

A. Zittermann  
Ch. Bierschbach  
G. Giers  
D. Hötzel  
P. Stehle

## Die Bestimmung der intestinalen Strontiumabsorption – Etablierung und Validierung eines routinemäßig anwendbaren Testverfahrens

### Determination of intestinal strontium absorption – assessment and validation of routinely manageable test procedure

**Zusammenfassung** Die Erfassung der Strontiumabsorption wird heute als indirektes Verfahren zur Beurteilung der intestinalen Calciumabsorption diskutiert. Voraussetzung für die klinische Anwendung ist ein vertrauenswürdiges Testverfahren inklusive kontrollierter Strontiumgabe, Probenaufarbeitung und -analyse sowie die Erfassung von Normalwerten.

Für unsere Studien wurde ein Kollektiv junger Frauen ( $n = 33$ ,  $24,0 \pm 2,7$  Jahre;  $\text{BMI } 21,5 \pm 1,9$ ) herangezogen. Die Probandinnen er-

hielten eine Bolusgabe von 2,27 mmol Strontium zusammen mit einem Standardfrühstück (ca. 0,625 mmol Calcium). Vor und 220 min nach der Bolusgabe erfolgte die Bestimmung des Serum-Strontiumgehaltes mittels Atomabsorptionsspektrometrie. Der Variationskoeffizient der Methode lag innerhalb eines Tages bei 4,8 % ( $n = 10$ ) und von Tag zu Tag 9,5 % ( $n = 8$ ). Der Fehler der Methode betrug 2,7 %.

Die Berechnung der fraktionellen Strontiumabsorptionsrate erfolgte unter Berücksichtigung des entsprechenden Verteilungsraumes (Extrazellulärflüssigkeit; Schätzverfahren über Körpergewicht bzw. Bioimpedanz-Analyse [BIA]). Die Strontiumabsorptionsrate lag im Mittel bei  $13,3 \pm 3,1$  %, unter Berücksichtigung der BIA-Werte bei  $13,6 \pm 2,6$  %. Rauchen, sportliche Aktivität bzw. Einnahme oraler Kontrazeptiva zeigten keinen Einfluß.

Das hier vorgestellte Testverfahren ist aufgrund seiner hohen Vertrauenswürdigkeit und relativ einfacher Handhabung für Routineuntersuchungen geeignet.

**Summary** Intestinal strontium absorption has been discussed recently as an indirect measure for calcium uptake. Prerequisite for the clinical use of an oral strontium test is the availability of a reliable procedure including controlled strontium supply, sample pretreatment

and analysis as well as the assessment of normal values.

In the present study, a group of young females ( $n = 33$ ;  $24.0 \pm 2.7$  y;  $\text{BMI } 21.5 \pm 1.9$ ) received an oral dose of 2.27 mmol strontium in a standardized breakfast that contained 0.625 mmol calcium. Before and 220 min after the bolus serum strontium concentrations were determined by means of atomic absorption spectrophotometry (coefficient of variation: within day 4.8 %,  $n = 10$ ; day-to-day 9.5 %,  $n = 8$ ). The error of the method was 2.7 %.

Calculation of the fractional strontium absorption rate considered the respective distribution volume (extracellular fluid; either estimated using body weight or determined by means of bioimpedance analysis [BIA]). Average absorption rates were  $13.3 \pm 3.1$  % and, considering BIA measurement  $13.6 \pm 2.6$  %, respectively. Smoking, exercise and, use of oral contraceptives showed no effects.

Our oral strontium test is characterized by excellent reliability, easy handling and low costs and, thus, is suitable for routine use.

**Schlüsselwörter** Strontium – oraler Strontium-Test – Calcium – Absorption – gesunde Probanden

**Key words** Strontium – oral strontium test – calcium – absorption – healthy volunteers

Eingegangen: 29. Juni 1995  
Akzeptiert: 12. September 1995

Dr. A. Zittermann (✉) · Ch. Bierschbach  
D. Hötzel · P. Stehle  
Institut für Ernährungswissenschaft  
Universität Bonn  
Endenicher Allee 11–13  
53115 Bonn

G. Giers  
Institut für Blutgerinnungswesen und  
Transfusionsmedizin  
Universität Düsseldorf  
Moorenstraße 5  
40225 Düsseldorf

## Einleitung

Bekanntermaßen ist eine ungenügende Calciumaufnahme mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von pathologischen Knochenveränderungen wie z.B. Osteoporose verbunden (8). Neben einer zu geringen alimentären Calciumzufuhr kann für die mangelnde Versorgung auch eine verminderte Calciumabsorption aus dem Lumen verantwortlich sein (13). Zuverlässige Informationen über die Calciumabsorptionsrate sind daher sowohl für das Verständnis der Pathophysiologie des Calciumstoffwechsels als auch für die Etablierung von ernährungstherapeutischen Maßnahmen notwendig.

