

Knochendichte und Knochenstoffwechsel bei Hämophilen
- Eine densitometrische und biochemische Studie -

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität
Bonn

vorgelegt von
Damian Thomas Scholz

aus Bonn

2007

Anfertigung mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : **Hr. Priv.- Doz. Dr. med. Th. Wallny**

2. Gutachter : **Hr. Prof. Dr. med. H.J. Biersack**

Tag der Mündlichen Prüfung : **24.07.2007**

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn.

Direktor: Prof. Dr. med. D.C. Wirtz

Diese Dissertation ist auf dem Hochschulschriftenserver der ULB Bonn
http://hss.ulb.uni-bonn.de/diss_online elektronisch publiziert.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Osteoporose	7
1.1.1 Definition der Osteoporose.....	7
1.1.2 Vorkommen / Epidemiologie.....	9
1.1.3 Einteilung, Ätiologie und Pathogenese.....	11
1.1.4 Diagnostik/Differentialdiagnostik/Klinik.....	16
1.1.5 Prävention.....	23
1.1.6 Behandlungsmöglichkeiten/Therapie.....	25
1.1.6.1 Basistherapie.....	25
1.1.6.2 Schmerztherapie.....	28
1.1.6.3 Medikamentöse Beeinflussung des Knochenumbaus.....	32
1.1.6.4 Orthopädisch-chirurgische Maßnahmen.....	38
1.2 Hämophilie	42
1.2.1 Geschichte der Hämophilie.....	42
1.2.2 Definition / Epidemiologie.....	43
1.2.3 Erbgang / Pathophysiologie / Klinik.....	44
1.2.4 Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie.....	45
1.2.4.1 Chemische Pathogenese.....	46
1.2.4.2 Mechanische Pathogenese.....	48
1.2.5 Behandlungsmöglichkeiten.....	49
1.2.5.1 Allgemeine Behandlung der Hämophilie.....	49
1.2.5.2 Orthopädische Therapie.....	51
2. Material und Methodik	53
2.1 Untersuchungsziel.....	53
2.2 Patientenkollektiv.....	53
2.3 Verwendete Bewertungsschemata (Scores).....	54
2.4 Verwendetes Verfahren der Knochendichtemessung.....	56
2.5 Berechnung des BMI (Body Mass Index).....	57
2.6 Statistik.....	57
3. Ergebnisse	58
3.1 Deskriptive Auswertung Osteoporose / Osteopenie.....	58
3.1.1 Osteoporose / Osteopenie an der Wirbelsäule (L2 – L4).....	58
3.1.2 Osteoporose / Osteopenie am Schenkelhals.....	58
3.1.3 Osteoporose / Osteopenie an der Wirbelsäule (L2 – L4) und Schenkelhals..	59
3.2 Deskriptive Auswertung des Gelenkscores.....	60
3.2.1 Obere Extremitäten.....	60

3.2.2 Untere Extremitäten	60
3.2.3 Summe aller betroffenen Gelenke (obere und untere Extremitäten).....	61
3.3 Statistische Auswertung von Verlaufsformen der Hämophilie vs. Osteoporose ...	62
3.4 Statistische Auswertung der Anzahl betroffener Gelenke versus Osteoporose....	64
3.5 Vergleich der T-Werte von Wirbelsäule und Schenkelhals:	66
3.6 Statistische und deskriptive Auswertung des klin. Gelenkscores „Total Score“	67
3.6.1 Durchschnittliche Punktwerte des Scores (alle Gelenke / nur untere Extremitäten).....	67
3.6.2 Total Score (alle Gelenke)	67
3.6.3 Total Score (untere Extremitäten)	68
3.7 Statistische und deskriptive Auswertung einzelner Score-Parameter.....	69
3.7.1 Muskelatrophie.....	69
3.7.2 Bewegungseinschränkung (alle Gelenke).....	71
3.7.3 Bewegungseinschränkung (nur untere Extremitäten)	72
3.7.4 Gelenkkapselschwellung (alle Gelenke)	73
3.7.5 Gelenkkapselschwellung (nur untere Extremitäten).....	75
3.7.6 Synovitis.....	76
3.8 Statistische und deskriptive Auswertung von Hep. C, HIV, NSAD, Alter und BMI	77
3.8.1 Hepatitis C	78
3.8.2 HIV	79
3.8.3 NSAD	81
3.8.4 Alter vs. T-Wert (Schenkelhals)	82
3.8.5 Alter vs. T-Wert (Minimum L2-L4/Schenkelhals).....	83
3.8.6 BMI vs. T-Wert (Schenkelhals)	84
3.8.7 BMI vs. T-Wert (Minimum L2-L4/Schenkelhals).....	85
3.9. Auswertung auffälliger biochemischer Laborparameter (DPD-Crosslinks)	85
3.10 Multivariate Analysen	87
3.10.1 Modell 1	87
3.10.2 Modell 2	88
3.10.3 Modell 3	89
4. Diskussion	90
4.1 Ätiopathogenitische Ursache: primär versus sekundär.....	92
4.2 Orthopädisch-klinischer Score und die Frage einer sekundären Inaktivitätsosteoporose	93
4.2.1 Der junge Hämophile und die möglichen Auswirkungen auf das Erwachsenenalter:	96
4.2.2 Der Hämophile im Erwachsenenalter:.....	97
4.3 Sekundäre Osteoporose aufgrund einer Hepatitis C Infektion.....	100
4.4 Sekundäre Osteoporose aufgrund einer HIV-Infektion	104
4.5 BMI und Osteoporose.....	107
4.6 Auffälligkeit der DPD-Crosslinks – Kataboler Knochenstoffwechselmarker:.....	108
5. Zusammenfassung	113
6. Literatur	115

1. Einleitung

Mit der steigenden durchschnittlichen Lebenserwartung nehmen Erkrankungen der Halte- und Bewegungsorgane weltweit an Bedeutung zu und stellen die häufigste Ursache für Behinderung und chronische Schmerzen dar (Götte und Dittmar, 2001). Gerade der Osteoporose, welche die häufigste metabolische Knochenerkrankung in der alternden Gesellschaft ist, wird eine große sozioökonomische Bedeutung beigemessen (Lin und Lane, 2004).

Die mit der demographischen Bevölkerungsentwicklung einhergehende steigende Häufigkeit der Erkrankung und die erhöhte Morbidität lassen erhebliche Kosten für das Gesundheitssystem entstehen. Folgen für die Betroffenen wie chronische Schmerzen, Invalidität, Verlust der Selbständigkeit und erhöhte Mortalität zeigen auf, welche Relevanz die Osteoporose nicht nur für Politik und Wissenschaft, sondern letztlich auch für jeden einzelnen von uns haben kann. Demzufolge wurde die Osteoporose zu Recht von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in die Liste der weltweit 10 wichtigsten Erkrankungen der Menschheit aufgenommen.

Der Hämophilie A und B liegen X-chromosomal rezessiv vererbte Gerinnungsdefekte zugrunde, bei denen der Faktor VIII bzw. Faktor IX vermindert ist oder gar vollständig fehlt (Müller et al., 1999). Aufgrund der erhöhten Blutungsneigung leiden Patienten mit schwerer Hämophilie A und B unter rezidivierenden Gelenkeinblutungen, deren Folge osteoarthropathische Veränderungen im Sinne einer hämophilen Arthropathie sind. Dank der Möglichkeit der Faktorensubstitution konnte sich die Lebenserwartung der Hämophiliepatienten zunehmend derjenigen der Gesamtpopulation angleichen (Erlemann und Wörtler, 1999). Mit der steigenden Lebenserwartung wurden die chronischen Gelenkveränderungen, vor allem der Knie-, Ellenbogen- und oberen Sprunggelenke, im Alter zunehmend relevant.

Somit ist auch die Hämophilie von sozioökonomischer Bedeutung, da die Kosten der Faktorenpräparate und die Behandlungsmaßnahmen der oftmals multiplen Arthropathien bei erwachsenen Hämophilen nicht unerheblich sind.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Zusammenhang zwischen Hämophilie und Osteoporose zu untersuchen. Ein wichtiger Aspekt war hierbei die Bewertung der mittels DEXA-Methode an Wirbelsäule und Schenkelhals gemessenen Knochendichte unter der Berücksichtigung der Definition der Osteoporose der WHO.

Patienten, die an Hämophilie erkrankt sind, könnten aus verschiedenen Gründen ein erhöhtes Risiko für Osteoporose haben. Die rezidivierenden Gelenkeinblutungen bei schwerer Hämophilie erfolgen schon sehr früh im Kindesalter und stellen bis in das hohe Alter die Hauptkomplikation der Hämophilie dar (Erlemann und Wörtler, 1999). Die wiederholten Einblutungen in Gelenke und Muskulatur machen es wahrscheinlich, dass die Patienten weniger mobil sind. Diese relative Immobilisation könnte eine niedrige Knochenmasse begünstigen.

Außerdem sind Hämophiliepatienten meist durch kontaminierte Infusionen an Hepatitis C erkrankt, was die Leberfunktion beeinträchtigen kann. Chronische Lebererkrankungen sind als wichtige Gründe für Osteoporose anerkannt. Es wird eine Kombination der Malabsorption von Calcium und Vitamin D angenommen (Compston, 1986). Dieser gestörte Lebermetabolismus könnte ebenfalls eine niedrige Knochenmasse begünstigen.

Bisher gibt es nur wenig Literatur über die eventuellen Zusammenhänge zwischen Hämophilie und Osteoporose. Die bisherigen Untersuchungen wurden nur mit geringer Anzahl von Patienten durchgeführt und sind daher nicht sehr aussagekräftig.

Aufgrund der weltweiten Bedeutung der Osteoporose und der sozioökonomischen Bedeutung beider Krankheitsbilder erscheint es sinnreich und wichtig den Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen weiter zu erforschen. Zumal die aktuelle Medizin und Wissenschaft geeignete Präventions- und Therapiemaßnahmen zur Verfügung hat, um die Folgen für Gesellschaft und das Individuum signifikant zu verringern.

Da die Universität Bonn eine große Hämophilie-Ambulanz hat, lag es nahe den Zusammenhang zwischen Hämophilie und Osteoporose an einem größeren Patientenkollektiv zu erforschen.

1.1 Osteoporose

1.1.1 Definition der Osteoporose

Wörtlich übersetzt bedeutet Osteoporose soviel wie „poröser Knochen“, aus dem griechischen Osteon = der Knochen und Poros = die Öffnung. Der Knochen selbst ist keine starre und leblose Stütze des Körpers, sondern ein dynamisches Organ, dessen Substanz, die sog. Knochenmatrix durch einen dauernden osteoklastären Abbau und osteoblastären Aufbau ausgetauscht wird. Lässt die Leistungsfähigkeit der Osteoblasten im Vergleich zu den Osteoklasten nach, so führt dies zu einer negativen Bilanz mit einer Minderung der Materialmenge (Minne et al., 2002). Der Pathomechanismus der Osteoporose wird später genauer beschrieben. Durch den erhöhten Verlust an Knochenmasse wird die Osteoporose im Volksmund auch als Knochenschwund bezeichnet.

In der Vergangenheit ist die Volkskrankheit Osteoporose zum einen über die Knochendichte und zum anderen über das Auftreten von Frakturen definiert worden. Die aktuellen Definitionen beinhalten den Knochenbruch selbst nicht mehr in ihrer Begriffsbestimmung. Denn es ist wohl schwer zu verstehen, wenn ein Patient mit niedrigster Knochenmasse, aber keiner osteoporotischen Fraktur, nicht an Osteoporose leidet, aber sobald die Fraktur eintritt, als schwerst erkrankt gilt.

In diesem Zusammenhang ist der Vergleich zwischen Osteoporose und Hypertonie interessant. Der Hypertonus ist, obwohl häufig ohne Beschwerden und nur als Normabweichung im Blutdruck zu erfassen, als Krankheit anerkannt. Die Diagnose eines manifesten Hypertonus ist unabhängig von der Komplikation zerebraler Insult. Genauso sollte es sich mit der niedrigen Knochenfestigkeit (Knochenmasse) vor dem auftreten osteoporotischer Frakturen verhalten.

- Pathophysiologische Definition

Die Osteoporose wird pathophysiologisch durch niedrige Knochenmasse und Zerstörung der Mikroarchitektur der Knochen definiert, was zu erhöhter Knochenbrüchigkeit und ansteigendem Frakturrisiko führt (Kleerekoper, 2004).

- Aktuelle Definition

Eine aktuellere Definition sieht die Osteoporose als eine Skeletterkrankung, charakterisiert durch verminderte Knochenfestigkeit, die zu einem erhöhten Frakturrisiko prädisponiert (Klibanski et al., 2000).

Zur Definition gehört üblicherweise der Zusatz, dass das Verhältnis von Knochenmatrix und dem Mineralsalzgehalt nicht gestört ist (Allolio, 2004; Ringe, 1991).

Die Knochenfestigkeit setzt sich zusammen aus Knochendichte und Knochenqualität. Die Knochendichte wird als Flächendichte des Knochenmineralgehaltes in g/cm^2 gemessen, wobei sie individuell von der peak bone mass (Knochengipfelmasse) und dem Betrag des Knochen(masse)verlustes abhängt. Die Knochenqualität dagegen hängt von dem Grad der Zerstörung der Mikroarchitektur, der Knochenumsatzrate, der Häufigkeit der Verletzungen (Mikrofrakturen) und der Mineralisation ab.

Hervorzuheben ist, dass der Knochen(masse)verlust, welcher physiologisch im höheren Alter auftritt, alleine nicht zwingend zu Osteoporose führen muss. Eine nicht optimal erreichte peak bone mass im Kindes- und Jugendalter bei einem nicht pathologisch erhöhtem Knochenmasseverlust kann sich genauso zu Osteoporose entwickeln. Daher ist einer optimalen Knochenentwicklung im Kindes- und Jugendalter, sprich eine optimale peak bone mass, die gleiche Bedeutung beizumessen wie dem Knochenmasseverlust im höheren Alter (Klibanski et al., 2000).

Es gibt noch keine genauen und fehlerfreien Messmöglichkeiten für die Knochenfestigkeit. Goldstandard (= das am weitesten verbreitete und erprobteste Verfahren) ist die DPX- oder DEXA-Messung, bei der der Mineralgehalt (Bone Mineral Density, BMD) des Knochens an der Lendenwirbelsäule oder am Schenkelhals gemessen wird. Der BMD-Wert zeigt mit einer näherungsweise 70 prozentigen Genauigkeit die Knochenfestigkeit an (Klibanski et al., 2000).

- Definition der WHO

Die epidemiologische Definition der WHO der Osteoporose bedient sich des BMD-Wertes zur Feststellung einer Osteoporoseerkrankung. Liegt danach ein BMD-Wert vor, der mehr als 2,5 Standardabweichungen unterhalb des Mittelwertes der Knochendichte gesunder junger weißer Frauen im Alter von 30 Jahren aufweist, ist nach der WHO eine Osteoporoseerkrankung gegeben (Genant et al., 1999). Die Messeinheit für die Standardabweichung unterhalb des Mittelwertes ist der T-Score. Eine Abweichung des

T-Scores von 1-2,5 unterhalb des Mittelwertes wird als Osteopenie bezeichnet (Kanis, 1994). Der Schwellenwert von – 2,5 Standardabweichungen wurde von der WHO festgelegt, da dieser gut korreliert mit der Häufigkeit osteoporotischer Frakturen (Cummings et al., 1993). Liegt zusätzlich eine Fraktur vor spricht man von einer manifesten oder auch schweren Osteoporose.

Osteoporose verläuft immer progredient, die Einschränkungen der Belastbarkeit nehmen kontinuierlich zu, das Ausmaß der Überlastung, die zur Fraktur führt, wird immer geringer und am Ende droht die rein atraumatische Fraktur (Minne et al., 2002).

1.1.2 Vorkommen / Epidemiologie

Die Volkskrankheit Osteoporose wurde lange als Erkrankung der alten Frau angesehen. Die meisten an Osteoporose Erkrankten sind zwar Frauen und die wichtigste Osteoporoseform ist außer Zweifel die postmenopausale Osteoporose, jedoch kann es alle Menschen, unabhängig von Geschlecht und Alter, treffen. Etwa jede dritte Frau und jeder siebte Mann erleidet im Laufe des Lebens eine osteoporotische Fraktur (Jeger, 2002). Etwa 15 bis 20% der heute beobachteten Fälle betreffen das männliche Geschlecht (Ringe, 1997; Ringe, 2004). Der Grund für das häufigere Auftreten bei Frauen liegt wahrscheinlich an ihrer niedrigeren peak bone mass im Vergleich zum Mann und dem Östrogenmangel nach der Menopause (Riggs und Melton, 1986). Bei Männern, sowie bei jungen Menschen dominieren sekundäre Osteoporosen (Ringe, 2004; Scane und Francis, 1993).

Weltweit und auch in Deutschland sind inzwischen umfangreiche epidemiologische Untersuchungen durchgeführt worden.

Zunehmend beziehen sich populationsbasierte Untersuchungen zur Osteoporose-Prävalenz auf die WHO-Definition der Osteoporose (siehe oben).

Die einflussreichste Prävalenzbestimmung, die auf der WHO-Definition basiert, wurde anhand der NHANES-III-Daten in den USA vorgenommen (Looker et al., 1997). Daraus ergibt sich, dass 13-18% oder 4-6 Millionen Frauen ab 50 Jahren an Osteoporose erkrankt sind und 37-50% oder 13-17 Millionen an Osteopenie leiden.

Da sich die WHO-Definition auf erwachsene junge weiße Frauen bezieht, ist nicht klar, wie dieses diagnostische Kriterium im Hinblick auf Männer, Kinder und andere ethnische Gruppierungen zu benutzen ist. Die Expertenkommission der WHO weist zwar auf zu modifizierende Kriterien für Männer hin. Aber da es zum jetzigen Zeitpunkt keine ausreichenden Daten für diese Modifikation gibt, wurden in dieser Studie die Daten der Männer ab 50 Jahren einmal aufgrund einer weiblichen Referenzgruppe und einmal aufgrund einer männlichen Referenzgruppe erfasst.

Danach hängen die Zahlen der Männer von dem Geschlecht der Referenzgruppe ab. Basierend auf männlichen Werten leiden 3-6% (1-2 Millionen) an Osteoporose und 28-47% (8-13 Millionen) an Osteopenie. Basierend auf weiblichen Referenzwerten leiden 1-4% (280.000-1 Million) an Osteoporose und 15-33% (4-9 Millionen) an Osteopenie (Looker et al., 1997). Ungeachtet der Referenzgruppe sind somit die Zahlen auch bei Männern beträchtlich.

Die Prävalenz von Osteoporose unterscheidet sich nicht nur in Bezug auf das Geschlecht, sondern u.a. auch bezüglich der unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Schon in den 70er Jahren konnte nachgewiesen werden, dass Afrikaner und Afroamerikaner im Vergleich zu Weißen signifikant höhere Knochenmineralgehaltswerte aufweisen (Mayor et al., 1978) und auch im höheren Alter weniger an Osteoporose oder pathologischen Frakturen leiden (Gallagher, 1980).

Aktuelle Ergebnisse bestätigen dies. Looker et al. (1997) konnten bei altersbezogenen Berechnungen zeigen, dass weiße Frauen in den Prävalenzberechnungen sowohl bei Osteopenie, als auch bei der Osteoporose höhere Zahlen aufwiesen als die farbige Bevölkerung. Looker et al. (1997) kommen auf ein 1,5 bis 2,8fach höheres Vorkommen bei Weißen.

Bei Lateinamerikanerinnen waren die Ergebnisse ähnlich der der weißen Frauen oder gering niedriger. Hier wurde ein 0,8 bis 1,2 niedrigeres Vorkommen im Verhältnis zu den weißen Frauen angegeben.

Bezüglich der Rassenunterschiedlichkeit ergeben sich ähnliche Ergebnisse auch bei Männern. Jedoch fehlen zuverlässige Statistiken aufgrund des oben angesprochenen Problems der WHO-Diagnosekriterien in Bezug auf Männer.

In Deutschland leben mehr als 6 Millionen von der Osteoporose betroffene Frauen und Männer nach dem 50. Lebensjahr (Minne et al., 2002). Andere Autoren gehen von noch

höheren Zahlen aus, z.B. Ringe (2004) von 8 Millionen. Weltweit sind es nach aktuellen Schätzungen etwa 200 Millionen Betroffene (Lin und Lane, 2004).

Die klinisch bedeutsamste Folge der Osteoporose ist die Häufung von Schenkelhals-, Vorderarm- und Wirbelfrakturen.

In den USA gibt es 1,5 Millionen osteoporotische Frakturen im Jahr, 700.000 der Wirbelsäule, 300.000 des Schenkelhalses und 200.000 des Handgelenkes (Lin und Lane, 2004).

In Deutschland sind Spätkomplikationen in Form von Wirbelkörperbrüchen, die 5-10 Jahre nach Eintritt der Wechseljahre auftreten, bei ca. 2 Millionen Frauen und ca. 800.000 Männern bereits aufgetreten und 70.000 Patienten kommen jährlich dazu (Minne et al., 2002).

130.000 Bundesbürger pro Jahr erleiden eine Oberschenkelhalsfraktur, welche in der Regel jenseits des 70. Lebensjahres auftritt. Proximale Humerus- und distale Radiusfrakturen nehmen ab dem 50 und 60. Lebensjahr zu (Minne et al., 2002).

Auch die Epidemiologie der Frakturen lässt Unterschiede zwischen den verschiedenen Rassen oder ethnischen Gruppierungen erkennen. Wie oben bereits erwähnt, ergaben Studien schon in den 70er und 80er Jahren, dass Farbige weniger pathologische osteoporosebedingte Frakturen erleiden (Mayor et al., 1978). Die Wahrscheinlichkeit, dass eine über 50 jährige weiße Frau eine Oberschenkelhalsfraktur erleidet, liegt bei 14% und für einen weißen Mann bei 5-6%. Das Risiko für Farbige liegt bei 6% für Frauen und bei 3% für Männer. Bei japanischen Frauen wurde eine niedrigere peak bone mass festgestellt als bei Weißen, jedoch verzeichneten sie weniger Schenkelhalsbrüche. Die Hintergründe dessen sind nicht genau verstanden. Unterschiede zwischen den Geschlechtern und Rassen können zwar zum Teil mittels der peak bone mass und den erhöhten Knochenmasseverlust im Alter erklärt werden, aber Unterschiede in Bezug auf Knochengometrie oder der Häufigkeit und Art und Weise des Fallens sowie Risikofaktorenexposition spielen eine Rolle (Klibanski, 2000).

1.1.3 Einteilung, Ätiologie und Pathogenese

Einteilungen von Erkrankungen werden meist nach klinischen, pathoanatomischen oder ätiopathologischen Aspekten vorgenommen.

Entsprechende Einteilungen sind auch bei der Osteoporose möglich, wobei in der Regel der Bezug zur Ätiologie gemeint ist und die übrigen eher Stadieneinteilungen beinhalten.

Klinische Einteilungen:

Die Expertenkommission der „Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie“ formulierte eine klinische Einteilung mit folgenden drei Stadien (Hesch et al., 1988)

- A. Altersassoziierter Knochenmasseverlust
- B. Präklinische Osteoporose mit potentieller Frakturgefährdung
- C. Manifeste Osteoporose mit eingetretenen Frakturen

Eine klinisch-röntgenologische Einteilung von Ringe teilt unter Berücksichtigung anamnestischer Angaben, des klinischen Befundes und des Röntgenbefundes der Wirbelsäule die Osteoporose ebenfalls in drei klinische Stadien ein (Ringe, 1987).

Pathoanatomische Einteilung:

Eine histologische Einteilung, die auf Untersuchungen von Beckenkammbiopsien beruht, unterscheidet zwischen aktiven Osteoporosen mit hohem Knochenumsatz (high turn over Osteoporose) und inaktiven Osteoporosen mit weitgehend ruhenden Knochenoberflächen (low turn over Osteoporose) (Schulz, 1988).

Diese Einteilungen erlauben im Prinzip jedoch keine Zuordnung des jeweiligen Befundes zu den ätiologisch verschiedenen Osteoporoseformen.

Aufgrund dessen wird die im internationalen Schrifttum überwiegend übliche Einteilung in primäre und sekundäre Osteoporosen gebraucht.

Die folgende ätiopathogenetische Einteilung berücksichtigt lokalisierte Osteoporose wie z.B. das Sudeck Syndrom, die gelenknahe Osteoporose bei chronischer Polyarthritits oder die lokale Inaktivitätsatrophie des Knochens nicht. Bei generalisierten Osteoporosen handelt es sich um Systemerkrankungen mit homogenen oder inhomogenen symmetrischen Skelettbefall, wobei die Wirbelsäule immer befallen ist (Ringe, 1991).

Ätiopathogenetische Einteilung generalisierter Osteoporosen nach Ringe (Ringe, 1991):

I. Primäre Osteoporose (95%): Auftreten ohne erkennbare Ursachen, meist im höheren Lebensalter.

1. idiopathische Osteoporose (juvenil, adult, prämenopausal, präsenil)
2. Postmenopausale Osteoporose (TypI)
3. Senile Osteoporose (TypII)

II. Sekundäre Osteoporose (5%): Begleiterkrankung bei anderen Erkrankungen

1. Endokrin/metabolisch:

Cushing Syndrom, Hyperthyreose, Hypogonadismus, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie, Diabetes mellitus

2. Iatrogen/medikamentös:

Glucokortikoide, Heparine, Schilddrüsenhormone, LH-RH-Analoga, Tamoxifen, Daazol, Gluthemid, Laxantien, Cholestyramin

3. Myelogen/onkologisch:

Multiples Myelom, Mastozytose, lymphoproliferative Erkrankungen, diffuse Knochenmarkskarzinose

4. Parainfektios/immunogen:

Chronische Polyarthritis, Morbus Crohn

5. Inaktivität/Immobilisation:

Bettruhe, Paraplegie, Hemiplegie, Raumfahrt

6. Hereditäre Bindegewebserkrankungen:

Osteogenesis imperfecta, Marfan Syndrom, Ehlers Danlos Syndrom, Menke`s Syndrom, Homozystinurie

7. Im Rahmen komplexer Osteopathien:

Renale Osteopathie (chronische Niereninsuffizienz), intestinale Osteopathie (chronische Malabsorption)

Diese Tabelle enthält vielfältige Ursachen der Osteoporose, erhebt jedoch keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es existieren noch umfangreichere Auflistungen (Krane und Holick, 1983).

Ätiopathogenetisch liegt der Osteoporose ein multifaktorielles Geschehen zugrunde. Das Bild der Erkrankung ist das Endresultat zahlreicher extrinsischer und intrinsischer Einflüsse (Risikofaktoren) auf den Kalziumstoffwechsel und das Skelett.

Der Knochen selbst ist keine starre und leblose Stütze des Körpers, sondern ein dynamisches Organ, dessen Substanz, die sog. Knochenmatrix durch einen dauernden osteoklastären Abbau und osteoblastären Aufbau ausgetauscht wird. Im Bereich der Röhrenknochen findet ein vollständiger Ersatz der Materie alle dreißig und im Bereich des trabekulären Knochens alle drei Jahre statt. Mit zunehmendem Alter lässt die Leistungsfähigkeit der Osteoblasten im Vergleich zu den Osteoklasten nach, so dass dieser dauernde Materialaustausch mit einer Minderung der Materialmenge verbunden ist (Minne et al., 2002). Jedoch ist der Knochenabbau im Alter zunächst nicht unbedingt ausschließlich als Folge pathophysiologischer Prozesse zu werten, sondern ist vielmehr die Konsequenz einer physiologischen Altersinvolution (Pientka und Friedrich, 2000). Erst der Abbau über das normale Maß, also bei einer Verringerung der Knochenmasse gegenüber der alters- und geschlechtsspezifischen Norm hat pathophysiologische Relevanz (Ahlers, 1992).

Bis zum 30. Lebensjahr wird eine maximale Knochenmenge (peak bone mass) aufgebaut, die ab dem ca. 30. Lebensjahr in eine 10 jährige Plateau-Phase übergeht. Ab dem 40. Lebensjahr verlieren Männer und Frauen jährlich bis zu 1,5% ihrer Knochensubstanz (Melton et al., 1988).

Allgemein gesagt kann man alle Vorgänge, die diese physiologische Verlustrate zu steigern vermögen, als relevant für die Entstehung von Osteoporosen ansehen.

Jeder vermehrte und über das physiologische hinausgehende Knochenmasseverlust, der auf eine Krankheit zurückzuführen ist, ist der Gruppe der sekundären Osteoporosen zuzuordnen. Die oben aufgelisteten sekundären Osteoporosen mit bestimmten (Risiko)faktoren als Ursachen, die per se zur Osteoporose führen können, werden von Risikofaktoren, die bei den primären Osteoporosen wie Typ I oder Typ II immer wieder identifizierbar sind, unterschieden (Ringe, 1985).

Das sog. Risikofaktorenkonzept der Osteoporoseentstehung wird unterstützt durch die Tatsache, dass bei der postmenopausalen Osteoporose der Östrogenmangel zwar erwiesenermaßen ein entscheidender Faktor ist, aber im Einzelfall andere Faktoren beteiligt sein müssen. Denn früher oder später bekommt jede Frau eine

Ovarialinsuffizienz. Aber nur ein Drittel der Frauen entwickeln eine Osteoporose (Seeman und Eisman, 2004). Dieses ist auch der Grund und ein Hauptargument dafür, dass die postmenopausale Osteoporose nicht als sekundäre Osteoporose durch Hypogonadismus zu klassifizieren ist (Ringe, 1985).

Die Aufzählungen von Risikofaktoren variieren von Autor zu Autor speziell, die Gewichtung ist verschieden.

Risikofaktoren lassen sich in solche, die mit der Knochendichte korrelieren und in solche, die im Zusammenhang mit Stürzen stehen, einteilen (Ross, 1996).

Andere klassifizieren Risikofaktoren in therapeutisch nicht beeinflussbare und potentiell therapeutische beeinflussbare Risikofaktoren (Heinemann, 2000).

In der Literatur sind folgende Risikofaktoren von besonderer Bedeutung:

- Konstitutionell / Genetisch / Altern:
Niedrige Knochendichte, fortgeschrittenes Alter, weiblich, Familienanamnese, frühe Menopause, Schlankheit, Gewichtsverlust
- Lebensstil und/oder Ernährung:
Rauchen, starker Alkoholenuss, Inaktivität, Calcium- und/oder Vitamin D-Mangel.
- Medizinische Faktoren:
Hormon-Ersatztherapie (protektiv), Thiaziddiuretika (protektiv), Corticosteroid-Einnahme, Hyperthyreodismus
- Stürze und Risikofaktoren für Stürze:
Gleichgewichts- und Gangunsicherheiten, sensorische Einschränkungen, Muskelschwäche, Einnahme von Sedativa, Einschränkung der Hirnleistung.

Für die osteoporotische Fraktur kann keinem Risikofaktor eine überragende Bedeutung beigemessen werden (Lips, 1997; Pientka und Friedrich, 2000). Je nach Intensität, kann der eine oder der andere Risikofaktor bei der Osteoporoseentstehung entscheidend sein.

1.1.4 Diagnostik/Differentialdiagnostik/Klinik

Neben der Erkennung der oben genannten Risikofaktoren ist eine frühe und zuverlässige Diagnosestellung entscheidend für die erfolgreiche Behandlung der Osteoporose.

Die Diagnose der Osteoporose kann nicht allein durch einen Laborparameter oder eine Röntgenuntersuchung gestellt werden. Es wird die Berücksichtigung von folgenden Untersuchungen empfohlen (Bartl et al., 2003; Semmler, 1989):

- Anamnese
- Körperlicher Untersuchung, Klinik
- Röntgenuntersuchungen
- DEXA Hüfte und/oder LWS
- Laboruntersuchungen
- Skelettszintigramm, Magnetresonanztomographie, Computertomographie oder Knochenbiopsie bei unklaren Osteoporosen oder bei Verdacht auf ein malignes Geschehen.

Anamnese:

Die Anamnese beinhaltet die Erfassung der Risikofaktoren, die Familien-, Sturz-, Schmerz-, Funktionseinschränkungs-, Sekundärerkrankungs-, Ernährungs- und Medikamentenanamnese wie auch Fragen zur Veränderung der Körpergröße und des Körpergewichtes (Felsenberg, 2004).

Körperliche Untersuchung, Klinik:

Das typische Bild der klinisch manifesten Osteoporose hat heute jedermann vor Augen. Klassisch ist die alte Frau, welche früher doch so viel größer gewesen ist und nun mit einen sogenannten Hexen- oder Witwenbuckel und entsprechender Bauchvorwölbung an chronischen Schmerzen leidet und sich in ihrer Lebensqualität doch erheblich beeinträchtigt zu fühlen scheint. Tatsächlich reicht die Spannweite der Osteoporose jedoch viel weiter und betrifft nicht nur die alte Frau, sondern, wie unter dem Unterpunkt Epidemiologie/Vorkommen bereits erwähnt, jung und alt und beide Geschlechter.

Mit dem Bild der „buckligen Oma“ vor Augen darf nicht die Gefahr aufkommen, Frühformen der Osteoporose zu verkennen, denn so groß wie die Spannweite der

Osteoporose in Bezug auf Alter und Geschlecht, so breit gefächert ist das klinische Bild der Osteoporose. Das Spektrum reicht von asymptomatischen Patienten (früher als präklinische Osteoporose bezeichnet), die sich nur densitometrisch diagnostizieren lassen, bis hin zu Spätfällen mit multiplen Wirbelfrakturen, entsprechender Wirbelsäulendeformität, Schmerzen und Gebrechlichkeit (manifeste oder schwere Osteoporose).

Als klinisch stumme Erkrankung wird die Osteoporose beschrieben, bis sie sich durch ihre eigentliche Spätmanifestation, der Fraktur, klinisch manifestiert (Lin und Lane, 2004). Es können Jahre vergehen, bis sich Veränderungen am Skelett durch Schmerzen bemerkbar machen, denn der für die Osteoporose typische Knochensubstanzverlust selbst bleibt nach heutiger Überzeugung ohne spezifische Klinik (Minne et al., 2002). Ringe und Farahmand (2004) geben neben dem akuten und chronischen Schmerz einen Rückenschmerz vor der ersten Fraktur an, welcher laut Studie ein dumpfer, mäßiger meist diffuser Wirbelsäulenschmerz ist, dessen Genese nicht eindeutig geklärt ist. Es werden intraossäre Mikrofrakturen von Spongiosa-Trabekeln eventuell mit Einblutungen oder Knochenmarksödem und Druckänderungen im Wirbelkörper sowie Periostläsionen diskutiert. Ringe und Farahmand (2004) geben ebenfalls an, dass das klinische Symptom Rückenschmerz in der Regel mit osteoporotischen Frakturen und deren Folgen assoziiert ist.

So ist es dann oft ein Wirbelkörpereinbruch, als Erstmanifestation der Osteoporose, welcher zum Teil von heftigsten Schmerzen begleitet ist (Krause, 2004). Dieser akute heftige Schmerz muss durch die Wirbelkörperzerstörung als der eigentliche ossäre bzw. durch das Periost vermittelte Schmerz angesehen werden. Durch die Fraktur wird die den Knochen umschließende Knochenhaut überdehnt und verletzt. Da die Knochenhaut anders als das Knocheninnere schmerzinnerviert ist, kommt es zur Schmerzempfindung. Verletzungen des den Knochen umgebenden Weichteilmantels verursachen ebenso Beschwerden (Krause, 2004). In vielen Fällen findet sich bei den Kompressionsfrakturen jedoch keine ausgeprägte Korrelation zwischen Ausmaß der Fraktur und Schmerz. Oft verlaufen diese sogar asymptomatisch (Pientka und Friedrich, 2000). Nur etwa ein Drittel aller osteoporotischen Wirbelfrakturen verursacht akute Rückenschmerzen (Lindsay et al., 2001). Andererseits können bei vorhandenen akuten

Schmerzen diese im Hinblick auf Schmerzstärke, Schmerzdauer und pharmakologische oder andersartige Beeinflussbarkeit ein schlimmst vorstellbares Ausmaß annehmen. Die Schmerzen können diejenigen des Herzinfarktes im Hinblick auf alle drei Qualitäten übersteigen (Minne et al, 2002).

Chronische Schmerzen, wie sie bei weit fortgeschrittenen Krankheitsstadien zu beobachten sind, sind nicht direkt auf den akuten Frakturschmerz zurückzuführen. Sie werden durch Änderungen der Wirbelsäulenstatik mit Fehlbelastung von Sehnen, Bändern, Muskeln und Wirbelgelenken hervorgerufen (Ringe, 2004). Häufig sind Dysfunktionen der Muskulatur, die schmerzhaft Myogelosen und Hartspann verursachen, Grund zur Vorstellung beim Arzt (Felsenberg, 2004).

Je nach Stadium und Grad der Osteoporoseerkrankung zeigen sich außer den Beschwerden und Frakturen am Rücken Schenkelhalsfrakturen, subkapitale Humerusfrakturen, Radius- sowie Ulnafrakturen als weitere Komplikationen, bei denen der Arzt hellhörig werden sollte. Laut Minne et al. (2002) werden im klinischen Alltag angesichts des fraktur erzeugenden Ereignisses über 90% aller Patienten mit Arm- oder Oberschenkelhalsbrüchen nicht mit der Frage nach einer prinzipiell behandelbaren Osteoporose untersucht.

