochen- und Gelenkerkrankungen
Orthopädie • Osteologie • Rheumatologie

**Neue radiologische und
serologische Methoden zur Diagnose
der renalen Osteodystrophie bei
Dialysepatienten**

Cejka D

*Journal für Mineralstoffwechsel &
Muskuloskelettale Erkrankungen*

2014; 21 (1), 20-24

Homepage:

**[www.kup.at/
mineralstoffwechsel](http://www.kup.at/mineralstoffwechsel)**

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

Member of the



Indexed in SCOPUS/EMBASE/Excerpta Medica
www.kup.at/mineralstoffwechsel



Offizielles Organ der
Österreichischen Gesellschaft
zur Erforschung des Knochens
und Mineralstoffwechsels



Österreichische Gesellschaft
für Orthopädie und
Orthopädische Chirurgie



Österreichische
Gesellschaft
für Rheumatologie

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P.b.b. GZ02Z031108M, Verlagspostamt: 3002 Purkersdorf, Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Neue radiologische und serologische Methoden zur Diagnose der renalen Osteodystrophie bei Dialysepatienten

D. Cejka

Kurzfassung: Mit Abnahme der Nierenfunktion steigt die Prävalenz der renalen Osteodystrophie (ROD), im Dialysestadium ist fast jeder Patient von ROD betroffen. Dialysepatienten haben verglichen mit der Normalbevölkerung ein 4-fach erhöhtes Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden. Die ROD ist eine Urämie-bedingte Erkrankung des Knochens, die zu Veränderungen des Knochenstoffwechsels („turnover“ [T]), der Mineralisierung („mineralization“ [M]) und des Knochenvolumens („volume“ [V]) führen kann. Bislang ist die Untersuchung all dieser Veränderungen nur mittels invasiver Knochenbiopsie mit anschließender Histomorphometrie und TMV-Klassifizierung möglich. Klinisch verfügbare Methoden wie Knochendichtemessung („dual-energy X-ray absorptiometry“ [DXA]) oder Bestimmung von Parathormon beziehungsweise von Knochenstoffwechselparametern zeigen niedrige Sensitivitäten/Spezifitäten bezüglich der korrekten Klassifizierung der ROD. Unter den neuen radiologischen Methoden erscheint die „high-resolution peripheral quantitative computed tomography“ (HR-pQCT) eine vielversprechende Methode. In einer Studie war die HR-pQCT der konventionellen DXA bezüglich der Unterscheidung zwischen Dialysepatienten mit und ohne Vorgeschichte einer Low-trauma-Fraktur deutlich überlegen. Unter

den neu entdeckten Knochenstoffwechselmarkern hat die Messung von Sclerostin einen hohen Vorhersagewert für das Vorliegen einer „high-turnover bone disease“ gezeigt. Diesen interessanten Ansätzen zum Trotz bedarf es weiterer Forschung auf dem Gebiet. Insbesondere gibt es bislang keine Methode, die mit hoher Sicherheit Low-impact-Frakturen bei Dialysepatienten vorhersagen kann.

Schlüsselwörter: Dialyse, renale Osteodystrophie, Sclerostin, High-Resolution Peripheral Quantitative Computed Tomography, HR-pQCT

Abstract: Novel Non-Invasive Methods for the Diagnosis of Renal Osteodystrophy in Dialysis Patients. Renal osteodystrophy (ROD) is a metabolic bone disease, affecting virtually all patients with end-stage renal failure. Compared to the general population, the incidence of hip fractures is 4-fold increased in dialysis patients. Pathophysiologic abnormalities found in ROD are complex. Perturbations of bone turnover (T), mineralization (M), and volume (V) can be found. So far, only invasive bone biopsies with subsequent histomorphometry allow for correct TMV classi-

fication of ROD. Currently available non-invasive methods such as dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) or measurement of serologic parameters such as parathyroid hormone or markers of bone turnover show modest sensitivity/specificity for the correct classification of ROD. Several new modalities for the non-invasive diagnosis of ROD are being studied. Among radiological methods, high-resolution peripheral quantitative computed tomography (HR-pQCT) is a promising new technique. HR-pQCT has been shown to be superior to conventional DXA for the discrimination of dialysis patients with and without a history of low-impact fracture. Among new serological markers, measurement of sclerostin seems worth studying. Serum sclerostin levels showed a high positive predictive value for the diagnosis of high-turnover bone disease in a cohort of dialysis patients who had undergone bone biopsies. Despite promising new approaches, more research is still needed. Specifically, there is currently no method which has been shown to predict the occurrence of fractures in dialysis patients. **J Miner Stoffwechs** 2014; 21 (1): 20–4.

