

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

**Osteoprotegerin - ein neuer
Laborparameter zur Unterstützung
der radiologischen Diagnostik
rezenter Frakturen?**

Krampla W, Newrkla S, Huber K

Hawa G, Posch M, Fendt S

Katschnig I, Kröner A, Hayden E

Kittl E, Eyb R, Hruby W

Journal für Mineralstoffwechsel &

Muskuloskelettale Erkrankungen

2007; 14 (2), 61-67

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



Osteoprotegerin – ein neuer Laborparameter zur Unterstützung der radiologischen Diagnostik rezenter Frakturen?

W. Krampla¹, S. Newrkla¹, K. Huber², G. Hawa³, M. Posch⁴, S. Fendt⁵, I. Katschnig⁵, A. Kröner⁶, E. Hayden⁴, E. Kittl², R. Eyb⁶, W. Hruby¹

Ziel der Studie: Im Initialstadium der Frakturheilung treten lokale Regulationsmechanismen in Kraft, die den Knochenumbau vor Ort unabhängig vom Gesamtmetabolismus des Skeletts steuern. Für den Knochenabbau ist die Reifung der Osteoklasten nötig. Diese erfolgt aus unreifen Vorstufen unter dem Einfluß des Osteoklastendifferenzierungsfaktors sRANKL. Die reifen Osteoklasten produzieren Cathepsin K, die Gegenregulation erfolgt über eine lokale Osteoprotegerin- (OPG-) Ausschüttung. Festgestellt werden soll, ob die Serumkonzentrationen dieser drei Substanzen in einer Weise ansteigen, die einen darauf aufbauenden Labortest zum Nachweis einer rezenteren Fraktur erlaubt. **Material und Methode:** Eingeschlossen wurden 19 Patienten mit nachgewiesenen Wirbelkörperfrakturen sowie sechs Probanden nach Wirbelsäulenoperationen. Die Serumkonzentrationen obengenannter Parameter wurden ermittelt und die Werte mit publizierten Daten einer gesunden Normalgruppe verglichen. **Ergebnis:** Nur für OPG ist eine marginale Konzentrationsänderung zu diskutieren. Die Überschneidung zwischen Normalkollektiv und Patientengruppe ist allerdings so groß, daß ein alleiniger praxisrelevanter Frakturbluttest nicht darauf aufgebaut werden kann.

Aim of the study: The initial stage of fracture healing involves local regulatory mechanisms that steer the local remodelling of bone, independent of the overall skeletal metabolism. Maturation of osteoclasts is an essential step of bone degradation. The process of maturation starts with immature precursors under the impact of the osteoclast differentiation factor sRANKL. Mature osteoclasts produce cathepsin K, counter-regulation is achieved through the local release of osteoprotegerin (OPG). The purpose of the present study is to establish whether serum concentrations of these three substances rise in a manner that permits the performance of a laboratory test based on this increase in order to prove the presence of a recent fracture. **Material and Method:** 19 patients with proven vertebral fractures and six probands who had undergone spinal surgery were included in the study. Serum concentrations were determined and compared with published serum concentrations in healthy people. **Result:** A minor change in serum levels was observed only for OPG. The overlap between the normal population and the patient group, however, was large so that a separate blood test to establish a fracture in clinical practice cannot be developed on the basis of these parameters. *J Miner Stoffwechs* 2007; 14 (2): 61–67.

Im gesamten Skelettsystem finden ständig Umbauvorgänge statt. Dabei wird an mehreren Millionen mikroskopisch kleiner Stellen von den Osteoklasten Knochen abgebaut und von den Osteoblasten Knochenmatrix neu gebildet und in weiterer Folge mineralisiert. Eine derartige „Baustelle“ wird als „basic multicellular unit“ (BMU) [1] bezeichnet. Unter normalen Umständen halten die An- und Abbauvorgänge einander die Waage. Diese Umbauten dienen einerseits der Erneuerung der Knochensubstanz, stellen andererseits aber auch sicher, daß sich der Knochen für geänderte Erfordernisse adaptieren kann. Derartige Erfordernisse können sowohl das ganze Skelettsystem betreffen als auch umschriebene Abschnitte. Wir müssen demnach zwischen Steuerungsmechanismen mit globaler Wirkung und solchen mit vornehmlich lokaler Wirkung unterscheiden. Es sind ganz andere Vorgänge, die systemische An- oder Abbauprozesse regulieren, zu erwarten als bei lokalen Adaptionen an eine erhöhte oder verminderte Belastung. Als Paradebeispiel für die erste Gruppe sei die Regulation des Kalziumspiegels durch das Parathormon bzw. Kalzitinin genannt. In die Gruppe dieser global wirksamen Substanzen sind auch Geschlechtshormone, insbesondere Östrogene, und wahrscheinlich auch das Leptin einzuordnen. Die Produktion dieser Steuerungshormone erfolgt jeweils an zentraler Stelle, wobei sich die Wirkung am ganzen Skelettsystem ungeachtet der lokalen mechanischen Belastung entfaltet. Bei Prozessen, die der Einstellung auf ein