Die körperliche Untersuchung bei Verdacht auf Osteoporose soll allgemein betrachtet funktionelle und strukturelle Abweichungen des muskuloskeletalen Systems erfassen. Bei den körperlich erfassbaren klinischen Symptomen und Komplikationen im speziellen ist auf folgendes zu achten:

Körpergröße und Gewicht sollten nicht nur erfragt werden, sondern auch gemessen werden. Oft bemerken Patienten den schleichenden Größenverlust kaum. Eine Größenabnahme von über 4 cm ist verdächtig auf eine bereits erlittene Wirbelfraktur. Bei der Form der Wirbelsäule ist auf eine vermehrte Brustkyphose (sog. Witwenbuckel) und auf vom Rücken schräg nach vorn abwärtsziehende divergierende Hautfalten (sog. Tannenbaumphänomen) zu achten.

Der Oberkörper ist aufgrund der Brustkyphose oft zu kurz im Vergleich zur Beinlänge. Ursache von Bauchschmerzen kann eine Berührung des Rippenbogens auf den Beckenkamm sein (kissing ribs).

Ein Hinweis auf eine frische Wirbelkörperfraktur kann ein stark druckdolenter Wirbelkörper sein.

Zuletzt sollte die körperliche Untersuchung auch Hinweise auf Zustände geben, die mit einem erhöhten Sturzrisiko verbunden sind: schlechter Visus, Gangunsicherheit, Orthostase-Reaktion, Herzrhythmusstörungen.

Abschließend muss betont werden, dass die körperliche Untersuchung und Klinik keine ausreichend sichere Diagnose stellen kann, geschweige denn Frühformen der Osteoporose erfassen kann (Jeger, 2002).

Bei klinischem Verdacht sind auch zum Ausschluß anderer Osteopathien weitere diagnostische Schritte wie bildgebende Verfahren indiziert.

Röntgenuntersuchungen:

Wie die körperliche Untersuchung können auch konventionelle Röntgenbilder keine Frühformen erfassen, da eine Verminderung der Knochenmasse um weniger als 30 % in Standardröntgenaufnahmen nicht erkennbar wird (Lachmann, 1955; Meema, 1977). Erst Spätkomplikationen wie Frakturen und Formveränderungen der Wirbelsäule oder periphere Frakturen kann das konventionelle Röntgenbild aufzeigen. Zur Dokumentation einer manifesten Osteoporose und für die Verlaufsbeobachtung, bei der die pathologisch-anatomischen Skelettveränderungen direkt wiedergegeben werden, eignen sich Röntgenbilder also sehr wohl.

So sind konventionelle Röntgenbilder heutzutage in erster Linie indiziert bei der Abklärung von symptomatischen Patienten und mit starken klinischen Verdachtsmomenten (Größenverlust, Formveränderung). Bei der Risikoabklärung sind sie in der Regel nicht indiziert (Jeger, 2002).

Bei Erstuntersuchung sollte man die Wirbelsäule in zwei Ebenen aufnehmen, wobei die Darstellung und Befundung der Brust- und Lendenwirbelsäule entscheidend ist. Zusätzliche Aufnahmen der Halswirbelsäule, des Beckens und der Extremitäten richten sich nach dem klinischen Bild.

Zu achten ist dabei insbesondere auf die Statik, die Knochenstruktur sowie auf Formveränderungen der Wirbelkörper: Deckplattenimpressionen, Keilwirbel an der Brustwirbelsäule, Fischwirbel an der Lendenwirbelsäule, frische Fraktur mit reaktiven Spondylosen. Auch bei einer erhöhten Strahlentransparenz des Knochens mit scharfer

Randkonturierung, dem sog. „Silberstiftphänomen“, kann röntgenologisch eine Osteoporose vermutet werden. Das Silberstiftphänomen, das auch als eine „Rahmenstruktur“ bezeichnet wird, entsteht, wenn die Deck- und Grundplatten der Wirbelsäule durch die Rarefizierung der Spongiosa in der Röntgenaufnahme betont hervortreten (Niethard und Pfeil, 2003).

Nicht nur der Nachweis und die Beschreibung der Wirbelkörperverformung, der Grad der Verformung und deren Lokalisation, sondern auch die differenzialdiagnostische Abgrenzung der Genese und die prognostische Beurteilung hinsichtlich weiterer Wirbelkörperfrakturen sind unerlässliche Befundungen (Felsenberg, 2004).

Die Prävalenz einer keilförmigen Fraktur eines Brust- oder Lendenwirbels erhöht das Risiko für eine weitere Wirbelfraktur in den nächsten 12 Monaten um das 3,1fache; der Nachweis einer Konkavitätsfraktur erhöht das Frakturrisiko um das 8fache und das Vorliegen einer Bikonkavitätsfraktur um das 12fache. Die Diagnose eines osteoporosebedingten Kompressionswirbels erhöht bei ausbleibender Therapie das Risiko für eine weitere Fraktur innerhalb von 12 Monaten sogar um das 13,4fache (Felsenberg, 2004).

Knochendichtemessung/ Osteodensiometrie:

Der Begriff der Knochenfestigkeit, welcher unter dem Unterpunkt "Definition der Osteoporose" erläutert wird, setzt sich aus der Knochendichte und der Knochenqualität (abhängig von dem Grad der Zerstörung der Mikroarchitektur, der Knochenumsatzrate, der Häufigkeit der Verletzungen (Mikrofrakturen) und der Mineralisation) zusammen.

Ein nicht invasives Verfahren, welches vor dem Auftreten von Frakturen den Grad der Zerstörung der Mikroarchitektur ermitteln kann, gibt es bisher nicht, obwohl große Fortschritte in Bezug dessen mit dem Magnet-Resonanz-Tomographie-Verfahren gemacht werden (Wehrli et al., 2002). Nicht-invasive Methoden zur Einschätzung der Häufigkeit der Verletzungen (Mikrofrakturen) oder der Mineralisation gibt es ebenso wenig. Nicht-invasive Methoden zur Messung der Knochenumsatzrate gibt es zwar, jedoch ist das Wissen in Bezug auf die Knochenumsatzrate nicht ausreichend um eine Osteoporose diagnostizieren zu können (Ringe, 2004).

So wird die Diagnose der Osteoporose vor dem Bruchereignis vor allem mit der Knochendichtemessung gestellt. Eine niedrige Knochendichte ist mit einer der besten

prädiktiven Faktoren für das spätere Auftreten von Frakturen. Eine Verminderung der Knochendichte um eine Standardabweichung entspricht einem Knochenverlust von etwa 10% (Bartl et al., 2003). Pro Standardabweichung verminderter Knochendichte steigt das Frakturrisiko auf das 2- bis 2,5-fache an (Ross, 1996).

Zum Vergleich kann die Voraussagekraft des BMD-Wertes, der durch die Osteodensitometrie gemessen wird, in Bezug auf Frakturen als genauso gut oder sogar besser eingestuft werden als die Voraussagekraft von erhöhtem Blutdruck in Bezug auf Schlaganfall oder als die Voraussagekraft des Serum-Cholesterins in Bezug auf Herzinfarkt (Nguyen et al., 2004).

Bei der Feststellung des Cut-off-Punktes von $-2,5$ Standardabweichungen ist zu bedenken, dass dies eine willkürliche Grenze darstellt, die aufgrund epidemiologischer Überlegungen von der WHO gewählt wurde. Am einzelnen Individuum kann es durchaus vorkommen, dass Frakturen bereits im Bereich der Osteopenie auftreten oder osteoporotische Werte ohne Frakturen vorliegen können. Das relative Risiko lässt sich dennoch gut einschätzen: Je niedriger die Knochendichte, desto größer das relative Risiko einer Fraktur. Das absolute Risiko hängt neben der Knochendichte ab von der Wahrscheinlichkeit eines Traumas und anderen Risikofaktoren (Nguyen et al., 2004).

Entscheidend ist, dass auch die Osteodensitometrie keine absolut sichere Einschätzung des Frakturrisikos liefert, sondern nur einen Mosaikstein zur Einschätzung des Frakturrisikos. Die Osteoporose bleibt trotz des hohen Stellenwerts der Osteodensitometrie, auch in der Früherfassung der Osteoporose, eine klinische Diagnose mit der Knochendichtemessung als nur einem Parameter.

So hat sich ein risikobezogener Einsatz und kein generelles Screening durchgesetzt. Bei einer Langzeit-Steroidtherapie gehört eine Knochendichtemessung jedoch zum Routineprozedere. Desweiteren profitieren Frauen und Männer mit diversen Risikofaktoren von der Osteodensitometrie.

Technische Verfahren zur Bestimmung der vorhandenen Knochendichte sind seit knapp 20 Jahren bei der Diagnostik der Osteoporose etabliert. Eine deutliche Verbesserung der Analysemöglichkeiten folgte dem Ersatz des bei radiologischer Knochendichteanalyse eingesetzten Isotops (Gadolinium oder Jod 125) durch Röntgenröhren, die eine Strahlung spezifischer Wellenlänge aussenden.

Knochendichtemessungen können mit verschiedenen Verfahren durchgeführt werden. Das weltweit als Goldstandard akzeptierte DEXA-Verfahren (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA) wird im Teil „Material und Methoden“ genauer erläutert. Andere Verfahren werden in der Literatur entweder nicht empfohlen, da sie entweder nicht ausreichend evaluiert sind oder sogar als obsolet gelten. Hier seien zur Vollständigkeit die Quantitative Computertomographie (QCT), die Periphere quantitative Computertomographie (pQCT) und die Quantitative Ultraschallmessung (QUS) erwähnt.

Labordiagnostik

Die Laboruntersuchungen dienen primär nicht der Diagnose der Osteoporose, sondern der differenzialdiagnostischen Abklärung zu anderen Osteopathien und dem Ausschluss sekundärer Osteoporosen. Die primäre Osteoporose zeigt keine pathologischen Befunde in Blut und Urin, abgesehen von erhöhten Knochenabbauparametern und einer erhöhten alkalischen Phosphatase bei frischen Frakturen (Jeger, 2002). Bewährt hat sich ein Grundlabor, bestehend aus BSG, Blutbild, Differenzialblutbild, Kalzium, Kreatinin, alkalischer Phosphatase, basales TSH und einer Immunelektrophorese (Minne et al., 2002). Da es Patienten geben wird, die bei Einsatz nur dieser Analytik der Erfassung entgehen, wird ein erweitertes Programm bei spezifischer Indikation empfohlen.

Die Bestimmung der sog. „Knochenumbauparameter“, also der Parameter, die den Knochenmetabolismus charakterisieren, kann zusätzliche Information über das Frakturrisiko geben (Jeger, 2002). Ziel ist es, Phasen eines beschleunigten Knochenmasseverlustes durch den Nachweis einer Knochenumsatzsteigerung zu erfassen. Wird Knochen abgebaut und neuer gebildet, so entstehen Ab- und Anbauprodukte, die in das Blut und schließlich in den Urin abgegeben werden, sogenannte "Knochenstoffwechselmarker" (Johnell et al., 2002).

Es gibt heute Blut- und Urintests, um An- und Abbauprodukte des Knochens nachzuweisen und Aussagen über die Geschwindigkeit des Knochenbaus zu treffen: High- und Low-turnover-Osteoporose.

Knochenmarker für die Formation sind: Die knochenspezifische alkalische Phosphatase als zellulärer Marker und Osteocalcin. Den Knochenabbau belegen folgende Parameter: Saure Phosphatase, Calcium im Urin, die Urinkonzentrationen des Pyridinolines und

Desoxypyridinoline sowie die Serum- und Urinkonzentration der Type I Kollagen Telopeptide CTX und NTX. Bei den Pyridinolenen handelt es sich um Verbindungsmoleküle, sog „Crosslinks“, welche kollagene Fibrillen verbinden.

Wie unter dem Unterpunkt "Definition der Osteoporose" erläutert, wird die Knochenfestigkeit und damit die Osteoporose auch von der Knochenumsatzrate beeinflusst. Die genannten Marker könnten zwar innerhalb relativ kurzer Zeit Knochenbauprozesse diagnostizieren, noch bevor eine Veränderung in der Knochendichte auftritt, jedoch ist der prädiktive Wert bezüglich späterem Auftreten von Frakturen unklar und erlaubt keine Diagnosestellung der Osteoporose (Jeger, 2002).

Die Bestimmung ist heutzutage vor allem sinnvoll, um die richtige Medikamenteneinnahme und das Ansprechen der Therapie schnell beurteilen zu können (Bartl et al., 2003).

1.1.5 Prävention

Bei der allgemeinen Definition der Prävention müssen folgende Begriffe voneinander abgegrenzt werden:

- Primärprävention: Maßnahmen zur Verhinderung der Krankheitsentstehung.
- Sekundärprävention: Maßnahmen zur Verhinderung der Spätkomplikationen (Frakturen) bei bereits eingetretener Krankheit.
- Tertiärprävention: Maßnahmen zur Verhinderung weiterer Spätkomplikationen bei bereits aufgetretener erster Spätkomplikation.

Durch den Einsatz präventiver Maßnahmen soll also das Auftreten krankheitsspezifischer Veränderungen verhindert werden, wobei auch die Verhinderung drohender Spätkomplikationen oder weiterer Spätkomplikationen bei bereits bestehender Krankheit eingeschlossen sind.

Die Sekundär- und Tertiärprävention entspricht demnach einer Therapie, deren Kosten nach aktueller Gesetzgebung von den Krankenkassen übernommen werden. Kosten für Maßnahmen der Primärprävention werden von den Krankenkassen nicht übernommen (Minne et al., 2002).

Grundsätzlich jedoch genießt die Primärprävention, mit ihren Zielen die Osteoporosehäufigkeit zu reduzieren bzw. deren Manifestation in ein höheres

Lebensalter zu verschieben, heutzutage einen hohen Stellenwert. Im Weiteren wird näher auf die Primärprävention eingegangen. Die Sekundär- und Tertiärprävention wird im Kapitel Behandlungsmöglichkeiten/Therapie erläutert.

Die Primärprävention lässt sich speziell bei der Osteoporose grob in drei altersabhängige Phasen einteilen. (Ringe, 1991)

1. Steigerung der peak bone mass (Knochengipfelmasse) (juvenile Prävention)
2. Erhalt der peak bone mass (prämenopausale bzw. adulte Prävention)
3. speziell bei der Frau: Vermeidung des beschleunigten Knochenabbaus (postmenopausale Prävention)

Anatzpunkte der Osteoporoseprävention sind in erster Linie die verschiedenen für die Osteoporose geltenden Risikofaktoren (siehe Ätiologie). Im Besonderen gemeint sind vom Patienten selbst aktiv zu beeinflussende Faktoren, wie Steigerung der körperlichen Aktivität, Änderung der Essgewohnheiten/Diät und Verzicht auf mögliche Noxen (Ringe, 1991).

Bewegung, die sich z.B. in Gymnastik, Krafttraining oder allgemein gewichtsbelastenden Übungen äußern kann, Diät/Ernährung, die vor allem eine adäquate Calcium und Vitamin D Versorgung beinhaltet sowie der Verzicht auf Noxen wie Nikotin, Alkohol und extreme Schlantheit, gelten als präventive Maßnahmen gleichermaßen für die juvenile, adulte und postmenopausale Osteoporoseprävention.

Daneben sind die genannten präventiven Möglichkeiten, sowie die meisten, gleichzeitig als allgemeine oder adjuvante Maßnahmen im Rahmen des Gesamttherapiekonzeptes bei der Osteoporose indiziert. Auch die bei der Behandlung der manifesten Osteoporose zum Einsatz kommenden Pharmaka dienen grundsätzlich auch zur Prävention der Osteoporose. So wird eine Östrogensersatztherapie sowohl zur Prävention als auch zu Therapie der postmenopausalen Osteoporose empfohlen, wobei in letzter Zeit sich Arbeiten häufen, die vor den Risiken einer Hormonersatztherapie im Klimakterium warnen.

Die multifaktorielle Genese der Osteoporose ist heute allgemein akzeptiert, aber die Wertigkeit der einzelnen Risikofaktoren wird noch sehr diskrepant diskutiert. Entsprechend kann auch beim Ausschalten oder Umkehren der Risikofaktoren keine sichere Rangordnung aufgestellt werden. Bis dato muss es auch Illusion bleiben, dass bei Einsatz aller präventiven Maßnahmen und Möglichkeiten eine Krankheitsentstehung

der Osteoporose vollständig verhindert werden kann. Entsprechend ist es unredlich Patienten mit dem Vorwurf zu konfrontieren die Krankheit durch fehlende Prävention oder einer Form des Fehlverhaltens selbst herbeigeführt zu haben.

1.1.6 Behandlungsmöglichkeiten/Therapie

Die vier Säulen der Osteoporosebehandlung sind die allgemeinen Maßnahmen, die Schmerztherapie, die den Knochenumbau modifizierenden Therapeutika und die orthopädisch-chirurgischen Maßnahmen.

Die allgemeinen Maßnahmen, auch Basistherapie genannt, werden in der Literatur zusammen mit den orthopädisch-chirurgischen Maßnahmen als „nichtmedikamentöse Therapieprinzipien“ oft den „medikamentösen Therapieprinzipien“ gegenübergestellt (Lin und Lane, 2004) (Minne et al., 2002).

1.1.6.1 Basistherapie

Die Basistherapie umfasst die Ausschaltung von Risikofaktoren und dabei insbesondere die Kalzium-/Vitamin-D-Substitution, die Gymnastik und die Sturzprophylaxe (siehe auch Prävention) (Ringe, 1991)

Zwei physiologische Erklärungsmodelle sprechen für den positiven Effekt von Vitamin D und Kalzium auf das Frakturrisiko von osteoporosekranken Menschen. Zum einen die beschriebene Erhöhung der Knochendichte unter Vitamin D bei älteren Personen (Dawson-Hughes et al., 1997; Ooms et al., 1995) und zum anderen scheint Vitamin D einen positiven Effekt auf Muskelkraft (Bischoff et al., 2003) und Balance (Pfeifer et al., 2000) zu haben. Außerdem stellt eine aktuellere Studie von Bischoff-Ferrari et al. (2003) fest, dass bei Vitamin D-Gabe das Sturzrisiko bei älteren Menschen um 22% sinkt.

Da erniedrigte Knochendichte sowie Stürze wichtigste Risikofaktoren für Frakturen sind, ist es plausibel, dass es unter einer ausreichenden Dosis Vitamin D zu einem geringeren Risiko für Frakturen kommen sollte. Ergebnisse von randomisierten Untersuchungen empfehlen die kombinierte Gabe von Kalzium und Vitamin D.

In der Literatur wird eine tägliche Einnahme von 1200-1500mg Kalzium empfohlen (Bartl et al., 2003; Lin und Lane, 2004). Die empfohlene Tagesdosierung an Vitamin D beträgt zwischen 400 und 1000IE (Klibanski et al., 2000)

Bei älteren Patienten mit weniger Sonnenexposition werden höhere Dosen empfohlen (Lin und Lane, 2004).

Während in der juvenilen Prävention eine optimale Kalziumzufuhr mit der Nahrung angestrebt werden sollte, sind bei der adulten und vor allem postmenopausalen Prävention und Behandlung sehr oft Kalziumsupplemente indiziert (Ringe, 1991). Die bevorzugten Kalziumquellen sind Molkereiprodukte (z.B. Milch, Käse und Joghurt) oder kalziumangereicherter Nahrungsmittel, wie Müsli und Säfte. Kalziumsupplemente sind in Form von Kalziumkarbonat oder Kalziumzitrat erhältlich. Kalziumzitrat scheint im Gastrointestinaltrakt besser absorbiert zu werden als Kalziumkarbonat, da es bei allen pH-Werten dissoziiert. Kalziumkarbonat benötigt ein saures Milieu und kann z.B. nicht mit H₂-Blockern verabreicht werden (Lin und Lane, 2004).

Vitamin D wird unter dem Einfluss des ultravioletten Lichtes, zum Beispiel der Sonne, in der Haut synthetisiert. Analog zu den Kalziumsupplementen gibt es Vitamin D-Supplemente wie Cholecalciferol (Vitamin D₃) oder Ergocalciferol.

Während bis vor kurzem (2004) weitgehend überzeugende Studienergebnisse für die präventive Behandlung und Therapie der Osteoporose mit Vitamin D und/oder Kalzium vorlagen, konnten diese Ergebnisse in aktuellen Studien nicht bestätigt werden.

Kalzium plus Vitamin D

Bis vor kurzem galt die Behandlung und Therapie mit Kalzium und Vitamin D als eine allgemein anerkannte preisgünstige Methode, um die Fraktur-Rate bei der Osteoporose-Therapie zu senken, welche durch große randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) auch belegt gewesen zu sein.

Zur Untersuchung einer kombinierten Gabe von Kalzium und Vitamin D sind sechs große Studien veröffentlicht worden.

Vier große Studien aus den Jahren 1992, 1997 und 2002 und 2004 konnten mit Kalzium und Vitamin D positive Ergebnisse hinsichtlich der Abnahme osteoporotischer Frakturen berichten (Dawson-Hughes et al., 1997; Chapuy et al., 1992; Chapuy et al., 2002; Larsen et al., 2004).

Eine randomisierte kontrollierte Studie bei französischen Frauen, die in Pflegeheimen wohnen, zeigt signifikante Reduktionen sowohl der proximalen Schenkelhalsfrakturen, als auch nicht-vertebraler Frakturen bei denen, welche Kalzium und Cholecalciferol

erhielten (Chapuy et al., 1992). Dawson-Hughes et al. (1997) bestätigte die Ergebnisse von Chapuy an älteren, nicht institutionalisierten Frauen und Männern.

Eine weitere Studie bei französischen Pflegeheimbewohnerinnen zeigt eine Reduktion von Schenkelhalsfrakturen, welche jedoch statistisch nicht signifikant ist (Chapuy et al., 2002). Eine geringe statistische Signifikanz (16%) in der Frakturreduktion zeigt eine Studie aus Dänemark (Larsen et al., 2004).

Die zwei aktuellsten RCTs aus dem Jahre 2005 konnten diese Ergebnisse nicht bestätigen. Grant und Mitarbeiter (2005) veröffentlichten eine Studie zur Sekundärprävention mit VitaminD3 und Kalzium bei älteren Frauen, welche eine nicht-traumatische Fraktur erlitten haben.

Porthouse und Mitarbeiter (2005) untersuchten 3314 ältere Frauen (über70 Jahre) mit einem oder mehr Risikofaktor für eine proximale Oberschenkelhalsfraktur.

Beide Studien kommen zu dem Ergebnis, dass die Supplementierung von Kalzium bzw. Vitamin D alleine oder in Kombination zu keiner Reduktion von Osteoporose-assoziierten Frakturen führt.

Kalzium/Vitamin D als Monotherapie

Kalzium als Monotherapie wurde in großen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit Fraktur als dem Endpunkt untersucht.

Bei täglicher Gabe von 1200mg Kalzium bei Frauen mit vorausgegangenen Frakturen konnte nachgewiesen werden, dass die Wirbelkörper-Frakturinzidenz signifikant um 45% sank (Recker et al., 1996). Reid et al (1995) berichten über eine signifikante Reduktion symptomatischer Frakturen mit 1000mg Kalzium pro Tag nach vier Jahren Therapie.

Diese Ergebnisse werden von den oben genannten aktuellsten Studien von Grant et al. (2005) und Porthouse (2005) nicht gestützt.

Vitamin D als Monotherapie wurde in sechs randomisierten Studien untersucht. Lips et al (1996) berichtet über eine nicht signifikante Erhöhung der Inzidenz von proximalen Oberschenkelhalsfrakturen und zumindest keine Abnahme anderer peripherer Frakturen bei 2578 älteren holländischen Frauen und Männern bei einer täglichen Vitamin D Dosis von 400IU. Eine jährliche Gabe von 300.000IU Vitamin D bei 9400 Frauen und Männern berichtet über eine nicht signifikante Erhöhung in Bezug auf alle Frakturen und einer grenzwertigen statistischen Erhöhung von Schenkelhalsfrakturen (Smith et al., 2004). Im

Gegensatz hierzu steht eine Studie, welche 2686 vorwiegend pensionierten männlichen Ärzten alle vier Monate sehr hohe Dosen Vitamin D (100.000 IU) oral verabreichte. Eine Verringerung von 22% bei allen osteoporotischen Frakturen wurde beobachtet (Trivedi et al., 2003).

Mit den oben beschriebenen Studien aus dem Jahre 2005 gibt es also nur eine Studie, die eine signifikante Frakturreduktion unter Vitamin D Gabe zeigt.

Auch die von Bischoff-Ferrari et al. (2004) berichtete Senkung von Stürzen um 22% unter Vitamin D-Gabe konnte von Porthouse et al. (2005) nicht bestätigt werden.

Sambrook (2005) untersuchte die Studien von Chapuy, Dawson-Hughes, Grant, Trivedi und Smith. Er berichtet über einen übereinstimmenden positiven Effekt von Vitamin D in Bezug auf Frakturen bei Patienten mit einem Vitamin D-Mangel. Bei Patienten mit ausreichender Vitamin D-Zufuhr sind die Ergebnisse weniger eindeutig.

Zusammenfassend bedarf es in Zukunft weiterer Studien um die Wirksamkeit und den Einsatz der Kalzium und/oder Vitamin D Supplementierung zu begründen.

In den letzten Jahren wurden alle Studien zur pharmakologischen Intervention bei Osteoporose mit einem Kalziumzusatz (mit oder ohne Vitamin D) durchgeführt. Daher wird eine gleichzeitige, adäquate Kalzium- und Vitamin D-Versorgung bei Osteoporosepatienten wohl auch in näherer Zukunft zum Standard der Osteoporosetherapie gehören.

1.1.6.2 Schmerztherapie

Neben dem Argument, dass der Schmerz z.B. einer Brustwirbelfraktur durchaus mit dem Vernichtungsschmerz eines Herzinfarktes vergleichbar sein kann (Minne et al, 2002), wird die enorme Bedeutung einer adäquaten Schmerztherapie der Osteoporose deutlich, wenn der Schmerz nicht nur als ein Krankheitssymptom, sondern zugleich als pathogenetischer Faktor und als eine Art „Schrittmacher“ der Osteoporose verstanden wird, der unbehandelt in einem Teufelskreis zu enden droht; denn unbehandelter Schmerz bedeutet ein erhebliches Risiko für ein weiteres Fortschreiten der Osteoporose verbunden mit erneuten Frakturen und erneuten Schmerzen (Ringe, 2004).

Körperliche Inaktivität oder Immobilität führt zu einem raschen Abbau von Knochensubstanz. Als klassische Beispiele können die sich entwickelnde manifeste

Osteoporose durch Schwerelosigkeit bei Astronauten oder nach Querschnittssyndromen angeführt werden (Finsen et al., 1992; Rambaut und Goode, 1985).

Durch körperliche Aktivität und dem Zug der Muskulatur am Knochen kommt es neben der Förderung des Knochenstoffwechsels zu einer Knochenverformung. Das mechanische Signal des Muskelzuges mit der folgenden Knochenverformung ist essenziell für Knochenaufbau und den Erhalt von Knochensubstanz und Knochenarchitektur (Taaffe und Marcus, 2000).

Durch eine insuffiziente Schmerztherapie kommt es zu einem Circulus vitiosus. Schmerz führt zu Bewegungsmangel und damit zum Abbau von Knochensubstanz und zur Progredienz der Osteoporose mit weiteren Frakturen und Schmerzen. Einen deutlich komplexeren Teufelskreis beschreibt Ringe (2001), der weitere relevante Pathomechanismen der Effekte von Schmerz und Inaktivität auf die Muskulatur und deren Beziehung zum Knochenumbau und Sturzrisiko eingefügt hat. Dem Schmerz folgt hier neben dem Mangel an Bewegung und dem folgendem Knochensubstanzverlust auch eine psychische Komponente, nämlich der Angst vor einem erneuten Sturz. Diese Angst fördert zusammen mit der physischen Inaktivität eine Muskelatrophie. Eine fortschreitende Muskelatrophie, bei gleichzeitigem Trainingsmangel, führt über eine erhöhte Gangunsicherheit zur erhöhten Sturz- und Frakturgefahr mit erneutem Schmerz. In den großen Studien der letzten Jahre für Osteoporose-Therapeutika galten überwiegend Frakturen und die Knochendichte als primäre Endpunkte zur Beurteilung der Studie. Vor dem Hintergrund des „Schrittmachers“ Schmerz in der Pathogenese der Osteoporose, welcher nicht nur für den Patienten ein entscheidender Kritikpunkt für den Erfolg der Therapie sein sollte, wurde das wichtige Leitsymptom Schmerz und damit auch im weiteren Sinne Lebensqualität zu wenig beachtet. Eine aufgrund von chronischen Schmerzen mögliche geistige Zermürbung, neben der körperlichen, kann hier nicht weiter vertieft werden.

Allgemeine Grundprinzipien der Schmerztherapie gelten auch für die Schmerzbehandlung der Osteoporose. So sollte vor Therapiebeginn die Schmerzursache, der Schmerztyp und die Intensität des Schmerzes erfasst werden, wobei auch Unterschiede in der Schmerzwahrnehmung und Verarbeitung und Beurteilung durch soziale und psychische Faktoren berücksichtigt werden sollten. Im Verlauf der Therapie sind Wirkung und Nebenwirkung zu überprüfen. Die Medikamente

sollten bei chronischen Schmerzen möglichst oral in retardierter Form und stufenweise bis zu einer adäquaten Schmerzlinderung gegeben werden.

Diese in Stufen erfolgende Schmerzbehandlung sollte im Speziellen nach dem 1986 ursprünglich für die Therapie von Tumorschmerzen aufgestellten Stufenschema der WHO erfolgen.

Stufe I: Nicht-Opioideanalgetika (z.B. die NSAR Diclofenac, Ibuprofen oder Acetylsalicylsäure).

Stufe II: Schwache-Opioideanalgetika (z.B. Codein, Dihydrocodein, Tramadol oder Tilidin/Naloxon) plus Nicht-Opioideanalgetika.

Stufe III: Starke-Opioide (z.B. Fentanyl, Morphin, Hydromorphon oder Buprenorphin) plus Nicht-Opioide. (Das schwache Opioid wird durch ein stark wirksames ersetzt).

Ein optimales individuelles Therapiekonzept hängt dabei weniger von der Zuordnung akuter oder chronischer Schmerzen ab, sondern von der aktuellen Intensität und dadurch limitierten Beweglichkeit (Ringe, 2004).

Bei akuten Schmerzphasen ist eine kurze Bettruhe oft unumgänglich. Physikalisch-therapeutische Maßnahmen wie Massagen, Bäder oder Fangoanwendungen, deren Einsatz in der Schmerztherapie durchaus berechtigt sein kann, werden oft kaum toleriert (Ringe, 1991). Daher bedarf der primär ossäre akute Schmerz einer konsequenten medikamentösen Therapie, um den möglichen Eintritt in den Circulus vitiosus zu verhindern.

Durch eine erfolgreiche Unterbrechung des Circulus vitiosus wird die Lebensqualität verbessert und eine rasche Mobilisierung begünstigt (Felsenberg, 2004).

Bei chronischen Schmerzen, die überwiegend nicht ossär, sondern weichteilvermittelt sind, spielt die physikalische Therapie und orthopädische Versorgung eine größere Rolle. Aber auch hier ist meist eine medikamentöse Schmerzbehandlung indiziert.

Für viele Patienten bedeutet die schrittweise Erhöhung der Schmerztherapie oft eine erhebliche Verzögerung der Schmerzlinderung. Laut Ringe und Farahmand (2004) werden heutzutage überwiegend die nachweislich sehr risikoreichen und analgetisch, bei Osteoporose meist insuffizienten NSAR im Rahmen der Schmerzbehandlung eingesetzt. Minne et al. (2002) berichten über eine immer noch weit verbreitete Scheu, bei starken Schmerzen primär auch hochwirksame Opioide einzusetzen. Bisher fehlen große randomisierte kontrollierte Studien mit der Opioid-Therapie bei ausgeprägten

Osteoporoseschmerzen, so dass der Einsatz der vielleicht oft nicht ausreichenden NSAR bis dato den Opioiden vorgezogen wird.

Als unterstützende Medikamente und Therapien können außerdem beispielsweise Myotonolytika, Neuroleptika, Antidepressiva und Antikonvulsiva eingesetzt werden, je nachdem, ob sich der Schmerzcharakter eher als myogen, ossär oder neuropathisch-radikulär definieren lässt. Muskelrelaxantien zur Besserung von Muskelverspannungen sollten aufgrund der sedierenden Wirkung mit daraus resultierendem erhöhtem Sturzrisiko vermieden werden (Bartl et al., 2003).

Auch wenn die großen Studien der letzten Jahre dem Symptom Schmerz im Gegensatz zu Fraktur und Knochendichte als wichtigste Effektivitätsparameter zu wenig Beachtung beigemessen haben, so wurden unter den entwickelten Medikamenten, die den Knochenumbau modulieren, auch analgetische Komponenten beobachtet.

Die Knochenumbauvorgänge werden im Sinne einer Stabilisierung der Knochenmikroarchitektur beeinflusst. Die vereinfachte Annahme lautet oft, dass durch die Stabilisierung der Mikroarchitektur des Knochens unter antiresorptiver oder anaboler Behandlung die Frakturinzidenz sinkt und damit einhergehend auch die Schmerzen abnehmen werden (Francis, 2000).

Durch diese Therapien, welche unter dem Unterpunkt „Beeinflussung des Knochenumbaus“ genauer betrachtet werden, kommt es bei einem Teil der Patienten innerhalb von ca. sechs bis zwölf Monaten zu Beschwerdebesserung aufgrund des schnellen Wirkungseintritt der Medikamente mit daraus folgender Vermeidung weiterer Frakturen (Ringe et al, 2003).

Eine eigene, vom Skelett unabhängige, intrinsische analgetische Wirksamkeit ist für die Klasse-A-Medikamente Raloxifen, Alendronsäure und Risendronsäure jedoch bisher nicht nachgewiesen worden (Ringe und Farahmand, 2004). Für das Hormon Kalzitonin wird in Behandlungsstudien mit Kalzitonin-Suppositorien bei Wirbelfrakturen und Kalzitonin-Nasenspray bei proximalen Femurfrakturen eine eigene analgetische Wirkung beschrieben (Huusko et al., 2002; Lyritis et al., 1999). Die analgetische Wirkung wird typischerweise schon in der ersten oder zweiten Woche erreicht. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht genau verstanden, obwohl das endogene Opiatsystem eine Rolle spielen soll (Gennari, 2002). Genauere große randomisierte kontrollierte Studien fehlen aber bislang, welche die analgetische Wirkung bestätigen würden.

Dennoch wird als eine Indikation auch der akute schmerzhaft Frakturschmerz angegeben (Maximilian und Dambacher, 2000; Ringe und Farahmand, 2004).

Zusammenfassend wird die Schmerztherapie trotz ihrer dargestellten Wichtigkeit und vielfältigen Behandlungsmöglichkeiten noch heute sehr unterschiedlich gehandhabt. So gut eine individuell angepasste Schmerztherapie ist, so wichtig erscheinen auch allgemeine Therapie-Empfehlungen, auf die der Arzt zurückgreifen kann. Die Schmerztherapie wird in den Leitlinien zur Behandlung der Osteoporose bisher nicht dargestellt. Dies liegt an dem Mangel von adäquaten Studiendaten, die den Anforderungen der Evidenz-basierten Medizin genügen und somit nicht zuletzt an dem zu wenig beachteten wichtigen Leitsymptom Schmerz in den großen Studien der letzten Jahre. So sind weitere Studien zur Schmerztherapie bei Osteoporose dringend zu fordern.

1.1.6.3 Medikamentöse Beeinflussung des Knochenbaus

Für die Behandlung der Osteoporose stehen inzwischen wirksame Pharmaka zur Verfügung. Die medikamentöse Therapie des Knochenbaus zielt auf eine Hemmung weiteren osteoklastären Knochenabbaus oder eine Stimulation des osteoblastären Knochenbaus. Das eigentliche Ziel ist dabei stets die Vermeidung weiterer Frakturen und damit fortschreitender Deformierung des Rückens, chronischer Schmerzen und Invalidität.

Die Änderung der Knochendichte ist dagegen nur ein Surrogatparameter, der nicht unbedingt mit der durch verschiedene Medikamente erzielbaren Frakturrate korreliert. Neben der Knochendichte sind es vermutlich z.B. Verbesserungen der Mikroarchitektur, welche für die Fraktursenkung verantwortlich gemacht werden müssen (Ringe und Farahmand, 2004).

Vor dem Hintergrund, dass der Trend der Osteoporose-Therapie zu einer präventiven Strategie tendiert, d.h. mit Beginn der Therapie bereits bei Risikopatienten mit Nachweis einer „osteopenischen Knochendichte“, also vor den ersten Frakturen, erweisen sich die Medikamente auch in frühen Stadien der Osteoporose als wirksam (Bartl et al., 2003).

Die heute zur Verfügung stehenden Medikamente lassen sich in zwei Gruppen einteilen:

1. Antiresorptive Substanzen, welche die Osteoklastenaktivität reduzieren: Bisphosphonate, Raloxifen, Kalzitonine, Kalzium, Vitamin D, Vitamin D Metabolite, Statine und Östrogene/Gestagene.

2. Osteoanabole Substanzen, welche die Osteoblastenaktivität stimulieren: Parathormon, Fluoride, Strontiumranelat, Anabolika und Testosteron.

Von der Vielzahl an Medikamenten sind jedoch nur einige für die Therapie bzw. Prävention der Osteoporose zugelassen, welche sich in Bezug auf das „Hauptziel“ der Frakturreduzierung erheblich unterscheiden.