Die bisher in der klinischen Forschung eingesetzten Methoden zur Erfassung der Calciumabsorption weisen einige offensichtliche Nachteile auf. Die Verabreichung von radioaktiven Calciumisotopen ( $^{45}\text{Ca}$ ,  $^{47}\text{Ca}$ ) ist weitgehend auf den diagnostischen Einsatz in besonderen Krankheitssituationen beschränkt (12). Die alternative Verwendung stabiler Calciumisotope ( $^{42}\text{Ca}$ ,  $^{44}\text{Ca}$ ,  $^{46}\text{Ca}$ ,  $^{48}\text{Ca}$ ) ist mit hohen Kosten verbunden und erfordert eine spezielle Laboranalytik (Massenspektrometrie) (21, 24). Die exakte Erfassung der Calciumabsorptionsrate ist zudem nur unter Anwendung der Doppelisotopentechnik möglich (7).

Seit einiger Zeit wird über die Verwendung des Strontium-Tests (Gabe des stabilen Isotops  $^{88}\text{Sr}$ ) zur Beurteilung der intestinalen Calciumabsorptionsrate diskutiert (12, 15, 20). Strontium gehört zu den nicht essentiellen Mineralstoffen. Es ist chemisch nahe verwandt mit Calcium. In vitro-Studien lassen vermuten, daß beide Elemente ein gemeinsames Carriersystem im Intestinum nutzen (14).

Unter Berücksichtigung kürzlich publizierter kinetischer Studien (12, 15, 20) haben wir uns mit der Etablierung und Validierung eines routinemäßig anwendbaren Testverfahrens zur Messung der intestinalen Strontiumabsorptionsrate beschäftigt.

## Material und Methoden

### Studiendesign und Ablauf

Das Konzept des Strontium-Tests beinhaltet die Bolusgabe von 200 mg Strontium mit nachfolgender Bestimmung der Serumkonzentration. Für die Studien wurde ein Kollektiv gesunder junger Frauen herangezogen ( $n = 33$ ,  $24,0 \pm 2,7$  Jahre). Ausschlusskriterien waren das Vorliegen von Stoffwechselerkrankungen und Absorptionsstörungen sowie ein BMI  $> 25$ . Die Probandinnen wiesen im Mittel einen BMI von  $21,5 \pm 1,9$  bei einer Körperhöhe von  $1,70 \pm 0,06$  m und einem Körpergewicht von  $62,1 \pm 7,0$  kg auf. Der Gesamtkörperwassergehalt wurde mittels bioelektrischer Impedanzanalyse (BIA) erfaßt (9, 10). Die Analysen wurden bei Eintritt in die Studie im Liegen mittels eines konstanten Wechselstromimpulses von

50 kHz und einer Stromstärke von 800  $\mu\text{A}$  durchgeführt (BIA MED, BIA, Bedburg).

Zwanzig Probandinnen nahmen orale Kontrazeptiva mit dem Wirkstoff Ethinylestradiol ein; acht Teilnehmerinnen gaben an zu rauchen (1 bis 15 Zigaretten pro Tag). 24 Probandinnen betrieben wenig bzw. mäßig Sport (maximal 2 h/Woche). Neun Teilnehmerinnen gaben an, regelmäßig mehr als 2 h/Woche Sport zu treiben. Alle Teilnehmerinnen gaben ihr schriftliches Einverständnis zur Studie. Das Studienkonzept wurde der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn zur Prüfung vorgelegt. Einwände der Kommission bestanden nicht.

Am Tag vor der Untersuchung wurden 900 ml Apfelsaft mit 100 ml demineralisiertem Wasser, in dem vorher 11,35 mmol Strontiumchloridhexahydrat (Fa. Merck) gelöst wurden, gemischt und über Nacht im Kühlschrank gelagert. Am darauffolgenden Morgen erfolgte um 9.00 Uhr eine Nüchternblutentnahme (10 ml) aus der vena cubitalis in unbeschichtete Röhrchen. Anschließend nahmen die Probandinnen ein Standardfrühstück, bestehend aus einem Brötchen, 5 g Butter und 0,2 l Apfelsaft (entsprechend 2,27 mmol Strontium) ein. Der mittels Nährwerttabelle (23) errechnete Calciumgehalt des Frühstücks betrug 0,625 mmol.

Eine zweite Blutprobe (10 ml) wurde 220 min nach der Strontiumaufnahme gewonnen. Alle Blutproben wurden nach Koagulation direkt zentrifugiert ( $1500 \times g$ , 10 min) und das Serum anschließend bis zur Analyse bei  $-20^\circ\text{C}$  gelagert.

### Strontiumanalytik

Die Strontiumbestimmung im Serum erfolgte mittels Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) unter Verwendung der Graphitrohrtechnik (Modell 422 mit HGA, Perkin-Elmer, Überlingen). Serumproben wurden entsprechend der Strontiumkonzentration 1:25 (Basalwert) bzw. 1:100 (nach Strontiumgabe) mit 0,01 %iger Tritonlösung verdünnt. Anschließend wurden jeweils 600  $\mu\text{l}$  der verdünnten Probe mit 600  $\mu\text{l}$  einer 0,2 %igen  $\text{HNO}_3$ -Lösung gemischt. Die Detektionswellenlänge betrug 460,7 nm. Die Quantifizierung (Peakhöhe) erfolgte mittels externer Standardlösungen (28,5; 57; 114; 228 nmol Strontium/l aqua dest). Hiervon wurden jeweils 120  $\mu\text{l}$  mit 480  $\mu\text{l}$  Tritonlösung und 600  $\mu\text{l}$  0,2 %iger  $\text{HNO}_3$  gemischt.