lokales Erfordernis dienen, sind solche Mechanismen natürlich nicht zielführend. Die Steuerung des Remodellings bei lokal vermehrter Belastung (beispielsweise Osteophytenbildung oder Sklerosierung bei umschriebener Fehlbelastung) oder verminderter Belastung (beispielsweise Inaktivitätsosteoporose bei Ruhigstellung) erfordert lokal wirksame Mechanismen. Es gelten prinzipiell hierarchische Ordnungen in diesen lokalen und generellen Regulationsmechanismen, die jedoch nicht streng definierbar sind. Es ist unbestritten, daß die Aufrechterhaltung des Serumkalziumspiegels einen lebensnotwendigen Vorgang darstellt. Demnach kommt diesem Regulationskreis eine übergeordnete Stellung zu. Bei Bedarf wird sogar aus einem osteoporotischen Skelett Kalzium mobilisiert. Mechanisch hoch belastete Skelettanteile werden allerdings gegenüber der Demineralisation besonders geschützt, sodaß die lokalen Faktoren wiederum die generellen in deren Wirksamkeit modulieren. Es ist dadurch sichergestellt, daß die lebenswichtigen Regulationsmechanismen wirksam bleiben und zugleich eine optimale Anpassung an lokale mechanische Erfordernisse möglichst lange aufrechterhalten werden kann.

In gewisser Weise stellt eine Fraktur eine Maximalvariante der Diskrepanz zwischen Festigkeit und mechanischer Beanspruchung dar. Nervale Stimulationen führen dabei durch Schmerzen und Muskeltonusänderungen zur Ruhigstellung, haben aber keinen bekannten Einfluß auf die lokale Aktivität der Knochenumbauvorgänge. Gefordert sind daher Substanzen, die ihre Aktivität am Ort des Geschehens entfalten und die Abräumung und Neubildung des betroffenen Knochens um etliche Zehnerpotenzen an Intensität beschleunigen. Auch diese lokalen Mechanismen müssen unabhängig von der globalen Stoffwechselsituation zum Tragen kommen.

RANKL (= Osteoprotegerin Ligand oder Osteoklastendifferenzierungsfaktor) spielt eine entscheidende Rolle in der Reifung und Aktivierung von Osteoklasten und dendritischen Zellen und ist auch für deren Überleben notwendig

Aus dem ¹Institut für Röntgendiagnostik am Donauespital, Wien sowie dem Ludwig-Boltzmann-Institut für digitale Radiographie und interventionelle Radiologie, Wien, dem ²Institut für Labormedizin am Donauespital, Wien, der ³Abteilung Research & Development der Biomedica Group, Wien, dem ⁴Institut für Medizinische Statistik der Medizinischen Universität Wien, der ⁵Abteilung für Unfallchirurgie und Sporttraumatologie am Donauespital, Wien und der ⁶Abteilung für Orthopädie und orthopädische Chirurgie am Donauespital, Wien

Korrespondenzadresse: Dr. Wolfgang Krampla, Institut für Röntgendiagnostik, Donauespital, A-1220 Wien, Langobardenstraße 122, E-Mail: wolfgang.krampla@wienkav.at

[1–7]. Es gehört zur Familie der Tumor-Nekrose-Faktoren (TNF) und wird von Osteoblastenstammzellen und aktivierten T-Lymphozyten gebildet. RANKL bindet sich an den spezifischen Rezeptor RANK, der von Osteoklastenvorstufen und dendritischen Zellen exprimiert wird [8, 9]. Durch das Andocken von RANKL an RANK proliferieren die Osteoklastenvorstufen, die zu mehrkernigen Zellen fusionieren, was deren Reifung zu funktionellen Osteoklasten bewirkt.