Ihr Einsatz richtet sich nach der Evidenz (Evidence-based medicine), belegt in großen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) zur Senkung des Frakturrisikos (Cranney et al., 2002).

Die Prinzipien der „Evidence-based medicine“ berücksichtigen hinsichtlich der Bewertung und des Erfolges einer Therapie drei Aspekte:

1. Beeinflussung der Krankheit
2. Lebensqualität und Leistungsfähigkeit
3. Gesundheitsökonomische Aspekte

1. Beeinflussung der Krankheit

In Deutschland werden drei Empfehlungsklassen (A/B/C-Klassifikation) angewendet (Minne und Pfeifer, 2003).

A- klassifizierte Medikamente sind den B- und C- klassifizierten Medikamenten an Qualität und Wirkungsnachweis überlegen und sollten daher bevorzugt zum Einsatz kommen.

A-Klassifikation

Die A-Klasse Medikamente zeichnen sich durch konsistent positive Studienergebnisse, mit dem Nachweis der signifikanten Reduktion von Frakturen aus. Es müssen die Ergebnisse mehrerer randomisierter, prospektiver und kontrollierter Doppelblindstudien vorliegen, die in ihrem Ergebnis alle übereinstimmen; oder es liegt das Ergebnis einer RCT-Studie vor, bei der vorher geplante Subgruppenanalysen konsistente Ergebnisse aufweisen. Letztere werden deshalb auch Klasse-A-2 Therapeutika genannt.

Klasse A1: Bisphosphonate Alendronat und Risedronat

Wirkungsweise: Bisphosphonate werden auf der Oberfläche des Knochens, vor allem im Bereich der Resorptionslakunen und unterhalb der Osteoklasten angereichert. Die modernen stickstoffhaltigen Bisphosphonate hemmen dadurch die Osteoklastenaktivität, steigern die Zellapoptose über eine Enzymblockierung im Mevalonatstoffwechsel und verändern die Zellstrukturen der Osteoklasten (Bart et al., 2003).

Die Kriterien der Klasse A1 erfüllen die Bisphosphonate Alendronat (10mg/Tag oder 70mg/Woche) und Risedronat (5mg/Tag oder 35mg/Woche). Für das Aminobisphosphonat Alendronat wurden die EVB-Kriterien (Evidence-based medicine Kriterien) am überzeugendsten erbracht (Black et al., 1996; Black et al., 2000; Cummings et al., 1998; Liberman et al., 1995; Pols et al., 1999).

RCTs zeigen konsistente Zunahmeraten der Knochendichtewerte (BMD) an der Lendenwirbelsäule und proximalen Femur und signifikante Reduktionen in der Inzidenz neuer vertebraler und nicht-vertebraler Frakturen.

Der Anstieg der Knochenmasse im Vergleich zum Placebo wird innerhalb von drei Jahren bis zu 8% in der Wirbelsäule und bis zu 7% im proximalen Femur erhöht (Black et al., 1996; Liberman et al., 1995; Pols et al., 1999).

Auch die Wirkung auf die Frakturrate wurde in vielen Studien untersucht.

Die FIT-Studie I und II (Fracture Intervention Trial) schloss mehr als 6000 postmenopausale Frauen mit verminderter Knochenmasse ein.

Die FIT-I Studie belegte an 2027 Frauen mit vorbestehenden vertebralen Frakturen, dass die tägliche Einnahme von 5mg Alendronat über zwei Jahre und anschließend von 10mg täglich für weitere neun Monate das Risiko für eine erneute vertebrale Fraktur um 50%, für multiple vertebrale Frakturen um bis zu 90% und für proximale Femurfrakturen um bis zu 50% senkt (Black et al., 1996). Nachfolgende Studien konnten diese positiven Ergebnisse weitgehend bestätigen.

So konnte Pols et al. (1999) in der FOSIT-Studie (Fosamax International Trial) bei 1908 Patienten mit niedriger Knochendichte zeigen, dass bei täglicher Einnahme von 10mg Alendronat das Risiko aller extravertebraler Frakturen innerhalb von nur einem Jahr im Vergleich zum Placebo um 47% gesenkt wurde.

Für die Osteoporose des Mannes und bei steroidinduzierter Osteoporose wurden ähnlich positive Ergebnisse gefunden (Orwoll et al., 2000; Saag et al., 1998).

Alendronat ist als 10mg Tablette täglich oder als „Wochentablette“ mit 70mg erhältlich. Die wöchentliche 70mg Gabe ist therapeutisch äquivalent der täglichen 10mg Gabe und wird wegen der selteneren gastrointestinalen Nebenwirkungen und der einfachen Einnahmen bevorzugt (Bone et al., 2000).

Auch für Risendronat liegen überzeugende Studiendaten vor, die signifikante Steigerungen der Knochendichte und signifikante Verringerungen von Frakturen zeigen. Die HIP-Studie (Hip Intervention Program) mit 9331 Patienten zeigte nach drei Jahren eine signifikante Reduktion des Risikos von Hüftfrakturen bei älteren Frauen mit nachgewiesener Osteoporose um 40% (McClung et al., 2001).

Zwei weitere Studien zusammengefasst als VERT-Studie (Vertebral Efficiency with Risendronate Therapy) zeigten bei 5mg täglich eine signifikante Verringerung vertebraler Frakturen um circa 70% nach einem Jahr und eine signifikante Steigerung der Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Hüfte (Harris et al., 1999; Reginster et al., 2000).

Risendronat ist ebenfalls zur Prävention und Behandlung der steroidinduzierter Osteoporosen bei postmenopausalen Frauen zugelassen (Wallach et al., 2000).

Bei Etidronat, welches in Deutschland zugelassen ist, in den USA aber nicht, liegt nur eine RCT vor, die eine Verringerung von Frakturen angibt, aber die Ergebnisse sind nicht konsistent (Watts et al., 1990).

Intravenöse Bisphosphonate wie Pamidronat, Ibandronat oder Zoledronat sind bisher nicht für die Therapie der Osteoporose zugelassen („off label use“). Daten kleinerer Studien zeigen jedoch durchaus vergleichbare Wirkungen der intravenösen Bisphosphonate hinsichtlich der Steigerung der Knochendichte und der Verringerung des Frakturrisikos wie die oben beschriebenen zugelassenen Präparate (Reid et al., 2002; Thiebaud et al., 1997).

Klasse A2: (SERM) Raloxifen (60mg/Tag)

Wirkungsweise: Die SERM (selektive Östrogen-Rezeptor-Modulatoren) binden an Östrogenrezeptoren. Diese werden so verändert, dass östrogenagonistische (z.B. auf

Knochen und Lipidstoffwechsel) und östrogenantagonistische (z.B. auf Brust und Uterus) Wirkungen in den verschiedenen Geweben resultieren. So soll der positive Effekt der Östrogene auf den Knochenstoffwechsel maximiert werden und die negativen Effekte der Östrogentherapie auf Endometrium und Brust minimiert werden.

Raloxifen wurde in einer einzelnen RCT, der MORE-Studie (Multiple Outcome of Raloxifen Evaluation), an 7705 postmenopausalen Frauen auf die Behandlung der Osteoporose untersucht (Ettinger et al., 1999).

Die Knochendichte nahm nach 36 Monaten um 2,1% an der Wirbelsäule und um 2,1% an dem Oberschenkelhals zu. Dies ist im Vergleich zu den Bisphosphonaten niedriger. Die Senkung der Inzidenz von Wirbelkörperfrakturen ist jedoch nahezu gleich. Daten zur Reduktion nicht-vertebraler Frakturen fehlen.

Das Risiko für klinische Wirbelkörperfrakturen wurde um 68%, das Risiko für die erste morphometrisch nachgewiesene Wirbelkörperfraktur um 55% gesenkt. Das Risiko für multiple Wirbelkörperfrakturen bei Frauen ohne vorbestehende Vertebralfraktur wurde um 93% gesenkt, das Risiko für neue morphometrisch nachgewiesene Wirbelfrakturen bei Frauen mit vorbestehender Vertebralfraktur um 30%.

Die annähernd gleich gute fraktursenkende Wirkung von Raloxifen und Bisphosphonaten, bei unterschiedlicher Knochendichtzunahme ist vermutlich im physiologischen Wirkansatz begründet (Veränderung der Mechanosensitivität der Osteozyten). Zu den Nebenwirkungen gehören Thromboseneigung, Hitzewallungen und Wadenkrämpfe.

B- Klassifikation

Die B-Klasse Medikamente zeigen hinsichtlich ihrer Studiendaten keine Konsistenz. Die Ergebnisse verschiedener Studien oder die Ergebnisse bei verschiedenen Gruppen bei einer Subgruppenanalyse sind widersprüchlich.

Die gilt für das unter den Bisphosphonaten besprochene Etidronat, bei Fluoriden und Kalzitonin-Nasenspray.

Kalzitonin:

Chesnut et al. (2000) untersuchte 1255 Frauen mit manifester Osteoporose, bei dem die Analyse verschiedener Subgruppen zu widersprüchlichen Ergebnissen führte. Von drei

Dosen (100, 200, 400IU) führte lediglich die mittlere zu einer Senkung des Risikos vertebraler Frakturen, die niedrigere und die höhere Dosis dagegen nicht. Eine Wirksamkeit gegen nicht vertebrale Frakturen ist nicht nachgewiesen. Zum analgetischen Effekt siehe „Schmerztherapie“.

Fluorid:

Fluoride werden wegen des günstigen Preises und der vorliegenden Zulassung immer noch viel verschrieben, ihre Wirkung jedoch konnte in Studien bisher nicht ausreichend belegt werden (Haguenauer et al., 2000).

C-Klassifikation

Es liegen nur Ergebnisse retrospektiver und/oder Kohortenstudien vor.

Dies gilt für injizierbares Kalzitinin, Östrogene/Gestagene (HRT), Testosteron und Vitamin D Metabolite.

Östrogensersatztherapie:

In der neuesten großen Hormonstudie, der WHI-Studie (Women´s Health Initiative) mit mehr als 16.000 gesunden postmenopausalen Frauen, konnte im Östrogen/Gestagen-Arm der Studie nachgewiesen werden, dass die Hormontherapie das Frakturrisiko für Oberschenkelhalsbrüche um 34% und für nicht vertebrale Frakturen um 23% reduziert (Rossouw et al., 2002). Die HRT beschrieb eine Risikoreduktion des Kolonkarzinoms um 37%, erhöhte aber die Gefahr für Herzinfarkt (29%), Schlaganfall (40%), thromboembolische Ereignisse (100%) und für invasiven Brustkrebs (26%). Diese Risiken wurden größer als der Nutzen angesehen, so dass der Studienarm mit Östrogen und Gestagen nach 5 Jahren vorzeitig gestoppt wurde.

Die Östrogen-therapie wird zwar noch allein oder in Kombination mit einem Gestagen bei postmenopausaler Osteoporose empfohlen, kann aber nicht mehr als Mittel der ersten Wahl betrachtet werden (Torgerson und Bell-Syer, 2001).

Vitamin D Metabolite:

Für die Vitamin D Metabolite Calcitriol oder Alfacacidol wurde in mehreren RCTs keine Verringerung der Frakturinzidenz nachgewiesen (Marcus et al., 2002).

In Zukunft werden möglicherweise auch die in Deutschland relativ neu zugelassenen Medikamente Parathormon, Strontiumranelat und ein weiteres Bisphosphonat, Ibandronat, einem hohen Empfehlungsgrad zugeordnet.

2. Lebensqualität und Leistungsfähigkeit

Die erhöhte Mortalität kann durch eine Therapie mit wirksamen Medikamenten verhindert werden (Minne et al., 2002).

Die erhöhte Morbidität einhergehend mit einer Reduktion der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit erfährt durch adäquate Therapie ebenfalls eine positive Beeinflussung. So konnte die Anzahl der Bettruhetage wegen Rückenschmerzen bei Frauen in der oben erwähnten FIT-Studie, die mit Alendronat behandelt wurden, im Vergleich zur Placebo-Gruppe um nahezu 2/3 gesenkt werden.

Exemplarisch für Alendronat ist somit der zweite Grundsatz einer auf evidenzbasierten Medizin erfüllt worden.

3. Gesundheitsökonomische Aspekte

Die Kosten der gezielten Behandlungsmaßnahmen sollten die Kosten, die durch die Behandlung von Spätkomplikationen, die mangels Therapie entstehen, unterschreiten.

Für die beiden A-klassifizierten Bisphosphonate konnten diese gesundheitsökonomischen Vorteile belegt werden. Ihr Einsatz senkte den Bedarf an medizinischen Behandlungsmaßnahmen. Die bei den Behandelten entstehenden medizinischen Folgekosten sind im Vergleich zu den Kosten bei unbehandelten Patienten signifikant niedriger (Minne et al., 2002).

1.1.6.4 Orthopädisch-chirurgische Maßnahmen

Die orthopädisch-chirurgischen Maßnahmen sind nichtmedikamentöse Maßnahmen, welche operative Maßnahmen und mechanische Hilfsmittel beinhalten.

Operative Maßnahmen:

Die Behandlung der Osteoporose erfordert häufig die Versorgung akuter Frakturen. Wirbelkörper- oder Rippenfrakturen können oft ohne spezifische orthopädisch-chirurgische Intervention konservativ behandelt werden, während Hüftfrakturen oder

Frakturen der langen Röhrenknochen nahezu immer einer chirurgischen Versorgung bedürfen.

Bei Hüftfrakturen ist, abhängig von der Lokalisation und Schwere der Fraktur, vom Zustand der benachbarten Gelenke und dem Allgemeinzustand des Patienten eine operative Reposition mit interner Fixierung der Fragmente mit Spickdraht und Platte oder aber auch eine Teil- oder Vollprothese der Gelenke erforderlich.

Frakturen der langen Röhrenknochen müssen häufig durch interne oder externe Fixation behandelt werden.

Die Versorgung osteoporotischer Wirbelkörperfrakturen wird wie erwähnt oft konservativ behandelt, da Nerven(wurzel)läsionen die Ausnahme sind und eine Querschnittsymptomatik praktisch nicht zum Bild der Osteoporose gehört.

Neben den chirurgischen Maßnahmen bei den äußerst seltenen osteoporotischen Frakturen mit Nervenbeteiligung oder instabilen Wirbelbrüchen sind vor allem zwei relativ neue operative Maßnahmen zu nennen, die Vertebroplastie und die Kyphoplastie. Beide Verfahren sind sog. minimal invasive Verfahren, die dazu dienen sollen, den Schmerz zu lindern und die mechanische Stabilität wiederherzustellen.

Beide Verfahren verwenden einen perkutan in den Wirbelkörper applizierbaren Kunststoff (Polymethylmethacrylat, PMMA). Der Unterschied zwischen beiden Verfahren ist der, dass bei der Vertebroplastie der Zement in den gesinterten Wirbelkörper injiziert wird ohne diesen, wie es bei der Kyphoplastie versucht wird, vorher wieder aufzurichten und damit auf seine vorherige Höhe zu bringen. Um dieses „Aufrichten“ des gesinterten Wirbelkörpers zu erreichen, wird bei der Kyphoplastie ein aufblasbarer und wieder entfernbare Ballon über ein spezifisches Instrumentarium in den Wirbelkörper appliziert. In den geschaffenen Hohlraum wird dann genau wie bei der Vertebroplastie der Knochenzement eingebracht. Der Aufrichtung des Wirbelkörpers kommt eine besondere Bedeutung zu. Zum einen wird die Kyphose korrigiert und zum anderen sollte durch die daraus folgende bessere Kraftverteilung der benachbarten Wirbelkörper auch die Frakturrate theoretisch abnehmen.

So berichten Theodorou et al. (2002) bei 15 Patienten, die bei schmerzhaften osteoporosebedingten Kompressionsfrakturen eine Kyphoplastie-Behandlung bekamen, von einer Verbesserung der Kyphose von 62% und einer erheblichen Schmerzreduktion.

Auch Lieberman et al. (2001) berichten von vielversprechenden Ergebnissen im Hinblick auf die Schmerzreduktion beider Verfahren. Auch auf die Lebensqualität scheinen sich die Verfahren positiv auszuwirken. So berichten Dudeney et al. (2002) und Lieberman et al. (2001) von verbesserten Werten bei dem „Short-Form 36 Score“ nach erfolgter Behandlung. Der von ihnen benutzte Score ist ein Score für die Lebensqualität mit Unterpunkten wie Gesundheitswahrnehmung, sozialer Funktionsfähigkeit, Vitalität oder dem psychischem Wohlbefinden.

Derzeit fehlen aber noch prospektive, randomisierte, kontrollierte Studien zur Effizienz und Sicherheit und zu Langzeitergebnissen der Vertebro- und Kyphoplastie, die eine abschließende Bewertung erlauben würden

Mechanische Hilfsmittel:

Hüftprotektoren, die als mechanischer Aufprallschutz die Trochanterregion des proximalen Femurs bedecken, können Frakturen des proximalen Femurs weitgehend verhindern (Kannus et al., 2000). Die ovalen, kuppelförmig gewölbten Mehrkomponenten-Plastikschalen des Hüftprotektors bestehen für gewöhnlich aus elastischem Polypropylen und sind beidseitig in Unterwäsche eingenäht oder als aufklebbare Einzelschale auf die Haut anwendbar.

Leider ist die Benutzung oft durch mangelnde Akzeptanz und Bequemlichkeit begrenzt. In der Literatur werden Hüftprotektor Compliance-Raten von 36% (Hubacher und Wettstein, 2001) bis 48% (Kannus et al., 2000) angegeben.

Als weiteres mechanisches Hilfsmittel wurden Orthesen in der Vergangenheit zunehmend seltener bei Patienten mit osteoporotischen Wirbelfrakturen eingesetzt. Zum einen galt der Tragekomfort bei den Orthesen als sehr gering und man befürchtete eine Immobilisation, die zum Fortschreiten der Osteoporose beitragen könnte.

Zur Vermeidung dieser Nachteile wurden inzwischen neue Rückenorthesen speziell für Patienten mit Osteoporose entwickelt.

Die auf dem sog. „Rucksackprinzip“ aufbauende Rückenorthese „Spinomed“ dient der Aufrichtung der Wirbelsäule vor allem nach Wirbelkörpersinterungen bei Osteoporose. Sie besteht aus einer verformbaren Rückenpelotte, die durch ein Gurtsystem mit Klettverschlüssen der Form der Wirbelsäule individuell angepasst werden kann.

Die Anwendung dieser spezifischen Orthese führte in einer randomisierten, kontrollierten Studie von Pfeifer et al. (2004) an 62 postmenopausalen Frauen mit Wirbelkörperfrakturen nicht nur zu einer Verringerung der Schmerzen um 38%, sondern auch zu einer Stärkung der Muskelkraft der Rückenstrecker (+73%) und der Bauchwandbeuger (+58%). Durch die Stärkung der Rumpfmuskulatur wurde auch die Haltung, messbar über eine Verminderung des Kyphosewinkels, verbessert. Dies führte auch zu einer sichereren Standkontrolle (Balance, Schwankneigung). Schlechte Balance ist ein gut dokumentierter Risikofaktor für Stürze und Sturz bedingte Frakturen (Nguyen et al., 1993). Die verbesserte Standkontrolle wirkt sich demnach auch positiv auf das Sturzrisiko aus. Auch das Wohlbefinden und die alltägliche Leistungsfähigkeit der Patienten wurden durch die Spinomed-Orthese verbessert. Vergleichende Untersuchungen mit anderen Orthesen existieren noch nicht.

Abschließend betrachtet sind diese vier Säulen der Osteoporosebehandlung gleich zu Beginn individuell so gut wie es geht voll auszuschöpfen.

Die multifaktoriellen Ursachen der Osteoporose fordern auch einen multiprofessionellen Ansatz der Therapie. Eine mittlerweile gut erforschte und effektive medikamentöse Therapie alleine kann schon deshalb nicht ausreichen, da diese wie auch oben erwähnt z.B. nur ungefähr 50% der Wirbelkörperfrakturen durch die Klasse-A Medikamente verhindern kann (Chesnut und Rosen, 2001). So sollten beispielhaft Orthesen, physikalisch-balneologische Maßnahmen wie isometrische Übungen oder auch die Beteiligung an Selbsthilfegruppen in das Gesamtkonzept der Osteoporosebehandlung mit einbezogen werden.

1.2 Hämophilie

1.2.1 Geschichte der Hämophilie

Kenntnisse und Überlieferungen, die auch den Vererbungsmodus der Hämophilie mit einbeziehen, lassen sich weit in die Geschichte zurückverfolgen.

So brachte bereits der jüdische Talmud seit dem 2. Jahrhundert unserer Zeitrechnung Regeln, welche die Beschneidung von Jungen solcher Mütter betraf, die bereits zwei Söhne durch Verbluten infolge des Eingriffs verloren hatten: weitere Söhne sowie Söhne der Schwestern der betreffenden Mutter brauchten nicht mehr beschnitten zu werden. Dagegen behandelte man die Söhne desselben Vaters mit einer anderen Mutter wie normale Jungen (Rosner, 1969). Damit wurde die Hämophilie bereits vor der Beschreibung der Mendelschen Gesetzmäßigkeiten korrekt als X- chromosomal erbliches Merkmal beschrieben.

Der Begriff der Hämophilie wurde erstmals von Friedrich Hopff (1828) in seiner medizinische Dissertation „Über die Hämophilie oder die erbliche Neigung zu tödlichen Blutungen“ verwendet. Hierbei scheint „Hämophilie“ = „Vorliebe zu Blut“ eine veränderte Kurzform des ursprünglich von Hopffs Lehrer Johann Lukas Schönlein verwendeten Begriffs „Hämorrhaphilia“ = „Neigung zu Blutungen“ zu sein.

1893 stellte Wright fest, dass bei Hämophilen die Gerinnungszeit verlängert war, aber erst 1947 gelang es Brinkhous und Quick hierfür den Faktor VIII verantwortlich zu machen. Im gleichen Jahr wies Pavlovsky (1947) durch Plasmaaustauschversuche nach, dass mindestens ein weiterer Faktor für die Hämophilie verantwortlich sein musste, der 1952 durch Aggeler et al. und Biggs et al. als Faktor XI identifiziert wurde.

Die nachfolgende Entwicklung von spezifischen F VIII- und FIX- Aktivitätstests erlaubte eine gezielte Substitutionstherapie der fehlenden Faktoren mittels blutgruppengleichen Frischplasmas. Mit der Entwicklung der Plasmafraktion I nach Cohn sowie von FVIII angereichertem Plasma und Kryopräzipitaten wurden Blutungsereignisse bei Hämophilie A zunehmend besser behandelbar. 1959 wurde erstmals eine siebenmonatige Dauersubstitution mit Cohn-Fraktion I bei einem Patienten mit einem infizierten Hüfthämatom und nachfolgender Exartikulation eines Beines berichtet. Zu dieser Zeit wurden auch die ersten Prothrombinkomplex(PPSB)-Konzentrate zur Therapie von Blutungen bei Hämophilie B eingesetzt. In den 70er Jahren gelang die Bereitstellung

lagerfähiger FVIII-Hochkonzentrate bzw. PPSB-Konzentrate und damit die Möglichkeit der kontrollierten Selbstbehandlung der Hämophilie. Seit Ende der 80er Jahre sind auch gentechnisch hergestellte Faktorenkonzentrate verfügbar.

Den heutigen Bekanntheitsgrad hat die Hämophilie wohl nicht zuletzt den europäischen Königshäusern zu verdanken, die der Hämophilie im Volksmund auch den Namen „Königliche Krankheit“ gaben. Die Häufung der Erkrankungen in den Königshäusern ist die Folge der häufigen Verwandtenehen. Der Ursprung konnte bis zu Königin Victoria von England (1819-1891) zurückverfolgt werden.

Durch die therapeutischen Fortschritte der letzten Jahrzehnte hat ein heute geborener Hämophiler bei adäquater Behandlung eine weitgehend normale Lebenserwartung und auch Lebensqualität.

1.2.2 Definition / Epidemiologie

Die Hämophilie wird den hereditär plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen zugeordnet, welche Blutungsneigungen sind, bedingt durch einen angeborenen Mangel- bzw. qualitativen Defektzustand an plasmatischen Gerinnungsfaktoren.

Zu den hereditär plasmatisch bedingten hämorrhagischen Diathesen gehören die Hämophilie A und B als die häufigsten plasmatischen Gerinnungsstörungen (Koagulopathien) und im weiteren Sinne auch das von-Willebrand-Syndrom (Allolio, 2004).

Der Hämophilie liegt ein angeborener Mangel oder gar vollständiges Fehlen, seltener ein qualitativer Defekt des Faktors VIII (Hämophilie A) bzw. des Faktors IX (Hämophilie B) zugrunde. Bei beiden Formen handelt es sich um X- chromosomal gebundene Störungen mit rezessivem Erbgang, so dass in der Regel nur Männer manifest erkranken (Ausnahme: homozygote Anlageträgerinnen) (Allolio, 2004).

Mit einer Inzidenz von 1:5.000 - 1:10.000 männlicher Geburten ist die Hämophilie A die häufigste hereditäre Koagulopathie. Etwa 85% der Hämophilen leiden an Hämophilie A und 15% an Hämophilie B, dessen Inzidenz mit 1:25.000 – 1:30.000 angegeben wird (Maximilian und Dambacher, 2000).

1.2.3 Erbgang / Pathophysiologie / Klinik

Ungefähr zwei Drittel der Hämophilieerkrankungen werden geschlechtsgebunden X-chromosomal-rezessiv vererbt (positive Familienanamnese), die übrigen Fälle sind sporadische Erkrankungen infolge von Spontanmutationen am X-Chromosom (negative Familienanamnese). So ist auch die Häufigkeit der Hämophilie A gegenüber der Hämophilie B durch die hohe Mutationsrate des FVIII- Gens begründet.

Entsprechend dem X-chromosomalen Erbgang tritt die Krankheit praktisch nur bei Männern auf. Ein männlicher Bluter ist genetisch krank, ein Mann, der gesund ist, ist auch genetisch gesund. Eine Frau, die gesund ist, kann genetisch krank oder gesund sein. Genetisch gesunde Frauen haben etwa die gleiche Aktivität der X-chromosomal vererbten Faktoren wie gesunde Männer, da nach der Lyon-Hypothese während der Embryonalentwicklung ein X-Chromosom inaktiviert wird. Bei genetisch kranken Frauen (Konduktorinnen) wird dementsprechend eine im Mittel 50%ige Aktivität an F VIII bzw. F IX gefunden, so dass sie meist beschwerdefrei sind. Jedoch gibt es starke Streuungen in der Faktoren-Aktivität, so dass es z.B. bei operativen Eingriffen zu Blutungskomplikationen kommen kann, die aber nicht die Ausmaße eines an schwerer Hämophilie leidenden Patienten annehmen (Maximilian und Dambacher, 2000). In seltenen Fällen kann die Hämophilie bei einer Frau auch in homozygoter Form vorliegen.

Die Faktoren VIII und IX gehören beide zum intravaskulären oder intrinsischen System, dem Hauptweg der Blutgerinnung. In diesem Teil der Gerinnungskaskade katalysiert der Faktor VIII als Kofaktor – neben Phospholipiden und Kalzium – die Aktivierung des Faktors X durch aktivierten Faktor IX. Obwohl aktivierter Faktor VIII proteolytisch nicht aktiv ist, beschleunigt er durch Interaktion mit aktivierten Faktor IX die Aktivierung von Faktor X um das 300.000fache.

Bei einem Mangel oder Defekt von F VIII- oder F IX - Protein wird das intrinsische plasmatische Gerinnungssystem dementsprechend weniger aktiviert. Über die geringere Aktivierung von Faktor X resultiert eine verzögerte und verminderte Thrombin- bzw. Fibrinbildung mit unzureichender Stabilisierung des Thrombozytenaggregats. Dies äußert sich klinisch in einer vom Ausmaß der Störung abhängigen Gelenks- und Gewebeblutung, wobei sich beiden Formen der Hämophilie klinisch nicht voneinander trennen lassen.

Die im Labor gemessene Faktor VIII- oder Faktor IX Aktivität korreliert sehr gut mit der klinischen Schwere der Blutungsneigung. Demnach unterscheidet man eine schwere Hämophilie A oder B mit einer Restaktivität von unter 1%, eine mittelschwere Hämophilie mit einer Restaktivität von 1-5%, eine leichte Hämophilie mit einer Restaktivität von 6-15% und eine Subhämophilie mit einer Restaktivität von 16-40%. Patienten mit schwerer Hämophilie haben häufig Blutungen auch ohne erkennbare Traumatisierung. Bei mittelschwer und leicht Betroffenen mit selteneren Blutungsepisoden führt in der Regel erst ein traumatisches Ereignis zu einer Blutung. Behandlungsbedürftige Blutungen treten schon früh in der Kindheit ein, wenn erste Gehversuche versucht werden. Leichte Formen der Hämophilie werden oft erst bei Operationen erkannt und dann aufgrund von verstärkten Nachblutungen auch behandlungsbedürftig. Hervorzuheben ist die Zweizeitigkeit vieler Blutungsereignisse. Durch die bei Hämophilen noch funktionierende primäre Hämostase (Vasokonstriktion + Bildung des „weißen“ Plättchenthrombus) können oft vom Patienten gar nicht wahrgenommene Blutungen zunächst gestillt werden. Am nächsten Tag kann es dann jedoch zu massiven Blutungen kommen. Oft spüren Patienten den Beginn einer Blutung, ähnlich einer „Aura“, durch bewusste Wahrnehmung des Gelenkes, lange bevor die Blutung klinisch manifest wird.

Die klinische Hauptmanifestation der Hämophilie ist die Gelenkblutung. Während z.B. Hautblutungen oder subkutane Blutungen meist ohne schwerwiegende Auswirkungen sind, führen Gelenkblutungen zu schweren sekundären Schädigungen. Diese sind Muskelatrophien, Kontrakturen, Schädigungen des Bandapparates und der Gelenke, chronische Synovitis und Arthritis und schließlich Gelenkversteifungen.

1.2.4 Pathophysiologie der hämophilen Arthropathie

Im Rahmen der Hämophilie A oder B können Gelenkeinblutungen jederzeit eintreten, sehr oft ohne adäquates Trauma. Betroffen sind vor allem die mittelgroßen Gelenke wie Knie, Ellbogen oder Sprunggelenk (Ahlberg, 1965; Benz, 1980). Grundlage für die Pathogenese ist der je nach Grunderkrankung fehlende Gerinnungsfaktor. Häufigkeit und Schwere des Hämarthros korrelieren mit dem Ausmaß des Faktorenmangels. Der oft spontane Hämarthros liegt unter anderem in einer besonderen

Gerinnungsphysiologie des Gelenkes begründet. Schon 1958 konnte Astrup und Sjölin feststellen, dass auch im Gelenk des gesunden Menschen die Aktivität der Gewebsthrombokinase (extravaskuläres oder extrinsisches System) so gering ist, dass sie praktisch keine Rolle für die Gerinnung des Blutes im Gelenk spielt. Bei intraartikulären Blutungen ist eine Blutgerinnung dementsprechend nur über das intrinsische System möglich, welches aber in Anwesenheit der plasmatischen Gerinnungsfaktoren in geeigneter Konzentration zu einer adäquaten Blutgerinnungsbildung und damit zu einer Blutstillung fähig ist. Durch das gestörte intrinsische System bei Hämophilen und die geringe Aktivität der Gewebsthrombokinase (extrinsisches System) innerhalb der Synovia bleibt das Blut flüssig und Blutungen können gar nicht oder nur schwer gestillt werden. Die Blutung wird erst gestoppt, wenn der Gelenkbinnendruck gleich dem systolischen Druck des blutenden Gefäßes ist. Wie im gesunden Gelenk, kommt es dann durch die Synovialmembran zu einer Resorption des Blutes, was den Gelenkbinnendruck senken soll. Da das blutende Gefäß jedoch nicht verschlossen ist, blutet dieses weiter bis zur erneuten Selbsttamponade. Je größer das blutende Gefäß, desto größer auch der Gelenkbinnendruck und die durch Blut und Druck vermittelte Schädigung des Gelenkes. Nach nur wenigen Gelenkblutungen können so strukturelle Gelenkveränderungen auftreten und es muss mit der Entwicklung einer Osteoarthropatie gerechnet werden (Erlemann und Wörtler, 1999).

Die chemischen Einflüsse des Blutes auf die Gelenkbinnenstrukturen und die mechanischen, druckvermittelten Auswirkungen auf artikuläre und extraartikuläre Bestandteile der arthromuskulären Einheit wirken wie ein Zahnradsystem zusammen.

1.2.4.1 Chemische Pathogenese

Rolle der Synovia

Die meisten Blutungen gehen von den synovialen Zotten aus (Müller et al., 1999). Die Anzahl der Synovialfalten und deren Kapillarisation steigt mit der dynamischen Gelenkaktivität. Dies erklärt, warum erste Gelenkblutungen zumeist dann auftreten, wenn Kinder beginnen zu gehen und zu laufen. Zusätzlich besteht ein Koordinationsdefizit bei der Umschaltung der Motorik vom Krabbeln zum Laufen.

Nach erfolgter intraartikulärer Blutung wird das Blut physiologischerweise durch die Gelenkinnenhaut (Membrana synovialis) resorbiert. Durch anhaltende oder rezidivierende Gelenkblutungen wird jedoch die Resorptionskapazität überschritten und es kommt zur übermäßigen Phagozytose von Erythrozyten und zur konsekutiven Anreicherung mit Siderinpigment. Die geforderte Mehrarbeit führt zu einer vaskulären Hyperplasie und Hypertrophie der Synovialis, wodurch eine bessere Resorption gewährleistet werden soll. Die villöse Hyperplasie geht jedoch wiederum mit einer gesteigerten Blutungsneigung einher. Die unphysiologische Eisenansammlung in den Synoviozyten führt zur Überlastung der Speicherorganellen (Lysosomen/Siderosomen), welche letztlich platzen. Die folgende Enzymfreisetzung in das Synovialgewebe und die Synovialflüssigkeit führt zur Zerstörung des Synoviozyten. Es handelt sich dabei um saure Phosphatase und um Katalase, die sowohl chemotaktische als auch proteolytische Wirkung entfalten. Diese Enzyme und das freie Eisen unterhalten perivaskuläre entzündliche Infiltrate mit polymorphkernigen Leukozyten und damit das Bild einer Synovitis. Zusammen mit der proteolytischen Aktivität der ebenfalls freigesetzten Kollagenasen und Proteinasen bewirken sie die zunehmende Zerstörung von Synovia und Knorpel und später auch des Knochens. Die als entzündliches Gewebe oder als Pannus imponierende veränderte Synovialis breitet sich von den Rändern ausgehend über dem Gelenkknorpel aus. Im weiteren Verlauf kann das hypertrophierte und hyperämische Synovialgewebe in eine Fibrose übergehen, wobei sich häufig die Frequenz der Gelenkblutungen reduziert. Durch die Fibrosierung nimmt die Rezeptordichte in der Synovia frühzeitig ab und beeinträchtigt dadurch die für die Bewegungskoordination so wichtige Kommunikation zwischen Gelenk und Muskulatur. Die Gefahr der chronischen Synovitis besteht in der geringen Symptomatik und dem schleichenden Verlauf. Treten Beschwerden auf, sind die Veränderungen am Gelenk bereits irreversibel.

Knorpelbeteiligung

Das durch Erythrozytenzerfall freigesetzte Hämoglobin wird von den oberen Knorpelschichten aufgenommen. Im Chondrozyt wird es ähnlich wie in der Synovia zytoplasmatisch in Lysosomen zu Eisen verdaut. Die eisengefüllten Lysosomen werden Siderosomen genannt und sind in den oberen Zellschichten zu finden. Mit steigender

Eisenbelastung kommt es zur Zerstörung der Siderosomenmembranen und unter Einfluss des freien Eisens zur Entstehung von freien Radikalen, die zur Chondrozytennekrose beitragen. Ebenfalls frei werdene lysosomale proteolytische Enzyme zerstören die Knorpelmatrix. Durch die erhöhte Aktivität der hydrolytischen Enzyme aus den zerstörten Siderosomen kommt es zu einer Herabsetzung der Kollagen und Proteoglykansynthese.

Diese beschriebenen Mechanismen führen zu einem progredienten Zerstörungsprozess im Blutergelenk.

1.2.4.2 Mechanische Pathogenese

Muskulatur und Kapsel-Band-Apparat

Die Konsequenzen einer Gelenkblutung sollen am Beispiel des Kniegelenkes erläutert werden: Ab einem Kniebinnendruck von 20 mmHg wird die neuromuskuläre Rückkopplung gestört. Als erstes sind die für die Bewegungsfeinkoordination der Patella im patella-femorale Gleitlager zuständigen Fasern des Muskulus vastus medialis betroffen. Nach nur 80 Stunden Unterbrechung der Nervenbindung kommt es zur nachweisbaren Atrophie dieser Muskulatur, deren Wiederaufbau aufgrund der geringen Faserdichte schwierig ist (Seuser et al., 1999). Durch den mit der Atrophie einhergehenden Verlust von Koordination, Kraft, Ausdauer und Beweglichkeit kommt es zu vermehrten Fehlbewegungen zwischen Patella und Femur und damit zur erhöhten Gefahr einer durch Synoviaeinklemmung verursachten erneuten Blutung. Durch den Ausfall des Muskulus vastus medialis muss der Muskulus rectus femoris zur Kompensation eine umso größere Kraft aufbringen. Dadurch kommt es zu steigender Belastung des Gelenkes, insbesondere durch die nicht physiologische Patellakinematik. Chronifizieren der Überdruck oder die Synovitis, schreitet die Atrophie des Muskulus rectus femoris weiter fort, bis sie das Ausmaß des Muskulus vastus medialis erreicht. Da der Muskulus vastus lateralis weit weniger geschädigt wird, kann seine Muskelaktion lateral so überwiegen, dass es zu einer Valgusfehlstellung kommen kann. Mit zunehmender Atrophie kommt es zur muskulären Dysbalance mit überwiegendem Beugertonus. Der Schmerz durch die Kapseldehnung löst seinerseits eine Kontraktion

der Beugemuskulatur aus, um den Kapsel-Band-Apparat in Beugestellung zu entspannen.