Key words: dialysis, renal osteodystrophy, sclerostin, high-resolution peripheral quantitative computed tomography, HR-pQCT

Hintergrund

Personen mit chronischer Niereninsuffizienz („chronic kidney disease“ [CKD]) haben ein deutlich erhöhtes Knochenbruchrisiko. Dies gilt insbesondere für Patienten mit terminalem, dialysepflichtigem Nierenversagen. Dialysepatienten haben im Vergleich zur Normalbevölkerung ein etwa 4-fach erhöhtes Risiko, eine Oberschenkelhalsfraktur zu erleiden [1]. Eine Oberschenkelhalsfraktur ist für die Lebensqualität der Patienten ein einschneidendes Ereignis (große Operation, Bettlägerigkeit) und führt – wie bei Nierengesunden auch – zu einer erhöhten Sterblichkeit. Eine Oberschenkelhalsfraktur bei einem Dialysepatienten bedeutet eine Verdoppelung seiner Sterbewahrscheinlichkeit [2]. Dialysepflichtige Niereninsuffizienz ist schon *per se* mit einer hohen Mortalität verbunden, so beträgt die durchschnittliche Lebenserwartung eines 50-jährigen Dialysepatienten ungefähr 8 Jahre [3]. Eine Oberschen-

kelhalsfraktur bei einem Dialysepatienten ist also ein katastrophales Ereignis, das es jedenfalls zu verhindern gilt.

Neben einer Vielzahl von frakturbegünstigenden Faktoren wie Urämie-bedingte muskuläre Schwäche und Gangunsicherheit (verstärkt durch hypertensive bzw. hypotensive Episoden und dialysebedingte Elektrolytverschiebungen) liegt wohl eine Hauptursache für die erhöhte Frakturrate im Knochen selbst. So gut wie jeder Dialysepatient zeigt Knochenpathologien, die unter dem Begriff „**renale Osteodystrophie**“ (ROD) zusammengefasst werden [4]. ROD ist ein Sammelbegriff für verschiedenartige, Urämie-bedingte Knochenveränderungen. Die ROD kann sich als Veränderungen des Knochenumsatzes („turnover“ [T]), der Mineralisation („mineralization“ [M]) oder des Knochenvolumens („volume“ [V]) äußern (TMV-Klassifizierung der ROD [5]). Grundsätzlich können alle 3 dieser Parameter pathologische Veränderungen aufweisen und die Veränderungen können mehr oder weniger ausgeprägt sein. Im klinischen Alltag finden sich jedoch meist 2 typische Konstellationen: zum einen die so genannte „high-turnover bone disease“ (in der Extremvariante Osteitis fibrosa). High-Turnover Bone Disease ist durch einen stark beschleunigten Knochenstoffwechsel mit bindegewebsartigem Umbau und Volumenzunahme des trabekulären Kompartiments gekennzeichnet. Am entgegengesetzten Ende des Spektrums findet

Eingelangt am 16. Juni 2013; angenommen am 30. Juli 2013

Aus der Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien

Korrespondenzadresse: Ass.-Prof. Priv.-Doz. Dr. Daniel Cejka, Abteilung für Nephrologie und Dialyse, Universitätsklinik für Innere Medizin III, Medizinische Universität Wien, A-1090 Wien, Währinger Gürtel 18–20; E-Mail: daniel.cejka@meduniwien.ac.at

sich die „low-turnover bone disease“ (in der Extremvariante: adynamer Knochen). Die Low-Turnover Bone Disease weist wenig bis keine Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten auf. Sowohl High- als auch Low-Turnover Disease führen zu verminderter Knochenstabilität. Beim Low-Turnover findet sich ein deutlich erniedrigtes Knochenvolumen mit daraus resultierender reduzierter mechanischer Stabilität. Zudem wird vermutet, dass die im Alltag physiologisch auftretenden Mikrofrakturen („microcracks“) durch fehlendes Remodelling akkumulieren und sich zu größeren Frakturlinien ausdehnen können, die klinische Frakturen begünstigen. Beim High-Turnover ist die mechanische Belastbarkeit der Knochen substanz selbst reduziert, wie unlängst mittels Nanoindentationsstudien an Knochenproben von Dialysepatienten gezeigt werden konnte [6].

