

Osteoporose und metabolische Knochenerkrankungen

R. ZIEGLER

11.1	Physiologie	443
11.1.1	Die Knochenumbauereinheit	443
11.1.2	Hormonabhängigkeit des Knochenumbaus	445
11.1.3	Mechanismen für Plus- und Minusvarianten der Knochenumbauereinheit	447
	Verminderte Knochenbildung/-masse	450
11.2	Osteoporose	450
11.2.1	Fallpräsentation	450
11.2.2	Epidemiologie	451
11.2.3	Pathogenese	452
11.2.4	Klinik	456
11.2.5	Diagnostik	457
11.2.6	Differentialdiagnose	459
11.2.7	Therapie	460
11.3	Rachitis/Osteomalazie (kalzipenisch, phosphopenisch)	465
11.3.1	Fallpräsentation	465
11.3.2	Epidemiologie	466
11.3.3	Pathogenese	466
11.3.4	Klinik	469
11.3.5	Diagnostik	469
11.3.6	Differentialdiagnose	470
11.3.7	Therapie	470
	Vermehrte Knochenbildung	473
11.4	M. Paget des Skeletts	473
11.4.1	Fallpräsentation	473
11.4.2	Epidemiologie	473
11.4.3	Pathogenese	474
11.4.4	Klinik	474
11.4.5	Diagnostik	475
11.4.6	Differentialdiagnose	476
11.4.7	Therapie	476
11.5	Osteopetrose	478
11.5.1	Epidemiologie	478
11.5.2	Pathogenese	478
11.5.3	Klinik	478
11.5.4	Diagnostik	478
11.5.5	Differentialdiagnose	479
11.5.6	Therapie	479
11.6	Ausgewählte seltene metabolische Osteopathien	479
11.6.1	Osteogenesis imperfecta	479
11.6.2	McCune-Albright-Syndrom	480
11.6.3	Hypophosphatasie	480
	Literatur	481

11.1 Physiologie

11.1.1 Die Knochenumbauereinheit

Das fertige Knochengewebe besteht aus der Knochengrundsubstanz, die vor allem aus Kollagen Typ I besteht, zusätzlich aus unterschiedlichen Eiweißen wie Sialoprotein, Osteopontin, Osteonektin o. a. Eingelagert sind auch Wachstumsfaktoren und Zytokine wie IGF-1, IGF-2 und TGF- β . Stabilisiert wird die biegsame, aber zugkräftige Grundsubstanz durch die Einlagerung des Hydroxylapatits. Griffig ist der technische Vergleich mit Eisenbeton: Das Kollagen entspricht der Eisenarmierung, das Hydroxylapatit dem Zement. Je nach mechanischer Aufgabe werden für die einzelnen Knochen kompakte Strukturen verwendet (z. B. Röhrenknochen), oder es liegt der verzweigte spongiöse, trabekuläre Knochen als Netzwerk von Streben, Stäben und Platten vor (z. B. Wirbelkörper). Genetische Programme sorgen für die Ausgestaltung im Einzelknochen: Beispielsweise beim Femur sind Gelenkenden vorwiegend trabekulär aufgebaut und von einer eher dünnen Kompaktaschicht eingehüllt (Epiphysenbereich), um in einer Übergangszone des Diaphysenbereichs in den röhrigen Anteil des Knochens überzugehen. In den Übergangszonen von der Kompakta in die Spongiosa hinein finden sich häufig fächerförmige Aufspreizungen der Trajektorien.

Dynamik der Knochenumbauereinheit

Das gesamte Knochengewebe befindet sich im steti-gen Umbau, wobei das Tempo des Ersatzes bei den beiden Konstruktionstypen unterschiedlich ist.

- *Kompakter Knochen* benötigt etwa 8 Jahre, bis er völlig umgebaut ist.
- *Spongiöser Knochen* benötigt etwa 4 Jahre.

Dies hat zur Folge, dass beispielsweise schädigende Einflüsse, die zur Verminderung der Knochenmasse führen (Osteoporosenoxen) am trabekulären Kno-

chen in kürzeren Zeiträumen zur erkennbaren Verminderung der Knochendichte führen als dies beim kompakten Knochen der Fall ist. Dies gilt umgekehrt auch für den Knochenaufbau, sodass knochenbaustimulierende Medikamente an der Spongiosa rascher wirksam sind, als an der Kompakta.

■ **Umbau des Knochens.** Den Knochenumbau bewerkstelligen die Knochenzellpopulationen mit 2 Zelltypen.

- Der *Osteoklast* bewerkstelligt den Abbau, er stammt aus der hämatologischen Reihe der Monozyten/Makrophagen.
- Der *Osteoblast* als aufbauender Zelltyp, der in seiner Erhaltungsfunktion des Knochens zum Teil zum Osteozyten wird, ist mesenchymaler Herkunft.

Osteoklasten und Osteoblasten/Osteozyten stellen eine Arbeitseinheit dar, die in lokaler Autarkie, gesteuert von physikalischen und biochemischen Kräften, für den kontinuierlichen Knochenumbau verantwortlich ist. Die Umbaueinheiten bewirken den kontinuierlichen Knochenersatz und seine Reparatur im Falle der Verletzung (Fraktur). Sie bedürfen für ihre grundsätzliche Tätigkeit keiner übergeordneten hormonellen Einflüsse, sind jedoch unter dem Aspekt übergeordneter Aufgaben durch Hormone steuerbar und in ihrem Leistungsniveau optimierbar.

Abbildung 11-1 stellt die Kommunikationswege zwischen den Elementen der Arbeitseinheit dar. Jeglicher Umbau beginnt mit dem Abbau vorhandenen Knochengewebes durch den Osteoklasten. Dieser wird durch stimulierende Signale des Osteoblasten

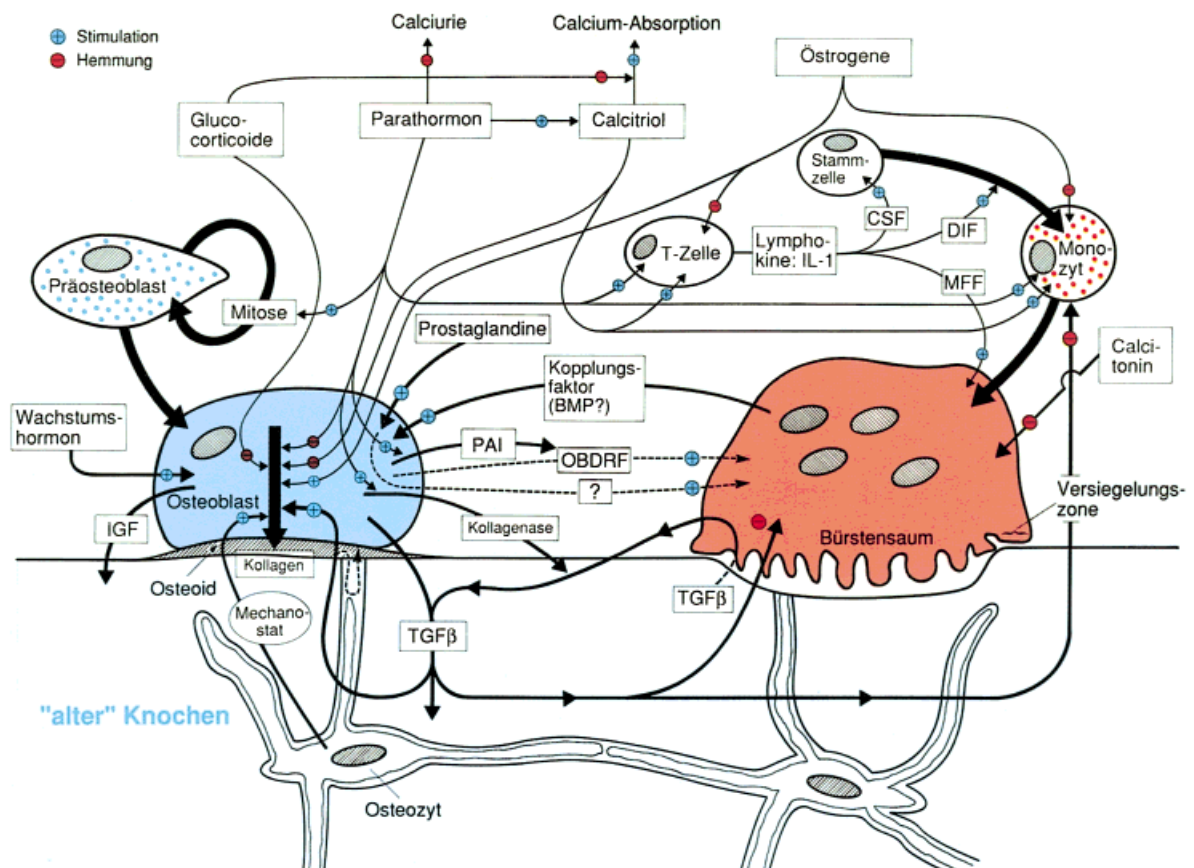


Abb. 11-1. Osteoblast und Osteoklast sind eine Arbeitseinheit. Der Knochenabbau wird vor allem durch stimulierende Signale angeregt, die der Osteoblast aussendet. Umgekehrt aktiviert der Osteoklast während seiner Arbeit über den Kopplungsfaktor den Osteoblasten, sich zur Reparatur bereit zu machen. *BMP* „bone morphogenetic proteins“, morphogenetische Knochenproteine, *CSF* „colony stimulating factor“, Kolonie-stimulierende Faktor, *DIF* „differentiation inducing factor“, differenzierungsinduzierender Faktor, *IGF* „insulin-like growth factor“, Insulin-ähnlicher Wachstumsfaktor, *IL1* In-

terleukin 1, *MFF* „macrophage/monocyte fusion factor“, Makrophagen-/Monozytenfusionsfaktor, *OBDRF* „osteoblast derived resorption factor“, von Osteoblasten abgeleiteter Resorptionsfaktor, *PAI* Plasminogenaktivatorinhibitor, *TGFβ* „transforming growth factor β“, transformierender Wachstumsfaktor β. [Aus Ziegler R. (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen, Abbildung 1 aus Teil II: Der Dialog zwischen Osteoblasten und Osteoklasten. Dtsch Med Wochenschr 120 : 572, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart]

bzw. des Osteozyten aktiviert. Der Osteozyt ist für den Unterhaltungsstoffwechsel des Knochengewebes verantwortlich. Gleichzeitig hat er über das verzweigte Netzwerk seiner Zellfortsätze die Aufgaben eines *Mechanosensors*. Mechanischer Druck auf das Knochengewebe sowie Scher- und Zugkräfte aktivieren über vermutete *Mechanostaten* zunächst das osteozytäre/osteoblastäre System, welches den Osteoklasten durch resorptionsstimulierende Faktoren zum Umbau anregt. Der Osteoblast sezerniert Kollagenase, die die Oberfläche des Knochenminerals von einer schützenden Proteinschicht befreit, diese kann der Osteoklast selbst nicht angreifen. Neben diesen lokalen Signalen, ausgelöst von der Mechanik, sind übergeordnete Hormone umbauaktivierend wirksam. Eine 3. Quelle von Signalen ist vermutlich das Knochengewebe selbst. Möglicherweise vermitteln herausdiffundierende Zytokine im Rahmen des Alterungsprozesses der Zellpopulation die Botschaft, dass das entsprechende Areal ein Alter erreicht hat, das den Ersatz erforderlich macht. Weiterhin werden z. B. vom Osteoklasten beim Knochenabbau Signalproteine wie der transformierende Wachstumsfaktor β (TGF- β) herausgelöst, welcher den Knochenanbau stimuliert. Verwandte Substan-

zen sind die morphogenetischen Proteine des Knochens („bone morphogenetic protein“ = BMP), die als Signale der Osteolyse den Osteoblasten mitteilen, dass Defekte (Howship-Lakunen) entstehen und wieder aufgefüllt werden müssen. Am trabekulären Knochen entstehen innerhalb weniger Tage Lakunen von einer Tiefe von etwa $70\ \mu$, die in etwa 90–150 Tagen wieder aufgefüllt werden. Bis zum 30. Lebensjahr ist unter normalen Bedingungen die Umbaubilanz einer Einheit ausgeglichen. Durch verstärkte mechanische Belastung resultiert ein Mehr an Knochen, das die Stabilität erhöht. Bei geringerer Beanspruchung verschlechtert sich die Stabilität.

11.1.2

Hormonabhängigkeit des Knochenumbaus

Die Umbaueinheit, die zur selbständigen Arbeit in der Lage ist, kann man auch als „Osteostaten“ bezeichnen – ihre Einflüsse kommen aus dem Mikromilieu. Erfasst der mechanische Reiz ein größeres Knochenareal, sind entsprechend viele Einheiten involviert. Übergeordnete Reize beispielsweise humo-

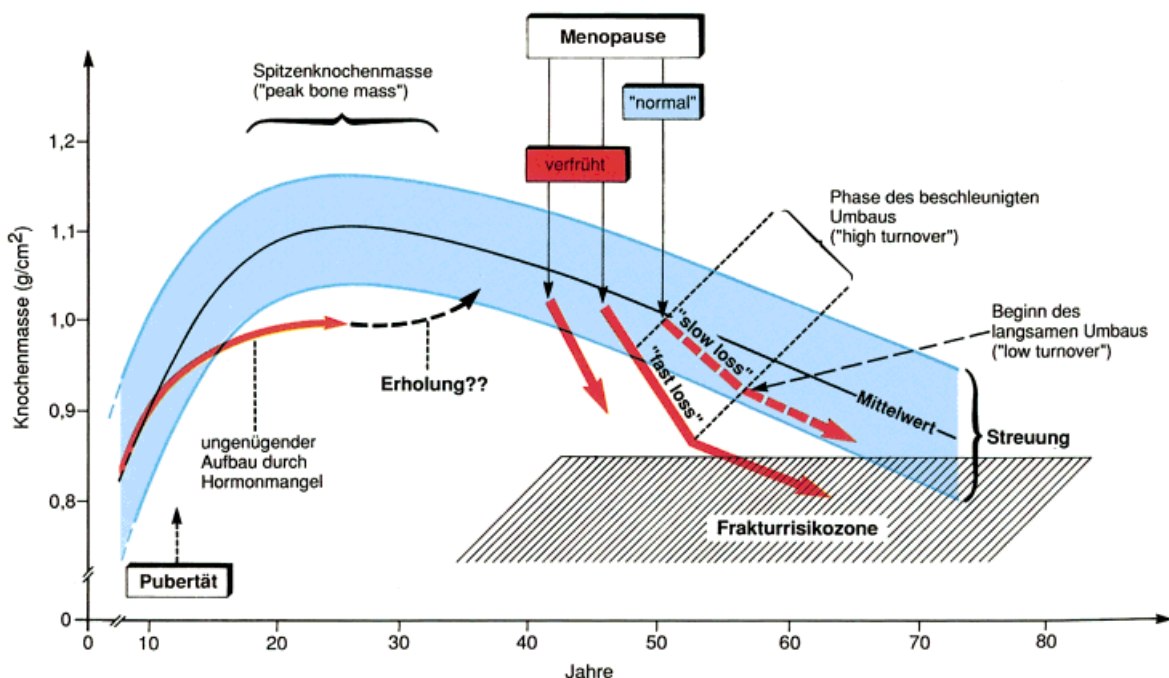


Abb. 11-2. Abhängigkeit von Knochenaufbau und -erhalt von den Sexualhormonen: Ab der Zeit der Pubertät wird der Knochen sexualhormonabhängig, d. h. nur mit Hilfe der Sexualhormone entwickelt er das mögliche Optimum („peak bone mass“) im Alter zwischen 20 und 40. Dann schließt sich auch beim Gesunden ein langsamer Verlust an (Jahresrate $\frac{1}{4}$ bis $\frac{1}{2}$ bis maximal 1 %). Beim weiblichen Ge-

schlecht gehen die Östrogene mit der Menopause verloren – das Abbautempo beschleunigt sich für etwa ein Jahrzehnt, um dann neuerlich in das langsame Verlusttempo, das vom Alterwerden abhängt, einzuschwenken. [Aus Ziegler R. (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen, Abbildung 1 aus Teil III: Der Einfluß der Sexualhormone. Dtsch Med Wochenschr 120 : 1092, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart]

raler Art über das Gefäßsystem erreichen letztlich alle Knochen, und sie modulieren die Arbeit der Umbaueinheiten unter dem Aspekt eines übergeordneten Programms: Wachstumsphasen, ein Mehr an Knochen für die Fortpflanzung, Angreifen des Knochenkalziums als Depot in Notzeiten.

Sexualhormone

Der Knochen des Kindes entwickelt sich auch ohne Sexualhormone „gesund“, d. h. ohne erkennbare Beeinträchtigung hinsichtlich seiner Leistung für diese Altersphase. Ab der Zeit der Pubertät wird der Knochen jedoch zum sexualhormonabhängigen Organ. Ohne Geschlechtshormone baut der Mensch nicht das funktionelle Optimum auf, das als Spitzenknochenmasse („peak bone mass“) bezeichnet wird (Abb. 11-2). Es ist zu konstatieren, dass die Sexualhormone bei beiden Geschlechtern dem Knochen ein zusätzliches Kompartiment bescherten, das naturgemäß für die Fortpflanzung vorgesehen ist.

- Beim *weiblichen Geschlecht* dient die zusätzliche Knochenmenge der Garantie, den wachsenden Embryo notfalls auch aus den Knochen der Mutter zu versorgen, wenn die Zufuhr von Kalzium mit der Nahrung unzureichend ist.
- Beim *Mann* ist das Mehr an Knochen (in Verbindung mit dem Mehr an Muskeln) Ausdruck der körperlichen Stärke, die in animalischen Zeiten die Freiheit der Partnerinnenwahl im Vergleich zu schwächeren Konkurrenten erhöhte.

■ **Osteoporose und Menopause.** In Übereinstimmung mit dieser Vermutung ist das Vorhandensein des Zusatzknochens an die Anwesenheit der Sexualhormone geknüpft. Bei der Frau erlischt mit der Menopause die Möglichkeit zur Fortpflanzung. Der Ausfall der Östrogene zu diesem Zeitpunkt bedeutet den Verlust des Zusatzknochens, wodurch das weibliche Geschlecht mit der Alterserkrankung der Osteoporose stärker belastet ist als das männliche. Männer behalten ihr Testosteron (mit einem gewissen Altersverlust) bis ans Lebensende und damit auch den z. Z. der Pubertät eingeworbenen Zusatzknochen. Hieraus ergibt sich, dass auch die gesunde Frau nach der Menopause für etwa 10 Jahre Knochen beschleunigt verliert. Nach dieser Zeit ist der Knochen östrogenentwöhnt, und seine Verlustrate ist langsamer. Sie entspricht der des Mannes in diesem Alter. Entscheidend für ein Osteoporoserisiko bei der Frau ist der „Startpunkt“ z. Z. des Östrogenausfalls, das Verlusttempo während der Jahre des beschleunigten Abbaus und die Dauer der Zeit der Beschleunigung. Entsprechende Befunde und Beobachtungen haben für die Osteoporoseprophylaxe Bedeutung. Die Vorgänge des beschleunigten Verlu-

stes nach Ausfall der Sexualhormone sind gut bekannt. Die Sexualhormone entfalten im Knochenumbau eine antiresorptive Wirkung. Der Östrogenausfall wird von einem Anstieg osteolytischer Zytokine wie Interleukin-1 und Interleukin-6 gefolgt, hierdurch wird der Umbau akzeleriert.

■ **Pubertät und Knochenaufbau.** Weniger klar ist, wie z. Z. der Pubertät die Sexualhormone das Mehr an Knochen bewirken. Vermutlich ändern sie die Sensibilität des postulierten Mechanostaten. Dies würde bedeuten, dass mechanische Reize in einen stärkeren Anreiz zur Knochenneubildung umgesetzt werden als es ohne Sexualhormone der Fall ist. Aus der Sportmedizin werden hierzu passende Beobachtungen mitgeteilt. Frauen, die so exzessiv trainieren, dass es bei ihnen zu Periodenstörungen (mit Östrogenmangel) kommt, weisen trotz des Mehrs an Training weniger Knochen auf als weniger stark trainierende Frauen, die eine ungestörte Periode behalten.

Parathormon (PTH)

PTH gehört zur Trias der *kalziumkonservierenden Hormone*:

- PTH,
- 1,25-Dihydroxycholecalciferol (Kalzitriol),
- Kalzitinin.

Da Kalzium mit der Nahrung eher stoßweise und zufällig zugeführt wird, hat die Natur mit diesen Hormonen ein System entwickelt, Kalziumangebote möglichst vollständig zu utilisieren. Zustände des latenten Mangels herrschen vor. Bei Kalziumüberangebot wird das System ruhig gestellt, da vorübergehend nicht erforderlich.

■ **PTH-Überschuss.** Knochenschädlich wird PTH erst in der Erkrankung des primären oder sekundären Hyperparathyreoidismus (pHPT, sHPT), also bei relevantem PTH-Exzess. Normale Parathormonspiegel sind dagegen in das normale Knochenumbautempo eingeschlossen. Beim *sHPT* durch Kalziummangel geht allmählich Knochen verloren. Der Kalziummangel in der Blutbahn bei verminderter Zufuhr aktiviert die Nebenschilddrüsen, die einerseits in der Niere die Bildung von Kalzitriol verstärken, damit mehr Kalzium aus dem Darm absorbiert wird. Andererseits vermindert PTH die Kalziumausscheidung durch die Nieren durch Verstärkung der Kalziumrückresorption. Am Knochen bewirkt PTH dieser Größenordnung eine gewisse Beschleunigung des Umbaus, die erst dann zum Knochenverlust führt, wenn der kompensatorische Knochenanbau nicht ausreichend mineralisiert werden kann. In die-

ser Situation ist der Kalziumausstrom aus dem Knochen stärker als der Einstrom in ihn hinein. Das biologische Ziel ist die Aufrechterhaltung der Normokalziämie für die darauf angewiesenen biochemischen Prozesse. Zur Krankheit wird diese Situation, wenn sie zu lange anhält und die Verkleinerung der Kalziumdepots im Skelett allmählich zur Instabilität, d. h. Frakturanfälligkeit führt.

■ **PTH-Mangel.** Beim Fehlen des PTH, also beim Hypoparathyreoidismus, hat der betreffende Mensch eher eine höhere Knochendichte als der gesunde. Beim beschleunigten Knochenstoffwechsel nach Wegfall der Östrogene ist PTH eher erniedrigt. In dieser Situation ist also die gesteigerte Osteolyse PTH-unabhängig. Therapeutische Versuche bei postmenopausaler Osteoporose setzen sogar Parathormongaben (auch substitutiv?) ein, ohne dass aber solche Therapien außerhalb von Studien empfohlen werden könnten.

Schilddrüsenhormon

■ **Schilddrüsenhormonmangel.** Der Minderwuchs beim *Kretinismus* zeigt, dass das Schilddrüsenhormon für eine normale Knochenentwicklung im Wachstumsalter erforderlich ist. Ist ein Mensch erwachsen, so bewirkt ein Schilddrüsenhormonmangel keine erkennbare Osteopathie.

