Universitätsklinikum Ulm
Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Innere Medizin I
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Guido Adler

Entwicklung der Knochendichte im zeitlichen Verlauf bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen und Untersuchung beeinflussender Faktoren

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

vorgelegt von
Marc Boronka
aus
Bietigheim-Bissingen
2007

Amtierender Dekan: **Prof. Dr. med. Klaus-Michael Debatin**

1. Berichterstatter: **PD Dr. med. Christian von Tirpitz**

2. Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Jochen Wöhrle**

Tag der Promotion: **23. Oktober 2008**

Meinen Kindern

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung 1
1.1 Allgemeines 1
1.2 Knochendichte bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen 1
1.3 Einflussnehmende Faktoren 3
1.3.1 Glukokortikoide 3
1.3.2 Vitamin D und Calcium 4
1.3.3 Alter 5
1.3.4 Krankheitsdauer und Krankheitsaktivität 5
1.3.5 Krankheitslokalisation und Resektionsoperationen 6
1.4 Fragestellung 7

2 Material und Methoden 8
2.1 Crohn's Disease Activity Index (CDAI) 10
2.2 Medikation 11
2.2.1 Glukokortikoide 11
2.2.2 Vitamin D und Calcium 11
2.3 Resektionsoperationen 12
2.4 Lokalisation der beteiligten Darmabschnitte 12
2.5 Alter und Krankheitsdauer 12
2.6 Knochendichtemessungen 13
2.7 Statistik 14

3 Ergebnisse 15
3.1 Ausgangswert und Verlauf der Knochendichte 15
3.2 Vergleich verschiedener Faktoren zwischen den Teilgruppen 17
3.2.1 Knochendichteausgangswert (1. DEXA/Baseline) 17
3.2.2 Alter 18
3.2.3 Krankheitsdauer 19
3.2.4 Krankheitsaktivität (CDAI) 20
3.2.5 Beteiligung des Ileums 21
3.2.6 Dünndarmresektion 22
3.2.7 Prednisolonmedikation während der Studie 23
3.2.8 Prednisolonmedikation während der Studie, mehr als ein Gramm pro Jahr 24

3.2.9 Prednisolonmedikation sechs Monate vor Beginn der Studie.....25
3.2.10 Einnahme von Vitamin D und Calcium während der Studie 26

4 Diskussion.....27

5 Zusammenfassung 36

6 Literaturverzeichnis.....38

7 Danksagung 45

8 Lebenslauf.....46

Abkürzungsverzeichnis

25(OH)D	25-Hydroxycholecalciferol (25-Hydroxy-Vitamin-D)
BMC	Bone Mineral Content (Knochenmineralgehalt)
BMD	Bone Mineral Density (Knochenmineraldichte)
CAI	Colitis-Aktivitäts-Index bei Colitis ulcerosa
CDAI	Crohn's Disease Activity Index
CED	Chronisch-entzündliche Darmerkrankung(en)
DEXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
IE	Internationale Einheiten
IGF-I	Insulin-like Growth Factor I
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
Mam	Mittelwert einer Vergleichsgruppe gleichen Alters und Geschlechts
QDR	Quantitative Digitale Radiographie
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SDam	Standardabweichung von Mam
WHO	World Health Organization

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Häufig leiden Patienten mit einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung (CED) wie Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa an einer verminderten Knochendichte. Diese Osteopenie kann leicht zu Osteoporose mit einer erhöhten Neigung zu Spontanfrakturen führen. Die genauen pathogenetischen Zusammenhänge dieses Krankheitsgeschehens sind allerdings bis heute nicht vollständig geklärt. Unumstritten scheint aber, dass es Faktoren gibt, die auf die Knochendichte solcher Patienten einwirken. Dazu gehören die Therapie mit Glukokortikoiden oder auch die Malabsorption von Vitamin D. Ebenso wird vermutet, dass auch die Dauer der Krankheit, ihre Aktivität, der Anteil des befallenen Darmabschnitts und eventuell stattgefundene Resektionsoperationen einen Einfluss auf die Knochendichte haben.
Ziel dieser Arbeit war es, den Veränderungsprozess der Knochendichte und einflussnehmende Faktoren bei Patienten mit CED zu untersuchen.

1.2 Knochendichte bei chronisch entzündlichen Darmerkrankungen

Störungen im Knochenstoffwechsel sind typische extraintestinale Erscheinungen der chronisch entzündlichen Darmerkrankungen. Patienten mit diesen Erkrankungen litten weitaus häufiger an einer verminderten Knochendichte als Gesunde [Jahnsen et al. 1997]. Dies konnte durch geeignete Knochendichteuntersuchungen nachgewiesen werden. Auf Basis dieser Messungen konnte dann ein Vergleich mit Referenzmittelwerten eines geschlechtsentsprechenden gesunden Kollektivs gewonnen werden. Dieser Vergleich wurde als T-Wert ausgedrückt und dient laut WHO zur Grenzbestimmung einer pathologisch erniedrigten Knochendichte. Ein T-Wert von -1 bis -2,5 Standardabweichungen definiert eine Osteopenie, weniger als -2,5 eine Osteoporose. Häufig wurde auch der Z-Wert herangezogen, welcher neben der Geschlechts- auch die Altersadaptation berücksichtigt. Hier liegt bei einem Wert von -1 Standardabweichung

eine pathologisch erniedrigte Knochendichte vor, weniger als -2 wurden als Osteoporose interpretiert [Andreassen et al. 1997].

Demnach hatten zwischen 27 und 50 Prozent der Erkrankten eine verminderte Knochendichte, 12 bis 26 Prozent litten an einer Osteoporose [Bartram et al. 2006; de Jong et al. 2002; Frei et al. 2006; Héla et al. 2005; Lee et al. 2007; Siffledeen et al. 2004; Sinnott et al. 2006; van Hogezand et al. 2006]. Infolgedessen erschien es nicht verwunderlich, dass sich daraus ein erhöhtes Risiko der Inzidenz von Frakturen bei diesen Patienten ergab [van Staa et al. 2003]. Diese lag mit 40 Prozent über der von Gesunden [Bernstein et al. 2000]. Insgesamt wiesen 12 bis 20 Prozent dieser Patienten pathologische Frakturen auf [Siffledeen et al. 2007; Stockbrügger et al. 2002]. Bei Crohn-Patienten mit gleichzeitig nachgewiesener verminderter Knochendichte hatten 22 Prozent Frakturen [Klaus et al. 2002], allerdings demonstrierten Siffledeen et al. 2007, dass Patienten unabhängig von ihrer Knochendichte von Frakturen betroffen waren. Insgesamt ist die verminderte Knochendichte eher der erhöhten Resorption und weniger dem verminderten Knochenanbau zuzuordnen [Lamb et al. 2002].

Im Langzeitverlauf der Knochendichte zeigten Studien bisher unterschiedliche Ergebnisse von Patienten mit CED. Sowohl leichte Anstiege und stagnierende Knochendichtewerte [de Jong et al. 2003; Habtezion et al. 2002; Schulte et al. 1999] als auch Verluste von bis zu sieben Prozent pro Jahr wurden berichtet [Dresner-Pollak et al. 2000; Motley et al. 1988; Motley et al. 1993; Roux et al. 1995]. Wie viele der Patienten solcher Kollektive nun tatsächlich mit der Knochendichte abfielen bzw. anstiegen, zeigten nur wenige Studien, und es wurde bisher aufgrund der Uneinheitlichkeit nicht ausreichend dargelegt. Zwischen 22 und 54 Prozent der Patienten hatten einen Verlust, hingegen gewannen zwischen 30 und 61 Prozent Knochendichte dazu [Dresner-Pollak et al. 2000; Jahnsen et al. 2004; Motley et al. 1988; Schulte et al. 1999]. Bei Dinca et al. 1999 verloren nur Patienten mit Colitis ulcerosa an Knochendichte, während Patienten mit Morbus Crohn konstante Knochendichtewerte hatten; eine andere Studie zeigte jedoch eine konstante Knochendichte bei Patienten mit Colitis ulcerosa [Ulivieri et al. 2001].

Diese vorliegende Studie sollte zum einen den Verlauf der Knochendichte zeigen, zum anderen verdeutlichen, bei wie vielen Patienten letztendlich die Knochendichte anstieg, abfiel oder gleich blieb.

1.3 Einflussnehmende Faktoren

1.3.1 Glukokortikoide

Die Beeinflussung des Knochenstoffwechsels durch Glukokortikoide wurde in ihrer Gesamtheit bis heute nicht aufgeklärt. Verschiedene Mechanismen zur Beeinflussung der Knochendichte durch Glukokortikoide sind jedoch bekannt.

Zum einen bewirken sie direkt eine Hemmung von Synthese und Differenzierung der Osteoblasten sowie eine Steigerung der Funktion der Osteoklasten. Zum anderen greifen sie in den Calciumstoffwechsel ein und sorgen erstens für eine verminderte Calciumabsorption aus dem Dünndarm und zweitens für einen erhöhten Verlust an Calcium durch verminderte renale Rückresorption. Eine erhöhte Knochenresorption zur Aufrechterhaltung des Calciumspiegels ist die Folge. Zusätzlich scheint eine Beeinflussung durch Expressionsverminderung von insulinähnlichen Wachstumsfaktoren (Insulin-like Growth Factor I, IGF-I) sowie eine indirekt vermittelte Erniedrigung der Produktion von Sexualhormonen wahrscheinlich. Beide Vorgänge können die Knochenneubildung vermindern [Canalis et al. 2007].

Innerhalb von diesem deutlichen Ungleichgewicht im Knochenstoffwechsel mit den Folgen einer verminderten Knochendichte und einer vergrößerten Frakturgefährdung ist die Spongiosa des Knochens in einem weitaus höheren Maß betroffen als die Kompakta [Valentine et al. 1999]. Der Grund liegt im höheren Stoffwechsel dieses Knochenanteils, bedingt durch eine größere Oberfläche im Verhältnis zum Volumen.

Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen zeigten viele Studien, dass die Einnahme von Glukokortikoiden bei der Entstehung von reduzierter Knochendichte beteiligt gewesen sein könnte [Andreassen et al. 1999; Habtezion et al. 2002; Héla et al. 2005; Jahnsen et al. 1997; Robinson et al. 1998]. Patienten mit niedrigerer Knochendichte nahmen im Vergleich größere Mengen dieser Medikamente ein [de Jong et al. 2002; Frei et al. 2006; Haugeberg et al. 2001; Siffledeen et al. 2004] oder standen zeitlich länger unter dieser Therapie [Bartram et al. 2006]. Ergänzend berichteten zwei Studien über ein durch Glukokortikoide erhöhtes Frakturrisiko bei Erkrankten [Bernstein et al. 2003; van Staa et al. 2003]. Stockbrügger et al. konnten 2002 jedoch keine Beeinflussung der Frakturhäufigkeit erkennen. Ebenso wurde in einer anderen Studie die Prävalenz von Osteoporose unabhängig von ehemaliger oder aktueller Steroidtherapie dargestellt [van Hogezand et al. 2006].

Weiterhin wurde von Patienten berichtet, die aufgrund systemischer Therapie mit Steroiden unter einem höheren Verlust der Knochendichte litten als Patienten ohne entsprechende Medikation [Schulte et al. 1999; von Tirpitz et al. 2003]. Auf der anderen

Seite berichtete eine Studie über fehlende Zusammenhänge zwischen verabreichten Steroiden und einem Knochendichteabfall [de Jong et al. 2003]. Zusätzlich zeigten zum einen Ghosh et al. 1994, dass Patienten mit systemischer Steroidtherapie im Verlauf keinen wesentlichen Knochendichteverlust hatten. Staun et al. berichteten 1997 zum anderen davon, dass die Zeitdauer der Medikation keinen Einfluss auf die Entwicklung der Knochendichte zu haben schien.
Immer noch besteht Unklarheit über die klinischen Auswirkungen von systemischer Therapie mit Glukokortikoiden bezüglich der Knochendichte und ihrer Entwicklung. Ob Patienten mit sich unterscheidendem Knochendichteverlauf unterschiedlich mit Steroiden therapiert wurden, konnte in bisherigen Studien nicht geklärt werden.

1.3.2 Vitamin D und Calcium

Vitamin D ist ein fettlösliches Vitamin, das zwar nicht direkt auf den Knochenstoffwechsel einwirkt, aber indirekt beteiligt ist. Seine Funktion besteht darin, den Calciumspiegel im Serum aufrechtzuerhalten, welches auf zwei verschiedenen Wegen funktioniert: erstens durch die Erhöhung der intestinalen Calciumresorption, zweitens durch eine Induktion der Osteoklasten, die eine Resorption von Calcium aus dem Knochen bewirken, wo 99 Prozent des körperlichen Gesamtcalciums gespeichert sind. Calcium ist hauptsächlich am Aufbau des Knochens beteiligt, vorzugsweise der Spongiosa. Zusammen mit seinem ionisierten Anteil im Serum erhält der Calciumanteil im Knochen eine Balance aufrecht [Buchman 1999].
Bei Patienten mit CED fand sich weder ein erniedrigter Calciumspiegel [Haderslev et al. 2003], noch unterschied sich die Serumkonzentration von Calcium von der von Gesunden [Silvennoinen 1996]. Die Malabsorption von Vitamin D war klinisch relevant bei Patienten mit aktiver chronisch-entzündlicher Darmerkrankung, besonders wenn zusätzlich Dünndarmanteile reseziert werden mussten [Buchman 1999; Haderslev et al. 2003]. Erkrankte hatten häufig erniedrigte Vitamin-D-Spiegel im Blut [Andreassen et al. 1998; Jahnsen et al. 2002; Siffledeen et al. 2003; Sinnott et al. 2006], was sich entsprechend im Vergleich zu Gesunden zeigte [Gilman et al. 2006; Schoon et al. 2000 (40)]. Ein eindeutiger Zusammenhang zwischen einem Mangel an Vitamin D und einer verminderten Knochendichte konnte in den meisten Studien nicht gefunden werden [Jahnsen et al. 2002; de Jong et al. 2002; Siffledeen et al. 2003]. Lediglich Haderslev et al. beschrieben 2003 eine signifikant niedrigere Knochendichte bei dünndarmresezierten Patienten mit Vitamin-D-Mangel gegenüber resezierten Patienten mit normalen Vitamin-D-Konzentrationen.

