spitta

Fachinformationen

Herausgeber: Pranav Sinha
unter Mitarbeit von Julia Poland
und Gerda Ziervogel

Laborbefunde und ihre klinischen Interpretationen

Methoden der Laboruntersuchung, Diagnosestrategien, Differenzialdiagnosen

Knochenstoffwechsel

Markus Anliker, Julia Poland, Andrea Griesmacher

Stand Dezember 2010

Bibliografische Information Der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über http://dnb.ddb.de abrufbar.

© by SPITTA VERLAG GmbH & Co. KG · Ammonitenstraße 1 · 72336 Balingen
Telefon (0 74 33) 9 52-0 · Telefax (0 74 33) 9 52-1 11
Alle Rechte vorbehalten, Nachdruck – auch auszugsweise – nicht gestattet.
Satz: MSR Medienservice, Rodgau
Druck: Druckerei Kessler, Bobingen
Printed in Germany 2010
ISBN 978-3-934211-71-1
Best.-Nr. 10011311

3/2.8 Knochenstoffwechsel

Das Knochensystem ist sowohl biomechanisches Stütz- als auch Stoffwechselorgan. Die labormedizinische Diagnostik des Knochenstoffwechsels beinhaltet einerseits allgemeine Marker wie Kalzium, Phosphat, Parathormon und D-Vitamine, aber auch spezielle biochemische Marker für Knochenauf- und -abbau wie z.B. knochenspezifische alkalische Phosphatase, Osteocalcin und Pyridinium-Crosslinks. Indikation für die Bestimmung dieser Marker ist neben der Diagnose verschiedenster Knochenerkrankungen auch das Therapiemonitoring (z.B. Therapie der Osteoporose mit Biphosphonaten). Neue Marker wie Osteoprotegerin und Osteopontin werden in Studien eingesetzt, sind jedoch noch nicht in der Routinediagnostik etabliert.

M. Anliker, J. Poland, A. Griesmacher

Allgemeine Marker des Knochenstoffwechsels:

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
Anorganisches Phosphat	• Serum (bevorzugt, da Phosphatkonzentration ca. 0,06-0,10 mmol/l höher ist), Heparinplasma • Blutentnahme morgens nüchtern • Zentrifugation innerhalb von 2 h	enzymatisch; Phosphormolybdat-Methode	• Knochenerkrankungen, Knochenschmerz • Chronische Nierenerkrankungen, Dialysepatienten, Nierensteine • nach Schilddrüsen-OP • Nebenschilddrüsenstörungen • V.a. Vitamin-D-Mangel • Alkoholismus, Muskelschwäche • Intensivmedizin *Hyperphosphatämie:* renal (verminderte GFR oder vermehrte tubuläre Reabsorption); akute Phosphatverschiebung von intra- nach extrazellulär; vermehrte Zufuhr; Vitamin-D-Therapie bzw. -Intoxikation; Tumorlyse- und Crush-Syndrom; Knochentumore u.a.	*Erwachsene:* 0,84-1,45 mmol/l bzw. 2,6-4,5 mg/dl *Kinder:* siehe Kap. 4/2.8.2

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
			Hypophosphatämie: akute Phosphatverschiebung von extra- nach intrazellulär; mangelnde Aufnahme und Resorptionsstörungen; renal tubulärer Verlust; primärer Hyperparathyreoidismus; Vitamin-D-Mangel; onkogene Osteomalazie; Alkoholismus; familiäre Hypophosphatämie u.a.	
Phosphat im Harn, Phosphat-Clearance (C_p), prozentuale Phosphatrückresorption (TRP %)	• Sammelharn (Zusatz von 20 % HCl) + Serum • Testablauf für C_p : s. Kap. 4/2.8.3 • Phosphatbestimmung in Serum und zwei Sammelharnen, bei TRP % zusätzlich Bestimmung von Kreatinin in Serum und Urin und Berechnung der Kreatinin-Clearance	Berechnung von Cp und TRP %: s. Kap. 4/2.8.3	**Cp und TRP %:** • V.a. tubuläre Syndrome mit Phosphatverlust • primäre und sekundäre Störungen der Nebenschilddrüsen	Phosphat im Harn: *Erwachsene:* 11-36 mmol/24 *Kinder:* 4-36 mmol/24 h C_p: 5,4-16,2 ml/min TRP %: 82-90 %

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
Parathormon (PTH)	• Serum oder EDTA-Plasma; Probe gekühlt (auf Eis) transportieren • Blutentnahme morgens nüchtern	IRMA, ILMA	• Differenzialdiagnostik von Hyper- bzw. Hypokalzämien • Knochenerkrankungen • Nierenerkrankungen • V.a. Hyperparathyreoidismus (HPT) • Malabsorption *Erhöhte Werte:* HPT (primär, sekundär, tertiär); paraneoplastisch; Pseudohypoparathyreoidismus; Lithium-Langzeittherapie u.a. *Erniedrigte Werte:* Hypoparathyreoidismus; nicht parathyreogene Hyperkalzämien; Hyperthyreose u.a. Zur Konstellation der Parameter Kalzium, Phosphat und PTH bei verschiedenen Erkrankungen s. Kap. 4/2.8.4	Intaktes PTH: 15-65 ng/l bzw. 1,5-6,5 pmol/l Zielbereich laut National Kidney foundation für Niereninsuffiziente 150-300µg/l Dieser Zielbereich wurde kürzlich durch neuere Empfehlungen der KDIGO ersetzt

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
Parathormon-related Protein (PTHrP)	EDTA- und Heparinplasma, sofortige Zentrifugation	kompetitive Immunoassays, immunometrische Assays	• Verlaufskontrolle der Tumorhyperkalzämie unter Therapie (Mamma-, Nieren-, kleinzelliges Bronchialkarzinom) • Prognostischer Faktor für die Entwicklung von Knochenmetastasen relative Indikationen: Therapie mit Biphosphonaten, Differenzialdiagnose einer Hyperkalzämie bei V.a. Malignom	methodenabhängig
25-Hydroxy-Vitamin-D (25(OH)D, Calcidiol)	• Serum, Plasma • Blutentnahme morgens nüchtern • Blutprobe: direktes Sonnenlicht vermeiden	RIA, LIA HPLC, kompetitive Proteinbindungsanalyse	• Verdacht auf Vitamin-D-Mangel, bzw. Vitamin D Status *Erhöhte Werte:* Vitamin-D-Therapie und -Überdosierung *Erniedrigte Werte:* Vitamin-D-Mangelzustände (z.B. Sonnenlichtmangel); verminderte intestinale Vitamin-D-Aufnahme; erhöhter Stoffwechsel von Vitamin D; renaler Vitamin-D-Verlust;schwerer Leberparenchymschaden	Jahreszeitabhängig: *Sommer:* 50-300 nmol/l (20-120 ng/ml); *Winter:* 25-125 nmol/l (10-50 ng/ml) Empfehlungen zum optimalen Vitamin D Status: Osteoporis Int 2005 16: 713 Am J Clin Nutr. 2007 85 649

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
1,25-Dihydroxy-Vitamin-D (1,25(OH2)D3, Calcitriol)	• Serum • Blutentnahme morgens nüchtern; vor Dialyse • Blutprobe: direktes Sonnenlicht vermeiden	RIA	• Differenzialdiagnose von Hyperkalzämien • Therapiekontrolle unter 1a-Hydroxy-Vitamin-D3 oder Calcitriol • V.a. Pflanzenintoxikation mit resultierender Hyperkalzämie (Solanum malacoxylon) • zur Abklärung von Hyperkalzämie, Hyperkalziurie • Differenzierung der Vitamin-D-abhängigen Rachitis 1,25 Dihydroxy-Vitamin-D ist zur Bestimmung des Vitamin D Status nicht geeignet.	*Erwachsene:* 30-80 ng/l bzw. 75-200 pmol/l *Alte Menschen:* 25-60 ng/l bzw. 63-125 pmol/l *Schwangere:* 40-130 ng/l bzw. 100-325 pmol/l *Kinder:* 40-100 ng/l bzw. 100-250 pmol/l
Calcitonin			Diagnose und Verlauf des medullären C-Zellkarzinoms; Tumormarker (s. Kap. 4/6)	

Biochemische Marker für Knochenbildung:

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
knochenspezifische alkalische Phosphatase (K-AP)	Serum oder Heparinplasma	EIA, LIA, IRMA (früher: Lektin-Fällung)	• Differenzialdiagnostik einer AP-Erhöhung • osteopenische oder osteoporotische Knochenerkrankungen (Diagnostik und Therapieverlauf) • Nierentransplantation	abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test
Osteocalcin (Bone G1a Protein)	• Serum oder Heparinplasma • Blutentnahme morgens nüchtern	RIA, immunometrische Assays	• Abklärung der Knochenumsatzrate, wenn die AP nicht eingesetzt werden kann (z.B. bei hepatobiliären Erkrankungen) • V.a. Osteoporose, Osteomalazie, renale Osteopathie • Primärer HPT • Knochenmetastasen • Therapiemonitoring einer Osteoporosetherapie (anabol) *Erhöhte Werte:* verstärkter Knochenumsatz (primärer HPT oder »High-turnover-Osteoporose«); Knochenmetastasen; sekundärer HPT; Osteomalazie und Rachitis; M. Paget; Niereninsuffizienz	abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
Prokollagen Typ I C-terminales Propeptid (PICP) **Prokollagen Typ I N-terminale Propeptid (PINP)**	Serum	immunometrische Verfahren	• Marker für stimulatorische und inhibitorische Einflüsse auf die Knochenneubildung (z.B. durch PTH und Glukokortikoide) *Erhöhte Werte:* Frakturheilung, Knochenmetastasen (osteoklastisch > osteoblastisch) *Erniedrigte Werte:* Östrogensubstitution Besonders empfohlen wird PINP zum Monitoring einer Therapie mit rekombinantem Parathormon oder Parathormonfragmenten.	abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Biochemische Marker für Knochenabbau:

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
tartratresistente saure Phosphatase (TRSP)	Serum	ELISA	• bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion (TRSP wird nicht nennenswert durch glomeruläre Filtration eliminiert) zur Beurteilung des Knochenabbaus *Erhöhte Werte:* sekundärer *HPT* *Erniedrigte Werte:* Therapie mit Osteoklastenhemmern	abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test
Hydroxyprolin			traditioneller Parameter für die Knochenresorption, heutzutage obsolet	
Pyridinolin (PYRI) und Desoxypyridinolin (DPYRI)-Crosslinks			Die Bestimmung von PYRI und DPYRI wird in der heutigen klinischen Diagnostik weitgehend durch die Bestimmung der β-Crosslaps ersetzt.	