Eine gesteigerte RANKL-Produktion bzw. Ausschüttung, z. B. durch T-Lymphozyten als Folge einer lokalen Inflammation wie bei der rheumatoiden Arthritis, führt daher lokal zu einer gesteigerten Knochenresorption durch die vermehrte Bildung von Osteoklasten und in weiterer Folge zum Abbau von Knochensubstanz [10]. Aus Tierversuchen an Mäusen ist bekannt, daß in vivo die systemische Applikation von RANKL zu schwerer Osteoporose und einer Hyperkalzämie führt [11, 12]. Es ist auch bewiesen, daß an manipulierten Mäusen durch die Entfernung von RANKL eine Osteopetrose hervorgerufen werden kann.

Damit eine einmal stimulierte Knochenresorption nicht bis zur vollständigen Auflösung des Knochens weiterläuft, existiert auch ein Gegenspieler: das Osteoprotegerin OPG („osteoclast inhibiting factor“ – OCIF) [13]. OPG dockt an RANKL im Sinne eines „decoy receptors“ an und hemmt dadurch die biologische Wirksamkeit. Chemisch handelt es sich um ein dimeres Glykoprotein.

Im Tierversuch konnten bezüglich dieses Proteins die genau gegenteiligen Effekte wie bei RANKL beobachtet werden: OPG-Knockout-Mäuse erleiden schwerste Osteoporose [14, 15], während eine Überexpression zur Osteopetrose führt. Dieser Umstand ist auch ein Indiz für die Richtigkeit der zuvor erwähnten These, daß physiologisch nur lokal wirksame Faktoren solche mit systemischer Wirkung in der Hierarchie zurückdrängen. Durch die unphysiologische systemische Überexpression von OPG kommt es zu einer generalisierten Wirkung, der kein wirksamer Gegenregulationsmechanismus gegenübersteht.

Der RANK-RANKL-Komplex führt demnach zur Reifung, Aktivität und zum Überleben von Osteoklasten und dendritischen Zellen, während der RANKL-OPG-Komplex die RANKL-Aktivität blockiert und damit die Reifung der Osteoklasten hemmt. RANKL ist ein an die Zellmembran gebundenes Protein und in seiner Konzentration einer laborchemischen Bestimmung nicht direkt zugänglich. RANKL liegt aber auch in einer löslichen Form vor: sRANKL (soluble RANKL) – dieses ist quantitativ im Serum meßbar [16].

Als weiterer Parameter, welcher laborchemisch bestimmbar ist, wäre Cathepsin K zu nennen. Cathepsin K, eine Zysteinprotease, welche die Knochenmatrix auflöst, wird von reifen Osteoklasten produziert [17–22]. Cathepsin K liegt intrazellulär als ein aus 329 Aminosäuren bestehender Pre-Cursor vor. Es wird für die Knochenresorption autokatalytisch in seine 215 Aminosäuren lange aktive Form überführt und ein inaktiver Rest abgespalten [23]. Die Cathepsin-K-Menge korreliert dabei mit der Osteoklastenaktivität und somit auch mit der Aktivität der gesamten Knochenumbauvorgänge im Körper. Diese Protease ist der quantitative Hauptbestandteil der von reifen aktiven Osteoklasten produzierten Substanzen und hat daher eine Schlüsselrolle im Abbau der Knochenmatrix. Cathepsin K liegt bei verschiedenen Spezies in einer hohen Homologie vor (Schwein 97 %, Hase 96 %, Ratte 88 %, Maus 86 %).

Studienzweck

Bei Frakturen ist seit langem bekannt, daß am Anfang der Heilung eine Resorption von Knochen im Frakturspalt erfolgt. Aus Funktionen des Frakturspalt es weiters bekannt, daß dort RANKL- und Cathepsin-K-Konzentrationserhöhungen vorliegen [24]. Die Autoren dieser Studie stellen nun die Frage, ob im Rahmen von Knochenbrüchen ein systemischer Anstieg im Serum durch die lokal im Frakturspalt erhöhten Konzentrationen von Cathepsin K, sRANKL und OPG (als Gegenregulation) nachgewiesen werden kann, der signifikant vom Serumspiegel der Normalbevölkerung abweicht. Es gilt also aufzuklären, ob normale Serumspiegel dieser Substanzen eine rezente Fraktur ausschließen lassen bzw. ob ein Grenzwert festlegbar ist, unterhalb dessen nicht mit einer rezenten Fraktur zu rechnen ist.

Material und Methode

Für die vorliegende Studie wurden in einer ersten Testreihe Patienten mit Wirbelkörpertraumen untersucht. Es wurden zwei Patientengruppen eingeschlossen:

Gruppe 1: 19 Patienten nach traumatischen Wirbelsäulenverletzungen, bei denen im Nativ-Röntgen frische Wirbelkörperfrakturen an der BWS oder LWS erkennbar oder zu vermuten waren und diese Veränderungen mittels CT oder MRT gesichert wurden. Nicht eingeschlossen wurden alle Patienten mit weiteren frischen traumatischen Skelettveränderungen.