■ **Schilddrüsenhormonexzess.** Die Hyperthyreose bedingt eine Beschleunigung des Knochenbaus. In der zweiten Lebenshälfte, in der ein „high turnover“ mit Knochenverlust einhergeht, kann dies allmählich zum relevanten Knochenverlust führen. Gefährdet sind vor allem postmenopausale Frauen, die nicht mit Östrogenen substituiert werden.

Wachstumshormon (STH)

Ein Mangel am STH führt zum Minderwuchs. Das Knochenwachstum, d. h. die Proportionen sind bei den betroffenen Patienten symmetrisch. Wachstumshormon generiert im Knorpelgewebe selbst die Produktion seines Mediators, Insulinähnlicher Wachstumsfaktor I (IGF-1, nach alter Nomenklatur Somatomedin C). IGF-1 und IGF-2 werden vermutlich im Knochen auch wachstumshormonunabhängig als Lokalhormone gebildet. Sie finden sich in das Knorpelgewebe eingemauert und könnten durch ihre neuerliche Freisetzung bei der Resorption im Knochenumbau die Signalbedeutung erlangen. In Diskussion ist z. Z., ob erwachsene Menschen mit Wachstumshormonmangel ein Defizit an Knochen haben. Substitutionsversuche in Studien sind im Gange.

Glucocorticoide

■ **Glucocorticoidmangel.** Ein relevanter chronischer Glucocorticoidmangel ist beim Menschen nicht mit längerem Leben vereinbar. Dementsprechend liegen keine Daten vor, ob Cortisolmangel mit darauf zu beziehendem Knochenmangel einhergeht.

■ **Glucocorticoidexzess.** Eindeutig ist der Negativeffekt eines Hypercortisolismus auf den Knochen. Die glucocorticoidinduzierte Osteoporose ist ein häufiges klinisches Problem und wird daher im spezifischen Kapitel abgehandelt.

11.1.3

Mechanismen für Plus- und Minusvarianten der Knochenumbauereinheit

Tabelle 11-1 gibt eine Übersicht über Formen von Osteopathien, die Abweichungen vom normalen Knochen beinhalten. Grundsätzliche Kategorien sind einerseits die generalisierten Osteopathien, bei denen alle Knochen des gesamten Skeletts involviert sind, und andererseits lokalisierte Osteopathien, bei denen erkrankte Areale in ein ansonsten normales Restskelett eingelagert sind. Zahlenmäßig überwiegen die Minusvarianten (Osteopenie, Osteoporose, Osteomalazie, Osteodystrophie) gegenüber den Plusvarianten (Hyperostose, Osteosklerose).

Minusvarianten

Osteopenie/Osteoporose (O/O)

Hier liegt zu wenig Knochen von an sich normaler Zusammensetzung vor. Diese „Normalität“ gilt aber nur im Vergleich beispielsweise zur Osteomalazie, bei der das Verhältnis von unmineralisiertem Knochen (Osteoid) zum verkalkten Knochen zugunsten des Osteoids verschoben ist. Jedoch kann bei der O/O die Zellularität gegenüber dem normalen Knochen und seinem Stoffwechsel durchaus verschoben sein.

- Beim beschleunigten Knochenstoffwechsel („high turnover“) sind Osteoklasten überaktiv und relativ stärker aktiv als die Osteoblasten.
- Beim langsamen Knochenumsatz („low turnover“) sind beide Zellpopulationen in ihrer Aktivität reduziert.

Sofern bei O/O keine eindeutige Ursache eruiert werden kann, spricht man von der *primären oder idiopathischen O/O*. Ist eine Leitstörung klar erkennbar, die zur O/O-Entwicklung beigetragen hat, ist der Begriff der *sekundären O/O* üblich. Wie alle De-

Tabelle 11-1. Minusvarianten (Osteopenie, Osteoporose) und Plusvarianten (Osteosklerose, Osteopetrose) metabolischer Osteopathien

Störung	Krankheitsbild
<i>Zur Verminderung der Knochenmasse bzw. -stabilität führend (osteopenisch, -porotisch, -dystrophisch)</i>	
Beschleunigte, verfrühte Abnahme der Knochenmasse	Osteoporose
Vermehrter Abbau	Osteoporose mit beschleunigtem Umsatz z. B. Hyperparathyreoidismus (Minusvariante)
Verminderter Anbau	Osteoporose mit langsamem Umsatz
Ungenügende Mineralisation des Osteoids durch Ca-Mangel	} Rachitis, Osteomalazie
P-Mangel	
D-Hypovitaminose	
Genetischer Defekt der Kollagensynthese	Osteogenesis imperfecta
Osteoblastendefekt (Mangel der alkalischen Phosphatase)	Hypophosphatasie
<i>Lokalisierte Beeinträchtigung und Fragilität</i>	
Tumor mit osteolytischer Wirksamkeit	Osteolyse
Lokale Entzündung durch Bakterien	Osteomyelitis (Minusvariante)
Lokale Entzündung durch „slow virus“	M. Paget (Minusvariante)
Kryptogener lokaler Abbau nach Trauma	Sudeck-Syndrom
Defekter Aufbau	Juvenile Knochenzyste Fibröse Dysplasie Jaffé-Lichtenstein
Übergreifen einer Gelenkentzündung auf den Knochen	Arthritis
Übergreifen einer Gelenkdegeneration auf den Knochen	Arthrose
<i>Zur Vermehrung der Knochenmasse führend (osteosklerotisch)</i>	
Defekt der Osteoklasten, genetisch	Osteopetrose
Defekt der Osteoklasten durch Systemerkrankungen	Osteomyelosklerose
Wachstumshormonexzess	Akromegalie
Beschleunigter Umbau mit Zugewinn	Hyperparathyreoidismus (Plusvariante)
Osteoblastenaktivierung durch Fluoridexzess	Fluoridose
<i>Lokalisierte Auswirkung</i>	
Lokalisierte Entzündung durch Bakterien	Osteomyelitis (Plusvariante)
Lokale Entzündung durch „slow virus“	M. Paget (Plusvariante)
Tumor mit osteoblastischer Aktivität	Osteoblastische Metastasen; Osteosarkom
Lokaler Knochenbildungsexzess	Exostosen

finitionen, ist auch diese willkürlich. Da die postmenopausale Osteoporose der Frau das Erlöschen der Eierstocksfunktion voraussetzt, könnte sie als „sekundär“ eingestuft werden (vergleichbar der Osteoporose einer Frau im Alter von 45 Jahren, die die Eierstocksfunktion durch Kastration verloren hat). Demgegenüber kann auch anders argumentiert werden: Alle Frauen erfahren die Menopause, nur ein Teil von ihnen entwickelt die Osteoporose. Bei weiterhin nicht klar erkennbarer Disposition ist es gerechtfertigt, diese postmenopausale O/O als idiopathisch einzustufen. Es ist ersichtlich, dass Übergänge fließend sind.

Vermutlich ist die *idiopathische O/O* ein Sammeltopf eines multifaktoriellen Geschehens:

- **Faktoren der Lebensweise** (Kalziumarmut durch die Ernährung, geringe Besonnung; körperliche Inaktivität).
- **Faktoren der hormonellen Exposition des Skeletts** (späte Menarche, frühe Menopause, Jahre der Amenorrhö).
- Zunehmend ist die Gewichtigkeit *hereditärer Faktoren* (Tabelle 11-2). Für Erkrankungen wie die Osteogenesis imperfecta sind zahlreiche Kollagendefekte als eindeutige Ursache beschrieben. Bei der O/O beginnt die Diskussion über die Bedeutung ungünstiger Varianten des Kollagen-1-

Gens. Genvarianten können auch bei folgenden Faktoren des Knochenstoffwechsels eine Rolle spielen: Unterschiedliche Allele des Vitamin-D-Rezeptorgens können die Kalziumaufnahme variieren, Varianten des Östrogenrezeptors könnten für die biologische Aktivität dieses Sexualhormons verantwortlich sein, Genvarianten des Zytokins Interleukin-6 könnten über das Ausmaß der Resorption von Knochengewebe nach Wegfall der Östrogene entscheidend sein. Die Genetik entscheidet vermutlich auch über unterschiedliche Qualitäten der Verdauung, bezogen auf die Kalziumaufnahme und -utilisation, über die Ausgestaltung von Knochengerüst und Muskulatur (Körperbau: Athletiker vs. Astheniker), ja vermutlich auch über die Motivation zur körperlichen Mobilität.

M. Sudeck

Bei den lokalisierten Zuständen des verminderten Knochens stößt man auf kryptogene Krankheitsbilder wie den M. Sudeck, bei dem posttraumatisch bevorzugt an typischer Stelle (Handwurzelgelenk) „neurodystrophisch“ bei prädisponierten Menschen Umbau- und Abbauprozesse in Gang kommen, die von erregungsabhängigen Entzündungszeichen und Schmerzen begleitet werden.

Tabelle 11-2. Genetische Einflüsse auf die Ausgestaltung der Knochenmasse, die für die Entstehung einer Osteoporose relevant sein können

Kompartiment	Genetische Variation
Knochengrundsubstanz, Kollagene	Kollagen-Typ mp-1-Gen-Allele (COL1A1/A2) TFG-β-Polymorphismus (Mutationen/Deletionen bei Osteogenesis imperfecta)
Körperbau	Athletiker versus Astheniker
Ernährung	Kalzium
Laktasemangel	(Ernährungsgewohnheiten)
Vitamin D	Vitamin-D-Rezeptor-Gen-Allele (B/b)
Sexualhormone	Späte Pubertät (Mädchen und Jungen) Frühe Menopause (Frauen) Östrogendefizit bei Männern? Androgendefizit bei Frauen? Östrogen-Rezeptor-Gen-Allele (VNTR-Polymorphismus)
postmenopausal	Interleukin-6-Allele
Physikalische Belastung	Bewegungsprogramm? Sedentarität? Einstellung des Mechanostaten?

Tumorosteolysen

Hier ergeben sich die klaren Ursachen aus der Grunderkrankung der Patienten.

Plusvarianten**Osteopetrose**

Bei der generalisierten Osteopetrose, ist der Knochenabbau, d. h. die Osteoklastenaktivität beeinträchtigt.

Osteoblastäre Metastasen

Diese verursachen örtlich ein Mehr an Knochen.

Mischvarianten**M. Paget**

Durch eine lokalisierte langsame Viruserkrankung mit Befall der Osteoklasten liegen sowohl osteolytische als auch osteosklerotische Veränderungen in den befallenen Knocheneinheiten vor. Weil die Knochenkontur dabei ebenfalls zunimmt, wird diese Knochenerkrankung in einem eigenen Abschnitt der „vermehrten Knochenbildung“ abgehandelt.

Hyperparathyreoidismus

Im Rahmen dieser Erkrankung ergibt sich je nach der Gesamtbilanz (Verhältnis von osteoblastärer gegenüber osteoklastärer Aktivität) bei insgesamt vermehrter Umbauaktivität eine Variante mit Knochensubstanzgewinn oder -verlust.

Osteomyelitis

Lokalisierte bakterielle Entzündungen können durch Beeinflussung der Knochenumbau Einheit destruieren oder auch eine Nettopositivbilanz (Knochenmassenaufbau) bedingen.

Verminderte Knochenbildung/-masse**11.2****Osteoporose****11.2.1****Fallpräsentation**

Eine 66 Jahre alte, asthenische Frau übersah mit 2 mittelschweren Einkaufstaschen in den Händen eine hohe Bürgersteigkante und trat hart auf die Straße auf. Es fuhr ihr in das Kreuz hinein, sie ging jedoch noch allein vorsichtig nach Hause und „schonte sich“. Leichtere Rückenschmerzen hatte sie schon länger hin und wieder gehabt. Als die Schmerzen am nächsten Tag beim Aufwachen stärker waren, suchte sie den Arzt auf. Er stellte einen Rundrücken fest (Abb. 11-3), im unteren Brustwirbelsäulenbereich waren die Dornfortsätze prominent, die Region zeigte beim Palpieren Druckempfindlichkeit. Anamnestisch ergab sich, dass die Patientin seit dem 49. Lebensjahr menopausal war und sich eher kalziumarm ernährte. Des Weiteren schilderte die Patientin bis auf Alltagsbelastungen und mäßiges Spaziergehen keine stärkere körperliche Aktivität. Eine familiäre Anlage im Sinne einer Osteoporosebelastung war nicht sicher eruierbar. Eine auf dem Boden dieser Vorgeschichte indizierte Röntgenaufnahme der Wirbelsäule ergab eine typische Keilwirbelbildung im Zusammenhang mit dem Eindruck einer Demineralisierung (Abb. 11-4). Mit Hilfe des Röntgenbildes war die Diagnose einer manifest gewordenen Osteoporose (anhand der Wirbelfraktur) in ihrer ersten Stufe gestellt. Auszuschließen waren nun sekundäre Osteoporoseformen. Klinischerseits ergaben sich keine Anhaltspunkte bei Anamneseerhebung und Untersuchung. Beim Laborprogramm für den Ausschluss relevanter Kalziumstoffwechselstörungen fand sich eine normale alkalische Phosphatase. Die zur Sicherheit bestimmten Spiegel des 25-OH-Vitamin D und des intakten PTHs erbrachten Werte im mittleren Normbereich. Um die Therapieentscheidung für die Wahl des richtigen Medikamentes abzusichern, wurde eine Knochenhistologie aus dem Beckenkamm gewonnen. Sie ergab den typischen Befund einer Osteoporose mit langsamem Knochenumsatz (Abb. 11-5). Da bei der knochenhistologisch bestätigten Diagnose des langsamen Umsatzes mit einem resorptionshemmenden Medikament (beispielsweise Bisphosphonat)



Abb. 11-3. Patientin mit manifester Osteoporose der unteren Brustwirbelsäule: Die Dornfortsätze drücken sich nach dorsal durch die Haut, der Oberkörper ist gestaucht und damit verkürzt. Hautfalten schwingen nach links und rechts (Tannenbaumphänomen)



Abb. 11-4. Röntgenbild einer Wirbelsäule mit Keilwirbelbildung

kein besonders eindrucksvoller Effekt einer Zunahme der Knochenmasse zu erwarten war, wurde eine knochenanbaustimulierende Therapie mit Fluorid angesetzt. Die Patientin erhielt täglich abends 75 mg Natriumfluorid. Adjuvant wurden ihr morgens 1000 mg Kalzium und 1000 E Vitamin D₃ verordnet. Ihre erniedrigte Knochendichte stieg im Laufe von 4 Jahren, während derer sie halbjährlich kontrolliert wurde, in den Bereich der mittleren Altersnorm an. Die Stabilität der Wirbelsäule unter dieser Therapie wurde jährlich röntgenologisch kontrolliert. Neue Frakturen hatten sich in der 4-jährigen Beobachtungszeit erfreulicherweise nicht abgezeichnet. Bei als ausreichend eingeschätzter Stabilität wurde die Natriumfluoridgabe nach 4 Jahren beendet (Abb. 11-6). Die Gaben des Kalziums und des Vitamin D wurden noch über ein weiteres Jahr beibehalten.

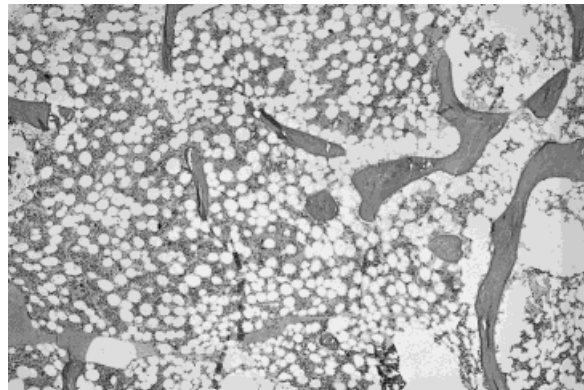


Abb. 11-5. Knochenhistologie bei Osteoporose mit langsamem Knochenumsatz: Die Trabekel sind verdünnt und zum Teil unterbrochen, Osteoklasten und Osteoblasten sind im Gesichtsfeld praktisch nicht zu sehen. Keine Osteoidvermehrung (Goldner-Färbung: Verkalkter Knochen ist grün, Osteoid rot, Knochenzellen rot). (Herrn Prof. Delling, Hamburg, sei für das Präparat gedankt)

11.2.2 Epidemiologie

Epidemiologische Angaben zur Häufigkeit der Osteoporose sind aus den folgenden Gründen unscharf und mehrdeutig. Übernimmt man die arbiträre so genannte WHO-Definition, die Osteoporose ohne Frakturen sei durch eine Knochendichte von unter als 2,5 Standardabweichungen unterhalb der

Mittellinie des gesunden Normkollektivs im Alter von 30 Jahren („peak bone mass“) definiert, haben beispielsweise im Alter von 80 Jahren rund zwei Drittel der Bevölkerung diese Erkrankung. Geht man von der Zahl der Frakturen im Alter aus, so zeigt sich eine enorme Heterogenität der Bruchhäufigkeiten beispielsweise in Europa. Unterschiede liegen teils in einem Bereich von 1 : 13. Eindeutig ist, dass osteoporotische Frakturen durch das Älterwerden der Bevölkerung insgesamt zunehmen. Darüber hinaus beschreibt der so genannte säkulare Trend, dass beispielsweise Menschen, die heutzutage 80 Jahre alt werden, deutlich häufiger Schenkelhals-

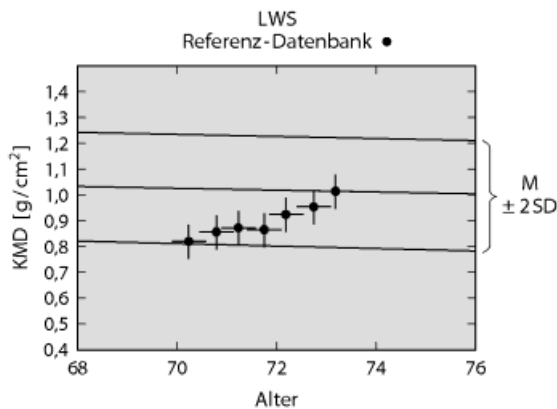


Abb. 11-6. Darstellung der Knochendichte an der Lendenwirbelsäule (LWK 2–4), gemessen mit DXA unter 4-jähriger Fluoridtherapie

frakturen durch Osteoporose erleiden als vor einigen Jahrzehnten. Diese Zunahme ist sicherlich nicht auf eine durchaus denkbare gewisse Abnahme der Knochendichte zurückzuführen. Vielmehr werden Menschen mit anderen Erkrankungen heutzutage älter, die dann durch Fallneigung, Medikamenteneinnahme etc. frakturgefährdet sind. Bei Schenkelhalsfrakturen ist die Bruchdefinition einfach und sicher. Schwierig einzuschätzen ist die Abhängigkeit des Bruchrisikos von der Knochendichte, deren kausale Bedeutung im Alter abnimmt und aus obigen Gründen fragwürdig wird. Wertet man Deformierungen der Wirbelsäule aus, so ergeben sorgfältige Analysen, dass nur gut die Hälfte der Deformierungen gesicherten osteoporotischen Frakturen entsprechen. Beachtet man das Erfordernis derart sorgfältiger Analysen, so finden sich bei Frauen jenseits des 50. Lebensjahres in rund 20 % der Fälle, bei Männern in rund 10 % der Fälle osteoporotische Wirbelfrakturen. Es steht somit außer Frage, dass die Osteoporose mit Frakturen eine mit dem Alter zunehmende Erkrankung ist, die Menschen mit zusätzlichen gesundheitlichen Problemen häufiger trifft als im Alter noch gesunde Menschen. In den Familien Erkrankter ist auf die erbliche Komponente der Osteoporose und die mögliche Gefährdung von Blutsverwandten aufmerksam zu machen.

11.2.3 Pathogenese

Osteoporose Typ I (sog. Wirbelsäulenosteoporose)

Wenn eine zu Osteoporose führende Noxe wie z. B. der Östrogenausfall nach der Menopause wirksam wird, so betrifft sie infolge des dort schneller ablaufenden Umbaus zunächst den spongiösen Knochen.

Gefährdet ist zeitlich als erstes vor allem die Wirbelsäule. Die Manifestation der Wirbelsäulenosteoporose wird als Typ I bezeichnet.

■ **Pathophysiologie.** Der Entstehungsweg dieser Osteoporose Typ I ist in Abbildung 11-7 dargestellt. Nach Wegfall der Östrogene, die im Knochenumbau antiresorptiv wirken, führt die Zunahme der osteolytischen Zytokine Interleukin-1 und Interleukin-6 zu einer Aktivierung der Knochenresorption. Diese Aktivierung findet statt, obwohl das ansonsten den Umbau aktivierende PTH niedriger ist. Durch die Abbauaktivierung werden die Abstände der Umbauzyklen verkürzt. Infolge dieser Verkürzung erfolgt die Restitution der Lakunen nicht vollständig. Die Osteoblasten steigern in der zweiten Lebenshälfte ihre Aktivität nicht mehr in Entsprechung zur Überaktivität der Osteoklasten. Beschleunigter Umbau bedeutet in der zweiten Lebenshälfte immer Knochenmassenverlust.