Parameter	Material/Präanalytik	Methode	Indikation/Interpretation	Referenzbereich
β-Crosslaps	• Serum, EDTA-Plasma, Heparin-Plasma • Blutentnahme morgens nüchtern	immunometrische Assays	• Verlaufskontrolle von antiresorptiven Therapien postmenopausal und bei Osteopenie (z.B. mit Biphosphonat, Hormonersatztherapie) *Erhöhte Werte:* gesteigerte Knochenresorption (u.a. primäre Osteoporose Typ 1 und 2; M. Paget; renale Osteodystrophie; multiples Myelom; Knochentumore, z.B. Osteosarkom; Knochenmetastasen) *Erniedrigte Werte:* Therapie mit Osteoklastenhemmern Starke Nahrungsabhängigkeit schon nach eine gesüßten Tee kann es zu erhöhten Werten kommen.	abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

4/2.8 Knochenstoffwechsel

4/2.8.1 Einleitung

Das Knochensystem stellt einerseits das biomechanische Stützorgan des Organismus dar, andererseits ist es als Stoffwechselorgan der entscheidende Speicher für Kalzium und Phosphat. Die Knochensubstanz setzt sich chemisch zu ca. 65 % aus anorganischen Bestandteilen (Kalzium und Phosphat als Hydroxylapatit = $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), zu ca. 25 % aus organischen Bestandteilen und zu etwa 10 % aus Wasser zusammen. Der zelluläre Teil besteht aus:

1. Osteoblasten, die Matrixproteine synthetisieren und mit Hilfe der alkalischen Phosphatase Kalziumphosphat zu kristallinem Hydroxylapatit umbauen.
2. Osteozyten, die aus Osteoblasten hervorgehen und intraossär eingeschlossen sind.
3. Osteoklasten, die wahrscheinlich durch die Fusion von Monozyten/Makrophagen entstehen (multinukleäre Zellen) und aktiv Knochen resorbieren.

Die organische Matrix (Osteoid) enthält zu etwa 90 % Kollagen Typ I, zu etwa 5 % Proteoglykane (u.a. Chondroitinsulfat und Heparansulfat), Zelladhäsionsmoleküle (u.a. Fibronectin, Osteopontin) und γ-karboxylierende Proteine (z.B. Osteocalcin) sowie Wachstumsfaktoren (ca. 3 %) und Osteonectin (ca. 2 %).

Physiologisch besteht nach abgeschlossenem Wachstum des Skelettsystems eine ausgeglichene Bilanz zwischen Knochenbildung und -resorption. Eine gestörte Bilanz, meist einhergehend mit verstärkter Resorption und erhöhtem Frakturrisiko, charakterisiert verschiedene pathologische Zustände, z.B. Erkrankungen wie Osteoporose, Osteomyelitis, Osteomalazie, M. Paget (Osteodystrophia deformans) oder Knochenmetastasen.

Neben anderen Methoden zur Untersuchung des Knochenstoffwechsels wie Dichtemessung, Knochenbiopsie und kinetischen Studien (Kalzium) nimmt die Labordiagnostik einen festen Platz für Diagnosestellung und Therapiemonitoring ein. Dabei sind Laboruntersuchungen, die der Abklärung und Differentialdiagnostik der Osteopathien dienen, wie zum Beispiel Kalzium, Phosphat 25-OH-Vitamin D und andere zu unterscheiden von speziellen biochemischen Markern für Knochenauf- und -abbau (idealerweise knochenspezifisch), die vor allem zur Therapie- und Verlaufsbeurteilung der Osteoporose eingesetzt werden.

4/2.8.2 Anorganisches Phosphat

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum (bevorzugtes Material, Konzentration von Phosphat 0,06-0,10 mmol/l = 0,2-0,3 mg/dl höher als im Plasma), Heparinplasma
- Blutentnahme morgens beim nüchternen Patienten (Nahrungsabhängigkeit und zirkadianer Rhythmus mit Differenz von ca. 30 % zwischen höchstem und tiefstem Wert)
- *Haltbarkeit:* Zentrifugation innerhalb von 2 h, da falsch-hohe Werte durch Austritt aus den Erythrozyten resultieren; bei 4 °C im Serum 1 Woche stabil
- **Methoden:** enzymatisch; Phosphormolybdat-Methode

Referenzbereich:

- Erwachsene: 0,84-1,45 mmol/l (2,6-4,5 mg/dl)
- Kinder:

Altersgruppe	Referenzbereich mmol/l (mg/dl)
1-30 Tage	1,25-2,50 (3,9-7,7)
1-12 Monate	1,15-2,15 (3,5-6,6)
1-3 Jahre	1,00-1,95 (3,1-6,0)
4-6 Jahre	1,05-1,80 (3,3-5,6)
7-9 Jahre	0,95-1,75 (3,0-5,4)
10-12 Jahre	1,05-1,85 (3,2-5,7)
13-15 Jahre	0,95-1,65 (2,9-5,1)
16-18 Jahre	0,85-1,60 (2,7-4,9)

Konversionsfaktor: mg/dl x 0,3229 = mmol/l

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Phosphat ist intrazellulär das Hauptanion (vorwiegend im Kohlenhydrat-, Lipidstoffwechsel) und an Proteine gebunden (nur gering als Phosphatanion) und steht in engem Zusammenhang mit dem Kalziumstoffwechsel. Phosphor ist wesentlicher Bestandteil von Zellen und Organellen (z.B. Membranphospholipide, Nukleinsäuren, Nukleoproteine) und mitbeteiligt an der Energiegewinnung (Bildung von ATP, Glykolyse und Glykogenolyse) sowie bei enzymatischen Prozessen (Phosphorylierung von Enzymen, als cAMP, als NADP). Die Konzentration von Phosphat im Plasma wird als elementarer anorganischer Phosphor (P_i) angegeben; es besteht folgender Zusammenhang: 1 mmol/l = 3,1 mg/dl. Pi kommt im Organismus als H_2PO_4- oder HPO_4^{2-} vor. Bei pH 7,4 beträgt das Verhältnis $HPO_4^{2-}/H_2PO_4^{-}$ = 4:1 und nimmt bei Azidose ab bzw. bei Alkalose zu.

Interpretation:

Indikation:

- Knochenerkrankungen, Knochenschmerz
- chronische Nierenerkrankungen, Dialysepatienten, Nierensteine
- nach Schilddrüsen-OP
- Nebenschilddrüsenstörungen
- V.a. Vitamin-D-Mangel
- Alkoholismus, Muskelschwäche
- Intensivmedizin

Erhöhte Werte:

Hyperphosphatämie:

- renal durch Verminderung der GFR oder vermehrte tubuläre Reabsorption von Phosphat (Niereninsuffizienz, Hypoparathyreoidismus, Pseudohypoparathyreoidismus Typ I und II)

- akute Phosphatverschiebung von intra- nach extrazellulär (akute metabolische Azidose)
- vermehrte Zufuhr oral oder i.v.
- Vitamin-D-Therapie und -Intoxikation
- akutes Tumorlyse-Syndrom (massiver Zellzerfall unter Chemotherapie, z.B. bei Leukämien, lymphoblastischem Lymphom)
- Crush-Syndrom
- Knochentumoren und -metastasen
- Akromegalie

Erniedrigte Werte:

Hypophosphatämie:

- akute Phosphatverschiebung von extra- nach intrazellulär (Hyperinsulinismus, i.v. Glukoseinfusion, Erholung von diabetischer Ketoazidose, Dextroseinfusion, postoperativ, schwere Verbrennungen, Nahrungsaufnahme nach Hungerperioden, respiratorische Alkalose und Erholung von respiratorischer Azidose, schwere körperliche Arbeit, Leukämien und Lymphome)
- mangelnde Phosphataufnahme (parenterale Ernährung ohne Substitution), gestörte enterale Resorption (Malabsorption, Therapie mit Antazida)
- renal tubulärer Verlust (Phosphatdiabetes, tubuläre Azidose)
- primärer Hyperparathyreoidismus
- Vitamin-D-Mangel
- onkogene Osteomalazie
- Alkoholismus
- familiäre Hypophosphatämie

Störfaktoren:

Hämolyse, Hyperbilirubinämie und Hyperlipidämie führen methodenabhängig zu falsch-hohen Werten, Thrombozytosen ergeben ebenfalls erhöhte Werte;

Phenothiazine und Antikoagulanzien (Zitrat) können falsch-niedrige Werte ergeben.

Diagnostische Leitlinien:

Phosphat sollte immer im Zusammenhang mit Kalzium, Kreatinin und der AP betrachtet werden. In vielen Fällen ist die Bestimmung von Pi im Serum oder Plasma für die Beurteilung des Phosphathaushalts nicht ausreichend. Dann muss die Ausscheidung im Harn bestimmt werden und die Interpretation auch im Zusammenhang mit der Kalziumausscheidung erfolgen.