Gruppe 2: 6 Patienten mit iatrogen gesetzten Läsionen an Wirbelkörpern durch Operationen mit transpedikulärer Instrumentierung („posterior lumbar interbody fusion“ – PLIF zur chirurgischen Therapie der Instabilität, ISOLA-Operation als Therapie der Skoliose)

Die Patienten wurden informiert und deren Zustimmung eingeholt. Aus dem Serum der Patienten wurden die Spiegel von OPG, sRANKL und Cathepsin K bestimmt. Die ermittelten Serumkonzentrationen wurden mit den publizierten alterskorrelierten Normalwerten [25, 26] verglichen.

Zur Auswertung wurden folgende Analysekits der Biomedica Medizinprodukte GmbH u. Co KG, Wien 21 verwendet:

- OPG-ELISA BI-20402,
- Human sRANKL ELISA BI-20422 H und
- Cathepsin K BI-20432

Es wurden jeweils 2 Parallelbestimmungen durchgeführt. Die Durchführung erfolgte entsprechend den Anleitungen des Herstellers.

Die Blutabnahme der Patienten der Gruppe 1 erfolgte im Rahmen des Erstkontaktes an der unfallchirurgischen Abteilung des Donaospitals. Da diese Gruppe erst nach dem Ereignis eingeschlossen werden konnte, existieren verständlicherweise keine Ausgangswerte von vor dem Trauma.

Die Patienten der Gruppe 2 suchten für einen geplanten Eingriff an der Wirbelsäule die orthopädische Abteilung auf. In dieser Gruppe erfolgte die Bestimmung des Ausgangswertes im Rahmen der präoperativen Blutuntersuchungen, weiters Kontrollen am 1. und 5. postoperativen Tag. Die wiederholten Untersuchungen erlauben eine Be-

urteilung der Serumkonzentrationen im zeitlichen Verlauf. Die gewonnenen Blutproben wurden innerhalb von zwei Stunden nach der Abnahme zentrifugiert und das Serum bis zur Auswertung tiefgefroren.

Als Kontrollgruppe zum Ausschluß eines systematischen Fehlers dienten 24 klinisch gesunde, freiwillige Probanden ohne Trauma- oder Operationsanamnese während der vergangenen sechs Monate. Außerdem sind die Ausgangsuntersuchungen der Patienten mit Wirbelsäulenoperationen der Normalbevölkerung zuzurechnen, da der Zeitpunkt der Blutabnahme noch vor dem Eingriff und dem damit verbundenen Trauma an der Wirbelsäule lag.

Es wurde erwartet, daß die ermittelten Serumkonzentrationen bei dieser Vergleichsgruppe mit den publizierten Normalwerten übereinstimmen. Eine Person aus der Kontrollgruppe wurde zwar für die weiteren Auswertungen berücksichtigt, die ermittelten Werte werden aber gesondert beurteilt, da in diesem Fall eine Osteogenesis imperfecta in klinisch milder Ausprägung besteht. Diese Probandin war die einzige aus der Vergleichsgruppe mit einer generalisierten Skeletterkrankung in der Anamnese.

Statistik

Für den Test von Gruppenunterschieden faßten wir die Werte der Patienten mit Frakturen und der Patienten nach WS-Operation zusammen (Patientengruppe). Gruppenvergleiche zur Kontrollgruppe wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test, Korrelationen mit dem Spearmans-Korrelationskoeffizienten untersucht. Außerdem wurden ein T-Test und ein Vorzeichentest durchgeführt: Der T-Test diente der Erhebung der Differenz zwischen den Beobachtungen von OPG in der Patientengruppe und den jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen publizierten Mittelwerten in der Normalbevölkerung, der Vorzeichentest der Ermittlung der Differenz zwischen den Beobachtungen von sRANKL in der Patientengruppe und den jeweiligen publizierten Medianen in der Normalbevölkerung. Das zweiseitige Signifikanzniveau wurde dabei jeweils auf 0,05 gesetzt.