Aktuell ist nur mittels transiliakaler Knochenbiopsie mit anschließender Histomorphometrie eine TMV-Klassifizierung des Knochens verlässlich möglich. Die Knochenbiopsie ist invasiv und die Probenaufbereitung (histologischer Schnitt von nichtentkalktem Knochen) technisch aufwendig. Um die Auswirkung einer knochenspezifischen Therapie valide beurteilen zu können, müssen die Patienten seriell biopsiert werden. Aufgrund anatomischer Gegebenheiten und der Invasivität des Eingriffs ist die Zahl der möglichen Biopsien pro Patient jedoch beschränkt (typischerweise 4) und die Bereitschaft der Patienten zur Knochenbiopsie – verständlicherweise – gering. Es besteht also sowohl für die initiale Diagnostik der ROD als auch für die Verlaufskontrolle der Erkrankung, und nicht zuletzt auch für ein adäquates Therapiemonitoring im Rahmen von Interventionsstudien und im klinischen Alltag, ein Bedarf an nichtinvasiver Diagnostik. Hier bieten sich bildgebende Verfahren und serologische Methoden an, die gewisse Vor- und Nachteile haben.

■ Radiologische Diagnostik der ROD

Die „dual-energy X-ray absorptiometry“ (DXA) ist mittlerweile eine weithin verfügbare Methode, um nichtinvasive Knochendichtemessungen durchzuführen. Die Vorteile der DXA sind eine relativ niedrige Strahlenbelastung (ca. 10 μ Sv) sowie die gute technische Validierung. Der Nachteil der DXA ist vor allem die niedrige Auflösung der akquirierten Bilder. Aussagen über die Knochenstruktur sind wenig bis gar nicht möglich. Zudem kann es vor allem im Lendenwirbelkörperbereich durch Wirbelkörperkompressionen, Osteophytenbildung oder aortale Verkalkung zu falsch-hohen Messwerten kommen. Da aortale Verkalkungen sehr häufig bei Patienten mit CKD auftreten, sind die DXA-Messungen im Lendenwirbelbereich hier häufig nicht valide. In Einzelfällen kann die aortale Verkalkung ein Drittel bis die Hälfte der gemessenen Mineraldichte im LWS-Bereich ausmachen (Abb. 1). Bei Dialysepatienten wurde eine Reihe von Studien zur Wertigkeit von DXA-Messungen durchgeführt, die meisten Studien waren jedoch „cross-sectional“ und beschrieben den Zusammenhang zwischen DXA-Messungen und prävalenten Frakturen. Generell weisen Dialysepatienten niedrigere Knochendichtewerte auf als die Normalbevölkerung. Dialysepatienten mit Low-impact-Frakturen haben eine niedrigere mittels DXA gemessene Knochendichte als Dialysepatienten

mit negativer Frakturanamnese [7, 8]. Insbesondere die am Radius gemessene Knochendichte korreliert bei Dialysepatienten mit der Frakturrate. In der klinischen Routine werden DXA-Messungen jedoch meist nur im LWS-Bereich und an der Hüfte durchgeführt. Will man das Frakturrisiko eines Dialysepatienten grob abschätzen, so sollte jedenfalls eine radiale DXA-Messung mit durchgeführt werden [9]. Die Sensitivität der DXA-Messung zur Frakturrisikoschätzung ist aber gering, was aufgrund der komplexen Pathophysiologie der ROD und der niedrigen Auflösung der Methode wenig überrascht. So wurde in manchen Studien kein signifikanter Zusammenhang zwischen DXA-Knochendichte und Frakturanamnese bei Dialysepatienten gefunden (z. B. [10]). Methoden mit höherer Auflösung sind sicherlich erfolgversprechender, dazu gehören die Mikro-Magnetresonanztomographie (μ MRI), die quantitative Computertomographie (QCT) und die „high-resolution peripheral quantitative computed tomography“ (HR-pQCT).