4/2.8.3 Phosphat im Harn, Phosphat-Clearance (C_p), prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Sammelharn (Zusatz: 20 % HCl) + Serum
- Testablauf zur Bestimmung der Cp: 2 einstündige Sammelperioden:
  - 7:00 Uhr: nüchtern Trinken von 500 ml Tee
  - 8:00 Uhr: Blasenentleerung, nochmals Trinken von 250 ml Tee
  - 9:00 Uhr: vollständige Blasenentleerung in das erste Sammelgefäß, Blutentnahme zur Phosphatbestimmung
  - 10:00 Uhr: vollständige Blasenentleerung in das zweite Sammelgefäß
  - anschließend Phosphatbestimmung im Serum und beiden Sammelharnen sowie Messung der Urinausscheidung der 2 Sammelperioden
- Testablauf zur Bestimmung der TRP %: wie bei Cp, zusätzlich muss die Kreatinin-Clearance berechnet werden, d.h. zusätzliche Bestimmung von Kreatinin im Serum und Urin

Methoden: s. Kap. 4/2.8.2 (anorganisches Phosphat)

Berechnung der Phosphat-Clearance:

C_p (ml/min) = [Urin-P (mg/dl) x Urinvolumen (ml)] / [Serum-P (mg/dl) x Sammelzeit (min)]

Berechnung der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption:

TRP (%) = [1 - Cp/CKrea] x 100

Referenzbereich:

- Phosphat im Harn: Erwachsene: 11-36 mmol/24 h; Kinder: 4-36 mmol/24 h
- C_p: 5,4-16,2 ml/min
- TRP %: 82-90 %

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Die Phosphatausscheidung ist vom Knochenstoffwechsel, der GFR und der Nahrung abhängig, daher ist für die Beurteilung des Phosphats im Harn eine Standarddiät vorauszusetzen. Da die mit dem Stuhl ausgeschiedene Menge unbekannt ist, ist die Beurteilung des Phosphats im Harn problematisch. Zur Interpretation des Phosphathaushalts sollte daher zusätzlich die Phosphat-Clearance (Cp) berechnet werden, des Weiteren kann auch die prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %) berechnet werden.

Interpretation:

Indikation:

C_p und TRP %:

- V.a. tubuläre Syndrome mit Phosphatverlust
- primäre und sekundäre Störungen der Nebenschilddrüsen

Erhöhte Werte:

Phosphat-Clearance:

- primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus
- Malabsorption
- Phosphatdiabetes (renal tubuläre Azidose)
- Hypokalzämie
- vermehrte Zufuhr von Phosphat und NaCl

Erniedrigte Werte:

Phosphat-Clearance:

- akutes und chronisches Nierenversagen
- Hypoparathyreoidismus

- Akromegalie
- Wachstumsschub
- Gravidität, Laktation

TRP %:

- Bei primärem HPT, Phosphatdiabetes und renal tubulärer Azidose ist die TRP < 80 %.

Diagnostische Leitlinien:

Die Phosphat-Clearance berücksichtigt nicht die Nierenfunktion, daher sollte bei Nierenfunktionsstörungen die TRP % berechnet werden. Diese ist allerdings von der Phosphatzufuhr abhängig (Abfall bei erhöhter Phosphatzufuhr).

4/2.8.4 Parathormon (PTH)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum oder EDTA-Plasma; Probe gekühlt (auf Eis) transportieren oder Serum/Plasma einfrieren (-20 °C) und gefroren verschicken.
- Die Blutentnahme sollte ausschließlich morgens (nüchtern) erfolgen, da eine zirkadiane Rhythmik mit höheren Werten abends vorliegt.
- *Haltbarkeit:* Serum/Vollblut bei -20 °C > 1 Monat, bei 4 °C 24 h, bei Raumtemperatur 6 h

Methoden: IRMA, ILMA

Referenzbereich:

iPTH: 15-65 ng/l (1,5-6,5 pmol/l)

Konversionsfaktor: ng/l x 0,106 = pmol/l

Zielbereich für Dialysepatienten laut National Kidney Foundation:

150-300 ng/l (15,9-31,8 pmol/l)

Anmerkung: Vor kurzem wurde dieser Referenzwert von einer Arbeitsgruppe, die sich KDIGO (The kidney disease: Improving global Outcomes) nennt, ersetzt. In der von dieser Arbeitsgruppe publizierten Richtlinie steht, dass bei chronischer Niereninsuffizienz im Stadium 5D das intakte Parathormon im Bereich des Zwei- bis Neunfachen des oberen Referenzbereiches des jeweiligen verwendeten Tests liegen soll. Damit soll der hohen Variabilität der Tests zur PTH-Bestimmung Rechnung getragen werden. Außerdem weist diese neue Richtlinie auf die Bedeutung des Vitamin-D-Status bei der Auswahl eines Referenzkollektives hin. Eine unzureichende Vitamin-D-Versorgung innerhalb der Referenzpopulation führt über einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu falsch hohen Referenzwerten.

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Das 84 Aminosäuren lange Peptid PTH (intaktes PTH = iPTH) wird aus der Nebenschilddrüse in Abhängigkeit vom ionisierten Kalzium, der Vitamin-D-Konzentration und dem Magnesiumwert in das Plasma sezerniert. Parathormon wirkt in erster Linie erhöhend auf den Kalziumspiegel und senkend auf den Phosphatspiegel. Das bioaktive Parathormon besteht aus 84 Aminosäuren mit einer aminoterminalen und einer carboxyterminalen Region am anderen Ende. Die biologische Wirkung wird vom aminoterminalen Ende vermittelt. Neben dem ganzen PTH-Molekül kommen verschiedene Fragmente vor, die von den jeweiligen Tests unterschiedlich miterfasst werden. Diese Fragmente entstehen durch Abbau oder werden teilweise auch durch die Nebenschilddrüsen sezerniert (7-84). Sie sind biologisch nicht wirkungslos. Sie wirken teilweise zum Parathormon antagonistisch. Welche Fragmente von den einzelnen Assays erfasst werden, wird am Ende des Kapitels beschrieben. PTH und seine Abbauprodukte werden primär über die Niere ausgeschieden.

Bei schwerem Vitamin-D-Mangel wird relativ zum Serumkalzium mehr PTH sezerniert, bei starker Hypomagnesiämie reduziert sich die PTH-Sekretion. Leichte Hypomagnesiämie stimuliert – wie die Hypokalzämie – die PTH-Sekretion.

PTH entfaltet seine Wirkung in der Niere und am Skelett, indem es dort an Rezeptoren gebundene Adenylatcyclase stimuliert – ein Enzym, das aus ATP zyklisches AMP (= cAMP, second messenger) bildet. Durch cAMP oder andere PTH-abhängige Vorgänge wird in der Niere die Umwandlung von 25-OH-Vitamin D zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D bewirkt. 1,25-Dihydroxy-Vitamin D stimuliert unter anderem die intestinale Kalziumabsorption.

Die drei Angriffspunkte des PTH zur Erhöhung des Serumkalziums sind:

- Steigerung der ossären Kalziumresorption (Vitamin-D-vermittelt)
- Steigerung der intestinalen Kalziumabsorption (Vitamin-D-vermittelt)
- Steigerung der renalen Kalziumreabsorption

Erkrankung	Kalzium	Phosphat	PTH
primärer Hyperparathyreoidismus	↑	↓	↑
sekundärer Hyperparathyreoidismus bei Niereninsuffizienz	↓	↑	↑
sekundärer Hyperparathyreoidismus beim Malabsorptionssyndrom	↓	↓ oder ⊥	↑
Pseudohypoparathyreoidismus	↓	↑	↑
Vitamin-D-Überdosierung	↑	↑ oder ⊥	↓ oder ⊥
Milch-Alkali-Syndrom	↑	↑ oder ⊥	↓ oder ⊥
M. Boeck	↑ oder ⊥	↑ oder ⊥	↓ oder ⊥
Hyperthyreose	↑ oder ⊥	↑ oder ⊥	↓ oder ⊥
Thiazideinnahme	↑ oder ⊥	⊥	⊥
Tumorhyperkalzämie bei osteolytischen Prozessen	↑	↑ oder ⊥	↓ oder ⊥
Tumorhyperkalzämie bei Plattenepithelkarzinom	↑	↓ oder ⊥	↓ oder ⊥

Tab. 1: Erkrankungen mit veränderten PTH-Spiegeln

Interpretation:

Indikation:

- Differenzialdiagnostik von Hyper- bzw. Hypokalzämien (Hyperkalzämie-Syndrom: rezidivierende Urolithiasis, Ulcus ventriculi et duodeni)
- Knochenerkrankungen
- Nierenerkrankungen (Niereninsuffizienz, Nephrolithiasis und -kalzinose)
- (röntgenologischer) V.a. Hyperparathyreoidismus (HPT)
- Malabsorption

Erhöhte Werte:

primärer HPT; sekundärer HPT (Niereninsuffizienz oder Malabsorption); tertiärer HPT; paraneoplastisch bei Malignomen; Pseudohypoparathyreoidismus; Langzeittherapie mit Lithium

Erniedrigte Werte:

Hypoparathyreoidismus (häufig iatrogen nach Schilddrüsen- bzw. Nebenschilddrüsen-OP, selten durch angeborene Aplasie oder autoimmunologisch); nicht parathyreogene Hyperkalzämien (Tumoren, Sarkoidose, Vitamin-D-Überdosierung); Hyperthyreose

Diagnostische Leitlinien:

Die Beurteilung des PTH sollte immer im Zusammenhang mit der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum erfolgen.

Aus methodischen Gründen wurden in der Vergangenheit häufig die PTH-Fragmente mitbestimmt, die sich unter normalen Bedingungen proportional zur Konzentration des intakten PTH verhalten. Bei bestimmten Erkrankungen ändert sich das Verhältnis von intaktem PTH zu seinen Fragmenten (z.B. Erhöhung des intakten Hormons beim primären HPT, Anstieg der Fragmente bei Nierenfunktionsstörungen). Heute bietet sich die direkte Messung des intakten PTH an, um den Funktionszustand der Nebenschilddrüse sicher beurteilen zu können. Die Entwicklung der Test zur Parathormonbestimmung lässt sich im Zeitverlauf in drei Generationen einteilen. Nach der Reihenfolge ihrer Entwicklung kann man Assays der ersten, zweiten und dritten Generation unterscheiden. Die Antikörper von Radioimmunoassays der ersten Generation erkannten Parathormon und Teilstücke des Parathormons. Es wurden Fragmente wie zum Beispiel das C-terminale Fragment (53-84) oder ein mittleres Fragment (44-68) von den Antikörpern erkannt. Man war ursprünglich der Ansicht, dass diese Teilstücke nur durch den Abbau des Parathormons in der Leber entstehen und funktionslos sind. Sie gelangen aber auch durch Sekretion aus den Nebenschilddrüsen in die Blutbahn. Ausgeschieden werden Sie über die Niere, sodass es bei Niereninsuffizienz zu erhöhten Werten kommen kann. Diese frühen Assays werden heute kaum

noch verwendet. Sie werden für die klinische Anwendung nicht mehr empfohlen, sie sind obsolet.