Ergebnis

Baseline-Werte und deskriptive Statistiken sind in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Cathepsin K

In allen drei Gruppen (Patientengruppe mit Fraktur, Gruppe mit WS-Operationen und Kontrollgruppe) wurden sehr ähnliche Cathepsin-K-Serumkonzentrationen gefunden. (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,14$). Die Werte entsprachen der Normalverteilung der Bevölkerung. In Übereinstimmung mit der Literatur konnte eine geringe Altersabhängigkeit dieser Variablen festgestellt werden [27]. In der Gruppe der Patienten mit Wirbelsäulenoperationen konnten ebenfalls keine signifikanten Änderungen vor und nach dem Eingriff festgestellt werden. In vier Fällen blieben die Werte fast unverändert, in einem Fall stieg und in einem weiteren sank der ermittelte Wert für Cathepsin K.

Auffallend sind Testergebnisse von vier Probanden: Es fanden sich Werte weit oberhalb von +2 SD. In einem Fall besteht eine klinisch manifeste Osteogenesis imperfecta in einer sehr milden Ausprägung. Zum Untersuchungszeit-

Tabelle 1: Werte der beiden Patientengruppen: Für die Patienten mit WS-OPs sind die Ausgangswerte und die ersten Post-OP-Konzentrationen angeführt. Für alle metrischen Variablen sind Mittelwert, Standardabweichung, Minimum, Maximum, Median und Quartile angegeben.

	Patienten mit Fraktur	Patienten mit WS-Operationen	
N	19	6	
Geschlecht w/m	9/10	4/2	
Alter	58,2 ± 19,9 (18–92) 45/61/66	71,7 ± 5,5 (64–78) 67/72/77	
		Vor OP	Nach OP
Cathepsin K	22,2 ± 67,3 (4–300) 5,3/5,9/7,5	7,3 ± 5,6 (3,9–18,2) 4,0/4,5/10,9	5,1 ± 3,6 (2,9–12,4) 3,4/3,9/4,3
OPG	4,8 ± 2,9 (1–12) 3/4/7	3,7 ± 1,0 (3–5) 3/3/5	5,3 ± 1,4 (3–7) 3/3/5/5
sRANKL	0,6 ± 1,0 (0–3,5) 0/0,1/0,7	1,1 ± 1,1 (0–2) 0/1,1/2,1	0,5 ± 0,8 (0–2) 0/0,2/0,6

punkt war diese Patientin subjektiv beschwerdefrei, die letzte anamnestisch erhebbare Fraktur lag mehr als drei Jahre zurück. In den drei anderen Fällen sind keine manifesten Erkrankungen faßbar. Auch anamnestisch finden sich insbesondere im Hinblick auf das Skelettsystem bei diesen drei Personen keine Auffälligkeiten. Zwei dieser drei Personen gehören der Kontrollgruppe an. Bei einem der Probanden aus dieser Gruppe konnte im Rahmen der angeschlossenen Ursachensuche für den erhöhten Wert eine klinisch nicht manifeste Osteopenie diagnostiziert werden. In den beiden übrigen Fällen bleibt die Ursache unbekannt. Allerdings wurde bei beiden keine Knochendichtemessung vorgenommen.

OPG

Bezüglich der Serum-OPG-Spiegel besteht physiologisch eine sehr starke Abhängigkeit des Normalwertes vom Lebensalter [25]. Bei der weiblichen Bevölkerung bleiben die Werte bis ca. zum 60. Lebensjahr annähernd konstant bzw. sinken geringfügig ab, um danach stark anzusteigen, während bei der männlichen Bevölkerung ein vergleichbarer Anstieg erst eine Dekade später beobachtet wird. Die Streubreite ist in jedem Lebensalter groß.

Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht fanden sich bei vier Patienten OPG-Serum-Konzentrationen, die außerhalb des Bereichs von ± 2 SD der Normalbevölkerung lagen. In allen vier Fällen waren die beobachteten Werte höher als bei der Normalbevölkerung. Die übrigen Patienten zeigten Werte, die deutlich innerhalb der physiologischen Streubreite in der Normalbevölkerung lagen, mit einer Tendenz zum oberen Normbereich. Ein systematischer Fehler konnte ausgeschlossen werden, da die gesunde Kontrollgruppe gut im mittleren Normalbereich gelegen war. Dennoch erwiesen sich die Unterschiede zwischen Patientengruppe und Normalbevölkerung als nicht signifikant (T-Test, $p = 0,35$).