### Auswertung

Da 5 h nach oraler Strontiumgabe (2,5 mmol) die renale Elimination nur 0,3–2,9 % der Dosis beträgt (12), kann die Menge an aufgenommenem Strontium unter Berücksichtigung des Netto-Serumspiegels (Differenz zwischen Wert nach 220 min und Basalwert) und dem entsprechenden Verteilungsraum (Extrazellulärflüssigkeit) errechnet werden. Zu Vergleichszwecken wurden zwei Berechnungsmethoden angewandt.

Bei *Methode 1* wurde der Netto-Strontiumgehalt im Serum mit 15 % des Körpergewichts multipliziert (3). Diese international gängige Methode zur Erfassung der Strontium- bzw. Calciumabsorptionsrate (11, 12, 20) beruht auf der Annahme, daß das Serumvolumen 5 % des Körpergewichts und der extravasale Verteilungsraum 15 % des Körpergewichts ausmacht (3). Die Proteinbindung des Strontiums im Serum wird ebenso wie diejenige des Calciums mit 33 % angesetzt (3, 15). Vereinfachend wurden bei der Berechnung Liter und Kilogramm gleichgesetzt. Die Angabe der fraktionellen Absorptionsrate nach 220 min ( $FC_{220}$ ) erfolgte in Prozent der zugeführten Dosis.

Fehler können sich bei diesem Berechnungsverfahren dadurch ergeben, daß eine Variation des Körpergewichts nicht zu einer proportionalen Veränderung der fettfreien Körpermasse bzw. des Extrazellulärums führt (19). Aus diesem Grund haben wir eine zweite Methode zur Erfassung der Strontiumabsorptionsrate angewandt. Die Basis zur Berechnung des extrazellulären Verteilungsraums bildet hierbei der mittels BIA ermittelte Gesamtwassergehalt (TBW).

Die Berechnung nach *Methode 2* erfolgte gemäß folgender Formel:

$$FC_{220} \text{ (in \%)} = \frac{[\text{totSrS}] \times V_s + [\text{UFSrS}] \times V_{ex}}{\text{Dosis}} \times 100$$

|          |   |   |
|----------|---|---|
| [totSrS] | = | Gesamtstrontiumkonzentration im Serum (nmol/l)  |
| $V_s$    | = | Serumvolumen (l)  |
| [UFSrS]  | = | Konzentration an nichtproteingebundenem (ultrafiltrierbarem Strontium im Serum (nmol/l) |
| $V_{ex}$ | = | extravasaler Raum (l)   |

Der Anteil der Extrazellulärflüssigkeit am gesamten Flüssigkeitsvolumen wurde mit 33 % veranschlagt. Dieser Prozentsatz stellt einen Mittelwert verschiedener Verfahren dar (4). Dabei ist zu beachten, daß exakte Daten über den extrazellulären Verteilungsraum von Strontium nicht vorliegen. Um die Vergleichbarkeit mit bisher publizierten Testverfahren zur Strontium- bzw. Calciumabsorption zu wahren, wurde ebenso wie bei Methode 1 davon ausgegangen, daß 25 % des extrazellulären Wassers auf den vasalen Raum entfallen. Außerdem ist berücksichtigt, daß der Wasseranteil im Serum 83 % beträgt (6).

Zur Ermittlung von  $V_{ex}$  wurde davon ausgegangen, daß der extravasale (interstitielle) Raum 75 % des extrazellulären Wassers ausmacht und der Wasseranteil am Gesamtgewicht 83 % beträgt. Die Proteinbindung von Strontium im Serum wurde mit 33 % angesetzt (15).

## Statistik

Alle statistischen Auswertungen erfolgten mit dem Programm SPSS/PC (16). Korrelationsberechnungen basieren auf der Methode von Pearson (16). Der Test auf Normalverteilung erfolgte mit der Methode von Kolgomorow/Smirnow.

Das Signifikanzniveau wurde bei  $p < 0,01$  (einseitiger Test) festgelegt. Die Ergebnisse sind als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung dargestellt.

## Ergebnisse

Das angewandte analytische Verfahren erwies sich als ausreichend empfindlich und vertrauenswürdig. Zwischen der Strontiumkonzentration und der Absorption der Standardlösungen (28,5 - 228 nmol/l aqua dest) bestand ein linearer Zusammenhang ( $r = 0,999$ ). Die Nachweisgrenze lag bei einer Serumverdünnung von 1:25 bei 45 nmol Strontium/l Serum und bei einer Verdünnung von 1:100 bei 182 nmol Strontium/l Serum. Der Variationskoeffizient für eine Serumprobe inklusive Probenverdünnung betrug bei 10 Analysen innerhalb eines Tages 4,7 %, von Tag zu Tag 9,5 % ( $n = 8$ ). Entsprechend der Formel  $S_m = [\sum(d^2)/2n]^{1/2}$  wurde der Fehler der Methode errechnet ( $d$  = Differenz der Werte der Doppelbestimmungen,  $n$  = Anzahl der Wertepaare). Der entsprechende Variationskoeffizient  $V_M$  ( $S_m/\text{Mittelwert} \times 100$ ) lag bei 2,7 %.

Zur Erfassung der Wiederfindungsrate wurden verdünnte Serumproben mit Standardkonzentrationen von 114, 171 und 228 nmol Strontium/l aqua dest aufgestockt. Die Wiederfindungsrate betrug bei einer Serumverdünnung von 1:100 durchschnittlich 98,1 %.