Die gesteigerte Resorption bewirkt eine Kalziumfreisetzung in die Blutbahn, die einen leichten Kalziumspiegelanstieg zur Folge hat. Dieser Anstieg senkt den Spiegel des PTHs. Ein niedrigeres PTH beeinträchtigt die Kalziumhomöostase über zwei Mechanismen. Zum einen entfällt die PTH-induzierte gesteigerte Rückresorption für Kalzium in den Nieren. Frauen ohne Östrogene scheiden nach der Menopause täglich etwa 30 mg Kalzium zusätzlich aus. Umgerechnet auf ein Jahr bedeutet dies etwa 10 g, also 1 % des gesamten Skelettkalziums. Bei einigen Frauen kann es durchaus das Doppelte hiervon sein. Zum anderen fehlt die Parathormonwirkung in der Niere als Stimulator für die Bildung von Kalzitriol aus Kalzidiol: Die Frau ohne Östrogene absorbiert bei gleichem Kalziumangebot weniger Mineral aus dem Darm. Vermehrte Kalziurie und verminderte Kalziumabsorption addieren sich zu einer Negativierung der Kalziumbilanz. Während eine prämenopausale Frau mit noch normaler endogener Östrogenproduktion mit dem Optimum einer täglichen Kalziumzufuhr von 1000 mg bestens versorgt ist, benötigt sie postmenopausal (ohne Östrogensubstitution) nunmehr 1500 mg als Optimum. Dies ist bei Beratung auch der Gesunden zu beachten. Erfolgt eine Östrogensubstitution, kann die Kalziumzufuhr zunächst auf 1000 mg/Tag beschränkt bleiben. Aus den geschilderten Mechanismen ergibt sich ein beschleunigter Verlust über etwa 10 Jahre. Der Verlust im beschleunigten Umbau infolge eines relativen Überwiegens der Resorption gegenüber dem Anbau, der verstärkte Kalziumverlust über die Nieren und die verminderte Absorption aus dem Darm führen vor allem dann zur Osteopenie, wenn der Startpunkt des Verlustes z. Z. der Menopause eher niedrig liegt

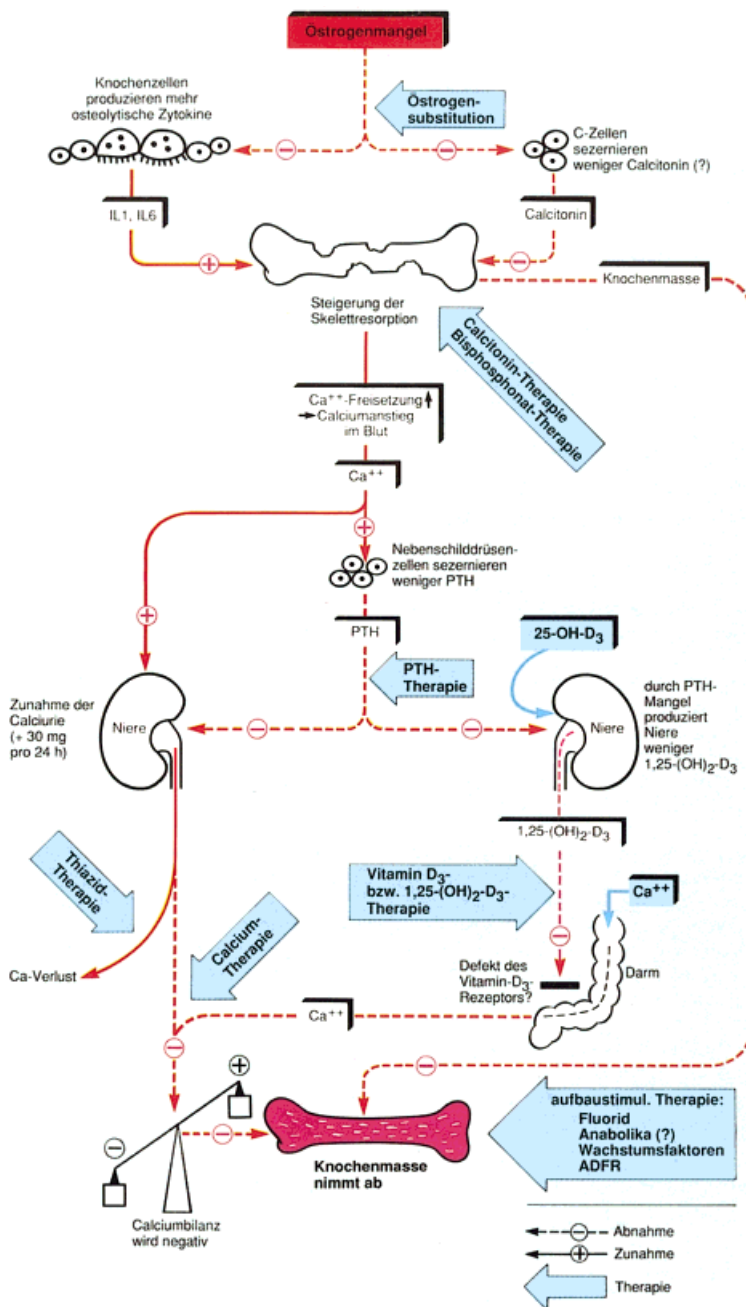


Abb. 11-7.

Der Weg vom Östrogenmangel zum Knochenmassenverlust bei der postmenopausalen Osteoporose Typ I. Die Pfeile zeigen an, an welcher Stelle therapeutisch interveniert werden kann. [Aus Ziegler R. (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen, Abbildung 1 aus Teil IV: Die Entstehung der Osteoporose Typ I. Dtsch Med Wochenschr 120: 1252, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart]

und die Verlustrate beschleunigt ist (Abb. 11-2). Für die Rate des Abbaus während der kritischen 10 Jahre nach der Menopause können erbliche Faktoren verantwortlich sein. Zur Abbaurate tragen eine ungenügende Kalziumversorgung mit der Nahrung und geringe körperliche Belastung bei.

Osteoporose Typ II (sog. senile Osteoporose)

Als Osteoporose Typ II wird der zunehmende Verlust auch des kompakten Knochens bezeichnet, der

im Alter ab 75 Jahren zur Schenkelhalsfraktur führt. Betroffen ist zunehmend auch das männliche Geschlecht.

■ **Pathophysiologie.** Der Entstehungsmechanismus ist häufig folgender (s. auch Abb. 11-8): Der älter werdende Mensch kommt im Mittel mit weniger Kalorien aus (sofern er nicht überkalorisch lebt und damit an Gewicht zunimmt. Übergewicht ist ein gewisser Schutz vor Osteoporose). Die Ernährung älterer

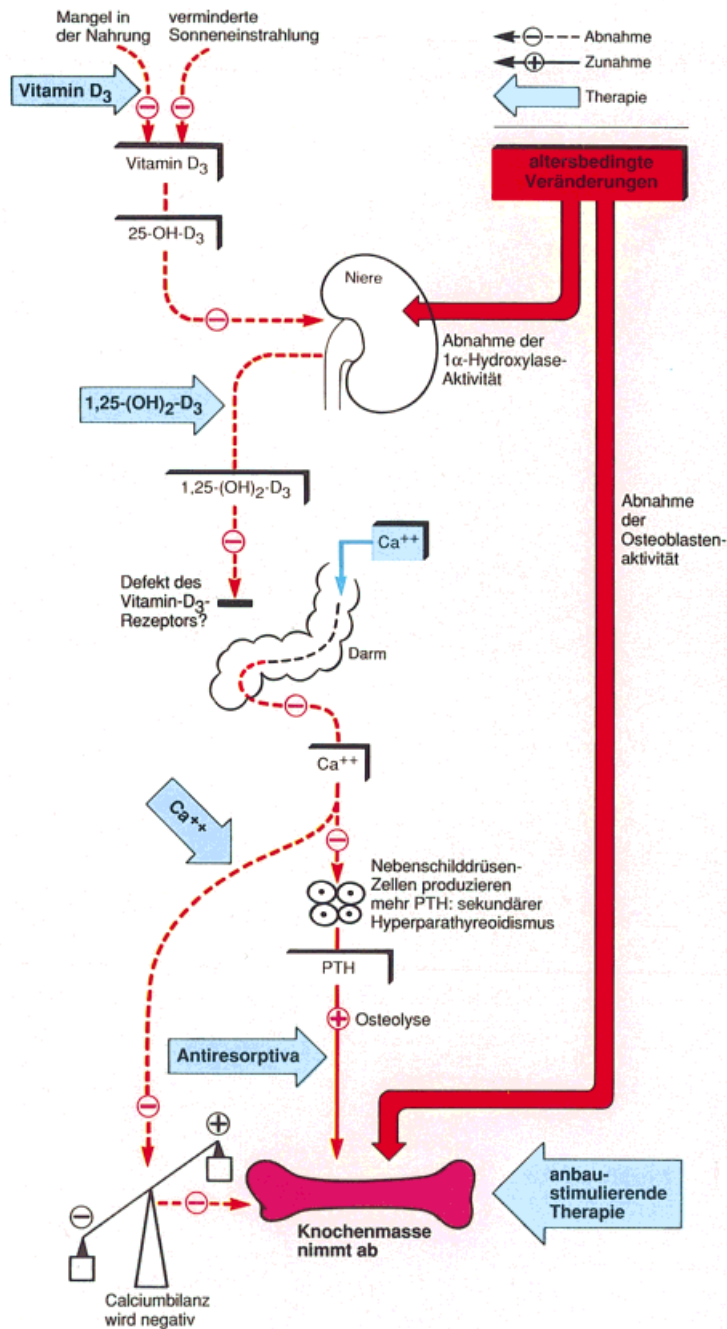


Abb. 11-8. Die Entstehung der Typ-II-Osteoporose: Der Mangel an Kalzium und Vitamin D führt zum sekundären Hyperparathyreoidismus, die Alterung der Systeme der 1 α -Hydroxylase in der Niere und der Osteoblasten im Knochen selbst vermindert die Möglichkeit der Kompensation. Wesentlich für das Frakturereignis ist nicht nur die reduzierte Knochenmasse, sondern auch die Zunahme der äußeren Bedingungen, die eine Fraktur begünstigen. [Aus Ziegler R. (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen, Abbildung 1 aus Teil V: Die Entstehung der Osteoporose Typ II. Dtsch Med Wochenschr 120 : 1368, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart]

Menschen vor allem in Gemeinschaftsküchen ist nicht selten bezüglich der Kalziumzufuhr unterhalb des Optimums, das für Menschen beider Geschlechter jenseits des 65. Lebensjahrs bei 1500 mg Kalzium/Tag angelegt ist. Wahrscheinlich nimmt die Aktivität der 1 α -Hydroxylase in der Niere, die die Umwandlung von Kalzidiol in Kalzitriol stimuliert, mit dem Älterwerden ab. Darüber hinaus gehen ältere Menschen seltener an die Sonne, sodass auch

weniger Vitamin D in der Zirkulation anflutet und auch weniger Kalzidiol (25-OH-Vitamin D) in der Leber entsteht. Ein allmählicher latenter Kalziummangel in der Nahrung, verstärkt durch eine latente D-Hypovitaminose bei immobiler Lebensweise, induziert einen zunehmenden sekundären Hyperparathyreoidismus. Der sHPT induziert seinerseits einen beschleunigten Knochenumbau, der wie im Falle des beschleunigten Umbaus der Osteo-

porose Typ I (mit niedrigem PTH) zum Knochenverlust führt.

Glucocorticoidinduzierte Osteoporose

Das häufigste Beispiel einer sekundäre Osteoporose ist die infolge eines endogenen, exogenen oder sekundären Hypercortisolismus (Cushing-Syndrom).

■ **Pathophysiologie.** Wenn das Knochengestüt chronisch erhöhten Glucocorticoidspiegeln ausgesetzt wird, kommt es in der Kalziumhomöostase und im Knochenstoffwechsel sowie der Funktion der beteiligten Organe zu folgenden Veränderungen (Abb. 11-9).

- Verschlechterung der Kalziumabsorption im Darm. Umstritten ist, ob darin eine Störung des Vitamin-D-Metabolismus eingeschlossen ist.
- Erhöhung der Kalziumausscheidung im Urin bei gleichzeitiger Erhöhung der glomerulären Filtrationsrate.
- Hemmung der Osteoblastenaktivität.
- Hemmung der Hormonachse der Sexualhormone.
- Abnahme der Muskelmasse und Muskelkraft.

■ **Sekundärer Hyperparathyreoidismus.** Verminderte intestinale Kalziumabsorption und vermehrter renaler Kalziumverlust führen zum Negativwerden der Kalziumbilanz mit Absinken des Kalziums in der Zirkulation. Dies ist ein Anreiz zur Entwicklung eines sHPT. Dieser verstärkt am Knochen die Resorption, um auf diesem Wege Kalzium in die Blutbahn freizusetzen. Der Knochenstoffwechsel wird beschleunigt („high turnover“). Dabei ist der durch die Osteoblasten stimulierte Knochenanbau vermindert, da die Glucocorticoide die Aktivität der Osteoblasten (als einer mesenchymalen Zellart) hemmen. Die übliche Kopplung der Knochenzellpopulationen, nämlich dass Osteoklasten die Osteoblasten zur Füllung der entstehenden Defekte stimulieren, ist gestört.

■ **Hemmung des Sexualhormone.** Des Weiteren hemmen die erhöhten Glucocorticoide die Hormonachse der Sexualhormone: Es kommt bei beiden Geschlechtern zu deren Verminderung. Mit dem Absinken der Sexualhormone entfällt der Schutzmechanismus für den Erhalt von Knochen. Resorptive Zytokine nehmen zu. Der „anabole“ Effekt der Sexualhormone auf die Osteoblasten (vermutlich

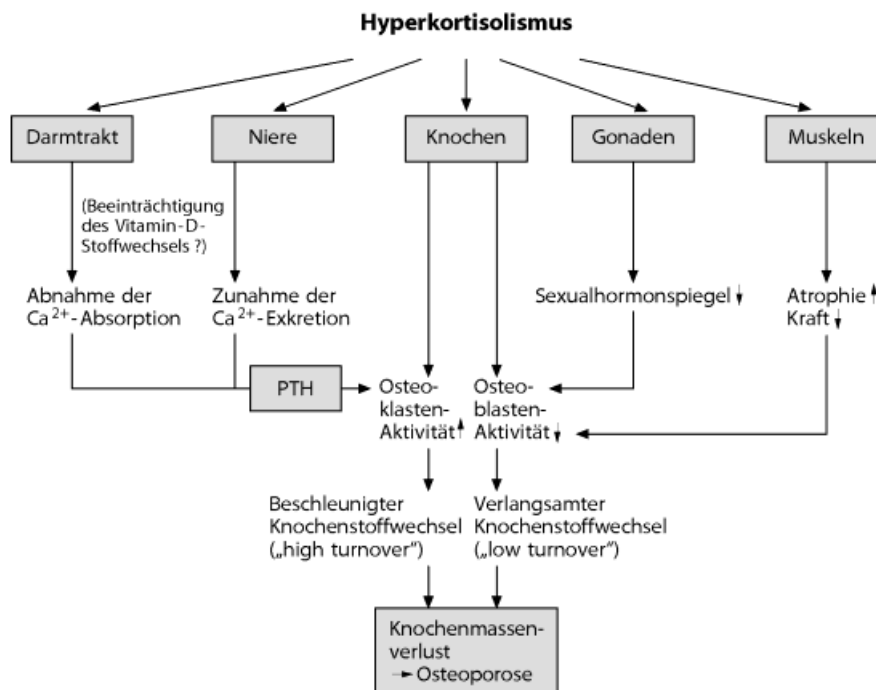


Abb. 11-9. Entstehung der glucocorticoidinduzierten Osteoporose. Ein Glucocorticoidexzess führt zur Verminderung der Kalziumabsorption, zur Vermehrung der Kalziumexkretion über die Niere. Die negative Kalziumbilanz führt zum sekundären Hyperparathyreoidismus, der einen beschleunigten Knochenumsatz induziert. Die Sekretion der Gonadenhor-

none wird vermindert, sodass ihr protektiver Effekt im Knochenstoffwechsel entfällt. Die Muskulatur wird adynam und atrophisch – der muskuläre Bewegungsanreiz auf den Knochen entfällt. Hypercortisolismus hemmt direkt die Aktivität der Osteoblasten

über eine Sensibilisierung des Mechanostaten wirksam) entfällt. Des Weiteren bewirkt ein Hypercortisolismus eine Abnahme der Muskelmasse und Muskelkraft. Besonders beim Mann prägt sich hier auch das Absinken des Testosterons aus. Die verminderte Muskelkraft lässt einen wichtigen Stimulus für die Knochenbildung schwächer werden. Besteht der Hypercortisolismus länger und wird nicht behandelt, so zeigt der Knochen im Laufe der Zeit eine Abnahme der Beschleunigung des Knochenstoffwechsels. Das Endresultat ist ein atrophischer Knochen mit Zellarmut („low turnover“).

11.2.4 Klinik

Symptome und Beschwerden

Ob eine Osteopenie im Sinne der präklinischen Osteoporose, die bei unadäquatem Trauma zu Frakturen führen kann, wirklich Beschwerden bedingt, ist umstritten.

■ **Frakturen.** Es ist eine Versuchung, die z. Z. der vor der ersten Fraktur geschilderten Beschwerden nach dem Bruchereignis auf die davor bereits bestehende Verminderung der Knochenmasse zu beziehen. Zur Zeit muss die Frage offen bleiben. Ist die Fraktur eingetreten, bereitet sie bei Diskontinuität selbstverständlich entsprechend starke Schmerzen (Schenkel-

halsfraktur, distale Radiusfraktur). Auch der durch nichtadäquates Trauma eingetretene akute Wirbelbruch verursacht im Zusammenhang damit Schmerzen. Selten liegt die Spielform des schmerzarmen oder schmerzlosen langsamen Zusammensinkens eines Wirbels vor. Schreitet die Verformung mehrerer Wirbel allerdings voran, gibt es den Zustand fehlender Symptome eigentlich nicht mehr.

■ **Schmerzen.** Das Schmerzsyndrom des Rückens bei Osteoporose ist in keiner Weise pathognomonisch. Es kommen alle Schmerzqualitäten vor, auch die Dauer reicht von Tagen über Wochen bis zum Dauerschmerz. Da chronische Rückenschmerzen durch degenerative Veränderungen häufiger sind als die durch Osteoporose, treffen wir zahlreiche Menschen mit vorbestehenden Rückenschmerzen, bei denen sich irgendwann die Wirbelsäulenosteoporose manifestiert.

■ **Kriterien zum Nachweis der Osteoporose.** Abbildung 11-10 fasst die Symptome und Beschwerden zusammen, die Anlass zum Ausschluss oder Nachweis einer Osteoporose geben.

- Frakturen an typischer Stelle nach inadäquatem Trauma (betreffend Wirbelsäule, distalen Radius, Femurhals und -trochanter),
- chronische Rückenschmerzen beim Älteren,
- ein Krummerwerden des Rückens mit und ohne Beschwerden,

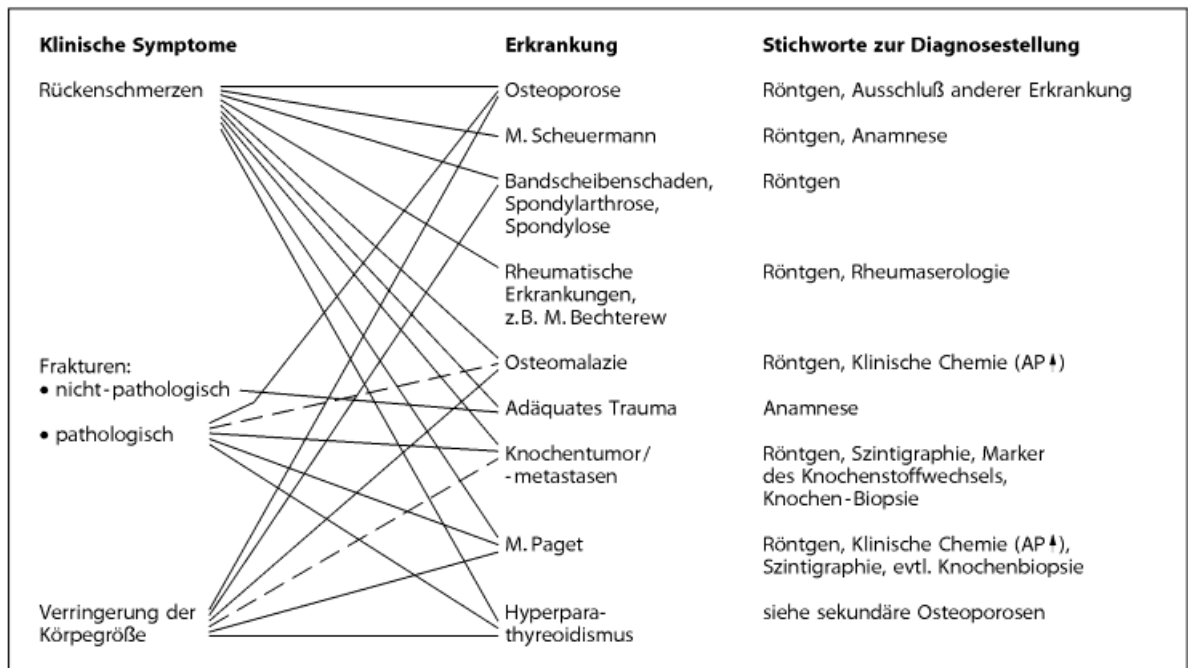


Abb. 11-10. Differentialdiagnose des klinischen Bildes der Osteoporose

- eine Abnahme der Körperlänge mit und ohne Rückenbeschwerden.

11.2.5

Diagnostik

In der Hauptsache kommen 2 diagnostische Situationen vor. Im häufigeren Falle liegen Symptome vor, die auf eine Osteoporose hindeuten können. Durch das Röntgenbild ergibt sich dann der Befund einer manifesten Osteoporose (eingetretene Fraktur in Verbindung mit Demineralisierung).

In selteneren Fällen deutet eine Konstellation bei einem ansonsten gesund erscheinenden Menschen darauf hin, dass er eine präklinische Osteoporose aufweisen könnte. Die Hinweise können sein:

- Osteoporose bei einem Elternteil,
- Körperbau (Astheniker),
- Lebensweise (kalziumarme Ernährung, wenig Bewegung).

Die Leitdiagnostik ist die Osteodensitometrie, die aber nur einen Teil der Risikofälle mit dem so genannten WHO-Standard erfassen wird. Knochendichte $< -2,5$ Standardabweichungen unter dem Mittelwert der gesunden 30-jährigen. Benötigt werden in beiden Fällen exakte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung, Röntgen, Osteodensitometrie, Laboruntersuchungen und ggf. eine Knochenhistologie.

Anamnese und körperliche Untersuchung

Die Anamneseerhebung muss sachkundig und vollständig sein. Insbesondere müssen die in der folgenden Übersicht wiedergegebenen Fragen beantwortet werden.

Anamneseerhebung bei Osteoporose bzw. -verdacht

- Familiäre Belastung? (Diagnose bei Angehörigen überprüfen!)
- Unterversorgung mit Kalzium/Vitamin D? Ernährungsgewohnheiten?
- Eingriffe oder chronische Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes? (z. B. $\frac{2}{3}$ Magenresektion, Resektion von Darmabschnitten, M. Crohn, Colitis ulcerosa, Zustand nach Pankreatitis)
- Stuhlbeschaffenheit (Durchfälle)?
- Hinweise auf vorübergehenden/persistierenden Hypogonadismus? (primäre/sekundäre Amenorrhö, Dauer?)
- Körperliche Trägheit, Immobilität? (Wurde jemals Sport getrieben? In der Schule; später?)
- Einnahme knochenschädlicher Medikamente (z. B. Glucocorticoide, Antiepileptika); Heparintherapie?

- Nikotin u. a. Genussmittel? Kaffee ohne oder mit Milch? Alkohol?

Bei der körperlichen Untersuchung ist nach Stigmata zu suchen, die auf eine sekundäre Genese der Osteoporose hindeuten könnten. Diese sind in der folgenden Übersicht wiedergegeben.

Körperlichen Untersuchung bei Osteoporose (Verdacht):

- Hinweise auf Hypogonadismus (z. B. kleine Hoden bei Klinefelter-Syndrom)?
- Hinweise auf Unterernährung, Malabsorption, Maldigestion? Operationsnarben am Bauch?
- Hinweise auf Niereninsuffizienz?
- Hinweise auf maligne Erkrankung?
- Hinweise auf Endokrinopathie: Hypercortisolismus (Cushing-Stigmata)? Hyperparathyreoidismus? Hyperthyreose?
- Hinweise auf Muskelhypotrophie?