Ein auffälliger Zusammenhang zwischen der Zeitspanne vom Trauma zur Blutabnahme und den ermittelten Werten fand sich nicht. Bemerkenswert ist die Korrelation des Alters mit der OPG: Bei den jüngeren Probanden bis zu einem Alter von 50 Jahren zeigt sich eine signifikante negative Korrelation (Spearmans, $\rho = -0,51$, $p = 0,009$), während in der älteren Patientengruppe eine signifikante positive

Korrelation beobachtet wurde (Spearman's, $\rho = 0,41$, $p = 0,041$). Diese Beobachtung ist im Einklang mit der Literatur [25], wonach – wie bereits angeführt – die Werte zunächst leicht absinken, um geschlechtsabhängig ab der 6. bzw. 7. Dekade stark anzusteigen.

Abbildung 1 zeigt den Boxplot der OPG-Werte der Patienten und Kontrollen: Obwohl bei den Patienten ein klarer Trend zu höheren Werten festgestellt werden kann, ist eine zuverlässige Klassifikation der Patienten in Kontroll- und Patientengruppe aufgrund der OPG-Werte nicht möglich. Die Patientengruppe mit Wirbelsäulenoperationen ließ tendenziell ebenfalls einen Anstieg der OPG-Werte beobachten. In vier Fällen stiegen die Werte an, zweimal blieb die Serumkonzentration weitestgehend unverändert (Abb. 2). Dieser Anstieg ist zwar statistisch signifikant ($p < 0,04$), die Werte liegen aber durchwegs innerhalb der einfachen Standardabweichung eines geschlechts- und alterskorrelierten Normalkollektivs.

sRANKL

Die sRANKL-Werte unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test, $p = 0,53$). Auch konnte keine signifikante Korrelation mit dem Alter festgestellt werden (Spearman's, $\rho = -0,01$, $p = 0,95$). Erneut waren die Werte der operierten Gruppe vor und nach dem Eingriff sehr ähnlich ohne statistisch signifikante Trennschärfe. Alle ermittelten Werte entsprachen den publizierten Serumkonzentrationen in der Normalbevölkerung (Vorzeichentest, $p = 0,84$).

Diskussion

Die gefundenen Ergebnisse deuten darauf hin, daß im Rahmen von Frakturen bzw. Operationen allenfalls OPG im Serum geringfügig ansteigen könnte. Dies konnte anhand der vorliegenden Testreihe gezeigt werden, ein solcher Anstieg wäre allerdings gering.

Die drei ermittelten Serumwerte jedes Probanden lagen bei unabhängigen Doppelbestimmungen durchwegs sehr

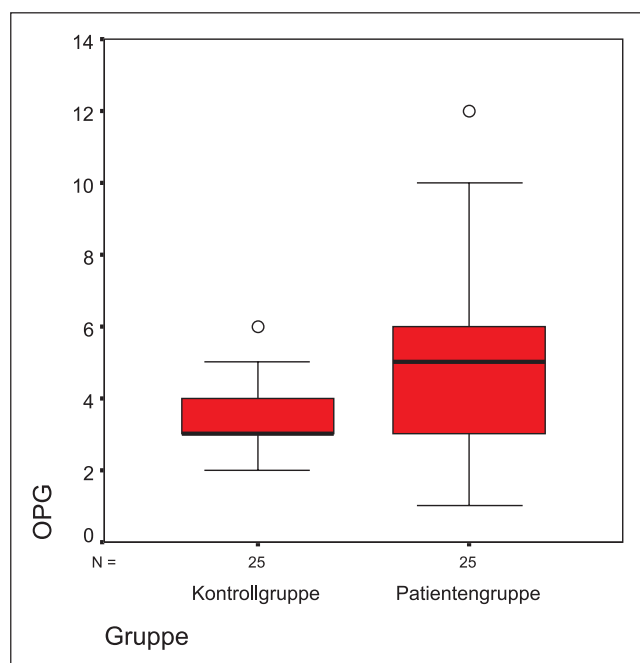


Abbildung 1: Boxplot der OPG-Werte

nahe beieinander. Die Meßmethode selbst ist für alle drei bestimmten Parameter gut reproduzierbar und liefert bei wiederholten Messungen weitgehend übereinstimmende Werte.

Die gemessenen OPG-Konzentrationen waren nach Wirbelsäulenoperationen tendenziell höher als bei der Ausgangsuntersuchung. Die Überschneidung der entsprechenden Werte zwischen diesen Gruppen ist allerdings auch hier sehr breit. Ein allgemeingültiger Grenzwert, unterhalb dessen nicht mit einer Fraktur zu rechnen ist, kann anhand der Daten nicht festgelegt werden. Auch bei der klaren klinischen Trennung der Patientengruppe von den gesunden Probanden wurden bei vielen Patienten Werte gefunden, wie sie auch in der Normalbevölkerung auftreten. Allfällige Unterschiede bei den OPG-Werten sind deutlich zu klein, um daraus einen Routinetest zum Ausschluß oder Nachweis einer Fraktur ableiten zu können. Wie aus der Literatur bekannt, sinken die OPG-Serumkonzentrationen mit zunehmendem Alter zunächst geringfügig, um im fortgeschrittenen Alter stark anzusteigen [25, 28–30]. Die Anstiegssteilheit und der Zeitpunkt des Anstiegs sind zudem geschlechtsabhängig. Die im Rahmen der Operationen inkonstant beobachteten marginalen Änderungen liegen weit innerhalb des jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Streubereichs.