Die Testlösung wurde von allen Probandinnen gut vertragen. Subjektive Beschwerden wurden nicht berichtet. Serumstrontiumwerte, Gesamtkörperwasser sowie Strontiumabsorptionsraten der Einzelpersonen sind in Tabelle 1 dargestellt. Vor der Bolusgabe lagen die Serumspiegel bei  $0,35 \pm 0,125 \mu\text{mol/l}$ . Die Werte streuten zwischen 0,09 und  $0,60 \mu\text{mol/l}$ . Nach der Strontiumbelastung stiegen die Serumkonzentrationen auf  $33,0 \pm 6,0 \mu\text{mol/l}$  an. Die Serumkonzentrationen vor Strontiumgabe lagen bei maximal 2,4 % des Wertes nach der Belastung.

Die beiden Verfahren zur Berechnung der absorbierten Strontiummenge liefern vergleichbare Ergebnisse (Tabelle 1). Im Mittel lag die fraktionelle Strontiumabsorptionsrate bei 13–14 %. Der Korrelationskoeffizient zwischen beiden Methoden betrug  $r = 0,95$  ( $p < 0,001$ ). Wie aus Tabelle 2 zu entnehmen ist, zeigten sich bei Betrachtung verschiedener Untergruppen keine Unterschiede in der Strontiumabsorption.

## Diskussion

Als Alternative zur direkten Bestimmung der Calciumabsorptionsrate unter Verwendung von radioaktiven bzw. stabilen Calciumisotopen wird heute verstärkt die indirekte Erfassung mittels oralem Strontiumtest diskutiert. Hintergrund hierfür ist die Erkenntnis, daß die Kinetik der Strontiumabsorption sehr gut mit Daten aus  $^{45}\text{Ca}$ -Studien korreliert (15, 20).

**Tabelle 1** Serum-Strontiumgehalt, Gesamtkörperwasser und Strontiumabsorptionsrate bei den einzelnen Probanden

| Proband         | Basalwert<br>μmol Sr/l<br>Serum | 220 Min.<br>Wert<br>μmol Sr/l<br>Serum | Netto-<br>Sr-Serum<br>μmol Sr/l | Gesamt-<br>körper-<br>wasser<br>(in l) | 15 % des<br>Körper-<br>gewichts<br>(in kg) | Absorptions-<br>rate<br>(% der Dosis)<br>Methode 1 | Absorptions-<br>rate (% der<br>Dosis)<br>Methode 2 |
|-----------------|---------------------------------|--|---------------------------------|--|--|--|--|
| 1               | 0,28                            | 36,0                                   | 35,7                            | 34,0                                   | 9,8  | 15,2   | 15,7   |
| 2               | 0,25                            | 29,9                                   | 29,7                            | 32,6                                   | 9,3  | 12,0   | 12,5   |
| 3               | 0,24                            | 41,1                                   | 40,9                            | 34,8                                   | 9,9  | 17,7   | 18,4   |
| 4               | 0,55                            | 27,7                                   | 27,2                            | 35,4                                   | 10,5                                       | 12,3   | 12,3   |
| 5               | 0,28                            | 24,1                                   | 23,8                            | 34,6                                   | 9,9  | 10,2   | 10,6   |
| 6               | 0,46                            | 34,3                                   | 33,8                            | 31,6                                   | 9,0  | 13,2   | 13,7   |
| 7               | 0,23                            | 30,4                                   | 30,2                            | 30,5                                   | 8,9  | 11,7   | 11,9   |
| 8               | 0,26                            | 37,7                                   | 37,4                            | 27,2                                   | 7,7  | 12,5   | 13,2   |
| 9               | 0,48                            | 33,2                                   | 32,7                            | 32,6                                   | 9,5  | 13,4   | 13,7   |
| 10              | 0,28                            | 36,3                                   | 36,0                            | 36,0                                   | 10,7                                       | 16,7   | 16,8   |
| 11              | 0,25                            | 29,7                                   | 29,4                            | 33,3                                   | 8,9  | 11,4   | 12,7   |
| 12              | 0,33                            | 21,2                                   | 20,9                            | 32,9                                   | 8,7  | 7,9  | 8,8  |
| 13              | 0,09                            | 39,5                                   | 39,4                            | 34,1                                   | 9,8  | 16,9   | 17,5   |
| 14              | 0,56                            | 23,6                                   | 23,0                            | 34,4                                   | 10,4                                       | 10,2   | 10,1   |
| 15              | 0,36                            | 40,1                                   | 39,7                            | 35,6                                   | 10,8                                       | 18,7   | 18,3   |
| 16              | 0,31                            | 41,4                                   | 41,1                            | 32,3                                   | 9,0  | 16,1   | 17,2   |
| 17              | 0,60                            | 28,7                                   | 28,1                            | 34,1                                   | 9,8  | 11,8   | 12,2   |
| 18              | 0,35                            | 29,4                                   | 29,1                            | 34,2                                   | 10,4                                       | 13,1   | 12,8   |
| 19              | 0,25                            | 34,2                                   | 33,9                            | 32,5                                   | 9,6  | 14,2   | 14,3   |
| 20              | 0,34                            | 31,9                                   | 31,6                            | 30,7                                   | 9,3  | 12,8   | 12,5   |
| 21              | 0,39                            | 31,3                                   | 30,9                            | 30,9                                   | 9,3  | 12,5   | 12,3   |
| 22              | 0,41                            | 30,6                                   | 30,2                            | 30,4                                   | 8,9  | 11,6   | 11,8   |
| 23              | 0,34                            | 35,0                                   | 34,7                            | 29,0                                   | 7,4  | 11,1   | 13,0   |
| 24              | 0,60                            | 30,8                                   | 30,2                            | 28,7                                   | 7,7  | 10,0   | 11,1   |
| 25              | 0,55                            | 45,0                                   | 44,5                            | 34,6                                   | 12,3                                       | 23,8   | 19,8   |
| 26              | 0,56                            | 35,7                                   | 35,1                            | 30,7                                   | 9,2  | 13,9   | 13,8   |
| 27              | 0,36                            | 35,7                                   | 35,3                            | 30,9                                   | 9,3  | 14,3   | 14,1   |
| 28              | 0,21                            | 28,8                                   | 28,6                            | 30,1                                   | 9,2  | 11,4   | 11,1   |
| 29              | 0,36                            | 40,9                                   | 40,5                            | 30,4                                   | 7,7  | 13,5   | 15,9   |
| 30              | 0,17                            | 37,1                                   | 36,9                            | 30,0                                   | 8,0  | 12,9   | 14,4   |
| 31              | 0,27                            | 40,5                                   | 40,2                            | 28,6                                   | 8,1  | 14,3   | 14,9   |
| 32              | 0,23                            | 27,0                                   | 26,8                            | 34,1                                   | 9,1  | 10,7   | 11,8   |
| 33              | 0,31                            | 23,2                                   | 22,9                            | 34,9                                   | 10,1                                       | 10,0   | 10,3   |
| Mittel-<br>wert | 0,35                            | 33,0                                   | 32,7                            | 32,3                                   | 9,3  | 13,3   | 13,6   |
| SD              | 0,13                            | 6,0                                    | 6,0                             | 2,3                                    | 1,0  | 3,1  | 2,6  |