Mitte der achtziger Jahre wurden neue Assays entwickelt. Der erste Test dieser Art war ein immunoradiometrischer Assay (IRMA) der Firma Nichols, USA, bei dem durch Verwendung von spezifischen Fänger- und Detektions - Antikörpern die oben erwähnten Fragmente (53-84, 44-68) des Parathormons nicht mehr miterfasst wurden. Dieser »PTH-Allegro«-Test, ist heute nicht mehr verfügbar. Trotzdem bildet er immer noch die Grundlage für die PTH-Referenzwerte der K/DOQI Leitlinie der National Kidney Foundation, USA. Bei diesen Referenzwerten ist zu beachten, dass andere heute verfügbare Assays Ergebnisse haben, die hiervon zum Teil erheblich abweichen. Man bezeichnet das mit diesen Tests der 2. Generation bestimmte Parathormon auch als »intaktes Parathormon«, da man glaubte, dass damit nur das ganze Molekül erfasst wird.

Knapp vor dem Jahrtausendwechsel wurde allerdings ein bisher unbekanntes, vermutlich am N-teminalen Ende verkürztes und biologisch inaktives Parathormon (7-84) Fragment entdeckt, das von den 2. Generationstests signifikant miterfasst wurde. Die aller neuesten Assays, der 3. Generation, erkennen nur das ganze Parathormonmolekül (1-84) und eine Modifikation hiervon, die wahrscheinlich an Position 17 phosphoryliert ist. Da in den meisten Fällen die Ergebnisse der so genannten »intakten Parathormonassays« mit den Ergebnissen der 3. Generationsassays gut korrelieren und deren Überlegenheit bisher nicht bewiesen wurde, werden derzeit für die klinische Praxis nach wie vor die Assays der zweiten Generation empfohlen.

4/2.8.5 Parathormon-related Protein (PTHrP)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- EDTA-Plasma, Heparinplasma für die meisten Assays geeignet (Nachfrage beim jeweiligen Labor)
- *Haltbarkeit:* Abbau im Vollblut schneller als im Plasma, daher sofortige Zentrifugation nach Blutentnahme und Messung bzw. Einfrieren des Plasmas

Methoden:

1. kompetitive Immunoassays (RIA, EIA) mit gegen das aminoterminale (AS 1-34) bzw. mittlere (AS 44-68 oder 53-84) Fragment gerichteten Antikörpern
2. »two-site« immunometrische Assays mit Antikörpern gegen das aminoterminale Fragment (AS 1-74)

Referenzbereich: methodenabhängig, die empfindlichsten Assays haben eine Nachweisgrenze von < 0,2 pmol/l

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

PTHrP wird ubiquitär exprimiert und entfaltet seine physiologische Wirkung größtenteils außerhalb der Regulation des Kalciumstoffwechsels als autokriner oder parakriner Faktor, z.B. in der laktierenden Mamma und utero-plazentaren Einheit, als Vasodilatator, in der Haut und während der Knorpel- und Skelettentwicklung. Pathologisch wirkt PTHrP als tumorhyperkalzämieauslösender Faktor durch Aktivierung des PTH-Rezeptors an Knochen und Niere.

Biologisch inaktive karboxyterminale und z.T. mittlere Fragmente werden renal eliminiert (Anstieg dieser Fragmente bei Niereninsuffizienz).

Interpretation:

Indikation:

- Verlaufskontrolle der Tumorhyperkalzämie unter Therapie (Mamma-, Nieren-, kleinzelliges Bronchialkarzinom)
- prognostischer Faktor für die Entwicklung von Knochenmetastasen

Relative Indikationen: Therapie mit Biphosphonaten, Differenzialdiagnose einer Hyperkalzämie bei V.a. Malignom

Erhöhte Werte:

Tumorhyperkalzämie (auch bei Patienten ohne Knochenmetastasen), Plattenepithelkarzinom, Bronchial-, Mamma-, Nieren-, Ösophaguskarzinom, T-Zell-Leukämie/Lymphom-Syndrom

Diagnostische Leitlinien:

Der Leitparameter bei Hyperkalzämie ist PTH; ein erhöhter Wert ist richtungsweisend für den primären Hyperparathyreoidismus. Bei Patienten mit nicht-maligner Hyperkalzämie (insbesondere primärer HPT) ist PTHrP normal. Im Gegensatz dazu ist bei Tumorhyperkalzämie die PTH-Konzentration erniedrigt oder niedrig-normal, trotzdem zeigen die Patienten labordiagnostisch die Befunde des primären Hyperparathyreoidismus ($Ca^{2+}\uparrow$, Phosphat $\downarrow$, Hyperphosphaturie) bei Erhöhung von PTHrP.

4/2.8.6 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D, Calcidiol)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum, Plasma; Blutentnahme morgens am nüchternen Patienten empfehlenswert, aber nicht unbedingt notwendig
- *Haltbarkeit:* direktes Sonnenlicht vermeiden; Postversand ohne Kühlung bis 48 h möglich

Methoden: RIA, LIA, HPLC, kompetitive Proteinbindungsanalyse

Referenzbereich:

- jahreszeitabhängig: Sommer 50-300 nmol/l (20-120 ng/ml); Winter 25-125 nmol/l (10-50 ng/ml)
- In der Literatur werden für Erwachsene folgende Empfehlungen genannt:
  - Wegen der Knochengesundheit sollte der Vitamin D_3 Spiegel mindestens zwischen 50 und 80 nmol/l liegen.
  - Ein neuerer Expertenkonsensus empfiehlt: damit man von den Vorteilen des Vitamin D_3, die sich für den allgemeinen Gesundheitszustand ergeben, profitiert, sollte der Vitamin D_3 Spiegel über 75 nmol/l liegen.

Konversionsfaktor: ng/ml x 2,5 = nmol/l

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Die D-Vitamine oder Calciferole entstehen aus Provitaminen aufgrund einer durch die UV-Strahlung des Sonnenlichts katalysierten Spaltung des B-Rings im Sterangerüst. Die beiden wichtigsten D-Vitamine sind Vitamin D_3 und Vitamin D_2. D_2 und D_3 unterscheiden sich nicht in der Anzahl ihrer OH-Gruppen, sondern in einer geringfügig anderen chemischen Struktur und in geringfügig anderen chemischen Eigenschaften. Im Gegensatz zum Provitamin D_2, das mit der Nahrung aufgenommen werden muss, kann das Provitamin D_3 auch von der Leber gebildet werden. In der Haut gebildetes Vitamin D_3 oder mit

der Nahrung gemeinsam mit Vitamin D_2 aufgenommenes Vitamin D_3 wird an Vitamin-D-bindendes-Protein (DBP, Gc-Globulin) im Plasma gebunden, zur Leber transportiert und dort in Position 25 hydroxyliert, sodass 25-Hydroxy-Vitamin D (25(OH)D = Calcidiol) entsteht. In der Niere erfolgt die weitere Hydroxylierung zu 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 ($1,25(OH)_2D_3$ = Calcitriol). Diese Vorgänge sind in Abbildung 1 schematisch dargestellt. Über 95 % des 25(OH)D im Serum ist $25(OH)D_3$. $25(OH)D_2$ erreicht nur bei Patienten unter Substitution mit Vitamin D_2 messbare Werte.

Die Serumkonzentration von 25-Hydroxy-Vitamin D wird als das zuverlässigste Maß zur Bestimmung des gesamten Vitamin-D-Status betrachtet und kann folglich zur Abklärung eines möglichen Vitamin-D-Mangels verwendet werden.

Da in letzter Zeit in vielen Geweben Vitamin-D-Rezeptoren gefunden wurden, mit deren Hilfe 25-Hydroxy-Vitamin D in 1,25-Hydroxy-Vitamin D umgewandelt wird, hat man neue Erkenntnisse über die Wirkung des Vitamin D bekommen. Vitamin D ist nicht nur für den Knochenstoffwechsel von Bedeutung, sondern es spielt eine Rolle bei vielen physiologischen Vorgängen. Es wird ihm auch eine Rolle in der Verhinderung von chronischen Erkrankungen, z.B. autoimmun Erkrankungen, Krebs, Atherosklerose usw., zugesprochen.

