

**Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel
und zu pathogenetisch relevanten Faktoren der
Osteopenie/Osteoporose bei systemischer Sklerodermie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Lena-Maria Kathrin Philipp
aus München

Gießen 2008

Abt. für Rheumatologie, Klinische Immunologie,
Physikalische Medizin und Osteologie
Lehrstuhl für Innere Medizin mit Schwerpunkt Rheumatologie
der Justus-Liebig-Universität Gießen,
Kerkhoff-Klinik, Bad Nauheim
Leiter: Prof. Dr. U. Müller-Ladner

Gutachter: Prof. Dr. med. U. Lange

Gutachter: PD Dr. med. H. Lehmann

Tag der Disputation: 16.04.2009

Meiner Familie

1.	Einleitung - Fragestellung	4
1.1.	Die progressive systemische Sklerodermie	7
1.1.1.	Definition und Synonyma	7
1.1.2.	Historischer Rückblick und Epidemiologie	8
1.1.3.	Klassifikation der Sklerodermie	9
1.1.3.1.	Die diffuse Form (progressive systemische Sklerodermie)	12
1.1.3.2.	Die limitierte Form	12
1.1.3.3.	Das CREST-Syndrom	13
1.1.4.	Ätiologie und Pathogenese	14
1.1.4.1.	Bedeutung genetischer Faktoren	14
1.1.4.2.	Umweltfaktoren und Medikamente als Auslöser	15
1.1.4.3.	Immunologische Veränderungen	16
1.1.4.4.	Die Rolle des Gefäßsystems	17
1.1.4.5.	Gestörte Kollagensynthese durch Fibroblasten	19
1.1.5.	Klinik	19
1.1.6.	Laborchemische Befunde und bildgebende Diagnostik	23
1.1.7.	Differentialdiagnosen	26
1.1.8.	Therapie	27
1.1.9.	Verlauf und Prognose	30
1.2.	Knochenstoffwechselveränderungen	31
1.2.1.	Definition und Einteilung der Osteoporose	31
1.2.2.	Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen	33
1.2.3.	Das Krankheitsbild der Osteoporose	34
1.2.4.	Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose	35
1.2.5.	Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels	37
1.2.6.	Ursachen und Formen der sekundären Osteoporosen	39
1.2.7.	Diagnostik	41

1.2.8.	Therapie und Prophylaxe	42
2.	Patienten und Methoden	47
2.1.	Patientenkollektiv	47
2.2.	Bestimmung der Blutparameter	47
2.2.1.	Knochenstoffwechsellmarker	48
2.2.2.	Vitamin D – Rezeptorpolymorphismen	50
2.3.	Fragebogen zu Risikofaktoren	54
2.4.	Messung der Knochendichte	55
2.5.	Statistische Auswertung	55
3.	Ergebnisse	57
3.1.	Laborparameter zum Knochenstoffwechsel	57
3.2.	Familiäre Disposition zur Osteoporoseentwicklung	59
3.3.	Sonnenlichtexposition	60
3.4.	Kortisontherapie	61
3.5.	Gabe von Calcium und Vitamin D	62
3.6.	Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismen	63
3.6.1.	FokI-Genotypen	63
3.6.2.	Bsml-Genotypen	64
3.7.	Sklerodermietyp und Knochendichte	65
4.	Diskussion	66
4.1.	Knochendichte	66
4.2.	Knochenstoffwechsellparameter	67
4.2.1.	Osteocalcin (OC) und Crosslaps	67
4.2.2.	Parathormon	69
4.2.3.	Vitamin D	70
4.2.4.	Kreatinin	73
4.2.5.	Calcium	75

4.2.6.	Entzündungsparameter (BSG/CRP)	76
4.2.7.	TSH	77
4.3.	VDR	78
4.4.	Risikofragebogen	80
4.4.1.	Frühe Menopause	80
4.4.2.	Sonnenlichtexposition	81
4.4.3.	Familiäre Belastung	82
4.4.4.	Zigaretten-, Alkohol- und Kaffeekonsum	83
4.4.5.	Diabetes	85
4.4.6.	Vorangegangene Kortisonmedikation	86
4.4.7.	Bisherige Osteoporosetherapie	87
5.	Zusammenfassung	88
6.	Publikationen der vorliegenden Studie	91
7.	Literaturverzeichnis	94
8.	Anhang	113
8.1.	Tabellenverzeichnis	113
8.2.	Abbildungsverzeichnis	114
9.	Danksagung	115
10.	Erklärung	116

1. Einleitung - Fragestellung

Die zu den Kollagenosen gehörende systemische Sklerodermie (SSc, systemische Sklerose) ist eine seltene Autoimmunerkrankung aus dem entzündlich rheumatischen Formenkreis. Der Begriff der Sklerodermie kommt aus dem Griechischen und setzt sich aus den Wörtern „hart“ (skleros) und „Haut“ (derma) zusammen. Er beschreibt eine Bindegewebserkrankung, die durch eine Verdickung und Fibrose der Haut charakterisiert ist. Eine Beteiligung der inneren Organe ist möglich und Prognose-bestimmend. Neben der voranschreitenden Fibrose von Haut und inneren Organen sind eine abnorme Aktivierung des Immunsystems und Veränderungen der Mikrozirkulation charakteristische Merkmale der SSc. Die Einteilung der SSc erfolgt in eine diffuse (diffuse cutaneous systemic sclerosis, dcSSc) und limitierte (limited cutaneous systemic sclerosis, lcSSc) Form. Bei beiden Formen kommt es zu einer unterschiedlich ausgeprägten Beteiligung der Haut und inneren Organe. Bei der limitierten Form kommt es zu einer Fibrose der Haut an den distalen Extremitäten bis zum Ellenbogen- bzw. Kniegelenk und eine Beteiligung der Gesichtshaut ist möglich. Die Erkrankung schreitet bei dieser Form langsam voran. In den meisten Fällen zeigt sich ein seit Jahren bestehendes Raynaud-Syndrom und typischerweise sind Anti-Centromer-Antikörper nachweisbar. Der limitierten Form wird auch das CREST-Syndrom zugeordnet, bestehend aus Calcinosis cutis, Raynaud-Phänomen, Ö(E)sophagusmotilitätsstörungen, Sklerodaktylie und Teleangiektasien. Die diffuse Form ist durch eine Ausbreitung der Fibrose über den gesamten Stamm hinaus gekennzeichnet. Der Verlauf der Erkrankung ist meist rasch progredient und mit einem erhöhten Risiko für eine Organbeteiligung (Lunge, Niere, Herz und Gastrointestinaltrakt) assoziiert. Ein Raynaud-Syndrom besteht meist erst kurze Zeit und häufig können Anti-Topoisomerase-Antikörper (SCL-70) nachgewiesen werden.