Sonderformen wie eine Osteogenesis imperfecta können sich durch blaue Skleren verraten.

Bildgebende Verfahren

■ **Röntgen.** Für die Frage des Vorliegens einer Osteoporose bedürfen die Röntgenbilder einer besonderen Qualität, bzw. der Röntgenologe einer besonderen Qualifikation. Häufig zeigen über- oder unterbelichtete Bilder lediglich das Frakturereignis. Die Beurteilung einer Demineralisierung, die im Röntgenbild erst nach einem Verlust von etwa 30 % einigermaßen sicher möglich ist, wird durch ungünstige Belichtungsbedingungen noch weiter verschleiert. Bei Überbelichtung kann durch das Auslöschen von Knochenstrukturen eine Osteoporose vorgetäuscht werden. An der Wirbelsäule zeigt das Röntgenbild der Osteoporose häufig eine Vertikalisierung der Trabekel. Dies ist ein Überlagerungseffekt der zahlenmäßig reduzierten Bälkchen. Nach beispielsweise einer Fluoridtherapie zeichnet sich die Vertikalisierung verstärkt ab. Am Schenkelhals wurden unterschiedliche Grade des Verschwindens der Trajektorien als Stadien des so genannten Singh-Index beschrieben. Exakter ist eine Messung des lokalen Kalziumgehaltes mittels Osteodensitometrie. Wichtig ist die röntgenologische Aussage, ob eine Wirbelfraktur jüngerer oder älteren Datums ist. Hier kann die ergänzende Skelettszintigraphie Auskunft geben, ob der lokale Knochenstoffwechsel noch beschleunigt ist (frisch nach der Fraktur) oder neuerlich normalisiert nach Ausheilung.

■ **Osteodensitometrie.** Empfehlenswert als Technik der Wahl ist die Dualröntgenabsorptiometrie (DXA): Sie erlaubt die Messung an den im Wesentlichen interessierenden Arealen der Wirbelsäule (LWK 2–4) und des Schenkelhalses. Sie weist eine niedrige Strahlenbelastung auf, die für die in der Regel erforderliche Verlaufskontrolle die Voraussetzung ist. Bei der Osteoporose mit Fraktur dient die begleitende Osteodensitometrie vor allem der Kontrolle des Ansprechens auf die eingeschlagene Therapie. Nach 1–2 Jahren zeigt sich, ob das angestrebte Ziel der Zunahme der Knochendichte erreicht wird. Für die Diagnosestellung einer Osteoporose ist die Osteodensitometrie nur bei dem Teil der Fälle geeignet, die tatsächlich unter dem Wert von $-2,5$ Standardabweichungen liegen. Im darüber liegenden Bereich bis zur Mittellinie der Gesunden im Alter von 60 Jahren können aber ebenfalls osteoporotische Frakturen auftreten, die mittels Osteodensitometrie nicht vorhersagbar sind. In die Risikobeurteilung müssen also auch die zuvor angesprochenen anamnestischen Angaben eingehen:

! *Die anamnestische Angabe einer Osteoporose bei einem Elternteil verdoppelt beispielsweise das eigene Frakturrisiko bei gleichem Knochendichtewert.*

■ **Knochenhistologie.** Wenn sich die Umbausituation des Knochenstoffwechsels nicht aus der Anamnese ausreichend sicher vermuten lässt, ist die Gewinnung einer Knochenhistologie aus einer Beckenkammbiopsie sinnvoll. Die Probe sollte mit einem Instrument ausreichenden Durchmessers gewonnen werden (Zylinder ≥ 5 mm im Durchmesser). Der Biopsiezylinder sollte für eine Kunststoffeinbettung für die Gewinnung unentkalkter Hartschnitte konserviert werden. Die Aufarbeitung des unentkalkten Schnitts erlaubt die genaue Unterscheidung zwischen verkalktem Knochen und unverkalktem Osteoid. Für besondere Fragestellungen kann eine Tetrazyklinmarkierung vor der Biopsieentnahme dazu dienen, Aussagen zur Umbaugeschwindigkeit noch exakter zu treffen. Wesentlich ist aus der Histologie die Aussage, in welchem Umfang die Trabekel reduziert sind, wie häufig Perforationen und unterbrochene Bälkchen zu sehen sind. Hinsichtlich der Zellularität ist das Verhältnis von Osteoklasten zu Osteoblasten in Verbindung mit der Häufigkeit dieser Populationen eine wichtige Aussage. Die Knochenhistologie ist der Goldstandard für die wichtige Aussage, ob ein beschleunigter oder ein verlangsamer Knochenstoffwechsel vorliegt.

Labordiagnostik

■ **Grunddiagnostik.** Bei jeder manifesten Osteoporose ist das Laborprogramm der Tabelle 11-3 erforderlich. Es dient dem Ausschluss wichtiger sekundärer Osteoporoseformen und Osteopathien, die bei Anamneseerhebung und körperlicher Untersuchung nicht zu vermuten waren. Es sind dies hyper- und hypokalzämische Knochenerkrankungen, Erkrankungen wie die Osteomalazie (mit erhöhter alkalischer Phosphatase), Niereninsuffizienz, das Plasmozytom. Bei der primären, idiopathischen Osteoporose sind sämtliche Parameter dieser Tabelle normal. Ist ein Parameter pathologisch, muss er in einem zusätzlichen Laborprogramm abgeklärt werden. Gleiches gilt für klinische Verdachtsmomente bei Anamneseerhebung oder körperlicher Untersuchung: Macht eine Tachykardie oder eine Gewichtsabnahme eine Hyperthyreose wahrscheinlich, muss TSH und ggf. T3 und T4 bestimmt werden. Bei klinischen Zeichen eines M. Cushing ist die Cortisolbestimmung vor und nach Dexamethason erforderlich etc.

■ **Spezielle Diagnostik.** Bei nachgewiesener Osteoporose ist zur Charakterisierung des Knochenstoffwechsels je ein Anbau- und ein Abbaumarker zu empfehlen. Als Anbaumarker dient die alkalische Phosphatase (nach Ausschluss einer Lebererkrankung) bzw. die knochenspezifische alkalische Phosphatase (Osteokalzin bietet demgegenüber keine Vorteile), als Orientierung für den Abbau dient die Kalziurie im 24-h-Urin bzw. (genauer) die Ausscheidung der Pyridinium-Crosslinks. Über je einen Marker hinaus liefern zusätzliche Marker keine diagnostischen Informationen. Leider sind auch die Umbaumarker (vergleichbar der Osteodensitometrie) vor allem Parameter der Therapiekontrolle. Für die Diagnosestellung haben sie begrenzten Wert in wenigen Fällen, da die Mehrzahl der Patienten mit Osteoporose Werte in breiter Überschneidung mit dem Normalbereich liefert.

Hinzu tritt die Zufälligkeit der Situation der Probenentnahme: Nach frischer Fraktur erhöht gefundene Marker signalisieren vermutlich eher das Reparaturgeschehen als den Umbauzustand des Restskeletts.



Tabelle 11-3a, b. Laborprogramm bei manifester Osteoporose. **a** Differentialdiagnostisches Ausschlussprogramm, **b** Abschätzung der Knochenstoffwechselsituation

a Differentialdiagnostisches Ausschlussprogramm		
Parameter		Zum Ausschluss von
Kalzium im Serum	erhöht	Hyperkalzämische Knochenerkrankungen: primärer Hyperparathyreoidismus, Knochenmetastasen
	erniedrigt	
Phosphat im Serum	erniedrigt	Hypokalzämie bei sekundärem Hyperparathyreoidismus, z. B. durch Niereninsuffizienz
	erhöht	
		Osteomalazie
Alkalische Phosphatase (AP)	erhöht	Hepato-/Cholezystopathie
Harnpflichtige Substanzen	erhöht	Niereninsuffizienz
BSG, Blutbild	}	{ Hämatologische Systemerkrankungen Multiples Myelom In das Skelett metastasierendes Karzinom
Eiweiß im Urin (Bence-Jones), Immunelektrophorese		
b Abschätzung der Knochenstoffwechselsituation		
„Knochenmarker“ für Knochenanbau		Knochenspezifische alkalische Phosphatase (wenn AP nicht ausreichend ist)
„Knochenmarker“ für Knochenabbau		Pyridinium-Crosslinks im Urin (zur Orientierung: Kalziurie im 24-h-Urin)

11.2.6 Differentialdiagnose

Folgende Übersicht zählt die wesentlichen Formen einer Osteoporose auf.

Differentialdiagnosen der Osteoporose

- **Idiopathische Osteoporose**
 - Juvenile (beide Geschlechter)
 - Prämenopausal
 - Postmenopausal Typ I (trabekulärer Knochen [Wirbelsäule])
 - Postmenopausal Typ II (senile Osteoporose [Schenkelhals])
 - Beim erwachsenen Mann
- **Sekundäre Osteoporose**
 - Endokrinologisch verursacht
 - Sexualhormonmangel
 - Glucocorticoidexzess (endogen, exogen)
 - Hyperthyreose
 - Hyperparathyreoidismus

Im Rahmen komplexer Osteopathien

- gastroenterologische Ursache (Malnutrition, Malabsorption, Malassimilation)
- besondere Formen der renalen Osteopathie

Im Rahmen neoplastischer Erkrankungen

- z. B. multiples Myelom, Mastozytose, myeloproliferat. Erkrankungen
- Entzündungen
- z. B. Rheumatoide Arthritis (RA), entzündliche Darmerkrankungen

Im Rahmen hereditärer Erkrankungen

- z. B. Osteogenesis imperfecta und Kollagenosen

Reduktion der statischen Kräfte am Knochen

- z. B. Immobilisation, Schwerelosigkeit

Die Differentialdiagnose hat abzuklären, ob es sich um eine idiopathische, primäre Osteoporose handelt, oder ob eine sekundäre Osteoporose vorliegt. Dies ist Grundlage zu Entscheidung über die weitere Therapie. Ergibt die Differentialdiagnostik beispiels-

weise, dass eine verminderte Knochendichte keine Osteoporose, sondern eine Osteomalazie ist, so hat die Therapie für diese definierte andere Entität den Regeln der Enddiagnose zu folgen.

11.2.7 Therapie

Grundprinzipien

Die Wirksamkeit osteotroper Medikamente hängt davon ab, in welchem Umbautempo der Knochenstoffwechsel abläuft. Für die Osteoporose der Frau stellt sich dies folgendermaßen dar (Abb. 11-11). Erleidet eine Frau ihre erste Wirbelfraktur im Alter von 55 Jahren, d. h. 5 Jahre nach der Menopause, so befindet sich ihr Knochenstoffwechsel im „high turnover“. Antiresorptive Medikamente (Östrogene, Bisphosphonate, ggf. Kalzitoningene) haben eine gute Erfolgsaussicht. Tritt die erste Wirbelfraktur etwa im Alter von 65 Jahren, also 15 Jahre nach der Menopause auf, so hat sich der Knochenstoffwechsel nach der Phase des „high turnover“ (etwa ein Jahrzehnt) inzwischen verlangsamt, eine ausreichende Zufuhr von Kalzium und Vitamin D vorausgesetzt. Der Einsatz der Antiresorptiva bei langsamem Knochenstoffwechsel ist deutlich geringer wirksam als im Zustand des „high turnover“. In vielen Fällen

würde der geringe Effekt eines Antiresorptivums nicht ausreichen, den Knochen zu stabilisieren. Eine knochenaufbaustimulierende Therapie ist vorzuziehen. In erster Linie sollten hier Fluoride, evtl. Anabolika eingesetzt werden. Ereignet sich die erste Fraktur am Schenkelhals jenseits des 75. Lebensjahrs (*Osteoporose Typ II*), so ist der Knochenstoffwechsel in den meisten Fällen durch sHPT beschleunigt. Pathophysiologisch begründet wird mit Kalzium und Vitamin D therapiert. Antiresorptiva dürften ebenfalls wirksam sein, jedoch nicht die Ursache des sekundären Hyperparathyreoidismus beseitigen. In seltenen Fällen liegt in diesen Fällen ein langsamer Knochenstoffwechsel vor (beispielsweise bei optimaler Versorgung mit Kalzium und Vitamin D und ausreichender Mobilität). Dann ist auch hier eine knochenaufbaustimulierende Therapie sinnvoll.

Antiresorptive Therapie

Sie ist die Behandlung der Wahl beim postmenopausal beschleunigten Knochenstoffwechsel.

■ **Östrogentherapie.** Bei einer solchen Therapie (bei vorhandener Gebärmutter mit Gestagenen zu kombinieren) ist in erster Linie unter der Fragestellung zu überlegen, ob bei der behandlungsbedürfti-

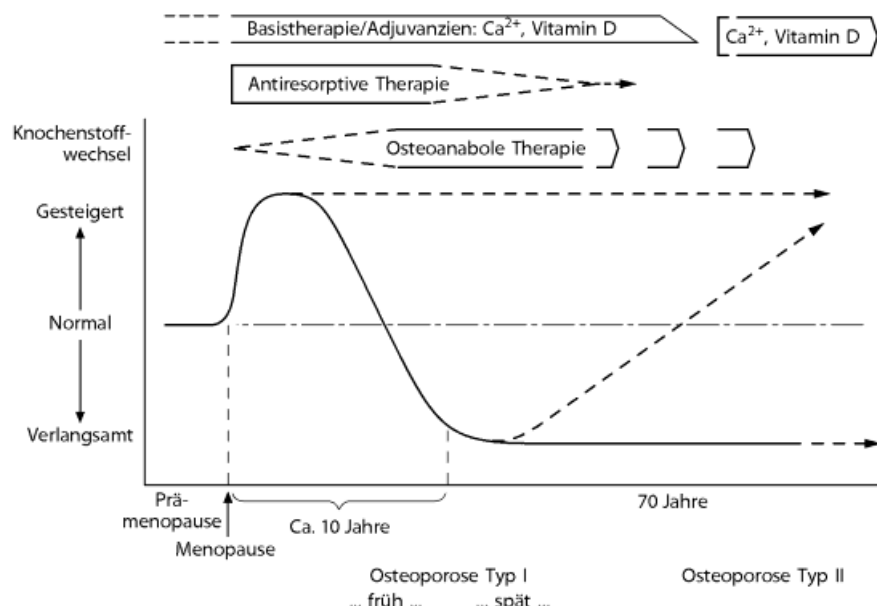


Abb. 11-11. Prinzipien der Osteoporosetherapie in Abhängigkeit vom Knochenstoffwechsel: Postmenopausal beschleunigt sich bei der Frau durch Östrogenmangel der Knochenstoffwechsel für etwa ein Jahrzehnt – in dieser Zeit sind vor allem antiresorptiv wirksame Medikamente sinnvoll: Östrogene, Bisphosphonate (Kalzitoningene). Danach folgt eine Phase des eher reduzierten Knochenstoffwechsels – Knochenanbau-

stimulierende Medikamente sind indiziert: Fluoride, evtl. Anabolika. Bei der senilen Osteoporose (Typ II) mit Schenkelhalsfraktur ab dem 75. Lebensjahr herrscht ein beschleunigter Knochenstoffwechsel durch sekundären Hyperparathyreoidismus vor – Therapie der Wahl ist Kalzium plus Vitamin D (bei dem in diesem Alter selteneren langsamen Knochenstoffwechsel: Fluoride, Anabolika)

gen Osteoporotikerin noch weitere Symptome von einer Östrogentherapie profitieren könnten. Beispielsweise ob anhaltende Hitzewallungen, eine Infektanfälligkeit des Harntraktes infolge des Östrogenmangels oder eine Hypercholesterinämie vorliegt. Die Wirksamkeit der Östrogentherapie hinsichtlich der Veränderung weiterer osteoporotischer Frakturen ist vor allem aus zahlenmäßig großen retrospektiven Studien belegt. Erste prospektive Studien bestätigen diese Erwartung. Für die Osteoporosetherapie mit Östrogenen werden die Dosen empfohlen, die sich bei der Osteoporoseprophylaxe zum Erhalt der Knochenmasse bewährt haben: Konjugierte equine Östrogene (0,6 mg/Tag), 17 β -Östradiol als Valerat oder in mikronisierter Form (1–2 mg/Tag). Bei Verwendung der perkutanen Östrogenpflaster müssen adäquate Blutspiegel, vergleichbar der endogenen Produktion vor der Menopause, erreicht werden. Ist mit Ernährung und Lebensweise ein optimales Angebot von Kalzium (1000 mg täglich) und Vitamin D (400–1000 E täglich) nicht garantiert, sind die Adjuvantien parallel zu substituieren.

CAVE

Regelmäßige gynäkologische Kontrollen dieser Therapie sind unbedingt zu fordern. Bei Therapiezeiten bis 5 Jahre ist ein zusätzliches Brustkrebsrisiko nicht ersichtlich. Ab Zeiten von 7 bis 10 Jahren scheint eine leichte Zunahme des Brustkrebsrisikos möglich zu sein. Durch die geforderten gynäkologischen Kontrollen scheint aber eine Früherkennung und -behandlung die Prognose im Vergleich zu unzureichenden Kontrollen zu verbessern.

Ein erhöhtes Letalitätsrisiko zeichnet sich daher selbst bei Frauen mit familiärer Brustkrebsbelastung nicht ab. Möchte man dennoch lieber auf eine Östrogentherapie verzichten, stehen neuerdings selektive Estrogen-Rezeptor-Modulatoren (SERM) wie Raloxifen zur Verfügung, die am Brustgewebe östrogen-antagonistisch wirken, am Knochen jedoch dennoch osteoprotektiv. Der beste Effekt einer Östrogentherapie ist während des 1. Jahrzehnts nach der Menopause (etwa 50. bis 60. Lebensjahr) zu erwarten, danach nimmt die Effizienz mit der zunehmenden „Östrogenentwöhnung“ des Knochens ab.

■ **Bisphosphonate.** Eine Alternative zur Östrogentherapie (beispielsweise bei Frauen, die eine Östrogensubstitution ablehnen oder bei denen bei möglichem Brustkrebsrisiko von einer solchen Therapie abzuraten ist) ist die Therapie mit Bisphosphonaten. Sie hemmen die Aktivität der Osteoklasten und erlauben so in der Situation des beschleunigten Knochenstoffwechsels eine Auffüllung entstandener Defekte durch die Osteoblasten ohne Zeitdruck. Der Effekt ist im ersten Behandlungsjahr besonders ein-

drucksvoll und führt in dieser Zeit zu einem Zugewinn an Knochen von mehreren Prozent. In den nachfolgenden Behandlungsjahren ergibt sich zum Teil ein Plateau, zum Teil immer noch ein leichter Zugewinn. Direkt den Knochenanbau stimulierende Effekte der Bisphosphonate sind erhofft, aber bisher nicht eindeutig nachgewiesen. Bisphosphonate sind gut verträglich, schwerwiegende Nebenwirkungen wichtiger Organsysteme wie Blutbildung, Leberfunktion, Nierenfunktion sind bei Beachtung der Dosierungsempfehlungen nicht bekannt geworden.

- **Alendronat:** Verabreicht werden 10 mg oral morgens nüchtern, ein Glas Wasser soll nachgetrunken werden. Danach aufrechte Haltung für 30 Minuten (nicht hinlegen), um eine in Einzelfällen beobachtete Ösophagitis zu vermeiden. Auf eine ausreichende Kalziumzufuhr mit der Nahrung (1000 mg täglich) ist zu achten, ggf. muss Kalzium (und auch Vitamin D) substituiert werden. Die Bisphosphonateinnahme und die Kalziumzufuhr sind unbedingt zu trennen, um vor allem eine Absorptionsverminderung des Bisphosphonats durch Kalzium zu vermeiden. Die Alendronatstudien haben eine Zunahme der Knochendichte (im Vergleich zu einer reinen Kalziumsubstitution) und eine Abnahme sowohl vertebraler als auch nichtvertebraler Frakturen erbracht. Empfohlene Therapiezeiten sind mindestens 2–3 Jahre, individuell auch länger.
- **Etidronat:** Dieses Bisphosphonat wird zyklisch verabreicht. 400 mg Etidronat täglich über 14 Tage, anschließend während der restlichen Tage eines Quartals 500–1000 mg Kalzium (ggf. sollte auch Vitamin D substituiert werden). Eine Wiederholung dieses Zyklus sollte über 2, 3 oder mehr Jahre in Abhängigkeit von der Klinik erfolgen. Auch Etidronat sollte getrennt von den Mahlzeiten eingenommen werden. Studien haben eine Zunahme der Knochendichte (im Vergleich zu reiner Kalziumtherapie) und eine Abnahme der Wirbelfrakturen erbracht.
- **Pamidronat:** Alendronat und Etidronat sind die z. Z. in Deutschland für die Osteoporosetherapie zugelassenen Bisphosphonate. Interessante Ergebnisse aus Studien mit intravenöser Verabreichung von Pamidronat sind veröffentlicht, ohne dass aber bereits eine Zulassung vorliegt. Die zyklische i. v.-Bisphosphonatgabe alle 3 Monate ist eine interessante Alternative vor allem für Patienten mit Ulkusanamnese und Magen-Darm-Empfindlichkeit.
- **Ibandronat:** In einer Ibandronatstudie wurde nachgewiesen, dass dieses Bisphosphonat bei beschleunigtem Knochenstoffwechsel deutlich wirksamer ist als bei verlangsamtem Knochen-

stoffwechsel. Bei den anderen Bisphosphonaten fehlen bedauerlicherweise Angaben der Wirksamkeit, bezogen auf den Knochenstoffwechsel.

Die hier angesprochenen Ibandronatbefunde und die pathophysiologischen Erkenntnisse zur Abhängigkeit einer abbauhemmenden Therapie vom Knochenstoffwechsel begründen jedoch die Empfehlung, Bisphosphonate vor allem bei beschleunigtem Knochenstoffwechsel anzuwenden, um Enttäuschungen bei „Low-turnover-Osteoporose“ zu vermeiden.

■ **Kalzitonine.** Sie hemmen den Knochenabbau bei beschleunigtem „turnover“. Ihre Wirkung ist bei normalem (oder langsamem) Knochenstoffwechsel nicht nachgewiesen. Der Nachweis der Abnahme von Frakturen ist in Präventionsstudien bescheiden. In einer aktuellen Studie mit Kalzitonninasenspray war der Nachweis der Abnahme von Wirbelfrakturen nur in einer Studiengruppe mit mittlerer Dosierung statistisch signifikant. Da für die Bisphosphonate als Antiresorptivum eine wesentlich bessere Datenlage vorhanden ist, die Kalzitonine ökonomisch ungünstiger sind, bei Verwendung des Lachs-

kalzitonins die Ausbildung neutralisierender Antikörper möglich ist und im Einzelfall das biologische Phänomen des Nicht-mehr-Ansprechens vorkommen kann (so genanntes Escape-Phänomen im Sinne einer biologischen Resistenz), kann die Dauertherapie mit Kalzitonin bei der Osteoporose nicht empfohlen werden. Darüber hinaus sind die Dosisempfehlungen in einem sehr breiten Bereich unscharf (zwischen 3 · 50 E s. c. wöchentlich und 100 E s. c. täglich bzw. zwischen 100 E und 200 E täglich als Nasenspray). Kalzitonin entfaltet eine gewisse analgetische Wirkung auf zentralnervösem Wege unabhängig von örtlichen Prozessen. Manche Therapeuten empfehlen daher seine Verabreichung über einige Wochen beispielsweise nach einem akuten Einbruch eines osteoporotischen Wirbels.