Den Langzeitverlauf betreffend stellten einige Studien den Nutzen einer Prophylaxe mit Vitamin D [Vogelsang et al. 1995] und zusätzlich Calcium [Abitbol et al. 2002] für die Entwicklung der Knochendichte fest. Eine weitere Studie zeigte, dass dieser Nutzen nur bei Patienten mit Einnahme von Glukokortikoiden zum Tragen kommt [Buckley et al. 1996]. Aber auch ein fehlender Nutzen einer Langzeitgabe von Calcium [Bernstein et al. 1996] bzw. Vitamin D und Calcium [Adachi et al. 1996] wurde beschrieben. Ergänzend unterschieden sich Patienten mit ansteigender und abfallender Knochendichte hinsichtlich ihrer Vitamin-D-Konzentration nicht voneinander [Schulte et al. 1999].
Aus den gewonnenen Daten ließ sich bisher nicht klären, ob ein Knochendichteabfall auf eine fehlende Prophylaxe mit Vitamin D und Calcium zurückzuführen sein könnte.

1.3.3 Alter

Chronisch entzündliche Darmerkrankungen betreffen ein großes Altersspektrum. Ein höheres Patientenalter schien mit einer erniedrigten Knochendichte einherzugehen [Andreassen et al. 1999]. Entsprechend wurde zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose ein Altersunterschied gefunden [Habtezion et al 2002; van Hogezand et al. 2006]. Jedoch zeigten andere Studien mit ähnlicher Methodik, dass zwischen Patienten mit unterschiedlicher Knochendichte kein Unterschied im Alter gefunden werden konnte [Bartram et al. 2006; Héla et al. 2005; Siffledeen et al. 2004]. Bei Roux et al. 1995 unterschieden sich Patienten mit signifikantem Knochendichteverlust hinsichtlich ihres Alters ebenfalls nicht vom Rest des Gesamtkollektivs.
Ob das Alter bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen als Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte gilt, konnte bisher nicht ausreichend geklärt werden.

1.3.4 Krankheitsdauer und Krankheitsaktivität

Sowohl Andreassen et al. 1999 als auch von Tirpitz et al. 1999 konnten keinen Zusammenhang zwischen Knochendichte und Krankheitsdauer von CED nachweisen. Ebenso konnte eine weitere Studie keinen Unterschied der Knochendichte zwischen Patienten mit mehr und weniger als einem Jahr Krankheitsdauer zeigen [Héla et al. 2005]. In anderen Studien wiederum wurde bei Erkrankten mit bereits vorhandener Osteoporose, verglichen mit Erkrankten ohne pathologische Knochenverminderung, eine höhere

Krankheitsdauer entdeckt [de Jong et al. 2002; Habtezion et al. 2002; van Hogezand et al. 2006].

Bezüglich der Krankheitsaktivität ließen sich bei Ardizzone et al. 2000 zwischen Patienten mit momentanem Krankheitsschub und sich in Remission Befindenden keine unterschiedlichen Knochendichtewerte feststellen. Zwei andere Studien jedoch bescheinigten zum einen Patienten mit höherer Krankheitsaktivität ein höheres Frakturrisiko [van Staa et al. 2003], zum anderen Patienten mit Krankheitsremission seit mehr als drei Jahren eine deutlich höhere Knochendichte als bei Patienten mit aktuell aktivem Krankheitsgeschehen [Reffitt et al. 2003].

Im Langzeitverlauf fanden Schulte et al. 1999 keinen Unterschied der Krankheitsdauer und Krankheitsaktivität zwischen Patienten mit ansteigender und abfallender Knochendichte. Ebenso zeigte sich kein Zusammenhang zwischen Krankheitsaktivität und Knochendichteverlauf bei Dinca et al. 1999.

Es fehlte an einheitlichen Daten, inwieweit sich Krankheitsaktivität und -dauer auf die Knochendichte auswirkten. So stellte sich unter anderem die Frage, ob bei Patienten mit konstant bleibender Knochendichte im Vergleich zu Erkrankten mit sich verändernder Knochendichte eine unterschiedliche Aktivität bzw. Dauer der Krankheit zu finden ist.

1.3.5 Krankheitslokalisation und Resektionsoperationen

Der Dünndarm ist Hauptort der Resorption für wichtige Substanzen, die am Knochenstoffwechsel beteiligt sind. Das Ileum ist der am häufigsten betroffene Darmabschnitt bei Morbus Crohn. Es war daher zu vermuten, dass Lokalisation des Krankheitsgeschehens und operative Entfernung von entsprechenden Darmanteilen die Knochendichte relevant beeinflussen. Entsprechend konnte in drei aktuellen Studien eine niedrigere Knochendichte bei ileumresezierten Patienten gefunden werden [Frei et al. 2006; Lee et al. 2007; van Hogezand et al. 2006]. Demgegenüber zeigte sich jedoch in einer anderen Studie zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose kein Unterschied hinsichtlich Voroperationen [Bartram et al. 2006].

Beim Befallmuster zeigte sich in Querschnittstudien kein Zusammenhang zwischen einer Ileumbeteiligung der Erkrankung und einer höheren Prävalenz an Osteopenie oder Osteoporose betroffener Patienten [Siffledeen et al. 2004; van Hogezand et al. 2006]. Lediglich eine Querschnittstudie konnte bisher eine signifikant erniedrigte Knochendichte bei Crohn-Patienten mit Befall des Jejunums nachweisen [Robinson et al. 1998].

In Longitudinalstudien gab es uneinheitliche Ergebnisse, was Krankheitslokalisation und Resektionsoperationen betraf. Während bei Schulte et al. 1999 eine Lokalisation im Ileum

bei Patienten mit Knochendichteverlust häufiger anzutreffen war, sahen Dinca et al. 1999 keinen Zusammenhang zwischen befallenem Darmabschnitt und Knochendichteverlauf. Andere Studien fanden zudem keine Verbindung von Knochendichteentwicklung und Dünndarmoperationen [Dresner-Pollak et al. 2000; Jahnsen et al. 2004].
Insgesamt war die Datenlage uneinheitlich und die Frage, ob Dünndarmresektion oder Ileumbeteiligung als prädiktiver Wert einer erniedrigten Knochendichte bzw. deren negativem Verlauf gelten kann, bisher nicht ausreichend beantwortet worden.

1.4 Fragestellung

Im Wesentlichen fanden sich bis heute deutliche Unterschiede bei Studien, die versuchten, den Knochendichteverlauf bei Patienten mit Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa im Langzeitverlauf zu erfassen. Außerdem ließen sich nur wenige Ergebnisse finden, welche die Unterschiede der Entwicklung der Knochendichte von Patienten berücksichtigten und verdeutlichten. Ziel dieser retrospektiven Longitudinalstudie war es deshalb, den Verlauf der Knochendichte eines Patientenkollektivs, in dem alle an einer chronisch entzündlichen Darmerkrankung litten, darzustellen.
Ein eindeutiger Beleg für einen die Knochendichte beeinflussenden Faktor fehlte bisher, zudem gibt es kaum Daten zur Überprüfung dieser Faktoren an Patienten mit unterschiedlichem Knochendichteverlauf. Diese Studie sollte daher auch untersuchen, ob Alter, Krankheitsdauer, -aktivität und -lokalisation, Resektionsoperationen sowie die Einnahme von Glukokortikoiden und Vitamin D den Verlauf der Knochendichte beeinflussten.

2 Material und Methoden

Bei dieser Studie handelte es sich um eine retrospektive, longitudinale Studie. Es wurden 105 Patienten der Spezialambulanz Morbus Crohn/Colitis ulcerosa der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Ulm aufgenommen. Bei 101 Patienten lag ein Morbus Crohn vor, vier Patienten litten an Colitis ulcerosa.
Vorraussetzungen zur Teilnahme an dieser Studie waren:

- Histologisch und endoskopisch gesicherte Diagnose Morbus Crohn bzw. Colitis ulcerosa
- Zwei vorhandene Knochendichtemessungen der Lendenwirbelkörper L1-L4 mit einem Zeitintervall von mindestens sechs und höchstens 48 Monaten
- Keine spezifisch osteoanabole und osteoresorptionshemmende Medikation im Zeitraum zwischen beiden Knochendichtemessungen

In Tabelle 1 wurden die Charakteristika aller 105 aufgenommenen Patienten zu Studienbeginn dargestellt. Der Beginn der Studie entsprach bei jedem Studienteilnehmer dem Tag, an welchem die erste Messung der Knochendichte erfolgte („Baseline“ bzw. 1.DEXA). Die zweite Knochendichtemessung, das Ende des Studienzeitraums eines einzelnen Patienten, wurde als „Follow-Up“ bezeichnet.

Tabelle 1: Charakterisierung des Gesamtkollektivs zu Studienbeginn (Baseline)

Gesamtzahl der Patienten		105
Geschlechtsverteilung (männlich/weiblich)		47/58
Anzahl der Patienten mit Morbus Crohn/Colitis ulcerosa		101/4
Mittlerer Zeitraum bis Follow-Up in Monaten		21 (±9,5)
Minimum – Maximum des Zeitintervalles in Monaten (Range)		6 – 43
Mittleres Alter in Jahren		38,4 (±12,1)
Minimum – Maximum des Alters in Jahren (Range)		14 – 72
Anzahl der Patienten mit Beteiligung	- des Ileums	60 (57,1)
(Anteil am Gesamtkollektiv [%])	- des Ileums und Colons	28 (26,7)
	- des Colons	17 (16,2)

Als Grundlage dieser Studie dienten zwei Knochendichtemessungen der Lendenwirbelkörper L1-L4, zum einen die Baseline (1. DEXA) als erste Messung zu Beginn des Beobachtungszeitraums, zum anderen das Follow-Up als Messung am Ende. Die Veränderung der Knochendichte im Beobachtungszeitraum eines jeden Patienten (∆DEXA) wurde nun als prozentuale Abweichung des Endwertes vom Ausgangswert ermittelt (% ∆DEXA). Hierbei wurden vorhandene Schwankungen der Knochendichte innerhalb des Messzeitraums nicht berücksichtigt, sondern ein linearer Verlauf vorausgesetzt.

Um die ermittelten individuellen prozentualen Knochendichteveränderungen aller Patienten zu vereinheitlichen, wurde der Wert auf ein Jahr bezogen, da die Zeitspanne zwischen beiden Messungen zwischen den Patienten variierte. Es ergab sich daraus nun die mittlere jährliche prozentuale Veränderung der Knochendichte (% ∆DEXA/Jahr), sodass bei jedem Patienten schließlich erkennbar war, wie viel sich die entsprechende Knochendichte im Mittel pro Jahr nach oben oder unten veränderte.

Bei wenigen Patienten lag der Zeitraum zwischen Baseline und Follow-Up bei weniger als einem gesamten Jahr. In diesen Fällen wurde die tatsächliche Veränderung der Knochendichte zwischen beiden Messungen ermittelt und linear auf ein ganzes Jahr hochgerechnet. Somit diente ein simulierter hochgerechneter Endwert (Follow-Up) als Messgröße, um ebenfalls eine mittlere „jährliche“ Veränderung ausdrücken zu können.

Anhand des Verlaufs der Knochendichte innerhalb des Beobachtungszeitraums, welcher die Zeit zwischen beiden Messungen darstellte, wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt. Das entscheidende Kriterium hierfür war die bereits erläuterte jährliche prozentuale Veränderung der Knochendichte der Lendenwirbelkörper L1-L4 eines einzelnen Patienten (% ∆DEXA/Jahr).

Die so erhaltenen Gruppen setzten sich dann folgendermaßen zusammen:

- Gruppe A enthielt alle Studienteilnehmer, bei denen die Knochendichte von der ersten Messung bis zur zweiten im Mittel um mindestens ein Prozent pro Jahr angestiegen war, also alle mit ≥ +1% ∆DEXA/Jahr.
- Gruppe B enthielt alle Studienteilnehmer, bei denen die Knochendichte von der ersten Messung bis zur zweiten im Mittel um mindestens ein Prozent pro Jahr abgefallen war, also alle mit ≤ -1% ∆DEXA/Jahr.
- Gruppe C enthielt alle Studienteilnehmer, bei denen die Knochendichte von der ersten Messung bis zur zweiten im Mittel unter einem Prozent pro Jahr nach oben oder nach unten variierte, also alle mit -1% ∆DEXA < 0 < +1% ∆DEXA/Jahr.

Sämtliche Patienten der Spezialambulanz stellten sich regelmäßig, im Normalfall alle drei bis sechs Monate, in der Sprechstunde vor. Dadurch konnte mit Hilfe von Arztbriefen und einer Datenbank auf die Daten der Studienteilnehmer zurückgegriffen werden. Mittels dieser Datenbank der Spezialambulanz wurden von den Patienten Alter, Geschlecht, Diagnose, Lokalisation der betroffenen Darmregion und der Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ermittelt. Darüber hinaus wurden von jedem Patienten, falls vorhanden, Resektionsoperationen und die Medikation von Prednisolon sowie Vitamin D und Calcium notiert.