Eine subkutane Kalzinose tritt typischerweise bei etwa 40% der Patienten mit länger bestehender limitierter Form der Sklerodermie und in geringerem Ausmaß bei denen mit diffuser Form auf (Seibold 1993). Sie beruht auf der Ablagerung von Calciumhydroxylapatit in kristalliner Struktur. Das Calcium in diesen Ablagerungen wird vermutlich zu einem gewissen Teil aus den Calciumvorräten des Körpers (z.B. aus dem Knochen) bezogen (Loucks & Pope 2004). Das brachte einige Untersucher schon früh zu der Hypothese, dass Patienten mit Sklerodermie, vor allem diejenigen

mit der limitierten Form, verminderte Calciumspeicher im Knochen und somit ein erhöhtes Risiko für eine Osteopenie oder Osteoporose haben. Des Weiteren wurde angenommen, dass Patienten mit Sklerodermie eine verminderte Knochendichte als Folge eines chronisch entzündlichen Geschehens, Immobilisation, chronischer Ischämie, Malabsorption oder Malnutrition, Kortikosteroidtherapie und einer frühen Menopause aufweisen (Seibold 1993; Serup et al. 1983; La Montagna et al. 1991).

Osteoporose ist eine Knochenstoffwechselerkrankung, die mit einer verminderten Knochenmasse und Knochenqualität einhergeht und so zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Physiologischerweise wird Knochengewebe ständig durch Osteoklasten abgebaut und gleichzeitig neues durch Osteoblasten wieder gebildet (Remodeling). Ist dieses Gleichgewicht gestört, kommt es zur Minderung der Knochendichte und einer gestörten Mikroarchitektur, woraus die erhöhte Brüchigkeit des Knochens resultiert. Typische Bruchstellen sind die Wirbelsäule, die Hüfte und das Handgelenk. Neben der Messung der Knochendichte mittels DEXA-Messmethode lassen sich auch spezifische biochemische Serum- und Urin-Marker zur Diagnostik und Verlaufskontrolle messen. Die Osteoporose ist eine der Hauptursachen für eine erhöhte Morbidität und kommt es zu osteoporotischen Frakturen steigt auch die Mortalität. Diese Erkrankung führt nicht nur zu hohen Ausgaben, sondern auch zu erheblichem Leiden und Einschränkungen im Alltag bei den Betroffenen. Auch im Krankheitsverlauf der entzündlich rheumatischen Erkrankungen sollte die sekundäre Osteoporose mehr Beachtung finden. Der Erkennung von Risikofaktoren und einer frühen Diagnosestellung kommt eine große Bedeutung zu.

Neben den oben genannten haben auch viele andere Forscher in der Vergangenheit und bis zum heutigen Tage immer wieder postuliert, dass Sklerodermie ein Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt. Es ist bislang trotz aussagekräftiger Untersuchungen nicht möglich genau zu sagen, ob Osteoporose vermehrt bei Sklerodermie vorkommt (Loucks & Pope 2004) und welche Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose bei Sklerodermiepatienten zum Tragen kommen. Für das Entstehen der Osteoporose bei Patienten mit Sklerodermie können neben der dafür bestehenden genetischen Disposition eine ganze Reihe von

sich summierenden Risikofaktoren und Risikozuständen verantwortlich gemacht werden. So zum Beispiel die persönliche Lebensführung (Ernährung, körperliche Aktivität, Nikotinkonsum), Begleiterkrankungen und verschiedene Endokrinopathien.

Trotz der Erkenntnis über hormonelle Einflüsse und auch der Zytokine und Wachstumsfaktoren im Knochenstoffwechsel, sollte zukünftig auch der Genetik mehr Beachtung und Bedeutung zukommen. Dies zeigt sich auch in der Tatsache, dass die Osteoporose unter anderem durch gewichtige erbliche Komponenten gekennzeichnet ist. In Zwillings- und Familienstudien zeigte sich zum einen eine 40-60%ige erbliche Komponente der Knochendichte und zum anderen, dass Familien mit später Pubertät weniger Knochenmasse aufweisen. Verschiedene Kandidatengene wurden bisher darauf untersucht, an der Steuerung des Knochenmetabolismus beteiligt zu sein. Erstmals wurden 1994 von Morrison Hinweise für eine der genetischen Komponenten in der Osteoporoseentstehung gefunden (Morrison et al. 1994). Hierbei ergaben Untersuchungen des Gens, das die Expression des 1,25-Dihydroxy-Colecalciferol-Rezeptors steuert, dass es mit der Allelkombination BB für eine geringe Effizienz des Rezeptors verantwortlich ist. Für die Wirkung des für die Calciumabsorption mitverantwortlichen Calcitriols ist der Vitamin D-Rezeptor grundlegend wichtig. Es gibt die Überlegung, dass Rezeptorvarianten mit verminderter Bindungsqualität möglicherweise mit einem verminderten Optimum des Calcitrioleinflusses einhergehen und so konsekutiv Einfluss auf die Knochenentwicklung und Osteoporoseentstehung nehmen. Die Bestimmung dieser Kandidatengene könnte zukünftig einen weiteren Ansatz zur Charakterisierung von Risikopatienten darstellen und so die Möglichkeit einer präventiven Therapie der Osteoporose und die Verhinderung ihrer Komplikationen mit sich bringen.