Knochenaufbaustimulierende Therapie

■ **Fluoride.** Die Aktivität der Osteoblasten in der Situation des verlangsamten Umbaus („low turnover“) lässt sich durch Fluoride steigern. Ihr Wirkungsmechanismus besteht darin, dass sie die Wirksamkeit der durch endogene Wachstumsfaktoren (beispielsweise IGF-1) angeregten Tyrosinkinase verstärken. Fluoride bewirken damit eine Zunahme

Tabelle 11-4. Dosierung einer Fluoridtherapie bei Osteoporose

Medikamentengruppe	Dosierung		Dauer		Besonderheiten
	„Volldosis“ F ⁻	„Halbierte“ Dosis F ⁻ (bzw. reduzierte Dosis)	Adjuvanzen		
Fluoride			Ca ⁺⁺	Vitamin D	Jährliche Röntgenkontrolle: Beendigung bei beginnender Fluoridose
<i>Natriumfluorid</i> Ospur F 25 NaF 25 Baer Ossiplex ret. (25 mg)	3 Tbl. = 33,9 mg	2 Tbl. = 22,6 mg (selten 1 = 11,3 mg)	1000 mg	1000 IE	3–4 Jahre
Ossin (40 mg)	2 Tbl. = 36,2 mg	1 Tbl. = 18,1 mg			
<i>Monofluorophosphat</i> , MFP Tridin (à 5 mg)	4 Tbl. = 20 mg	2 Tbl. = 10 mg	(Enthält 150 mg pro Tbl.)	1000 IE	Jährliche Osteodensitometrie: Bei zu „gutem“ Ansprechen (Zunahme über 8–10 % pro Jahr) Dosis reduzieren
Monotridin (à 10 mg F ⁻)	2 Tbl. = 20 mg	1 Tbl. = 10 mg	1000 mg	1000 IE	

der Knochenneubildung unabhängig vom Knochenabbau, d. h. der resorptiven Osteoklastentätigkeit. Unter mehrjähriger Fluoridtherapie kann somit kontinuierlich die Knochendichte vermehrt werden, wobei jedoch das mechanische Optimum überschritten werden kann: Zu hohe Fluoriddosen induzieren offenbar eine Osteosklerose mit dann reduzierter Stabilität. Die Wirksamkeit einer Fluoridtherapie setzt daher voraus, dass ein optimales „therapeutisches Fenster“ erreicht wird. Zu niedrige Dosen sind bei einem Teil der Patienten unwirksam und haben ein scheinbares Nichtansprechen zur Folge, zu hohe Dosen produzieren zwar mehr Knochen, jedoch von minderwertiger mechanischer Qualität. Bei adäquater Dosierung reduzieren Fluoride vertebrale und nichtvertebrale Frakturen. Dem therapeutischen Fenster entsprechen 20 mg biologisch verfügbare Fluoridionen pro Tag. Ihre Zufuhr kann mit verschiedenen Präparationen erreicht werden. Bei der Therapie mit Monofluorophosphat mit einer hohen Fluoridabsorptionsrate von über 90 % entspricht die Fluoriddosierung den genannten 20 mg (entsprechend beispielsweise 4 Tbl. Tridin mit 5 mg Fluoridionen oder 2 Tbl. Monotridin mit 10 mg Fluoridionen). Bei den magengeschützten Natriumfluoridpräparaten wie Ospur F 25 oder Ossin werden nur rund 60 % adsorbiert. Das NaF-Angebot liegt bei 33–36 mg Fluoridionen pro Tag, von denen rund 20 mg absorbiert werden (Tabelle 11-4).



Manche Patienten reagieren auf diese „Volldosis“ von 20 mg Fluoridionen pro Tag noch überschießend: Ihre Knochendichte steigt innerhalb eines Jahres um 8–10 % und höher an. In diesen Fällen sollte die Fluoriddosis dann halbiert werden. Ein weiterer Grund zur Reduktion ist die Entwicklung eines Schmerzsyndroms an der unteren Extremität: Schmerzen im Bereich des Fußgelenks und der Ferse gehen mit Schwellungen, ähnlich einem rheumatischen Schub einher. Im Knochenszintigramm zeigen sich Mehranreicherungen im Bereich des Calcaneus oder des distalen Tibiaendes, etwas später zeigen Röntgenbilder bandartige Verdichtungen. Dem Schmerzsyndrom liegen Mikrokallusbildungen zugrunde, wie sie sich (seltener) bei der Osteoporose auch ohne Fluoridtherapie zeigen können. Die Umbauzonen sind offenbar Fluorideffekte im Sinne einer überschießenden Reaktion, die keine mechanische Gefährdung signalisieren. Zu empfehlen ist bei ihrem Auftreten eine Therapiepause von 4 Wochen und dann die Fortsetzung der Behandlung mit halbierten Dosen.

Damit der unter Fluorid bereits neu gebildete Knochen ausreichend mineralisieren kann, empfehlen wir die Einnahme von täglich 1000 mg Kalzium

und 1000 E Vitamin D. Wird als Fluorid ein Natriumfluorid gewählt, sollte die Fluoridgabe mit dem Abendessen erfolgen, die Kalziumgabe getrennt davon morgens bzw. mittags. Wird mit Monofluorophosphat therapiert, interferiert das gleichzeitige Kalziumangebot nicht mit der Fluoridabsorption. Die Fluoridtherapie sollte jährlich osteodensitometrisch kontrolliert werden, um das Tempo der Zunahme der Knochendichte zu beurteilen und zur Dosiskorrektur zu verwenden. Jährliche Röntgenkontrollen der Wirbelsäule dienen der Beurteilung ihrer Stabilität. Im Durchschnitt erstreckt sich die Fluoridtherapie über 4 Jahre, gelegentlich auch länger. Gründe für die Beendigung sind eine ausreichende Zunahme der Knochendichte (etwa 20 % in 4 Jahren) bzw. das Auftreten erster röntgenologischer Zeichen einer Fluoridose (Stadium I nach Roholm) im Röntgenbild.

■ **Anabolika.** Infolge ihres Missbrauchs im Sport wird z. Z. die medizinische Verwendung der Anabolika mit Skepsis betrachtet. Studien bei postmenopausalen Frauen mit Osteoporose haben aufgezeigt, dass sie zur Zunahme der Knochendichte führen und dass die zusätzliche Verabreichung eines Anabolikums zu einer Östrogen-/Gestagen-Substitution die Knochendichte über den Östrogeneffekt hinaus erhöht. Vermutlich kommt hier der muskultrope Effekt zum Tragen. Studiendaten zur Frakturverminderung bei Osteoporose fehlen. Damit ist der Einsatz eines Anabolikums bei Osteoporose eine Individualentscheidung. Bei einer Osteoporotikerin mit ausgeprägter Muskelschwäche, Ablehnung einer Östrogensubstitution und Neigung zu Depressivität ohne endogene Komponente ist der Versuch einer Anabolikatherapie gerechtfertigt (beispielsweise 25 mg Dekadurabolin i.m. alle 3 Wochen, bei guter Verträglichkeit Steigerung auf 50 mg alle 3 Wochen über 1–2 Jahre). Auch bei Zustand nach Implantation einer Hüftendoprothese und problematischer Remobilisierung infolge Muskelschwäche kann ein Anabolikaversuch angezeigt sein.

Therapie mit Kalzium und Vitamin D bei Osteoporose Typ II

Bei der Mehrzahl der Patienten mit Osteoporose Typ II liegt ein sekundärer Hyperparathyreoidismus infolge eines Kalzium- und Vitamin-D-Mangels vor. Pathophysiologisch begründet können diese Substanzen zur substitutiven Therapie herangezogen werden. Eine Supplementierung mit 1200 mg Kalzium und 800 E Vitamin D hat bei 80-jährigen in Frankreich zu einer deutlichen Reduktion der Schenkelhalsfrakturen geführt. Entsprechende Erfahrungen wurden aus den USA mitgeteilt. In einer

Therapiestudie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wurde für eine Therapie mit Kalzium plus Kalzitriol gegenüber einer reinen Kalziumtherapie eine größere Wirksamkeit der Verhinderung weiterer Wirbelbrüche belegt. Seit dieser Studie wird mit ihr die Behauptung verbunden, der (im Vergleich zum genuinen Vitamin D wesentlich teurere) Metabolit sei dem Vitamin D überlegen. Trotz der Forderungen der Wissenschaftler des Gebiets ist eine entsprechende vergleichende Studie bisher nicht vorgelegt worden. Auf der Basis der französischen Daten empfehlen wir daher guten Gewissens für die Typ-II-Osteoporose mit sekundärem Hyperparathyreoidismus täglich 1000 mg Kalzium und 1000–3000 E Vitamin D.

Besonderheiten bei Patienten mit anamnestischem Nierensteinleiden

Liegt bei einem Menschen, bei dem eine Osteoporosetherapie mit Kalzium und Vitamin D zu diskutieren ist, gleichzeitig ein rezidivierendes Nierensteinleiden vor, so kann stattdessen (sowohl bei der Primärtherapie einer Osteoporose Typ II als auch bei einer adjuvanten Therapie zusätzlich zur Östrogen-, Bisphosphonat- oder Fluoridgabe bei Osteoporose Typ I) ein Hydrochlorothiazidpräparat verabreicht werden: Diese Substanz vermindert einerseits die Kalziurie und bedeutet so eine Nierensteinprophylaxe, zum anderen retiniert sie Kalzium, was dem Knochen zugute kommt. Mit Thiaziden behandelte Hochdruckpatienten entwickeln weniger Frakturen als Patienten, die mit anderen Antihypertensiva therapiert wurden.

Prophylaxe einer glucocorticoidinduzierten Osteoporose

Zur Durchführung einer Prophylaxetherapie bei Patienten, die einer Langzeitglucocorticoidtherapie (Tagesdosis über 7,5–10 mg Prednison/Prednisolonequivalente, Therapiezeit über 6 Monate) wegen einer anderen Erkrankung bedürfen, empfehlen wir die Einnahme von 1000 mg Kalzium und 1000 E Vitamin D, um die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu verhindern. Die Wirksamkeit dieser Maßnahme kann osteodensitometrisch überprüft werden. Bewirkt diese Prophylaxe keine ausreichende Effizienz, therapieren wir dann die „Low-turnover-Situation“ mit Fluoriden. Manch andere Therapeuten bevorzugen als antiresorptives Prinzip die Kalzitronine oder Bisphosphonate. Für beide wurden Studien mit dem Ergebnis des Knochendichteerhaltes publiziert. In Kenntnis der Überlegenheit der Bisphosphonate als antiresorptives Element sind diese vorzuziehen.

Osteoporose beim Mann

Insgesamt kommt die Osteoporose beim männlichen Geschlecht seltener vor als beim weiblichen. Anders als beim weiblichen Geschlecht liegt die relative Häufigkeit der sekundären Formen einer Osteoporose beim Mann bei etwa 50 %. Unerlässlich ist daher, wie bei der Osteoporosedagnostik der Frau eine umfangreiche Diagnostik, um keine sekundäre Osteoporose, die einer anderen Therapie unterliegen würde, zu übersehen. Die Knochenhistologie ist dabei umso wichtiger, je jünger ein Mann z. Z. der Diagnosestellung seiner Osteoporose ist.

■ **Sekundäre Osteoporose beim Mann.** Häufige Form der sekundären Osteoporose des Mannes ist der Hypogonadismus. In diesen Fällen wird Testosteron substituiert. Eine weitere Form entsteht auf dem Boden eines Alkoholismus, der mittels Abstinenz und einer Ernährungsumstellung (genügende Kalzium- und Vitamin D-Aufnahme) therapiert wird.

■ **Primäre Osteoporose beim Mann.** Hier entscheidet die Knochenstoffwechselsituation über den Einsatz der Medikamente. Die „Low-turnover-Osteoporose“ des Mannes wird mit Fluoriden therapiert, die „High-turnover-Osteoporose“ mit Bisphosphonaten.

Ergänzende Therapien

■ **Frakturbehandlung.** Eine akute osteoporotische Fraktur bedarf der orthopädisch-chirurgischen Betreuung. Bei Wirbelbrüchen muss die Beurteilung der Stabilität Auskunft geben, ob, wie erwünscht, frühzeitig mobilisiert werden darf, ob ein überbrückendes Stützkorsett erforderlich ist oder eine operative Maßnahme zur Wirbelsäulenstabilisierung. Bei der Schenkelhalsfraktur ist häufig ein Hüftgelenkersatz erforderlich.

■ **Schmerztherapie.** Die Schmerzbehandlung ist wichtiges Therapieprinzip, um schmerzbedingte Immobilisierung zu verhindern und zu vermindern. Bei akuten Frakturen sind stark wirksame Analgetika erforderlich. Als milderer, adjuvantes Analgetikum kann auch Kalzitronin versucht werden. Bei chronischen Schmerzen (häufig infolge des chronischen Drucks auf die Nervenwurzeln durch das Engwerden der Austrittskanäle in Verbindung mit zusammengesinterten Wirbeln) sind nichtsteroidale Antirheumatika bewährt. Eine wichtige Rolle spielen auch physikalische Maßnahmen.

■ **Physikalische Therapie.** Sie dient zum einen der wichtigen Aufgabe der Remobilisierung und des Auftrainierens wenig geübter Muskeln, zum anderen liefert sie einen Beitrag zur Schmerzlinderung. Aufenthalt in entsprechenden Rehabilitationskliniken mit Erfahrung sind nützlich. Selbsthilfegruppen machen sich um die Gründung von krankengymnastischen Zirkeln und Warmbadetage für Osteoporotiker verdient.

11.3

Rachitis/Osteomalazie (kalzipenisch, phosphopenisch)

11.3.1

Fallpräsentation

Ein 35 Jahre alter Mann erschien in der Sprechstunde, überwiesen vom Orthopäden unter dem Verdacht auf Knochenstoffwechselstörung. Der Patient hatte den Orthopäden wegen langsam zunehmender ziehender Beschwerden im rechten Oberschenkel aufgesucht. Das Röntgenbild zeigte an der Außenkontur des leicht außenkurvierten Femurs eine Fissur, begrenzt von sklerotischen Säumen (Abb. 11-12). Der Femurhals war angedeutet variiert. Bereits beim Eintreten des Patienten in das Sprechzimmer fiel auf, dass er kleinwüchsig war (153 cm). Nachfragen ergab ein zögerliches Wachstum bereits von Kindheit an. Beim Sprechen fiel ein schlechter Zahnstatus auf (Abb. 11-13). Anamnestisch gab der Patient an, dass seine Mutter etwa gleichgroß war und unter Knochen- oder Rheumaschmerzen litt. Ein älterer Bruder war kaum größer als er. Die Allgemeinuntersuchung zeigte einen unteretzten Körperbau mit symmetrischer mäßiger Varisierung beider Beine, stärkere Beeinträchtigungen vonseiten des Bewegungsapparates wurden nicht angegeben, wobei infolge der geringen Körpergröße Sport keinen Spaß gemacht habe und kaum betrieben wurde. Der untersuchende Arzt gewann den Eindruck, dass der Patient sicherlich nicht wehleidig war und nicht wegen Kleinigkeiten zum Arzt laufe. Das diagnostische Programm bestand in Blut- und Urinuntersuchungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels sowie ergänzenden Röntgenaufnahmen von Becken und linkem Femur, ohne dass weitere Fissuren oder Umbauherde entdeckt wurden (auch nicht in einem zusätzlich veranlassten Skelettszintigramm). Entscheidende Hinweise lieferte das Labor: Bei Normalwerten für Kalzium im Serum und im Urin, PTH und



Abb. 11-12. Röntgenbild eines Femurs bei X-Chromosom-gebundener hypophosphatämischer Osteomalazie. Der Femur ist leicht variiert – lateral findet sich eine Fissur mit umgebender Sklerose

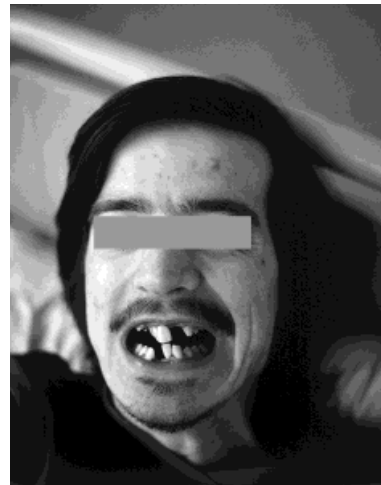


Abb. 11-13. Gebiss eines 35-jährigen Mannes mit X-Chromosom-gebundener hypophosphatämischer Osteomalazie

25-OH-Vitamin D im Serum lag der Serumphosphatspiegel bei 0,57 mmol/l (Norm 0,8–1,5). Die quantitative Phosphatausscheidung im Sammelurin war normal, bezogen auf das erniedrigte Serumphosphat war die Phosphatclearance erhöht. Die alkalische Serumphosphatase lag zwischen 330 und 360 U/l (bei normalen Leberwerten). Sonstige Routineparameter waren unauffällig. Aufgrund des klinischen Bildes, des Röntgenbefundes und der Laborparameter sowie der Familiarität wurde die Diagnose einer

X-Chromosom-gebundenen hypophosphatämischen Rachitis bzw. Osteomalazie gestellt mit Betroffensein zweier Generationen (weiter zurück waren keine klaren Informationen zu erhalten). Der Grad der Erkrankung wurde als mittelschwer eingestuft, eine sensiblere psychische Struktur hätte, bezogen auf die Zahnprobleme und die Skelettbeschwerden, auch eine frühere Diagnosestellung denkbar erscheinen lassen. Eine orthopädische Therapie war nicht erforderlich, da die Fissur keine Instabilität bewirkte. Für Achsenkorrekturen hatten die Variationen nicht bereits das Ausmaß, das eine Gefahr von Arthrosen angezeigt hätte. Der Patient erhielt eine orale Therapie mit anorganischen Phosphaten: von 1 g Phosphat pro Tag wurde auf 3 g täglich gesteigert. Das Auftreten dünner Stühle zwang dann zum Einpendeln auf 2 g täglich. Zusätzlich wurden täglich 0,25 µg Rocaltrol eingenommen. Unter dieser Therapie stieg der Serumphosphatspiegel auf 0,75 mmol/l. Die Phosphaturie war nun um 10–20 % erhöht. Die alkalische Serumphosphatase sank innerhalb eines Jahres von 350 U/l auf 160 U/l (obere Norm) ab. Die übrigen Laborparameter änderten sich nicht relevant. Klinisch zeigte die Fissur ein Schmalwerden des Spaltes. Röntgenkontrollen nach 3 und 5 Jahren ließen ihn jedoch noch erkennen. Die Beschwerden hatten sich innerhalb eines halben Jahres auf ein erträgliches Restausmaß reduziert.

11.3.2 Epidemiologie

Im vorigen Jahrhundert war die „englische Krankheit“ (im Kindesalter Rachitis genannt, im Erwachsenenalter: Osteomalazie) in den sonnenarmen Großstädten der frühindustriellen Zeit (England) eine Volkskrankheit der Armen. Kinderarbeit im Dunkeln, fehlende Besonnung in der Freizeit und Unterernährung waren die Vorbedingung für diese Form der D-Hypovitaminose, die entsprechende Lehrbücher der damaligen Zeit breit füllt. Mit dem Abschaffen der ungünstigen Vorbedingungen im Laufe etwa eines Jahrhunderts sind Rachitis und Osteomalazie eher zur Seltenheit geworden. Bevölkerungswanderungen in diesem Jahrhundert induzieren jedoch gewisse Rückfälle. Nach der Einwanderung dunkelhäutiger Commonwealth-Mitglieder nach dem 2. Weltkrieg nach England (z. B. Pakistani) beschrieben dortige Ärzte etwa 10 Jahre später das Auftauchen der „Immigrantenosteomala-

zie“. In Deutschland zeigten sich entsprechende, aber nicht so ausgeprägte Bilder bei türkischen Gastarbeitern mit dunklerer Pigmentierung, die sich in Berlin angesiedelt hatten. Die Ärzte sind sensibilisiert, bei diesem Teil der Bevölkerung auf eine ausreichenden Vitamin D-Prophylaxe und Gesundheitsberatung zu achten. Risiken sind z. B. unnötiges Einwickeln der Kleinkinder und ihr Schutz vor einer nicht so aggressiven Sonne, wie im Heimatland Türkei sowie das Tragen verhüllender Gewänder bei den Frauen. In der deutschen Bevölkerung sind Formen der kalzipenischen Osteomalazie/Rachitis Raritäten. Ursachen können ungünstige soziale Bedingungen, nicht erkannte Störungen der Verdauung und des Stoffwechsels für Kalzium und Vitamin D, oder auch extrem selten, genetische Defekte sein. Bei den phosphopenischen Formen der Rachitis/Osteomalazie führt zahlenmäßig die X-Chromosom-gebundene hypophosphatämische, Vitamin D-resistente Form, gefolgt von noch selteneren Patienten mit Fanconi-Syndrom. Eine Rarität ist die onkogene Rachitis/Osteomalazie.

11.3.3 Pathogenese

Eine Untermineralisierung des Knochens (Osteoidose) entsteht, wenn die für die Apatitbildung erforderlichen Kalzium- und/oder Phosphationen nicht in ausreichender Weise zur Verfügung stehen. Je nach Vorherrschen des Defektes unterscheidet man kalzipenische Formen, vor allem wenn eine D-Hypovitaminose im Vordergrund steht. Betrifft der führende Mangel die Phosphationen, liegt ein phosphopenisches Krankheitsbild vor. In jedem Falle hat die Untermineralisierung im Kindesalter Wachstumsstörungen mit typischen Verbreiterungen der Wachstumszonen als frustranen Versuch, durch Bildung von mehr Osteoid mechanische Stabilität zu gewinnen, zur Folge. Die im Erwachsenenalter auftretende Störung führt zur allmählichen Verformung des zunächst noch normal ausgebildeten Skeletts infolge der zunehmenden Nachgiebigkeit der Knochen durch zu hohen Osteoidanteil.