2.1 Crohn's Disease Activity Index (CDAI)

Der von Best et al. 1976 entwickelte und 1979 überarbeitete CDAI diente dazu, den Schweregrad und die Aktivität von Morbus Crohn abzuschätzen.
Er wurde mit Hilfe von mehreren quantifizierbaren Parametern berechnet. Hierzu gehörten außer Hämatokrit und Körpergewicht die Zahl der breiigen und flüssigen Stühle, Bauchbeschwerden, Allgemeinbefinden sowie eventuell vorhandene krankheitsbedingte Nebendiagnosen, wie zum Beispiel Gelenkbeschwerden. Diese wurden über den Verlauf einer Woche aufaddiert und mit speziellen Koeffizienten multipliziert. Je nach Gesamtpunktzahl konnte daraus die momentane Aktivität und Schwere der Erkrankung dargestellt werden.
Im Rahmen dieser Studie wurden aus sämtlichen Ambulanzbesuchen der Patienten im Beobachtungszeitraum die vorhandenen CDAIs recherchiert. Jedoch waren nicht bei allen Patienten die CDAIs ausreichend ermittelt worden, sodass nur bei denjenigen Patienten eine Verwendung des CDAI erfolgte, bei denen die Krankheitsaktivität über den gesamten Beobachtungszeitraum dokumentiert war. Aus den verschiedenen CDAIs eines Patienten wurde der Median ermittelt und somit pro Patient nur ein Wert als Referenzwert verwendet.
Patienten mit Colitis ulcerosa blieben hierbei gänzlich unberücksichtigt.

2.2 Medikation

2.2.1 Glukokortikoide

Viele der Studienpatienten erhielten Prednisolon zur Behandlung eines entzündlichen Schubes, zur Remissionserhaltung oder zur Behandlung eines chronisch aktiven Krankheitsverlaufs. Die Medikamentendosis gestaltete sich unter den Patienten daher höchst unterschiedlich, auch unregelmäßige Einnahmen des Wirkstoffs waren aufgrund wechselnder Krankheitsaktivität gehäuft.
Bei den Präparaten handelte es sich meistens um systemisch verabreichtes Prednisolon mit unterschiedlicher Dosierung. Falls in vereinzelten Fällen ein anderes systemisch wirksames Glukokortikoid eingenommen wurde (zum Beispiel Methylprednisolon), konnte auf das Prednisolon-Äquivalent umgerechnet werden, um eine vereinheitlichte Wirksamkeit vorauszusetzen.
Für die Überprüfung der Menge an verabreichten Glukokortikoiden fanden zwei Zeiträume pro Patient Berücksichtigung:

1) Der zwischen beiden Knochendichtemessungen liegende Beobachtungszeitraum:
Bei allen Patienten wurde vermerkt, ob eine Einnahme von Glukokortikoiden erfolgte. War dies der Fall, wurde zusätzlich vermerkt, ob die eingenommene Gesamtdosis dieses Zeitintervalls ein Gramm (Prednisolon-Äquivalent) pro Jahr überstieg oder nicht. Bei Patienten, deren Beobachtungszeitraum weniger als ein Jahr dauerte, wurde die Dosis auf ein Jahr hochgerechnet.

2) Der Zeitraum von sechs Monaten vor der ersten Knochendichtemessung:
Bei allen Patienten wurde vermerkt, ob eine Einnahme von Glukokortikoiden erfolgte oder nicht. Eine weitere Unterteilung der eingenommenen Dosis wurde nicht vorgenommen.

2.2.2 Vitamin D und Calcium

Ein Teil der Patienten erhielt 1000 IE Vitamin D3 pro Tag, was 0,05 mg Cholecalciferol-Cholesterin entspricht. Studienteilnehmer, die mit Vitamin D behandelt wurden, erhielten ausnahmslos auch Calcium in einer Dosis von 500 bis 1000 mg täglich.
Aufgrund der Tatsache, dass die Einnahme teilweise intermittierend stattfand, wurde bei jedem sich in der Studie befindenden Patienten lediglich bestimmt, ob im

Beobachtungszeitraum eine Einnahme von Vitamin D und Calcium überhaupt vorlag oder nicht.

2.3 Resektionsoperationen

Viele Patienten mussten sich krankheitsbedingt einer Darmresektionsoperation unterziehen. Von Relevanz war in dieser Studie nur die Tatsache, ob bis zum Ende des Beobachtungszeitraums eine Segmentresektion des Dünndarmes durchgeführt wurde oder nicht. Wann genau die Operation stattfand und wie viel Darmanteil entfernt wurde, blieb unbeachtet. Eine Entfernung anderer Abschnitte des Gastrointestinaltraktes wurde nicht registriert. Dünndarmresektionen wurden sowohl vor als auch während der Studie gleichermaßen gewertet bzw. nicht weiter unterschieden.

2.4 Lokalisation der beteiligten Darmabschnitte

Die Patienten wurden hinsichtlich ihres befallenen Darmanteils charakterisiert. Dabei waren entweder nur der Dünndarm einschließlich Ileum, nur das Colon oder beide Darmabschnitte gleichzeitig befallen. Die Unterscheidung dieser drei Möglichkeiten wurde vorgenommen. Befallene Darmabschnitte wurden jeweils sonografisch und endoskopisch, teilweise auch radiologisch gesichert. Der Befall anderer Abschnitte des Gastrointestinaltrakts (zum Beispiel Magen, Speiseröhre etc.) kam weder isoliert noch in Kombination bei irgendeinem Patienten vor.

2.5 Alter und Krankheitsdauer

Alter und Krankheitsdauer (Zeit seit Erstdiagnose) wurden bei jedem Patienten zum Zeitpunkt der ersten DEXA-Messung, also der Baseline, bestimmt.

2.6 Knochendichtemessungen

Die Methode der quantitativen digitalen Radiografie (QDR™) fand bei allen Patienten mit Hilfe des Hologic QDR-1000™ Röntgenknochendensitometers Verwendung. Das Gerät arbeitete mit zwei verschiedenen Spannungen (70 kV/140 kV) und stellt das Ergebnis des gemessenen Körperbereichs als Knochenmineralgehalt (BMC = Bone Mineral Content, Calcium-Hydroxylapatit [g]) und Knochenmineraldichte (BMD = Bone Mineral Density, Calcium-Hydroxylapatit [g/cm²]) dar. Durch Digitalisierung und geeignete Kalibrierung ließ sich eine Messgenauigkeit von 0,5 Prozent erreichen. Die Strahlenbelastung dieses Systems lag etwa bei 10 Prozent einer gewöhnlichen Lungenübersichts-Röntgenaufnahme und war daher als geringfügig einzuschätzen.
Zum Ende der Untersuchung hin verfasste das Gerät einen grafischen Vergleich der gemessenen Knochendichtewerte des Patienten mit denen einer geschlechts- und altersentsprechenden Normalpopulation aus den USA, die von Hologic Inc. mit diesem Gerät von knapp 1000 Personen (650 Frauen und 300 Männer) gemessen wurden.
Referenzdaten, die mit derselben Apparatur in Mitteleuropa gewonnen wurden, korrelieren sehr eng mit den Daten der nordamerikanischen Bevölkerung. Das Patientenmessergebnis konnte nun mit den Daten einer gleichgeschlechtlichen und altersgetreuen Gruppe dieser mitteleuropäischen Referenzpopulation verglichen werden. Hierauf beruht der Z-Wert, der sich nach folgendem Schema errechnen lässt:

$$\text{Z-Wert} = P - Mam / SDam$$

- P – gemessener Patientenwert
- Mam – Mittelwert einer Vergleichsgruppe gleichen Alters und Geschlechts
- SDam – Standardabweichung von Mam

Die Angabe des Z-Wertes erfolgte in dieser Arbeit als absolute Standardabweichung in Bezug auf den Referenzmittelwert.
Von den erhaltenen Werten der Lendenwirbelkörper wurde pro Messung ein gemittelter Z-Wert als Referenz erhoben. Innerhalb dieser Studie lagen von jedem Teilnehmer Knochendichtemessungen der LWS (LWK 1-4) zu Beginn und Ende des Beobachtungszeitraums vor. Bei 100 Studienteilnehmern fand eine Knochendichtemessung der Hüfte am Kontrolltermin (Follow-Up) statt, 29 Patienten erhielten bereits zu Beginn des Zeitraums (Baseline) eine Dichtemessung der Hüfte.

2.7 Statistik

Die Darstellung der Ergebnisse erfolgte einerseits in Prozent des Gesamt- oder Teilkollektivs, andererseits als empirischer Median oder arithmetischer Mittelwert ± der Standardabweichung. Als „Range“ wurde beim Median das Minimum und Maximum angegeben.

Die weitere Auswertung erfolgte explorativ. Daher wurden für die statistische Analyse der Teilgruppen die 95%-Konfidenzintervalle der einzelnen Ergebnisse eines Charakteristikums miteinander verglichen. Ein Unterschied zweier Teilgruppen bezüglich eines Kriteriums lag möglicherweise vor, wenn sich die hierfür errechneten Konfidenzintervalle nicht überschnitten. Die Vergleiche der 95%-Konfidenzintervalle der Mittelwerte entsprachen hierbei einem statistischen Test mit einem Signifikanzniveau von fünf Prozent.

3 Ergebnisse

3.1 Ausgangswert und Verlauf der Knochendichte

Die Studie umfasste 105 Patienten. Bei allen Studienteilnehmern lag ein Ausgangs- und ein Endwert der Knochendichte der LWS vor, jedoch wurde nur bei 29 Patienten ein Ausgangs- und Endwert der Hüfte bestimmt. Der Z-Wert der Knochendichte wurde in Standardabweichungen angegeben.
Der mittlere Z-Ausgangswert der LWS aller Patienten betrug -1,15 (±1,21). Der korrespondierende Z-Wert der Hüfte lag bei -0,84 (±0,77).
In Tabelle 2 werden die Mittelwerte der ersten Knochendichtemessung (1. DEXA) gezeigt.

Tabelle 2: Knochendichtewerte des Gesamtkollektivs zu Beginn der Studie (Baseline)

Messbereich	Anzahl der Patienten	Knochendichtemittelwert
Lendenwirbelsäule	105	-1,15 (±1,21)
Hüfte	29	-0,84 (±0,77)

Beim Verlauf der Knochendichte fand sich für das Gesamtkollektiv lediglich eine geringe Veränderung. So nahm die mittlere Knochendichte von allen Patienten, auf ein Jahr bezogen, in der LWS um 0,6 Prozent (±5,1) zu. In der Hüfte nahm bei den 29 Patienten mit vorhandenen Messungen die mittlere Knochendichte um 2,0 Prozent (±9,4) pro Jahr ab.
Tabelle 3 zeigt die Veränderung der Knochendichte.

Tabelle 3: Veränderung der Knochendichte des Gesamtkollektivs pro Jahr

Messbereich	Anzahl der Patienten	Mittelwert der Veränderung
Lendenwirbelsäule	105	+0,6% (±5,1)
Hüfte	29	-2,0% (±9,4)

Betrachtete man den Verlauf der Knochendichte der LWS von jedem Patienten getrennt, so war zu sehen, dass sie bei 36 der Studienteilnehmer (34,3 Prozent) um mindestens ein Prozent pro Jahr anstieg, wogegen 37 (35,2 Prozent) mindestens ein Prozent pro Jahr verloren. Die restlichen 32 Patienten (30,5 Prozent) variierten im gesamten Beobachtungszeitraum unterhalb einem Prozent Zu- oder Abnahme pro Jahr in ihrer Knochendichte.
In Tabelle 4 wurden die Patienten gemäß ihres Verlaufs der Knochendichte Gruppen zugeteilt.

Tabelle 4: Patientenverteilung in Gruppen anhand des Knochendichteverlaufs

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

Gruppe	A	B	C
Veränderung der Knochendichte pro Jahr	≥+1%	≤-1%	-1%<0<+1%
Anzahl der Patienten	36	37	32
Anteil am Gesamtkollektiv	34,3%	35,2%	30,5%
Mittlerer Messzeitraum in Monaten	20,1 (±8,6)	17,1 (±9,6)	26,7 (±7,6)

3.2 Vergleich verschiedener Faktoren zwischen den Teilgruppen

3.2.1 Knochendichteausgangswert (1. DEXA/Baseline)

Zu Studienbeginn zeigte sich bei den Patienten mit konstanter Knochendichte im Zeitverlauf (Gruppe C) mit -0,5 (±1,05) der höchste Z-Mittelwert der ersten Knochendichtemessung der Teilgruppen. Das entsprechende 95%-Konfidenzintervall reichte von -0,88 bis -0,12. Die Patienten mit einer abfallenden Knochendichte (Gruppe B) zeigten mit -1,28 (±1,18) und einem Konfidenzintervall von -1,67 bis -0,89 noch einen höheren Ausgangswert als die Patienten, die im Verlauf mit ihrer Knochendichte angestiegen sind (Gruppe A) und im Mittel -1,61 (±1,11) als Z-Wert hatten (95%-Konfidenzintervall von -1,99 bis -1,23).
Verglich man die 95%-Konfidenzintervalle der Teilgruppen, schien sich Gruppe C hinsichtlich des Ausgangswerts der Knochendichte von den Gruppen A und B möglicherweise zu unterscheiden, da sich die Intervalle nicht überlappten.
Die Ergebnisse sind in Abbildung 1 dargestellt.