Die vorliegende Dissertation beschäftigt sich mit pathogenetisch relevanten Faktoren, die bei der Entstehung einer Osteoporose bei Sklerodermiepatienten eine Rolle spielen könnten. Nach dem Einführungskapitel über das Krankheitsbild der SSc und der Osteoporose wird im zweiten Kapitel eine klinische Studie zu den regulierenden Elementen und Risikofaktoren des Knochenstoffwechsels bei Patienten mit SSc vorgestellt. Das Ziel dieser Studie ist es, ein vermehrtes Auftreten

einer Osteopenie bzw. Osteoporose bei Patienten mit SSc und die hierfür möglichen Ursachen zur Entstehung zu untersuchen.

1.1. Die progressive systemische Sklerodermie

1.1.1. Definition und Synonyma

Die systemische Sklerose (SSc) ist eine Erkrankung des entzündlich rheumatischen Formenkreises. Sie ist eine Multiorgankrankheit (zwei oder mehr Organsysteme sind betroffen) mit Entzündung und Fibrose, die regelmäßig die Haut und die Blutgefäße (Arterien, kleine Blutgefäße), oft auch Lunge, Magen-Darm-Trakt, seltener Nieren und Herz betrifft und fast immer mit der Bildung von antinukleären Antikörpern (ANA) einhergeht (Genth & Krieg 2006).

Dieser Erkrankung liegt eine Störung des Immunsystems mit der Bildung verschiedener Autoantikörper, eine Überproduktion von Bindegewebe durch die Fibroblasten und strukturelle Schäden der Blutgefäße mit vor allem endothelialer Funktionsstörung zugrunde.

Histologisches Hauptkennzeichen der SSc ist eine exzessive Akkumulation von extrazellulärer Matrix, wodurch es zur Zerstörung der physiologischen Struktur des Gewebes und zur Dysfunktion betroffener Gewebe kommt, sowie perivaskuläre Entzündungsinfiltrate und eine Reduktion der Gefäßdichte.

Die klinische Ausprägung und ihr Verlauf zeigen eine große Variabilität und bestehen in Hautveränderungen, Muskel- und Skelettbeteiligung und vaskulären Veränderungen. Eine Beteiligung innerer Organe ist möglich und hinsichtlich der Prognose von ausschlaggebender Bedeutung (Mittag & Haustein 1998).

Die SSc wird zu den Kollagenosen, den chronisch-rheumatischen Erkrankungen des Binde- und Stützgewebes (Weichteilrheumatismus), gezählt. Typische Vertreter dieser Erkrankungsgruppe sind neben der SSc auch der systemische Lupus erythematodes, die Dermato-/Polymyositis, das Sjögren-Syndrom und die Mischkollagenosen.

Nach den weitverbreiteten und gängigen ACR-Kriterien (Masi et al. 1980) (Tab.2) unterscheidet man die diffuse von der limitierten Form, der das CREST-Syndrom zugeordnet ist.

Sie gilt als unheilbare Erkrankung und hat mit einer 10-Jahres-Überlebensrate bei der diffusen Form von 50% und bei der limitierten Form von 70% immer noch eine schlechte Prognose (Ioannidis et al. 2005)

Synonyma:

Griechisch: Skleros – hart; Derma - Haut

Progressive oder diffuse Sklerodermie, PSS, systemische Sklerodermie (SSc), Scleroderma diffuse seu progressiva, systemische Sklerose, Systemisklerose

1.1.2. Historischer Rückblick und Epidemiologie

Erste detaillierte Beschreibungen sklerodermiformer Hautveränderungen wurden 1753 von Carlo Curzio in Neapel, Italien, veröffentlicht, in der er von einer Frau mit ausgeprägter Spannung und Verhärtung der Haut berichtet (Hawk & English 2001; Mitchell et al. 1997; Perez & Kohn 1993; Pope & Seibold 1999). Eine „Induratio telae cellulosae“ (Sklerodermie) wurde 1832 von Betschler in Breslau beschrieben und Gintrac führte 1847 schließlich den Begriff „Sklerodermie“ ein (Hawk & English 2001; Mitchell et al. 1997; Perez & Kohn 1993). Es folgten vor allem im 19. Jahrhundert zahlreiche weitere Fallbeschreibungen und obwohl bereits früh Organmanifestationen bekannt waren, wurde die Sklerodermie zunächst als isolierte Hautkrankheit interpretiert (Mitchell et al. 1997). Der Gedanke der Sklerodermie als Systemerkrankung wurde erstmals 1945 von Goetz geprägt (Hawk & English 2001; Jablonska 1994) und Winterbauer vollzog schließlich die Abgrenzung der limitierten von der diffusen Form (Hawk & English 2001; Mitchell et al. 1997).