Die im Verlaufe der Jahre irreversiblen Fehlstellungen der Gelenke und die Muskelatrophie führen zu einem Verlust der Stabilität des Gelenkes und damit zu einer noch weiteren Erhöhung der Blutungsanfälligkeit. Bei den Achsenfehlstellungen im Valgus oder Varussinne können die lateralen maximal gedehnten Kollateralbänder nicht mehr zur seitlichen Stabilität beitragen und fördern außerdem die Zerstörung des Gelenkknorpels auch ohne rezidivierende Blutungen.

Gefäße

Bei hohen Gelenkbinnendrücken infolge einer Blutung kann es zu Kompressionen von Gefäßen vor allem am kapsulosynovialen Übergang kommen mit folgender venöser Stase und Überdruck im Knochenmark (Seuser et al., 1999). Sind den Knorpel ernährende Gefäße betroffen, kommt es zur subchondralen Ischämie und so der Bildung von subchondralen Knochenzysten. Über einen vasomotorischen Reflex kann eine gelenknahe Entkalkung im Sinne einer Osteoporose entstehen. Der schmerzbedingten Immobilisation folgt ebenfalls die Kalksalzminderung. Sind Epiphysengefäße betroffen, kann es besonders bei Kindern zu Wachstumsstörungen kommen. Im Rahmen der venösen Stase kann es epiphysennah auch zu einer sekundären Hypervaskularisation kommen, die im Röntgenbild als typische Verbreiterung der Epiphyse erkennbar wird.

1.2.5 Behandlungsmöglichkeiten

1.2.5.1 Allgemeine Behandlung der Hämophilie

Allgemeine Ziele der Therapie von Hämophiliepatienten sind:

- die Behandlung und Verhütung von Blutungen, deren Folgeschäden und Komplikationen,
- die Erhaltung und/oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen,
- die Verhütung von therapiebedingten Nebenwirkungen und
- die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.

Eine kausale Therapie der Hämophilie, die zur sofortigen Normalisierung der Faktorspiegel führt, wäre die Lebertransplantation. Diese wird jedoch aufgrund der Schwere des Eingriffes nur dann durchgeführt, wenn von Seiten der Leber eine Indikation besteht.

So stehen heute die Gabe von Gerinnungsfaktoren und die Druckreduktion als symptomatische therapeutische Maßnahmen an erster Stelle. Das Prinzip der Verabreichung fehlender Faktoren ist es, deren Aktivität im Blut so weit anzuheben, dass auftretende Blutungen gestoppt werden und sich anschließend resorbieren (Behandlung bei Bedarf) bzw. das Auftreten von Blutungen durch vorbeugende Verabreichung (Prophylaxe) verhütet werden.

Es lassen sich drei verschiedene Behandlungsmodalitäten unterscheiden:

1. Die ereignisorientierte Bedarfs- oder Blutungsbehandlung bei spontanen oder traumatischen Blutungen.
2. Die Dauerprophylaxe vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie zur vorbeugenden Behandlung einer hämophilen Arthropathie.
3. Prophylaxe nur bei Bedarf, beispielsweise bei operativen Eingriffen, bei rezidivierenden Gelenkblutungen infolge chronischer Synovitis, während Rehabilitationsmaßnahmen und bei besonderer körperlicher oder psychischer Belastung.

Die Behandlungsmodalitäten basieren in Deutschland auf dem Prinzip der kontrollierten Heimselbstbehandlung, die es dem Patient ermöglicht, selbstständig nach entsprechenden ärztlichen Dosisvorgaben die prophylaktische oder im Blutungsfall die sofortige Substitution von Gerinnungsfaktoren durchzuführen. Heute stehen aus Plasma gewonnene, hoch gereinigte und virusinaktivierte F VIII bzw. F IX Konzentrate als auch rekombinante F VIII und F IX Präparate zur Verfügung. Der maximale Faktoren-Spiegel wird unmittelbar nach der Injektion erreicht. Der Abfall der F VIII- Aktivität erfolgt biexponentiell mit einer kurzen ersten Halbwertszeit von 4 bis 6 Stunden und einer zweiten Phase mit 14 Stunden Halbwertszeit. Die Dosisintervalle bei der F VIII- Therapie sollten 8 bis 12 Stunden betragen. Die Halbwertszeit von F IX ist mit 17 Stunden länger, die Dosisintervalle sind daher 12 bis 24 Stunden (Maximilian und Dambacher, 2000).

Komplikationen der Substitutionstherapie sind neben den Virusinfektionen vor allem die Entwicklung von (Allo)Antikörpern gegen die Faktoren VIII bzw. IX. Nach wiederholten Infusionen entwickeln 10 bis 20% der Patienten mit schwerer Hämophilie Inhibitoren gegen F VIII und 2 bis 5% Anti Faktor IX Antikörper (Müller-Berghaus, 2002).

Leichte Blutungen bei der milden Form der Hämophilie A lassen sich gut mit dem Vasopressin-Analogon DDAVP behandeln. Nach mehreren Infusionen kann es jedoch zu einer Tachyphylaxie (mit Verminderung der Wirksamkeit) kommen.

Aufgrund der besonderen Bedeutung der Gelenkblutungen und der daraus resultierenden Blutungsfolgen (siehe oben) für die Hämophilen ist die orthopädische Mitbetreuung neben der hämostaseologischen außerordentlich wichtig.

1.2.5.2 Orthopädische Therapie

Konservative Therapie

In allen Stadien der hämophilen Arthropathie stehen konservative medikamentös-physikalische Therapiemaßnahmen in Kombination mit einer Substitution von Gerinnungsfaktoren im Vordergrund. Erste und wichtigste Maßnahme bei Auftreten einer Gelenkblutung ist neben der sofortigen Infusion von Faktor VIII bzw. IX die Druckreduktion. Durch frühzeitige und ausreichende Substitution mit Gerinnungsfaktorenkonzentrat kann bei nicht vorgeschädigten Gelenken eine restitutio ad integrum erzielt werden (Zimmermann, 1997). Durch Punktion kommt es zur Reduktion des freien Blutes und damit auch der schädigenden Agenzien wie z.B. Eisen (Roosendaal et al., 1998). Außerdem wird der Kapsel-Band-Apparat entlastet. Eine analgetische und antiphlogistische Wirkung kann durch lokale Kühlung und nicht steroidale Antiphlogistika erreicht werden. Aspirinhaltige Präparate dürfen nicht verwendet werden. Auch wenn eine kurze Zeit der Entlastung und Ruhigstellung oftmals erforderlich ist, so ist die frühzeitige kontrollierte Mobilisierung und eine schon im Initialstadium beginnende muskuläre Rehabilitation mit Krankengymnastik und physikalischen Methoden Therapie der ersten Wahl. Die orthopädische und physiotherapeutische Behandlung hat zentrale Bedeutung zur Verhinderung von Muskelatrophien und Kontrakturen. Die gezielte Kräftigung der Muskulatur, die Schulung

koordinierter Bewegungsabläufe (Koordination) sowie die Ausdauer stehen dabei im Vordergrund. Vorsichtig angewandte Traktions- und Mobilisationstechniken aus der manuellen Therapie sollten neben isometrischen Übungen Basis jeder Sitzung sein. Die Folgeschäden bei unzureichender Behandlung mit Gelenk- und Muskelschädigungen im Sinne von Kontrakturen oder Deformitäten sind bereits beschrieben worden. So kommt der Kräftigung der Quadricepsmuskulatur bei Blutungen in die Kniegelenke eine besondere Bedeutung zu, um eine Atrophie mit den daraus folgenden Fehlstellungen zu vermeiden (siehe mechanische Pathogenese). Jedoch auch durch die konsequente Substitution von Gerinnungsfaktoren sowie eine bestmögliche Erhaltung der physiologischen Gelenkfunktion durch konservative Maßnahmen kann die Operation nicht immer verhindern.

Operative Therapie

Erst nach erfolgloser konservativer Therapie mit rezidivierenden Blutungen über mindestens sechs Monate ist eine Synovialektomie bzw. die arthroskopische oder offene Frühsynovialektomie zur Entfernung der hypertrophierten Gelenkinnenhaut indiziert (Gilbert und Radomisli, 1997). Die Radiosynoviorthese mit Yttrium 90 oder Rhenium 169 stellt eine sinnvolle Alternative dar (Rodriguez-Merchan, 2003). In späteren Stadien können Spätsynovialektomie und die Gelenktoilette mit Debriment als operative Maßnahme oder die intraartikuläre Kortisongabe sinnvoll sein. Bei groben Fehlstellungen und Achsenabweichungen, die zusätzlich zur Bandlaxität vermehrte Blutungen zeigen mit zunehmender Muskelatrophie und Kontraktur sind korrigierende Umstellungsosteotomien indiziert. Bei erheblich zerstörten Gelenken im Endzustand der hämophilen Arthropathie oder nicht mehr tolerierbarem Dauerschmerz ist ein endoprothetischer Gelenkersatz indiziert (Hovy, 1999).

2. Material und Methodik

2.1 Untersuchungsziel

Die Studie untersuchte an 76 männlichen Patienten den Zusammenhang zwischen Hämophilie und generalisierter Osteoporose. Bei 73 Patienten wurde unter Berücksichtigung der Definition der Osteoporose der WHO mittels der DEXA - Methode die Knochendichte an Schenkelhals und Wirbelsäule gemessen. Bei drei Patienten konnte die Knochendichtemessung am Schenkelhals aufgrund künstlicher Hüftgelenke nicht durchgeführt werden. Alle Messungen wurden mit demselben Gerät (Lunar DPX) gemacht und mit der gleichen Software analysiert.

Zum Ausschluss von sekundären Osteoporosen wurde bei allen Patienten das in der Einleitung erläuterte Grundlabor erhoben. Zusätzlich wurden weitere Begleiterkrankungen, der HIV- und der Hepatitis C Status sowie die Einnahme von Schmerzmitteln erfasst. Um einen Einfluss auf die Knochenmasse zu beleuchten, wurden diese Parameter mit der Knochendichte korreliert. Bei 60 Patienten wurde zur Bestimmung der Knochenumsatzrate aus dem Urin die Desoxypyridinolin(DPD)-Crosslinks – Konzentration gemessen.

Jeder Patient wurde körperlich untersucht. Folgende Daten wurden dabei erhoben: Körpergewicht, Körpergröße und der BMI. Zur Erfassung und Quantifizierung von Gelenkschäden wurden klinische Untersuchungen der Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenke durchgeführt und anhand der Kriterien des von der WFH (World Federation of Haemophilia) empfohlenen standardisierten Score-Systems ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv

Das untersuchte Patientenkollektiv bestand aus 76 männlichen Patienten mit Hämophilie A (72 Patienten, 94,7%) bzw. Hämophilie B (4 Patienten, 5,3%), die alle an der Universität Bonn betreut wurden. Das Durchschnittsalter war (+/- Standardabweichung) 41,8 +/- 13,2 Jahre (95% - KI = [38,8; 44,8], Median = 44,5 Jahre, (20 – 69 Jahre Spannweite). Drei Patienten (3,9%) hatten eine leichte Hämophilie (Restaktivität: 6-40%), sieben Patienten (9,2%) eine mittelschwere Hämophilie

(Restaktivität: 1-5%) und 66 Patienten (86,8%) eine schwere Hämophilie (Restaktivität: < 1%).

Insgesamt 52 Patienten (68,4%) waren Hepatitis C positiv, darunter sieben Interferon Patienten. HIV- positiv waren insgesamt 28 Patienten (36,8%). Von den 76 Patienten hatten 68 (89,5%) keine weiteren Begleiterkrankungen. Die restlichen acht litten vorwiegend an Diabetes (n=3), Hypertonie (n=2), sowie Polycythämie, KHK und chronischer Polyarthrititis (jeweils n=1).

2.3 Verwendete Bewertungsschemata (Scores)

Der weitaus meist gebrauchte klinisch-orthopädische Bewertungsscore für Gelenke ist der von der WFH (World Federation of Haemophilia), der von Petterson und Gilbert entwickelt wurde (Rodriguez-Merchan, 2003).

Der klinisch-orthopädische Score beurteilt die Gelenke nach einer Punkte-Skala. Gesunde Gelenke werden mit null Punkten, ein maximal geschädigtes Ellenbogengelenk mit zehn Punkten und maximal geschädigte Knie- oder Sprunggelenke mit jeweils zwölf Punkten bewertet. Die einzelnen klinischen Parameter, die je nach Schweregrad mit den Zahlen Null bis Zwei bewertet werden, gehen aus der Tabelle 1 hervor. Es bietet sich die Möglichkeit, sowohl ein einzelnes Gelenk (Gelenkscore) als auch Gelenkpaare oder den gesamten Gelenkstatus eines Patienten (Summe aller sechs Gelenkscores, Patientenscore) zu bewerten. In dieser Arbeit wurde der Score an den sechs Zielgelenken erhoben.

Tab. 1: Orthopädisch klinischer Score des hämophilen Gelenkes

<u>Klinische Untersuchung</u>	Score	
<u>Schwellung</u>	0 oder 2 + (S)	0 = keine 2 = Schwellung vorhanden S = chronische Synovitis vorhanden
<u>Muskelatrophie</u>	0 – 1	0 = keine oder minimale Atrophie (unter 1,0 cm) 1 = deutliche Atrophie (über 1,0 cm)
<u>Frontale Achsenabweichung des Knies</u>	0 – 2	0 = 0° - 7° valgus 1 = 8° - 15° valgus oder 0° - 5° varus 2 = > 15° valgus oder > 5° varus
<u>Achsenabweichung des Sprunggelenkes</u>	0 – 2	0 = keine Deformität 1 = < 10° valgus oder < 5° varus 2 = > 10° valgus oder > 5° varus
<u>Krepitieren bei Bewegung</u>	0 - 1	0 = keine Krepitation 1 = Krepitation vorhanden
<u>Bewegungsausmaße (full range of motion)</u>	0 – 2	0 = Verlust von < 10% des vollen Bewegungsausmaßes 1 = Verlust von 10 - 33% des vollen Bewegungsausmaßes 2 = Verlust von > 33% des vollen Bewegungsausmaßes
<u>Flexionskontraktur</u>	0 oder 2	0 = Kontraktur unter 15° 2 = Kontraktur über 15°
<u>Gelenkinstabilität</u>	0 – 2	0 = keine Gelenkinstabilität 1 = klin. auffällige Instabilität ohne Funktionsbeeinträchtigung 2 = Instabilität mit funktionellen Defiziten
<u>Total Score</u>	0 – 12	Knie und Sprunggelenk
	0 – 10	Ellbogen

2.4 Verwendetes Verfahren der Knochendichtemessung

DEXA-Verfahren (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DXA)

Weltweit als Goldstandard akzeptiert wird die Methode der Knochendichteanalyse durch sogenannte „Dual-Energy-X-Ray-Absorptiometry“-Geräte (DEXA-Verfahren). Begründet ist dies nicht etwa durch eine technische Überlegenheit gegenüber quantitativen Computertomographieverfahren, sondern durch den Umstand, dass praktisch alle epidemiologischen Untersuchungen, jedoch auch alle Therapiestudien, vom Einsatz der DEXA-Geräte begleitet waren. Hier liegen also die umfangreichsten Datenbanken vor.

So bezieht sich auch die messtechnische WHO-Definition der Osteoporose, welche auf dem T-Score beruht, auf Daten, die durch DEXA-Untersuchungen gewonnen wurden (Kanis, 1994). Beim DEXA-Verfahren werden zwei Röntgenstrahlen unterschiedlicher Frequenz benutzt. Aus der Absorption der beiden Strahlen und dem Vergleich mit einem Standard-Phantom kann die Dichte der durchstrahlten Gewebe errechnet werden. Gemessen wird die Masse pro Fläche (g/cm^2). Am aussagekräftigsten ist dabei die Messung an der Lendenwirbelsäule (LWS) L1-L4 und am proximalen Femur (Gesamthüfte). Skelettareale mit hohem Anteil an trabekulärem, spongiösem Knochen, also vor allem die Wirbelkörper und die Hüfte werden in der Regel am frühesten und stärksten betroffen, so dass dort auch die relevantesten Frakturen auftreten.

An der Wirbelsäule werden vier Lendenwirbelkörper einzeln und gesamt gemessen. Frakturierte oder degenerativ stark veränderte Wirbelkörper werden ausgespart. Ab einem Alter von 65 Jahren steigt das Risiko der positiven Verfälschungen der Messergebnisse an der Wirbelsäule durch verschleißbedingte Verdichtungen so sehr an, dass eine Messung am proximalen Femurhals als zuverlässiger gilt. Die Messungen der Hüfte setzen sich aus drei Regionen zusammen: 1. Oberschenkelhals
2. Trochanterregion 3. Ward'sches Dreieck.

Die Patienten wurden hinsichtlich ihrer Knochendichtemessungen nach Definition der WHO in drei Gruppen aufgeteilt:

Gruppe I: T-Wert: 0 – (-1) SD: physiologische Knochendichte

Gruppe II: T-Wert: -1 – (-2,5) SD: Osteopenie

Gruppe III: $\leq -2,5$ SD: Osteoporose

Die Messung mit dem DEXA-Verfahren ist mit einer niedrigen Strahlenbelastung verbunden (DEXA 2-4 Millirem, Thoraxröntgen etwa 120 Millirem) und dauert nur wenige Minuten.

2.5 Berechnung des BMI (Body Mass Index)

Der BMI (Body Mass Index) berechnet sich aus dem Körpergewicht dividiert durch das Quadrat der Körpergröße. Die WHO definiert einen BMI unter 25 kg/m² als Normalgewicht, als übergewichtig gelten Personen mit einem BMI von 25 – 29,9 kg/m² und als fettleibig solche, die einen BMI von 30 kg/m² oder mehr aufweisen (Hafron et al., 2005).

2.6 Statistik

Die Datenerfassung erfolgte mittels Excel 2000, die statistische Analyse durch SPSS-PC Version 11.01 für Windows. Für die deskriptive Statistik wurden folgende Maßzahlen berechnet: Für stetige Variablen: Anzahl der Werte, Mittelwert, Standardabweichung, 95%- Konfidenzintervall für den Mittelwert, Minimum, Median, Maximum. Deskriptive Statistik für diskrete Variablen: absolute und relative Häufigkeiten. Für den Vergleich zweier oder mehrerer Gruppen wurden der t-Test, bzw. die Einweg – Varianzanalyse angewendet. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha = 0,05$ festgelegt.

Im Ergebnisteil der Arbeit werden zur Darstellung der nicht symmetrisch verteilten Variablen wie z.B. des klinischen Scores mit ihren intraindividuellen Differenzen sogenannte Boxplots benutzt. Die Box wird begrenzt durch das untere und das obere Quartil (25% - bzw. 75% - Quantil) der Werte. Innerhalb der Box liegen also die mittleren 50% der Werte. Der Strich innerhalb der Box bezeichnet den Median (50% - Quantil). Die runden Punkte sind Ausreißer, d.h. Werte, die unterhalb des 10% - Quantils oder oberhalb des 90% - Quantils liegen. Die senkrecht zur Box verlaufenden Striche gehen jeweils zum Minimum bzw. Maximum oder im Falle von Ausreißern bis zum letzten Wert vor dem ersten Ausreißer. Zusammenhänge zwischen zwei Variablen wurden mit Hilfe der Korrelationsanalyse untersucht.

Um den Einfluss mehrerer Variablen auf die Ergebnisvariable (den T-Wert) zu untersuchen, wurden die Daten explorativ mittels eines verallgemeinerten linearen Modells analysiert.

3. Ergebnisse

3.1 Deskriptive Auswertung Osteoporose / Osteopenie

Das Patientenkollektiv wurde in die im Material und Methodikteil beschriebenen drei WHO – Gruppen eingeteilt. Die osteodensitometrisch erfassten Daten verteilten sich bei Wirbelsäule und Schenkelhals wie folgt:

3.1.1 Osteoporose / Osteopenie an der Wirbelsäule (L2 – L4)

Von den insgesamt 76 untersuchten Patienten fanden sich 42 Patienten (55,3%) in der WHO-Gruppe I (physiologische Knochendichte), 24 Patienten (31,6%) in der WHO-Gruppe II (Osteopenie) und 10 Patienten (13,2%) in der WHO-Gruppe III (Osteoporose).

Der L2-L4 T-Werte aller Patienten betrug im Mittel $-0,79 \pm 1,39$, 95%-KI = $[-1,11; -0,47]$, der Median war $-0,87$ und die Spannweite reichte von $-4,03$ bis $2,24$.

3.1.2 Osteoporose / Osteopenie am Schenkelhals

Hier fehlten die Werte dreier Patienten aufgrund künstlicher Hüftgelenke. Eine physiologische Knochendichte wiesen insgesamt 28 Patienten ($28/73 = 38,4\%$) auf, 29 Patienten (39,7%) hatten eine Osteopenie und 16 Patienten (21,9%) hatten eine Osteoporose.

Der T-Wert am Schenkelhals aller Patienten war im Mittel $-1,36 \pm 1,35$; 95%-KI = $[-1,68; -1,05]$, der Median war $-1,27$ und die Spannweite reichte von $-4,93$ bis $1,40$.

3.1.3 Osteoporose / Osteopenie an der Wirbelsäule (L2 – L4) und Schenkelhals

Von den 73 Patienten, bei denen sowohl eine Knochendichtemessung der Wirbelsäule, als auch des Schenkelhalses erfolgte, zeigten 21 (28,8%) an beiden Messorten eine physiologische Knochendichte. An mindestens einem der beiden Messorte wiesen 35 Patienten (48%) osteopenische Werte auf. Die restlichen 17 Patienten (23,3%) litten an mindestens einem der beiden Orte an Osteoporose (siehe Abbildung 1).

Die drei Patienten mit den fehlenden Werten bzgl. des Schenkelhalses waren an L2-L4 gesund (n=1), hatten Osteopenie (n=1), bzw. Osteoporose (n=1).

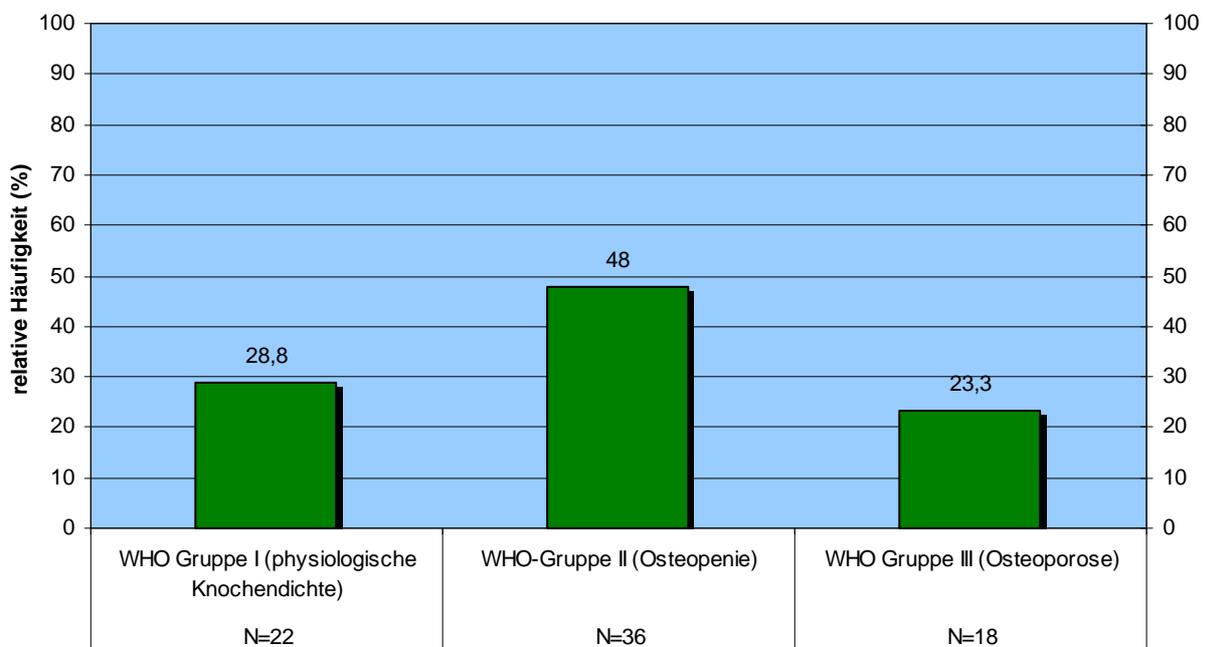


Abb. 1: Absolute und relative Verteilung der Knochendichte im Patientenkollektiv gemäß den drei WHO-Gruppen

3.2 Deskriptive Auswertung des Gelenkscores

Der klinisch-orthopädische Gelenkscore konnte bei sämtlichen Patienten an allen Gelenken erhoben werden. Im Folgenden werden die Gelenkpaare der oberen und unteren Extremitäten des Scores, die oberen und unteren Extremitäten des Scores plus weitere betroffene Gelenke sowie die Summe aller betroffenen Gelenke deskriptiv dargestellt.

3.2.1 Obere Extremitäten

Gelenke der oberen Extremitäten des Scores (nur Ellenbogen)

Bei 37 (48,7%) der 76 untersuchten Patienten wurden klinische Gelenkveränderungen an beiden Ellenbogen dokumentiert. 14 Patienten (18,4%) hatten nur an einem Ellenbogen einen positiven Gesamt-Score. Die restlichen 25 Patienten (32,9%) wiesen keine Gelenkveränderungen auf und hatten dementsprechend einen Gesamt-Score von 0 Punkten an beiden Ellenbogen.

Gelenke der oberen Extremitäten des Scores plus weitere betroffene Gelenke

Die oben genannten 25 Patienten (32,9%), welche im Gesamt-Score 0 Punkte aufwiesen, hatten auch keine Veränderungen an den übrigen Gelenken der oberen Extremität. Die restlichen 51 Patienten wiesen neben den im Score erfassten Gelenken an weiteren Gelenken der oberen Extremität Gelenkveränderungen auf. Von diesen hatten 12 Patienten (15,8%) ein weiteres betroffenes Gelenk, 24 Patienten (31,6%) zwei weitere betroffene Gelenke, 11 Patienten (14,5%) drei und vier Patienten (5,3%) vier weitere betroffene Gelenke.

3.2.2 Untere Extremitäten

Gelenke der unteren Extremitäten des Scores (nur Knie und Sprunggelenke)

Bei 66 Patienten (86,8%) der 76 untersuchten Patienten wurden Gelenkveränderungen dokumentiert. Von diesen hatte die Mehrzahl an allen vier Gelenken einen positiven Gesamt-Score (n=36, 47,4%). Von den restlichen Patienten hatten 12 Patienten (15,8%) an drei Gelenken, elf Patienten (14,5%) an zwei Gelenken und sieben Patienten (9,2%) an nur einem Gelenk einen positiven Gesamt-Score. 10 Patienten (13,2%) zeigten keine

Gelenkveränderungen und hatten einen Gesamt-Score von 0 Punkten an allen vier Gelenken.

Gelenke der unteren Extremitäten des Scores plus weitere betroffene Gelenke

Die oben genannten zehn Patienten (13,2%) mit einem Gesamt-Score von 0 Punkten, sowie die Patienten mit 1, 2 oder 3 betroffenen Gelenken im Score, wiesen auch keine weiteren Veränderungen der restlichen Gelenke der unteren Extremitäten auf. Von den 36 Patienten, die an beiden Knie- und Sprunggelenken positive Score-Werte aufwiesen, hatten 8 Patienten (10,5%) an zusätzlich einem Gelenk Beschwerden. Ein Patient (1,3%) hatte zwei weitere betroffene Gelenke.

3.2.3 Summe aller betroffenen Gelenke (obere und untere Extremitäten)

Insgesamt zeigten nur 9 Patienten (11,8%) keinerlei betroffene Gelenke. Von den restlichen 67 Patienten hatten die meisten (n=36, 47,4%) insgesamt 5-7 betroffene Gelenke. Insgesamt 1-4 betroffene Gelenke zeigten 25 Patienten (32,9%). Mehr als 8 betroffene Gelenke (8-10) hatten sechs Patienten (7,8%) (siehe Abb. 2).

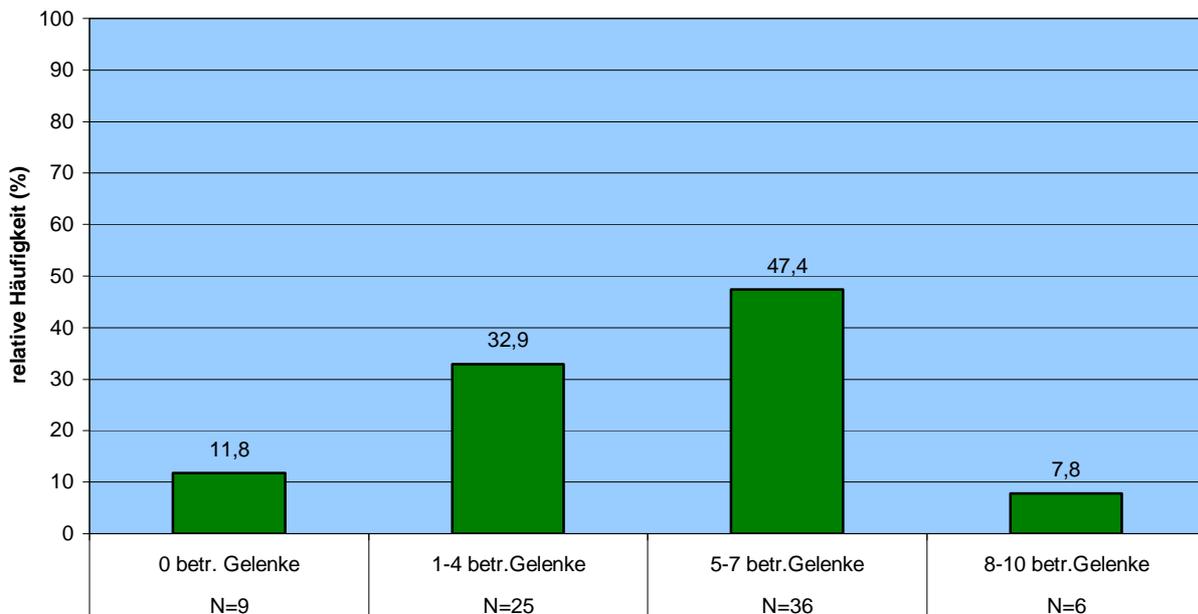


Abb. 2: Absolute und relative Häufigkeit der betroffenen Gelenke im Patientenkollektiv (n=76)

Man erhält folgende deskriptive Statistiken: Der Mittelwert lag bei $4,3 \pm 2,7$ betroffener Gelenke. Das 95% - Konfidenzintervall betrug [3,7 ; 4,9], der Median lag bei 5 mit einer Spannweite von 0-10 betroffene Gelenke.

3.3 Statistische Auswertung von Verlaufsformen der Hämophilie versus Osteoporose

Anhand der im Labor gemessenen Restaktivität der Faktoren VIII oder IX unterscheidet man eine schwere, eine mittelschwere und eine leichte Verlaufsform der Hämophilie. Während es bei Betroffenen mit leichter oder mittelschwerer Verlaufsform in der Regel erst nach traumatischen Ereignissen zu Blutungen kommt, haben Betroffene der schweren Verlaufsform häufig Blutungen auch ohne Traumatisierung. Aufgrund der erhöhten Blutungsneigung leiden vor allem Patienten mit schwerer Hämophilie unter rezidivierenden Gelenkeinblutungen, deren Folge osteoarthropathische Veränderungen im Sinne einer hämophilen Arthropathie sind (näheres siehe Einleitung).

Um einen Einfluss der Schwere der Erkrankung und somit auch der Häufigkeit der Blutungen mit den folgenden chronischen Gelenkveränderungen auf die Osteoporose herauszufinden, wurden die drei Schweregrade der Hämophilie mit den T-Werten korreliert (siehe Abb. 3). Die grau dargestellten Punkte sind die gemessenen einzelnen Werte. Jeweils rechts davon ist der Mittelwert mit dem dazugehörigen 95% Konfidenzintervall dargestellt.

Da nur 3 Patienten an einer leichten und 7 an einer mittelschweren Verlaufsform erkrankt waren, ist eine einzelne Betrachtung wenig sinnvoll. Auch wenn man die leichte und mittelschwere Verlaufsform zusammen betrachtet, ist ein Vergleich der drei Gruppen aufgrund der geringen Fallzahlen nur schwierig möglich.

Vergleich Schweregrad Hämophilie - T-Wert

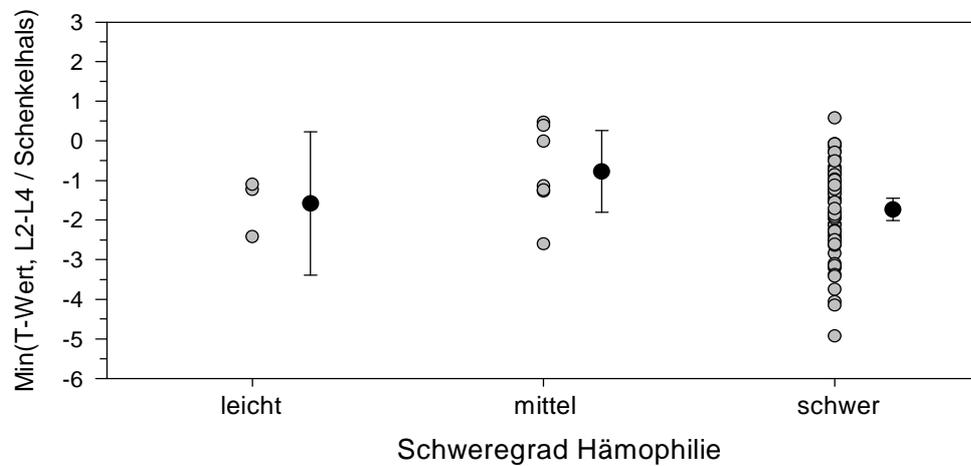
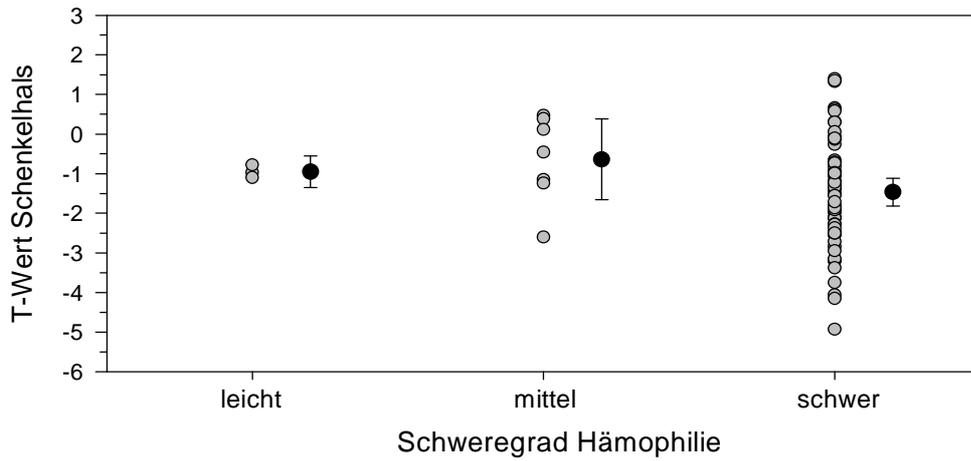
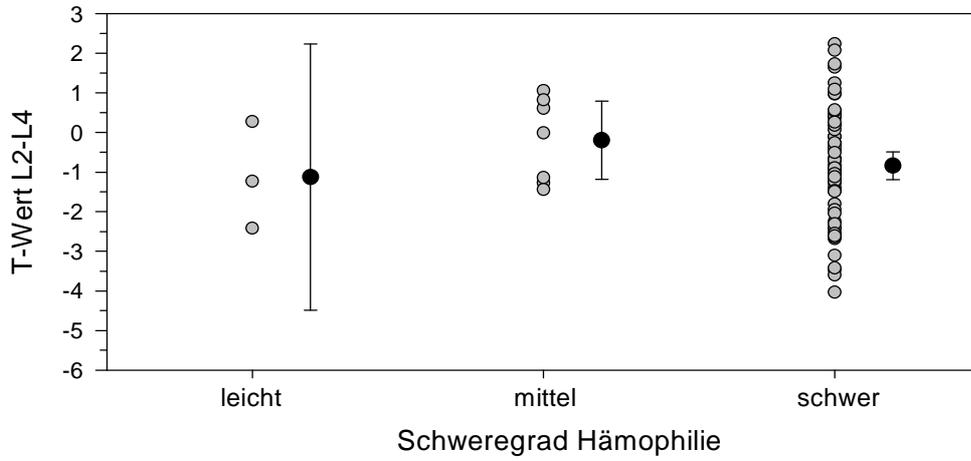


Abb. 3: Schweregrade der Hämophilie versus Osteoporose

3.4 Statistische Auswertung der Anzahl betroffener Gelenke versus Osteoporose

Die folgenden Abbildungen (Abb. 4) zeigen den Vergleich Anzahl der hämathropathisch veränderten Gelenke (Anzahl betroffener Gelenke) pro Patient mit deren Knochendichtewerten.