Informationen über die Vertrauenswürdigkeit des angewandten Testsystems und des anschließenden Berechnungsverfahrens im Routinebetrieb lagen bisher jedoch nicht vor. Zudem steht die Erfassung von Normalwerten zu Vergleichszwecken noch aus.

In der vorliegenden Studie beschäftigten wir uns zunächst mit der Verifizierung der Strontiumanalytik. Das von uns angewandte Analyseverfahren für Strontium im Serum erwies sich als ausreichend empfindlich und reproduzierbar. Die verhältnismäßig einfache und schnell durchführbare Probenvorbereitung unterstreicht die routinemäßige Anwendbarkeit der AAS für einen großen Probandendurchsatz. Die hohe Wiederfindungsrate und die Linearität der spektrometrischen Detektion über einen

weiten Konzentrationsbereich erlauben eine vertrauenswürdige quantitative Auswertung.

Ein wichtiges Kriterium bei der Etablierung des oralen Strontium-Tests sind Zeitpunkte und Anzahl der zu gewinnenden Proben. Aus früheren Arbeiten ist bekannt, daß die maximale Strontiumkonzentration im Serum ca. 4 h nach Bolusgabe (2,5 mmol) erreicht wird (15, 20). Aus diesen Daten läßt sich ableiten, daß unter physiologischen Bedingungen die Strontiumabsorption nahezu abgeschlossen ist. Der Serumspiegel fällt danach nur sehr langsam ab. Tatsächlich liegt die renale Elimination 5 h nach oraler Aufnahme von 2,5 mmol Strontium im Mittel nur bei 1,3 % (12). Unter der Voraussetzung, daß sich das aufgenommene Strontium analog zum Calcium in den

**Tabelle 2** Durchschnittliche Strontiumabsorptionsrate – Betrachtung von Untergruppe

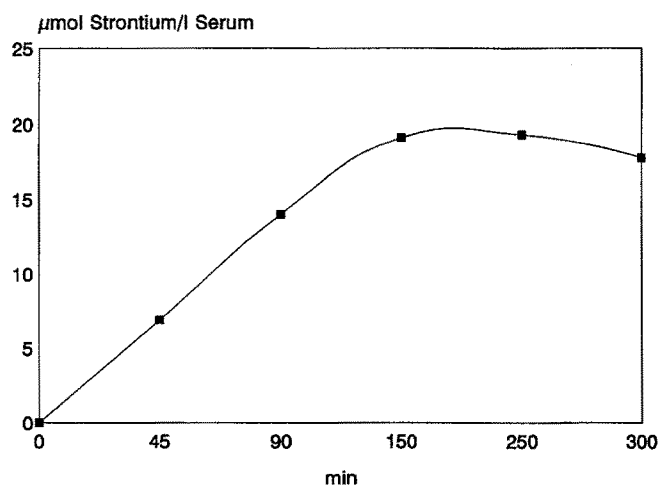
|                             | Rauchen     |                | Einnahme<br>oraler Kontra-<br>zeptiva |                | Sportliche Aktivität  |                      |
|-----------------------------|-------------|----------------|---------------------------------------|----------------|-----------------------|----------------------|
|                             | ja<br>n = 8 | nein<br>n = 25 | ja<br>n = 20                          | nein<br>n = 13 | ≤ 2 h/Woche<br>n = 24 | > 2 h/Woche<br>n = 9 |
| Strontiumabsorption<br>in % | 13,0<br>±   | 14,0<br>±      | 12,8<br>±                             | 14,1<br>±      | 13,2<br>±             | 13,5<br>±            |
| Methode 1                   | 3,0         | 3,1            | 2,6                                   | 3,7            | 3,3                   | 2,5                  |
| Strontiumabsorption<br>in % | 13,2<br>±   | 13,8<br>±      | 13,2<br>±                             | 14,2<br>±      | 13,4<br>±             | 14,2<br>±            |
| Methode 2                   | 3,0         | 2,6            | 2,6                                   | 2,6            | 2,7                   | 2,5                  |