Kalzipenische Rachitis/Osteomalazie

Abbildung 11-14 stellt den Weg des Vitamin D über seine Metabolisierungsschritte und deren Möglichkeiten einer Störung von der Aktivierung bis zur Bindung des Kalzitriols am Endorgan dar. Ein nutritiver Vitamin D-Mangel findet sich bei der Unterernährung, vor allem in Verbindung mit ungenügender Besonnung. Das solare UV-Licht bewirkt in der Haut die Umwandlung von 7-Dehydrocholesterol in

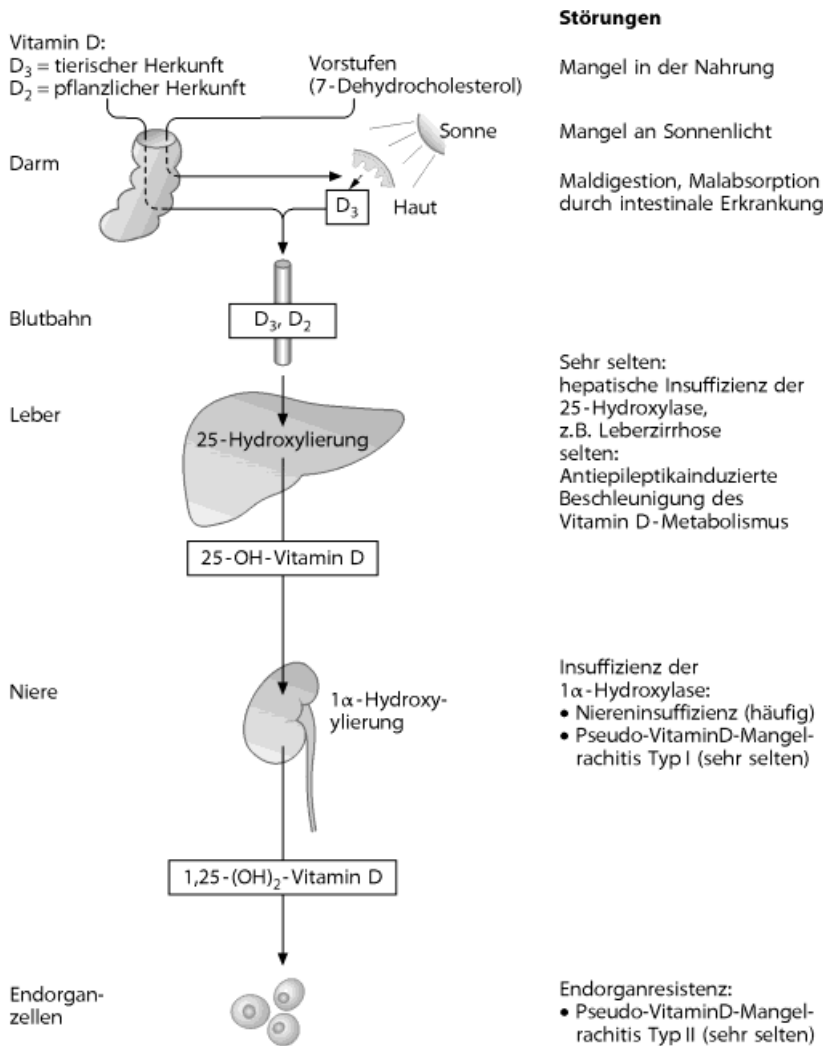


Abb. 11-14.
 Ursachen einer kalzipenischen Rachitis/Osteomalazie

Vitamin D. Der nächste Schritt einer Störungsmöglichkeit ist die zu geringe Aufnahme des fettlöslichen Vitamin D bei Erkrankungen mit Maldigestion und Malabsorption. In der Leber wird Vitamin D am C-Atom 25 hydroxyliert. Dieser Metabolismus ist nur selten gestört (z. B. bei extremer hepatischer Insuffizienz durch Leberzirrhose im Finalstadium oder auch bei einer antiepileptika-induzierten Beschleunigung des Vitamin D-Metabolismus mit Entstehung einer Osteomalazie bei etwa 10 % der therapierten Epileptiker, die etwas häufiger ist). Anfälliger als die Metabolisierung in der Leber ist die am C1-Atom in der Niere. Die 1 α -Hydroxylase ist frühzeitig bei der Niereninsuffizienz gestört. Selten ist sie bei der Pseudo-Vitamin-D-Mangelrachitis Typ I insuffizient. Der letzte Schritt der Vitamin D-Wirkung erfolgt am Endorgan. Bei der Pseudo-Vitamin D-Mangelrachitis Typ II ist die Rezeptorbindung des Kalzitriols in verschiedenen Varianten bzw. die Um-

setzung des gebundenen Kalzitriols in eine genomische Wirkung gestört. Infolge der D-Hypovitaminose wird nicht genügend Kalzium aus dem Darm absorbiert und in die Zirkulation transportiert. Kalziummangelzustände verstärken die Auswirkungen der D-Hypovitaminose.

Phosphopenische Rachitis/Osteomalazie

Abbildung 11-15 stellt den Weg des Phosphates von der Absorption bis zur Ausscheidung sowie Möglichkeiten störender Einflüsse dar. Phosphatarmer Ernährung ist beim Erwachsenen eine Seltenheit, bei Frühgeborenen wurde sie infolge der Nichtbeachtung von deren erhöhtem Bedarf in der Vergangenheit gesehen (jetzt korrigiert). Aufgenommenes Phosphat kann im Magen durch Phosphatbinder an der Absorption gehindert werden. Auch Syndrome der Maldigestion und Malabsorption können

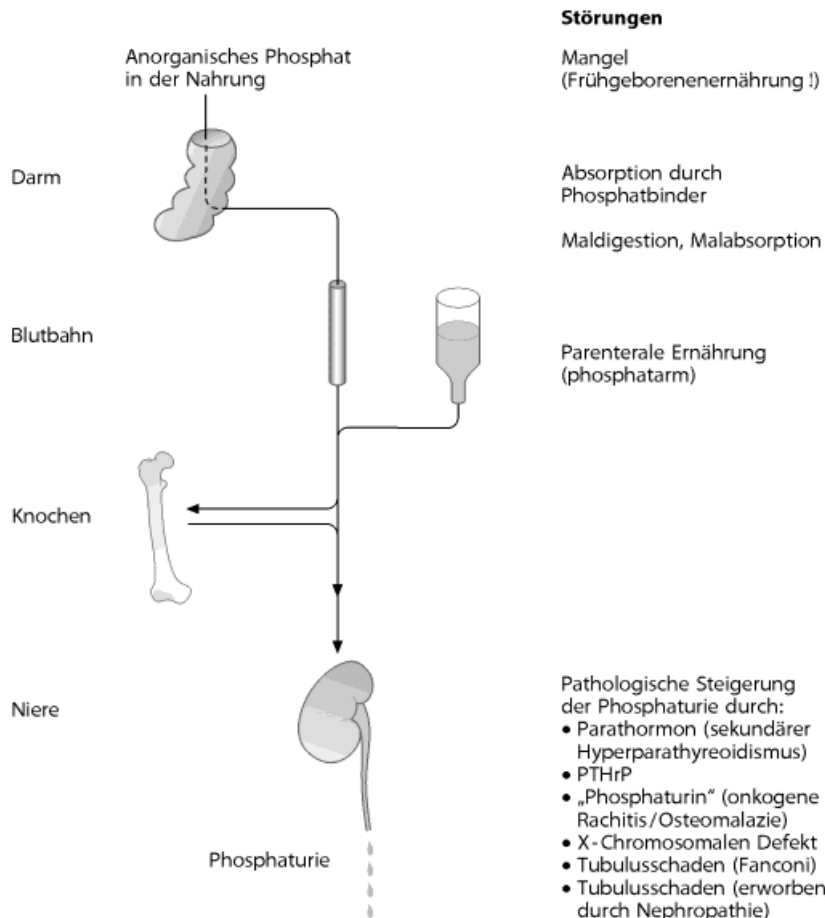


Abb. 11-15.
Ursachen einer phosphopenischen
Rachitis/Osteomalazie

die Phosphataufnahme reduzieren. Bei parenteralernährten Menschen auf Intensivstationen wurde ebenfalls anfangs der Phosphatbedarf nicht immer beachtet, und Phosphatmangelzustände konnten hieraus resultieren. Wesentlich häufiger als die genannten Störungen sind die Situationen einer verstärkten Phosphaturie. Hormonal-humoral findet sich eine verstärkte Phosphaturie beim sHPT, bei Tumorhyperkalziämien durch PTHrP; selten ist die onkogene Osteomalazie, bei der unterschiedliche Tumoren einen noch nicht identifizierten phosphaturischen Faktor (Phosphaturin) produzieren. Tubuläre Defekte mit der Folge der vermehrten Phosphatausscheidung finden sich bei der X-Chromosom-gebundenen hypophosphatämischen Vitamin-D-resistenten Rachitis/Osteomalazie, beim seltenen Fanconi-Syndrom zusammen mit Glukosurie und Aminoazidurie. Schließlich können erworbene Tubulopathien (Nephritis) zur verstärkten

Phosphatausscheidung führen. In Abhängigkeit von der Stärke und der Dauer der Störung entwickeln sich Untermineralisierungen des Skeletts bereits im Kindesalter bzw. allmählich im Laufe des Lebens oder erst im Erwachsenenalter. Das für die X-Chromosom-gebundene Rachitis/Osteomalazie verantwortliche so genannte HYP-Gen findet sich in der Region Xp22.1–22.2 zwischen den Markern DXS41 und DXS43. Ein Kandidatengen könnte das PEX-Gen sein, das für eine membrangebundene Endopeptidase kodiert. Es könnte für die verstärkte Phosphatausscheidung durch den Tubulusapparat verantwortlich sein. Daneben findet sich ein nicht genau definierter Defekt des Vitamin-D-Stoffwechsels, ohne dass aber eine einfache Kalzitriolmangelsituation gegeben wäre. Gedacht wird an eine ungenügende Beeinflussung der Kalzitriolsynthese durch den sonst sehr wirksamen Anreiz einer Hypophosphatämie.

11.3.4 Klinik

Die prinzipielle Störung bei Rachitis/Osteomalazie ist die Knochenweichheit. In den meisten Aspekten ähneln sich kalzipenische und phosphopenische Formen. Die Tendenz zur Verbreiterung der Knochen besonders im Kindesalter ist bei den kalzipenischen Formen etwas ausgeprägter. Fissuren an den Außenseiten der Röhrenknochen sind eher auf eine phosphopenische Ursache hinweisend. Tabelle 11-5 zählt typische Veränderungen und Beschwerden bei den Erkrankungen auf.

■ Symptome im Kindesalter. Beim Kind ist

- die Kraniotabes mit weicher Fontanelle typisch.
- Am Brustkorb zeigt sich der rachitische Rosenkranz.
- Der Brustkorb deformiert sich zum Glockenthorax.

Tabelle 11-5. Symptome und Beschwerden bei Rachitis/Osteomalazie

Kind	
Beschwerden	Gedeihstörung Muskelschwäche Schmerzen beim Gehen bzw. verspätetes Laufenlernen gelegentlich bei Therapiebeginn: Tetanie
Befunde	Kraniotabes Rachitischer Rosenkranz Minderwuchs Deformierungen: Glockenthorax Kartenherzbecken Varisierung der Beine
Erwachsener	
Beschwerden	Diffuse, „rheumatische“ Beschwerden des Bewegungsapparates Watschelgang Gehunfähigkeit, Bettlägerigkeit Gelegentlich bei Therapiebeginn: Tetanie
Befunde	Deformierungen, die sich langsam entwickelt haben Varisierung der Beine Glockenthorax Kartenherzbecken

- Mit dem Gehen (es setzt verspätet ein) kommt es zu Varusbildung und Kartenherzbeckendeformierung.
- Funktionsstörungen sind Muskelschwäche, fehlendes Gedeihen, Minderwuchs.

Das Übersehen der Symptome und eine nicht rechtzeitige Therapie sind durchaus unter dem Aspekt eines ärztlichen Kunstfehlers zu sehen, sofern nicht die Elternteile für eine fehlende medizinische Versorgung verantwortlich sind. Zahnentwicklungsstörungen können hinzutreten. Bei milden Formen kann auch die angeborene Störung erst im Erwachsenenalter erkannt werden.

■ Symptome im Erwachsenenalter. Beginnt die Störung jedoch erst im Erwachsenenalter, so hatte sich zunächst ein gesundes Skelett entwickelt, das nun im Laufe von Jahren von der Störung betroffen wird.

- Skelettbeschwerden sind eher diffus und uncharakteristisch.
- Bei früher Untersuchung zeigt das Skelett lediglich eine Osteopenie.
- Laborveränderungen können sich auf diskrete Tendenzen beschränken.
- Allmählich deformieren sich die tragenden Beinknochen zur O-Beinbildung.
- Im Laufe von Jahren können auch Glockenthorax und Kartenherzbecken auftreten.
- Der typische Watschelgang beruht auf den Schmerzen des durch Umbauzonen labil gewordenen Beckens.
- Hypophosphatämie trägt zur Muskelschwäche bei.

11.3.5 Diagnostik

Anamnese und körperliche Untersuchung

Der Patient ist sorgfältig nach Beschwerden (s. Tabelle 11-5) zu befragen, gleiches gilt für Lebensgewohnheiten und Körperfunktion (Durchfallsneigung?). Bei der Familienanamnese ist nach Körpergröße, Skelettveränderungen o. a. vor allem in den vorausgehenden Generationen zu fragen. Bei der körperlichen Untersuchung sind die Prädisloktionsstellen rachitischer und osteomalazischer Veränderungen klinisch zu prüfen (s. Tabelle 11-5). Der Zahnstatus ist unbedingt mit einzubeziehen.

Labordiagnostik

Die alkalische Phosphatase (AP) (bzw. die knochen-spezifische AP) ist erhöht. Kalzium und Phosphat im Serum und im Urin liefern die Hinweise, ob es sich um die kalzipenische oder phosphopenische Form der Erkrankung handelt. Intaktes PTH und 25-OH-Vitamin D ergänzen die Labordiagnostik. Die Bestimmung von 1,25-Dihydroxy-vitamin D (Kalzitriol) ist nur sinnvoll bei Verdacht auf Insuffizienz der 1 α -Hydroxylase bzw. Verdacht auf Pseudo-Vitamin-D-resistente Rachitis Typ I und II (s. unten, Differentialdiagnose).

Bildgebende Verfahren

■ **Röntgen.** Zu röntgen sind symptomatische Skelettanteile. Sind diese uncharakteristisch oder fehlend und besteht dennoch aufgrund bereits vorliegender Laborwerte der Verdacht auf Osteomalazie und Rachitis, so zeigt eine Röntgenaufnahme des Beckens häufig am ehesten eine Tendenz zu Umbauzonen. Looser-Umbauzonen sind verdächtig auf Osteomalazie im Erwachsenenalter, aufgetriebene Epiphysenfugen verdächtig auf Rachitis im Kindesalter (Abb. 11-16).

■ **Skelettszintigramm.** Bei diffusen Beschwerden kann ein Skelettszintigramm nützlich sein, das die Umbauzonen als Herde verstärkten Knochenumbaus aufzeigt.



Abb. 11-16. Epiphysenfugen eines Kindes mit Vitamin-D-Mangel-Rachitis: Die Epiphysenfugen sind verbreitert und unscharf, der Mineralisationsgrad ist reduziert (oben), günstige Heilungstendenz nach adäquater Therapie (unten)

■ **Osteodensitometrie.** Eine Osteodensitometrie würde lediglich einen erniedrigten Wert ergeben, ohne dass eine Diagnose möglich wäre. Die Osteodensitometrie eines Osteomalazikers ohne begleitende ausführliche Untersuchung ist ein nicht seltenes Beispiel einer Fehldiagnose einer Osteoporose mit nachfolgender Fehlbehandlung.

Knochenhistologie

In Zweifelsfällen und zur Bestimmung des Ausmaßes der Osteomalazie kann die Entnahme einer Beckenkambibiopsie zur Gewinnung einer unentkalkten Knochenhistologie sinnvoll sein. Eine Artdiagnose der Osteomalazieform ist kaum möglich, lediglich evtl. der morphologische Nachweis eines sHPT, der aber auch zumeist aus dem PTH-Spiegel abgelesen werden kann.

11.3.6 Differentialdiagnose

In ihrer ausgeprägten Form ist weder die Rachitis noch die Osteomalazie mit einer anderen Skeletterkrankung verwechselbar. Atypische oder Frühformen mögen gelegentlich von folgenden Entitäten abzugrenzen sein.

- Osteogenesis imperfecta, Achondroplasie oder andere Minderwuchsformen (jeweils im Kindesalter),
- polyostotischer M. Paget, multiple Knochenmetastasierung oder Osteoporose (im Erwachsenenalter).

Die wichtigste Aufgabe ist die klare Definition der individuellen Rachitis/Osteomalazie-Form. Tabelle 11-6 gibt eine Synopsis über die besprochenen Formen und Typen wieder.

11.3.7 Therapie

Kalzipenische Rachitis/Osteomalazie

Tabelle 11-7 gibt Medikamenten- und Dosierungshinweise für die wesentlichen Formen der kalzipenischen Erkrankung.

Unbedingt ist zu empfehlen, die Therapie mit einem Zentrum mit Erfahrung abzusprechen bzw. die Patienten dort vorzustellen.

Unterdosierung verzögert unnötigerweise die Heilung. Überdosierung beinhaltet das Risiko von Organschäden beispielsweise der Niere (Vitamin D-Intoxikation).



Tabelle 11-6a, b. Differentialdiagnose der Formen der Rachitis/Osteomalazie. **a** Kalzipenische Formen, **b** Phosphopenische Formen

a Kalzipenische Formen		
Form	Verhalten der D-Metaboliten 25-OH-D	1,25-OH ₂ -D ^a
<i>Rachitis durch Vitamin D-Mangel</i>		
Mangelhafte UV-Bestrahlung	↓	↓ oder N
Mangelhafte Zufuhr oder Malabsorption von Vitamin D	↓	↓ oder N
<i>Rachitis durch Vitamin D-Stoffwechselstörungen</i>		
Vermehrter Katabolismus		
– durch Antikonvulsiva	↓	(↑) N
– durch Lebererkrankungen	↓ (N)	↓ (N)
<i>Verminderte 1α-Hydroxylierung</i>		
– bei chronischer Niereninsuffizienz	N (↓)	↓
– bei Vitamin D-abhängiger Rachitis Typ I ^b	N	↓
Endorganresistenz gegenüber 1,25-(OH) ₂ -D	N	↑ (N)
= Vitamin D-abhängige Rachitis Typ II ^b		

^a Bestimmung nur in begründeten Fällen erforderlich, ^b Synonym: hereditäre Pseudo-Vitamin D-Mangelrachitis, *N* normal, ↓ erniedrigt, ↑ erhöht

b Phosphopenische Formen	
Form	Stichwort zur Diagnostik
<i>Störungen der renal-tubulären Phosphatresorption (Formen des Phosphatdiabetes)</i>	
– Fanconi-Syndrom	Phosphaturie, Aminoazidurie, Glukosurie
– X-chromosomale hypophosphatämische Rachitis	Phosphaturie, Familienanamnese
– renale tubuläre Azidose (distaler Typ)	NH ₄ Cl-Belastung
– Phosphatdiabetes bei Tumoren (mit phosphaturischer Aktivität)	Tumorsuche
<i>Rachitis durch mangelhafte Phosphataufnahme</i>	
– parenterale Hyperalimentation	Anamnese/Nährstoffanalyse
– phosphatarne Ernährung von Frühgeborenen	Anamnese/Nährstoffanalyse

^a Bestimmung nur in begründeten Fällen erforderlich, ^b Synonym: hereditäre Pseudo-Vitamin D-Mangelrachitis, N normal, ↓ erniedrigt, ↑ erhöht

Das Therapieziel ist die Ausheilung des Defektes. Bei vorübergehenden Störungen kann die Therapie nach verschwinden dieser beendet werden. Bei anhaltenden Insuffizienzen, beispielsweise der Hypovitaminose ist eine Erhaltungstherapie mit Vitamin D in niedrigen Dosen erforderlich.

Phosphopenische Rachitis/Osteomalazie

Tabelle 11-8 zählt Medikamente und Dosierungen auf. Hinsichtlich der Absicherung der Richtigkeit der Therapie durch ein Zentrum gilt das oben Gesagte. Bei den bleibenden Defekten der X-Chromosom-gebundenen hypophosphatämischen Rachitis/Osteomalazie ist in der Regel eine lebenslange Therapie erforderlich, gleiches gilt für das Fanconi-Syndrom. Bei der onkogenen Osteomalazie ist zu versuchen, den verantwortlichen Tumor aufzuspüren und zu entfernen. Im Falle der In-toto-Entfernung des Tumors heilt die Knochenerkrankung rasch aus.

Tabelle 11-7. Therapie der kalzipenischen Rachitis/Osteomalazie

Form	Therapie beim Kind (Rachitis)	Therapie beim Erwachsenen (Osteomalazie)
Mangelhafte Besonnung in Kombination mit mangelnder oraler Vitamin D-Zufuhr	3000–5000 E/Tag Vitamin D ₃ über 3 Wochen, anschließend Prophylaxe	5.000–10.000 E/Tag Vitamin D ₃ über 3 Wochen, anschließend Prophylaxe
Antikonvulsivaosteopathie	Mit 500 E tägl.	Mit 1000–3000 E tägl.
Malabsorption, Maldigestion (chronische Durchfälle)	Behandlung der Grundkrankheit zur Ausheilung der Rachitis 1000–5000 E D ₃	Behandlung der Grundkrankheit zur Ausheilung der Osteomalazie 5000–20.000 E D ₃
Leberzirrhose	25–50 µg 25-OH-D (Kalzidiol)	50–100 µg 25-OH-D (Kalzidiol)
Vitamin D-abhängige Rachitis Typ I	0,5–1,0 µg 1,25-(OH) ₂ -D (Kalzitriol)	Identisch
Vitamin D-abhängige Rachitis Typ II	Hohe Dosen 1,25-(OH) ₂ -D (bis 50 µg; Kalzitriol) hohe Dosen Kalzium i. v. oder p.o.	Identisch

Tabelle 11-8. Therapie der phosphopenischen Rachitis/Osteomalazie

Form	Therapie beim Kind (Rachitis)	Therapie beim Erwachsenen (Osteomalazie)
X-chromosomale hypophosphatämische R/OM	50–70 mg P (z. B. Reducto Spezial) in 5–6 Einzeldosen und 20–40 ng/kg Kalzitriol täglich p.o.	1–3 g P als Phosphat (z. B. Reducto Spezial) und 0,25–0,5 µg Kalzitriol täglich p.o.
Fanconi-Syndrom	50–70 mg P als Phosphat (z. B. Reducto Spezial) in 5–6 Einzeldosen und 20–40 ng/kg Kalzitriol täglich p.o.	1–3 g P als Phosphat (z. B. Reducto Spezial) und 0,25–0,5 µg Kalzitriol täglich p.o.
Onkogene R/OM:		
– Symptomatisch	50–70 mg P als Phosphat (z. B. Reducto Spezial) in 5–6 Einzeldosen und 20–40 ng/kg Kalzitriol täglich p.o.	1–3 g P als Phosphat (z. B. Reducto Spezial) und 0,25–0,5 µg Kalzitriol täglich p.o.
– Kausal	Tumorsuche und Exstirpation	Tumorsuche und Exstirpation
Parenterale Hyperalimentation	Phosphatsalze per infusionem	Phosphatsalze per infusionem
Phosphatarmer Ernährung von Frühgeborenen	Phosphatzusatz	

Vermehrte Knochenbildung

11.4

M. Paget des Skeletts

11.4.1

Fallpräsentation

Eine Frau hatte seit etwa ihrem 60. Lebensjahr ziehende Beschwerden im rechten Unterschenkel. Man konstatierte eine Varikosis und führte darauf die leichte Verdickung des Beins im Sinne eines vermuteten postthrombotischen Syndroms mit Lymphstauung zurück (Abb. 11-17). Das Tragen von Stützstrümpfen wurde empfohlen. Bei einer Blutuntersuchung fiel eine alkalische Serumphosphatase (AP) von 385 U/l auf. Die Angabe von einem Glas Wein wurde als unvollständig eingeschätzt, hausärztlicherseits riet man zu Enthaltensamkeit und einer Kur in einem Leberheilbad. Diese Kur änderte nichts an der Höhe der alkalischen Phosphatase, und da die Angaben der Patientin der Alkoholenthaltensamkeit geglaubt wurden, veranlasste man eine Bestimmung des ossären Isoenzym der AP. Es war erhöht bei normaler Fraktion des Leberenzym. Bei diesem Hinweis auf eine ossäre Genese der AP erfolgte eine genauere Untersuchung des rechten Unterschenkels. Das Röntgenbild lieferte den typischen Befund eines M. Paget (Abb. 11-18). Die Außenkontur der Tibia war verbreitert, die Kompakta war aufgelockert und verdickt, die spongiosen Anteile unscharf und irregulär, zum Teil osteolytisch, zum Teil osteosklerotisch. Ein Skelettszintigramm ergab lediglich eine Mehranreicherung im Bereich der rechten Tibia, sodass von einem monostotischen M. Paget ausgegangen werden konnte. Die Indikation zu einer Therapie leitete sich aus der Verformung und eben beginnenden Achsenkrümmung her, die zur Früharthrose benachbarter Gelenke führen kann. Für die Therapieentscheidung war die Höhe der AP grenzwertig. Die Patientin erhielt im Rahmen einer Studie an 3 aufeinander folgenden Tagen je 30 mg Pamidronat i. v. über jeweils 4 h infundiert. Nach einem Monat lag die AP bei 257, nach 3 Monaten bei 195, nach 6 Monaten bei 157 U/l. 12 Monate nach der Bisphosphonattherapie lag die AP immer noch bei 160 U/l. Bei nur geringem Beschwerdeausmaß gab die Patientin keine eindeutige Änderung ihres Befindens an. Sie registrierte allerdings rückblickend, dass ein gewisses wärmeres Gefühl im Bereich des rechten Unterschenkels nachgelassen hatte.