Während die Anzahl der hämarthropathisch veränderten Gelenke auf die Knochendichtewerte der Wirbelsäule nur einen sehr geringen und statistisch nicht signifikanten Einfluss zu haben scheint, zeigte sich, dass die T-Werte am Schenkelhals besser mit der Gesamtzahl der betroffenen Gelenke korrelierten ($r = -0,572$). Die erklärte Gesamtvarianz dieses linearen Modells ist $r^2 = 0,327$, d.h. 32,7% der Gesamtvarianz werden durch dieses Modell erklärt.

Betrachtet man das Minimum beider T-Werte, also die jeweils niedrigste Knochendichtemessung pro Patient an Wirbelsäule oder Femur, dann wird die Korrelation wieder schlechter ($r = 0,434$, die erklärte Gesamtvarianz fällt auf 18,8%).

Insgesamt zeigte sich, dass je mehr Gelenke eines Hämophilen betroffen waren die Knochendichte niedriger war.

Vergleich Gesamtanzahl betroffener Gelenke - T-Wert

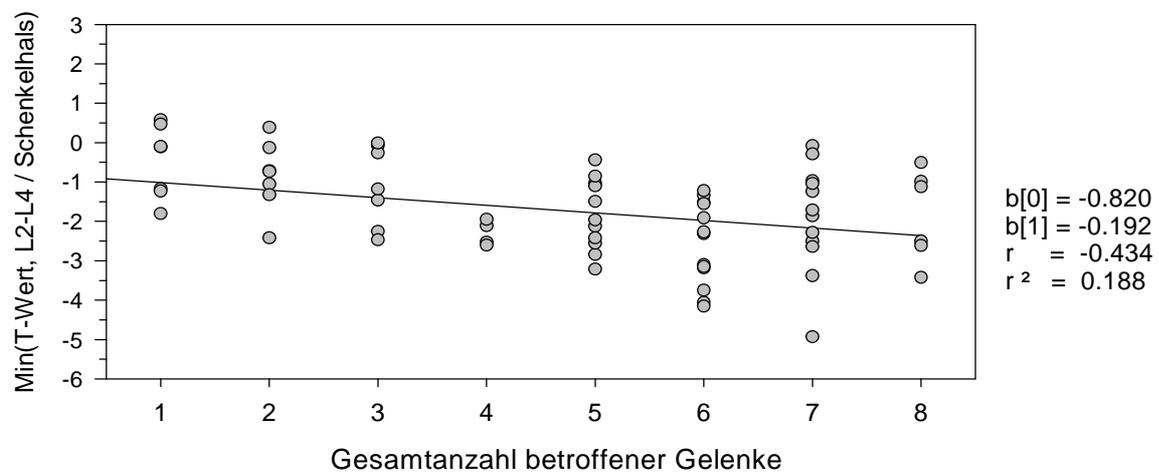
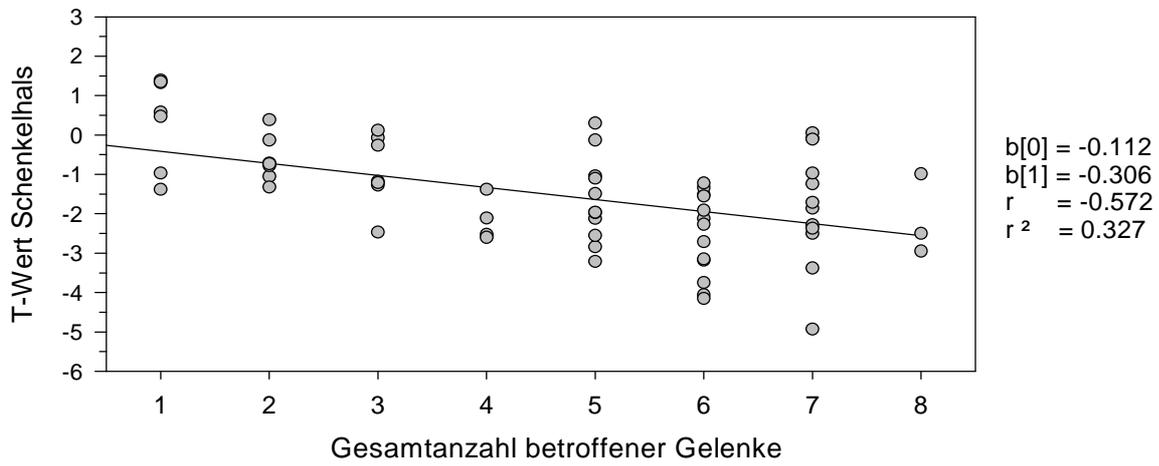
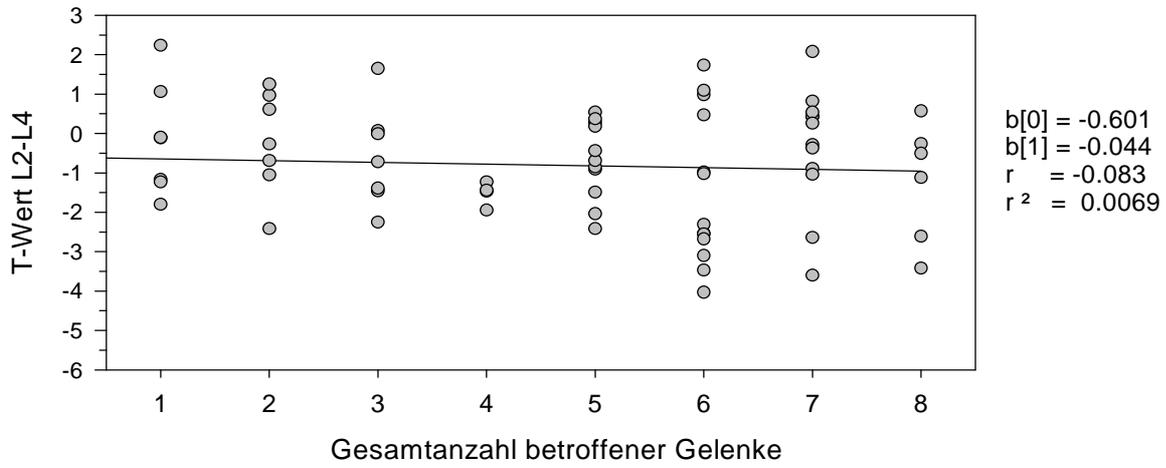


Abb. 4: Anzahl betroffener Gelenke versus Osteoporose

3.5 Vergleich der T-Werte von Wirbelsäule und Schenkelhals:

Der intraindividuelle Vergleich der T-Werte von Wirbelsäule und Schenkelhals zeigte, dass die T-Werte beim Schenkelhals um 0,6 Punkte niedriger waren als an die T-Werte an der Wirbelsäule. Das 95%-Konfidenzintervall der intraindividuellen Differenz (T-Wert L2-L4 – T-Wert Schenkelhals) betrug [0,28; 0,92], der Median war 0,47 und die Spannweite reichte von -2,57 bis 4,0. Deshalb wurde bei den statistischen Vergleichen der Knochendichte mit dem Total-Score (siehe Punkt 3.6.2 und 3.6.3), dem Alter (siehe Punkt 3.8.4 und 3.8.5) und dem BMI (siehe Punkt 3.8.6 und 3.8.7) vor allem auf den T-Wert am Schenkelhals eingegangen.

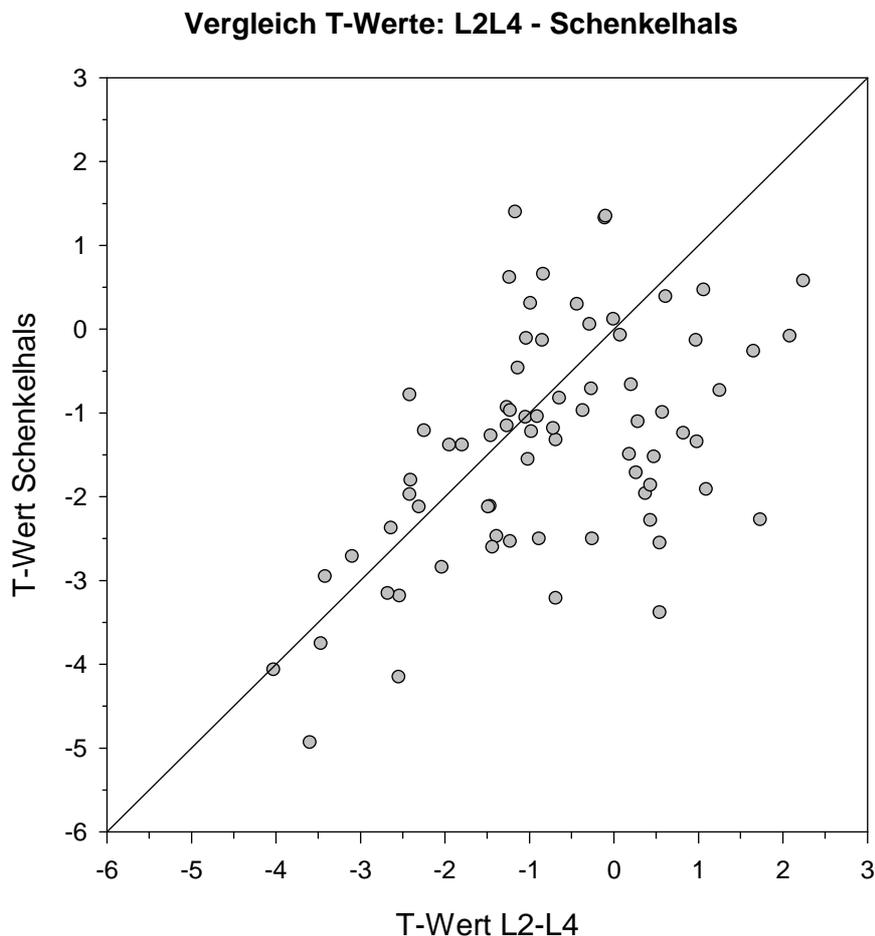


Abb. 5: Vergleich der T-Werte von Schenkelhals und Wirbelsäule (L2-L4)

3.6 Statistische und deskriptive Auswertung des klinischen Gelenkscores „Total Score“

Hämophile Arthropathien können derart stark in ihren klinischen Auswirkungen sein, dass sie den Betroffenen in seiner Aktivität deutlich einschränken. Um einen eventuellen Einfluss der Gelenkzerstörung auf die (Inaktivitäts-) Osteoporose herauszufinden, wurden die klinischen Score-Werte der unteren Extremität, die bei höheren Werten eine Inaktivität vermuten lassen dürfen, und aller betroffenen Gelenke mit den T-Werten korreliert.

3.6.1 Durchschnittliche Punktwerte des Scores (alle Gelenke / nur untere Extremitäten)

Im Mittel betrug der Punktwert pro Gelenk 2,68 für alle Gelenke. Die unteren Gelenke hatten im Mittel einen Punktescore von 2,51 Punkten (siehe Tab. 2).

Tab. 2: Durchschnittswerte und Spannweite der Scorepunktwerte

	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
Alle Gelenke	76	2.68	1.95	[2.24; 3.12]	0	2.75	6.83
Nur untere Extremitäten	76	2.51	1.71	[2.13; 2.89]	0	2.88	6.25

3.6.2 Total Score (alle Gelenke)

Bei der Summierung der sechs untersuchten Zielgelenke dieser Studie konnte pro Patient ein Total Score (Score aller sechs Gelenkscores, Patientenscore) von maximal 74 Punkten erreicht werden (siehe Tab.1: Orthopädisch klinischer Score des hämophilen Gelenkes). In unserem Patientenkollektiv lag die Bandbreite der Gesamt-Score Werte zwischen 0 und 41 Punkten.

Der T-Wert am Schenkelhals korrelierte am besten mit dem Total Score (siehe Punkt 3.5). Die Korrelation ist negativ ($r = -0,632$, $r^2=0,399$), ca. 40% der Gesamtvariabilität werden durch die lineare Regression erklärt ($p < 0,001$) (siehe Abb.6). Daraus lässt sich

ableiten: je häufiger und/oder je stärker die Gelenke betroffen sind, umso häufiger zeigt sich ein niedrigerer Knochendichtewert.

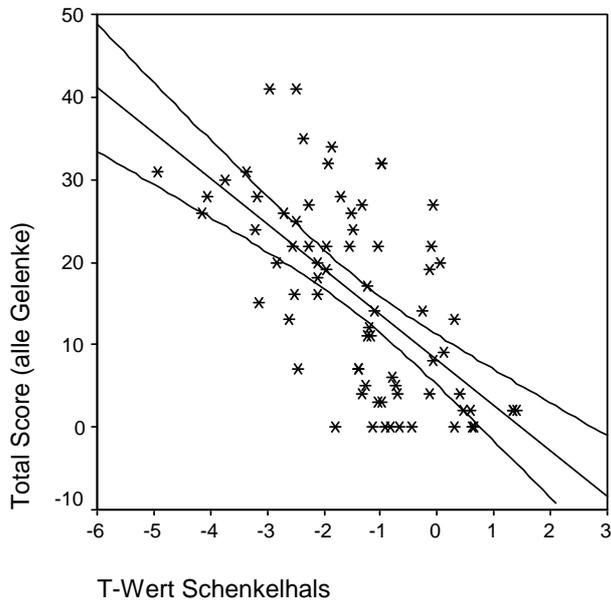


Abb. 6: Korrelation zwischen T-Wert Schenkelhals und dem Total Score aller Gelenke

3.6.3 Total Score (untere Extremitäten)

Bei alleiniger Betrachtung der Gelenke der unteren Extremitäten konnte ein Maximalwert des Total Scores (Summe aller vier Gelenkscores) von 48 Punkten pro Patient erreicht werden. Die Bandbreite der Score Werte lag zwischen 0 und 25 Punkten. Auch hier korrelierte der T-Wert am Schenkelhals am besten mit dem Total Score (siehe Punkt 3.5). Die Korrelation ist negativ, aber nicht ganz so gut wie bei der Einbeziehung aller Gelenke ($r = -0,568$, $r^2=0,323$). Ca. 32% der Gesamtvariabilität werden durch die lineare Regression erklärt ($p<0.001$). Es zeigte sich ebenfalls ein niedrigerer Knochendichtewert bei höheren Score Werten (siehe Abb. 7).

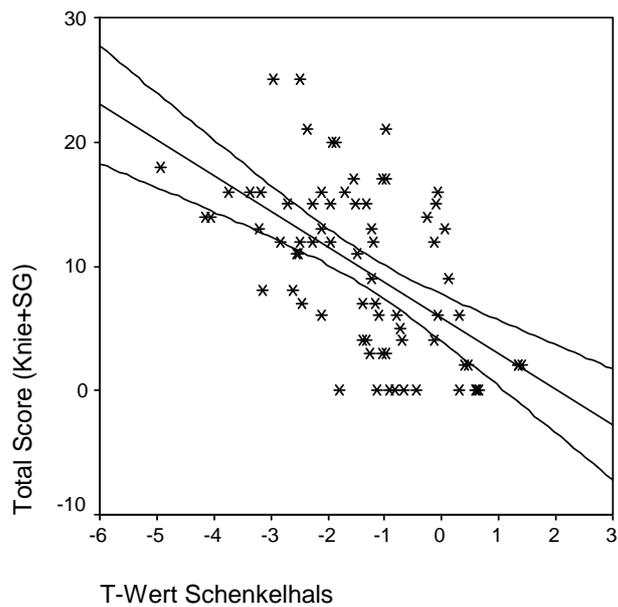


Abb. 7: Korrelation zwischen T-Wert Schenkelhals und dem Total Score der unteren Extremitäten

3.7 Statistische und deskriptive Auswertung einzelner Score-Parameter

Nachfolgend wurden einzelne Parameter des Scores mit den Osteoporose-Messwerten korreliert, um den Einfluss einer unter anderem auf Inaktivität zurückzuführenden Knochendichteminderung herauszuarbeiten.

3.7.1 Muskelatrophie

Als atrophisch galten solche Patienten, die an mindestens einem der sechs im Score untersuchten Gelenke eine deutliche Minderung der Muskulatur aufwiesen.

Von den insgesamt 76 Patienten hatten 44 Patienten (58%) eine Atrophie.

Tab. 3: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte mit und ohne Muskelatrophie

Atrophie	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-keine Atrophie	32	-0.84	1.21	[-1.28; -0.41]	-3.47	-1.02	2.24
-Atrophie	44	-0.75	1.52	[-1.21; -0.29]	-4.03	-0.77	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-keine Atrophie	32	-0.83	1.41	[-1.34; -0.32]	-4.15	-0.88	1.40
-Atrophie	41*	-1.78	1.16	[-2.14; -1.41]	-4.93	-1.86	0.12
Minimum T-Wert							
-keine Atrophie	32	-1.31	1.14	[-1.72; -0.90]	-4.15	-1.18	0.58
-Atrophie	44	-1.88	1.11	[-2.21; -1.54]	-4.93	-1.89	-0.10

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Die T-Werte am Schenkelhals trennten die beiden Gruppen am besten. Die Patienten ohne Atrophie wiesen im Mittel einen T-Wert von -0,83, die Patienten mit Atrophie im Mittel einen T-Wert von -1,78 auf (siehe Tab.3). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (t-Test, $p=0.002$) (siehe Abb.8).

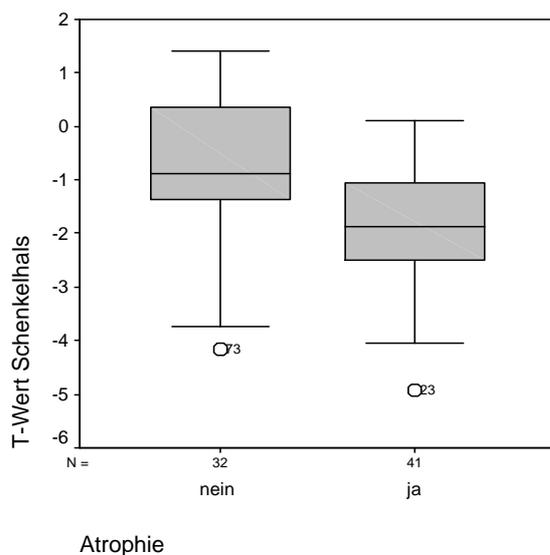


Abb. 8: Vergleich der T-Werte bei bestehender und nicht bestehender Muskelatrophie

3.7.2 Bewegungseinschränkung (alle Gelenke)

Die Beweglichkeit ist im klinischen Score in drei Gruppen eingeteilt:

Dabei wird eine bis zu 10% schlechtere Beweglichkeit noch als normal, eine bis zu einem Drittel verschlechterte mit einem Punkt, eine darüber hinausgehende Bewegungseinschränkung mit zwei Punkten bewertet. Als deutlich bewegungseingeschränkt galten diejenigen Patienten, welche bei mindestens einem der drei im Score enthalten Gelenkpaare zwei oder mehr Punkte aufwiesen.

Deutlich eingeschränkt in ihrer Bewegung waren 34 Patienten (45%).

Tab. 4: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bei nicht und deutlich eingeschränktem Bewegungsausmaß aller Gelenke

Bewegungsausmaß (alle Gelenke)	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-nicht eingeschränkt	42	-0.61	1.12	[-0.96; -0.26]	-2.68	-0.87	2.24
-deutlich eingeschränkt	34	-1.02	1.66	[-1.59; -0.44]	-4.03	-0.87	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-nicht eingeschränkt	42	-0.77	1.15	[-1.12; -0.41]	-3.15	-0.88	1.40
-deutlich eingeschränkt	31*	-2.17	1.18	[-2.61; -1.74]	-4.93	-2.12	-0.08
Minimum T-Wert							
-nicht eingeschränkt	42	-1.18	0.93	[-1.47; -0.89]	-3.15	-1.16	0.58
-deutlich eingeschränkt	34	-2.20	1.16	[-2.60; -1.80]	-4.93	-2.20	-0.08

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Auch hier wurden die beiden Gruppen am besten durch die T-Werte am Schenkelhals getrennt. Die Patienten ohne Bewegungseinschränkungen wiesen einen mittleren T-Wert von -0,77, die Bewegungseingeschränkten von -2,17 auf (siehe Tab. 4).

Auch dieser Unterschied ist statistisch signifikant (t-Test, $p < 0.001$) (siehe Abb.9).

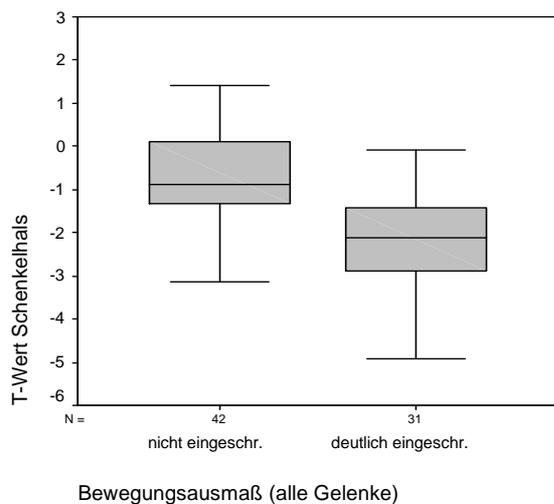


Abb. 9: Vergleich der T-Werte bei eingeschränkten und nicht eingeschränkten Bewegungsausmaßen aller Gelenke.

3.7.3 Bewegungseinschränkung (nur untere Extremitäten)

Betrachtet man nur die unteren Extremitäten, so waren 32 Patienten (42%) deutlich in ihrer Bewegung eingeschränkt. Als deutlich eingeschränkt galten Patienten, die zwei oder mehr Punkte bei einem der zwei Gelenkpaare (Knie- und Sprunggelenke) aufwiesen.

Tab. 5: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bei nicht und deutlich eingeschränktem Bewegungsausmaß der Gelenke der unteren Extremität

Bewegungsausmaß (nur untere Extremitäten)	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-nicht eingeschränkt	44	-0.73	1.24	[-1.10; -0.35]	-4.03	-0.90	2.24
-deutlich eingeschränkt	32	-0.88	1.60	[-1.45; -0.30]	-3.60	-0.71	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-nicht eingeschränkt	44	-0.87	1.24	[-1.24; -0.49]	-4.06	-0.95	1.40
-deutlich eingeschränkt	29*	-2.12	1.17	[-2.56; -1.67]	-4.93	-2.12	-0.08
Minimum T-Wert							
-nicht eingeschränkt	44	-1.28	1.02	[-1.59; -0.97]	-4.06	-1.20	0.58
-deutlich eingeschränkt	32	-2.13	1.14	[-2.55; -1.72]	-4.93	-2.02	-0.08

Die Patienten ohne Bewegungseinschränkungen wiesen im Mittel einen T-Wert von -0,87, die Patienten mit deutlicher Bewegungseinschränkung im Mittel einen T-Wert von -2,12 auf (siehe Tab.5). Es zeigte sich auch hier ein statistisch signifikanter Unterschied (t-Test, $p < 0.001$)(siehe Abb.10).

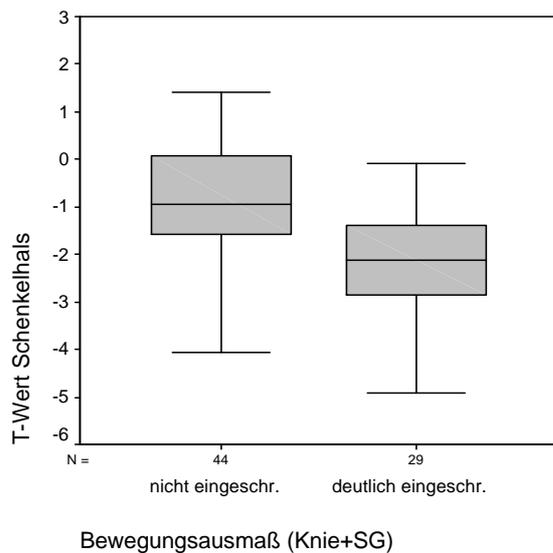


Abb. 10: Vergleich der T-Werte bei eingeschränkten und nicht eingeschränkten Bewegungsausmaßen der Gelenke der unteren Extremitäten.

Die Ergebnisse (deskriptive Statistiken, t-Test) waren annähernd gleich, egal ob man die oberen Extremitäten in die Entscheidung mit einbezog oder nicht. Dies trifft auch auf die nächste Analyse zu.

3.7.4 Gelenkkapselschwellung (alle Gelenke)

Eine Schwellung der Gelenkkapsel kann Ausdruck einer Synovitis sein. Lag eine Schwellung von mindestens einem der sechs untersuchten Gelenke vor, galt der Patient als Patient mit chronischer oder abgelaufener Synovitis. An mindestens einem Gelenk wiesen 67 Patienten (88%) eine Schwellung auf.

Tab. 6: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bei Schwellung und nicht bestehender Schwellung unter Einbeziehung aller sechs Zielgelenke

Schwellung (alle Gelenke)	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-nein	9	-1.07	0.69	[-1.59; -0.54]	-2.41	-1.14	0.20
-ja	67	-0.75	1.46	[-1.11; -0.40]	-4.03	-0.72	2.24
T-Wert Schenkelhals							
-nein	9	-0.47	0.84	[-1.12; 0.18]	-1.80	-0.66	0.66
-ja	64*	-1.49	1.37	[-1.83; -1.15]	-4.93	-1.38	1.40
Minimum T-Wert							
-nein	9	-1.18	0.51	[-1.57; -0.79]	-2.41	-1.14	-0.66
-ja	67	-1.70	1.20	[-1.99; -1.41]	-4.93	-1.55	0.58

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Die Patienten ohne Schwellung wiesen im Mittel einen T-Wert von $-0,47$, die Patienten mit Schwellung im Mittel einen T-Wert von $-1,49$ auf (siehe Tab.6). Dieser Unterschied ist statistisch signifikant (t-Test, $p=0,033$) (siehe Abb.11).

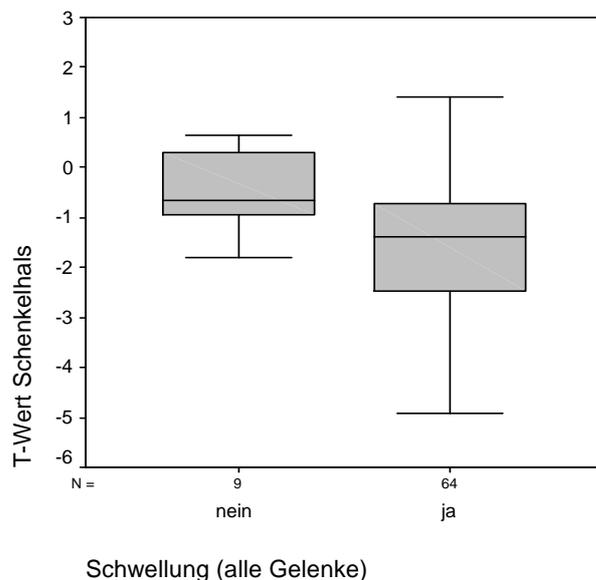


Abb. 11: Vergleich der T-Werte bei Schwellung und nicht Schwellung aller Gelenke.

3.7.5 Gelenkkapselschwellung (nur untere Extremitäten)

Wenn der Patient bei mindestens einem der vier Gelenke (Knie- und Sprunggelenke) eine Schwellung hatte, galt er als Patient mit chronischer oder abgelaufener Synovitis. Mindestens eine Schwellung wiesen 66 Patienten (87%) auf.

Tab. 7: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bei Schwellung und nicht bestehender Schwellung der Gelenke der unteren Extremitäten

Schwellung (nur untere Extremitäten)	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-nein	10	-0.74	1.23	[-1.62; 0.14]	-2.41	-1.07	2.24
-ja	66	-0.80	1.42	[-1.15; -0.45]	-4.03	-0.79	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-nein	10	-0.37	0.86	[-0.98; 0.25]	-1.80	-0.56	0.66
-ja	63*	-1.52	1.35	[-1.86; -1.18]	-4.93	-1.38	1.40
Minimum T-Wert							
-nein	10	-1.00	0.74	[-1.53; -0.48]	-2.41	-1.07	0.58
-ja	66	-1.73	1.17	[-2.02; 1.44]	-4.93	-1.63	0.47

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Die Patienten ohne Schwellung wiesen im Mittel einen T-Wert von -0,37, die Patienten mit Schwellung im Mittel einen T-Wert von -1,52 auf (siehe Tab.7). Es zeigte sich eine signifikante Korrelation durch den t-Test ($p=0,011$)(Abb.12).

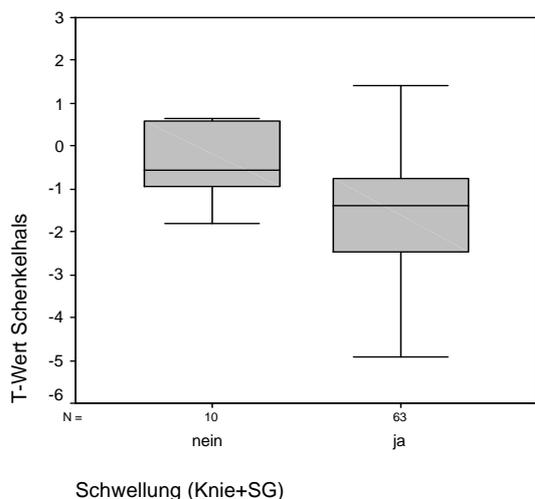


Abb. 12: Vergleich der T-Werte bei Schwellung und nicht Schwellung der Gelenke der unteren Extremität.

3.7.6 Synovitis

Die Synovitis wurde neben der teigigen Kapselschwellung durch eine deutliche Überwärmung des betroffenen Gelenkes diagnostiziert. Bakteriell entzündliche Ursachen wurden mittels Labordiagnostik ausgeschlossen. Insgesamt 17 Patienten (22%) hatten eine Synovitis.

Tab. 8: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bestehender und nicht bestehender Synovitis

Synovitis	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-nein	59	-0.94	1.34	[-1.29; -0.59]	-4.03	-0.98	2.24
-ja	17	-0.27	1.49	[-1.03; -0.50]	-3.60	0.07	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-nein	57*	-1.27	1.34	[-1.63; -0.92]	-4.15	-1.22	1.40
-ja	16*	-1.70	1.38	[-2.43; -0.96]	-4.93	-1.54	0.12
Minimum T-Wert							
-nein	59	-1.60	1.10	[-1.88; -1.31]	-4.15	-1.27	0.58
-ja	17	-1.78	1.34	[-2.47; -1.09]	-4.93	-1.80	-0.01

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Im Gegensatz zu den vorherigen Ergebnissen zeigt sich kein einheitliches Bild. Während beim T-Wert L2-L4 Patienten mit Synovitis im Mittel höhere T-Werte als Patienten ohne Synovitis zeigen, ist beim T-Wert Schenkelhals der Unterschied genau umgekehrt. Hier hatten Patienten mit Synovitis im Mittel niedrigere Werte als Patienten ohne Synovitis. Hier zeigten (wie bei der Variable HIV) die T-Werte L2-L4 im Mittel größere Unterschiede als die T-Werte am Schenkelhals. Diese allerdings gegengleich gerichteten Unterschiede (L2-L4: $\Delta = -0,67$, Schenkelhals: $\Delta = 0,43$) sind statistisch nicht signifikant (t-Test) (siehe Abb 13/14).

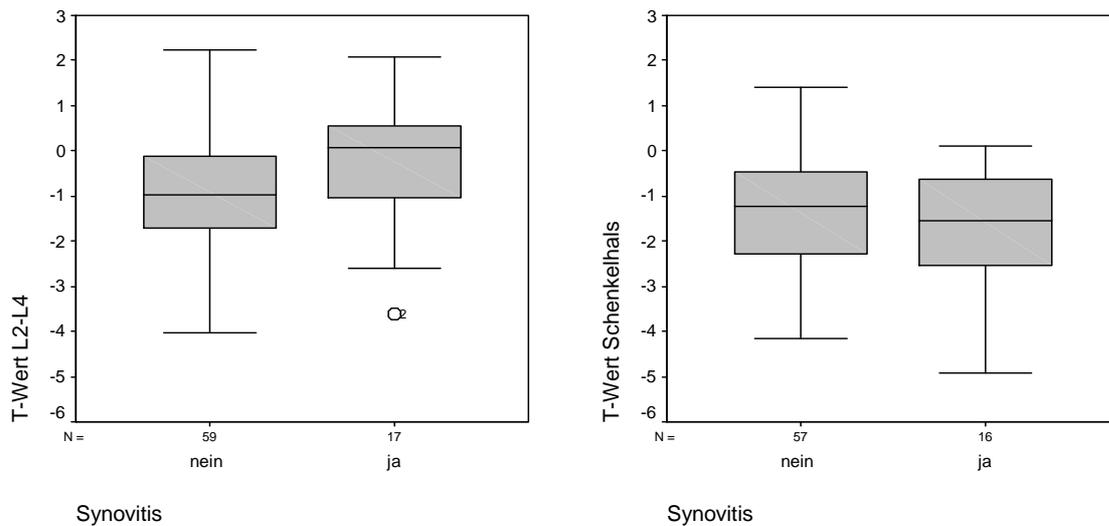


Abb. 13/14: Vergleiche der T-Werte bei Synovitis und fehlender Synovitis.

3.8 Statistische und deskriptive Auswertung von Hepatitis C, HIV, NSAD, Alter und BMI

In der Einleitung wird ausführlich die Mannigfaltigkeit der sekundären Ursachen der Osteoporose beleuchtet. Eine Vielzahl dieser sekundären Ursachen kann mit Hilfe von Laboruntersuchungen identifiziert und ausgeschlossen werden. Einzelheiten zu dem in dieser Studie benutzten Grundlabor siehe unter Material und Methoden. Es bleiben aber noch sekundäre Formen, die durch das Labor nicht ausgeschlossen werden können. Neben dem orthopädisch-klinischen Score im Hinblick auf eine eventuelle (Inaktivitäts)-Osteoporose werden deshalb im speziellen Korrelationen der Knochendichtewerte zu:

- Hepatitis C,
- HIV,
- Schmerzmitteleinnahme,
- Alter und dem
- Body Mass Index gemacht.

3.8.1 Hepatitis C

Insgesamt 52 Patienten (68%) hatten eine Hepatitis C. Von diesen 52 Patienten wurden 7 Patienten mit Interferon behandelt.

Tab. 9: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bei Hepatitis C positiven, mit Interferon behandelten und Hepatitis C negativen Patienten

Hepatitis C	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-negativ	24	-0.54	1.22	[-1.06; -0.03]	-2.42	-0.82	2.24
-positiv (Interferon)	7	-0.63	1.28	[-1.81; 0.56]	-3.10	-0.37	0.98
-positiv	45	-0.95	1.50	[-1.40; -0.50]	-4.03	-0.91	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-negativ	23*	-0.59	1.14	[-1.09; -0.10]	-2.55	-0.78	1.40
-positiv (Interferon)	6*	-1.26	0.76	[-2.06; -0.47]	-2.71	-1.08	-0.66
-positiv	44*	-1.78	1.35	[-2.19; -1.37]	-4.93	-1.76	1.33
Minimum T-Wert							
-negativ	24	-1.07	0.97	[-1.48; -0.66]	-2.55	-1.16	0.58
-positiv (Interferon)	7	-1.30	0.83	[-2.07; -0.53]	-3.10	-1.12	-0.66
-positiv	45	-1.99	1.16	[-2.34; -1.65]	-4.93	-1.96	-0.08

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Die T-Werte am Schenkelhals trennen die beiden Gruppen am besten. Die infizierten Patienten wiesen im Mittel einen T-Wert von -1,87, die Interferon behandelten Patienten einen Wert von -1,26 und die Hepatitis C negativen Patienten in Mittel einen T-Wert von -0,59 auf (siehe Tab.9).

Hepatitis C positive Patienten wiesen im Mittel die niedrigsten T-Werte auf. Die T-Werte der mit Interferon behandelten Patienten lagen zwischen den Hepatits C positiven und den gesunden Patienten, die die höchsten T-Werte aufwiesen.

Die Einweg-Varianzanalyse zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p=0,002$) für die T-Werte am Schenkelhals (siehe Abb.15).

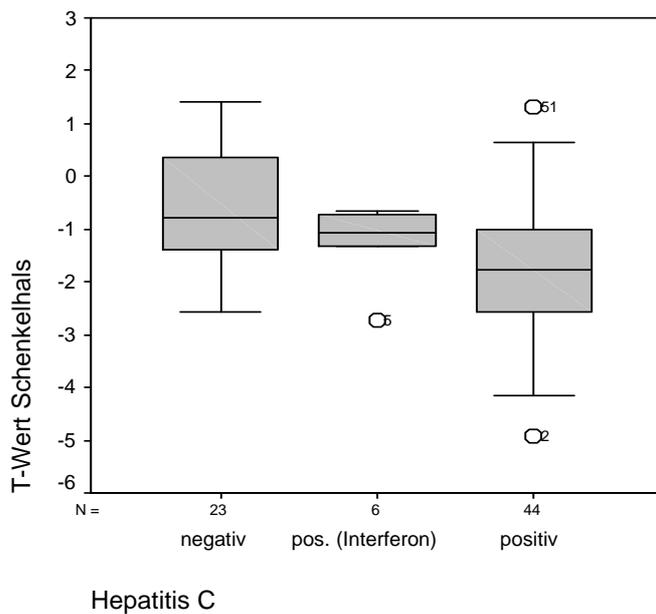


Abb. 15: Vergleich der T-Werte bei Hepatitis C positiven, mit Interferon behandelten und Hepatitis C negativen Patienten.