25-Hydroxy-Vitamin D

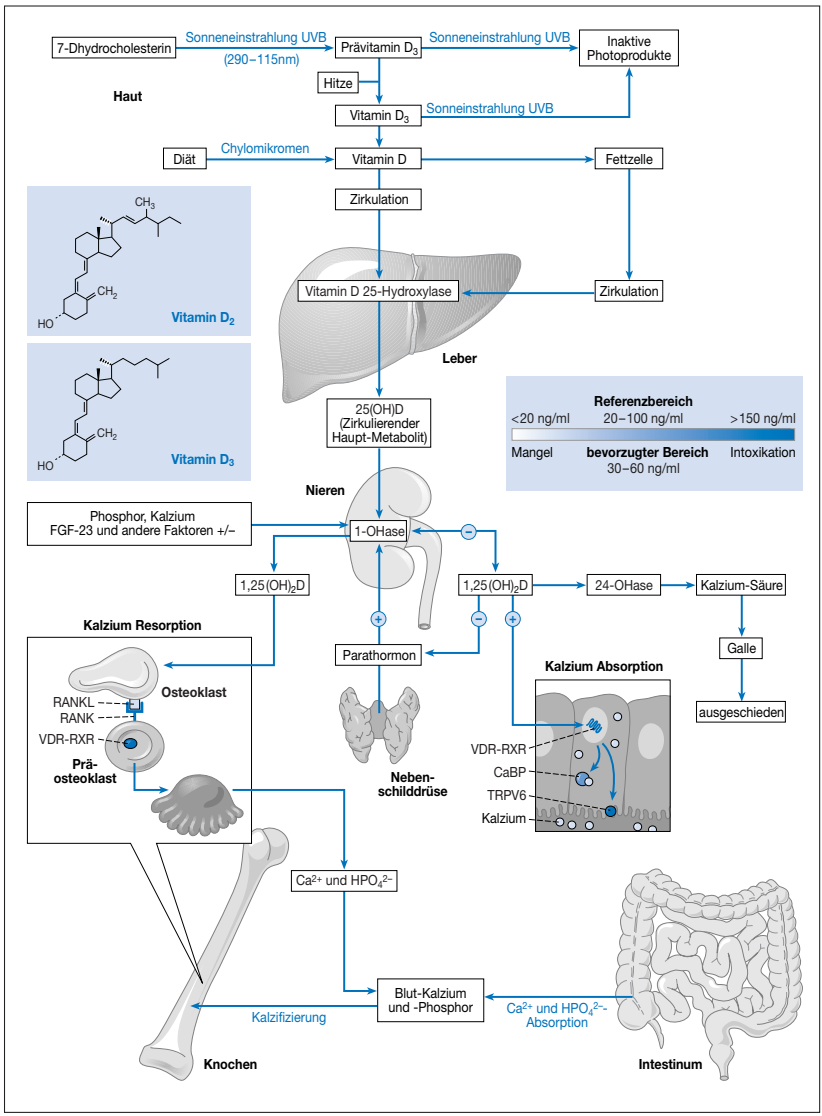

Abb. 1: Physiologisch wichtige D-Vitamine

Interpretation:

Indikation:

Verdacht auf Vitamin-D-Mangel (erniedrigte 25(OH)D-Konzentration), z. B.:

- Sonnenlichtmangel
- verminderte intestinale Vitamin-D-Aufnahme durch Fett-Malabsorption
- erhöhter Stoffwechsel von Vitamin D (Barbiturate oder Antiepileptika)
- erhöhter Verlust von Vitamin D (nephrotisches Syndrom, Peritonealdialyse)
- Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hypokalziurie, erhöhte alkalische Phosphatase
- röntgenologische Zeichen (Pseudofrakturen, Looser-Umbauzonen)
- verminderter Knochenmineralgehalt
- Verdacht auf Vitamin-D-Überdosierung oder -Intoxikation; erhöhte 25(OH)D-Konzentration

Erhöhte Werte:

- Vitamin-D-Therapie (Vigantol®, Dekristol® oder entsprechende Vitamin-D3-enthaltende Pharmaka oder Lebertran) oder 25 (OH)D-Therapie (Dedrogyl®)
- hohe Dosierung > 10.000 IE Vitamin D_3 täglich oder Überdosierung von Vitamin D3, z.B. bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus

Erniedrigte Werte:

Sie werden bei Vitamin-D-Mangelzuständen gemessen, z.B.:

- Sonnenlichtmangel: Kinder im ersten Lebensjahr und zweiten Lebenswinter, Immigranten mit dunkler Hautfarbe, alte, ans Haus gebundene Personen, Patienten mit Schenkelhalsfrakturen, Patienten, die länger als 8-12 Wochen dem Sonnenlicht entzogen wurden, viele Gesunde in Europa in den Monaten Januar bis April
- verminderte intestinale Vitamin-D-Aufnahme durch Fett-Malabsorption, biliäre Zirrhose, Kurzdarmsyndrom, exokrine Pankreasinsuffizienz

- erhöhter Stoffwechsel von Vitamin D: Aktivierung mikrosomaler P450-Enzyme in der Leber durch Barbiturate oder Antiepileptika (Insbesondere sollte bei Einnahme von Antiepileptika durch Kontrollen im Winter sichergestellt werden, dass die Konzentration von 25(OH)D nicht < 50 nmol/l abfällt.)
- gesteigerter Turnover von Vitamin D bei primärem Hyperparathyreoidismus: Hier kann es durch die erhöhte Bildung von 1,25(OH)2D3 aus 25(OH)D ebenfalls zu einer Erniedrigung des 25(OH)D kommen, aufgrund eines erhöhten Substratumsatzes. Dies gilt auch für niereneinsuffiziente Patienten.
- Vitamin-D-Verlust, z.B. beim nephrotischen Syndrom. Hierbei geht Transcalciferin, das Transportprotein für 25(OH)D, wegen des niedrigen Molekulargewichts (55 kD) mit den Vitamin-D-Metaboliten im Urin verloren. Bei Peritonealdialyse geht Transcalciferin in das Dialysat; zusätzlich geht hier auch 1,25(OH)2D3, gebunden an Albumin, verloren.
- bei folgenden Laborbefunden: Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Hypokalziurie, erhöhte alkalische Phosphatase, erhöhtes intaktes Parathormon. Ein Vitamin-D-Mangel muss jedoch über 6 Monate bestehen, bis z.B. Anstiege der alkalischen Phosphatase oder eine Hypokalziämie bemerkt werden (Spätzeichen).
- röntgenologische Zeichen eines Vitamin-D-Mangels wie Pseudofrakturen, Looser-Umbauzonen oder verminderter Knochenmineralgehalt
- schwerer Leberparenchymschaden (die Synthese von 25(OH)D ist gestört). Das ist aber selten der Fall, da die 25-Hydroxylierung auch in Spätstadien eines Leberversagens kaum eingeschränkt ist.

Störfaktoren:

- Lipämie; Kreuzreaktivität mit hydroxylierten Vitamin-D2- und D3-Metaboliten und Vitamin-D-Analoga
- Hinweis: nach Heparininjektion, z.B. unter der Dialysetherapie, erfolgt ein Anstieg der 25(OH)D-Konzentration.

Diagnostische Leitlinien:

Die Konzentration von 25(OH)D spiegelt die Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung und seine Bildung aus den Provitaminen in der Haut durch UV-Licht wider. Bei Werten < 10 nmol/l liegt ein schwerer, bei Werten von 10-25 nmol/l ein mittelgradiger, bei 25-50 nmol/l ein leichter Vitamin-D-Mangel (suboptimale intestinale Kalziumabsorption) vor. Zwischen 50-300 nmol/l besteht eine optimale intestinale Kalziumabsorption.

Werte > 50 nmol/l werden in den Monaten Januar bis April auch von vielen Gesunden nicht erreicht. Ein Absinken des 25(OH)D in den Wintermonaten führt auch bei Gesunden durch Absinken der intestinalen Kalziumaufnahme zu leichtem Ansteigen des intakten Parathormons (Anstieg innerhalb des Referenzbereiches).

Intoxikationen mit Dihydrotachysterol (A. T. 10®) oder 5,6-trans-25-Hydroxycholecalciferol (Delakmin®) werden durch die Messung von 25(OH)D oder 1,25(OH)2D3 nicht erfasst.

4/2.8.7 1,25-Dihydroxy-Vitamin D_3 (1,25$(OH_2)D_3$, Calcitriol)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum; Blutentnahme morgens am nüchternen Patienten; vor Dialyse
- Haltbarkeit: direktes Sonnenlicht vermeiden

Methoden: RIA

Referenzbereich:

- Erwachsene: 30-80 ng/l (75-200 pmol/l)
- alte Menschen: 25-60 ng/l (63-125 pmol/l)
- Schwangere: 40-130 ng/l (100-325 pmol/l)
- Kinder: 40-100 ng/l (100-250 pmol/l)

Konversionsfaktor: ng/l x 2,5 = pmol/l

Pathophysiologie und Pathobiochemie (s. auch Kap. 4/2.8.6: 25-Hydroxy-Vitamin D (Calcidiol):

Die vorranige Aufgabe von 1,25-Hydroxy-Vitamin ist es zusammen mit Parathormon die Kalziumhomöostase aufrecht zu erhalten.

Hierzu wird das 25-Hydroxy-Vitamin-D nach der Bildung in der Leber an das Vitamin D bindende Protein gebunden und zur Niere transportiert. In der Niere findet eine weitere Hydroxylierung zum 1,25-Hydroxy-Vitamin D statt, der eigentlichen Wirkform des Vitamin D. Die Hydroxylierung wird durch das Enzym 1-alpha-Hydroxylase katalysiert. Die Aktivität dieses Enzyms wird unter anderem auch durch Parathormon reguliert. Ein hoher Parathormonspiegel, z.B. bei niedrigem Kalzium, fördert die Aktivität der 1-alpha-Hydroxylase und somit die Bildung des aktiven Metaboliten 1,25-Hydroxy-Vitamin D. Aus diesem Grund kann beim Vitamin-D-Mangel, der ja zu einem Anstieg des Parathormons führt, das 1,25-Hydroxy-Vitamin D sogar erhöht

sein. Zur Bestimmung des Vitamin-D-Status (Versorgung des Körpers mit Vitamin D) ist es unter anderem auch aus diesem Grund nicht geeignet. Die Wirkung des 1,25-Hydroxy-Vitamin D wird zum einen durch genomische, über den Calcitriol-Rezeptor, zum Beispiel in Zellen des Dünndarmes, des Knochen oder der Niere vermittelt und zum anderen auch über nicht genomische Wege. 1,25-Vitamin D (Calcitriol) wirkt in Richtung Erhöhung des Kalziumspiegels, indem es in den Dünndarmzellen Kalziumkanäle erhöht oder die Bildung von Osteoklasten fördert, die vermehrt Knochen abbauen und Kalzium freisetzen. Den Vitamin-D-Rezeptor findet man in vielen Geweben wie zum Beispiel im Gehirn, der Prostata, in Zellen des Immunsystems, dem Pankreas oder dem Colongewebe. 1,25-Vitamin D wird daher auch eine wichtige Bedeutung in der Immunabwehr, der Zelldifferenzierung, der Insulinsekretion oder auch der Angiogenese zugeschrieben. Ebenso findet neben der Niere auch in extrarenalen Geweben eine Umwandlung von 25-Hydroxy-Vitamin D in 1,25-Hydroxy-Vitamin D statt. Durch diese extrarenale 1,25-Hydroxy-Vitamin-D-Bildung wird die Störung der Kalziumhomöostase bei granulomatösen Erkrankungen erklärt. Im Falle der Sarkoidose liegt eine dysregulierte Bildung von 1,25-Hydroxy-Vitamin D durch aktivierte Alveolarmakrophagen vor. Es sind auch bestimmte Tumore in der Lage 1,25-Hydroxy-Vitamin D zu bilden.