Abb. 11-17. M. Paget der Tibia bei einer 65 Jahre alten Frau: Durch Auftreibung des Knochens ist der Unterschenkel verdickt



Abb. 11-18. Befall der Tibia durch M. Paget: Die Kompakta ist verbreitert und aufgelockert, die Spongiosa ist unscharf und irregulär. Neben osteolytischen Bereichen finden sich Osteosklerosezonen

11.4.2

Epidemiologie

In der älteren Literatur wurde von einer überraschenden Häufigkeit des M. Paget bei 3 % der Menschen jenseits des 40. Lebensjahrs ausgegangen. Untersuchungen an Röntgenbildern in England vermuteten eine ähnliche Häufigkeit. Aufgrund einer Be-

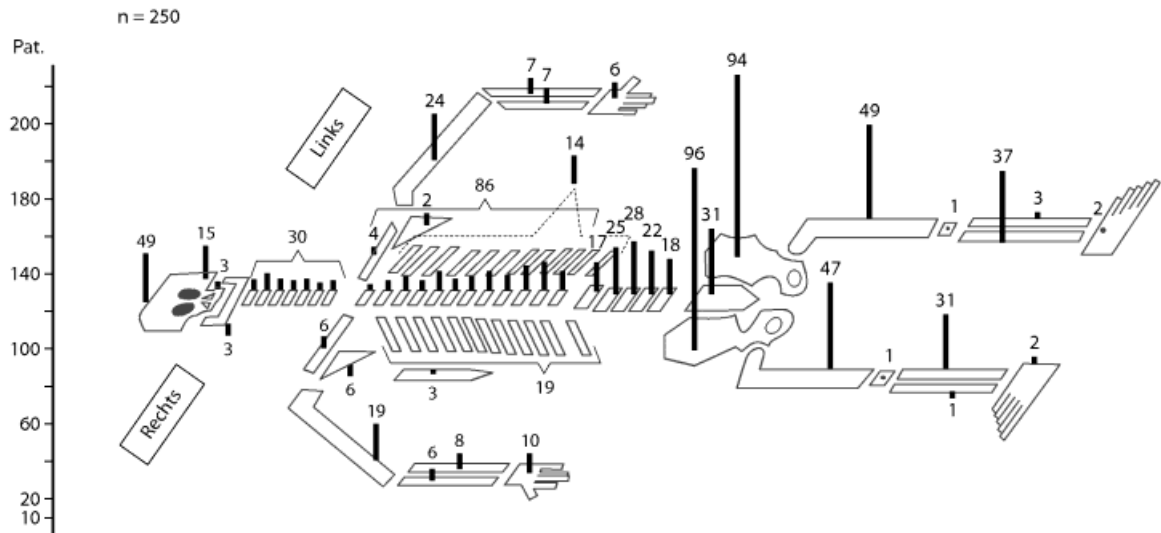


Abb. 11-19. Verteilung der Paget-Herde bei 250 Patienten

fragung von Ärzten in 2 Bundesländern konnten wir für Deutschland eine so hohe Häufigkeit nicht bestätigen, selbst wenn mit einer Dunkelziffer zu rechnen ist. Die Zahl therapiebedürftiger Menschen dürfte in Deutschland im Bereich einiger Tausend liegen. Abbildung 11-19 zeigt die Verteilung von Paget-Herden im Skelett bei 250 Patienten. Bei der Manifestation führen die Femora, gefolgt von den Beckenhälften und den Tibiae. Ähnliche Größenordnungen liegen dann für das Schädeldach und die Lendenwirbelkörper vor. Die übrigen Knochen zeigen abnehmende Zahlen. Ein Drittel dieses Kollektivs zeigt den Befall eines einzigen Knochens (monostotische Form). Es folgen alle Übergänge zwischen 2, 3 und letztendlich 56 Knochen bei einem Patienten. Die Manifestation der Erkrankung erfolgt in der Regel in der 2. Lebenshälfte, selten vor dem 50. Lebensjahr. Pro Dekade liegen die Männer um etwa ein Jahrzehnt bei der Diagnosestellung früher als die Frauen; offen ist, ob aus anderen Gründen häufiger geröntgt wird oder ob die Toleranz bei Männern geringer ist. Hinweise für einen schwereren Verlauf beim Mann haben wir nicht.

11.4.3 Pathogenese

Paget beschrieb die später nach ihm benannte Erkrankung als Ostitis deformans (1877). Nach Vermutungen einer Krankheitsentstehung durch Tuberkulose, Syphilis und Tumoren entdeckten Rebel

et al. 1975 in den Kernen von Paget-Osteoklasten nukleäre Einschlüsse, die an Virusrasen erinnerten. Nach 20 Jahren weiterer Forschung wird der M. Paget heute als langsame Viruserkrankung („slow virus“) angesehen, wobei eine Virusidentifizierung bisher nicht gelang. Gedacht wird an Virusmutationen des Masernvirus, aber auch der Hundestaupe. Das Virus scheint sich nach frühem Kontakt in einem oder mehreren Knochenarealen festzusetzen. Die befallenen Osteoklasten zeigen eine Überzahl an Kernen, eine Übergröße und Überaktivität. Sie resorbieren ungezügelt Knochen; die infolge der Kopplung von Osteoklasten und Osteoblasten sekundär aktivierten Anbauzellen versuchen, den Defekt zu reparieren. Umbautempo und -richtung sind so ungezügelt, dass das resultierende Knochengewebe geflechtartig ungeordnet ist. Die Kontur des Knochens wird sogar verlassen. Die Knochenverdickung (bei allerdings mechanisch geringerer Stabilität) ist ein Kompensationsversuch des Organismus, die Stabilität zu erhalten. Histologisch imponiert das wirre Knochengewebe als „Mosaikknochen“.

11.4.4 Klinik

Für das Auftreten von Beschwerden ist die Lokalisierung der Herde, die Richtung der Knochenverdickung, das Ausmaß der Schwächung der Stabilität und metabolische Folgen der lokalen Erkrankung verantwortlich (Tabelle 11-9).

Tabelle 11-9. Symptome und Beschwerden bei M. Paget des Skeletts

Knochenveränderungen u. a.	Symptome
Schädelbefall	Kopfschmerzen
Schädelbasisbefall	Hirnnervenausfälle (Schwerhörigkeit)
Wirbelsäule	Radikuläre Symptome (Schmerzen, Ausfälle), selten Querschnittssymptomatik Deformierung, Skoliosebildung
Becken	Schmerzen, Coxarthrose
Röhrenknochen (vor allem Beine)	Verbiegung, Frakturanfälligkeit, Schmerzen, Sekundärarthrosen
Gefäßsystem	Lästige Wärmegefühle Verstärkung einer Herzinsuffizienz Verstärkung einer Varikosis (Tibiabefall)
Kalziumstoffwechsel	Hyperkalziurie Nephrolithiasis

Symptome am Skelettsystem

- Bei Schädelkalottenbefall kann der Kopf größer werden (Hüte passen nicht mehr). Kopfschmerzen kommen vor.
- Eine häufige Komplikation des Schädelbasisbefalls (Felsenbein) ist Schwerhörigkeit und Ertaubung. Unterkieferbefall kann eine Prognathie erzeugen.
- Der Befall von Wirbeln bedingt radikuläre Schmerzen, selten sensorische oder gar motorische Ausfälle.
- Eine Vorwölbung eines Paget-Wirbels in den Wirbelkanal kann zu Querschnittssymptomen führen.
- Durch die Körperlast können Paget-Wirbel auch allmählich zusammensintern.
- Rückenschmerzen sind häufig bei Befall der Lendenwirbelsäule, aber auch des Kreuzbeins oder des Beckens.
- Bei einseitigem Beckenbefall kann es zur Schiefstellung kommen, häufig sieht man dann eine Coxarthrose.
- Sekundärarthrosen begleiten auch den Befall der tragenden Röhrenknochen, Femur und Tibia. Die Beschwerden können auch vom Kniescheiben- oder Fersenbeinbefall herrühren. Der Befall der Armknochen zeigt dagegen weniger Symptome.
- Zu den Beschwerden durch Deformierung, Sekundärarthrose oder Druck auf Nerven kommt eine Frakturgefährdung hinzu, denn Paget-Knochen sind in ihrer Stabilität vermindert.

Metabolische Symptome

Diese können sich als Nierensteinbildung bei vermehrter Kalziumausscheidung äußern und/oder sekundär über eine Niereninsuffizienz zu einer Verstärkung einer Herzinsuffizienz wegen Flüssigkeitsretention in Erscheinung treten.

Vaskuläre Symptome

Diese imponieren vor allem als Hitzegefühle in betroffenen Arealen.

Bei weniger als 1 % der Patienten kann ein besonders aktiver M. Paget in eine Sarkombildung umschlagen. Sie äußert sich durch örtliche Beschwerden und eine rasche Volumenzunahme, nicht selten im Epiphysenbereich (Humerus).

11.4.5 Diagnostik

Anamnese

Zur Zeit der Diagnosestellung reichen retrospektiv beginnende Beschwerden oft Jahre zurück. Eine Pathognomonik der Beschwerden gibt es nicht.

Verdächtig sind

- ein asymmetrischer Skelettbefall,
- monossäre Beschwerden,
- Dickerwerden des Knochens und Verformungen.

Wichtig ist die Familienanamnese. In bis zu 10 % der Fälle findet sich eine familiäre Belastung.

Körperliche Untersuchung

Zu beurteilen sind Konturen und Dicke der schmerzenden oder verformten Knochen, oft ist die Region überwärmt. Ein sorgfältiger Funktionsstatus des Nervensystems, insbesondere lokalisationsbezogen, hat zu erfolgen. Ggf. ist eine konsiliarische neurologische Untersuchung erforderlich, gleiches gilt für die HNO-Untersuchung bei Fersenbeinbefall (Audiogramm). Die augenärztliche Untersuchung zeigt in einigen Fällen so genannte „angeoid streaks“, deren Bedeutung nicht eindeutig ist.

Labordiagnostik

Der beste biochemische Marker für das Krankheitsgeschehen ist die AP (nach Ausschluss einer Lebererkrankung) bzw. die knochenspezifische AP. Abbaumarker wie die Pyridinium-Crosslinks im Urin oder die tartratesistente saure Phosphatase sind ebenfalls erhöht, sie sind jedoch in der Regel für Diagnosestellung und Verlaufskontrolle entbehrlich. Kalzium und Phosphat im Serum sind normal, die Kalziurie kann gesteigert sein. Ein erhöhtes Kalzium deutet auf die Möglichkeit eines koexistenten HPT hin, der dann ausgeschlossen werden sollte. Die seltene Hyperkalzämie eines Paget-Patienten bei Immobilisierung geht mit erniedrigtem PTH einher.

Bildgebende Verfahren

■ **Röntgen.** Zu röntgen sind symptomatische Skelettanteile. Häufig ist das Bild pathognomonisch mit den bereits oben geschilderten Besonderheiten.

■ **Skelettszintigraphie.** Bei jedem neu diagnostizierten Paget-Fall sollte einmal eine Skelettszintigraphie durchgeführt werden, um eine Übersicht über evtl. mehrere vorhandene Herde zu gewinnen, die für eine Therapieentscheidung wichtig sein könnten. Im Szintigramm verdächtige Herde der Mehrspeicherung sind dann nachzuröntgen. Für den Verlauf spielt dann die Skelettszintigraphie in der Regel keine Rolle mehr.

Knochenhistologie

In Zweifelsfällen der Mehrdeutigkeit eines Röntgenbefundes ist die örtliche Probenentnahme für die Gewinnung einer Histologie erforderlich.



Bei der Seltenheit der Erkrankung ist es aber unbedingt zu empfehlen, dass ein Radiologe mit weniger Erfahrung vor der Empfehlung einer Biopsieentnahme die Bilder einem Experten vorlegt. Dieser kann dank seiner Erfahrung dem Patienten zum Teil unnötige Biopsien ersparen.

Das typische histologische Bild ist das der vielkernigen Riesenosteoklasten mit Überaktivität in Verbindung mit Osteoblastensäumen auf Osteoid, die Irregularität macht die Mosaikstruktur des Paget-Knochens aus. In Zweifelsfällen kann die Elektronenmikroskopie die nukleären Einschlüsse zeigen.

11.4.6**Differentialdiagnose**

Die Mehrzahl der Paget-Patienten zeigt pathognomonische Röntgenbilder, im Zweifelsfälle ist ein Radiologe mit osteologischer Erfahrung beizuziehen. Mehrdeutige Bilder können die Frage folgender anderer Erkrankungen aufwerfen:

- Knochenmetastase,
- Osteomyelitis,
- Looser-Umbauzone,
- primärer Knochentumor,
- Hämangiomwirbel.

11.4.7**Therapie****Indikationen zur medikamentösen Therapie des M. Paget des Skeletts**

- **Absolute Indikation**
Knochenschmerzen
Fortschreitende Verbiegung und Deformierung mit Arthrosefolge
Frakturanfälligkeit
Nervenausfälle
Schädelbasisbefall
Starke Umbauaktivität (alkalische Serumphosphatase um 600–800 E/l und darüber)
(Hyperkalzämie, nach Ausschluss eines pHPT)
- **Relative Indikation**
Jugendliches Alter mit mittlerer Krankheitsaktivität
Schädelkalottenbefall
Lästiges Wärmegefühl
Radiologische Progression
Vorbereitung auf operative Korrekturen (Gelenkersatz)
Herzinsuffizienz (mit Volumenbelastung durch M. Paget)
- **Keine automatische Indikation**
Zufallsentdeckter M. Paget ohne Symptome
 - mit geringer Umbauaktivität (alkalische Serumphosphatase 200–300 E/l)
 - beim Älteren
 - Befall weniger gefährdeter Knochen (Arm, Rippen)

Die obige Übersicht zählt die Indikationen für eine medikamentöse Paget-Therapie auf. Zu therapieren ist bei vorhandenen Schmerzen, Nervenausfällen, bestehenden oder drohenden Deformierungen. Auch bereits eingetretene Frakturen sind Grund für eine Therapie. Relative Indikationen ergeben sich aus einem jüngeren Alter der Betroffenen und noch langer Lebenserwartung nach Diagnosestellung. Lästige Wärmegefühle oder eine Herzinsuffizienz können ebenfalls relative Therapieindikationen sein. Nicht automatisch zu therapieren sind zufallsentdeckte Herde von geringer Aktivität ohne Beschwerden beim Älteren.

Symptomatische Therapie

Für die symptomatische Paget-Therapie stehen Kalzitoningruppe und Bisphosphonate zur Verfügung. Mit ihnen kann die Erkrankung zum Stillstand gebracht werden. Eine Restitutio ad integrum ist nicht möglich. Bei langen Therapiezeiträumen zeigt der Knochen jedoch auch gewisse Rückbildungstendenzen. Teilweise ist die Paget-Therapie durch Schmerzmittel, orthopädische bzw. knochenchirurgische Maßnahmen zu ergänzen (Behandlung von Frakturen, Hüftgelenkersatz, Achsenkorrekturen). Die medikamentöse Therapie „beruhigt“ den Knochenstoffwechsel durch Hemmung der überaktiven Osteoklasten auf Zeit. Zugelassen für die medikamentöse Paget-Therapie in Deutschland sind (Tabelle 11-10)

- Kalzitoningruppe,
- die Bisphosphonate Etidronat und Tiludronat.

Heutzutage sind die Kalzitoningruppe für den M. Paget nur noch in leichteren Ausnahmefällen zu empfehlen: Im Vergleich zu den Bisphosphonaten sind sie weniger potent, reicher an Nebenwirkungen und teurer. Von den zugelassenen Bisphosphonaten ist Etidronat für den M. Paget nicht mehr zu empfehlen, da es in der zugelassenen Dosierung (5 mg pro kg KG und Tag) die alkalische Phosphatase nur auf durchschnittlich 50 % des Ausgangsniveaus senkt.

Demgegenüber ist Tiludronat potenter. Seine Dosierung beträgt 400 mg täglich über 3–6 Monate. Hierdurch wird ein Abfall der alkalischen Phosphatase auf rund $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ des Ausgangsniveaus erreicht. Die Überlegenheit des Tiludronats gegenüber dem Etidronat ist in Studien belegt.

Schwerere Paget-Fälle, bei denen vor allem stärkere Deformierungen und auch Bedrohungen von Hirnnerven (Felsenbeinbefall) ein möglichst hochpotentes Medikament erfordern, sollten einem Zentrum zugewiesen werden, das mit den nur zum Teil für die Paget-Therapie eingeführten hochpotenten Bisphosphonaten behandelt.



Sowohl Pamidronat als auch Ibandronat weisen bei i. v.-Verabreichung folgende Vorteile auf.

Nach Verabreichung von 60–180 mg Pamidronat i. v. (beispielsweise 2-mal 30 oder 3-mal 60 mg an 2 bzw. 3 aufeinander folgenden Tagen i. v. über je 4 h infundiert) sinkt die AP in 3–6 Monaten auf 20–30 % des Ausgangsniveaus. Der Effekt hält über ein Jahr und länger an. Ein ähnlicher Effekt wird durch 2–6 mg Ibandronat erzielt, aufgeteilt auf 1–2 Tagesdosen mit Infusionszeiten von 2 h. Mit der intravenösen Zufuhr wird der Gastrointestinaltrakt völlig entlastet. Die Bisphosphonate zeigen beim M. Paget bei dieser Form der Verabreichung einen gewissen Depoteffekt. Je nach klinischem Verlauf können die Infusionen in Abständen von 6 Monaten (selten sind kürzere Abstände erforderlich) wiederholt werden. Man strebt eine AP im oberen Normbereich an und erhofft sich mit dieser Strategie noch günstigere Langzeiterfolge als es die bisherige Therapie gezeitigt hat. Wie immer bei noch nicht zugelassenen Therapien, ist der durchführende Arzt für die Behandlungsrisiken verantwortlich, und Patientenaufklärung und Einholung seines Einverständnisses sind korrekt einzuhalten. Ob die symptomatische Paget-Therapie zu einer Reduktion des Sarkomrisikos führt, ist z. Z. noch nicht zu beantworten.

Tabelle 11-10. Medikamente für die Therapie des M. Paget des Skeletts

	Medikament	Anwendung, Dauer
In Deutschland zugelassen	Kalzitoningruppe (Cibacalcin, Karil, Calsynar)	100 I. E./Tag s.c. über 3–6 (selten 12) Monate evtl. Dosisreduzierung nach 3 Monaten auf 3-mal 100 I. E. pro Woche
	Etidronat (Diphos)	5 mg/kg Körpergewicht täglich p.o. über 6–12 Monate
	Tiludronat (Skelid)	400 mg tgl. p.o. über 3 Monate
	Pamidronat (Aredia)	30–60 mg an 1–3 Tagen über 4–6 Stunden i. v.
Noch nicht zugelassen	Clodronat (Ostac)	800–1600 mg/Tag p.o. über 6 Monate

11.5

Osteopetrose

11.5.1

Epidemiologie

Die Marmorknochenkrankheit oder Osteopetrose ist eine seltene Osteopathie. Seit der Erstbeschreibung durch Albers-Schönberg (1904) übersteigt die Zahl der Fallbeschreibungen gerade 300. Die hauptsächlichsten Varianten sind

- die *maligne infantile Form* mit autosomal-rezessivem Erbgang,
- und die *benigne Erwachsenenform* mit autosomal-dominantem Erbgang.
- Daneben wurde eine *autosomal-rezessive intermediäre Form* beschrieben.

Neben diese Osteopetrose im engeren Sinne, treten seltene Varianten einer generalisierten Osteoklerose (s. Differentialdiagnose), die nicht immer scharf abzugrenzen sind.

11.5.2

Pathogenese

Der Osteopetrose liegt ein Osteoklastendefekt zugrunde. Er scheint in der Stammzelle selbst angelegt zu sein. Daneben werden aber auch Defekte der Knochenmatrix bzw. des periosteoklastären Milieus diskutiert. Eine Genidentifizierung im Autosomen-satz ist noch nicht gelungen. Weitere Diskussionen betreffen ein abnormales PTH oder andere osteolytische Faktoren. Lediglich bei der Osteopetrosevariante, die mit renaltubulärer Azidose und zerebralen Verkalkungen einhergeht, wurde als Defekt eine Insuffizienz der Carboanhydrase II identifiziert.