Für die μ MRI gibt es nur einzelne beschreibende Berichte bei CKD-Patienten [11], jedoch keine Untersuchungen zur Unterscheidung zwischen Patienten mit und ohne Frakturanamnese. Die μ MRI ist technisch sehr aufwendig, die Untersuchung selbst relativ langwierig und die Auflösung von $137 \times 137 \times 410 \mu$ m anderen Verfahren unterlegen. Ein theoretischer Vorteil wäre die Möglichkeit, den Knochenmetabolismus mittels funktioneller MR darzustellen, aufgrund der im Vergleich zu anderen Geweben relativ niedrigen Stoffwechselrate des Knochens sowie mangels geeigneten Kontrastmittels ist dies jedoch zurzeit nicht möglich. Die μ MRI hat in der osteologischen Forschung keinen größeren Stellenwert erlangt und wird nur mehr vereinzelt angewendet.

Die QCT erlaubt im Gegensatz zur DXA aufgrund deutlich verbesserter Auflösung (Voxelgröße ca. 300μ m) getrennte Aussagen über das kortikale und trabekuläre Kompartiment des Knochens. Zudem kann die Kortikalis näher beschrieben werden (kortikale Dichte [DCort]; kortikale Dicke [CtTh]). Die Wertigkeit der QCT zur Diagnostik der ROD bei Dialysepatienten wurde wiederholt untersucht. Die mittels QCT gemessene Knochendichte sowohl im Lendenwirbelbereich

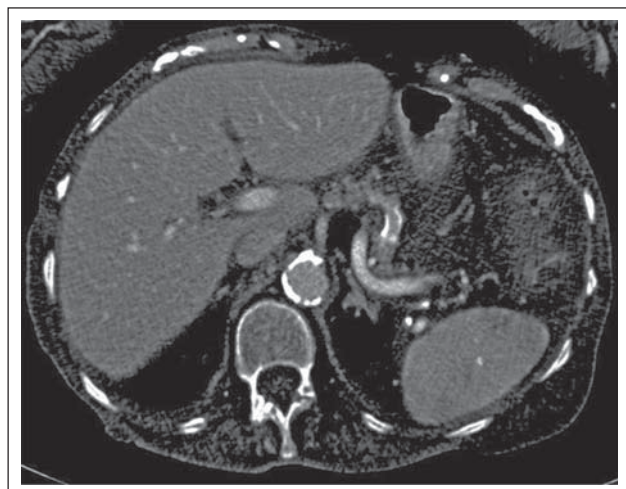


Abbildung 1: Abdomen-CT einer Dialysepatientin. Die Aorta ist stark verkalkt, wie für Dialysepatienten typisch. Aortale Verkalkungen werden mittels DXA nicht gesondert detektiert und der Knochendichte der Wirbelkörper zugeschlagen. Dialysepatienten haben daher sehr oft falsch-hohe DXA-Werte der LWS. Quelle: Radiologie, AKH Wien.

[12] als auch am Radius [13] ist bei Dialysepatienten mit Frakturanamnese signifikant niedriger als bei Patienten ohne vorangegangene Fraktur. Vor allem eine niedrigere kortikale Knochendichte war mit Low-impact-Frakturen assoziiert, während die trabekuläre Knochendichte weniger bis gar nicht mit der Frakturanamnese korrelierte [12, 13]. Die wesentliche Limitation der QCT ist, dass aufgrund der Auflösung nur Aussagen über die trabekuläre Knochendichte (sozusagen eine DXA-Messung der Spongiosa), nicht jedoch über die trabekuläre Struktur möglich sind. Da die mechanische Belastbarkeit der Trabekel maßgeblich von der Vernetzung der Knochenbälkchen untereinander abhängt, wird mittels QCT-Messung strukturell relevante Information nicht erfasst. Ein weiterer Nachteil der QCT-Messung ist eine relativ hohe Strahlenbelastung, zumindest bei Messung der Wirbelkörper (ca. 200–400 μSv).