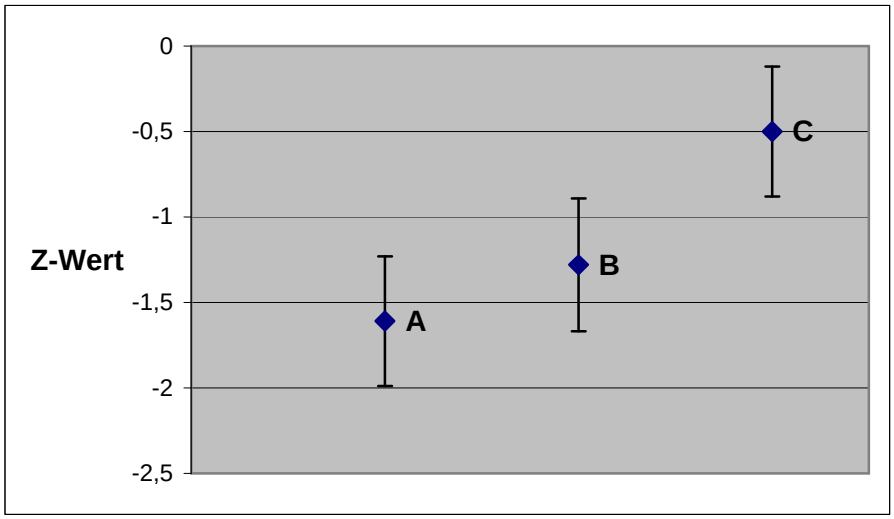


Abbildung 1: Mittlerer Knochendichteausgangswert und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.2 Alter

Die Patienten mit gleichbleibender Knochendichte der Gruppe C waren zum Zeitpunkt der ersten Knochendichtemessung mit 40,5 (±12,6) Jahren (95%-Konfidenzintervall von 36,0 bis 45,0) vergleichsweise älter als Patienten aus den Gruppen A und B, die mit 37,9 (±12,1) bzw. 37,2 (±11,3) Jahren in etwa gleich alt waren (95%-Konfidenzintervalle von 33,8 bis 42,0 bzw. 33,4 bis 41,0)

Dennoch ließ sich beim Vergleich der 95%-Konfidenzintervalle aller drei Gruppen kein Unterschied in diesem Merkmal vermuten.

In Abbildung 2 werden die Ergebnisse veranschaulicht.

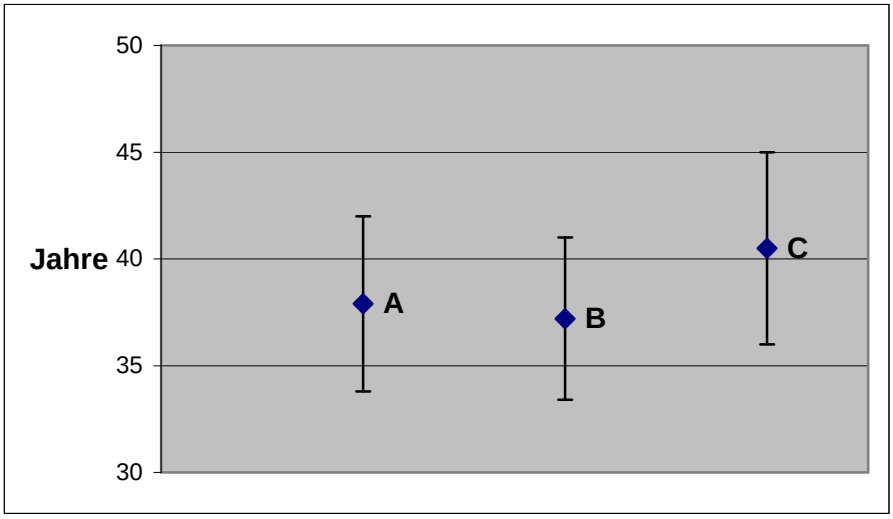


Abbildung 2: Mittleres Alter und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte

B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte

C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.3 Krankheitsdauer

Mit 14,1 (±9,5) Jahren wiesen Patienten mit konstanter Knochendichte der Gruppe C im Mittel die deutlich längste Krankheitsdauer auf. Dagegen waren Patienten der beiden anderen Gruppen mit 9,2 (±6,2) (Gruppe A) und 10,9 (±8,0) (Gruppe B) Jahren Krankheitsdauer vergleichbar.
Trotzdem ließ sich bei Überschneidung aller drei 95%-Konfidenzintervalle (Gruppe A: 7,1 bis 11,3; Gruppe B: 8,2 bis 13,6; Gruppe C: 10,7 bis 17,5) kein eindeutiger Unterschied in diesem Merkmal vermuten.
In Abbildung 3 sind die Ergebnisse dargestellt.

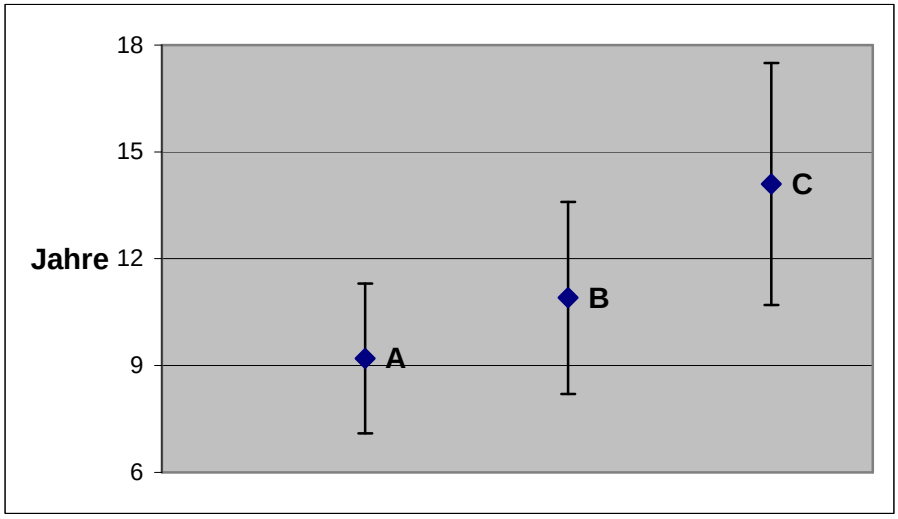


Abbildung 3: Mittlere Krankheitsdauer und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.4 Krankheitsaktivität (CDAI)

Bei 15 Patienten der Gruppe A (ansteigende Knochendichte) wurde die Krankheitsaktivität zwischen beiden Knochendichtemessungen mit Hilfe des Crohn's Disease Activity Index (CDAI) ermittelt und lag bei 71 [Range: 8-188,5]. In Gruppe B (abfallende Knochendichte) lag der berechnete CDAI bei zwölf Patienten vor und hatte einen Wert von 109,8 [30-178]. Bei den acht Patienten mit ermittelter Krankheitsaktivität aus Gruppe C mit gleichbleibender Knochendichte lag der höchste gemessene Wert mit einem Median von 152 [87-221,5] vor.
Die Ermittlung der 95%-Konfidenzintervalle erbrachte für Gruppe A 41 bis 160, für Gruppe B 73 bis 158,5 und für Gruppe C 87 bis 221,5. Eine Unterscheidung der Teilgruppen hinsichtlich ihrer Krankheitsaktivität schien nicht naheliegend.
Die Darstellung der Ergebnisse erfolgt in Abbildung 4.

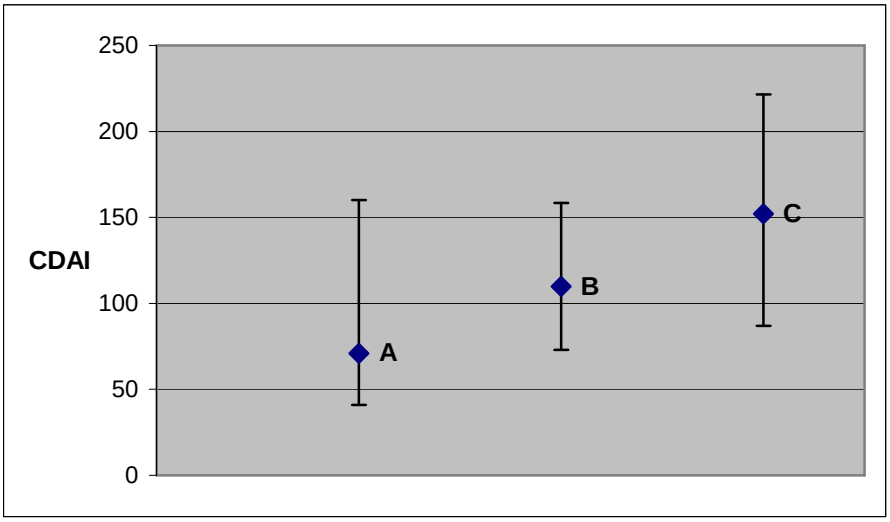


Abbildung 4: Mediane Krankheitsaktivität und 95%-Konfidenzintervalle

CDAI: Crohn's Disease Activity Index (Krankheitsaktivität)
A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.5 Beteiligung des Ileums

Während unter den Patienten mit einer abfallenden Knochendichte (Gruppe B) mit 94,6 Prozent (35 von 37 Patienten) anteilsmäßig deutlich die meisten mit einer Ileumbeteiligung im Krankheitsbild zu finden waren, vertraten 26 von 36 Patienten mit einer ansteigenden Knochendichte aus Gruppe A mit 72,2 Prozent den kleinsten Anteil. Bei 27 der 32 Patienten mit gleichbleibender Knochendichte (Gruppe C) lag ebenfalls eine Beteiligung des Ileums vor, dies entsprach 84,4 Prozent.
Im statistischen Vergleich reichten die 95%-Konfidenzintervalle in Gruppe A von 57,6 bis 86,9, in Gruppe B von 87,3 bis 101,9 und in Gruppe C von 71,8 bis 97,0. Aufgrund fehlender Überlappung der Vertrauensintervalle der Gruppen A und B konnte ein Unterschied zwischen Patienten mit abfallender und ansteigender Knochendichte in diesem Merkmal vermutet werden.
Abbildung 5 zeigt die oben beschriebenen Resultate.

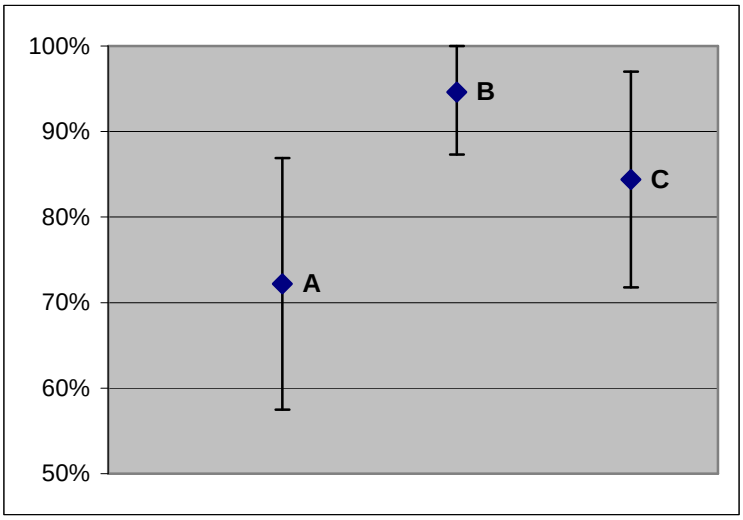


Abbildung 5: Patientenanteile mit Ileumbeteiligung und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.6 Dünndarmresektion

Bei den Patienten mit abfallender Knochendichte aus Gruppe B war mit 51,4 Prozent der Anteil mit einer oder mehreren Dünndarmresektionen in der Krankengeschichte am größten (19 von 37 Patienten). Am wenigsten von Resektionsoperationen des Dünndarms betroffen waren 13 von 36 Patienten mit Zuwachs der Knochendichte aus Gruppe A (36,1 Prozent). In Gruppe C wurden 40,6 Prozent (13 von 32 Patienten) am Dünndarm operiert.
Die 95%-Konfidenzintervalle aller drei Patientengruppen zeigten gegenseitige Überschneidungen (Gruppe A: 20,4 bis 51,8; Gruppe B: 35,2 bis 67,5; Gruppe C: 23,6 bis 57,6).
Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 dargestellt.

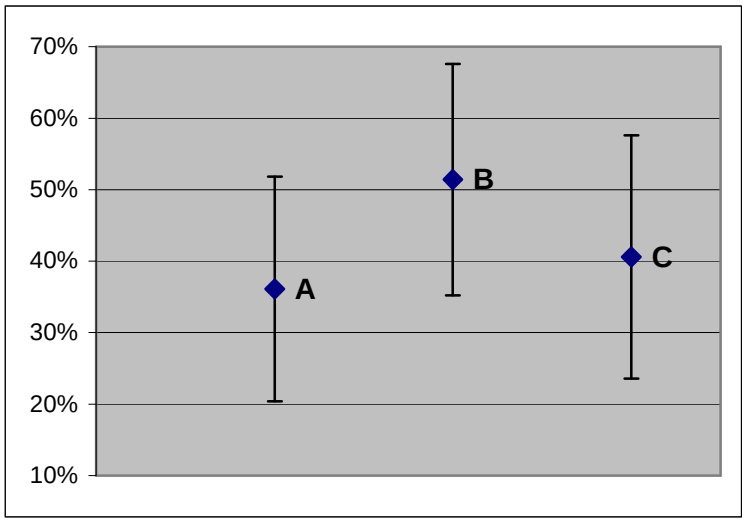


Abbildung 6: Patientenanteile mit Dünndarmresektion und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.7 Prednisolonmedikation während der Studie

Während unter den Patienten mit ansteigender und gleichbleibender Knochendichte jeweils 50 Prozent Glukokortikoide zwischen beiden Knochendichtemessungen einnahmen (18 von 36 Patienten aus Gruppe A, 16 von 32 Patienten aus Gruppe C), ungeachtet der Menge und der Dauer, waren es unter den Patienten mit abfallender Knochendichte der Gruppe B 64,8 Prozent und damit der größte Anteil (24 von 37 Patienten).
Die 95%-Konfidenzintervalle reichten für Gruppe A von 33,7 bis 66,3, für Gruppe B von 49,5 bis 80,2 und für Gruppe C von 32,7 bis 67,3.
In Abbildung 7 sind die entsprechenden Werte zu sehen.