11.5.3

Klinik

Symptome und Befunde

■ **Infantile Form.** Bei der malignen kindlichen Form zeigen sich bereits im Kleinkindesalter Störungen:

- der Hirnnerven (Opticus, Oculomotorius, Facialis),
 - der Atmung und
 - des Schluckens
- infolge von Entwicklungsstörungen der Schädelknochen bedingt durch eine insuffiziente Osteoklastenfunktion der Knochenresorption.

Die Knochen sind verdichtet, aber dennoch fragil. Es besteht eine verstärkte Infektions- und Blutungsneigung. Das Knochenmark ist mit Osteoklasten überfüllt, und die Knochenmarksfunktion ist beeinträchtigt. Myelophthase, Hypersplenismus und Hämolyse sind die Folge. Ein Hydrozephalus kann sich entwickeln. Im ersten Lebensjahrzehnt sind typische Todesursachen:

- Hämorrhagie,
- Anämie,
- Pneumonie und
- Sepsis.

■ **Erwachsenenform.** Die Symptome und Beschwerden der Erwachsenenform sind wesentlich milder ausgeprägt als die der malignen kindlichen Form. Häufig ist die Diagnosestellung eine zufällige, beispielsweise im Zusammenhang mit einem Skelettröntgen bei Traumen. Neben völlig asymptomatischen Fällen finden sich solche mit milder Ausprägung der Symptome wie

- Nervenstörungen des Facialis, Statoacusticus, Opticus,
- Karpaltunnelsyndrom und
- Osteomyelitis der Mandibula.

Selten sind Folgen einer Markverdrängung.

■ **Intermediäre Form.** Diese zeigt das Bild der malignen kindlichen Form ebenso wie der Erwachsenenform in abgeschwächter Ausprägung. Kleinwuchs und Frakturen (trotz Osteosklerose) sind häufig.

11.5.4

Diagnostik

■ **Infantile Form.** Die Diagnosestellung der kindlichen Form ergibt sich aus den klinischen Befunden und den Röntgenbildern der allgemeinen Osteosklerose. Ein charakteristisches Laborspektrum gibt es nicht. Die Knochenhistologie ergibt einen Überschuss an Osteoklasten ohne ihre typischen Aktivitätszeichen wie Bürstensaum und Lakunenbildung.

■ **Erwachsenenform.** Bei der Erwachsenenform kann die Osteoklastenzahl auch normal oder sogar reduziert sein, charakteristisch ist das Fehlen des Bürstensaums. Das Osteoid ist vermehrt. Beim Erwachsenen fällt nicht selten eine erhöhte Knochendichte auf, als deren Ursache sich dann beim Nachröntgen die Diagnose ergibt. In dem in der Abb. 11-20 wiedergegebenen milden Fall zeigt sich z. B. eine Doppelkontur der Grund- und Deckplatten in Verbindung mit einem höheren Mineralisati-



Abb. 11-20. Wirbelsäulenröntgenbild bei Osteopetrose mit Manifestation im Erwachsenenalter. Der Knochen imponiert stärker mineralisiert–Verdichtungszone finden sich parallel zu den Grund- und Deckplatten

onsgrad. Auch beim Erwachsenen gibt es keine abweichenden Laborparameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels.

11.5.5

Differentialdiagnose

Tabelle 11-11 zählt generalisierte Osteosklerosen auf, die eine erhöhte Knochendichte aufweisen und mit einer Osteopetrose verwechselt werden können. Bei der Seltenheit der Krankheitsbilder empfiehlt sich die Konsultation einer Spezialabteilung.

Tabelle 11-11. Relevante Formen generalisierter Osteosklerosen

Kategorie	Formen
Hereditär	Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit) Albers-Schönberg
Metabolisch	Carboandrasemangel Typ II
(Para)-Neoplastisch	Myelofibrose Mastozytose (Plus-Variante)
Iatrogen bzw. geographisch-endemisch	Fluorose (Fluoridose)
Endokrin	Hyperparathyreoidismus (Plus-Variante)

11.5.6

Therapie

■ **Infantile Form.** Bei der infantilen Form ist verschiedentlich eine Knochenmarkstransplantation versucht worden. Transplantierte Osteoblasten des Spenders konnten beim empfangenden Kind nachgewiesen werden. Von einer Standardtherapie kann jedoch nicht gesprochen werden. Letztlich unbefriedigende Therapieversuche erfolgten mit Langzeitinfusionen von PTH und hohen Dosen von Kalzitriol. Palliative Effekte bei Panzytopenie entfaltet eine hochdosierte Glucocorticoidtherapie.

■ **Erwachsenenform.** Bei der milden Erwachsenenform besteht in der Regel kein Grund, eine eingreifende Therapie wie die Knochenmarkstransplantation durchzuführen. Eine kalziumarme Diät wurde mit dem Ziel einer Verminderung der Osteosklerose versucht. Berichtet wurde über den empirischen Einsatz von rekombinantem humanem Interferon γ .

11.6

Ausgewählte seltene metabolische Osteopathien

11.6.1

Osteogenesis imperfecta

Pathogenese

Das Syndrom der Osteogenesis imperfecta zerfällt in 4 klinische Typen, bei denen in teils autosomal-dominantem, teils autosomal-rezessivem Erbgang unterschiedliche Defekte im Typ-I-Kollagen nachgewiesen sind. Neben der verminderten Produktion von Typ-I-Prokollagen finden sich unterschiedliche Punktmutationen und Substitutionen, die die Fibrillenverflechtung in unterschiedlicher Weise erschweren. Das Resultat ist eine minderwertige Knochengrundsubstanz unterschiedlicher Schweregrade mit klinischen Folgen. Zum Teil ist auch die Zahnbildung betroffen (Dentinogenesis imperfecta).

Einteilung und Klinik

Klinisch bedeutsam sind die folgenden Osteogenesis-imperfecta- (OI-) Typen:

- *OI-Typ-I* ist auffällig durch die blauen Skleren, Schwerhörigkeit bei etwa 50 %. Deformitäten finden sich nicht, die Körpergröße ist normal. Die Brüchigkeit der Knochen bei geringen Traumen ist mit günstigem Resultat behandelbar.
- Patienten mit *OI-Typ-II* versterben zumeist schon wenige Tage postnatal. Frakturen entstehen be-



Abb. 11-21. Röntgenbild bei Osteogenesis imperfecta Typ III: Bei dem 14 Jahre alten Jungen sind die Beinknochen extrem verformt und nicht tragfähig

reits intrauterin. Die Todesursache ist zumeist die respiratorische Insuffizienz.

- Bei *OI-Typ-III* entwickeln sich bereits in den kindlichen Wachstumsjahren schwere Verformungen mit zahlreichen Frakturen. Minderwuchs und Gehunfähigkeit sind die Regel (Abb. 11-21). Dentinogenesis imperfecta und Schwerhörigkeit finden sich häufig, blaue Skleren gelegentlich.
- Bei *OI-Typ-IV* sind die Skleren normal, die Knochenveränderungen milde, verminderte Körpergröße kommt vor. Häufig wird eine Dentinogenesis imperfecta gesehen, gelegentlich Schwerhörigkeit.

Diagnostik

Die Diagnosestellung ergibt sich aus Klinik und Röntgenbild. Das Laborspektrum ist unauffällig. Erhöhte Knochenumbauparameter sind in der Regel frakturbezogen. Auch die Knochenhistologie ist nicht unbedingt pathognomonisch: Im polarisierten Licht sind die Kollagenfasern desorganisiert und abnorm dünn. Zeichen eines erhöhten Umbaus können vorhanden sein. Eine molekulargenetische Analyse des jeweiligen Defektes ist von akademischem Interesse und ohne Konsequenz für Therapieversuche.

Therapie

Behandlungsmaßnahmen sind primär orthopädisch-rehabilitativ. An Medikamenten wurden Katechine und Kalzitonine versucht, ohne dass der Wirksamkeitsbeweis eindeutig war. Bisphosphonate können versucht werden. Bei Patienten mit *OI-Typ-III* und *-I* haben wir im Erwachsenenalter in Einzelfällen eine Fluoridtherapie mit Vermehrung der

Knochendichte durchgeführt, ohne dass aus den wenigen Fällen verlässliche Aussagen hinsichtlich der Stabilität möglich wären (Durchführung und Dosierung siehe Abschnitt Osteoporose, S. 462).

11.6.2

McCune-Albright-Syndrom

Pathogenese und Klinik

Beim McCune-Albright-Syndrom liegen Hormonstörungen (Pubertas praecox und andere) in Verbindung mit einer fibrösen Dysplasie vor. Die übergeordnete Störung ist eine aktivierende Mutation im *Gsa*-Protein der betroffenen Organe. Im Endokrinium kann der Defekt das Ovar betreffen, sodass eine autonome infantile Östrogenproduktion zur Pubertas praecox führt. Autonome Überfunktionszuständen können auch von der Hypophyse ausgehen (Hyperprolaktinämie, Hypersomatotropismus). „Café-au-lait-Flecken“ können eine kutane Manifestation sein. Im Knochen hat die *Gsa*-Protein-Mutation in den betroffenen Arealen zur Folge, dass sich die Osteoblasten nicht voll differenzieren. Hieraus resultieren zystisch fibrotische Umbauten von Schädelknochen, Schulter- und Armknochen, auch Beckenknochen und Femur. Eine Einseitigkeit ist häufig.

Diagnostik

Die Diagnose wird zum Teil über die Endokrinopathie, zum Teil über die Knochenmanifestation gestellt. Die Kombination ist pathognomonisch. Das Labor zeigt eine Umbaubeschleunigung anhand der erhöhten Marker.

Therapie

Neben die orthopädische Therapie ist ein Versuch mit Bisphosphonaten begründet, bevorzugt Pamidronat.

11.6.3

Hypophosphatasie

Pathogenese

Bei dieser autosomal-rezessiv vererbten Störung liegt ein Mangel der Aktivität der alkalischen Phosphatase in Leber, Knochen und Niere, nicht jedoch im Intestinum oder in der Plazenta vor. Missense Mutationen des TNS-Isoenzyms der alkalischen Phosphatase sind beschrieben. Infolge einer Abbaustörung sammelt sich anorganisches Pyrophosphat vor allem im Knochen an, wodurch es zur Mineralisationshemmung kommt.

Klinik

Bei der Hypophosphatasie kommen unterschiedliche Schweregrade vor. Ausgeprägte Defekte führen zum kindlichen Bild einer Rachitis, mildere Formen manifestieren sich im Erwachsenenalter als Osteomalazie.

Diagnostik

Bei der klinischen Untersuchung und im Röntgen sind zunächst keine Verdachtsmomente zu erheben, dass es sich *nicht* um eine „banale“ Rachitis bzw. Osteomalazie handelt. Ausschlaggebend ist bei Labordiagnostik der Befund der erniedrigten alkalischen Phosphatase. Kalzium und Phosphat sind im Serum normal. Im Urin kann einer Hyperkalziurie vorliegen. Hyperphosphatämie kommt vor. Der Nachweis einer vermehrten Ausscheidung von Phosphoethanolamin im Urin unterstützt die Diagnose, ist jedoch nicht spezifisch. Ein sensitiver Marker der Erkrankung ist ein erhöhter Blutspiegel des Pyridoxal-5'-Phosphats (PLP) im Blut. Bei dieser Untersuchung sollte keine Vitamin-B₆-Supplementierung vorausgegangen sein.

Therapie

Eine Standardtherapie steht nicht zur Verfügung. Eigene Versuche einer Fluoridtherapie waren nicht überzeugend. Versuche mit Bisphosphonaten sind im Gange. Die Therapieoptionen üblicher Medikamente für kalzipenische und phosphopenische Rachitis/Osteomalazie (Kalzium, Phosphat, Kalzidiol, Kalzitriol) sind wirkungslos oder sogar ungünstig: Vitamin-D-Substanzen können die Tendenzen zur Hyperkalziurie und Hyperkalziämie verstärken, ohne den Knochen qualitativ zu bessern.

Literatur

Literatur zu Abschn. 11.1

- Cuneo RC, Judd S, Wallace JD et al. (1998) The Australian multicenter trial of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adults. *J Clin Endocrinol Metab* 83 : 107–118
- Drinkwater B, Nilson K, Chesnut III C et al. (1984) Bone mineral content of amenorrheic and eumenorrheic athletes. *New Engl J Med* 311 : 277–281
- Eriksen EF, Axelrod DW, Melsen F (1994) Bone Histomorphometry. New York: Raven Press, 13–20
- Frost H (1991) A new direction for osteoporosis research: A review and proposal. *Bone* 12 : 429–437
- Rao DS (1995) Bone and mineral metabolism. Bockus Gastroenterology. 5th edn, Saunders, Philadelphia, pp 464–471
- Uzzan B, Campos J, Cucherat M, Nony P, Boissel JP, Perret GY (1996) Effects on bone mass of long term treatment with thyroid hormones: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 81 : 4278–4289

- Ziegler R (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen, Teil I–VI. *Dtsch Med Wochenschr* 120: 531–532, 571–572, 1091–1092, 1251–1252, 1367–1368, 1445–1446
- Ziegler R, Scheidt-Nave C, Scharla S (1995) Pathophysiology of osteoporosis: unresolved problems and new insights. *J Nutr* 125 : 2033S–2037S

Literatur zu Abschn. 11.2

- Adachi JD (1997) Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Med Sci* 313 : 41–49
- Black DM, Cummings SR, Karpf DB et al. (1996) Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 348 : 1535–1541
- Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ (1994) Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. *BMJ* 308: 1081–1082
- Civitelli R, Connelli S, Zacchei F et al. (1988) Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 82 : 1268–1274
- Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al. (1993) Bone density at various sites for prediction of hip fractures. *Lancet* 341 : 72–75
- Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE (1997) Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 337 : 670–676
- Erdtsieck RJ, Pols HAP, Kuijk CV et al. (1994) Course of bone mass during and after hormonal replacement therapy with and without addition of nandrolone decanoate. *J Bone Miner Res* 9 : 277–283
- Ettinger B, Genant HK, Cann CE (1985) Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. *Ann Intern Med* 102 : 319–324
- Farley JR, Tarboux NM, Hall SL et al. (1988) Evidence that fluoride-stimulated ³[H] thymidine incorporation in embryonic chick calvarial cell cultures is dependent on the presence of a bone cell mitogen, sensitive to changes in the phosphate concentration, and modulated by systemic skeletal effectors. *Metabolism* 37 : 988–995
- Farrerons J, Rodriguez de la Serna A, Gual[ntilde]abens N et al. (1997) Sodium fluoride treatment is a major protector against vertebral and nonvertebral fractures when compared with other common treatments of osteoporosis: a longitudinal, observational study. *Calcif Tissue Int* 60 : 250–254
- Felson DT, Slutskis D, Anderson JJ et al. (1991) Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham Study. *JAMA* 265 : 370–373
- Flicker L, Hopper JL, Larkins RG, Lichtenstein M, Buirski G, Wark JD (1997) Nandrolone decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 7 : 29–35
- Gallacher SJ, Anderson K, Speekenbrink T, Bessent R, Boyle IT (1995) A comparison of the effects of etidronate, pamidronate, clodronate and calcium on bone density in patients with corticosteroid-dependent lung disease. *Calcif Tissue Int* 56 : 447
- Lau ECM, Cooper C, Wickham C, Donnan S, Barker DJP (1990) Hip fracture in Hong Kong and Britain. *Int J Epidemiol* 19 : 1119–1121
- Leidig G, Minne HW, Sauer P, Wüster C, Wüster J, Lojen M, Raue F, Ziegler R (1990) A study of complaints and their relation for vertebral destruction in patients with osteoporosis. *Bone and Mineral* 8 : 217–229
- Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM et al. (1992) Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 117 : 1–9
- Melton LJ III, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL (1992) How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 7 : 1005–1010

- Orbrant KJ, Bngner U, Johnell O, Nilsson BE, Sernbo I (1989) Increasing age-adjusted risk of fragility fractures: a sign of increasing osteoporosis in successive generations? *Calcif Tissue Int* 44 : 157–167
- Overgaard K, Hansen MA, Birk Jensen S, Christiansen C (1992) Effect of salcatonin given intranasally on bone mass and fracture rate in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 305 : 556–561
- Quigley MET, Martin PL, Burnier AM, Brooks P (1987) Estrogen therapy arrests bone loss in elderly women. *Am J Obstet Gynecol* 156 : 1516–1523
- Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C (1996) The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose-finding study. *Bone* 19 : 527–533
- Riggs BL, Melton LJ III (1986) Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 314 : 1676–1686
- Riggs BL, O'Fallon WM, Lane A, Hodgson SF et al. (1994) Clinical trial of fluoride therapy in postmenopausal osteoporotic women: extended observations and additional analysis. *J Bone Miner Res* 9 : 265–275
- Scheidt-Nave C, Felsenberg D, Kragl G, Brucker T, Leidig-Bruckner G, Wüster C, Ziegler R (1998) Vertebrale Deformität als Index der osteoporotischen Wirbelfraktur – eine externe Konstruktvalidierung anhand von Knochendichtemessdaten. *Medizinische Klinik* 93 (Suppl. II):46–55
- Sellers TA, Mink PJ, Cerhan JR et al. (1997) The role of hormone replacement therapy in the risk for breast cancer and total mortality in women with a family history of breast cancer. *Ann Intern Med* 127 : 973–980
- Storm T, Kollerup G, Thamsborg G, Genant HK, Sorensen OH (1996) Five years of clinical experience with intermittent cyclical etidronate for postmenopausal osteoporosis. *J Rheumatol* 23 : 1560–1564
- Thiébaud D, Burckhardt P, Melchior J et al. (1994) Two years' effectiveness of intravenous pamidronate (APD) versus oral fluoride for osteoporosis occurring in the postmenopause. *Osteoporosis Int* 4 : 76–83
- Tilyard MW, Spears GFS, Thomson J, Dovey S (1991) Treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitriol or calcium. *J Engl J Med* 326 : 357–362
- Ziegler R (1995) Der Knochen und seine Erkrankungen, Teil I–VI. *Dtsch med Wschr* 120: 531–532, 571–572, 1091–1092, 1251–1252, 1367–1368, 1445–1446
- Rebel A, Bregeon C, Basle M, Kalkani K, Patezour A, Filmon R (1975) Osteoclastic inclusions in Paget's disease of bone. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 42 : 637–641
- Roux C, Gennari C, Farrerons J et al. (1995) Comparative prospective double-blind, multicenter study of the efficacy of tiludronate and etidronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Arthritis Rheum* 38 : 851–858
- Schmorl G (1932) Über Ostitis deformans Paget. *Virch Arch Path Anat* 283 : 694
- Ziegler R (1990) M. Paget des Skeletts. *Internist* 31 : 763–768
- Ziegler R, Holz G, Rotzler B, Minne H (1985) Paget's disease of bone in West Germany: Prevalence and distribution. *Clin Orthop* 194 : 199–204

Literatur zu Abschn. 11.5

- Albers-Schönberg H (1904) Röntgenbilder einer seltenen Knochenkrankung. *Munch Med Wochenschr* 51 : 365
- Coccia PF, Krivit W, Cervenka J et al. (1980) Successful bone-marrow transplantation for infantile malignant osteopetrosis. *N Engl J Med* 302 : 701–708
- Helfrich MH, Aronson DC, Everts V, Mieremet RHP, Gerritsen EJA, Eckhardt PG, Groot CG, Scherft JP (1991) Morphologic features of bone in human osteopetrosis. *Bone* 12 : 411–419
- Kahler SG, Burns JA, Aylsworth AS (1984) A mild autosomal recessive form of osteopetrosis. *Am J Med Genet* 17 : 451–464
- Key LL, Ries WL, Schiff R (1987) Osteopetrosis associated with interleukin-2 deficiency. *J Bone Miner Res* 2 (Suppl. 2):85
- Loria-Cortes R, Quesada-Calvo E, Cordero-Chaverri E (1977) Osteopetrosis in children. A report of 26 cases. *J Pediatr* 91 : 43–47
- Teitelbaum SL, Tonadravi MM, Ross FP (1996) Osteoclast biology. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds) *Osteoporosis*, Academic Press, San Diego, pp 61–94

Literatur zu Abschn. 11.6

- Devogelaer JP, Malghem J, Maldague B, Nagant de Deuxchaisnes C (1987) Radiological manifestations of bisphosphonate treatment with ADP in a child suffering from osteogenesis imperfecta. *Skeletal Radiol* 16 : 360–363
- Henethorn PS, Raducha M, Fedde KN, Lafferty MA, Whyte MP (1992) Different missense mutations at the tissues-non-specific alkaline phosphatase gene locus in autosomal recessively inherited forms of mild and severe hypophosphatasia. *Proc Natl Acad Sci USA* 89 : 9924–9928
- Liens D, Delmas PD, Meunier PJ (1994) Long-term effects of intravenous pamidronate in fibrous dysplasia of bone. *Lancet* 323 : 953–954
- Pfeilschifter J, Ziegler R (1998) Wirkung von Pamidronat auf das Beschwerdebild und den Knochenstoffwechsel bei Patienten mit fibröser Dysplasie und McCune-Albright-Syndrom. *Medizinische Klinik* 99 : 352–359
- Shenker A, Weinstein LS, Sweet DE, Spiegel AM (1994) An activating Gs α mutations is present in fibrous dysplasia of bone in the McCune-Albright syndrome. *J Endocrin Metab* 79 : 750–755
- Stöß H, Pesch H-J, Spranger J (1979) Therapie der Osteogenesis imperfecta mit (+)-Catechin. *Dtsch Med Wochenschr* 50 : 1774–1778
- Whyte MP (1996) Osteogenesis imperfecta. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott & Raven, Philadelphia, pp 382–385
- Whyte MP (1996) Hypophosphatasia. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. Lippincott & Raven, Philadelphia, pp 326–328
- Ziegler R, Raue F, Cotta H et al. (1987) Osteogenesis imperfecta und juvenile Osteoporose. Behandlungsversuche mit synthetischem Humancalcitonin. *Therapiewoche* 37: 1895–1904

Literatur zu Abschn. 11.3

- Glorieux FH (1996) Hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets. In: Favus MJ (ed) *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 3rd edn, Lippincott & Raven, Philadelphia, pp 316–319
- Kruse K (1990) Metabolische Osteopathien im Kindesalter. *Internist* 31 : 745–755
- Offermann G, Manhold C (1978) Osteomalazie bei türkischen Gastarbeitern in Deutschland. *Inn Med* 5 : 103–108
- Sparagana M (1987) Tumor-induced osteomalacia: long-term follow-up of two patients cured by removal of their tumors. *J Surg Oncol* 36 : 198–205

Literatur zu Abschn. 11.4

- Cartwright EJ, Gordon MT, Freemont AJ, Anderson DC, Sharpe PT (1993) Paramyxovirus and Paget's disease. *J Med Virol* 40 : 133–141
- Grauer A, Klar B, Scharla S, Ziegler R (1994) Long-term efficacy of intravenous pamidronate in Paget's disease of bone. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 23 : 283–284
- Paget J (1877) On a form of chronic inflammation of bone (ostitis deformans). *Med Chir Trans* 60 : 37