3.8.2 HIV

Von den 76 Patienten waren 28 Patienten (37%) HIV-positiv.

Tab. 10: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte bei HIV positiven und negativen Patienten

HIV	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-negativ	48	-0.58	1.35	[-0.97; -1.19]	-3.60	-0.71	2.24
-positiv	28	-1.15	1.41	[-1.69; -0.60]	-4.03	-1.08	1.73
T-Wert Schenkelhals							
-negativ	46*	-1.19	1.23	[-1.56; -0.83]	-4.93	-1.08	1.35
-positiv	27*	-1.66	1.52	[-2.26; -1.06]	-4.15	-1.80	1.40
Minimum T-Wert							
-negativ	48	-1.41	1.13	[-1.74; -1.08]	-4.93	-1.24	0.58
-positiv	28	-2.03	1.09	[-2.45; -1.60]	-4.15	-2.26	-0.11

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Im Mittel hatten die HIV-positiven Patienten niedrigere T-Werte als die HIV-negativen Patienten.

Bei diesem Krankheitsbild war der Unterschied zwischen beiden Gruppen für den minimalen T-Wert am größten (t-Test, $p=0,023$, $\Delta= 0,62$) (siehe Tab.10).

Die Unterschiede waren jedoch gleich gerichtet (siehe Abbildungen 16 und 17).

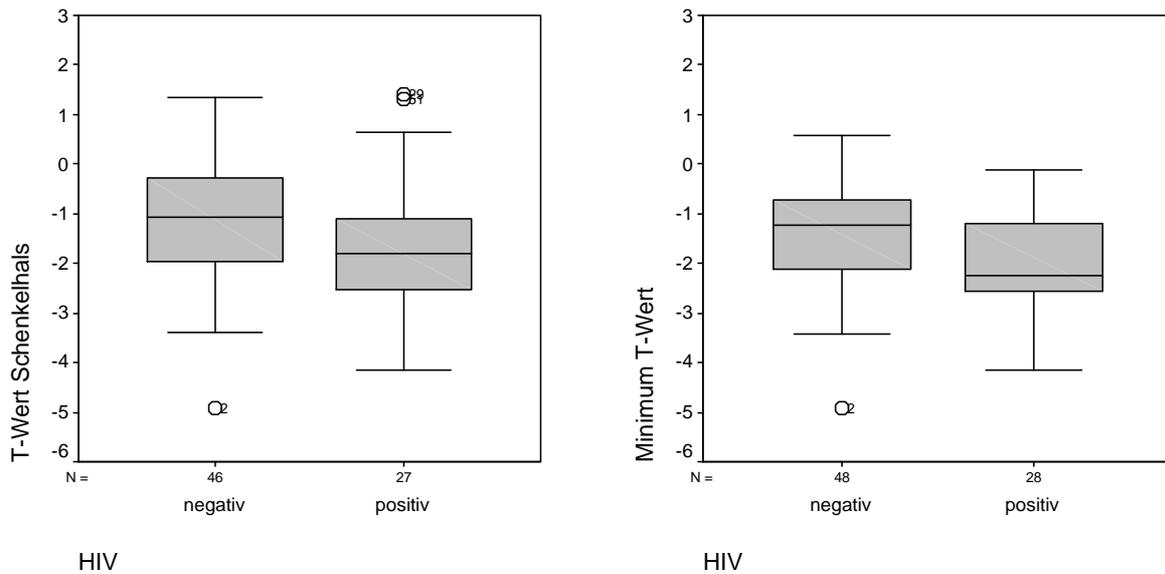


Abb. 16 und 17: Vergleich der T-Werte bei HIV-positiven und HIV-negativen Patienten.

3.8.3 NSAD

Von den insgesamt 76 Patienten nahmen 21 Patienten (28%) nicht steroidale Antiphlogistika regelmäßig ein.

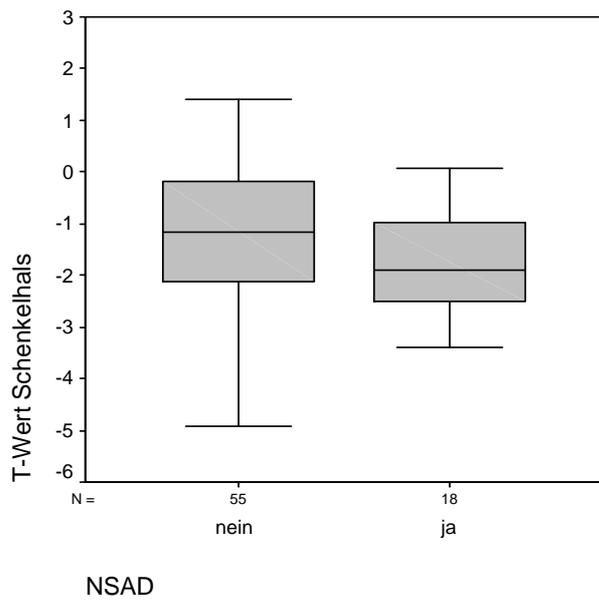
Tab. 11: Durchschnittswerte und Spannweite der T-Werte mit und ohne Schmerzmittelmedikation

NSAD	N	Mittelwert	Stand. abw.	95%-KI für den Mittelwert	Min.	Median	Max.
T-Wert L2-L4							
-nein	55	-0.77	1.39	[-1.14; -0.40]	-4.03	-0.85	2.24
-ja	21	-0.84	1.44	[-1.50; -0.19]	-3.42	-0.89	2.08
T-Wert Schenkelhals							
-nein	55	-1.24	1.42	[-1.62; -0.85]	-4.93	-1.18	1.40
-ja	18*	-1.75	1.06	[-2.28; -1.23]	-3.38	-1.89	0.06
Minimum T-Wert							
-nein	55	-1.56	1.19	[-1.88; -1.23]	-4.93	-1.27	0.58
-ja	21	-1.85	1.02	[-2.31; -1.38]	-3.42	-1.86	-0.08

* 3 fehlende Werte wg. künstlichem Hüftgelenk

Die Patienten, die regelmäßig nicht steroidale Antiphlogistika einnahmen, zeigten im Mittel leicht niedrigere T-Werte als Patienten ohne Schmerzmitteltherapie.

Den größten Unterschied zeigten die T-Werte am Schenkelhals ($\Delta=0,51$). Dieser Unterschied war aber nicht statistisch signifikant.



Tab. 18: Vergleich der T-Werte mit und ohne Schmerzmittelmedikation.

3.8.4 Alter vs. T-Wert (Schenkelhals)

Die Korrelation ist negativ ($r = -0,492$, $r^2=0,242$). Ca. 24% der Gesamtvariabilität werden durch die lineare Regression erklärt ($p < 0,001$). Mit zunehmendem Alter zeigte sich eine Erniedrigung des T-Wertes.

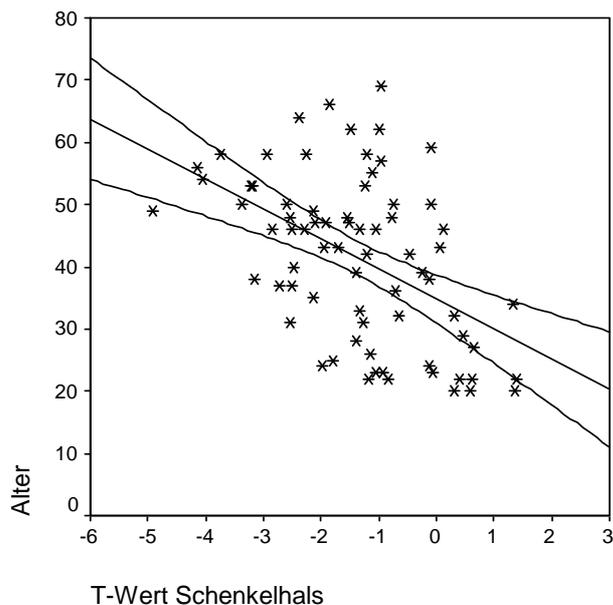


Abb. 19: Korrelation der T-Werte am Schenkelhals und dem Alter

3.8.5 Alter vs. T-Wert (Minimum L2-L4/Schenkelhals)

Nimmt man das Minimum der beiden T-Werte an Wirbelsäule und Schenkelhals, dann wird die Korrelation schlechter, bleibt aber negativ ($r = -0,397$, $r^2=0,157$), ca. 16% der Gesamtvariabilität werden durch die lineare Regression erklärt ($p < 0,001$). Auch hier kam es mit zunehmendem Lebensalter zu niedrigeren Knochendichtewerten.

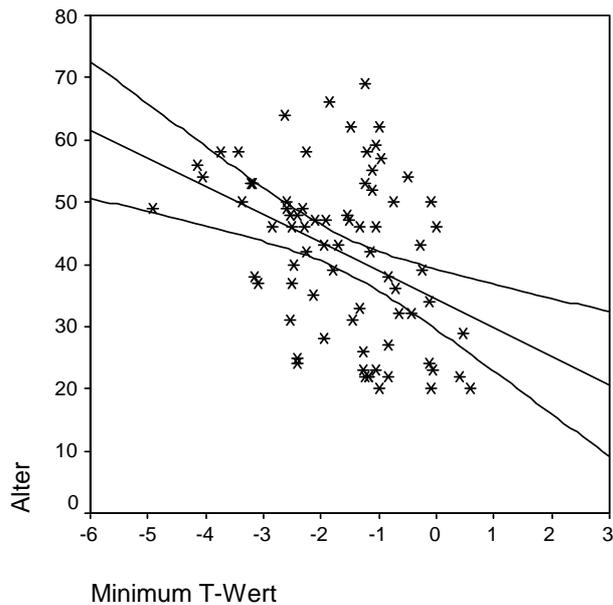


Abb. 20: Korrelation der jeweils niedrigsten T-Werte an LWS oder proximalem Femur pro Patient und dem Alter

3.8.6 BMI vs. T-Wert (Schenkelhals)

Der BMI betrug im Mittel 23,9 +/- 3,8 (95% - KI = [23,1; 24,8], Median = 23,4, (15,8 – 35,2 Spannweite). Die Korrelation ist hier positiv, aber nicht sehr stark ($r = 0,321$, $r^2=0,103$), ca. 10% der Gesamtvariabilität werden durch die lineare Regression erklärt ($p = 0,006$). Je niedriger der BMI, desto niedriger ist auch der T-Wert und umgekehrt.

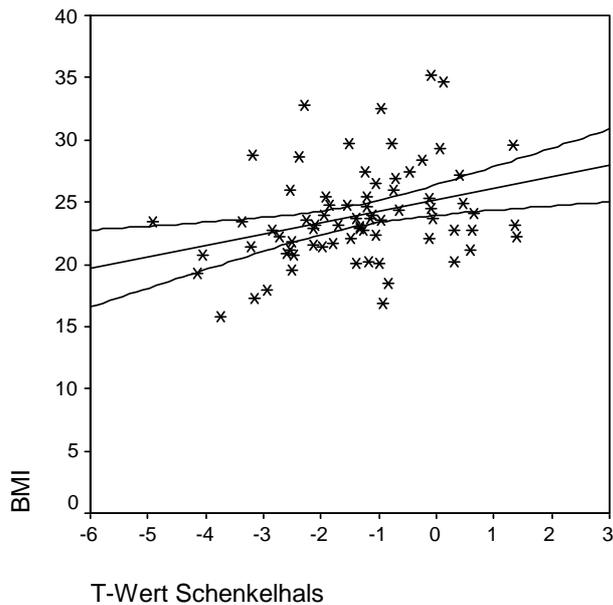


Abb. 21: Korrelation der T-Werte am Schenkelhals und dem BMI

3.8.7 BMI vs. T-Wert (Minimum L2-L4/Schenkelhals)

Nimmt man das Minimum beider gemessenen Werte an Schenkelhals und Wirbelsäule, ist die Korrelation von ähnlicher Größe wie bei 3.8.6 und bleibt positiv ($r = 0,353$, $r^2=125$), ca. 13% der Gesamtvariabilität werden durch die lineare Regression erklärt ($p = 0,002$). Auch hier korrelieren hoher BMI mit hohen Knochendichtewerten und umgekehrt.

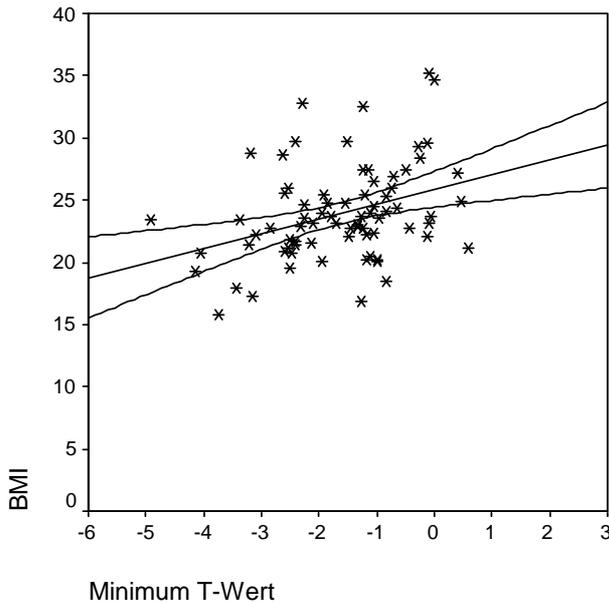


Abb. 22: Korrelation der jeweils niedrigsten T-Werte an LWS oder proximalen Femur und dem BMI

3.9. Auswertung auffälliger biochemischer Laborparameter (Desoxypyridinolin-Crosslinks)

In der Einleitung wurde darauf hingewiesen, dass Laboruntersuchungen keine Diagnostika per se sind, also nicht primär der Diagnose der Osteoporose dienen, sondern der differenzialdiagnostischen Abklärung zu anderen Osteopathien und dem Ausschluss sekundärer Osteoporosen. Das in unserem Patientenkollektiv durchgeführte Basislabor war weitgehend unauffällig, so dass sekundäre Osteoporosen ausgeschlossen werden konnten. Die Knochenumsatzrate, welche die Osteoporose mitbeeinflusst und die Knochendichtemessung durchaus sinnvoll ergänzen kann

(näheres siehe Einleitung und Punkt 4.6), wird in diesem Basislabor jedoch nicht ausreichend bestimmt. Die Knochenumsatzrate wird anhand von verschiedenen Markertypen im Blut und Urin bestimmt. Diese Marker werden entweder dem knochenaufbauenden (anabolen) oder knochenabbauenden (katabolen) Stoffwechselgeschehen zugeordnet. Das Basislabor enthält mit der alkalischen Phosphatase einen Marker der Knochenneubildung, aber keinen der Knochenresorptionsrate. Die Desoxypyridinolin(DPD)-Crosslinks gelten derzeit als die spezifischsten Marker der Knochenresorptionsrate. Zur näheren Bestimmung der Knochenumsatzrate konnten wir bei 60 von 76 Patienten eine erfolgreiche Messung der DPD - Crosslinks durchführen mit folgenden auffälligen Ergebnissen: 52 (86,6%) der 60 Patienten wiesen über dem Referenzbereich liegende pathologische Werte auf. Der Referenzwert lag bei 2,3 – 5,4 nmol DPD/mmol Kreatinin. Weitere Zahlen zur DPD - Konzentration siehe Tab.12.

Zur Gegenüberstellung der DPD-Crosslinks zeigt Tab.12 auch die Verteilung der Werte der alkalischen Phosphatase als Marker der Knochenneubildung. Dieser im Basislabor enthaltene Parameter war bei nur sechs Patienten (7,9%) leicht erhöht. Der Referenzwert lag bei 35-129 U/l. Weitere Werte siehe Tab.12.

Tab.12: Statistik der auffälligen Laborparameter. Die Referenzbereiche liegen für DPD bei 2,3-5,4 nmol DPD/mmol Kreatinin, für die alkalische Phosphatase bei 35-129 U/l.

Laborparameter	N	Pathologische Werte (absolut)	Pathologische Werte (relativ)	Mittelwert ± SD	Varianz	Spannweite	Min.	Max.
DPD-Crosslinks	60	52	86,6%	8,00 ± 3,15	9,91	15,89	3,78	19,62
Alkalische Phosphatase	76	6	7,9%	83,43± 33,92	1150,22	166,00	41,00	207,00

3.10 Multivariate Analysen

Um die statistischen Ergebnisse und damit auch die Arbeit insgesamt abzurunden wurden die Daten auch unter multivariaten Gesichtspunkten betrachtet.

Im Gegensatz zu den univariaten Analysen wird bei der multivariaten Betrachtung der Einfluss mehrerer Variablen auf die Ergebnisvariable (hier der T-Wert) untersucht. Durch den multivariaten Ansatz kann man herausfinden, ob verschiedene Einflussvariablen voneinander abhängen oder ob deren Kombination z.B. einen stärkeren Einfluss hat als das Vorhandensein von nur einer Variable. Grundsätzlich gilt jedoch, dass ein solcher multivariater Ansatz rein explorativ zu sehen ist. Das bedeutet, dass man keine schließende Statistik betreiben kann, also immer ein Unsicherheitsfaktor bleibt, den es zu diskutieren gilt. Es wird nur versucht herauszufinden, welche Variablen die Ergebnisvariable am besten vorhersagen (also ein Modell). Die Güte eines solchen Modells wird unter anderem durch den Anteil der erklärten Varianz beschrieben. Die Ergebnisvariable (hier: T-Wert) besitzt eine gewisse Variabilität (Streuung), die kleiner oder größer sein kann. Ein Modell ist dann gut, wenn es einen möglichst großen Anteil dieser Varianz erklären kann. Wenn die Werte der Ergebnisvariable aber stark streuen und/oder die Fallzahl nicht besonders groß ist, dann ist es schwer, ein gutes Modell zu finden.

Aufgrund dieser Gründe (für diese Art Berechnung verhältnismäßig wenige Patienten, eher große Streuung der Ergebnisvariable) war es auch nicht leicht für diese Studie ein Modell zu finden, welches einen möglichst hohen Anteil der Gesamtvarianz erklärt.

Die unter Punkt 3.9 dargestellten Modelle erklären nur ca. 45% (Modell 1) 51% (Modell 2) bzw. 45% (Modell 3) der Gesamtvariabilität der Variable T-Wert. Daher wird den multivariaten Analysen in der Studie ein nicht so großer Platz eingeräumt wie den univariaten Betrachtungen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse dieser drei Modelle dargestellt:

3.10.1 Modell 1

Modell 1 untersucht den Total Score (untere Extremitäten) und den BMI als Einflussgrößen und zeigt, dass ein höherer Total Score zu niedrigeren T-Werten und ein

höherer BMI zu höheren T-Werten führt. Beide Variablen tragen statistisch signifikant zum Modell bei (Total Score: $p < 0,0001$; BMI: $p = 0,0002$).

Tab.13: Modell 1

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
Total Score (untere Gelenke)	-0,1164	0,0177	< 0,0001
BMI	0,1226	0,0311	0,0002
Konstante	-3,1624	0,7640	< 0,0001

Die aus den Daten geschätzte Modellgleichung lautet wie folgt:

T-Wert (Schenkelhals) = $-3,1624 - 0,1164 \cdot \text{Total Score (untere Gelenke)} + 0,1226 \cdot \text{BMI}$
 $r^2 = 0,4458$.

3.10.2 Modell 2

Modell 2 enthält als weitere Einflussgröße das Alter. Dieser multivariate Ansatz lässt erkennen, dass je höher der Total Score und das Alter ist, desto niedriger sind die T-Werte. Ein hoher BMI steuert dem entgegen. Alle drei Variablen tragen statistisch signifikant zum Modell bei (Total Score: $p = 0,0065$; BMI $< 0,0001$; Alter: $p = 0,0031$).

Tab.14: Modell 2

Variable	Schätzer	Standardfehler	p-Wert
Total Score (untere Gelenke)	-0,0659	0,0235	0,0065
BMI	0,1517	0,0309	< 0,0001
Alter	-0,0381	0,0124	0,0031
Konstante	-2,7726	0,7329	0,0003

Die aus den Daten geschätzte Modellgleichung lautet wie folgt:

T-Wert (Schenkelhals) = $-2,7726 - 0,0659 \cdot \text{Total Score (untere Gelenke)} + 0,1517 \cdot \text{BMI}$
 $- 0,0381 \cdot \text{Alter}$
 $r^2 = 0,5124$.

3.10.3 Modell 3

Modell 3 enthält folgende Einflussvariablen:

- BMI
- Atrophie
- Bewegungsausmaß (untere Extremität)
- die Wechselwirkung Atrophie – Bewegungsausmaß
- Hepatitis C

Den größten Einfluss haben hier der BMI ($p = 0,0007$) und das Bewegungsausmaß ($p = 0,0008$). Dieses Modell erklärt jedoch nur ca. 45% der Gesamtvariabilität.

Interessant ist, dass eine Hepatitis C Infektion nur wenig zum Modell beiträgt ($p > 0,05$), und somit der Einfluss nicht sehr groß ist.

Tab.15: Modell 3

Variable	p-Wert
BMI	0,0007
Atrophie	0,7314
Bewegungsausmaß	0,0008
Wechselwirkung Atrophie / Bewegungsausmaß	0,0425
Hepatitis C	0,0566

$r^2 = 0,4494$.

Multivariate Analysen und HIV: Die HIV Infektion hat zwar univariat einen gewissen Einfluss, geht aber im multivariaten Ansatz unter, da andere Variablen (mathematisch gesehen) einfach stärker sind. Da die HIV-Infektion auch mit einigen anderen Variablen korreliert, kommt sie im multivariaten Ansatz dann nicht mehr zum tragen.

4. Diskussion

Sowohl die Osteoporose als auch die Hämophilie sind Erkrankungen von großer sozioökonomischer Bedeutung, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinflussen können. Das gemeinsame Auftreten beider Krankheiten und die möglichen Zusammenhänge sind nur wenig erforscht und dokumentiert.

Upelchurch et al. (1989) beschrieben Ende der achtziger Jahre gelenknahe lokale Knochenmasseverluste bei Hämophilieerkrankten bei chronischer Arthritis (Arthropathie). Während somit lokale Knochensubstanzverluste seit längerem bekannt sind, konnten wir mit den von uns vorgestellten Daten einen Zusammenhang von Osteoporose bei Hämophilieerkrankten über die lokale Knochenmasseminderung hinaus beschreiben. In unserem Patientenkollektiv zeigte sich gemessen an Lendenwirbelsäule und Femur ein generalisierter Knochenmasseverlust. Bei den von uns untersuchten 76 männlichen Patienten wiesen laut WHO-Definition 18 (23,7%) eine Osteoporose auf. Hinzu kommen 36 (48%) Patienten, bei denen osteopenische Knochendichtewerte gemessen wurden. Somit wiesen über 70% der von uns untersuchten Patienten niedrige Knochendichtewerte auf.

Bisher ist nur eine international publizierte Arbeit bekannt, welche die Inzidenz von generalisierter reduzierter Knochenmasse bei erwachsenen Hämophiliepatienten untersuchte. Gallacher et al. (1994) untersuchten 19 Patienten, die an schwerer Hämophilie A erkrankt waren und kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Knochendichte an Lendenwirbelsäule und Femur, gemessen mit dem DEXA - Verfahren, war bei den Hämophilieerkrankten signifikant niedriger als in einer Kontrollgruppe.

Eine Studie von Barnes et al. (2004) untersuchte wiederum an einem sehr kleinen Kollektiv von 19 Patienten den Zusammenhang von schwerer Hämophilie und erniedrigter Knochendichte bei Kindern. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Kinder mit schwerer Hämophilie eine erniedrigte Knochenmasse aufwiesen. Kinder mit Anzeichen einer hämophilen Arthropathie sind laut Barnes et al. (2004) mit einem besonderen Risiko behaftet.

Wie in der Einleitung schon erläutert, wurde die Volkskrankheit Osteoporose lange als Erkrankung der alten Frau angesehen. Osteoporose beim Mann galt als sehr selten

(Seeman et al., 1983). Heute weiß man, dass etwa 15 bis 20% der beobachteten Fälle das männliche Geschlecht betreffen (Ringe, 1997). Bei Männern dominieren sekundäre Osteoporoseformen, die als Begleiterkrankungen bei anderen Erkrankungen auftreten (Scane, 1993).

Bei dem von uns untersuchten Patientenkollektiv von 76 männlichen Patienten konnten solche sekundäre Osteoporosen, welche durch Labortestungen identifiziert und diagnostiziert werden können, ausgeschlossen werden. Auf anders hervorgerufene sekundäre Osteoporosen wie z.B. durch Inaktivität bzw. Immobilisation wird später genauer eingegangen.

Ungeachtet der eventuellen primären oder sekundären Ursachen der Osteoporose ist mit 70% die Zahl der Männer, die erniedrigte Knochendichtewerte aufwiesen, erstaunlich hoch. Zwei Überlegungen sollten hier erwähnt und diskutiert werden:

Erstens muss angeführt werden, dass das Patientenkollektiv mit 41,7 Jahren ein junges Durchschnittsalter hatte. Das Osteoporosevorkommen liegt mit ca. 24% zwar nicht erheblich über dem heute allgemein anerkannten 15-20%igen Vorkommen bei Männern, dennoch überrascht das Ergebnis aufgrund des geringen Durchschnittsalters dieser Patienten. Vor dem Hintergrund dieser Tatsachen erscheint der Gesamtanteil, welcher osteopenische Werte aufwies, mit über 70% noch eindrucksvoller.

Zweitens sollte berücksichtigt werden, dass die Diagnose der Osteopenie und Osteoporose an einer an weiblichen Messungen gerichteten Einteilung erfolgte (siehe Definition Osteoporose). Diese Schwäche der WHO-Definition, welche zugleich eine Schwäche unserer Studie aufzeigt, lässt jedoch sogar den Anteil der an Osteoporose erkrankten männlichen Patienten als noch höher bewerten. Die Knochengipfelmasse, die jeder Mensch bis zu seinem dritten Lebensjahrzehnt aufbaut (siehe Einleitung) liegt bei Männern höher als bei Frauen. Somit haben Männer auch eine höhere absolute Knochendichte, weshalb die Osteoporose des Mannes oftmals schon bei T-Werten um -2 SD als behandlungsbedürftig angesehen wird (Drees et al., 2005).

4.1 Ätiopathogenitische Ursache: primär versus sekundär

Die im internationalen Schrifttum übliche Einteilung in primäre und sekundäre Osteoporosen wird in der Einleitung unter Punkt 1.1.3 erklärt und aufgelistet. Auch bei der Ursachenforschung der Osteoporoseentstehung bei Hämophilen kann grundsätzlich über sog. primäre oder sekundäre Gründe diskutiert werden. Eine Vielzahl von z.B. endokrin/metabolischen oder onkologischen Ursachen kann mit Hilfe von Laboruntersuchungen identifiziert und ausgeschlossen werden. Die einzelnen Laborparameter wie TSH, Parathormon oder alkalische Phosphatase sind in „Material und Methoden“ aufgelistet. Diese Parameter, welche zur differenzialdiagnostischen Abklärung zu anderen Osteopathien und zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen dienen, waren weitgehend unauffällig. Nur vier Personen zeigten leicht erhöhte Parathormonspiegel, der Phosphatspiegel war bei fünf Patienten leicht erniedrigt. Aufgrund der sonst unauffälligen Laborwerte, insbesondere einer Normocalcämie bei allen Patienten, konnten jedoch auch bei diesen Patienten eventuelle den Knochenstoffwechsel beeinflussende endokrin – metabolische Störungen wie z.B. ein Hyperparathyreoidismus ausgeschlossen werden.

Es bleiben aber noch sekundäre Formen, die durch ein solch bestehendes Grundlabor nicht ausgeschlossen werden können. Diese sekundären Osteoporosen sollen im Folgenden diskutiert werden. Im Speziellen wurden deshalb Korrelationen der Knochendichtewerte (BMD, Bone Mineral Density) zu:

- einem orthopädisch-klinischem Score,
- Hepatitis C,
- HIV,
- Schmerzmitteleinnahme
- Alter und zum
- Body Mass Index gemacht.

4.2 Orthopädisch-klinischer Score und die Frage einer sekundären Inaktivitätsosteoporose

Der orthopädisch-klinische Score diene zur Erfassung und Quantifizierung der Gelenkschäden, die sich im Sinne einer hämophilen Arthropathie als Folge von rezidivierenden Blutungen entwickeln. Besonders betroffen sind vor allem Patienten mit schweren Verlaufsformen der Hämophilie, welche in unserem Patientenkollektiv vorrangig zu beobachten waren (86,8% hatten eine schwere Hämophilie). Durch eine konsequente Prophylaxe mit Faktorenpräparaten, die bereits im frühen Kindesalter beginnen muss, konnte neben der steigenden Lebenserwartung die Zahl und die Schwere von Spontanblutungen signifikant reduziert werden (Dzinaj et al., 1996; Nilsson et al., 1992). Damit lässt sich die Entwicklung von sekundären Gelenkschäden weitgehend vermeiden oder zumindest verzögern (Dzinaj et al., 1996). Die Inzidenz der hämophilen Arthropathie, der Hauptkomplikation der Hämophilieerkrankung konnte erheblich gesenkt werden (Smit et al., 1989). Dennoch ist die Zahl der Gelenkeinblutungen mit den daraus folgenden osteoarthrotischen Veränderungen immer noch beträchtlich. Es bleiben viele ältere Hämophile mit rezidivierenden Blutungsepisoden in sog. „Zielgelenke“, mit chronischer Synovitis, Muskelatrophie, schmerzenden Gelenkkapselschwellungen und eingeschränktem Bewegungsausmaßen (Lofqvist et al., 1997). Dies bestätigen unsere Ergebnisse. In unserer Studie hatten 67 von 76 Patienten mindestens ein Gelenk, welches Veränderungen aufwies. Nur 9 Patienten hatten 0 Punkte im Score. Somit wiesen in unsere Studie auch viele junge Hämophile bereits Gelenkveränderungen auf, welche durch den orthopädisch-klinischen Score erfasst wurden. Der durchschnittliche Punktwert des Total-Scores betrug im Mittel für alle Gelenke 2,68 Punkte, knapp 60% wiesen eine Muskelatrophie auf, 88% eine Gelenkkapselschwellung. Dies zeigt, dass die klinische Relevanz der hämophilen Arthropathie trotz der Fortschritte der letzten Jahrzehnte nicht an Bedeutung verloren hat. Laut Erlemann und Wörtler (1999) haben mit der steigenden Lebenserwartung die chronischen Gelenkveränderungen vor allem der mittelgroßen Gelenke wie Knie-, Ellbogen- oder Sprunggelenk sogar an klinischer Relevanz zugenommen. Es muss somit festgehalten werden, dass es trotz prophylaktischer Gabe von Faktorenpräparaten und modernen Behandlungsmethoden nicht gelungen ist, die

Entwicklung von sekundären Gelenkschäden infolge von Blutungen vollständig zu vermeiden.

Solange hämophile Patienten diese Probleme aufweisen liegt die Vermutung nahe, dass sie durch die rezidivierenden Gelenkeinblutungen mit den folgenden chronischen Gelenkveränderungen und den daraus resultierenden, später erläuterten, Lebensumständen weniger mobil sind. Diese relative Immobilisation könnte eine niedrige Knochenmasse unter Hämophilen begünstigen.

Die Kenntnis, dass körperliche Inaktivität oder Immobilität zu einem raschen Abbau von Knochensubstanz führt ist schon seit langem bekannt. Die ersten Beobachtungen der Inaktivitätsosteoporose betrafen lokale Manifestationen. Bereits zu Beginn der zwanziger Jahre wurde tierexperimentell eine lokalisierte Osteoporose nach Ruhigstellung einer Extremität bei Hunden nachgewiesen (Allison und Brooks, 1921). Die nicht-invasiven Messmethoden des Knochenmineralgehaltes erlaubten später auch beim Menschen den Zusammenhang von körperlicher Aktivität und Osteoporose (Aloia et al., 1978; Sandler et al., 1987; Stillman et al., 1986), bzw. belegten sie eine Zunahme des Knochenmineralgehaltes bei sportlicher Aktivität (Nilsson und Westlin, 1971; Huddleston et al., 1980). Als klassische Beispiele können auch die sich entwickelnde manifeste Osteoporose durch Schwerelosigkeit bei Astronauten oder nach Querschnittssyndromen angeführt werden (Finsen et al., 1992; Rambaut und Goode, 1985).

In der Einleitung wird ausführlich erläutert, wie es durch Gelenkeinblutungen zu schweren sekundären Schädigungen der Gelenke kommt. In unserer Studie hatten die meisten Patienten (36) 5-7 chronisch veränderte Gelenke. Wir haben die Anzahl hämarthropathisch veränderter Gelenke (Anzahl betroffener Gelenke) mit den Knochendichtewerten verglichen und kamen zu folgendem Ergebnis: je mehr Gelenke eines Hämophilen betroffen sind, desto niedriger ist seine Knochendichte. Wir vermuten, dass die niedrigere Knochendichte bedingt ist durch eine vermehrte Immobilität der Patienten. Unterstützt wird diese These durch weitere Ergebnisse und Korrelationen des orthopädisch-klinischen Scores. Je höher der Score war und damit die Schwere der

Gelenkschäden, desto niedriger waren die Knochendichtewerte. Die einzelnen Score Parameter des Total Scores zeigten kongruente Ergebnisse. Patienten, die deutlich in ihrer Bewegung eingeschränkt waren, eine Muskelatrophie oder eine Gelenkkapselschwellung hatten, zeigten signifikant niedrigere Knochendichtewerte als die jeweiligen Vergleichsgruppen. Zuletzt zeigen auch die multivariaten Analysen, dass der Total Score einen großen Einfluss auf die Knochendichte hat.

Zusammenfassend haben diejenigen Patienten die niedrigsten Knochendichtewerte, welche am meisten betroffene Gelenke mit den höchsten Gelenkscoresummen aufwiesen.

Aufgrund unserer Ergebnisse vermuten wir eine vermehrte körperliche Inaktivität unter Hämophilen nicht nur während der einzelnen Blutungsereignissen, sondern vor allem zwischen den einzelnen Blutungsepisoden. In einer epidemiologischen Studie von Molho et al. (2000) berichten die Autoren bei einer Gruppe hämophiler Patienten, dass bis zu 30% der Patienten deutlich in ihrer körperlichen Aktivität eingeschränkt waren. Dabei klagten die Patienten über folgende körperliche Einschränkungen: Mehr als einen Kilometer gehen, Treppen steigen, in die Hocke gehen, laufen, heben schwerer Dinge u.a.. In unserem Patientkollektiv waren 34 Patienten (45%) deutlich in ihrer Bewegung eingeschränkt (siehe Score). Magnusson et al. (2001) zeigten, dass durch reduzierte Aktivität in weniger belasteten Skelettregionen die Knochendichtemasse abnimmt.

Im Folgenden wird auf die sich durch die osteoarthropathischen Gelenkveränderungen veränderten Lebensbedingungen der Hämophilen eingegangen und inwieweit diese Einfluss auf die Knochendichte haben könnten.

Hämophiliepatienten scheinen schon von Anbeginn ihres Lebens in Bezug auf ihre körperliche Aktivität eingeschränkt zu sein. Nur wenige gelenkschonende Sportarten mit geringem Verletzungsrisiko wie Schwimmen, Golfen oder Radfahren werden empfohlen (Gilbert et al., 1984). Diese Sportarten können jedoch nicht für eine optimale Knochenmassesteigerung und Erhaltung sorgen.

Optimal wäre ein Körpertraining, bei dem man das eigene Körpergewicht fortbewegen muss. Verlangt wird dabei, dass man z.B. auf den Füßen steht, so dass die Knochen das Körpergewicht gegen die Schwerkraft zu tragen haben.

4.2.1 Der junge Hämophile und die möglichen Auswirkungen auf das Erwachsenenalter:

Wenn Hämophile von Anbeginn ihres Lebens in ihrer physischen Aktivität eingeschränkt zu sein scheinen, so ist zuerst der junge hämophile Patient zu diskutieren und die Frage, ob Hämophiliepatienten vielleicht schon in der Jugend eine niedrigere Knochengipfelmasse (peak bone mass) aufbauen als Gesunde und deshalb später auch eher osteoporosegefährdet sein könnten. Langzeitstudien zeigen, dass die wichtigsten Perioden der optimalen Knochenentwicklung im späten Kindesalter und in der Adoleszenz liegen (Eisman et al., 1993). Menschen, die am Ende der Adoleszenz eine hohe Knochenmasse haben, sind durch diese mit dem größten protektiven und präventiven Faktor vor dem altersphysiologischen Knochenabbau ausgestattet und damit weniger osteoporosegefährdet (Mora and Gilsanz, 2003). Erreicht wird eine hohe Knochenmasse neben dem Verzicht auf Noxen und einer adäquaten Diät/Ernährung vor allem durch körperliche Aktivität (Bass et al., 1998).

Barnet und Mitarbeiter (2004) wiesen darauf hin, dass Kinder mit osteoarthropathischen Gelenkveränderungen im Sinne einer hämophilen Arthropathie ein erhöhtes Risiko für eine reduzierte Knochendichte haben. Als Erklärung für die niedrige Knochendichte unter den an Hämophilie erkrankten Kindern vermuteten sie eine reduzierte körperliche Aktivität.