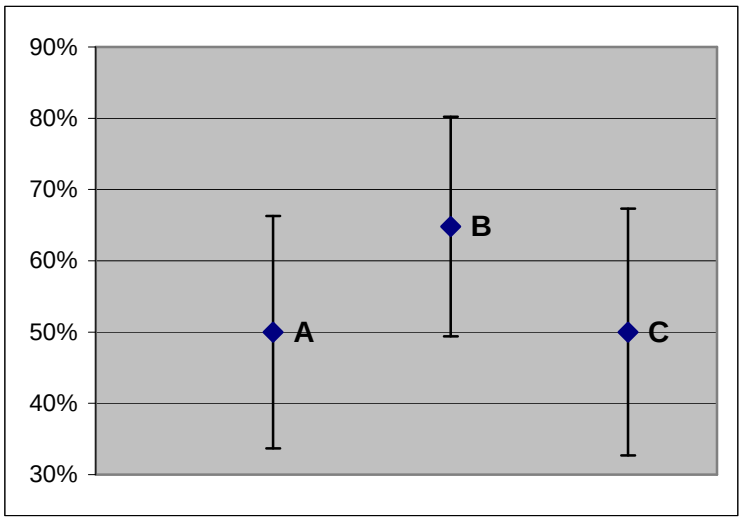


Abbildung 7: Patientenanteile mit Prednisolonmedikation während der Studie und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.8 Prednisolonmedikation während der Studie, mehr als ein Gramm pro Jahr

Die mit Abstand meisten Patienten mit einer Einnahme von mehr als einem Gramm Prednisolon pro Jahr fanden sich in der Gruppe mit abfallender Knochendichte wieder (45,9 Prozent, 17 von 37 Patienten). Bei Patienten mit gleichbleibender Knochendichte waren es 28,1 Prozent (neun von 32 Patienten) und 13,9 Prozent bei Patienten mit steigender Knochendichte (fünf von 36 Patienten).
Das 95%-Konfidenzintervall der Patienten mit ansteigender Knochendichte aus Gruppe A reichte von 2,6 bis 25,2 und überlappte sich nicht mit dem Vertrauensintervall der Patienten aus Gruppe B mit abfallender Knochendichte, welches von 29,9 bis 62,0 reichte. Ein Unterschied beider Gruppen hinsichtlich dieser Medikation ist somit zu vermuten. Für Patienten aus Gruppe C reichte das Vertrauensintervall von 12,5 bis 43,7.
Die Ergebnisse sind in Abbildung 8 dargestellt.

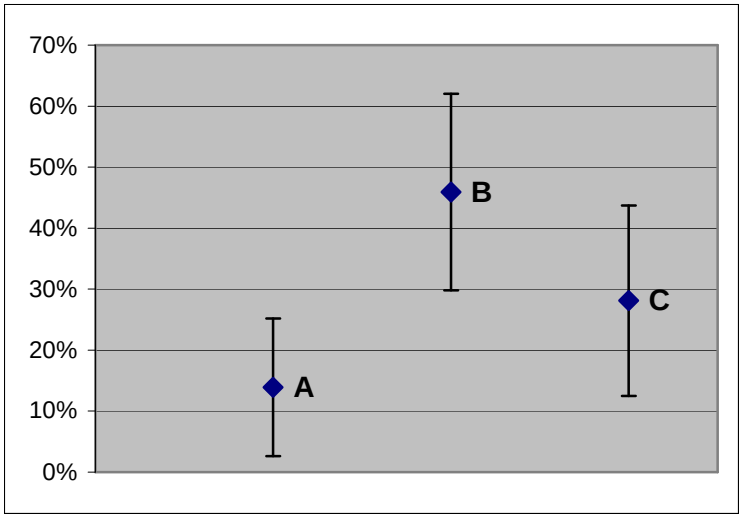


Abbildung 8: Patientenanteile mit Prednisolonmedikation über einem Gramm pro Jahr während der Studie und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.9 Prednisolonmedikation sechs Monate vor Beginn der Studie

Eine Einnahme von Glukokortikoiden im Zeitraum von einem halben Jahr vor der ersten DEXA-Knochendichtemessung, also vor Studienbeginn, fand am häufigsten in Gruppe A, nämlich bei 23 der 36 Patienten mit angestiegener Knochendichte statt, was 63,9 Prozent entsprach. Das zugehörige 95%-Konfidenzintervall reichte von 48,2 bis 79,6. Am seltensten nahmen Patienten mit abgefallener Knochendichte aus Gruppe B Glukokortikoide ein, es waren 43,2 Prozent (16 von 37 Patienten). Hier reichte das Vertrauensintervall von 27,3 bis 59,2. 53,1 Prozent (17 von 32 Patienten) aus Gruppe C mit stetiger Knochendichte nahmen ebenfalls Glukokortikoide im beschriebenen Zeitraum, mit einem entsprechenden Konfidenzintervall von 35,8 bis 70,4. Somit überlappten sich sämtliche Vertrauensintervalle.
Alle zugehörigen Daten sind in Abbildung 9 veranschaulicht.

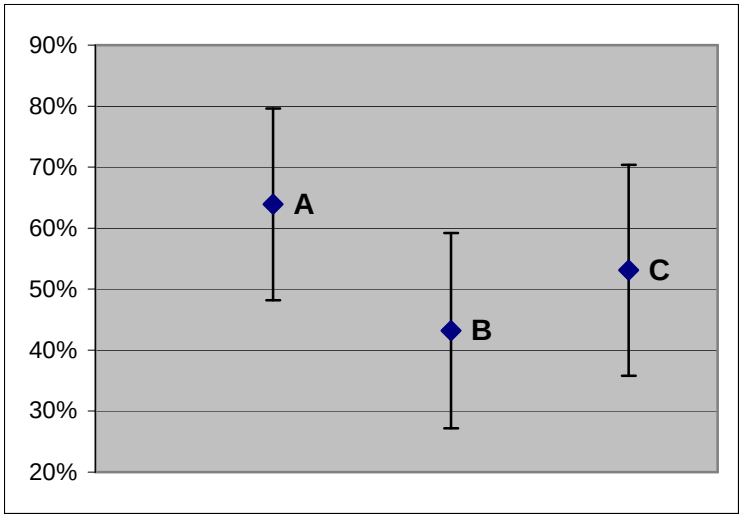


Abbildung 9: Patientenanteile mit Prednisolonmedikation sechs Monate vor Studienbeginn und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

3.2.10 Einnahme von Vitamin D und Calcium während der Studie

Die Gabe von Vitamin D und Calcium im Beobachtungszeitraum zeigte das folgende Ergebnis: Der größte Anteil mit einer Einnahme war mit 67,6 Prozent unter den Patienten mit abfallender Knochendichte aus Gruppe B zu finden (25 von 37 Patienten). Das 95%-Konfidentintervall reichte von 52,5 bis 82,7. Etwas geringer war der Anteil an Patienten mit ansteigender Knochendichte aus Gruppe A mit 58,3 Prozent, was 21 von 36 Patienten entsprach. Das Vertrauensintervall reichte von 42,2 bis 74,4. Von den Patienten der Gruppe C mit der geringsten Veränderung der Knochendichte nahmen mit 40,6 Prozent die Wenigsten Vitamin D und Calcium zu sich (13 von 32 Patienten), das 95%-Konfidenzintervall reichte von 23,6 bis 57,6.
Eine Überschneidung aller drei Vertrauensintervalle war zu erkennen.
Die Darstellung der Werte ist in Abbildung 10 zu ersehen.

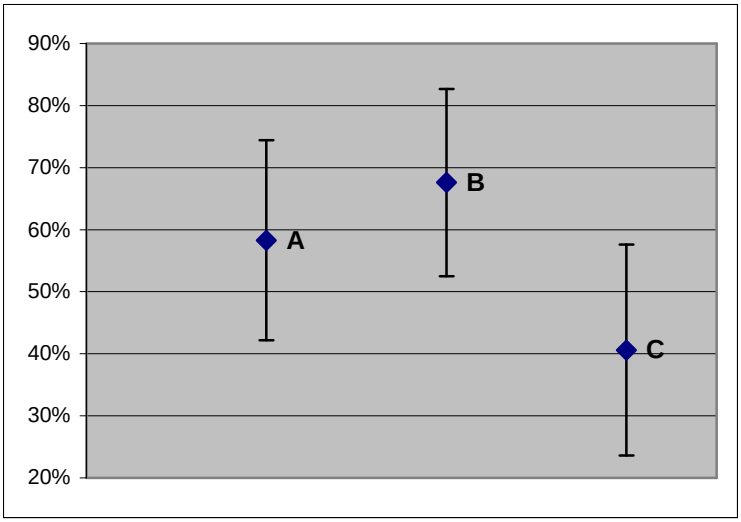


Abbildung 10: Patientenanteile mit Einnahme von Vitamin D und Calcium während der Studie und 95%-Konfidenzintervalle

A: Patientengruppe mit ansteigender Knochendichte
B: Patientengruppe mit abfallender Knochendichte
C: Patientengruppe mit gleichbleibender Knochendichte

4 Diskussion

In dieser retrospektiven Longitudinalstudie von 105 Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen konnte im Langzeitverlauf der Knochendichte, die an den LWK 1-4 bestimmt wurde, eine leichte Zunahme von 0,6 Prozent pro Jahr nachgewiesen werden. In der Hüfte fand sich jedoch ein jährlicher Verlust von 2,0 Prozent. Dies zeigte zum einen, dass der Hüftknochen im Krankheitsverlauf mehr dem Abbau unterliegt als die Lendenwirbelkörper. Der Grund könnte darin liegen, dass die Knochen im Bereich der Hüfte die sogenannte Peak Bone Mass, also die maximale Knochenmasse, die im Laufe eines Lebens in den unterschiedlichen Knochen erreicht wird, einige Jahre früher erreichen als die LWS und somit entsprechend zeitiger vom Abbau betroffen sind. In zwei weiteren Studien fanden sich ebenfalls im Bereich der Hüfte die im Vergleich zur Lendenwirbelsäule negativere Entwicklung der Knochendichte [Habtezion et al. 2002; Roux et al. 1995].

Zum anderen konnte gezeigt werden, dass die Knochendichte bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen nicht der anhaltenden Entwicklung des Abbaus unterliegt. Ältere Studien gaben jährliche Abnahmen der Knochendichte von bis zu sieben Prozent an der LWS oder der Hüfte an, wobei die Ergebnisse stets von Kollektiven geringerer Patientenzahl stammten [Motley et al. 1988; Motley et al. 1993; Roux et al. 1995]. Bei Clements et al. 1992 hatten Patienten lediglich einen jährlichen Knochendichteverlust von weniger als einem Prozent. Zur Messung diente in dieser Studie zwar der Radius, dennoch lag der Beobachtungszeitraum mit nahezu acht Jahren deutlich höher als bei den anderen Studien, weswegen dieses Ergebnis trotzdem interessant erschien. Von den oben genannten Studien wurden lediglich bei Roux et al. 1995 die DEXA-Methode zur Knochendichtemessung verwendet, wobei der jährliche Verlust deutlich höher gemessen wurde und das Zeitintervall zwischen beiden Messungen geringer war als in unserer Studie. Nur drei Studien zeigten bisher bei Erkrankten eine geringe Zunahme der Knochendichte pro Jahr im Bereich der LWS: Bei de Jong et al. 2003 befanden sich ausnahmslos Patienten mit Morbus Crohn in der Studie, jedoch sorgte das mittlere Zeitintervall von 41 Monaten für eine hohe Aussagekraft. Ebenso konnten Habtezion et al. 2002 einen geringen Anstieg der LWS-Knochendichte nach zwei Jahren bei über hundert Crohn-Kranken zeigen. In einer letzten Studie waren sowohl der Beobachtungszeitraum als auch die Patientenanzahl niedriger als bei uns, dennoch stellten sich die Ergebnisse ähnlich wie unsere dar [Schulte et al. 1999].

Eine Aufteilung der Patienten gemäß ihrer Knochendichteentwicklung in derselben Studie demonstrierte, dass die Mehrheit an Knochendichte hinzugewinnen konnte. In einer älteren Studie blieben in ähnlicher Weise nahezu die Hälfte der Patienten mit ihrer Knochendichte konstant oder konnten sogar hinzugewinnen [Motley et al. 1988]. Bei Jahnsen et al. 2004 verloren etwa ein Viertel der Studienpatienten innerhalb von zwei Jahren signifikant an Knochendichte, wohingegen nahezu die Hälfte aller Patienten einen Anstieg zu verzeichnen hatte. Alle drei Studien bestätigten in etwa unsere Daten, in denen vom Gesamtkollektiv der Patienten etwa jeweils ein Drittel mit der Knochendichte abfiel, gleich blieb oder anstieg. Dies veranschaulichte, dass sich die Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in verschiedenen Phasen innerhalb des Krankheitsbildes befanden, von denen nicht alle pauschal mit einem Abfall der Knochendichte assoziiert waren. Im Falle einer Remission oder einer geringen Krankheitsaktivität blieb die Knochendichte konstant oder erholte sich sogar und stieg. Insgesamt konnte also gezeigt werden, dass die Knochendichte dieser Patienten im Verlauf keiner anhaltend fortschreitenden Reduktion unterlag. Der Knochendichteverlauf solcher Patienten variiert demnach, und je nach Krankheitsphase kann entsprechend auch ein Anstieg stattfinden.