Die neueste Entwicklung in der osteologischen Bildgebung ist die HR-pQCT (Abb. 2). Hier erfolgen die Messungen am Extremitätenskelett, d. h. am Radius und an der Tibia. Die Strahlenbelastung ist mit ca. 3 μSv pro Messung außerordentlich gering. Die Auflösung ist mit ca. 100 μm gegenüber dem μMRI und der herkömmlichen QCT deutlich verbessert und so können auch trabekuläre Strukturen erstmals nichtinvasiv *in vivo* detailliert beschrieben werden. Dazu gehören neben der trabekulären Knochendichtemessung, die natürlich nach wie vor möglich ist, Parameter wie Anzahl der Trabekel (NTb) und trabekuläre Heterogenität (Tb1/NSD). Einzig die Trabekeldicke (TbTh) kann mittels HR-pQCT nicht sicher beschrieben werden, da hier die Methode an die Grenze der Auflösung stößt und Partial-volume-Effekte zum Tragen kommen. Die HR-pQCT-Messung erlaubt somit eine relativ vollständige Beschreibung der Mikroarchitektur des Knochens. In einer „cross-sectional“ HR-pQCT-Studie an 74 Dialysepatienten wurde gezeigt, dass

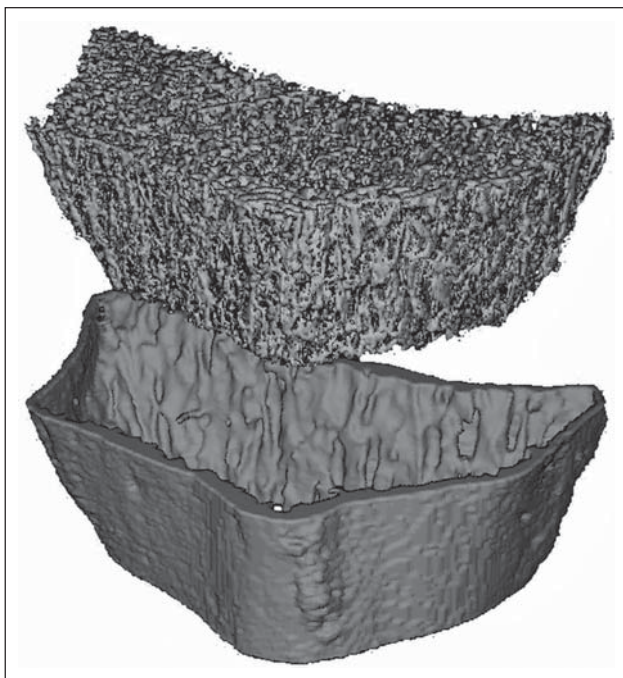


Abbildung 2: So genannte Explosionsdarstellung einer 3D-Rekonstruktion einer HR-pQCT-Messung am Radius eines Dialysepatienten. HR-pQCT erlaubt erstmals detaillierte Studien der kortikalen und trabekulären Knochenstrukturen *in vivo*. Quelle: Radiologie, MedUni Wien, Dr. J. Patsch.

Patienten mit einer positiven Frakturanamnese eine deutlich „schlechtere“ Mikroarchitektur aufwiesen als Patienten ohne Knochenbrüche [14]. Dieser Unterschied blieb auch nach Korrektur für Alter und Geschlecht signifikant. Im Gegensatz dazu fand sich in dieser Untersuchung nur ein statistisch nicht signifikanter Trend zu verminderter DXA-Knochendichte (einschließlich Radius) bei Patienten mit vorangegangener Fraktur. Die HR-pQCT ist somit der DXA auch im Dialysekollektiv deutlich überlegen. Stärkste Determinante der mechanischen Knochenstabilität und somit der Frakturrate ist sicherlich die kortikale Dicke und Dichte. Wenn es aber, wie bei CKD-Patienten ganz typisch, zu einem Abbau der Kortikalis kommt, erlangt das trabekuläre Kompartiment immer mehr mechanische Bedeutung. Nun hängt die mechanische Stabilität des Knochens vor allem von der intakten Vernetzung und homogenen Verteilung der Trabekel ab. Ist die Vernetzung vermindert und die Verteilung ungleichmäßig, nimmt auch die mechanische Stabilität ab und die Frakturwahrscheinlichkeit steigt. Dass diese vordergründig einleuchtenden Überlegungen auch bei der ROD von Dialysepatienten gelten, konnte mittels HR-pQCT erstmals nahegelegt werden [14]. Eine Einschränkung sowohl von QCT als auch HR-pQCT ist, dass es bislang keine longitudinalen Studien bei Dialysepatienten gibt, die die Vorhersagekraft dieser Methoden bezüglich Neuauftreten von Knochenbrüchen untersucht hätten. Bislang gibt es nur eine longitudinale Studie mittels HR-pQCT bei CKD-Patienten (inklusive Dialysestadium), jedoch traten im Beobachtungszeitraum von 1,5 Jahren keine neuen Frakturen auf [15]. Der Nutzen von QCT und HR-pQCT für die Prädiktion von Frakturen bleibt somit formal unbewiesen. Während die Knochenmikroarchitektur mittels HR-pQCT mittlerweile sehr gut dargestellt werden kann, erlaubt diese computertomographische Methode jedoch keine Aussage über den aktuellen Knochenstoffwechsel, d. h. die zelluläre Aktivität. Die Messung von Knochenstoffwechselmarkern im Blut erscheint somit eine sinnvolle Ergänzung zur Bildgebung, um die T- („turnover“-) Komponente der ROD beschreiben zu können.