ersten fünf Stunden praktisch ausschließlich im Extrazellulärraum verteilt (7), ist somit die Möglichkeit gegeben, durch Analyse von nur zwei Serumproben (vor und ca. 4 h nach der oralen Belastung) quantitative Aussagen über die intestinale Strontiumabsorption zu gewinnen. Aus praktischen Gründen haben wir in unserer Studie die zweite Blutprobe 220 min nach Bolusgabe entnommen. In Vorversuchen mit wiederholter Blutentnahme unter vergleichbaren Testbedingungen hatte sich gezeigt, daß zu diesem Zeitpunkt der Serumspiegel den höchsten Wert aufwies (Abb. 1).

Zur Verkürzung des Testverfahrens wurde von einer Autorengruppe eine Probenentnahme bereits nach 60 min vorgeschlagen (20). Zu diesem frühen Zeitpunkt ist jedoch die Absorption von Strontium noch nicht abgeschlossen. Tatsächlich ermitteln die Autoren nicht die fraktionelle Strontiumabsorptionsrate, sondern berechnen die „area under the curve“ (AUC) der Serumkonzentrationen zwischen 0 und 60 min nach Bolus. Die entspre-

chenden Werte zeigten eine enge Korrelation ( $r = 0,90$ ) mit der AUC nach  $^{45}\text{Ca}$ Calciumgabe. Es ist jedoch festzustellen, daß dieses Verfahren die Entnahme mehrerer Blutproben erfordert. Zudem bleibt zu untersuchen, ob Unterschiede in der Magenverweilzeit bei einer derart kurzen Untersuchungsdauer nicht zu Verfälschungen der Ergebnisse führt.

Für die Berechnung der absorbierten Strontiummenge sind zuverlässige Daten über den entsprechenden Verteilungsraum unabdingbar. In früheren Arbeiten wurde die Größe des Extrazellulärraumes lediglich auf der Basis des Körpergewichts geschätzt (12, 15). Es stellt sich hier natürlich die Frage, inwieweit dieses einfache Schätzverfahren zu vertrauenswürdigen Ergebnissen führt. Interessanterweise zeigten unsere Ergebnisse eine sehr enge Übereinstimmung zwischen dieser früher beschriebenen Schätzmethode (Methode 1) und einer Berechnung, bei der zusätzlich das Gesamtkörperwasser (BIA-Methode) berücksichtigt wurde (Tabelle 1). Im Mittel waren die Werte für die fraktionelle Strontiumabsorption nahezu identisch. Hierbei ist jedoch zu bemerken, daß beide Berechnungsmethoden auf einer Reihe von Annahmen beruhen. Methode 2 stellt in diesem Zusammenhang eine Verbesserung dar, da durch die Erfassung des Körperwassers eine genauere Abschätzung des Verteilungsraums möglich ist, als durch alleinige Zugrundelegung des Körpergewichts. Es ist zu vermuten, daß Methode 1 bei abnormer Körperzusammensetzung, d.h. einem veränderten Verhältnis Körperwasser zu Fett (Adipositas, Mager-sucht) zu einer Über- bzw. Unterschätzung des Extrazellulärraumes führen kann (19). Für die Richtigkeit dieser Annahme spricht, daß die vier Probandinnen mit dem geringsten Körpergewicht (Nr. 8, 23, 24, 29) eine höhere Strontiumabsorptionsrate aufwiesen, wenn anstelle von Methode 1 Berechnungsmethode 2 zugrundegelegt wurde. Dagegen lag bei der Probandin mit dem höchsten Körpergewicht (Nr. 25) der Wert mit Methode 2 niedriger als mit Methode 1. Leider war es mit dem uns zur Verfügung stehenden BIA-Meßgerät nicht möglich, direkt

**Abb. 1** Serum-Strontiumspiegel nach oraler Bolusgabe (2,27 mmol Sr) bei einer männlichen Testperson.

den Anteil an extrazellulärem Wasser zu bestimmen. In dieser Hinsicht wird die zukünftige Anwendung neuartiger BIA-Meßverfahren (multi frequency analysis) sicherlich von Vorteil sein (1, 18).