Zu Beginn der Studie hatten die Patienten einen mittleren Z-Wert in der Knochendichtemessung, der deutlich unterhalb des geschlechts- und altersadaptierten Referenzwertes lag. Schon mehrfach zeigten Querschnittstudien, dass Patienten mit dieser Erkrankung durchschnittlich eine geringere Knochendichte haben als Gesunde, wie bereits erläutert wurde. Interessanterweise hatten jedoch in unserer Studie Patienten mit gleichbleibender Knochendichte eine deutlich höhere Knochendichte zu Beginn des Messzeitraums als die restlichen Patienten. Hierbei schienen sich die entsprechenden Patientengruppen auch aufgrund der Vertrauensintervalle in diesem Merkmal zu unterscheiden. Dies ließ sich unserer Ansicht nach auf eine vorangegangene Remission zurückführen, die zu einem Erholen der Knochendichte führte. Die Tatsache, dass Patienten mit ansteigender Knochendichte insgesamt den geringsten Wert zu Studienbeginn hatten, müsste dagegen auf eine zuvor stattgefundene schwere Krankheitsaktivität zurückzuführen sein mit daraufhin folgender Remission, welche aber erst um die Zeit der ersten Knochendichtemessung eintrat. In weiteren Studien fanden sich in übereinstimmender Weise ebenfalls ein negativ korrelierender Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert der Knochendichte und ihrem Verlauf [Jahnsen et al. 2004] sowie signifikant höhere Knochendichten an Femur und LWS bei Patienten mit Remissionen von mehr als einem Jahr [Reffitt et al. 2003]. Somit festigte sich die Annahme einer sich je nach Krankheitsphase bzw. -aktivität sowohl nach oben als auch nach unten verändernden Knochendichte dieser Patienten, zum Beispiel im Zuge einer

Remission nach zuvor schwerem Krankheitsschub. Weitere vergleichbare Studien zur Untersuchung von Ausgangswerten der Knochendichte bei Patienten mit unterschiedlichem Verlauf bzw. unterschiedlicher Krankheitsaktivität fehlten jedoch bisher.

Obwohl es sich bei den Werten zur Bestimmung der Knochendichte (Z-Wert) auch um einen altersadaptierten Wert handelte, erschien die Frage sinnvoll, ob das Alter bezüglich des Knochendichteverlaufs als prädiktiv gelten könnte. Interessanterweise zeigte sich, dass Patienten mit ansteigender Knochendichte im Mittel die jüngsten waren, jedoch ergab sich zwischen den Gruppen kein Unterschied hinsichtlich des Alters. Bei Roux et al. 1995 unterschieden sich Patienten mit signifikantem Verlust der Knochendichte ebenfalls nicht vom Rest der Studienteilnehmer. In einer anderen Studie waren jedoch Patienten mit erniedrigter Knochendichte (T-Wert < -1 SD) signifikant jünger als Patienten mit hoher Knochendichte (T-Wert > -1 SD) [Frei et al. 2006]. Bei Schoon et al. 2000 [41] zeigte sich, dass Patienten mit einem Krankheitsbeginn unter dem Alter von 18 Jahren signifikant niedrigere Z-Werte hatten. Im Zusammenhang mit unseren Daten könnte dies verdeutlichen, dass Krankheitsaktivität und Alter bei Manifestation der Erkrankung mitentscheidende Faktoren zur Beurteilung sind, da junge Patienten aufgrund der eingeschränkten Peak Bone Mass mit einer schlechteren Knochendichte in den Krankheitsverlauf starten. Das Alter allein sollte daher nicht als prädiktiver Wert für den Verlauf der Knochendichte gelten. Vielmehr braucht es weitere Studien, die das Alter von Patienten unabhängig von Erstdiagnose und Krankheitsaktivität in Bezug zum Knochendichteverlauf setzen können. Entsprechende Ergebnisse fehlten bisher.

In unserer Studie fand sich die kürzeste mittlere Krankheitsdauer bei Patienten mit ansteigender Knochendichte, Patienten mit abfallenden Werten lagen etwas darüber. Patienten mit konstanter Knochendichte wiesen aber die höchste Krankheitsdauer auf, auch wenn dieses Ergebnis bezüglich der Konfidenzintervalle keine Bestätigung fand. Dies deutete an, dass bei zunehmender Krankheitsdauer größere Schwankungen der Knochendichte eher fernzubleiben schienen. Schulte et al. 1999 stellten ebenfalls fest, dass sich Patienten mit ansteigender Knochendichte hinsichtlich ihrer Krankheitsdauer nicht signifikant von Patienten mit abfallender Knochendichte unterschieden. Patienten mit konstanter Knochendichte wurden jedoch nicht separat betrachtet, sondern jeweils einer der beiden Gruppen zugeordnet. In jener Studie wurden 80 Patienten, davon 61 mit Morbus Crohn und 19 Patienten mit Colitis ulcerosa, untersucht. Der mittlere Untersuchungszeitraum lag dort bei 568 Tagen.

Insgesamt war die Datenlage sehr dünn, um die Krankheitsdauer in Bezug zum Knochendichteverlauf zu bewerten. Als Risikofaktor für einen bevorstehenden Abfall der Knochendichte konnte die Dauer der Krankheit bisher jedenfalls nicht gelten.
In selbiger Studie von Schulte zeigte sich zwischen beiden Patientengruppen außerdem kein Unterschied der Krankheitsaktivität. Lediglich der Aktivitätsindex CAI, spezifisch für Colitis ulcerosa, war bei Erkrankten mit abfallender Knochendichte in der Lendenwirbelsäule signifikant höher. In unserer Studie wurden lediglich Patienten mit Morbus Crohn bezüglich der Krankheitsaktivität untersucht. Der CDAI unterschied sich ebenso wie bei oben genannter Studie zwischen den einzelnen Gruppen mit unterschiedlichem Knochendichteverlauf nicht. Unser Ergebnis wurde auch durch das von Dinca et al. 1999 erhobene Resultat bestätigt. Dort konnte bei 30 Crohn-Patienten keine Korrelation zwischen dem mittleren CDAI und dem mittleren prozentualen Knochendichteverlauf entdeckt werden. Die Beobachtungszeit dort war mit 21 Monaten im Mittel und der Spanne von acht bis 50 Monaten gut mit unserem Beobachtungszeitraum vergleichbar. In einer Querschnittstudie aus dem Jahre 2003 wurde dagegen bei Patienten mit zunehmender Remissionsdauer eine signifikant höhere Knochendichte gefunden [Reffitt et al. 2003].
Interessanterweise zeigten bei uns Patienten mit gleichbleibender Knochendichte die größte mittlere Krankheitsaktivität, wobei nur bei einem Viertel dieser Patientengruppe mindestens ein CDAI-Wert vorlag und ausgewertet werden konnte. Weitere Studien zur Beeinflussung der Knochendichte durch die Krankheitsaktivität lagen nicht vor. Die bisherigen Daten konnten zum Teil eine Abhängigkeit der Knochendichte von der Krankheitsaktivität andeuten, eindeutige Aussagen und Nachweise bei Langzeitverläufen fehlten jedoch bisher. Es werden weitere Studien benötigt, die in Unabhängigkeit von medikamentöser Therapie den Einfluss von Krankheitsaktivität auf den Verlauf der Knochendichte ermitteln, speziell im Rahmen von Morbus Crohn mit Hilfe des objektivierenden Aktivitätsindex CDAI.

In dieser Studie konnten wir feststellen, dass bei Patienten, die an Knochendichte verloren, der Dünndarm am häufigsten (mit-)befallen war. Hinsichtlich der Konfidenzintervalle ließ sich eine Unterscheidung dieser Patientengruppe in der Ileumbeteiligung von den Patienten mit ansteigender Knochendichte vermuten. Bei Schulte et al. 1999 wurde – die 61 Crohn-Patienten betreffend – keine Verbindung zwischen Ileumbeteiligung und negativem Knochendichteverlauf gefunden. Im Unterschied zu unserer Studie wurden dort die Patienten nur in zwei Gruppen unterteilt, solche mit ansteigender Knochendichte und Patienten mit Verlust derselben. In einer anderen Longitudinalstudie mit 44 Patienten, davon 30 mit Morbus Crohn, hatte die

Krankheitslokalisation keinen Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte [Dinca et al. 1999]. Aufgrund der detaillierteren Patientenaufteilung und einer relativ hohen Fallzahl konnten wir ein aussagekräftiges Ergebnis demonstrieren. Dennoch war die Datenlage sehr dünn, eine Polarisierung dadurch schwieriger. Insgesamt war dennoch stark anzunehmen, dass eine Beteiligung des Dünndarmes, vor allem Morbus Crohn betreffend, den Knochendichteverlauf negativer beeinflusste als Krankheitsverläufe ohne Dünndarmbeteiligung. Daher sollte ein entsprechendes Befallmuster als Risikofaktor für eine erniedrigte Knochendichte bei Patienten mit Morbus Crohn gelten. Aufgrund der bisher geringen Anzahl an Studien, welche die Krankheitslokalisation als prädiktiven Faktor für den Knochendichteverlauf überprüften, sind zur Verifizierung weitere Ergebnisse notwendig.

Wie beim Befallmuster ergab unsere Studie auch für Resektionsoperationen des Dünndarmes das häufigste Vorkommen bei Patienten mit abfallender Knochendichte, jedoch ohne Hinweis für eine Unterscheidung zu den anderen Patienten. Dresner-Pollak et al. konnten 2000 keinen Unterschied des Verlaufes der Knochendichte zwischen Patienten mit und ohne Ileumresektion in der Vorgeschichte zeigen; 36 Patienten waren beteiligt. Jahnsen et al. konnten dieses Ergebnis 2004 mit 120 Patienten bestätigen. Eine andere Studie mit 108 am Dünndarm voroperierten Crohn-Patienten und einem mittleren Zeitintervall von fünfeinhalb Jahren konnte keinen Zusammenhang zwischen der Länge des resezierten Dünndarmes und der jährlichen Veränderung der Knochendichte erkennen [Staun et al. 1997]. Alle genannten Studien waren schwer mit unserer vergleichbar. Unsere Studie war die erste, die Patienten mit unterschiedlichem Verlauf der Knochendichte bezüglich ihrer Dünndarmoperationen verglich. Allerdings wurden in unserer Arbeit selbst Operationen berücksichtigt, die kurz vor Ende des Beobachtungszeitraums lagen und daher kaum noch den Knochendichteverlauf mitbestimmt haben.

Es fehlen also bisher Ergebnisse, die einen zu vermutenden Einfluss von stattgefundenen Dünndarmresektionen auf die Entwicklung der Knochendichte definitiv nachweisen konnten. Dennoch bedarf es weiterer Studien, die speziell diese Fragestellung aufgreifen sollten, da in einer Querschnittstudie mit dünndarmresezierten Patienten erniedrigte Werte der Vitamin-D-Vorstufe 25(OH)D (25-Hydroxyvitamin D) gefunden wurden [Haderslev et al.2003], was eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels andeutet. Zusätzlich zeigte eine Studie bei mehrfach operierten Patienten eine um zehn Prozent geringere Knochendichte als bei den restlichen Patienten [von Tirpitz et al. 1999]. Somit muss ein Einfluss solcher Operationen auf die Knochendichte abschließend insgesamt vermutet werden.

Von den Patienten, deren Knochendichte abgefallen war, nahm ein größerer Teil Glukokortikoide ein als von den Patienten mit ansteigender oder gleichbleibender Knochendichte; eine Unterscheidung der Teilgruppen in diesem Merkmal ließ sich hinsichtlich der Vertrauensintervalle jedoch nicht vermuten. Betrachtete man aber die Einnahme von mindestens einem Gramm Prednisolon pro Jahr, so zeigte sich ebenfalls die höchste Anzahl der Patienten in der Gruppe mit abfallender Knochendichte, welche sich in diesem Fall nun möglicherweise von der Gruppe mit ansteigender Knochendichte unterschied, in welcher der geringste Patientenanteil mit dieser entsprechend hohen Medikation war. Dies erhärtete die Vermutung, dass die Einnahme von Glukokortikoiden den Verlauf der Knochendichte mit zunehmender Dosis mitbestimmt.

Zusätzlich zeigten unsere Ergebnisse, dass Patienten mit ansteigender Knochendichte häufiger in der Zeit vor Studienbeginn Glukokortikoide zu sich nahmen und auch geringere Ausgangswerte der Knochendichte besaßen als die übrigen Patienten, wohingegen Patienten mit abfallender Knochendichte vor dem Messzeitraum am seltensten Glukokortikoide einnahmen und mit entsprechend besseren Werten in die Studie starteten. Dennoch konnte aufgrund der Konfidenzintervalle kein Unterschied der Teilgruppen in diesem Merkmal vermutet werden. Es deutete aber insgesamt an, dass die Knochendichte während einer systemischen Glukokortikoidmedikation abfallen konnte, um sich in einer eventuell steroidfreien Folgezeit wieder zu erholen.