Bei der SSc handelt es sich um eine seltene Erkrankung, die in den letzten Jahrzehnten tendenziell zunahm. Die Inzidenz wird mit 2-5 pro 100 000 Einwohner und die Prävalenz zwischen 0,4 und 29 pro 100 000 Einwohner angegeben (Saar et al. 2006; Hawk & English 2001; Mayes 1998; Perez & Kohn 1993). Die Frequenz der Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter und eine Manifestation bei Kindern ist

sehr selten. Vor allem im jüngeren Erwachsenenalter überwiegt das weibliche Geschlecht mit einem Verhältnis weiblich:männlich gleich 4-10:1 deutlich und gleicht sich in Richtung fünfte Lebensdekade und später auf 2-3:1 an (Saar et al. 2006; Hawk & English 2001; Mayes 1998; Medsger 1994; Perez & Kohn 1993; Steen 1990). Das Durchschnittsalter bei Erstdiagnosestellung liegt zwischen 30 bis 50 Jahren (Saar et al. 2006). Je nach Studie und Erhebungsort wird die Morbidität mit 4 - 290 pro 1 Million Einwohner (Silman & Newman 1996; Mayes 1996; Medsger 1994; Perez & Kohn 1993). Abhängig vom Grad der viszeralen Beteiligung, vor allem dem Ausmaß der Lungenfibrose besteht eine Mortalität von 2 - 4 pro 1 Million Einwohner (Hawk & English 2001).

1.1.3. Klassifikation der Sklerodermie

Die SSc ist eine polymorphe Erkrankung. Innerhalb des vielgestaltigen Krankheitsbildes lassen sich einzelne Verlaufsformen voneinander abgrenzen.

Im Laufe der Zeit wurden von verschiedensten Arbeitsgruppen nach unterschiedlichen klinischen Merkmalen Untergruppen der SSc vorgeschlagen.

Eine limitierte kutane Form der SSc wurde erstmals 1959 von Langaard (Langaard 1959) und Winterbauer (Winterbauer 1964) beschrieben. Tuffanelli und Winkelmann nahmen eine Einteilung in Hautbefall und Schweregrad vor und unterschieden die reine Akrosklerose von der diffusen Sklerodermie und der akuten diffusen Sklerodermie (Tuffanelli & Winkelmann 1962).

Nach Ausdehnung des Hautbefalls bildeten Giordano et al. vier Formen der SSc: die diffuse Form, die „intermediäre“ Form, die Acrosclerosis sensu strictu und die „Sklerodermie ohne Sklerodermie“ (in zwei Fällen) (Giordano 1976). Drei weitere Typen des Hautbefalls wurden 1978 von Barnett beschrieben: Typ I mit Akrosklerose der Finger (weitgehend dem CREST-Syndrom entsprechend), Typ II mit Sklerodermie begrenzt auf die Unterarme/Unterschenkel und Typ III mit diffuser Sklerodermie (Barnett 1978). Patienten mit SSc ohne Hautbeteiligung wurden auch in einer größeren Serie veröffentlicht (Poormoghim 2000).

Die heute international häufigste Klassifikation der SSc unterscheidet zwei Grundtypen voneinander: die diffuse kutane (dcSSc) und die limitierte kutane (lcSSc) Sklerodermie (erstmals vorgeschlagen von LeRoy et al. 1988) (Tab.1).

Tab.1 Einteilung der SSc nach dem Hautbefall (nach LeRoy et al. 1988)		
Systemische Sklerose	mit diffusem Hautbefall (dcSSc)	mit limitiertem Hautbefall (lcSSc)
Raynaud-Phänomen	Innerhalb eines Jahres nach Beginn der Hautveränderungen (Ödem, Sklerose)	Seit Jahren (gelegentlich Jahrzehnten)
Hautbefall	Am Stamm <i>und</i> an den proximalen Extremitäten	Ödem, Sklerose, Nekrose begrenzt auf Hände, Füße, Unterarme (akral) oder Gesicht oder fehlend
Organbeteiligung	Oft frühes Auftreten von interstitieller Lungenkrankheit, oligurischem Nierenversagen, diffuser gastrointestinaler Beteiligung und Myokardbeteiligung	Spätes Vorkommen von pulmonaler Hypertonie mit und ohne interstitielle Lungenkrankheit, Trigemineuralgie, Hautverkalkungen oder Teleangiectasien, Ösophagusmotilitätsstörungen
Kapillarmikroskopie	Dilatierte <i>und</i> destruierte Nagelfalzkapillaren	Dilatierte, selten destruierte Nagelfalzkapillaren
Autoantikörper	Fehlen von Centromer-Antikörpern, häufig Anti-Topoisomerase 1 (Anti-ScI-70)	Centromer-Antikörper 70-80%

Da es bisher weder eine Falldefinition durch internationale Gremien noch entsprechende Diagnosekriterien gibt, wurden zur Unterscheidung von Patienten mit und ohne SSc für wissenschaftliche Untersuchungen von einem Subkomitee des American College of Rheumatology (ACR) 1980 (Masi et al. 1980) (Tab.2) vorläufige Klassifikationskriterien veröffentlicht, die bis heute weite Akzeptanz gefunden haben.

Die Sensitivität dieser Klassifikationskriterien beträgt 91%, die Spezifität für die Erfüllung des Hauptkriteriums 98% und die Sensitivität für die Erfüllung von zwei der drei Nebenkriterien 97%. Die ACR-Kriterien erfassen vor allem Patienten mit etablierter Erkrankung und weniger gut diejenigen mit frühen Verlaufsformen oder einer limitierten kutanen Form (Lonzetti et al. 2001).

Tab.2 Präliminäre Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose (Sklerodermie; SSc) der American Rheumatism Association	
Hauptkriterium	Sklerodermie proximal der Fingergrundgelenke
Nebenkriterium	1. Sklerodaktylie
	2. Grübchenförmige Narben oder Substanzverlust der distalen Fingerweichteile
	3. Bilaterale basale Lungenfibrose
Beurteilung: Die Krankheit wird als SSc klassifiziert, wenn entweder Kriterium 1 oder mindestens zwei der Kriterien 2 bis 4 erfüllt sind	

Die klinischen Klassifikationskriterien und Einteilungen werden bisher nicht als zufrieden stellend empfunden, doch die Variabilität der Krankheitsausprägung erschwert die Klassifizierung klar definierter Gruppen. Das Hauptproblem besteht darin, dass durch die Fokussierung auf eine definierte Mindestausprägung der Erkrankung nach gewissen Schadenskriterien weniger stark ausgeprägte und in der Regel frühe Fälle als nichtklassifizierbare (undifferenzierte) Erkrankungen (LeRoy et al 1980) ausgeschlossen werden. Ebenso werden mehrfach klassifizierbare Fälle (Mischformen, Overlap-Syndrom) klinischen Sonderformen zugeordnet, welche mehr als ein Drittel der Patienten mit klinischen Symptomen der SSc umfassen (Genth & Krieg 2006).