Das für die Umwandlung verantwortliche Enzym 1α-Hydroxylase wird in den einzelnen Geweben vom gleichen Gen gebildet. Das Gen wird in den einzelnen Geweben, in denen das 1,25-Hydroxy-Vitamin D unterschiedliche Funktionen hat, aber auf verschiedene Art reguliert.

Interpretation:

Indikationen:

Abklärung von Hyperkalzämien:

- Differenzialdiagnose von Hyperkalzämien
- V.a. Pflanzenintoxikation mit resultierender Hyperkalzämie (Solanum malacoxylon)
- zur Abklärung von Hyperkalzämie oder Hyperkalziurie unklarer Ursache

- Verdacht auf Sarkoidose, Tuberkulose oder andere granulomatöse Erkrankungen

Abklärung von Hypokalzämien

- Niereninsuffizienz und Therapiekontrolle unter 1 -Hydroxy-Vitamin D oder Calcitriol
- Differenzierung der Vitamin-D-abhängigen Rachitis (Bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ1 ist das Enzym 1-alpha-Hydroxlase defekt man findet hier also niedrige Werte des 1,25-Hydroxy-Vitamin D, während bei der Vitamin-D- abhängigen Rachitis Typ 2 der Vitamin-D-Rezeptor gestört ist, so dass die Wirkung des 1,25-Hydroxy-Vitamin D ebenfalls nicht einsetzen kann. Bei dieser Erkrankung liegt im Gegensatz zum Typ 1 ein kompensatorisch erhöhtes 1,25-Hydroxy-Vitamin D vor.)

Erhöhte Werte:

Rachitis Typ VDDR II (Rezeptordefekt), Therapie der Rachitis mit Vitamin D; Wachstum, Schwangerschaft; Hypophosphatämie (Hypophosphatämie stimuliert 1-alpha-Hydroxylaseaktivität); Sarkoidose; Lymphome mit Hyperkalzämie; kompensatorisch bei mäßigem 25(OH)D-Mangel; nach Nierentransplantation mit gut funktionierendem Transplantat

Erniedrigte Werte:

Niereninsuffizienz (Kreatinin > 2 mg/dl), Rachitis (Typ HBD und VDDR I, Defekt des Enzyms 1-alpha-Hydroxylase), schwerer 25(OH)D-Mangel

Störfaktoren: Hämolyse, Lipämie

Diagnostische Leitlinien:

Die Bestimmung dient in erster Linie der Abklärung von Störungen des Kalziumstoffwechsels, bei denen die Ursache im Vitamin-D-Metabolismus vermutet wird, sowie der entsprechenden Therapiebeobachtung. Wesentliche Indikationen sind. Niereninsuffizienz sowie Therapieverlaufsbeobachtung mit 1-alpha-Hydroxy-Vitamin D, Abklärung rachitischer Zustände oder die Diagno-

se von granulomatösen Erkrankungen mit eventuellen Störungen des Kalziumstoffwechsels.

Vergiftungen mit Vitamin D3 oder D2 werden mit dem Immunoassay nicht erfasst, hierfür muss 25(OH)D bestimmt werden. Vergiftungen mit Dihydrotachysterol (A. T. 10®) oder 5,6-trans-25-Hydroxycholecalciferol (Delakmin®) werden weder durch die Messung von 25(OH)D noch von $1,25(OH_2)D_3$ erfasst.

4/2.8.8 Calcitonin

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Calcitonin ist ein Peptidhormon, das in den parafollikulären C-Zellen der Schilddrüse gebildet wird. Es reguliert antagonistisch zu Parathormon den Kalziumstoffwechsel, jedoch synergistisch den Phosphatstoffwechsel:

- Senkung des Ca^{2+}-Spiegels im Blut durch Mineralisierung des Knochens (hemmende Wirkung auf Osteoklasten).
- Senkung der Phosphatkonzentration im Blut durch Hemmung der Rückresorption im proximalen Tubulus.

Calcitonin wird durch einen akuten Anstieg von Kalzium stimuliert. Daneben wirken aber auch gastrointestinale Hormone wie Gastrin und Katecholamine stimulierend auf die Calcitoninsekretion (Daher kann Pentagastrin für den Stimulationstest verwendet werden.).

Ein erhöhtes Kalzium kann nur kurzzeitig das Calcitonin stimulieren und auf der anderen Seite senkt Calcitonin auch nur vorübergehend das Kalzium. Beispielsweise haben chronische Erhöhungen des Calcitonins beim medullären Schilddrüsenkarzinom keinen Einfluss auf den Kalziumspiegel.

Die physiologische und pathophysiologische Wirkung des Calcitonins sind nicht vollkommen geklärt.

Ursachen eines erhöhten Calcitoninspiegels: Protonenpumpeninhibitoren (Gastrinschiene), Hyperkalcämie, Pankreatitis, Pneumonie, Tuberkulose, chronische Niereninsuffizienz, neuroendokrine Tumore, Testinterferrenz mit Procalcitonin bei Sepsis.

Die Bedeutung des Calcitonins als Tumormarker des medullären Schilddrüsenkarzinoms ist unbestritten. Im Gegensatz zum Thyreoglobulin, das seinen Ursprungsort in den Thyreozyten hat wird das Calcitonin von den parafollikulären C-Zellen gebildet, die zum neuroendokrinen Gewebe gehören. Es ist also ein nahezu idealer Tumormarker, der eine ausreichende Sensitivität und Spezifität hat, sodass er sogar ähnlich einer Screeninguntersuchung zur Abklärung von kalten Knoten der Schilddrüse eingesetzt werden kann. Im

Gegensatz dazu kann Thyreoglobulin in der Primärdiagnose eines Schilddrüsenkarzinoms keinen Beitrag leisten. Es ist auch bei jedem Gesunden in so hoher Konzentration nachweisbar, dass die zusätzliche Bildung durch ein Karzinom nicht auffällt. Erst nach totaler Thyreoidektomie kann der Wiederanstieg als Verlaufsparameter eines Schilddrüsenkarzinoms beobachtet werden. Weitere Informationen unter Diagnose und Verlauf des medullären C-Zellkarzinoms (s. Kap. 4/6 Tumormarker).

4/2.8.9 Biochemische Marker für Knochenbildung

4/2.8.9.1 Knochenspezifische alkalische Phosphatase (K-AP)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum, Heparinplasma
- *Haltbarkeit:* bei 8 °C bis 5 Tagen, bei -40 °C bis 12 Monate

Methoden: EIA, LIA, IRMA; früher: Lektin-Fällung

Referenzbereich: abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Obwohl die knochenspezifische AP mit der Entstehung von Osteoblasten assoziiert ist, bleibt ihre Rolle beim Knochenaufbau unklar. Die alkalische Phosphatase von Knochen, Leber und Niere wird von einem Gen codiert. Sie unterscheiden sich nur durch posttranslationale Veränderungen die zu unterschiedlichen physiochemischen Eigenschaften führen (z.B. hinsichtlich Lektinbindung, elektrophoretischer Mobilität, Bindung an Antikörpern etc.). Im Blut ist der größte Teil der AP-Aktivität mit dem Knochen- und dem Leberisoenzym assoziiert.

Die Bestimmung erfolgt heute hauptsächlich mit Hilfe immunologischer Verfahren. Es kann sowohl die Enzymmasse als auch die Enzymaktivität bestimmt werden. Die Enzymmasse ist bei der Bestimmung unkritischer, da sie länger stabil ist, als die Enzymaktivität. Eine erhöhte Konzentration weist auf verstärkte Osteoblastentätigkeit und somit auf einen gesteigerten Knochenaufbau hin. Eine Niereninsuffizienz beeinträchtigt die knochenspezifische AP nicht und sie wird hier speziell als Knochenmarker empfohlen.

Interpretation:

Indikation:

- Differenzialdiagnostik einer AP-Erhöhung
- osteopenische oder osteoporotische Knochenerkrankungen (Diagnostik und Therapieverlauf)
- Nierentransplantation

Erhöhte Werte:

- primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus
- osteoblastische Skelettmetastasen (Prostata-Karzinom), z.T. osteolytische Skelettmetastasen (Mamma-Karzinom)
- M. Paget
- Osteoporose
- renale Osteodystrophie

Störfaktoren:

Hämolyse, Lipämie, falsch-hohe Werte bei stark erhöhter (> 300 U/l) Leber-AP (Kreuzreaktion des Antikörpers)

Diagnostische Leitlinien:

Die Höhe der Gesamt-AP im Serum korreliert gut mit der aktiven Knochenbildung, solange keine Störungen des Leber- bzw. Gallensystems vorliegen. Mit zunehmendem Alter steigt die K-AP geschlechtsunabhängig an.

Für die Verlaufsbeurteilung von Knochenerkrankungen mit starkem Knochenanbau (z.B. M. Paget, Rachitis) bietet die K-AP gegenüber der Gesamt-AP keine Vorteile, da in diesen Fällen beide Enzyme die gleiche Sensitivität haben. Nur bei diskreten Veränderungen des Knochenstoffwechsels (z.B. frühes Stadium eines primären Hyperparathyreoidismus, renale Osteodystrophie) kann die K-AP der Gesamt-AP überlegen sein.