Bei Schulte et al. 1999 wurde zwar zwischen Patienten mit ansteigender und Patienten mit abfallender Knochendichte kein signifikanter Unterschied der eingenommenen Steroidmenge festgestellt, allerdings lag diese im Mittel in beiden Gruppen bei weniger als vier Milligramm pro Tag. Dennoch zeigte sich in der gleichen Studie, dass Teilnehmer, die Steroide während des Beobachtungszeitraumes eingenommen hatten, mit der Knochendichte im Femur und im Unterarm abfielen, während Teilnehmer ohne Steroide einen Anstieg zu verzeichnen hatten. Bezüglich der Lendenwirbelsäule blieb dieser Vergleich aber unauffällig. Ebenso konnten Dinca et al. 1999 keinen größeren Knochendichteabfall für Morbus-Crohn-Patienten mit Glukokortikoiden im Messzeitraum zeigen als bei Patienten ohne Glukokortikoide. Bei Erkrankten mit Colitis ulcerosa ergab sich jedoch ein signifikanter Unterschied. In Einklang dazu zeigte eine andere Studie, dass die Kumulativdosis an Glukokortikoiden bei 29 Crohn-Patienten, eingenommen während des Messzeitraums, nicht mit der Knochendichteveränderung (Z-Wert) korrelierte [de Jong et al. 2003]. Auch bei Ghosh et al. 1994 hatten 20 Patienten nach einem Jahr systemischer Steroidtherapie keine nennenswert niedrigere Knochendichte als zu Beginn des Beobachtungszeitraums.

Andere Studien wiederum hatten jedoch eindeutigere Ergebnisse diesbezüglich. So war bei 27 Patienten mit aktivem Krankheitsgeschehen eines Morbus Crohn und einer

systemischen Prednisolontherapie – mit 60 Milligramm am Tag beginnend – ein signifikanter Verlust der Knochendichte nach drei Monaten festzustellen, welcher zumindest teilweise auf die Glukokortikoidtherapie zurückzuführen sein dürfte [von Tirpitz et al. 2003]. Ebenso zeigten Habtezion et al. 2002 bei 168 Crohn-Patienten nach zwei Jahren einen höheren Knochendichteverlust bei den Erkrankten, die mit Glukokortikoiden behandelt wurden im Vergleich zu den Unbehandelten. Auch konnte eine Querschnittstudie bei 242 Patienten mit Morbus Crohn zeigen, dass Patienten mit Osteopenie und Osteoporose signifikant häufiger Steroide im Jahr vor Bestimmung der Knochendichte einnahmen als Patienten, bei denen schließlich eine normale Knochendichte festgestellt wurde [Siffledeen et al. 2004].
Obwohl mehrfach der Zusammenhang einer vorhandenen erniedrigten Knochendichte und systemischer Steroidmedikation erbracht worden ist, fehlen weiterhin Studien, die eine eindeutige Beeinflussung vor allem des Verlaufs der Knochendichte durch Glukokortikoide verdeutlichen. Was aber sicher scheint, ist, dass höhere Dosen dieser Medikation sehr wohl auf den Knochendichteverlauf einwirkten, wie unsere Studie zeigte. Ebenso konnte man davon ausgehen, dass der Knochendichteverlauf als ein dynamischer Prozess verstanden werden muss, der durch Glukokortikoide gesenkt, in steroidfreien Intervallen aber wieder ansteigen kann. Diesbezüglich fehlten aber bisher Daten, die sich mit der Frage auseinandersetzen, in welcher Dynamik die Knochendichte im Einzelnen Veränderung durch Glukokortikoide erfährt. Es blieb auch die Frage offen, ob für einen Knochdichteverlust eine gleichzeitig erhöhte Krankheitsaktivität, aus der die Therapie systemischer Steroide meistens resultiert, hauptverantwortlich ist oder nicht. Dies ließ sich auch in bisher verfügbaren Ergebnissen nicht klären. Daher bedarf es hierfür weiterer longitudinaler Studien, die eine multivariate Analyse des Knochendichteverlaufs erfordern.

Schon mehrfach wurde der Nachweis erbracht, dass Patienten mit CED häufig erniedrigte Serumspiegel an Vitamin D besaßen, bzw. Patienten mit verminderter Knochendichte häufiger niedrigere Konzentrationen im Blut aufwiesen als Patienten mit normaler Knochendichte, woraufhin die Frage nach dem Nutzen einer Substitution mit Vitamin D und eventuell Calcium resultierte. In unserer Studie waren es interessanterweise am häufigsten Patienten mit abnehmender Knochendichte, die Vitamin D und Calcium während des Beobachtungszeitraums einnahmen, Patienten mit gleichbleibender Knochendichte hingegen wurden am seltensten substituiert. Ein Unterschied der Patientengruppen in der Einnahme der Substitution ließ sich bezüglich der Vertrauensintervalle nicht feststellen, eine Auswirkung auf die Entwicklung der Knochendichte durch Calcium und Vitamin D konnten wir nicht demonstrieren. Unsere

Studie ist bisher die einzige, die durch den Vergleich von Patienten mit unterschiedlicher Knochendichteentwicklung eben diese in Bezug zur Substitution mit Calcium und Vitamin D setzte.

In einer anderen Studie mit 75 Crohn-Patienten hatten diejenigen, die mit 1000 IE (Internationale Einheiten) Vitamin D pro Tag substituiert wurden, im Mittel nahezu einen konstanten Knochenmineralgehalt nach einem Jahr, wohingegen im Vergleich Patienten ohne Substitution über sieben Prozent ihres Mineralgehalts des Knochens verloren [Vogelsang et al. 1995]. Die Knochenmessung wurde am Radius vorgenommen. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass Patienten ohne Dünndarmresektion eher von der Gabe an Vitamin D profitierten, da sie mehr mit dem Mineralgehalt anstiegen als Voroperierte. Letztere Erkenntnis wurde durch Haderslev et al. 2003 unterstützt, da dort bei Patienten mit stattgefundener Dünndarmresektion erniedrigte Vitamin-D-Konzentrationen im Serum nachgewiesen wurden, was die Darmabhängigkeit zur Vitaminresorption andeutete.

Zu einem anderen Ergebnis kam Schulte et al. 1999, wo kein Unterschied des Knochendichteverlaufs zwischen Patienten, die Vitamin D und Calcium einnahmen, und denen ohne entsprechende Substitution, nachgewiesen werden konnte. Von den 80 Patienten nahmen 20, also ein Viertel, die Substitution zu sich, die restlichen 60 Patienten nicht. Zudem konnte kein Unterschied der Vitamin-D-Konzentration im Blut zwischen Patienten mit ansteigender und abfallender Knochendichte nachgewiesen werden.

Bei Abitbol et al. 2002 fanden sich bei 94 Patienten mit CED ein deutlicher Anstieg der Knochendichte nach einem Jahr, nachdem durchgehend mit täglich einem Gramm Calcium und 800 IE Vitamin D therapiert wurde. Allerdings wurden in diese Studie nur Patienten mit einer diagnostizierten Osteoporose aufgenommen, so dass zum einen unklar blieb inwieweit die Substitution am Anstieg der Knochendichte mitgewirkt hat - eine von der Substitution unabhängige Erholung der Knochendichte scheint nicht ausschließbar, zum anderen aufgrund dieser Ergebnisse ein Vorteil der Substitution nicht generell bei allen Patienten mit CED angenommen werden kann. Bei den 17 Patienten mit systemischer Steroidmedikation aus der Studie von Bernstein et al. 1996 brachte Calcium (1000 mg) und eine geringe Menge an Vitamin D (250 IE) keinen signifikanten Nutzen bezüglich der Knochendichte nach einem Jahr, wobei die geringe Fallzahl und die relativ kleine Dosis an Vitamin D die Aussagekraft erschweren. Eine weitere Studie deutete jedoch den Nutzen von Vitamin D und Calcium zur Verhinderung eines frühen Knochendichteverlusts bei Patienten mit systemischer Steroidmedikation an, von denen aber keiner an einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung litt [Buckley et al. 1996]. Ebenso konnte bereits in einer Longitudinalstudie mit älteren Patienten, ebenfalls ohne Grunderkrankung, eine höhere Knochendichte nach mindestens einem Jahr

nachgewiesen werden, wenn 500 mg Calcium und 700 IE Vitamin D verabreicht wurden [Dawson-Hughes et al. 1997].

Insgesamt konnte bis heute in Übereinstimmung zu unserem Ergebnis kein eindeutiger genereller Nutzen von Vitamin D und Calcium für Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen hinsichtlich der Knochendichte nachgewiesen werden. Einzig die Studie von Vogelsang et al. 1995 rechtfertigt die Prophylaxe mit Vitamin D für Patienten mit CED unabhängig von momentaner Krankheitsaktivität oder Therapie. Es bedarf weiterer Studien, um die genaue Indikationsstellung einer Prophylaxe mit Vitamin D und Calcium für Patienten mit CED zu ermitteln. Dies gilt vor allem im Hinblick auf den individuellen Krankheitsverlauf, die dadurch oft resultierende systemische Steroidmedikation, das Alter sowie eine vorhandene erniedrigte Knochendichte. Bei allen genannten Faktoren deutete sich in Studien bereits ein Nutzen dieser Substitution an.

5 Zusammenfassung

Diese retrospektive Longitudinalstudie wurde an 105 Patienten mit den chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen Morbus Crohn und Colitis ulcerosa durchgeführt. Die Ziele waren zum einen eine Beschreibung des Knochendichteverlaufs dieser Patienten unter der Vermutung, dass bei diesen Erkrankungen nicht alle Patienten von einem kontinuierlichen Verlust betroffen sind. Zum anderen war es das Ziel, Näheres über die Faktoren zu erfahren, die bei diesen Patienten einen Einfluss auf den Verlauf der Knochendichte vermuten ließen.

Nach einer Knochendichtemessung zu Beginn erhielt jeder Patient nach einem mittleren Intervall von 21 Monaten eine Kontrollmessung. Es zeigte sich ein erniedrigter Ausgangswert (Z-Wert), was durch viele Studien bereits gezeigt werden konnte und hinlänglich bekannt ist. Jedoch fand sich in der Kontrollmessung ein nahezu unveränderter Wert der LWS sowie ein gering niedrigerer Wert der Hüfte. Dies deutete eine im Wesentlichen gleichbleibende Knochendichte dieser Patienten an. Es entstand ein Verteilungsmuster der Patienten von einem Drittel mit ansteigender, einem Drittel mit konstanter und einem Drittel mit abfallender Knochendichte im Verlauf. Obwohl ältere Studien einen vergleichsweise höheren Abfall der Knochendichte zeigten, deutete sich bei aktuelleren Ergebnissen ähnlich wie bei uns ein im Mittel relativ konstanter Verlauf im Gesamtkollektiv an. Insgesamt kann davon ausgegangen werden, dass die Knochendichte solcher Patienten höheren Schwankungen unterworfen ist als bei Gesunden. Ein stetiger Abfall ist jedoch unwahrscheinlich und eine Erholung der Knochendichte möglich. Dies wird insbesondere dadurch deutlich, dass diejenigen Patienten, die innerhalb beider Messungen mit der Knochendichte anstiegen, den geringsten Startwert der Knochendichte besaßen, sich also während des Messzeitraums vermutlich in einer Erholungsphase befanden. Patienten mit konstanter Knochendichte zwischen den Messungen hingegen hatten den mit Abstand höchsten Ausgangswert, eventuell nach stattgefundener Remission.

Außerdem wurden die Patienten, nach genannter Gruppeneinteilung anhand des Knochendichteverlaufs in Anstieg, Abfall und konstant bleibende Knochendichte, bezüglich weiterer Faktoren miteinander verglichen. Hierbei konnte in unserer Studie kein Unterschied der Patientengruppen in Alter, Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität, Dünndarmresektionen, Einnahme von Glukokortikoiden während der Studie, Einnahme von Glukokortikoiden sechs Monate vor Beginn der Studie und Einnahme von Vitamin D und Calcium vermutet werden. Dies deckte sich mit Ergebnissen der meisten

vergleichbaren Studien, in denen ebenfalls keine eindeutige Beeinflussung der Knochendichteentwicklung nachgewiesen werden konnte, abgesehen von einer Studie, die den prophylaktischen Nutzen von Vitamin D demonstrierte.

Auf der anderen Seite fanden sich in unserer Studie bei der Einnahme von Glukokortikoiden über einem Gramm pro Jahr (Prednisolon-Äquivalent) sowie bei Dünndarmbeteiligung ein möglicher Unterschied zwischen Patienten mit ansteigender und Patienten mit abfallender Knochendichte. Obwohl Glukokortikoide schon lange als Substanz diskutiert wurden, welche auf die Knochendichte Einfluss nehmen, wurde bisher nicht ausreichend geklärt, in welcher Tragweite und in welcher zeitlichen Dynamik dies zum Tragen kommt. Eine höhere Gefahr bei entsprechender Dosierung konnte jedoch hinsichtlich unseres Ergebnisses dargelegt werden. Ebenso war es beim Befallmuster, wo die Beteiligung des Dünndarms als Risikofaktor für eine sich negativ entwickelnde Knochendichte lange unter Verdacht stand und ein bestätigendes Ergebnis von uns gezeigt werden konnte.

Bei weiteren Studien erscheint es notwendig, die Faktoren bei der Überprüfung ihrer Wirkung in möglichst große Unabhängigkeit voneinander zu setzen.