1.1.3.1. Die diffuse Form (progressive systemische Sklerodermie)

Die Symptomentwicklung der diffusen Form (dcSSc) erfolgt rasch mit früher Beteiligung innerer Organe. Lungenfibrose (Akesson & Wollheim 1989) und Nierenbeteiligung (Steen 1998) sind häufig, wodurch sich die kürzere Lebenserwartung, die sich in Studien zeigte, erklären lässt (Clements et al. 1990, Hesselstrand et al. 2003).

Die Sklerose geht bei dieser Form über die Akren hinaus und es kommt zur Rumpfbeteiligung. Definitionsgemäß entwickelt sich das Raynaud-Phänomen innerhalb eines Jahres nach Beginn der Hautveränderungen (LeRoy et al 1988).

Der vorherrschende Antikörper ist der Scl-70, dessen Antigen die Topoisomerase 1 ist und welcher bei 20-30% der Patienten mit Sklerodermie nachweisbar ist (Cepeda & Reveille 2004, Steen 2005).

Die unterschiedlichen Antikörper der beiden Formen (bei der dcSSc fehlen die Centromer-Ak) können ein Hinweis auf eine unterschiedliche Ätiopathogenese der beiden Formen sein.

1.1.3.2. Die limitierte Form

Die limitierte Form verläuft im Allgemeinen langsamer und eher benigne. Eine Organbeteiligung kommt wesentlich seltener vor. Die Sklerose betrifft die Akren und breitet sich zentripetal aus (Hawk & English 2001, Jablonska 1994, Mayes 1998), allerdings nur bis zum Ellenbogen- bzw. Kniegelenk. Eine Beteiligung der Gesichtshaut ist möglich. Meist besteht das Raynaud-Phänomen bei den Betroffenen seit mehreren Jahren. Bei etwa 70% der Patienten mit lcSSc lassen sich antinukleäre Antikörper in Form von Anti-Centromer-Antikörper (ACA) nachweisen (Cepeda & Reveille 2004, Steen 2005).

Anhand der lcSSc haben Leroy und Medsger vorgeschlagen, den Nachweis von SSc-Ak für die frühe Diagnose in die Klassifikation aufzunehmen (LeRoy & Medsger 2001) (Tab.3). Hierzu ist allerdings zu sagen, dass es lediglich durch den Nachweis der Centromer-AK und die Kapillarmikroskopie zu einer Erhöhung der Sensitivität für die Diagnose der lcSSc kam, da die anderen Antikörper sich als ungeeignet erwiesen oder fehlen.

Tab.3 Vorschlag zur Klassifikation der limitierten (oligosymptomatischen) SSc (nach LeRoy und Medsger 2001)

Raynaud-Phänomen (RP), objektiv dokumentiert durch

1. Direkte Beobachtung von 2 der 3 Merkmale

- A. Abblassen (deutliches abgegrenztes Weißwerden der akralen Haut)
- B. Zyanose (dunkelblaue Verfärbung, welche bei Erwärmung verschwindet)
- C. Rötung (gut abgegrenzt)

oder

2. Direkte Messung der Reaktion auf Kälte

- A. Nachweis der verzögerten Rückbildung nach Kälteexposition
- B. Pathologischer Nielsen-Test oder analoge Methode

und

Pathologischer kapillarmikroskopischer Befund (Kapillarerweiterung und/oder avaskuläre Zonen)

und/oder

SSc-assoziierte Autoantikörper (Autoantikörper gegen Centromer, Topoisomerase I, RNA-Polymerase I oder III, Fibrillarin, Pm-Scl, Fibrillin in einem Titer von über 1:100)

1.1.3.3. Das CREST-Syndrom

1964 definierte und benannte R. H. Winterbauer das CRST-Syndrom bestehend aus Calcinosis cutis, Raynaud-Syndrom, Sklerodaktylie und Teleangiektasien als eine Variante der Sklerodermie (Winterbauer 1964). Das anfängliche CRST-Syndrom wurde dann von der Arbeitsgruppe von L.E. Shulman um die Ösophagusbeteiligung (esophageal involvement) zu dem heute gängigen CREST-Syndrom erweitert (Frayha et al. 1973, Velayos et al. 1979). Es wird der limitierten Form der Sklerodermie zugeordnet und zeichnet sich folglich auch durch einen milderen Verlauf und das Vorliegen von Anti-Centromer-Antikörper aus.



Abb. 1 Calcinosis cutis (aus Saar et al. 2006)

1.1.4. Ätiologie und Pathogenese

Die SSc ist gekennzeichnet durch vermehrte Ablagerung von Bindegewebsproteinen, in den jeweils von der Erkrankung betroffenen Organen. Ursächlich hierfür ist ein Entzündungsprozess noch ungeklärter Ursache, wodurch es nach Schädigung des Gefäßsystems zur Zerstörung und Atrophie der betroffenen Strukturen und schließlich zum Verlust der Organfunktion kommt.

In den letzten zwei Jahrzehnten wurden zahlreiche Hypothesen zur Pathogenese diskutiert. Nach aktuellen Vorstellungen geht man von drei wesentlichen Pathogenesewegen, dem Immunsystem, dem Gefäßsystem und dem Bindegewebe aus, die allerdings bis heute noch nicht schlüssig zusammengeführt werden konnten.