■ Serologische Diagnostik der ROD

Die Wertigkeit serologischer Messparameter wird durch die Sensitivität, die Spezifität sowie den positiven und den negativen prädiktiven Wert angegeben (PPV bzw. NPV). Ein positiver prädiktiver Wert gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, mit der der Patient tatsächlich erkrankt ist (unter zusätzlicher Berücksichtigung der Häufigkeit dieser Erkrankung in einer Population). Nach aktueller Auffassung ist die treibende Kraft hinter der zellulären Aktivität bei CKD-Patienten das Parathormon (PTH). Bei CKD-Patienten kommt es durch renale Phosphatretenion, Abnahme der Kalzitriol-Synthese und verminderte gastrointestinale Resorption von Kalzium zum sekundären, „renalen“ Hyperparathyreoidismus. Durch konstant erhöhte PTH-Spiegel folgt eine Aktivierung des Knochenstoffwechsels (im Sinne eines High-Turnovers), wobei langfristig die Osteoklastenaktivität überwiegt und es zur Freisetzung von Kalzium durch Knochenabbau kommt. Bei manchen urämischen Patienten kommt es jedoch zu einer PTH-Resistenz, sodass sich trotz erhöhter PTH-Werte nur wenig bis kein Knochenstoffwechsel nachweisen lässt (Low-Turnover/„adynamic bone“). Die Mechanismen hinter dieser PTH-Resistenz

sind bislang wenig verstanden, es wurden sowohl eine Urämie-bedingte PTH-Rezeptor-Downregulation [16] als auch antagonistische PTH-Fragmente nachgewiesen, die auch in gewissem Maße mit dem Knochenstoffwechsel bei Dialysepatienten korrelieren [17]. Unabhängig vom zugrunde liegenden Mechanismus hat die PTH-Bestimmung bei Dialysepatienten nur eine sehr limitierte Vorhersagekraft bezüglich des biotisch bestimmten Knochenstoffwechsels. Bei Dialysepatienten wurde in einer Studie mit knapp 100 Knochenbiopsien für PTH-Werte < 150 pg/ml ein PPV von 83 % mit einer Sensitivität von 50 % bezüglich eines Low-Turnovers gefunden, während PTH-Werte > 300 pg/ml einen PPV von 62 % mit einer Sensitivität von 69 % bezüglich eines High-Turnovers zeigten [18]. Auf diesen und ähnlichen Studien basiert die aktuelle Empfehlung der internationalen Leitlinien, den PTH-Wert von Dialysepatienten zwischen 150 und 600 pg/ml zu halten [9]. Bei PTH-Werten über bzw. unter diesen Limits kann man mit hoher Wahrscheinlichkeit von einem Low- bzw. High-Turnover ausgehen. Für die große Grauzone zwischen diesen Extremen nähert sich der PPV der PTH-Werte bezüglich der Vorhersage des Knochenstoffwechsels der Wahrscheinlichkeit eines Münzwurfs. Somit ist die Messung von PTH bei Dialysepatienten zur Diagnose der ROD nur in der Minderheit der Fälle hilfreich.