Die von uns ermittelten fraktionellen Strontiumabsorptionsraten (Tabelle 1) liegen durchschnittlich 2 Prozentpunkte höher als die von Milsom et al. (12) unter vergleichbaren Versuchsbedingungen erfaßten Werte. Im Mittel betrug in dieser früheren Studie die Strontiumabsorptionsrate bei gesunden Erwachsenen 11,6 % (Bereich 6,8–18,0 %). Hierzu ist zu bemerken, daß das Durchschnittsalter dieser Probanden mit 44 Jahren deutlich höher lag und Männer und Frauen in die Studie einbezogen wurden. Bei postmenopausalen Frauen (Mittleres Alter: 63 Jahre) wurden Durchschnittswerte für die Strontiumabsorption von  $11,9 \pm 4,7$  % (2) ermittelt. Bei dieser Studie wurde allerdings ein deutlich höheres Verteilungsvolumen ( $0,2 \times$  Körpergewicht) angenommen. Unter Berücksichtigung unseres Schätzverfahrens würden die Werte erheblich niedriger und damit deutlich unter den Werten für junge Frauen (Tabelle 1) liegen. Die unterschiedlichen Studienergebnisse unterstreichen, daß für vergleichbare Untersuchungen zur Erfassung krankheitsbedingter Einflüsse auf die Strontiumabsorption das Einbeziehen einer nach Alter und Geschlecht vergleichbaren Kontrollgruppe absolut notwendig ist. Nichtsdestotrotz liegen die 4h-Absorptionsraten in den drei Studien in einer vergleichbaren Größenordnung, was die Vertrauenswürdigkeit des Testsystems weiter unterstreicht.

Aus früheren Arbeiten (12) ist bekannt, daß der Ernährungsstatus eine wichtige Variable bei der Anwendung des Strontium-Tests darstellt. Nach 12-stündiger Nahrungskarenz liegt die fraktionelle Absorptionsrate nach 4 h nahezu doppelt so hoch wie bei gleichzeitiger Aufnahme einer standardisierten Testmahlzeit (12). Die Kinetik der Absorption war dagegen unverändert. Dies könnte damit erklärt werden, daß mit der Nahrung aufgenommenes Calcium aufgrund der höheren Affinität zum Transporter (25) bevorzugt aus dem Lumen aufgenommen wird. Von praktischer Bedeutung ist, daß die Vertrauenswürdigkeit des Tests bei gleichzeitiger standardisierter Nahrungsaufnahme erhöht ist (12). Die von uns errechnete hohe Reproduzierbarkeit (Tabelle 1) bestätigt diese Beobachtung.

Die Strontiumabsorption wurde weder durch Rauchen, durch die Einnahme von oralen Kontrazeptiva noch durch eine überdurchschnittliche sportliche Aktivität signifikant beeinflusst (Tabelle 2).

Dies war zumindest bei der zusätzlichen Einnahme von exogenen Östrogenen (orale Kontrazeptiva) nicht erwartet worden. Allgemein werden Situationen/Zustände, die mit einem Östrogenmangel einhergehen, als wichtige Ursache

für eine reduzierte Calciumabsorption angesehen. Beispielsweise konnte bei ovariectomierten Frauen die verminderte Calciumabsorption durch Östrogengabe normalisiert werden (5).

Sowohl bei prä- als auch bei postmenopausalen Frauen kann der Knochenmineralgehalt durch körperliche Aktivität positiv beeinflusst werden (22). Als eine mögliche Ursache wurde eine erhöhte intestinale Calciumabsorption diskutiert (22). Anhand unserer Befunde kann diese Vermutung jedoch nicht bestätigt werden.

Insgesamt müssen unsere Daten allerdings aufgrund der geringen Probandenzahl in den einzelnen Untergruppen mit Vorsicht interpretiert werden.

Als einer der Vorteile des Strontium-Tests wird in der Literatur die wiederholte Anwendung während der Therapie diskutiert (15). Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, daß die Elimination von Strontium aus dem Vaskulärraum sehr langsam abläuft. In einer Pilotstudie haben wir bei einem Probanden den Strontium-Test innerhalb von 7 Tagen dreimal durchgeführt (Tag 1, Tag 5, Tag 7) und jeweils vor und 4 h nach Belastung die Serumspiegel gemessen. Die Serum-Strontiumspiegel vor Bolusgabe lagen an Tag 1 bei  $0,7 \mu\text{mol/l}$ , an Tag 5 bei  $4,3 \mu\text{mol/l}$  und an Tag 7 bei  $11,4 \mu\text{mol/l}$ . Die Netto-Strontiumkonzentrationen lagen dabei in vergleichbaren Größenordnungen ( $16,5$ – $18,4 \mu\text{mol/l}$  Serum). Generell sollte bei der Planung des Tests in jedem Fall eine zusätzliche Erfassung der Serumspiegel vor Belastung erfolgen. Es bleibt zu überprüfen, inwieweit stark erhöhte Serumspiegel vor Testbeginn die Strontiumkinetik beeinflussen.