1.1.4.1. Bedeutung genetischer Faktoren

Die erhöhte Häufigkeit des Autoantikörpernachweises und der Autoimmunkrankheit in betroffenen Familien oder bestimmten ethnischen Gruppen wie den Choctaw-Indianern (Greger 1975, Tan et al. 1998) lassen eine Beteiligung genetischer Faktoren vermuten. In Histokompatibilitätsuntersuchungen konnten übereinstimmend Erhöhungen bestimmter Genfrequenzen bei Patienten mit SSc nachgewiesen werden (Arnett 1995, Denton et al. 1996, Sollberg & Krieg 1996) (Tab.4). Andere Studien differenzieren die Häufigkeit bestimmter HLA-Antigene nach Ihrer Assoziation mit spezifischen Autoantikörpern oder der klinischen Ausprägung der SSc (Arnett 1995).

Eine genaue Definition der genetischen Prädisposition fehlt jedoch bis heute. Die Ursache hierfür ist in der Heterogenität des Krankheitsbildes, der noch unzureichenden Klassifikation und seiner relativen Seltenheit zu suchen (Mayes 2003).

Tab.4 Genetische Besonderheiten der SSc (Arnett 1995; Black 1993; Perez & Kohn 1993; Stoll et al. 1994)	
Auftreten der SSc	MHC-Antigene
Erhöhte Genfrequenz von	HLA-A9, -A31, -B8, -B35 HLA-DR1, -DR2, -DR3, -DR5, -DR52 HLA-C4A0, -C4B0
Erhöhter Chromosomenbruch	HLA-A1, -B8, -DR3
Korrelation mit diffuser Hautbeteiligung mit Lungenfibrose	HLA-DR3, -DR5 HLA-DR3, -DRw52
Assoziation mit ACA mit Scl-70-AK mit PM-Scl-AK	HLA-DR1, -DR4, -DR5, -DR8 HLA-DR2, -DR5 HLA-DR3, -DRB1, -DQ2

1.1.4.2. Umweltfaktoren und Medikamente als Auslöser

Durch zahlreiche Beobachtungen ging man zuerst davon aus, dass bestimmte Medikamente und Umweltfaktoren sklerodermieähnliche Krankheiten hervorrufen. So wurde zum Beispiel das Toxische Ölsyndrom ausgelöst durch Rapsöl (Black 1993, Furst & Clements 1996, Stoll et al. 1994) oder das Eosinophilie-Myalgie-Syndrom durch Produkte des L-Tryptophan-Metabolismus beschrieben (Furst & Clements 1996, Stoll et al. 1994). Auch bei einer Vielzahl von Lösungsmitteln, Medikamenten und bei Quarzstaubexposition wurden solche Veränderungen beobachtet. Die spätere Diskussion eines Zusammenhangs zu Viruserkrankungen (Retroviren, CMV) erwies sich als weniger wahrscheinlich (Furst & Clements 1996, Pope & Seibold 1999).

1.1.4.3. Immunologische Veränderungen

Schon lange ist eine Beteiligung humoraler und zellulärer Faktoren für den zu beobachtenden mikrovaskulären Schaden bei der SSc bekannt (Arnett 1995, Pope & Seibold 1999).

So konnten eine ganze Reihe Autoantikörper identifiziert werden, von denen bei 95% der Patienten mindestens einer nachweisbar ist (White 1995). Vor allem die Produktion antinukleärer Autoantikörper tritt bei nahezu allen Patienten auf.

Die bisherigen Untersuchungen sprechen jedoch nicht dafür, dass diese Autoantikörper bei der SSc direkt in die Pathogenese involviert sind, wie man das heute von DNA-AK beim systemischen Lupus erythematodes weiß (Krieg & Hunzelmann 2006). Stattdessen häufen sich inzwischen die Hinweise, dass nicht antinukleäre Antikörper, sondern eher antiendotheliale Antikörper (Worda et al. 2003) beteiligt sind. Die Bedeutung der B-Zellen für das Entstehen der SSc bestätigte sich auch in neueren Untersuchungen an Mäusen, bei denen sich ein Rückgang der fibrosierenden Entzündungsreaktion nach Entfernung der B-Zellen zeigte (Novobrantseva et al. 2005).

Eine ganze Reihe quantitativer (erhöhter Il-2-Serumspiegel) und qualitativer Veränderungen wurden auch bei den T-Zellen als wichtige Bestandteile des entzündlichen Infiltrates der betroffenen Gewebe beobachtet. Die aktivierten T-Lymphozyten regulieren über die Produktion löslicher Mediatoren oder über zytotoxische Effekte die Funktion von Fibroblasten und Endothelzellen (Sollberg & Krieg 1996, White 1995) (Tab.5). Ob es sich hierbei um primäre oder sekundäre Veränderungen handelt, ist noch unklar (Krieg & Hunzelmann 2006).

Anfänglich als sehr erfolgsversprechend galt der Ansatz des Mikrochimerismus, der sich bei Sklerodermiepatienten häufig zeigte. Dabei wird davon ausgegangen, dass es zum Transport fetaler Zellen durch die Plazenta während der Schwangerschaft in die maternale Zirkulation kommt und diese aufgrund einer weitgehenden HLA-Klasse-II-Kompatibilität überleben (Haustein 2000). Diese Persistenz der fetalen Zellen im Gewebe könnte dann bei bestimmten Patienten über eine fetomaternale Graft-versus-Host-ähnliche Reaktion eine SSc auslösen (Arlett et al. 1998).