Das Ausmaß der Aktivität von Osteoblasten und Osteoklasten kann durch Messung zellspezifischer Proteine bzw. Spaltprodukte der Knochenmatrix bestimmt werden, die unmittelbar Folgeprodukt zellulärer Aktivität sind. Es steht eine Fülle von verschiedenen Knochenstoffwechselmarkern zur Verfügung. Bei Dialysepatienten wurden von den Osteoblastenmarkern vor allem Alkalische Phosphatase (AP), knochenspezifische Alkalische Phosphatase (bAP) sowie Osteocalcin (Oc) untersucht. Bei den Osteoklastenmarkern wurden vor allem tartratresistente saure Phosphatase (TRAP) und Kollagen-Spaltprodukte (CTX, NTX) untersucht (für Review siehe [9]). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass für die Knochenstoffwechselparameter aus verschiedenen Gründen (z. B. Akkumulation durch verminderte renale Ausscheidung, mangelnde Unterscheidung zwischen Zellzahl und -aktivität) Ähnliches gilt wie für PTH: Sehr niedrige/hohe Messwerte der Knochenstoffwechselparameter haben einen hohen PPV für Low-/High-Turnover. Da jedoch der Großteil der Dialysepatienten meist Knochenstoffwechselparameter zwischen den Extremwerten aufweist, ist die Bestimmung dieser Marker für die Be-

treuung des einzelnen Patienten wenig hilfreich. Zudem finden sich in der Praxis immer wieder stark diskrepante Befunde, wie etwa eine sehr niedrige bAP und gleichzeitig ein stark erhöhtes Oc. Unter den routinemäßig verfügbaren Stoffwechselmarkern zeigt die bAP in den meisten Studien die engste Korrelation zum biotisch bestimmten Knochenstoffwechsel.

Ein Molekül, das in den letzten Jahren in den Fokus des osteologischen Interesses gerückt ist, ist Sclerostin. Sclerostin ist ein löslicher Inhibitor des Wnt-Signaltransduktionsweges. Diese Signalkaskade ist für die Knochenbiologie von zentraler Bedeutung [19]. Vereinfacht gesagt hemmt Sclerostin den Knochenstoffwechsel, genauer gesagt die Osteoblastenaktivität. Ist Sclerostin durch einen Gendefekt inaktiviert, kommt es zum seltenen Syndrom der Sklerosteose, das durch überschießenden Knochenwuchs bei normaler Knochenqualität gekennzeichnet ist [20]. Dieser menschliche Phänotyp konnte im Mausmodell mittels Sclerostin-Knockout reproduziert werden [21]. Aus nephrologischer Sicht ist interessant, dass PTH zu einer Verminderung der Sclerostin-Expression führt [22]. Der physiologische, knochenstoffwechselaktivierende Effekt von PTH wird also zumindest teilweise durch die Downregulation von Sclerostin mediert. Vor diesem Hintergrund wurde hypothesiert, dass die Messung von Sclerostin als Effektor der PTH-Wirkung den Knochenstoffwechsel bei Dialysepatienten besser beschreiben könnte als die Bestimmung des PTH selbst. In der Tat fand sich in einer Studie mit Knochenbiopsien von 60 Dialysepatienten, dass niedrige Sclerostin-Spiegel einen hohen PPV für einen High-Turnover hatten, wohingegen niedrige PTH-Werte einen hohen PPV bezüglich eines Low-Turnovers aufwiesen [23]. Basierend auf diesen Daten wurde folgender diagnostischer Algorithmus vorgeschlagen (Abb. 3):

- Messung von PTH als Screening-Untersuchung
- Bei hohen PTH-Werten: Messung von Sclerostin zur Unterscheidung zwischen High-Turnover und normalem Knochenstoffwechsel

Einschränkend bleibt zu sagen, dass diese Ergebnisse noch in anderen Dialysekollektiven reproduziert werden sollten, um die klinische Wertigkeit der Sclerostin-Messung zur Diagnose der ROD einschätzen zu können.