Skelettmetastasen können eine Erhöhung der K-AP verursachen, wobei sich beim Prostata-Karzinom (osteoblastisch) höhere Werte als beim Mamma-Karzinom finden. Bei Verdacht auf Skelettmetastasen sollten auf jeden Fall weitere Tumormarker (PSA, CA 15-3, CEA; s. Kap. 4/6) bestimmt werden.

4/2.8.9.2 Osteocalcin (Bone G1a Protein)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum oder Heparinplasma; Blutentnahme morgens (zirkadiane Rhythmik mit den höchsten Werten frühmorgens) am nüchternen Patienten
- *Haltbarkeit:* Probe am gleichen Tag verarbeiten, sonst Serum/Plasma einfrieren (Cave: mehrmaliges Auftauen/Einfrieren ergibt erniedrigte Werte)

Methoden: RIA, immunometrische Assays (Chemielumineszenz Assays),

Referenzbereich: abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Osteocalcin ist das häufigste »nicht-kollagene« Protein des Knochens und bindet das »Knochen-Calcium«. Es enthält drei Glutaminsäurereste, die durch ein Vitamin-K-abhängiges System -karboxyliert werden. Osteocalcin besitzt eine hohe Affinität zu Hydroxylapatit. Ein kleiner Anteil des neu synthetisierten Osteocalcins diffundiert vom Knochen in das Blut.

Im Blut kommen sowohl intaktes (Aminosäure 1-49) als auch das große N-MID Fragment (Aminosäure 1-43) vor. Das intakte Osteocalcin ist aufgrund einer Proteasenspaltung zwischen den Aminosäuren 43 und 44 instabil. Das N-MID Fragment, das aus der Spaltung hervorgeht ist wesentlich stabiler. Einige Immunoassays erreichen durch geschickten Einsatz von zwei monoklonalen Antikörpern, von denen einer gegen das intakte Osteocalcin und der andere gegen das N-MID Fragment gerichtet ist, in der Summe konstante von der Spaltung unabhängige Messergebnisse.

Interpretation:

Indikation:

- Therapiemonitoring einer antiresorptiven Therapie
- Abklärung der Knochenumsatzrate, wenn die AP, z.B. bei hepatobiliären Erkrankungen, nicht eingesetzt werden kann.
- V.a. Osteoporose, Osteomalazie, renale Osteopathie
- primärer HPT
- Knochenmetastasen

Erhöhte Werte:

verstärkter Knochenumsatz bei primärem HPT oder »High-turnover-Osteoporose«; Knochenmetastasen; sekundärer HPT (verminderte renale Elimination); Osteomalazie und Rachitis (nach Vitamin-D-Gabe meinst kurzfristiger Anstieg, dann Abfall der Werte); M. Paget (AP hat bessere diagnostische Aussagekraft); Niereninsuffizienz

Störfaktoren:

Mit Antikoagulanzien versetzte Proben (Li-Heparin, EDTA, Zitrat) ergeben im Vergleich zu Serum niedrigere Werte; Vitamin-K-Antagonisten (z.B. Marcoumar®) bewirken eine Synthesehemmung von Osteocalcin.

Diagnostische Leitlinien:

Osteocalcin ist ein Knochenanbaumarker. Haupteinsatzgebiet sind begleitende Kontrolluntersuchungen bei antiresorptiver Therapie. Da Osteocalcin über die Niere eliminiert wird kann es bei Niereninsuffizienz wie oben beschrieben stark erhöht sein. Auf genetischer Ebene wird die Bildung von Osteocalcin durch 1,25-Hydroxy-Vitamin D (Calcitriol) gesteurt. Aufgrund seiner Regulation durch Calcitriol kann die Bestimmung von Osteocalcin für ein Vitamin-D-Monitoring sinnvoll sein.

Nahrungsaufnahme beeinflussen die Assays nicht.

4/2.8.9.3 Prokollagen-Typ-I-C-terminales Propeptid (PICP) und Prokollagen Typ-I-N-terminales Propeptid (PINP)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik: Serum oder K-EDTA

Methoden: immunometrische Verfahren

Referenzbereich: abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Kollagen Typ I ist die Hauptform des Knochenkollagens. Mehr als 90 % der organischen Knochenmatrix besteht aus Typ-I-Kollagen. Das Vorläufermolekül Typ-I-Prokollagen enthält zwei α1-Ketten und eine α2-Kette. Die Fertigstellung des Prokollagenmoleküls beinhaltet die Bildung von Zwischenkettendisulfidbrücken in der terminalen Region und die Bildung der Kollagen-Tripelhelix. Nach der Beseitigung der C- und N-terminalen Propeptide durch spezifische Peptidasen erfolgt die extrazelluläre Organisation des Kollagenmoleküls.

Für jedes in eine Kollagenfibrille eingebaute Kollagenmolekül wird ein PICP-Molekül und PINP-Molekül freigesetzt. Die Gesamtkonzentration dieser Propetide kann im Serum gemessen werden. Das größere von beiden ist das C-terminale Propeptid (Mr: 100 kD). Ihre Konzentration im Serum korreliert mit der Neusynthese von Kollagen Typ I. PICP und PINP werden in der Leber metabolisiert (Halbwertszeit: 6-8 min). Obwohl PINP kleiner ist (MR: 35 kD) und von seiner Größe her eigentlich eine glomeruläre Filtration stattfinden müsste, wird dies durch seine Form und Ladung verhindert.

Da Kollagen Typ I auch in der Haut gebildet wird sind auch die Propeptide keine spezifischen Marker für die osteoblastäre Knochenneubildung. Man muss also die Ergebnisse im Zusammenhang mit dem klinischen Bild und anderen Befunden werten.

Interpretation:

Indikation:

Die PICP- oder PINP-Bestimmung im Serum eignet sich als Marker für stimulatorische und inhibitorische Einflüsse auf die Knochenneubildung (z.B. durch PTH und Glukokortikoide), allerdings ist sie nicht vollständig knochenspezifisch, da Kollagen Typ I auch in der Haut gebildet wird.

PINP wird speziell zum Monitoring einer Therapie mit rekombinantem Parathormon oder Parathormonfragmenten empfohlen.

PINP wird in der Leber metabolisiert, daher beeinflusst die Nierenfunktion die PINP Konzentration nicht.

Erhöhte Werte:

Frakturheilung, Knochenmetastasen (osteoklastisch > osteoblastisch), Therapie mit rekombinantem Parathormon oder Parathormonfragmenten

Erniedrigte Werte:

Östrogensubstitution

4/2.8.10 Biochemische Marker für Knochenabbau

4/2.8.10.1 Isoenzym 5b der Tartratresistente saure Phosphatase (Trap 5b)

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum oder EDTA-Plasma
- *Haltbarkeit:* bei Raumtemperatur bis zu 8 h, bei 4 °C bis zu 3 Tagen, bei -20 °C bis zu 2 Monaten; für Langzeitaufbewahrung sollten die Seren bei -80°C eingefroren werden
- Wegen der geringen Haltbarkeit bei Raumtemperatur sollten Einsender das Material auf Trockeneis einsenden.

Störfaktoren:

Hämolyse stört, da das Enzym in geringen Mengen in Erythrozyten vorkommt.

Methoden: ELISA

Referenzbereich: abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

Das Isoenzym TRAP 5b der tartratresistenten sauren Phosphatase stammt von Osteoklasten und ist daher ein Knochenabbaumarker, das Isoenzym 5a hingegen von Makrophagen. Es sind 2 kommerzielle Immunoassays verfügbar zur selektiven Bestimmung des Isoenzyms TRAP 5b. Die Selektivität wird in den Tests nicht durch spezifische Antikörper erreicht. Es sind beide Moleküle sehr ähnlich und deshalb ist die Produktion spezifischer Antikörper schwierig. Die Spezifität wird mit Hilfe einer spezifischen Detektionsreaktion,

mit einem für das Isoenzym TRAP 5b mehr oder weniger spezifischen Substrats und bei einem für dieses Isoenzym günstigen pH-Wert, erreicht.

Osteoklasten sezernieren TRAP 5b als aktives Enzym in die Blutzirkulation. Das Enzym wird noch vor der Ausscheidung durch die Niere inaktiviert. Aus diesem Grund kann der Wert auch gut bei Nierenkranken bestimmt werden, da das aktive Enzym nicht akkumuliert.

Tageszeitliche Schwankungen sind gering und die Nahrungsaufnahme hat keinen Einfluss, deshalb ist eine tageszeitlich uneingeschränkte Probenentnahme möglich.

Interpretation:

Indikation:

Der Parameter wird in erster Linie zur Verlaufskontrolle der Osteoporose und zum Monitoring einer antiresorptiven Therapie bestimmt. Auch bei Niereninsuffizienz.

Erhöhte Werte:

Weisen auf eine erhöhte Knochenresorption hin zum Beispiel bei Osteoporose oder sekundärem HPT

Erniedrigte Werte:

Therapie mit Osteoklastenhemmern

4/2.8.10.2 Hydroxyprolin

Pathophysiologie/Pathobiochemie:

Die Hydroxyprolinausscheidung war der traditionelle Parameter für die Knochenresorption. Hydroxyprolin ist eine Aminosäure, die aus Prolin nach Einbau in alle Kollagen-Typen posttranslational entsteht. Daher wird durch Kollagenabbau freigesetztes Hydroxyprolin nicht wieder reutilisiert, sondern größtenteils verstoffwechselt oder zu etwa 10 % renal eliminiert. Es liegt im Plasma in freier, peptidgebundener oder proteingebundener Form vor und kann als freies oder totales Hydroxyprolin im Serum bzw. als Hydroxyprolinausscheidung (freie und peptidgebundene Form) gemessen werden.

Diagnostische Leitlinien:

Wegen verschiedener Nachteile (wenig knochenspezifisch und knochenresorptionsspezifisch, hohe Metabolisierungsrate in der Leber, starke Nahrungsabhängigkeit der Ausscheidung) ist die Bestimmung des Hydroxyprolins heutzutage obsolet.