Tab.5 Wirkung der pathogenetisch wirksamen Zytokine (Denton et al. 1996, Mitchell et al. 1997, Perez & Kohn 1993, Sollberg & Krieg 1996, Stoll et al. 1994)	
Kollagensynthese ↑	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, TGF-β, PDGF, Endothelin
Fibroblastenproliferation ↑	IL-4, TNF, TGF-β, PDGF, Endothelin, TIMP-1
Chemotaxis von Fibroblasten ↑	IL-4, TNF, TGF-β, PDGF
Endothelzellwachstum ↓	TNF, TGF-β
Adhäsion von T-Lymphozyten an das Endothel	IL-2, IL-4
Gefäßpermeabilität ↑	IL-2, TNF

1.1.4.4. Die Rolle des Gefäßsystems

Die Ursachen der vaskulären Veränderungen sind vielschichtig. So konnte in neueren Untersuchungen bei Patienten mit SSc zum einen erhöhte Apoptoseraten der Endothelzellen und zum anderen Defekte der Angiogenese gefunden werden (Distler et al. 2004).

Als Zeichen der Endothelzellschädigung oder Endothelzellaktivierung sind im Serum der Patienten folgende Endothelzell-Marker als erhöht zu finden: Endothelin-1, sICAM-1, s-VCAM-1 und Thrombomodulin. Auch eine Erhöhung des von-Willebrand-Faktor wurde nachgewiesen (McHugh et al. 2003), dessen Messung im Zusammenhang mit der SSc sich jedoch wegen seiner Unspezifität und der Abhängigkeit von externen Einflussfaktoren klinisch nicht etablierte. Morphologisch zeigt sich in den frühen Stadien mittels Elektronenmikroskop eine Vervielfältigung der Basalmembran (von Bierbrauer et al. 1998), doch auch hierbei handelt es sich nicht um eine spezifische Reaktion, sondern um ein unspezifisches Reaktionsmuster von Endothelzellen auf toxische Reize (Distler et al. 2004).

Für die zu beobachtende Gefäßschädigung scheinen die sich in den perivaskulären Entzündungsinfiltraten befindlichen T-Zellen durch ihre Zytokinproduktion eine Rolle zu spielen. Mit Zytokinen wie TGF-β und Interleukin 4 induzieren sie weitere profibrotische Faktoren wie CTGF („connective tissue growth factor“) und PDGF

(„platelet derived growth factor“). TGF- β und CTGF vermitteln die Induktion einer deutlich gesteigerten Bildung von extrazellulärer Matrix durch dermale Fibroblasten, was in einer Reihe von Untersuchungen mehrerer Arbeitsgruppen gezeigt werden konnte (Chujo et al. 2005, Denton et al. 2001, Kulozik et al. 1990, Shi-Wen et al. 2000) (Tab.5).

Als Hinweis auf Defekte der Vaskulogenese gilt die erniedrigte Anzahl von zirkulierenden Endothel-Vorläuferzellen. Trotz der Überexpression des potenten angiogenen Faktors VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) ist die Angiogenese bei Patienten mit SSc gestört. Bereits in frühen Krankheitsstadien konnten deutlich erhöhte Spiegel des Wachstumsfaktors gefunden werden, wobei interessanterweise höhere Werte mit fehlenden Ulzerationen an den Fingerkuppen korrelierten (Distler et al. 2002). Dies könnte zeigen, dass eine zeitlich begrenzte Erhöhung von VEGF präventiv auf die Manifestation ischämischer Symptome wirken könnte und es erst bei längerfristig erhöhten VEGF-Spiegeln zur insuffizienten Angiogenese kommt. Dies geschieht durch die Fusion der neugebildeten Kapillaren zu Riesenkapillaren. Es kommt zur Reduktion der Kapillardichte und durch die folgende Minderversorgung zur Gewebshypoxie. Normalerweise stellt diese einen starken Reiz für die Angiogenese dar, doch bei der SSc kommt es aus ungeklärten Gründen dennoch zu keiner suffizienten Neoangiogenese und es kommt unter anderem zu den typischen Fingerkuppenulzera (Distler et al. 2004).

Nicht nur durch die zeitliche Abfolge in der Pathogenese werden die vaskulären Veränderungen als Auslöser der Fibroblastenaktivierung diskutiert (Furst 1999), sondern auch unter experimentellen kommt es durch die Induktion einer Hypoxie zur vermehrten Expression derjenigen Gene, die für die Ausbildung einer Fibrose wichtig sind (Brinckmann et al. 2005).

Erkennbar am Raynaud-Syndrom kommt es bei der SSc auch zu einer gestörten Regulation der Gefäßerweiterung. Es konnte bei Patienten mit SSc eine erhöhte Konzentration an Endothelin-1 nachgewiesen werden (Kuryliszyn-Moskal et al. 2005), das als potenter Vasokonstriktor gilt und hier offensichtlich nicht durch ausreichend Vasodilatoren ausgeglichen werden kann. Zudem wird ein profibrinogener Effekt des Endothelins über eine Induktion der Synthese von extrazellulären Matrixproteinen und durch Aktivierung des Bindegewebsstoffwechsels diskutiert (Horstmeyer et al. 2005).

1.1.4.5. Gestörte Kollagensynthese durch Fibroblasten

Ein Charakteristikum der SSc ist die vermehrte Fibrose durch übermäßige Produktion von Bestandteilen der extrazellulären Matrix, induziert durch die oben beschriebenen Zytokine. Das im Metabolismus des Bindegewebes wesentliche Gleichgewicht zwischen Synthese (durch mesenchymale Zellen) und Abbau (durch Matrixmetalloproteinasen) von Bindegewebsstrukturen ist bei der SSc gestört.