In unserem Patientenkollektiv konnten mit dem Alter abnehmende Knochendichtewerte gezeigt werden, ähnlich wie es bei Gesunden beobachtet wird. Die Knochendichtewerte waren im Mittel schon bei den jungen Patienten erniedrigt, die ihrer persönlichen Knochengipfelmasse am nächsten sein sollten. Dieses Ergebnis könnte die These einer nicht optimal erreichten Knochengipfelmasse unter jungen Hämophilen unterstützen. Ob eine niedrigere Knochengipfelmasse am Ende der Adoleszenz vornehmlich auf eine Inaktivität zurückzuführen ist kann dieses Studiendesign nicht beantworten. Jedoch zeigt der folgende Punkt „Der Hämophile im Erwachsenenalter“ einen Lösungsansatz, der ebenso auf den jungen Hämophilen übertragbar wäre und eine vermehrte Inaktivität auch des jungen Patienten vermuten lassen kann.

Nimmt man eine im Jugendalter nicht optimal erreichte Knochengipfelmasse unter Hämophilen an, so würde dies den oben erwähnten Schwachpunkt der WHO-Definition eventuell wieder ausgleichen, bei dem Männer aufgrund einer im allgemeinen höheren Knochengipfelmasse naturgegeben weniger osteoporosegefährdet sind.

Die nicht erreichte peak bone mass bei jungen hämophilen Patienten bedingt durch Inaktivität stellt jedoch nur einen Erklärungsansatz dar. Dem Erhalt der aufgebauten Knochenmasse im Erwachsenenalter sollte mindestens die gleiche Bedeutung zugesprochen werden.

4.2.2 Der Hämophile im Erwachsenenalter:

Ein weiterer, sich möglicherweise ergänzender Ansatz, betrifft nicht nur den sich in der „Knochenaufbauphase“ befindenden jüngeren Hämophiliepatienten, sondern auch den Älteren. Ringe (1991) beschreibt einen Circulus vitiosus der Osteoporoseentstehung, bei dem der Schmerz nach osteoporotischer Fraktur zu einem Bewegungsmangel führt. Dem Bewegungsmangel folgt neben dem Knochensubstanzverlust auch eine psychische Komponente, nämlich der Angst vor einem erneuten Sturz. Diese Angst soll zusammen mit der physischen Inaktivität eine Muskelatrophie fördern. Eine fortschreitende Muskelatrophie bei gleichzeitigem Trainingsmangel führt über eine erhöhte Gangunsicherheit zu einem erhöhtem Sturz- und Frakturrisiko. Das Bruchereignis geht mit erneuten Schmerzen einher und der Teufelskreis schließt sich. Analog zu diesem Teufelskreis könnte man eine Art Teufelskreis bei Hämophilen postulieren, der die Entwicklung einer Osteoporose fördern und begünstigen würde. Auch hier könnte neben den Zwangsruhestellungen aufgrund von Gelenkeinblutungen vor allem der chronische Schmerz der hämophilen Arthropathie eine Rolle spielen, dem ein Bewegungsmangel mit darauf folgenden Knochensubstanzverlusten folgt. Wallny et al. (2001) wiesen auf die Bedeutung des hämarthropathischen Schmerzes bei Hämophilen hin. Von 71 untersuchten Patienten klagten alle über täglich auftretende Schmerzen. Das von ihnen untersuchte Patientenkollektiv wurde überwiegend nicht von früher Kindheit an mit Faktorpräparaten substituiert. Jedoch zeigte eine Arbeit von Spitzer (1993), dass auch Kinder, welche früh prophylaktisch behandelt wurden, regelmäßig schmerzhaft Gelenke haben. Als schmerzverursachende Komponenten

eines durch Blutungen geschädigten Gelenks sind in unserem Kollektiv die bei immerhin 17 (22%) Patienten erfasste nicht bakteriell verursachte entzündliche Synovitis und die bei 66 (87%) Patienten vorhandene Gelenkkapselschwellung sowie die Achsenabweichungen und Fehlstellungen der Gelenke zu nennen. In unserem Patientenkollektiv verlangt fast ein Drittel der Patienten eine permanente Schmerzmittelmedikation. Dies lässt auf größere Schmerzen bei diesen Patienten schließen. Dass in unseren Berechnungen Patienten mit Schmerztherapie im Mittel niedrigere T-Werte zeigten als Patienten ohne Schmerztherapie ist schwierig zu deuten, auch wenn dieser Unterschied statistisch nicht signifikant war. Aufgrund der Schmerzmedikamente sollte eine erhöhte körperliche Aktivität erwartet werden, mit einem weniger starken Abbau von Knochensubstanz. Jedoch vermuteten Wallny et al. (2001) bei 71 Hämophilieerkrankten, mit einem Durchschnittsalter von 43 Jahren, eine insuffiziente Schmerzbehandlung der hämophilen Arthropathien. Inwieweit die Schmerzmittel mit dem Knochenstoffwechsel interagieren könnten, kann unsere Studie nicht beantworten. Eine direkte pharmakologische Interaktion ist nicht bekannt und NSAD sind auch bei der frischen osteoporotischen Fraktur indiziert (siehe Einleitung). Eine mögliche Reduktion der Knochendichtewerte durch die Schmerzmitteltherapie ist somit eher unwahrscheinlich.

Um den vorstellbaren Circulus vitiosus gedanklich weiter zu führen, könnte den chronischen Schmerzen und den Zwangspausen eine inaktivitätsbedingte Reduktion von Knochenmasse folgen, begleitet von einer psychischen Komponente, der Angst vor dem erneuten Blutungsereignis mit den folgenden chronischen Gelenkveränderungen mit erneuten Schmerzen. Die Schmerzen wiederum würden die Inaktivität weiter fördern und der Kreis schließt sich.

Auch die durch Angst und körperliche Inaktivität geförderte Muskelatrophie, einhergehend mit Trainingsmangel und erhöhter Gangunsicherheit kann auf die Hämophilen übertragen werden. Wie es über eine gestörte neuromuskuläre Rückkopplung nach Gelenkeinblutungen zu nachweisbaren Muskelatrophien kommt, wird in der Einleitung erläutert. Knapp 60% der von uns untersuchten Patienten wiesen eine Muskelatrophie auf. Patienten mit Muskelatrophie zeigten in weiteren Berechnungen signifikant niedrigere Knochendichtewerte als Patienten ohne Minderung der Muskulatur. Durch den mit der Atrophie einhergehenden Verlust von Koordination,

Kraft, Ausdauer und Beweglichkeit kommt es zu vermehrten Fehlbewegungen. Die im Verlaufe der Jahre irreversiblen Fehlstellungen der Gelenke und die Muskelatrophie führen zu einem Verlust der Gebrauchsfähigkeit der Gelenke. Dies sind weitere Indizien dafür, dass Hämophile generell weniger mobil sind.

Ob es mehr der physische Schmerz ist oder psychische Komponenten wie die Angst vor weiteren Verletzungen, welche die Inaktivität fördert und begünstigt, kann nur spekulativ bleiben und müsste in folgenden Arbeiten erforscht werden. Es gibt aber ausreichend Literatur, die beiden Parametern eine wichtige Rolle im Leben eines Hämophilen bestätigt (Molho et al., 2000; Wallny et al., 2001).

Entscheidend ist erstens, dass mittels dieser Überlegungen eine geringere körperliche Aktivität unter Hämophilen nachvollziehbar und erklärbar wird. Der zweite entscheidende Punkt ist, dass diese vermutete Inaktivität durch die speziellen Lebensumstände der Hämophilen begründet wird und nicht auf eine nur temporäre Immobilität während der einzelnen Blutungsepisoden, die hochgerechnet auf ein Jahr vielleicht 25 - 30 Tage betragen (interindividuelle Unterschiede). Die befürchtete temporäre Immobilität mit den daraus folgenden bekannten chronischen Gelenkveränderungen sollte sogar als Ursache und zusammen mit den Gelenkveränderungen einhergehenden Schmerzen als eine Art „Schrittmacher“ für die sich entwickelnden Lebensumstände betrachtet werden. Welchen Einfluss die durch die Blutungen hervorgerufenen kurzen Zwangspausen selbst auf die Knochendichteminderung nehmen ist nicht eindeutig zu klären. Vergleichende Studien bei Personen, die für kurze Zeit mehrfach in ihrem Leben durch Erkrankung immobil sind und inwieweit diese osteoporosegefährdeter sein könnten, fehlen. Jedoch würde man einen weiteren negativen Beitrag in Bezug auf Mobilität und Knochendichte vermuten müssen.

Abschließend betrachtet wäre eine Inaktivitätsosteoporose demnach durch eine entweder nicht optimal erreichte Knochengipfelmasse in der Jugend oder durch die Erklärung mittels Circulus vitiosus mit dem Schmerz als eine Art „Schrittmacher“ in der Pathogenese der Osteoporose bei Hämophilen durchaus medizinisch plausibel erklärbar. In der Zusammenschau mit den statistischen Zusammenhängen und

Korrelationen in unserem Patientenkollektiv, den Ergebnissen von Barnes et al. (2004) bei Kindern und den Möglichkeiten diese medizinisch sinnvoll zu begründen, sind die durch die Hämophilieerkrankung hervorgerufenen speziellen Lebensumstände mit den erläuterten Konsequenzen einer insgesamt vermehrten Immobilität durchaus ernst zu nehmen. Die insgesamt vermehrte Immobilität bei Hämophilen sollte damit unserer Auffassung nach als ein wichtiger Risikofaktor für einen Knochensubstanzverlust Beachtung finden.

Es bedarf jedoch weiterer Studien, die den Einfluss der Immobilität auf eine eventuell nicht optimal erreichte Knochengipfelmasse während der Jugend zeigen und unsere Ergebnisse bei einem jungen Patientenkollektiv bestätigen, um die Bedeutsamkeit der Immobilität im pathogenetischen Erklärungsmodell der Osteoporoseentstehung bei Hämophilen weiter zu erforschen.

4.3 Sekundäre Osteoporose aufgrund einer Hepatitis C Infektion

Chronische Lebererkrankungen sind als wichtige Gründe für Osteopathien seit langem anerkannt. Osteopathien, welche assoziiert sind mit chronischen Lebererkrankungen werden als hepatische Osteodystrophien bezeichnet. Diese lassen sich hauptsächlich in Osteoporose und Osteomalazie einteilen, wobei die Osteopenie und Osteoporose heute als häufigste Manifestationen angenommen werden (Luchi et al., 2005; Moreira et al., 2004). In der Literatur wird die Prävalenz von Osteoporose bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit 10% - 60% angegeben (Bonkovsky et al., 1990; Gonzalez-Calvin et al., 1993; Hodgson et al., 1985). Großes Interesse galt bislang vor allem Patienten mit primärer biliärer Zirrhose (PBC), primärer sklerosierender Cholangitis (PSC) oder Patienten mit alkoholbedingter Leberzirrhose. Der Zusammenhang von Hepatitis C und Osteoporose ist weitaus weniger erforscht und verstanden.

Dass Hämophiliepatienten an Hepatitis C erkrankt sind, ist bis heute kein ungewöhnliches Bild. Oft durch kontaminierte Infusionen infiziert, leiden sie schon seit ihrer Kindheit an dieser Krankheit. So wiesen auch in unserer Studie 52 (68%) der untersuchten Patienten eine Hepatitis C auf. Sieben von ihnen wurden mit Interferon / Ribavirin behandelt.

Bei den vergleichenden statistischen Analysen zeigte sich, dass Hepatitis C positive Patienten im Mittel niedrigere Knochendichtewerte aufwiesen als nicht erkrankte Patienten. Die 7 Patienten, welche mit Interferon behandelt wurden, zeigten im Mittel niedrigere T-Werte als nicht erkrankte, aber höhere als unbehandelte. Aufgrund der hohen Prävalenz von Hepatitis C in unserem Patientenkollektiv und dem möglichen kausalen Zusammenhang von chronischen Lebererkrankungen und Osteoporose gilt es, die Begleiterkrankung Hepatitis C als sekundäre Ursache der Osteoporose in unserem Patientenkollektiv zu diskutieren.

Aktuelle Studien berichten über erniedrigte Knochendichtewerte bei Hepatitis C positiven Patienten mit hohen Prävalenzen. Schiefke et al. (2005) geben bei insgesamt 58% nicht zirrhotischen Hepatitis B und C Patienten erniedrigte Knochendichtewerte an, wobei die T-Scores bei den Hepatitis C Patienten niedriger waren als bei den Hepatitis B erkrankten. 32% wiesen eine Osteoporose auf. Gallego-Rojo et al. (1998) gaben bei Patienten mit zirrhotischer Hepatitis B oder C bei 53% eine Osteoporose an. Solis-Herruzo et al. (2000) geben außerdem erniedrigte BMD - Werte bei einer Therapie mit alpha Interferon in Kombination mit Ribavirin an. Eine ebenfalls aktuelle Studie von Yucel et al. (2004) konnte diese Zahlen jedoch nicht bestätigen. Sie untersuchten bei 67 dialysepflichtigen Patienten den Einfluss einer Hepatitis C Infektion auf die Knochendichte. Sie konnten zwar eine insgesamt erniedrigte Knochendichte bei allen Patienten feststellen, jedoch wurden bei den infizierten Patienten höhere Knochendichtewerte gemessen als bei den nicht Infizierten. Daher kamen sie zu dem Ergebnis, dass eine Hepatitis C Infektion zumindest in ihrem Patientenkollektiv kein Risikofaktor für erniedrigte Knochenmasse sei.

Zusammenfassend sollte aufgrund der Studien eine Hepatitis C Infektion, trotz der zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse, als ein Risikofaktor bei der Osteoporoseentstehung nicht unbeachtet bleiben. Geht man trotz dieser Ergebnisse von einem Risikofaktor für Osteoporose bei Hepatitis C positiven Patienten aus, so gibt es bisher keine gesicherten spezifischen Pathomechanismen, welche den Knochenschwund eindeutig erklären. Angenommen werden jedoch solche Pathomechanismen, die allgemein bei hepatischen Osteopathien als mögliche Ursachen in Frage kommen. Eine Vielzahl von Faktoren bei

chronischen Lebererkrankungen, die zu erniedrigter Knochenmasse führen könnten, werden in der Literatur kontrovers diskutiert: metabolische Störungen im Vitamin D Stoffwechsel, Hypogonadismus, toxische Effekte von Alkohol, Proteinsynthesestörungen, Hyperbilirubinämie, eine reduzierte Synthese von Osteocalcin und ein Ungleichgewicht im Parathormonspiegel (PTH) (Diamond et al., 1990).

Um eine sicherere Aussage über den Risikofaktor Hepatitis C und dessen Bedeutsamkeit besser beurteilen zu können, bedarf es weitere Studien, die vor allem Pathomechanismen als klärende Grundlage erforschen und identifizieren sollten.

Bei Hämophilen sind es die bereits oben erwähnten Studien von Gallacher et al. (1994) und Barnes et al. (2004), die sich speziell bei hämophilen Patienten mit der Hepatitis C als einer möglichen sekundär verursachten Ursache der Knochendichteminderung beschäftigten.

Barnes et al. (2004) untersuchten 19 an Hämophilie erkrankte Kinder, von denen 8 Hepatitis C infiziert waren. Keiner dieser Patienten erhielt eine Hepatitis-spezifische medikamentöse Behandlung. Bei ihren Berechnungen kamen sie zu keinem signifikanten Unterschied der Knochendichte bei infizierten und nicht-infizierten Patienten. Es ist jedoch offensichtlich, dass 19 Patienten und nur acht Hepatitis C infizierte keine repräsentative Stichprobe darstellen, von der man auf die Gesamtheit der Hämophilieerkrankten schließen kann.

Bei Gallacher et al. (1994), der 19 erwachsene Hämophile untersuchte, hatten 18 eine Hepatitis C ohne Behandlung. Es ist ersichtlich, dass es schwer fällt, zu unterscheiden, ob es die Hämophilieerkrankung oder die Hepatitis C Infektion war, welche möglicherweise zu den erniedrigten Knochendichtewerten führte.

In der Literatur wird bei zunehmender Stärke von chronischen Lebererkrankungen eine stärkere Korrelation zur niedrigeren Knochendichte beschrieben (Gallego-Rojo et al., 1998; Ormarsdottir et al., 2002). Dieser Beobachtung nach ist bei Kindern, die z.B. keine zirrhotischen Veränderungen aufweisen, auch mit einem geringeren Effekt der Hepatitis auf den Knochen zu rechnen. Über die Jahre wäre mit der Dauer der Infektion ein

größerer Einfluss der Hepatitis zu vermuten. Dies könnte eine Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Arbeiten sein.

Unsere Arbeit zeigt, dass Hepatitis C Infizierte eine niedrigere Knochendichte haben als die Vergleichsgruppe ohne Hepatitis C. Betrachtet man unsere Ergebnisse genauer, so fällt auf, dass von den 18 an Osteoporose leidenden Patienten 16 Hepatitis C positiv waren. Ähnlich wie bei Gallacher et al. scheinen genaue Rückschlüsse und eine Unterscheidung der Ursachen der Osteoporose also auch in unserer Studie schwierig. Betrachtet man jedoch alle Patienten mit erniedrigter Knochendichte (54 Patienten), sind es nur zwei Drittel (36 Patienten) der hämophilen Patienten die gleichzeitig eine Hepatitis C haben. Bezieht man die mit Interferon / Ribavirin behandelten Patienten mit ein, so sind es knapp drei Viertel der hämophilen Patienten (40/54) mit erniedrigten Knochendichtewerten, welche gleichzeitig eine Hepatitis C haben. Es bleibt demnach mindestens ein Viertel der Patienten (14/54) (bei Einbeziehung der „Interferon-Patienten 17/54), die eine Knochendichteminderung aufweisen, ohne dass diese auf eine Hepatitis zurückgeführt werden kann.

Abschließend betrachtet kann eine Mitbeteiligung einer Hepatitis C Infektion an der Knochendichteminderung in diesem Patientenkollektiv nicht ausgeschlossen werden. Es gibt aber Hinweise dafür, dass die Hepatitis C allein nicht die Knochensubstanzverluste erklären kann. Erstens ist bei 14 Patienten die Knochendichteminderung definitiv nicht auf eine Hepatitis C zurückzuführen. Zweitens haben die übrigen Infizierten nicht zwingend eine erniedrigte Knochenmasse. Die Literatur gibt eine Prävalenz von Knochendichteminderungen bei Hepatitis C von ca. 60% an. Drittens gibt es Studien, die einen Einfluss einer Hepatitis C auf die Knochendichte gar nicht nachweisen (siehe oben). Viertens zeigen die multivariaten Analysen, dass der Einfluss der Hepatitis C Infektion nicht sehr groß ist. Und fünftens zeigen auch die zwei oben erwähnten Arbeiten von Gallacher et al. und Barnes et al. gegensätzliche Fazite.

Wie oben erwähnt, hat man bei zunehmendem zirrhotischen Umbau der Leber und Progression der Erkrankung abnehmende Knochendichtewerte beobachtet, wenn auch die Pathomechanismen hierfür nicht angegeben werden konnten. Diese Ergebnisse sind an nicht Hämophileerkrankten gewonnen worden. Interessant wäre eine Beobachtung

der Knochendichtewerte in unserem Patientenkollektiv und deren Änderung von der infizierten und der nicht infizierten Gruppe über längere Zeit und inwieweit die Hepatitis C Infektion einen größeren Einfluss nehmen könnte.

4.4 Sekundäre Osteoporose aufgrund einer HIV-Infektion

Die Fortschritte in der Behandlung von HIV haben in den letzten Jahrzehnten erhebliche Veränderungen für die Infizierten gebracht. Besonders seit der Einführung der hochaktiven antiretroviralen Kombinationstherapie (HAART) hat sich die Prognose der HIV-Infizierten dramatisch verbessert. Die Morbidität und die Mortalität konnten mit Einsatz der neuen Medikamente gesenkt werden (Murphy et al., 2001; Palella et al., 1998). Die Patienten haben eine längere Lebenserwartung und weniger chemoprophylaktischen Medikamentenverbrauch für opportunistische Infektionen (Porter et al., 2003). Mit dem durch die neuen Medikamente nun chronischen Verlauf der Krankheit und dem durchschnittlich längerem Lebensalter traten aber auch neue Probleme auf. Zunehmende virale Multi-Drug-Resistenzen, Langzeittoxizitäten der antiretroviralen Medikamente wie die Lipodystrophie (Fettumverteilungsstörung) und kardiovaskuläre Erkrankungen sind nur einige Probleme HIV-Infizierter, die in den nächsten Jahren bewältigt werden müssen. Mit der HAART - Therapie wurde in den letzten Jahren auch eine erhöhte Inzidenz von Osteopenie und Osteoporose unter HIV positiven berichtet, so dass auch die Osteoporose bei HIV Patienten weiter in den Mittelpunkt des Interesses der aktuellen Forschung rückte.

Dass Hämophiliepatienten mit dem HI-Virus infiziert sind, ist bis heute kein seltenes Bild. Betroffen sind vor allem Patienten, die vor den routinemäßigen Testungen von Blutprodukten behandelt worden waren. So waren auch in unserem Patientenkollektiv 28 (37%) HIV positiv. Von diesen waren 25 unter antiretroviraler Therapie.

Bei den vergleichenden statistischen Analysen zeigte sich, dass HIV positive Patienten im Mittel niedrigere Knochendichtewerte aufwiesen als HIV negative Patienten.

Aufgrund der relativ hohen Prävalenz von HIV positiven Patienten und einem eventuellen Zusammenhang von HIV und Osteoporose gilt es, die Begleiterkrankung

HIV als sekundäre Ursache der Osteoporose in unserem Patientenkollektiv zu diskutieren.

Vor dem „Zeitalter“ der HAART-Therapie wurde niedrige Knochenmasse unter HIV positiven nur selten beobachtet, obwohl es bereits Studien gab, die zeigten, dass die HIV Infektion direkten Einfluss auf die Knochenzellen und die Knochenumbaurate hat (Hernandez Quero et al., 1993; Mellert et al., 1990; Salzman et al., 1993). Als erste konnten Paton et al. (1997) erniedrigte Knochenmasse bei HIV positiven zeigen. Sie beobachteten 45 HIV infizierte Männer über 15 Monate und verglichen die BMD-Werte mit einer Kontrollgruppe. Sie konnten nur eine geringe Reduktion der Knochenmasse von 3% an der Lendenwirbelsäule zeigen. Studien von Serrano et al. (1995) und Hernandez Quero et al. (1993) konnten keine signifikanten Unterschiede in der Knochendichte von HIV positiven im Vergleich zu einer Kontrollgruppe finden.

Mit der HAART-Therapie wurde in den letzten Jahren aber eine erhöhte Inzidenz von Osteopenie und Osteoporose unter HIV-positiven berichtet. Zunächst vermutete man eine weitere Nebenwirkung der antiretroviralen Therapie und machte insbesondere die Protease Inhibitoren für die Störungen verantwortlich (Moore et al., 2001; Tebas et al., 2000). Die Osteopenieprävalenz bei behandelten HIV-positiven reicht von 0 bis 83,4%. Die Schwankungen werden in der Literatur durch das Vorhandensein oder Fehlen einer Lipodystrophie, dem Geschlecht, dem Alter, der Rasse, der Schwere und Dauer der Infektion oder dem BMI erklärt.

Schnell wurde jedoch klar, dass Knochensubstanzverluste auch ohne spezifische Therapie häufig sind (Knobel et al., 2001; Lawal et al., 2001; Teichmann et al., 2003). Mc Gowan et al. (2001) geben eine Osteopenieprävalenz von 28% unter Antiretroviral-Naiven HIV positiven an. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu den Ergebnissen vor dem „Zeitalter“ der HAART – Therapie (siehe oben). Dies könnte an den kleinen Patientenkollektiven und an den kurzen Untersuchungszeitraum liegen.

Zusammenfassend kann mit den heutigen nicht ganz übereinstimmenden wissenschaftlichen Ergebnissen keine klare Aussage zur Osteoporoseentstehung bei HIV positiven gemacht werden und der relative Beitrag der antiretroviralen Therapie

oder der HIV Infektion selbst zu der Osteoporoseentwicklung werden noch kontrovers diskutiert. Man geht heute insgesamt von einer multifaktoriellen Ätiologie der Osteoporoseentstehung bei HIV aus. Diskutiert wird vor allem folgendes:

- Ein direkter Effekt des Virus auf Knochenzellen.
- Chronische T-Zell-Aktivierung und abnormale Produktion und Expression von inflammatorischen Zytokinen, wie Tumornekrosefaktor alpha oder verschiedene Interleukine.
- Sekundäre Effekte wie Gewichtsverlust, Hypogonadismus und Veränderungen im Vitamin D Stoffwechsel und deren Derivate.
- Effekte von antiviralen Medikamenten wie den Protease Inhibitoren.

Vergleichende Studien, welche sich speziell bei hämophilen Patienten mit einer HIV Infektion als einer möglichen sekundär verursachten Ursache der Knochendichteminderung beschäftigen, fehlen. Als weiteres Erschwernis in Bezug auf die Beurteilung der HIV Infektion kommt hinzu, dass von den 28 HIV positiven Patienten 26 gleichzeitig Hepatitis C infiziert waren. Studien, die sich mit einer Doppelinfektion HIV/Hepatitis C beschäftigen, lassen sich in der Literatur ebenfalls nicht finden. Hier konnten auch die multivariaten Analysen keine Klarheit über die Wichtigkeit der Infektionen bei der Osteoporoseentstehung bringen.

Der entscheidende Punkt für unsere Studie ist aber die Tatsache, dass es in der Literatur eine Tendenz hin zur Abnahme von Knochensubstanz bei HIV positiven Patienten gibt. Daher sollte die HIV Infektion auch in unserem Patientenkollektiv als ein Risikofaktor bei der Osteoporoseentstehung nicht unbeachtet bleiben.

Obwohl eine Mitbeteiligung einer HIV Infektion an der Knochendichteminderung in diesem Patientenkollektiv nicht ausgeschlossen werden kann, lassen sich gleichwohl Anhaltspunkte finden, welche zeigen, dass die Knochensubstanzverluste in unserem Patientenkollektiv nicht allein auf eine HIV Infektion zurückzuführen sind. Erstens sind genaue Angaben und Prozentzahlen zur Prävalenz von erniedrigter Knochendichte bei HIV-positiven sehr unterschiedlich. Es werden Angaben von 0 bis über 80% gemacht (siehe oben). Zweitens gibt es keine vergleichenden Studien bei HIV positiven Hämophilen und der Knochendichte. Drittens zeigt sich bei genauerer Betrachtung

unserer Ergebnisse, dass 6 (21,5%) der insgesamt 28 HIV positiven Patienten trotz Infektion keine niedrigen Knochendichtewerte aufwiesen. Von den restlichen 22 (78,5%) hatten 10 osteoporotische und 12 osteopenische Knochendichtewerte.

Und viertens zeigten auch 32 (68%) der 47 HIV negativen Hämophiliepatienten niedrige Knochendichtewerte.

Abschließend betrachtet bleiben in der Beziehung von HIV, antiretroviraler Therapie und Osteoporose noch viele Fragen offen und es bedarf weiterer Studien, welche die Ätiologie des Knochenmasseverlustes bei HIV infizierten Patienten und die Rolle der medikamentösen Therapie sowie die klinischen Auswirkungen genauer untersuchen.

4.5 BMI und Osteoporose

Zahlreiche Studien zeigen einen möglichen Zusammenhang zwischen Osteoporose und Body Mass Index (BMI) (Ravn et al., 1999; Orwoll et al., 2000). Unsere Ergebnisse unterstützen die derzeit favorisierte Hypothese, dass ein niedriger Body Mass Index signifikant mit einer niedrigen Knochendichte korreliert. Sowohl die univariaten, als auch die multivariaten Berechnungen zeigen, dass je niedriger der BMI ist, desto niedriger ist auch der T-Wert und umgekehrt.

Zusammen mit der abnehmenden Knochendichte im höheren Alter lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass auch die Parameter (niedriger) BMI und (höheres) Alter wichtige Risikofaktoren für unser Patientenkollektiv sind. Solange die Knochendichtemessung nicht als Screening – Untersuchung durchgeführt wird, könnten diese Parameter somit neben dem klinisch-orthopädisch Gelenkscore zur Identifizierung von Risikopatienten beitragen.

4.6 Auffälligkeit der Desoxypyridinolin-Crosslinks – Kataboler Knochenstoffwechselmarker:

Wie in der Einleitung unter dem Unterpunkt Definition der Osteoporose erläutert, wird die Knochenfestigkeit und damit auch die Osteoporose unter anderem von dem Knochenstoffwechsel bzw. der Knochenumsatzrate beeinflusst. Zahlreiche Studien zeigen, dass ein beschleunigter Knochenstoffwechsel mit raschem Knochenmasseverlust assoziiert ist (Christiansen et al., 1987; Christiansen et al., 1990; Cosman et al., 1996; Dresner-Pollak et al., 1996; Mole et al., 1992; Rosen et al., 1997). Die Knochenumsatzrate wird anhand von verschiedenen Markertypen im Blut und Urin bestimmt. Diese Marker werden entweder dem knochenaufbauenden (anabolen) oder dem knochenabbauenden (katabolen) Stoffwechselgeschehen zugeordnet (näheres siehe Einleitung). Gleichwohl wurde in der Einleitung auch darauf hingewiesen, dass Laboruntersuchungen vor allem in der prätherapeutischen Phase keine Diagnostika per se sind, also nicht primär der Diagnose der Osteoporose dienen, sondern der differenzialdiagnostischen Abklärung zu anderen Osteopathien und dem Ausschluss sekundärer Osteoporosen. Die biochemischen Knochenstoffwechselmarker stellen somit bei der primären Diagnosestellung der Osteoporose zurzeit keine Alternative zur osteodensiometrischen Knochendichtemessung dar. Die Domäne der Marker ist heutzutage noch die Therapie und Verlaufskontrolle (Bartl et al., 2003).

Man sollte jedoch bedenken, dass die biochemischen Marker die Knochendichtemessung durchaus sinnvoll ergänzen können. So kann man durch die Knochenstoffwechselmarker zwischen einer High- und Low-turn-over-Osteoporose unterscheiden. Die High-turn-over-Osteoporose ist eher durch eine verstärkte Knochenresorption, die Low-turn-over-Osteoporose durch eine verminderte Knochenneubildung gekennzeichnet (Niethart et al., 2003). Sinnvoll ist diese Unterscheidung deswegen, weil dadurch z.B. die Wahl der medikamentösen Therapie beeinflusst werden könnte. Patienten mit beschleunigtem Knochenumsatz scheinen stärker von einer antiresorptiven Therapie zu profitieren als solche mit einem normalen oder verlangsamten Knochenstoffwechsel (Seibel, 2003).

Das in unserem Patientenkollektiv durchgeführte Basislabor, welches auch die alkalische Phosphatase als einen Marker der Knochenneubildung enthielt, war weitgehend unauffällig. Nur 6 Patienten (7,9%) wiesen leicht erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase auf. Auffallend war jedoch das Ergebnis einer spezielleren biochemischen Untersuchung. Bei 60 von 76 Patienten konnte eine erfolgreiche Messung der Desoxypyridinolin - Crosslinks durchgeführt werden. Die Desoxypyridinolin - Crosslinks gelten derzeit als die spezifischsten Marker der Knochenresorptionsrate (Kraenzlin und Seibel, 1999). Von den 60 untersuchten Urinproben hatten 52 Patienten (86,6%) erhöhte pathologische Werte. Aufgrund dieser großen Zahl von Patienten mit erhöhten Desoxypyridinolin - Spiegeln und dem wahrscheinlichen Zusammenhang von beschleunigtem Knochenstoffwechsel mit raschem Knochenmasseverlust gilt es diesen Parameter zu diskutieren.

Die mechanische Stabilität des Knochenkollagens vom Typ 1 ergibt sich zum einen aus der Struktur des Kollagenmoleküls und zum anderen durch die Quervernetzungsbestandteile (sog. Crosslinks) zwischen den einzelnen Kollagenmolekülen während der Kollagenreifung. Im Rahmen der osteoklastischen Resorptionsphase werden die Matrixkollagene proteolytisch abgebaut und die Quervernetzungsprodukte Pyridinolin und Desoxypyridinolin in die Blutzirkulation freigesetzt und unverändert im Urin ausgeschieden. Während Pyridinolin sowohl im Knochen als auch im Knorpel und in geringer Menge auch in Bändern und Sehnen nachgewiesen werden kann, kommt Desoxypyridinolin außer im Dentin nur im Typ 1 Kollagen des Knochens vor (Eyre et al., 1984; Seibel et al., 1993). Die Tatsache, dass die Crosslinks nicht weiter metabolisiert oder von der Nahrung beeinflusst werden, macht sie (vor allem das Desoxypyridinolin) zu spezifischen Markern des Knochenabbaus.

Um Messfehler von Tagesschwankungen der Desoxypyridinoline zu vermeiden, wurde bei unseren Patienten der zweite Morgenurin zur Auswertung herangezogen. Zur Korrektur von Einflüssen einer variablen Diurese wurde die Desoxypyridinolin - Konzentration auf die Kreatinin - Menge im Urin normiert.

Großes Interesse der Knochenmarker galt bislang vor allem dem Gebrauch bei der postmenopausalen Osteoporose. Die enge Beziehung zwischen Knochenstoffwechsel und Knochenmasseverlust kann beispielhaft an der Studie von Ross und Knowlton (1998) skizziert werden: Bei über 300 postmenopausalen Frauen, welche 13 Jahre beobachtet wurden, verdoppelte sich die Wahrscheinlichkeit eines beschleunigten Knochenmasseverlustes mit jeder Standardabweichung vom normalen Mittelwert. Das bedeutet, dass Patienten, deren Messwerte für die alkalische Phosphatase, Osteocalcin, oder Pyridinolin bzw. Desoxypyridinolin an der oberen Grenze lagen (in dieser Studie 2 Standardabweichungen über dem normalen Mittelwert), rein rechnerisch ein 4-faches erhöhtes Risiko besitzen im Laufe der Jahre schneller Knochenmasse zu verlieren und damit eine Osteoporose zu entwickeln als Frauen mit keinem pathologischen Knochenstoffwechsel. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Robins et al. (1990). Sie konnten nachweisen, dass bei osteoporotischen postmenopausalen Frauen die Urinkonzentrationen von Desoxypyridinolin und Pyridinolin um 25% bzw. 16% höher waren als bei gesunden postmenopausalen Frauen. Ätiopathogenetisch verantwortlich für die High-turn-over-Osteoporose bei postmenopausalen Frauen sind wahrscheinlich die postmenopausalen hormonellen Veränderungen. Der postmenopausale Östrogenmangel wird als ausschlaggebender Einflussfaktor angesehen, auch wenn die zugrunde liegenden Pathomechanismen weitaus weniger verstanden sind (Slemenda et al., 1996).

Ein Östrogenmangel als vermeintliche Ursache der Osteoporoseentstehung bei unseren 76 männlichen Patienten ist weniger wahrscheinlich, wenngleich auch die Östrogene ebenso bei Männern einen gewissen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zu haben scheinen. Anderson et al. (1997) berichten über einen schnellen Östrogenanstieg unter einer Testosterontherapie. Sie vermuten, dass das Testosteron den Knochenstoffwechsel vor allem über die periphere Umwandlung in Östrogene beeinflusst.

Einen anderen interessanten Erklärungsansatz für die erhöhten Desoxypyridinolin - Spiegel in unserem Patientenkollektiv könnte mit der unter Punkt 4.2 ausführlich diskutierten Inaktivitätsosteoporose zusammenhängen. So konnten Zerwekh et al. (1998) zeigen, dass eine kurzfristige Bettruhe mit einer sehr schnellen Erhöhung der

Marker der Knochenresorption einherging. Die Urinparameter Pyridinolin und Desoxypyridinolin waren schon nach nur zwei Tagen Bettruhe signifikant erhöht (nach nur einer Woche sogar um 40% erhöht). Die Knochenneubildungsmarker blieben während der Immobilitätsphase durchgehend unverändert auf Normalniveau. Diese Ergebnisse sind ähnlich den unseren. Auch bei unseren Patienten war die alkalische Phosphatase als ein Marker der Knochenneubildung weitgehend unauffällig, die Desoxypyridinolin-Werte als Marker der Knochenresorptionsrate bei 86.6% der untersuchten 60 Patienten erhöht. Die Ergebnisse von Zerwekh et al. (1998) sind jedoch bei nicht an Osteoporose leidenden nicht hämophilen Patienten gemacht worden.

Bei körperlicher Betätigung hingegen kommt es nach Thorsen et al. (1996) zu einer Erhöhung der Knochenneubildungsmarker und einer Abnahme der Knochenresorptionsrate. Diese Ergebnisse, welche jedoch auch bei gesunden nicht hämophilen Patienten erhoben wurden, untermauern die Annahme, dass neben endokrinen, metabolischen oder hormonellen Ursachen auch die Mobilität Einfluss auf die Knochenstoffwechsellmarker hat.

Bisher ist nur eine international publizierte Arbeit bekannt, welche die Knochenumsatzrate bei Hämophilen untersuchte. In der Studie von Gallacher et al. (1994) waren die Quervernetzungsbestandteile Pyridinolin und Desoxypyridinolin nicht relevant erhöht, so dass sie bei Hämophilen keine erhöhte Knochenresorptionsrate vermuteten. Jedoch war das von ihnen untersuchte Patientenkollektiv mit nur 19 Patienten sehr klein.