4/2.8.10.3 Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Crosslinks

Anmerkung: Die Bestimmung von Pyridinolin- und Desoxypyridinolin-Crosslinks wird heute in der klinischen Diagnostik weitgehend durch die Bestimmung der ß-Crosslaps ersetzt. Diese haben den Vorteil, dass sie auch einfach mit automatisierten Methoden aus Serum bestimmt werden können. Das führt zu deutlich weniger präanalytischen Fehlern.

4/2.8.10.4 β-Crosslaps

Untersuchungsmaterial und Präanalytik:

- Serum, EDTA-Plasma, Heparinplasma; Blutentnahme morgens (ausgeprägter zirkadianer Rhythmus der -Crosslaps) beim nüchternen Patienten
- Haltbarkeit: bei Raumtemperatur 24 h, bei -20 °C drei Monate (nur einmal einfrieren); Proben, die Präzipitate enthalten, vor dem Test zentrifugieren

Methoden: Immunometrische Assays.

Referenzbereich: abhängig von Alter und Geschlecht sowie vom verwendeten Test

Pathophysiologie und Pathobiochemie:

ß-Crosslaps gehören zu den Knochenabbaumarkern. Die Knochengrundsubstanz besteht hauptsächlich aus Kollagen Typ 1. Kollagen ist ein helikales, an den N- und C-terminalen Enden cross-links-vernetztes Protein. Beim Abbau des Kollagens werden diese quervernetzten Enden ins Blut freigesetzt und mit dem Urin ausgeschieden. Es entstehen N-terminale crosslinks (NTX) und C-terminale crosslinks (CTX). CTX kommt in zwei Formen vor als α-CTX (keine Isomerisierung von Asparaginsäure) und als ß-CTX (isomerisierte Asparaginsäure). Diese Isomerisierung ist ein spontaner Vorgang der posttranslational abläuft. Er findet langsam statt und ist daher für alte Gewebe wie den Knochen typisch. Die Bestimmung von ß-CTX erfasst daher nur Kollagenfragmente, die aus reifem Knochen stammen und nicht aus frisch gebildetem Kollagen, deshalb ist eine Vermischung mit der Knochenneubildung ausgeschlossen. Neben Assays zur Bestimmung von β-Crosslaps gibt es auch solche zur Bestimmung von NTX.

Interpretation:

Indikation:

Verlaufskontrolle von antiresorptiven Therapien postmenopausal und bei Osteopenie (z.B. mit Biphosphonat)

Erhöhte Werte:

gesteigerte Knochenresorption (u.a. Osteoporose, M. Paget, renale Osteodystrophie, multiples Myelom, Knochentumore, z.B. Osteosarkom Knochenmetastasen)

Erniedrigte Werte:

Therapie mit Osteoklastenhemmern

Störfaktoren:

Hämolyse führt zu erniedrigten Werten.

Anzumerken ist, dass schon geringe Nahrungsaufnahme (ein gesüßter Tee reicht aus) zu falsch-niedrigen Ergebnissen führt. Da die Ausscheidung der ß-CTX über die Niere erfolgt führt Niereninsuffizienz zu erhöhten Werten. ß-CTX Bestimmungen sind deshalb bei Niereninsuffizienz wenig aussagekräftig.

4/2.8.11 Neue Marker

Osteoprotegerin (OPG) / Rankl / Rank System

Untersuchungsmaterial:

- Serum, Plasma oder Zellkulturüberstand
- *Haltbarkeit:* Proben sollten bei -20 °C gelagert werden, Langzeitlagerung bei -70 °C. Mehrere Auftauzyklen sind möglich (bis zu 4).
- Störfaktoren: Lipämie oder Hämolyse

Methoden: Sandwich ELISA

Ein wichtiges Zytokin für die Bildung und Aktivierung von Osteoclasten ist der Rezeptoraktivator RANKL. Er wird von Osteoblasten gebildet und bindet an seinen Rezeptor RANK, der auf Osteoklasten vorkommt. Die Bindung von RANKL an seinen osteoklastären Rezeptor RANK ist eine Vorraussetzung dafür, dass Osteoklasten reifen können. Osteoprotegerin (OPG), das ebenfalls wie RANKL von Osteoblasten gebildet wird kann an RANKL binden und RANKL sozusagen abfangen bevor es an RANK bindet. Es antagonisiert die Wirkung von RANKL. Es stellt den physiologischen Gegenspieler dar. Das Verhältnis von OPG und RANKL wird von Zytokinen und Hormonen reguliert und bestimmt die Osteoklastenfunktion.

Weitere Faktoren können das Verhältnis von RANKL zu OPG beeinflussen. Zum Beispiel kann RANKL durch Glukokrticoide erhöht werden oder durch Tumorzellen (Myelome) gebildet werden. Bei der Osteoporose, beim Hyperparathyreoidismus oder bei rheumatischen Erkrankungen kann man unter anderen erhöhte Werte von RANKL finden.

Eine weitere Bedeutung kommt dem OPG/RANKL/RANK System in der Entstehung der Artherosklerose und der Plaqueinstabilität zu. Im Moment werden diesbezüglich verschiedene Hypothesen diskutiert. Dem System werden sowohl schützende Effekte aber auch Effekte zugeschrieben, die die Artherosklerose fördern oder verschlechtern könnten.

Derzeit ist die Messung von OPG/RANKL/RANK kein Parameter, der für die Diagnostik der Osteoporose oder der Atherosklerose empfohlen wird. Die Bestimmung findet in erster Linie zu wissenschaftlichen Zwecken statt.

4/2.8.12 Literatur

American Society for Bone and Mineral Research [Hrsg.]: Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism, 3.Aufl. Lippincott-Raven, Philadelphia 1996, 74-81

Anliker, M. et al.: Labordiagnostik in der Prävention, Differentialdiagnose und Verlaufskontrolle der Osteoporose. J Lab Med 33 (2009) 140

Bieglmayer, C. et al.: Biomarker in der Osteologie. Journal für Mineralstoffwechsel 13(2006) 82

Black, D.M.: The effects of parathyreoid hormone and alendronte alone ore in combinatuon in postmenopausal woman, N Engl J Med 349 (2003) 1207

Dawson-Hughes, B.: Estimates of optimal vitamin D status: Osteoporosis Int 16 (2005) 713

Feldman, D.: Vitamin D. Elsevier Academic Press (2005) 1379

Herrmann, M., Herrmann, W.: Biochemical Bone Markers in Monitoring of Fracture Healing. LabMedica International, May-June/2003

Holick, M. F.: Vitamin D deficiency. New Engl J Med 357 (2007) 266

Jung, K., Stephan, C., Semjonow, A., et al.: Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand as indicators of disturbed osteoclastogenesis in patients with prostate cancer. J Urol. 170 (6 Pt 1) (2003 Dec) 2302-2305

Lorenz, C., Hofbauer, et al.: Clinical impications of the Osteoprotegerin / RANKL / RANK System for Bone and Vascular Disease. JAMA 292 [4] (2004) 490

Lepage, R.: A non (1-84) circulating parathyroid (PTH) fragment interfers significantly with intact PTH commercial measurements in uremic samples. Clin Chem 44 (1998) 805

Magnuson, P., et al.: Effect of chronic renal failure on bone turnover and bone alkaline phosphatase isoforms, Kidney Int 60 (2001) 257

National Kidney Foundation 30 East 33rd Street NewYork, NY 10016

Okabe, R., Nakatsuka, K., Inaba, M., et al.: Clinical evaluation of the Elecsys beta-CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-tlopeptides. Clin Chem. 47 [8] (2001 Aug) 1410-1414

Räkel, A., Brossard, J.H., Patenaude, JV., et al.: Overproduction of an amino – terminal form of PTH distinct from human PTH (1-84) in a case of severe primary hyperparathyroidism: Influence of medical treatment and surgery. Clin Endocrinol 62 (2005) 721

Reichel, H., Schmidt-Gayk, H.: The role of 25-hydroxyvitamin D in normal and disturbed calcium metabolism. Eur J Clin Invest. 33 [4] (Apr 2003) 281-282

Renz, H. (Hrsg.): Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin, Walter de Gruyter Verlag, Berlin, New York 2003, 538-548

Rogers, A., Saleh, G., Hannon, R. A., et al.: Circulating Estradiol and Osteoprotegerin as Determinants of Bone Turnover and Bone Density in Postmenopausal Women. J Clin Endocrinol Metab 87 (2002) 4470-4475

Screenidhi, M., Venuraju, et al,: Osteoprotegerin as a Predictor of Coronary Artery Disease and Cardiovascular Mortality and Morbidity. JACC Vol. 55, No. 19 (2010) 2049-2061

Souberbielle, J.C., et al.: Inter-method variability in PTH measurement: implication for the care of CKD patients. Kidney Int 70 (2006) 345

Souberbielle, J.C., Friedlander, G., Cormier, C.: Practical considerations in PTH testing. Clin Chim Acta 366 (2006) 81

Souberbielle, J.C. et al.: Interpretatio of serum parathyroid hormone concentrations in dialysis patients: What do the KDIGO guidelines change for the clinical laboratory? Clin Chem Lab Med 48 (2010) 769

Sharma Om, P.: Vitamin D, Calcium, and Sarcoidosis. Chest 109 (1996) 535

Thomas, L.: Labor und Diagnose, 5. erw. Aufl., TH-Books Verlagsgesellschaft, Frankfurt/Main 2000, 221-272

Urena, P., et al.: Circulating biochemical markers of bone remodelling in uremic patients. Kidney Int 55 (1999) 2141-5156

Vieth, R.: The urgent need to recommend an intake of vitamin D that is effective. Am J Clin Nutr 85 (2007) 649

Ylipahkala, H., et al.: Specificity and Clinical Performance of Two Commercial TRACP 5b Immunoassays. Clin Lab 55 (2009) 223-228