Die Meßmethode aus dem Serum erlaubt immer nur einen Rückschluß auf die Gesamtaktivität der Umbauvorgänge. Alle Erkrankungen, die mit in Summe erhöhten Umbauvorgängen einhergehen, sollten zu Serumkonzentrationsanstiegen führen. Ein abnorm hoher Wert bei einem oder auch allen Parametern deutet demnach nur auf gesteigerten Knochenumsatz hin. Eine Fraktur scheint nach den gemachten Beobachtungen keine der Möglichkeiten für die Erhöhung darzustellen. Zu beachten ist dabei immer die Altersabhängigkeit der Werte. Die Interpretation von OPG- und Cathepsin-K-Serumkonzentrationen darf ungeachtet der Fragestellung immer nur anhand eines altersbezogenen Normalkollektivs erfolgen. Diese Beobachtung wurde für sRANKL nicht gemacht.

Diagnostisch unklar sind mehrere, weit von der übrigen Gruppe abweichende Werte der Cathepsin-K-Konzentration. Die möglichen Ursachen sind noch nicht ausreichend erforscht. In einer Osteopenie konnte eine mögliche Erklärung gefunden werden. Die Testperson mit der Osteogenesis imperfecta zeigte ebenfalls deutlich erhöhte Cathepsin-K-Werte. Unklar ist allerdings, ob diese ebenfalls im Rahmen der bestehenden Osteopenie erhöht waren oder ob dies ein Merkmal der Erkrankung an sich ist. Andere Vorgänge,

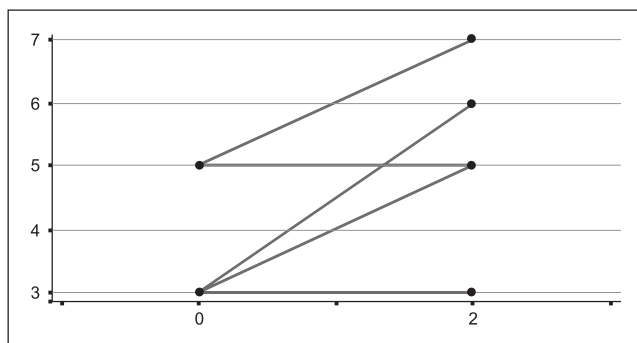


Abbildung 2: OPG-Serumkonzentrationen der Patientengruppe 2 vor und nach der Wirbelsäulenoperation (zwei Probanden zeigten jeweils die gleichen ansteigenden Anfangs- und Endwerte; somit ist in der Abbildung eine Überlagerung der Graphen bei 5 bis 7 zu beachten).

die diesen Parameter ebenfalls beeinflussen, sollten Inhalt künftiger Studien sein.

Die gefundenen Ergebnisse stehen nach Meinung der Autoren nicht im Widerspruch zu den angeführten zugrundeliegenden Mechanismen: Für die Frakturheilung sind lokal wirksame Mechanismen nötig. Bei einer Ausschüttung von aktiven, die Umbauvorgänge regulierenden Substanzen in hoher Konzentration wären nicht erwünschte systemische Wirkungen die Folge. Die OPG-Konzentrationen im Frakturspalt sind nicht bekannt. Es kann jedoch vermutet werden, daß diese die Werte im peripheren Blut bei weitem übertreffen. Der mögliche minimale OPG-Anstieg dürfte keine systemisch-klinischen Auswirkungen haben.