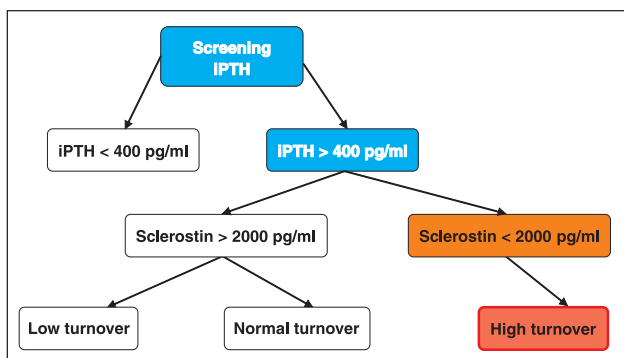


Abbildung 3: Vorschlag eines Algorithmus zur serologischen Diagnose der renalen Osteodystrophie bei Dialysepatienten. Bei Sclerostin-Werten < 2000 pg/ml liegt der PPV für das Vorliegen eines High-Turnovers bei > 90 %. Nach [24].

■ Zusammenfassung/Relevanz für die Praxis

- Renale Osteodystrophie (ROD) ist eine Störung des Knochenstoffwechsels, der Knochenmineralisation und des Knochenvolumens bei chronischer Niereninsuffizienz.
- Im Dialysestadium ist fast jeder Patient von einer ROD betroffen.
- Aufgrund der Vielfalt der möglichen Veränderungen ist eine Knochenbiopsie nach wie vor unumgänglich, um eine ROD korrekt zu klassifizieren.
- Neue nichtinvasive Methoden, wie z. B. die HR-pQCT oder die Messung von Sclerostin im Serum, erlauben eine nähere Eingrenzung der ROD, können die Knochenbiopsie jedoch nicht ersetzen.

■ Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int* 2000; 58: 396–9.
2. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1115–21.
3. U S Renal Data System, USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2011.
4. Haas M. Renal osteodystrophy. *Wien Med Wochenschr* 2004; 154: 107–18.
5. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945–53.
6. Malluche HH, Porter DS, Monier-Faugere MC, et al. Differences in bone quality in low- and high-turnover renal osteodystrophy. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 525–32.
7. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, et al. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone* 1996; 19: 549–55.
8. Kaji H, Suzuki M, Yano S, et al. Risk factors for hip fracture in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 2002; 22: 325–31.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009; (113): S1–S130.
10. Ureña P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, et al. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 2325–31.
11. Wehrli FW, Leonard MB, Saha PK, et al. Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone. *J Magn Reson Imaging* 2004; 20: 83–9.
12. Mares J, Ohlidalova K, Opatrna S, et al. Determinants of prevalent vertebral fractures and progressive bone loss in long-term hemodialysis patients. *J Bone Miner Metab* 2009; 27: 217–23.
13. Jamal SA, Gilbert J, Gordon C, et al. Cortical pQCT measures are associated with fractures in dialysis patients. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 543–8.
14. Cejka D, Patsch JM, Weber M, et al. Bone microarchitecture in hemodialysis patients assessed by HR-pQCT. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2264–71.
15. Nickolas TL, Stein EM, Dworakowski E, et al. Rapid cortical bone loss in patients with chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2013; 28: 1811–20.
16. Urena P, Ferreira A, Morieux C, et al. PTH/PTHrP receptor mRNA is down-regulated in epiphyseal cartilage growth plate of uraemic rats. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 2008–16.
17. Monier-Faugere MC, Geng Z, Mawad H, et al. Improved assessment of bone turnover by the PTH-(1-84)/large C-PTH fragments ratio in ESRD patients. *Kidney Int* 2001; 60: 1460–8.
18. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al. K/DOQI-recommended intact PTH levels do not prevent low-turnover bone disease in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2008; 73: 771–7.
19. Krishnan V, Bryant HU, Macdougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116: 1202–9.
20. Beighton P. Sclerosteosis. *J Med Genet* 1988; 25: 200–3.
21. Li X, Ominsky MS, Niu QT, et al. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23: 860–9.
22. Bellido T. Downregulation of SOST/sclerostin by PTH: a novel mechanism of hormonal control of bone formation mediated by osteocytes. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2006; 6: 358–9.
23. Cejka D, Diarra D, Foedinger M, et al. Dickkopf-1 and Sclerostin in patients with end stage renal disease. 36th European Symposium on Calcified Tissues, Vienna, 2009.
24. Cejka D, Herberth J, Branscum AJ, et al. Sclerostin and Dickkopf-1 in renal osteodystrophy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 877–82.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ [Bilddatenbank](#)

☒ [Artikeldatenbank](#)

☒ [Fallberichte](#)

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ [Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)