6 Literaturverzeichnis

1) Abitbol V, Mary JY, Roux C, Soulés JC, Belaiche J, Dupas JL, Gendre JP, Lerebours E, Chaussade S: *Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride.* Aliment Pharmacol Ther 16: 919-927 (2002)

2) Adachi JD, Bensen WG, Bianchi F, Cividino A, Pillersdorf F, Sebaldt RJ, Tugwell P, Gordon M, Steele M, Webber C, Goldsmith CH: *Vitamin D and Calcium in the Prevention of Corticosteroid Induced Osteoporosis: A 3 Year Follow-Up*. J Rheumatol 23: 995-1000 (1996)

3) Andreassen H, Rungby J, Dahlerup JF, Mosekilde L: *Inflammatory Bowel Disease and Osteoporosis*. Scand J Gastroenterol 32: 1247-1255 (1997)

4) Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P: *Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease.* Scand J Gastroenterol 33: 1087-1093 (1998)

5) Andreassen H, Hylander E, Rix M: *Gender, Age and Body Weight Are the Major Predictive Factors for Bone Mineral Densitiy in Crohn's Disease: A Case-Control Cross-Sectional Study of 113 Patients.* Am J Gastroenterol 94: 824-828 (1999)

6) Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G: *Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and Ulcerative Colitis*. J Intern Med 247: 63-70 (2000)

7) Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP: *Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease.* World J Gastroenterol 12: 5680-5686 (2006)

8) Bernstein CN, Seeger LL, Anton PA, Artinian L, Geffrey S, Goodman W, Belin TR, Shanahan F: *A randomized, placebo-controlled trial of calcium supplementation for decreased bone density in corticosteroid-using patients with inflammatory bowel disease: a pilot study.* Aliment Pharmacol Ther 10: 777-786 (1996)

9) Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN: *The Incidence of Fracture among Patients with Inflammatory Bowel Disease.* Ann Intern Med 133: 795-799 (2000)

10) Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M: *The Association Between Corticosteroid Use and Development of Fractures Among IBD Patients in a Population-Based Database.* Am J Gastroenterol 98: 1797-1801 (2003)

11) Best WR, Becktel JM, Singleton JW, Kern F: *Development of a Crohn's Disease Activity Index*. Gastroenterology 70: 439-444 (1976)

12) Best WR, Becktel JM, Singleton JW: *Rederived Values of the Eight Coefficients of the Crohn's Disease Activity Index (CDAI).* Gastroenterology 77: 843-846 (1979)

13) Buchman AL: *Bones and Crohn's: Problems and Solutions.* Inflamm Bowel Dis 5: 212-227 (1999)

14) Buckley LM, Leib ES, Cartularo KS, Vacek PM, Cooper SM: *Calcium and Vitamin D3 Supplementation Prevents Bone Loss in the Spine Secondary to Low-Dose Corticosteroids in Patients with Rheumatoid Arthritis.* Ann Intern Med 125: 961-968 (1996)

15) Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP: *Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy*. Osteoporos Int 18: 1319-1328 (2007)

16) Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ; Compston JE: *Longitudinal Study of Cortical Bone Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease.* Scand J Gastroenterol 27: 1055-1060 (1992)

17) Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE: *Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older.* N Engl J Med 337: 670-676 (1997)

18) de Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH: *Corticosteroid-Induced Osteoporosis: Does it Occur in Patients With Crohn's Disease?* Am J Gastroenterol 97: 2011-2015 (2002)

19) de Jong DJ, Mannaerts L, van Rossum LG, Corstens FH, Naber AH: *Longitudinal Study of Bone Mineral Density in Patients with Crohn's Disease.* Dig Dis Sci 48: 1355-1359 (2003)

20) Dinca M, Fries W, Luisetto G, Peccolo F, Bottega F, Leone L, Naccarato R, Martin A: *Evolution of Osteopenia in Inflammatory Bowel Disease.* Am J Gastroenterol 94: 1292-1297 (1999)

21) Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackermann Z, Rachmilewitz D: *Increased Urinary N-Telopeptide Cross-linked Type 1 Collagen Predicts Bone Loss in Patients With Inflammatory Bowel Disease.* Am J Gastroenterol 95: 699-704 (2000)

22) Frei P, Fried M, Hungerbühler V, Rammert C, Rousson V, Kullak-Ublick GA: *Analysis of Risk Factors for Low Bone Mineral Density in Inflammatory Bowel Disease.* Digestion 73: 40-46 (2006)

23) Ghosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A: *Low Bone Mineral Density in Crohn's Disease, but Not in Ulcerative Colitis, at Diagnosis.* Gastroenterology 107: 1031-1039 (1994)

24) Gilman J, Shanahan F, Cashman KD: *Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis.* Aliment Pharmacol Ther 23: 1007-1016 (2006)

25) Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH: *Risk Factors for Low Bone Density in Crohn's Disease*. Inflamm Bowel Dis 8: 87-92 (2002)

26) Haderslev KV, Jeppesen PB, Sorensen HA, Mortensen PB, Staun M: *Vitamin D status and measurements of markers of bone metabolism in patients with small intestinal resection*. Gut 52: 653-658 (2003)

27) Haugeberg G, Vetvik K, Stallemo A, Bitter H, Mikkelsen B, Stokkeland M: *Bone Density Reduction in Patients with Crohn Disease and Associations with Demographic and Disease Variables: Cross-sectional Data from a Population-based Study.* Scand J Gastroenterol 36: 759-765 (2001)

28) Héla S, Nihel M, Faten L, Monia F, Jalel B, Azza F, Slaheddine S: *Osteoporosis and Crohn's disease.* Joint Bone Spine 72: 403-407 (2005)

29) Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P: *Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study.* Gut 40: 313-319 (1997)

30) Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E: *Vitamin D Status, Parathyroid Hormone and Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease.* Scand J Gastroenterol 37: 192-199 (2002)

31) Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E: *Bone Mineral Density in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Population-Based Prospective Two-Year-Follow-Up Study.* Scand J Gastroenterol 39: 145-153 (2004)

32) Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, Reinshagen M, Felsenberg D, von Tirpitz C: *High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease.* Gut 51: 654-658 (2002)

33) Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF: *Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease.* Aliment Pharmacol Ther 16: 1895-1902 (2002)

34) Lee N, Fowler E, Mason S, Lincoln D, Taaffe DR, Radford-Smith G: *Tumor necrosis factor-alpha haplotype is strongly associated with bone mineral density in patients with Crohn's disease*. J gastroenterol hepatol 22: 913-919 (2007)

35) Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE: *Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease.* Gut 29: 1332-1336 (1988)

36) Motley RJ, Clements D, Evans WD, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE: *A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease.* Bone Miner 23: 95-104 (1993)

37) Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP: *Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 1267-1273 (2003)

38) Robinson RJ, Al Azzawi FA, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF: *Osteoporosis and Determinants of Bone Density in Patients with Crohn's Disease*. Dig Dis Sci, 43: 2500-2506 (1998)

39) Roux C, Abitbol V, Chaussade S, Kolta S, Guillemant S, Dougados M, Amor B, Couturier D: *Bone Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Prospective Study*. Osteoporos Int 5: 156-160 (1995)

40) Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ: *Bone Mineral Density in Patients With Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease*. Gastroenterology 119: 1203-1208 (2000)

41) Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrügger RW, Russel MG: *Osteopenia and Osteoporosis in Crohn's Disease: Prevalence in a Dutch Population-based Cohort*. Scand J Gastroenterol 35 Suppl. 232: 43-47 (2000)

42) Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H: *Bone Loss in Patients with Inflammatory Bowel Disease Is Less Than Expected: A Follow-up Study*. Scand J Gastroenterol 34: 696-702 (1999)

43) Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN: *The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease.* Can J Gastroenterol 17: 473-478 (2003)

44) Siffledeen JS, Fedorak RN, Siminoski K, Jen H, Vaudan E, Abraham N, Steinhart H, Greenberg G: *Bones and Crohn's: Risk Factors Associated with Low Bone Mineral Density in Patients with Crohn's Disease.* Inflamm Bowel Dis 10: 220-228 (2004)

45) Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN: *Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease.* Clin Gastroenterol Hepatol 5: 721-728 (2007)

46) Silvennoinen J: *Relationships between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease*. J Intern Med 239: 131-137 (1996)

47) Sinnott BP, Licata AA: *Assessment of bone and mineral metabolism in inflammatory bowel disease: case series and review.* Endocr Pract 12: 622-629 (2006)

48) Staun M, Tjellesen L, Thale M, Schaadt O, Jarnum S: *Bone Mineral Content in Patients with Crohn's Disease: A Longitudinal Study in Patients with Bowel Resections*. Scand J Gastroenterol 32: 226-232 (1997)

49) Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, Felsenberg D, Ljunghall S, Nygard G, Persson T, Graffner H, Bianchi Porro G, Ferguson A: *Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease.* Aliment Pharmacol Ther 16: 1519-1527 (2002)

50) Ulivieri FM, Piodi LP, Taioli E, Lisciandrano D, Ranzi T, Vezzoli M, Cermesoni L, Bianchi P: *Bone Mineral Density and Body Composition in Ulcerative Colitis: A Six-Year Follow-up.* Osteoporos Int 12: 343-348 (2001)

51) Valentine JF, Sninsky CA: *Prevention and Treatment of Osteoporosis in Patients With Inflammatory Bowel Disease*. Am J Gastroenterol 94: 878-883 (1999)

52) van Hogezand RA, Bänffer D, Zwinderman AH, McCloskey EV, Griffioen G, Hamdy NA: *Ileum resection is the most predictive factor for osteoporosis in patients with Crohn's disease.* Osteoporos Int 17: 535-542 (2006)

53) van Staa TP, Cooper C, Brusse LS, Leufkens H, Javaid MK, Arden NK: *Inflammatory Bowel Disease and the Risk of Fracture.* Gastroenterology 125: 1591-1597 (2003)

54) Vogelsang H, Ferenci P, Resch H, Kiss A, Gangl A: *Prevention of bone mineral loss in patients with Crohn's disease by long-term oral vitamin D supplementation.* Eur J Gastroenterol Hepatol 7: 609-614 (1995)

55) von Tirpitz C, Pischulti G, Klaus J, Rieber A, Brückel J, Böhm BO, Adler G, Reinshagen M: *Pathologische Knochendichte bei chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen – Prävalenz und Risikofaktoren*. Z Gastroenterol 37: 5-12 (1999)

56) von Tirpitz C, Epp S, Klaus J, Mason R, Hawa G, Brinskelle-Schmal N, Hofbauer LC, Adler G, Kratzer W, Reinshagen M: *Effect of systemic glucocorticoid therapy on bone metabolism and the osteoprotegerin system in patients with active Crohn's disease.* Eur J Gastroenterol Hepatol 15: 1165-1170 (2003)

7 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Adler dafür, dass ich in der Klinik für Innere Medizin I des Universitätsklinikum Ulm die wissenschaftliche Ausarbeitung zu diesem Thema erbringen durfte.
Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. Reinshagen für die interessierte Zusammenarbeit und Hilfestellung, die mir sehr weitergeholfen hat.

Mein spezieller Dank gilt Herrn PD Dr. von Tirpitz für seine anhaltende und konstruktive Hilfe. Ohne ihn wäre die Vollendung dieser Arbeit sicher nicht möglich gewesen.

Weiter danken will ich meinen Eltern und Geschwistern, die mir in aller möglichen Form geholfen haben, besonders aber meiner Mutter, die immer an mich glaubte und mich darin unterstützte, das zu werden was ich heute bin.

Ich danke meinen Freunden Dr. Ralf Dürr und ganz besonders Dr. Christoph Dehner, die mir in erdenklicher Weise – vor allem während des Medizinstudiums – eine ermutigende Unterstützung waren.

In tiefer Weise bin ich meiner Familie dankbar, vor allem meiner Frau, die es in ihrer liebevollen Art immer wieder verstand mich aufzufangen und mir zur Seite zu stehen. Danke Tabea!

8 Lebenslauf

Persönliche Daten

Name:	Marc Boronka
Anschrift:	Kocherstraße 8
	71679 Asperg
Geburtstag und –ort:	18.03.1976 in Bietigheim-Bissingen
Familienstand:	Verheiratet, drei Kinder
Eltern:	Kornel Boronka, geb. am 17.05.1948
	Roswitha Feth-Heckl, geb. am 11.12.1953

Schulausbildung

1982 – 1986	Grundschule Weimarer Weg, Bietigheim-Bissingen
1986 – 1995	Gymnasien im Ellental, Bietigheim-Bissingen

Zivildienst

09/1995 – 09/1996	Haus an der Metter, Bietigheim-Bissingen

Studium der Humanmedizin an der Universität Ulm

10/1996 – 09/1998	Vorklinischer Abschnitt, Ärztliche Vorprüfung
10/1998 – 09/1999	Erster klinischer Abschnitt, 1. Ärztliche Prüfung
10/1999 – 03/2002	Zweiter klinischer Abschnitt, 2. Ärztliche Prüfung
04/2002 – 03/2003	Praktisches Jahr an der Universität Ulm • 1. Tertial: Abteilung Hämatologie und Kardiologie • 2. Tertial: Urologische Klinik • 3. Tertial: Abteilung Thorax- und Gefäßchirurgie
05/2003	Abschluss Staatsexamen, Gesamtnote: 2,3

Ärztliche Tätigkeit

07/2003 – 09/2005	Urologische Klinik, Klinikum Ludwigsburg
10/2005 – 09/2006	Allgemeinchirurgie, Krankenhaus Bietigheim-Bissingen
Seit 10/2006	Urologische Klinik, Klinikum Ludwigsburg