Literatur:

- Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003; 423: 337–42.
- Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, et al. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 3597–602.
- Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997; 89: 309–19.
- Hofbauer LC. Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 1999; 141: 195–210.
- Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet* 2003; 4: 638–49.
- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–76.
- Lerner UH. New molecules in the tumor necrosis factor ligand and receptor superfamilies with importance for physiological and pathological bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 64–81.
- Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, et al. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175–9.
- Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci* 1999; 96: 3540–5.
- Skoumal M, Kolarz G, Haberhauer G, Woloszczuk W, Hawa G, Klingler A. Osteoprotegerin and the receptor activator of NF-kappa B ligand in the serum and synovial fluid. A comparison of patients with longstanding rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2005; 26: 63–9.
- Saftig P, Hunziker E, Wehmeyer O, Jones S, Boyde A, Rommerskirch W, et al. Impaired osteoclastic bone resorption leads to osteopetrosis in cathepsin-K-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 13453–8.
- Saftig P, Hunziker E, Everts V, Jones S, Boyde A, Wehmeyer O, et al. Functions of cathepsin K in bone resorption. Lessons from cathepsin K deficient mice. *Adv Exp Med Biol* 2000; 477: 293–303.
- Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2–12.
- Bucay N, Sarosi I, Dunstan CR, Morony S, Tarpley J, Capparelli C, et al. Osteoprotegerin-deficient mice develop early onset osteoporosis and arterial calcification. *Genes Dev* 1998; 12: 1260–8.
- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory factor/osteoprotegerin. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 247: 610–5.
- Hawa G, Brinschke-Schmal N, Glatz K, Maitzen S, Woloszczuk W. Immunoassay for soluble RANKL (receptor activator of NF-kappaB ligand) in serum. *Clin Lab* 2003; 49: 461–3.
- Bromme D, Okamoto K. Human cathepsin O2, a novel cysteine protease highly expressed in osteoclastomas and ovary molecular cloning, sequencing and tissue distribution. *Biol Chem Hoppe Seyler* 1995; 376: 379–84.
- Inaoka T, Bilbe G, Ishibashi O, Tezuka K, Kumegawa M, Kokubo T. Molecular cloning of human cDNA for cathepsin K: Novel cysteine proteinase predominantly expressed in bone. *Biochem Biophys Res Commun* 1995; 206: 89–96.
- Li YP, Alexander M, Wucherpfennig AL, Yelick P, Chen W, Stashenko P. Cloning and complete coding sequence of a novel human cathepsin expressed in giant cells of osteoclastomas. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1197–202.

20. Shi GP, Chapman HA, Bhairi SM, DeLeeuw C, Reddy VY, Weiss SJ. Molecular cloning of human cathepsin O, a novel endoproteinase and homologue of rabbit OC2. *FEBS Lett* 1995; 357: 129–34.
21. Furuyama N, Fujisawa Y. Distinct roles of cathepsin K and cathepsin L in osteoclastic bone resorption. *Endocr Res* 2000; 26: 189–204.
22. Zaidi M, Troen B, Moongna BS, Abe E. Cathepsin K, osteoclastic resorption, and osteoporosis Therapy. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 1747–9.
23. Dodds RA, James IE, Rieman D, Ahern R, Hwang SM, Connor JR, et al. Human osteoclast Cathepsin K is processed intracellularly prior to attachment and bone resorption. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 478–86.
24. Tsangari H, Findlay DM, Kuliwaba JS, Atkins GJ, Fazzalari NL. Increased expression of IL-6 and RANK mRNA in human trabecular bone from fragility fracture of the femoral neck. *Bone* 2004; 35: 334–42.
25. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone* 2003; 32: 681–6.
26. Kudlacek S, Pietschmann P, Woloszczuk W, Willvonseder R. Normative values of soluble RANKL in the serum of healthy adults and correlation with various parameters of bone metabolism. *ASBMR – Minneapolis JBMR* 2003; 18 (Suppl 2): S 129, SA 144.
27. Kersch-Schindl K, Hawa G, Kudlacek S, Woloszczuk W, Pietschmann P. Serum levels of cathepsin K decrease with age in both women and men. *Exp Gerontol* 2005; 40: 532–5.
28. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Chen Y, Zhang LZ, Xu MY, Chen JL. The relationships between changes of serum osteoprotegerin, nuclear factor-kappa B ligand receptor activator, and age, menopause, bone biochemical markers and bone mineral densities in women aged 20–75. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi* 2004; 43: 447–50.
29. Fahrleitner-Pammer A, Dobnig H, Piswanger-Soelkner C, Bonelli C, Dimai HP, Leb G, et al. Osteoprotegerin serum levels in women: correlation with age, bone mass, bone turnover and fracture status. *Wien Klin Wochenschr* 2003; 115: 291–7.
30. Pulsatelli L, Dolzani P, Silvestri T, Caraceni P, Facchini A, Ravaglia G, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kappaB Ligand (sRANKL)/osteoprotegerin balance in ageing and age-associated diseases. *Biogerontology* 2004; 5: 119–27.

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](#)