Der Korrelationskoeffizient zwischen der Strontium- und der  $^{45}\text{Ca}$ Calciummethode wird mit  $r = 0,90$  (20) und  $r = 0,93$  (15) angegeben. Generell liegt die Strontiumabsorption deutlich niedriger als die Calciumabsorption. Sie erreicht nur ca. die Hälfte bis zwei Drittel des Calciumwertes (12, 15, 20). Dies kann durch die geringere Affinität des intestinalen Carriers für Strontium erklärt werden (14). Eine Hochrechnung der Calciumabsorptionsrate aus Strontiumdaten ist somit nicht zu empfehlen. Der Wert des Strontium-Tests beruht vielmehr auf der Annahme, daß bei bestimmten Erkrankungen bzw. besonderen physiologischen Situationen, die zu Veränderungen in der Calciumabsorption führen, die Strontiumabsorption in vergleichbarer Weise beeinflusst wird. Erste Daten aus Studien an Zöliakie- und Hyperparathyreoidismus-Patienten (erniedrigte bzw. erhöhte Strontiumabsorptionsraten) (12) bestätigen diese Annahme. Vor einer endgültigen Beurteilung sind jedoch noch weitergehende, kontrollierte Studien erforderlich. Das hier vorgestellte Testverfahren erscheint aufgrund seiner hohen Vertrauenswürdigkeit und seiner relativ einfachen Handhabung für derartige Routineuntersuchungen geeignet.

## Literatur

1. Cornish BH, Thomas BJ, Ward LC (1993) Improved prediction of extracellular and total body water using impedance loci generated by multiple frequency bio-electrical impedance analysis. *Phys Med Biol* 38:337–348
2. Devine A, Prince RL, Kerr DA, Dick IM, Criddle RA, Kent GN, Price RI, Webb PG (1993) Correlates of intestinal calcium absorption in women 10 years past the menopause. *Calcif Tissue Int* 52:358–360
3. Finlay JM, Nordin BEC, Fraser R (1956) A calcium-infusion test. *The Lancet* I:826–830
4. Forbes GB (1987) Human body composition. Growth, Aging, Nutrition and Activity. Springer Verlag, Berlin, pp 12–21
5. Gennari C, Angusdei D, Nardi P, Camposale A, Gerardi D (1991) Calcium malabsorption and Vitamin D resistance in oophorectomized women. In: Nutritional Aspects of Osteoporosis. Burckhardt P, Heaney RP (eds) Sero Symposia Publications from Raven Press, New York, pp 125–131
6. Harth O (1985) Wasserhaushalt, Stoff- und Flüssigkeitstransport. Physiologie des Menschen. Schmidt RF, Thews G (eds) 22. korr. Auflage, Springer Verlag, Berlin, pp 703–718
7. Heaney RP, Becker RR (1985) Estimation of true calcium absorption. *Ann Int Med* 103:516–521
8. Heaney RP (1993) Nutritional factors in osteoporosis. *Ann Rev Nutr* 13:287–316
9. Kushner RF, Schoeller DA (1986) Estimation of total body water by bioelectrical impedance analysis. *Am J Clin Nutr* 44:417–424
10. Lukasi HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI (1986) Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 41:810–881
11. Marshall DH, Nordin BEC (1981) A comparison of radioactive calcium absorption tests with net calcium absorption. *Clin Sci* 61:477–481
12. Milsom St, Ibbertson K, Hanbman S, Shaw D, Pybus J (1987) Simple test of intestinal calcium absorption measured by stable strontium. *Br Med J* 295:231–234
13. Nordin BEC, Morris HA (1992) Osteoporosis and Vitamin D. *J Cell Biochem* 49:19–25
14. Papworth DG, Patrick G (1970) The kinetics of influx of calcium and strontium into rat intestine in vitro. *J Physiol* 210:999–1020
15. Reid IR, Pybus J, Lim TMT, Ibbertson HK (1986) The assessment of intestinal calcium absorption using stable strontium. *Calcif Tissue Int* 38:303–305
16. Sachs L (1969) Statistische Auswertungsmethoden. 2. neubearbeitete und erweiterte Auflage. Springer Verlag, Berlin, pp 374–441
17. Sauerwein KM, Höneopp T (1992) SPSS/PCT 4.0. Eine anwendungsorientierte Einleitung zur professionellen Datenanalyse. 2. überarbeitete Auflage. Addison-Wesley Company, Bonn
18. Segal KR, Burastero S, Chun A, Coronel P, Pierson RN, Wang J (1991) Estimation of extracellular and total body water by multiple frequency bioelectrical-impedance measurement. *Am J Clin Nutr* 54:26–29
19. Shizgal HM (1990) Validation of the measurement of body composition from whole body bioelectric impedance. *Infusionstherapie* 17, suppl 3:67–74
20. Sips AJAM, Netelenbos JC, Barto R, Lips P, van der Vijgh WJF (1994) One-hour test for estimating intestinal absorption of calcium by using stable strontium as a marker. *Clin Chem* 40:257–259
21. Smith DL, Atkin C, Westenfelder C (1985) Stable isotopes of calcium as tracers. Methodology. *Clin Chim Acta* 146:97–101
22. Smith EL, Raab DM (1986) Osteoporosis and physical activity. *Acta Med Scand*, suppl 711:149–156
23. Souci SW, Fachmann W, Kraut H (1994) Die Zusammensetzung der Lebensmittel. Nährwert-Tabellen. 5. Auflage, medpharm GmbH Scientific Publishers, Stuttgart
24. Turnland JR (1989) The use of stable isotopes in mineral nutrition research. *J Nutr* 119:7–14
25. Wilkinson R (1976) Absorption of calcium, phosphorus and magnesium: Calcium Phosphate and Magnesium Metabolism, Nordin BEC (ed) Churchill Livingstone Edinburgh, pp 49–50