Zusammenfassend muss noch einmal betont werden, dass zurzeit noch kein eindeutiger Konsensus bezüglich der Anwendung biochemischer Knochenstoffwechsellmarker bei der Osteoporoseerkrankung besteht. Jedoch zeigen viele Studien den Zusammenhang der Knochenstoffwechsellmarker und einem beschleunigten Knochenmasseverlust (Christiansen et al. 1987; Christiansen et al. 1990; Cosman et al. 1996; Dresner-Polak et al. 1996; Mole et al. 1992; Rosen et al. 1997). Dabei scheint der Knochenmasseverlust umso stärker, je höher die Marker sind (Ross und Knowlton, 1998). Die pathophysiologische Ursache des erhöhten Knochenstoffwechsels wurde bisher vor allem bei postmenopausalen Frauen untersucht. Der Östrogenmangel gilt in der

Literatur als einer der ausschlaggebendsten Faktoren bei der sog. High-turn-over-Osteoporose. In unserem Patientenkollektiv wurde ähnlich wie bei der postmenopausalen High-turn-over-Osteoporose ein beschleunigter Knochenumsatz beobachtet. Die bisher einzige Studie, welche den Knochenstoffwechsel (im speziellen den Desoxypyridinolin - Spiegel) bei Hämophilen untersuchte, kam nicht zu diesem Ergebnis (siehe oben).

Eine mögliche Erklärung für unsere Ergebnisse bietet der Zusammenhang von reduzierter körperlicher Aktivität und einem erhöhten Knochenstoffwechsel. Auch wenn dieser Erklärungsansatz möglicherweise nur ein Teil der Erklärung sein kann, so spannt sich so ein durchaus schlüssiger Bogen zu den Ausführungen über die sekundäre Inaktivitätsosteoporose zu Beginn der Diskussion (siehe Punkt 4.2). Um aber eine sichere Aussage über die Knochenumbaurate, deren Ursachen und deren Bedeutsamkeit bei Hämophilen machen zu können, bedarf es weiterer Studien.

In Zukunft werden die Knochenstoffwechselmarker sicher eine größere und besser definierte Rolle bei der Osteoporoseerkrankung einnehmen. Ein auch für Hämophileerkrankte interessantes Gebiet könnte das der Therapieentscheidung sein (Welcher Patient erhält welche Therapie?). Patienten mit beschleunigtem Knochenumsatz scheinen stärker von einer antiresorptiven Therapie zu profitieren als solche mit verlangsamten Knochenstoffwechsel (siehe oben). Wenn folgende Studien einen erhöhten Knochenstoffwechsel bei Hämophilen bestätigen, wäre demnach ein Vergleich der verschiedenen therapeutischen Ansätze (antiresorptive versus stimulierende Therapie) speziell bei Hämophilen interessant, insbesondere im Hinblick darauf, ob auch Hämophileerkrankte von einer antiresorptiven mehr als von einer stimulierenden medikamentösen Therapie profitieren könnten.

5. Zusammenfassung

Einleitung und Hintergrund: Sowohl die Osteoporose als auch die Hämophilie sind Erkrankungen von großer sozioökonomischer Bedeutung, welche die Lebensqualität der Betroffenen erheblich beeinflussen können. Das gemeinsame Auftreten beider Krankheiten und die möglichen Zusammenhänge sind nur wenig erforscht und dokumentiert.

Zielsetzung: Ziel dieser Arbeit war es, das gemeinsame Auftreten und den Zusammenhang von generalisierter Osteoporose und Hämophilie zu untersuchen. Zum Ausschluss sekundärer Osteoporosen wurde bei allen Patienten ein Grundlabor erhoben. Bei 60 Patienten wurde zur Bestimmung der Knochenumsatzrate aus dem Urin die Desoxypyridinolin(DPD)-Crosslinks - Konzentration gemessen. Weiterhin wurden diejenigen sekundären Osteoporoseformen beleuchtet, welche durch das Grundlabor nicht ausgeschlossen werden konnten. Es wurden deshalb weitere Korrelationen der Knochendichtewerte (BMD, Bone Mineral Density) zu einem orthopädisch-klinischen Score mit der Frage einer sekundären Inaktivitätsosteoporose, zu Hepatitis C, HIV, Schmerzmitteleinnahme, Alter und dem Body Mass Index gemacht.

Material und Methoden: 76 männliche Hämophilie A und B Patienten wurden hinsichtlich der Knochendichte an Lendenwirbelsäule und proximalen Femur mittels Dual X-ray Absorptiometrie (DEXA; DXA) untersucht. Das Durchschnittsalter des Patientenkollektivs war (+/- Standardabweichung) 41,8 +/- 13,2 Jahre. Die Auswertung erfolgte gemäß den Forderungen der WHO (T-Wert < 2,5 = Osteoporose). Neben dem Grundlabor, bestehend aus BSG, Blutbild, Differenzialblutbild, Kalzium, Kreatinin, alkalischer Phosphatase, basales TSH, Parathormon und einer Elektrophorese, wurde jeder Patient klinisch untersucht und folgende demographische Daten erhoben: Alter, Körpergröße, Körpergewicht und der BMI. Zur Erfassung und Quantifizierung von Gelenkschäden wurden klinische Untersuchungen der Ellenbogen-, Knie- und Sprunggelenke durchgeführt und anhand der Kriterien des von der WFH (World Federation of Haemophilia) empfohlenen standardisierten Score-Systems ausgewertet.

Ergebnisse: Es zeigte sich ein hoher Anteil an Patienten mit einer geminderten Knochendichte. Gemessen an Lendenwirbelsäule und Femur wiesen laut WHO-Definition 18 (23,7%) der 76 Patienten eine Osteoporose auf. Hinzu kamen 36 (48%) Patienten, bei denen osteopenische Knochendichtewerte gemessen wurden. Somit

wiesen über 70% der von uns untersuchten Patienten niedrige Knochendichtewerte auf. Die biochemischen Laborparameter, welche zur differenzialdiagnostischen Abklärung zu anderen Osteopathien und zum Ausschluss anderer sekundärer Osteoporosen dienen, waren bis auf die Dpd - Werte weitgehend unauffällig. Von den 60 untersuchten Urinproben hatten 52 (86,6%) Patienten erhöhte Desoxypyridinolin - Werte. Bei dem Vergleich zwischen der Anzahl hämarthropathisch veränderter Gelenke (Anzahl betroffener Gelenke) mit den Knochendichtewerten kamen wir zu folgendem Ergebnis: Je mehr Gelenke eines Hämophilen betroffen sind, desto niedriger ist seine Knochendichte. Gleiches gilt für den Score: Je höher der Score ist und damit die Schwere der Gelenkschäden, desto niedriger sind die Knochendichtewerte. Die einzelnen Score Parameter des Total-Scores zeigten kongruente Ergebnisse. Patienten, die deutlich in ihrer Bewegung eingeschränkt waren, eine Muskelatrophie oder eine Gelenkkapselschwellung hatten, zeigten signifikant niedrigere Knochendichtewerte als die jeweiligen Vergleichsgruppen. Hinsichtlich des HIV- und Hepatitis C-Status, dem Alter, dem Body Mass Index zeigten sich signifikante Korrelationen durch den t-Test. Bei univariater Betrachtung wiesen die Patienten mit Hepatitis C, HIV positive Patienten, Patienten mit einem hohen BMI und mit Schmerzmitteleinnahme eine niedrigere Knochendichte auf als deren Vergleichsgruppe. Die multivariaten Analysen zeigen, dass vor allem der Total Score und der BMI einen großen Einfluss auf den T-Wert und somit die Knochendichte hat.

Schlussfolgerung: Unsere Ergebnisse zeigen niedrigere Knochendichtemasse bei Hämophilen. Anzumerken ist hier das geringe Durchschnittsalter des Patientenkollektivs. Patienten mit einer hämophilen Arthropathie scheinen mit einem besonderen Risiko behaftet zu sein. Wir vermuten, dass Hämophile durch die rezidivierenden Gelenkeinblutungen mit den folgenden chronischen Gelenkveränderungen und den daraus resultierenden Lebensumständen weniger mobil sind. Jedoch bleibt zu diskutieren, inwiefern in unserem Patientenkollektiv die Hepatitis C Erkrankung und die HIV- Infektion Einfluss auf die Knochendichte genommen haben. Es bedarf weiterer Studien, um die o. g. Korrelationen näher zu beleuchten.

6. Literatur

1. Aggeler PM, White SG, Glendening MB, Page EW, Leake TB, Bates G. Plasma thromboplastin component (PTC) deficiency; a new disease resembling hemophilia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1952; 79: 692-694.
2. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden. VII. Incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand: Suppl* 1965; 77: 3-132.
3. Ahlers J. Unfallchirurgie und Osteoporose. In: Schild HH, Heller M, Hrsg. *Osteoporose: Stuttgart- New York: Georg Thieme Verlag, 1992:155-179*
4. Allison N, Brooks B. Bone atrophy: Experimental and clinical Study of changes in bone that result from non-use. *Surg.Gynex. and Obst.* 1921; 33: 250-260
5. Allolio B. Osteoporose. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K Schmiegel W, Hrsg. *Innere Medizin. München-Jena: Urban und Fischer, 2004: 1765-1775*
6. Aloia JF, Cohn SH, Ostuni JA, Cane R, Ellis K. Prevention of involutional bone loss by exercise. *Ann Intern Med* 1978; 89: 356-358.
7. Anderson FH, Francis RM, Peaston RT, Wastell HJ. Androgen supplementation in eugonadal men with osteoporosis: effects of six months' treatment on markers of bone formation and resorption. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 472-478.
8. Astrup T, Sjolín KE. Thromboplastic and fibrinolytic activity of human synovial membrane and fibrous capsular tissue. *Proc Soc Exp Biol Med* 1958; 97: 852-853.
9. Barnes C, Wong P, Egan B, Speller T, Cameron F, Jones G, Ekert H, Monagle P. Reduced bone density among children with severe hemophilia. *Pediatrics* 2004; 114: 177 - 181.
10. Bartl R, Bartl C, Mutschler W. Diagnosis and therapy of osteoporosis. Strategy for effective treatment after fragility fractures. *Unfallchirurg* 2003; 106: 526-541.
11. Bass S, Pearce G, Bradney M, Hendrich E, Delmas PD, Harding A, Seeman E. Exercise before puberty may confer residual benefits in bone density in adulthood: studies in active prepubertal and retired female gymnasts. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 500-507.
12. Benz HJ. On the classification of haemophilic arthropathy (author's transl). *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1980; 118: 219-224.
13. Biggs R, Douglas AS, Macfarlane RG, Dacie JV, Pitney WR, Merskey. Christmas disease: a condition previously mistaken for haemophilia. *Br Med J* 1952; 2: 1378-1382.
14. Bischoff HA, Stahelin HB, Dick W, Akos R, Knecht M, Salis C, Nebiker M, Theiler R, Pfeifer M, Begerow B, Lew RA, Conzelmann M. Effects of vitamin D and calcium supplementation on falls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 343-351.
15. Bischoff-Ferrari HA, Conzelmann M, Dick W, Theiler R, Stahelin HB. Effect of vitamin D on muscle strength and relevance in regard to osteoporosis prevention. *Z Rheumatol* 2003; 62: 518-521.
16. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, Wong JB. Effect of Vitamin D on falls: a meta-analysis. *Jama* 2004; 291: 1999-2006.
17. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women

- with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348: 1535-1541.
18. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4118-4124.
 19. Bone HG, Adami S, Rizzoli R, Favus M, Ross PD, Santora A, Pahalada S, Daifotis A, Orloff J, Yates J. Weekly administration of alendronate: rationale and plan for clinical assessment. *Clin Ther* 2000; 22: 15-28.
 20. Bonkovsky HL, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos JT, Henderson JM, Millikan WJ, Galloway JR. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273-280.
 21. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992; 327: 1637-1642.
 22. Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined calcium and vitamin D3 supplementation in elderly women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: the Decalys II study. *Osteoporos Int* 2002; 13: 257-264.
 23. Chesnut CH, 3rd, Rosen CJ. Reconsidering the effects of antiresorptive therapies in reducing osteoporotic fracture. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 2163-2172.
 24. Chesnut CH, 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109: 267-276.
 25. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women. *Lancet* 1987; 1: 1105-1108.
 26. Christiansen C, Riis BJ, Rodbro P. Screening procedure for women at risk of developing postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1990; 1: 35-40.
 27. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986; 27: 1073-1090.
 28. Cosman F, Nieves J, Wilkinson C, Schnering D, Shen V, Lindsay R. Bone density change and biochemical indices of skeletal turnover. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 236-243.
 29. Cranney A, Guyatt G, Griffith L, Wells G, Tugwell P, Rosen C. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX: Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-578.
 30. Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, Browner W, Cauley J, Ensrud K, Genant HK, Palermo L, Scott J, Vogt TM. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Lancet* 1993; 341: 72-75.
 31. Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *Jama* 1998; 280: 2077-2082.

32. Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone density in men and women 65 years of age or older. *N Engl J Med* 1997; 337: 670-676.
33. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-87.
34. Drees P, Decking J, Breijawi N, Delank S, Kreitner KF, Eckardt A. Osteoporosis and osteoarthritis--is there really an inverse relation?. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2005; 143: 161-169.
35. Dresner-Pollak R, Parker RA, Poku M, Thompson J, Seibel MJ, Greenspan SL. Biochemical markers of bone turnover reflect femoral bone loss in elderly women. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 328-333.
36. Dudeney S, Lieberman IH, Reinhardt MK, Hussein M. Kyphoplasty in the treatment of osteolytic vertebral compression fractures as a result of multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2382-2387.
37. Dzinaj T, Funk M, Schmidt H, Bottger S, Gngor T, Klarmann D, Kreuz W. Radiological score in paediatric haemophilic patients with early and late onset of factor VIII-prophylaxis. *Thromb Haemost* 1996; 76: 630-631.
38. Eisman JA, Kelly PJ, Morrison NA, Pocock NA, Yeoman R, Birmingham J, Sambrook PN. Peak bone mass and osteoporosis prevention. *Osteoporos Int* 1993; 3 Suppl 1: 56-60.
39. Erlemann R, Wörtler K. Diagnostic imaging of hemophilic osteoarthropathy. *Orthopade* 1999; 28: 329-340.
40. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Gluer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *Jama* 1999; 282: 637-645.
41. Eyre DR, Koob TJ, Van Ness KP. Quantitation of hydroxyypyridinium crosslinks in collagen by high-performance liquid chromatography. *Anal Biochem* 1984; 137: 380 - 388.
42. Felsenberg D. Diagnostik, Prävention und Therapie der Osteoporose in der Praxis. *MMW Fortsch.Med.Suppl.2/2004*; 146:15-20
43. Finsen V, Indredavik B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia* 1992; 30: 343-347.
44. Francis R. Management of established osteoporosis. In: Hosking D, Ringe JD, Hrsg. *Treatment of metabolic bone disease*. London: Martin Dunitz, 2000.
45. Gallacher SJ, Deighan C, Wallace AM, Cowan RA, Fraser WD, Fenner JA, Lowe GD, Boyle IT. Association of severe haemophilia A with osteoporosis: a densitometric and biochemical study. *Q J Med* 1994; 87: 181-186.
46. Gallagher JC, Melton LJ, Riggs BL. Epidemiology of fractures of the proximal femur in Rochester, Minesota. *Clin.Orthop.Rel.Res.* 1980; 150: 163 - 171
47. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-699.
48. Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I, Ehrlich G, Kanis J, Nordin BE, Barrett-Connor E, Black D, Bonjour JP, Dawson-Hughes B, Delmas PD, Dequeker J, Ragi Eis S, Gennari C, Johnell O, Johnston CC, Jr., Lau EM, Liberman UA, Lindsay R, Martin

- TJ, Masri B, Mautalen CA, Meunier PJ, Khaltaev N. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10: 259-264.
49. Gennari C. Analgesic effect of calcitonin in osteoporosis. *Bone* 2002; 30: 67-70.
 50. Gilbert MS, Radomisli TE. Therapeutic options in the management of hemophilic synovitis. *Clin Orthop Relat Res* 1997; 343: 88-92.
 51. Gilbert M, Schoor J, Holbrook T. Haemophilia and Sports. National Haemophilia Foundation and the American Red Cross 1984; 1-10
 52. Gonzalez-Calvin JL, Garcia-Sanchez A, Bellot V, Munoz-Torres M, Raya-Alvarez E, Salvatierra-Rios D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1993; 28: 571-579.
 53. Götte S, Dittmar K. Epidemiology and costs of osteoporosis. *Orthopade* 2001; 30: 402-404.
 54. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, Anderson FH, Cooper C, Francis RM, Donaldson C, Gillespie WJ, Robinson CM, Torgerson DJ, Wallace WA. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 365:1621-1628.
 55. Hafron J, Mitra N, Dalbagni G, Bochner B, Herr H, Donat SM. Does body mass index affect survival of patients undergoing racial or partial cystectomy for bladder cancer?. *Journal of Urology* 2005; 173: 1513-1517
 56. Hagenauer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000; 11: 727-738.
 57. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH, 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoseney MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama* 1999; 282 : 1344-1352.
 58. Heinemann DF. Osteoporosis. An overview of the National Osteoporosis Foundation clinical practice guide. *Geriatrics* 2000; 55: 31-36.
 59. Hernandez Quero J, Ortego Centeno N, Munoz-Torres M, Martinez Perez MA, Higuera Torres-Puchol JM. Alterations in bone turnover in HIV-positive patients. *Infection* 1993; 21: 220-222.
 60. Hesch RD, Minne HW, Ringe JD. Nomenklatur der Osteoporose. *Endokrinologie Informationen* 1988; 12: 69-70
 61. Hodgson SF, Dickson ER, Wahner HW, Johnson KA, Mann KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Intern Med* 1985; 103: 855-860.
 62. Hovy L. Joint preserving operations and endoprosthetic joint substitutions in hemophiliacs. Indications and long term results. *Orthopade* 1999; 28: 356-365.
 63. Hubacher M, Wettstein A. Acceptance of hip protectors for hip fracture prevention in nursing homes. *Osteoporos Int* 2001; 12: 794-799.
 64. Huddleston AL, Rockwell D, Kulund DN, Harrison RB. Bone mass in lifetime tennis athletes. *Jama* 1980; 244: 1107-1109.
 65. Huusko TM, Karppi P, Kautiainen H, Suominen H, Avikainen V, Sulkava R. Randomized, double-blind, clinically controlled trial of intranasal calcitonin treatment in patients with hip fracture. *Calcif Tissue Int* 2002; 71: 478-484.

66. Jeger J. Diagnose und Therapie der Osteoporose. *Schweiz Med Forum* 2002; 15: 348 - 353
67. Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA. Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability. *Osteoporos Int* 2002; 13: 523-526.
68. Kanis JA. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 1994; 4: 368-381.
69. Kannus P, Parkkari J, Niemi S, Pasanen M, Palvanen M, Jarvinen M, Vuori I. Prevention of hip fracture in elderly people with use of a hip protector. *N Engl J Med* 2000; 343: 1506-1513.
70. Kleerekoper M. Treatment of osteoporosis. *Clin Obstet Gynecol* 2004; 47: 413-423.
71. Klibanski A, Adams Cambell L, Bassford T. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. NIH Consens Statement 2000; 17: 1-45.
72. Knobel H, Guelar A, Vallecillo G, Nogues X, Diez A. Osteopenia in HIV-infected patients: is it the disease or is it the treatment? *Aids* 2001; 15: 807-808.
73. Kraenzlin EM, Seibel MJ. Measurement of biochemical markers of bone resorption. In: Seibel EM, Robin SP, Bilezikian JP, Hrsg. Dynamics of bone and cartilage metabolism. San Diego: Academic Press, 1999: 411-426
74. Krane SM, Holick MF. Metabolic bone diseases. In: Robert RG, Adams RD, Hrsg. Harrison`s Principles of internal Medicine. New-York-San Louis-san Francisco: McGraw-Hill Book Company, 1983:1949-1960
75. Krause D. Schmerztherapie bei Osteoporose. Marburg: Kilian, 2004
76. Lachmann E. Osteoporosis: The potentialities and limitations of ist roentgenologic diagnosis. *Amer. J. Roentgenol* 1955; 74: 712-715
77. Larsen ER, Mosekilde L, Foldspang A. Vitamin D and calcium supplementation prevents osteoporotic fractures in elderly community dwelling residents: a pragmatic population-based 3-year intervention study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 370-378.
78. Lawal A, Engelson ES, Wang J, Heymsfield SB, Kotler DP. Equivalent osteopenia in HIV-infected individuals studied before and during the era of highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001; 15: 278-280.
79. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Jr., Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1437-1443.
80. Lieberman IH, Dudeney S, Reinhardt MK, Bell G. Initial outcome and efficacy of kyphoplasty in the treatment of painful osteoporotic vertebral compression fractures. *Spine* 2001; 26: 1631-1638.
81. Lin JT, Lane JM. Osteoporosis: a review. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 425: 126-34.
82. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *Jama* 2001; 285: 320-323.
83. Lips P. Epidemiology and predictors of fractures associated with osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 3-8
84. Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996; 124: 400-406.

85. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients--a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395-400.
86. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Jr., Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB, Heyse SP. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1761-1768.
87. Luchi S, Fiorini I, Meini M, Scasso A. Alterations of bone metabolism in patients with chronic C virus hepatitis. *Infez Med* 2005; 13: 23-27.
88. Lyritis GP, Ioannidis GV, Karachalios T, Roidis N, Kataxaki E, Papaioannou N, Kaloudis J, Galanos A. Analgesic effect of salmon calcitonin suppositories in patients with acute pain due to recent osteoporotic vertebral crush fractures: a prospective double-blind, randomized, placebo-controlled clinical study. *Clin J Pain* 1999; 15: 284-289.
89. Magnusson HI, Linden C, Obrant KJ, Johnell O, Karlsson MK. Bone mass changes in weight-loaded and unloaded skeletal regions following a fracture of the hip. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 78-83.
90. Marcus R, Wong M, Heath H, 3rd, Stock JL. Antiresorptive treatment of postmenopausal osteoporosis: comparison of study designs and outcomes in large clinical trials with fracture as an endpoint. *Endocr Rev* 2002; 23: 16-37.
91. Mayor GH, Sanchez TV, Garn SM. Bone Mineral Mass in Blacks. *Am.J.Röntgenol.* 1978; 131: 542-543
92. Maximilian A, Dambacher MN. Knochenerkrankungen. In: Gerok W, Huber C, Meinerts T, Zeidler H, Hrsg. *Die Innere Medizin.* Stuttgart-New York: Schattauer, 2000: 857-880
93. McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001; 344: 333-340.
94. Mc Gowan I, Cheng A, Coleman S. Assessment of bone mineral density in HIV infected antiretroviral-therapy-naïve patients. Presented at the 8th Conference on Retroviruses and opportunistic infections, Chicago, 2001
95. Meema HE. Radiology of osteoporosis. *Ther Umsch* 1977; 34: 628-633.
96. Mellert W, Kleinschmidt A, Schmidt J, Festl H, Emler S, Roth WK, Erfle V. Infection of human fibroblasts and osteoblast-like cells with HIV-1. *Aids* 1999; 4: 527-535.
97. Melton LJ, Chao EYS, Lane J. Biochemical aspects of fractures. In: Riggs BL, Melton LJ, Hrsg. *Osteoporosis: Etiology, Diagnosis and Management.* New York: Raven, 1988: 111-131
98. Minne HW, Pfeifer M. Evidence-based therapy of osteoporosis. *Dtsch Med Wochenschr* 2003; 128: 931-934.
99. Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollahne W. Osteoporosis. *Orthopade* 2002; 31: 681-697.
100. Mole PA, Walkinshaw MH, Robins SP, Paterson CR. Can urinary pyridinium crosslinks and urinary oestrogens predict bone mass and rate of bone loss after the menopause? *Eur J Clin Invest* 1992; 22: 767-771.
101. Molho P, Rolland N, Lebrun T, Dirat G, Courpied JP, Crougts T, Duprat I, Sultan Y. Epidemiological survey of the orthopaedic status of severe haemophilia A and B patients in France. *Haemophilia* 2000; 6: 23-32.

102. Moore AL, Vashisht A, Sabin CA, Mocroft A, Madge S, Phillips AN, Studd JW, Johnson MA. Reduced bone mineral density in HIV-positive individuals. *Aids* 2001; 15: 1731-1733.
103. Mora S, Gilsanz V. Establishment of peak bone mass. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 39-63.
104. Moreira RO, Duarte MP, Farias ML. Disturbances of calcium-PTH-vitamin D axis in chronic liver diseases. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004; 48: 443-450.
105. Müller- Berghaus R. Störungen des Hämostasesystems. In: Greten H, Hrsg. *Innere Medizin*. Stuttgart-New York; Thieme, 2002: 338-392
106. Müller S, Kurth AA, Hovy L. Conservative management of hemophilic arthropathy. *Orthopade* 1999; 28: 347-355.
107. Murphy EL, Collier AC, Kalish LA, Assmann SF, Para MF, Flanigan TP, Kumar PN, Mintz L, Wallach FR, Nemo GJ. Highly active antiretroviral therapy decreases mortality and morbidity in patients with advanced HIV disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 17-26.
108. Niethard FU, Pfeil J. Osteoporose. In: Niethard FU, Pfeil J, Hrsg. *Orthopädie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2003: 157-163
109. Nguyen T, Sambrook P, Kelly P, Jones G, Lord S, Freund J, Eisman J. Prediction of osteoporotic fractures by postural instability and bone density. *Bmj* 1993; 307: 1111-1115.
110. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis: underrated, underdiagnosed and undertreated. *Med J Aust* 2004; 180:18-22.
111. Nilsson BE, Westlin NE. Bone density in athletes. *Clin Orthop Relat Res* 1971; 77: 179-82.
112. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25-32.
113. Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, van der Vijgh WJ, Bouter LM, Lips P. Prevention of bone loss by vitamin D supplementation in elderly women: a randomized double-blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1052-1058.
114. Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Michaelsson K, Loof L. Increased rate of bone loss at the femoral neck in patients with chronic liver disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 43-48.
115. Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343: 604-610.
116. Orwoll ES, Bevan L, Phipps KR. Determinants of bone mineral density in older men. *Osteoporos Int* 2000; 11: 815-821.
117. Palella FJ, Jr., Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 338: 853-860.
118. Paton NI, Macallan DC, Griffin GE, Pazianas M. Bone mineral density in patients with human immunodeficiency virus infection. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 30-32.
119. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW. Effects of a new spinal orthosis on posture, trunk strength, and quality of life in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2004; 83: 177-186.

120. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Abrams C, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D and calcium supplementation on body sway and secondary hyperparathyroidism in elderly women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1113-1118.
121. Pientka L, Friedrich C. Osteoporosis: the epidemiologic and health economics perspective. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich* 2000; 94: 439-444.
122. Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepan J, Munoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. *Foxamax International Trial Study Group. Osteoporos Int* 1999; 9: 461-468.
123. Porter K, Babiker A, Bhaskaran K, Darbyshire J, Pezzotti P, Walker A. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003; 362: 1267-1274.
124. Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumville J, Francis R, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *Bmj* 2005; 330:1003.
125. Rambaut PC, Goode AW. Skeletal changes during space flight. *Lancet* 1985; 2: 1050-1052.
126. Ravn P, Cizza G, Bjarnason NH, Thompson D, Daley M, Wasnich RD, McClung M, Hosking D, Yates AJ, Christiansen C. Low body mass index is an important risk factor for low bone mass and increased bone loss in early postmenopausal women. *Early Postmenopausal Intervention Cohort (EPIC) study group. J Bone Miner Res* 1999; 14: 1622-1627.
127. Recker RR, Hinders S, Davies KM, Heaney RP, Stegman MR, Lappe JM, Kimmel DB. Correcting calcium nutritional deficiency prevents spine fractures in elderly women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1961-1966.
128. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. Osteoporos Int* 2000; 11: 83-91.
129. Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ. Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Am J Med* 1995; 98: 331-335.
130. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Brandi ML, Broell J, Di Micco R, Genazzani AR, Felsenberg D, Happ J, Hooper MJ, Ittner J, Leb G, Mallmin H, Murray T, Ortolani S, Rubinacci A, Saaf M, Samsioe G, Verbruggen L, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653-661.
131. Riggs BL, Melton LJ, 3rd. Involutional osteoporosis. *N Engl J Med* 1986; 314: 1676-1686.
132. Ringe JD, Dorst AJ, Faber H. Osteoporosis in men-Clinical assessment of 400 patients and 205 controls by risk factor analysis, densitometry and x-ray findings. *Osteologie* 1997; 6:81-86
133. Ringe JD, Farahmand P. Opioide und Osteoporose: Insuffiziente Schmerztherapie begünstigt Fortschreiten der Osteoporose. *Arzneimitteltherapie* 2004; 9:265-70

134. Ringe JD. Die Diagnose der Osteoporose. Praxisreihe Sandoz. 1987
135. Ringe JD. Osteoporose: Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten. Berlin-New York: Walter de Gruyter, 1991
136. Ringe JD. Pathogenese und Prophylaxe der postklimakterischen Osteoporose. Med.Klinik 1985; 80: 555-558
137. Ringe JD. Muskelschmerz und Osteopathien. In: Forst R, Neek G, Pongratz D, Hrsg. Interdisziplinäre Schriftreihe für Orthopäden, Rheumatologen und Neurologen 2001; 4: 1-8
138. Ringe JD, Mühlenbacher D, Beck H. Diagnostik und Therapie der Osteoporose unter Praxisbedingungen in Deutschland. Osteologie 2003; 12: 23-30
139. Robins SP, Duncan A, Riggs BL. Direct measurement of free hydroxy-pyridinium crosslinks of collagen in urine as new markers of bone resorption in osteoporosis. In: Christiansen C, Overgaard K, Hrsg. Osteoporosis. Copenhagen; Osteoporosis: 465-466
140. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic assessment in haemophilia. Haemophilia 2003; 9 Suppl 1: 65-74
141. Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP, De Kleijn P, Heijnen L, van den Berg HM, Van Rinsum AC, Lafeber FP, Bijlsma JW. Synovium in haemophilic arthropathy. Haemophilia 1998; 4: 502-505.
142. Rosen CJ, Chesnut CH, 3rd, Mallinak NJ. The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement or calcium supplementation. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1904-1910.
143. Rosner F. Hemophilia in the Talmud and rabbinic writings. Ann Intern Med 1969; 70: 833-837.
144. Ross PD. Osteoporosis. Frequency, consequences, and risk factors. Arch Intern Med 1996; 156: 1399-1411.
145. Ross PD, Knowlton W. Rapid bone loss is associated with increased levels of biochemical markers. J Bone Miner Res 1998; 13: 297-302.
146. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Jama 2002; 288: 321-333.
147. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. N Engl J Med 1998; 339: 292-299.
148. Salzman NP, Psallidopoulos M, Prewett AB, O'Leary R. Detection of HIV in bone allografts prepared from AIDS autopsy tissue. Clin Orthop Relat Res 1993; 292: 384-390.
149. Sambrook P. Vitamin D and fractures: quo vadis? Lancet 2005; 365: 1599-1600.
150. Sandler RB, Cauley JA, Hom DL, Sashin D, Kriska AM. The effects of walking on the cross-sectional dimensions of the radius in postmenopausal women. Calcif Tissue Int 1987; 41: 65-69.
151. Scane AC, Francis RM. Risk factors for osteoporosis in men. Clin Endocrinol (Oxf) 1993; 38: 15-16.

152. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-1847.
153. Schulz A. Knochenstruktur: physiologische und pathologische Knochenumbauvorgänge. *Sandorama* 1988; 5: 25 - 31
154. Seeman E, Eisman JA. Treatment of osteoporosis: why, whom, when and how to treat. The single most important consideration is the individual's absolute risk of fracture. *Med J Aust* 2004; 180: 298-303.
155. Seeman E, Melton LJ, 3rd, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75: 977-983.
156. Seibel MJ. Biochemical markers of bone metabolism in the assessment of osteoporosis: useful or not? *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 464-471.
157. Seibel MJ, Cosman F, Shen V, Gordon S, Dempster DW, Ratcliffe A, Lindsay R. Urinary hydroxypyridinium crosslinks of collagen as markers of bone resorption and estrogen efficacy in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 881-889.
158. Semmler J. Rationelle Diagnostik der senilen Osteoporose. *Z.Geriat.* 1989; 2:13-14
159. Serrano S, Marinosa ML, Soriano JC, Rubies-Prat J, Aubia J, Coll J, Bosch J, Del Rio L, Vila J, Goday A. Bone remodelling in human immunodeficiency virus-1-infected patients. A histomorphometric study. *Bone* 1995; 16: 185-191.
160. Seuser A, Oldenburg J, Brackmann HH. Pathogenese, Diagnose und orthopädische Therapie der hämophilen Gelenkarthropathie. In: Brackmann HH, Oldenburg J, Hrsg. *Hämostaseologie: molekulare und zelluläre Mechanismen, Pathophysiologie und Klinik.* Berlin-Heidelberg-New York: Georg Thieme, 1998: 372-377.
161. Slemenda C, Longcope C, Peacock M, Hui S, Johnston CC. Sex steroids, bone mass, and bone loss. A prospective study of pre-, peri-, and postmenopausal women. *J Clin Invest* 1996; 97: 14-21.
162. Smit C, Rosendaal FR, Varekamp I, Brocker-Vriends A, Van Dijck H, Suurmeijer TP, Briet E. Physical condition, longevity, and social performance of Dutch haemophiliacs, 1972-85. *Bmj* 1989; 298: 235-238.
163. Smith H, Anderson F, Raphael H, Crozier S, Cooper C. Effect of annual intramuscular vitamin D supplementation on fracture risk: population based, randomised, double blind, placebo controlled trial. *Osteoporosis Int* 2004; 15:1-8
164. Solis-Herruzo JA, Castellano G, Fernandez I, Munoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 33: 812-817.
165. Spitzer A. The significance of pain in children's experiences of hemophilia. *Clin Nurs Res* 1993; 2: 5-18.
166. Stillman RJ, Lohman TG, Slaughter MH, Massey BH. Physical activity and bone mineral content in women aged 30 to 85 years. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18: 576-580.
167. Taaffe DR, Marcus R. Musculoskeletal health and the older adult. *J Rehabil Res Dev* 2000; 37: 245-254.
168. Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, Yarasheski KE. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *Aids* 2000; 14: 63-67.

169. Teichmann J, Stephan E, Lange U, Discher T, Friese G, Lohmeyer J, Stracke H, Bretzel RG. Osteopenia in HIV-infected women prior to highly active antiretroviral therapy. *J Infect* 2003; 46: 221-227.
170. Theodorou DJ, Theodorou SJ, Duncan TD, Garfin SR, Wong WH. Percutaneous balloon kyphoplasty for the correction of spinal deformity in painful vertebral body compression fractures. *Clin Imaging* 2002; 26: 1-5.
171. Thiebaud D, Burckhardt P, Kriegbaum H, Huss H, Mulder H, Juttman JR, Schoter KH. Three monthly intravenous injections of ibandronate in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Am J Med* 1997; 103: 298-307.
172. Thorsen K, Kristoffersson A, Lorentzon R. The effects of brisk walking on markers of bone and calcium metabolism in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1996; 58: 221-225.
173. Torgerson DJ, Bell-Syer SE. Hormone replacement therapy and prevention of nonvertebral fractures: a meta-analysis of randomized trials. *Jama* 2001; 285: 2891-2897.
174. Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *Bmj* 2003; 326: 469.
175. Upelchurch KS, Levine PH. Hemophilic arthropathy. In: Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB, Hrsg. *Textbook of Rheumatology*. Philadelphia, Saunders: 1989: 1630-1631.
176. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 277-285.
177. Wallny T, Hess L, Seuser A, Zander D, Brackmann HH, Kraft CN. Pain status of patients with severe haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 453-458.
178. Watts NB, Harris ST, Genant HK, Wasnich RD, Miller PD, Jackson RD, Licata AA, Ross P, Woodson GC, 3rd, Yanover MJ. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79.
179. Wehrli FW, Saha PK, Gomberg BR, Song HK, Snyder PJ, Benito M, Wright A, Weening R. Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Top Magn Reson Imaging* 2002; 13: 335-355.
180. Yucel AE, Kart-Koseoglu H, Isiklar I, Kuruinci E, Ozdemir FN, Arslan H. Bone mineral density in patients on maintenance hemodialysis and effect of chronic hepatitis C virus infection. *Ren Fail* 2004; 26: 159-164.
181. Zerwekh JE, Ruml LA, Gottschalk F, Pak CY. The effects of twelve weeks of bed rest on bone histology, biochemical markers of bone turnover, and calcium homeostasis in eleven normal subjects. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1594-1601.
182. Zimmermann R. Rehabilitationstherapie der hämophilen Arthropathie. In: Scharrer I, Hovy L. Hrsg. *Orthopädische Hämophiliebehandlung – Ein Leitfaden mit Patientenratgeber*. Berlin – Heidelberg - New York: Springer, 1997: 73 -80

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich insbesondere bei meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Wallny für die Überlassung des Themas sowie die lückenlose und engagierte Betreuung während meiner Doktorandenzeit bedanken.

Frau Dr. rer. nat. Claudia Nicolay aus dem Institut für medizinische Statistik, Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Bonn (Dir.: Prof. Dr. M. Bauer) gilt mein herzlicher Dank für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Herrn Dr. med. Samer Ezzedin aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin (Dir.: Prof. Dr. H.J. Biersack) danke ich für Einarbeitung und Hilfe bei der Auswertung und Befundung der Knochendichtemessungen.

Für die konstruktive Unterstützung und Hilfe danke ich allen Mitarbeitern des Hämophiliezentrum der Universität Bonn, Institut für experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin (Dir.: Prof. Dr. med. J. Oldenburg).

Außerhalb der Universität bedanke ich mich insbesondere bei Aileen Phau, meiner Familie und Florian Henkel für das sorgfältige Korrekturlesen.