Es gibt zunehmend Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass die Fibrose durch eine veränderte Quervernetzung von Kollagenmolekülen gekennzeichnet ist, die schließlich in der Gewebeverhärtung resultiert (Brinckmann 2005, Van der Slot 2003). Diese posttranslationale Modifikation der Kollagenmoleküle scheint wesentlich zur entstehenden Fibrose beizutragen, während eine mögliche Hemmung des Kollagenabbaus bisher keine eindeutigen Daten erbrachten. Ein Abbauprodukt des quervernetzten Typ-I-Kollagens konnte in Patienten mit SSc vor einigen Jahren vermehrt nachgewiesen werden und zeigte eine Korrelation mit der Hautbeteiligung (Hunzelmann et al. 1998). Diese Ergebnisse konnten später bestätigt werden und korrelierten hierbei auch mit der renalen Ausscheidung von Kollagenabbauprodukten (Scheja et al. 2000).

Somit lässt sich sagen, dass Abbauprodukte der extrazellulären Matrix wie das quervernetzte Kollagen-I-Telopeptid erste verlässliche serologische Marker für die Diagnostik der SSc darstellen könnten (Dziadzio 2004). Ob diese Abbauprodukte den Versuch der Gegenregulation des Organismus darstellen, konnte in kürzlich veröffentlichten Arbeiten anhand von Tiermodellen und auch im menschlichen Serum gezeigt werden. Hierbei wurde eine erhöhte Aktivität von proteolytischen Enzymen wie der Matrixmetalloproteinase 9 und des Cathepsin K als Ausdruck für eine endogenen Gegenregulation des Bindegewebsstoffwechsels gefunden (Kim et al. 2005, Van den Brule et al. 2005).

1.1.5. Klinik

Als Systemerkrankung kann die SSc jedes Organsystem betreffen. Erste Anzeichen der Erkrankung können uncharakteristische Beschwerden wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung und Temperaturanstiege sein.

Bei nahezu allen Patienten finden sich die charakteristischen akral betonten Hautveränderungen, die in drei voneinander abgrenzbaren Stadien ablaufen (Clements & Medsger 1996, Mitchell et al. 1997). Die initiale ödematöse Phase zeichnet sich durch vor allem morgendlich straffe und aufgedunsene Finger („Wurstfinger“) mit lividen Verfärbungen (Perez & Kohn 1993) aus. Meistens entwickelt sich eine konstante, ödematöse Schwellung der Finger unterschiedlichen Ausmaßes, die sich auf den Handrücken, die Unterarme, Beine, Füße und das Gesicht ausbreiten kann. Typischerweise handelt es sich hierbei um eine schmerzlose Schwellung. Nach dieser in ihrer Dauer variablen Phase folgt die indurative Phase (Clements & Medsger 1996, Mitchell et al. 1997). Die Haut wird zunehmend glänzend, straff und prall und haftet stark an der Subkutis an. Die transversalen Hautfalten am Fingerrücken und über den Gelenken verstreichen. Es kommt zur Bewegungseinschränkung der Finger bis dahin, dass ein Strecken der Finger unmöglich wird. Die Epidermis wird zunehmend dünner während sich die Dermis durch Kollagenablagerung verdickt. Es kommt zur Atrophie der Haarfollikel, Schweißdrüsen und Talgdrüsen. Durch Sklerosierung der Gesichtshaut wird das Gesicht „kleiner“, die Nase spitzer und die Haut straff und glänzend.



Abb. 2 Mikrostomie mit perioraler Fältelung

Im Bereich des Mundes kann es zu einer radiären Fältelung („Tabaksbeutel-mund“) sowie zur Verkürzung des Zungenbändchens und einer Verengung der Mundöffnung (Mikrostomie) kommen. Nicht selten finden sich eine reduzierte Mimik und unter Umständen auch Lidschlußprobleme. Bevorzugt im Gesicht, am unteren Abdomen und den Oberschenkeln treten Teleangiektasien

auf (Clements & Medsger 1996, Mitchell et al. 1997). In der meist erst nach Jahren folgenden atrophischen Phase wird die verhärtete Dermis wieder weicher, aber auch wesentlich dünner als die normale Haut. In diesem späten Stadium nehmen die Teleangiektasien stark zu (Goodfield 1994).

Bei 30-60% der Patienten findet sich eine Muskel- und Skelettbeteiligung (Kleinert et al. 2006). Es kommt zu Arthralgien und Myalgien, echte Arthritiden sind selten. Im Rahmen der Fibrosierung von peritendinösen und periartikulären Strukturen kommt es zu Kontrakturen. Prädilektionsstellen hierfür sind die Extensor- und Flexorsehnen von Fingern und Handgelenken („Madonnenfinger“), seltener der Füße. In bis zu 60% kommt es zu Myositiden, meist in lokalisierter Form.

Vasomotorische Veränderungen äußern sich vor allem als Raynaud-Syndrom, das bei fast allen Patienten durch einen kälteinduzierten Vasospasmus vorkommt und zu den typischen „Rattenbißnekrosen“ führt (Abb. 3a). Das typische Trikolore des Vasospasmus besteht aus einer Blässe durch Hypoperfusion gefolgt von Blaufärbung aufgrund einer Akrozyanose und zuletzt in einer Rötung durch reaktive Hyperperfusion (Abb. 3b).



Abb. 3 a Rattenbißnekrosen



b Raynaud-Phänomen mit Trikolore

Obwohl in Autopsiestudien eine Nierenbeteiligung in bis zu 80% gefunden wurde, ist durch den Einsatz von ACE-Hemmern die Mortalität im Rahmen der renalen Beteiligung deutlich zurückgegangen (Kleinert et al. 2006). Klinisch und laborchemisch findet sich oft nur eine geringe Proteinurie, eine eingeschränkte glomeruläre Filtrationsrate und/oder eine arterielle Hypertonie, meist aber kein nephritisches Sediment. 10-15% der Patienten entwickeln im Verlauf eine renale Krise mit akutem Nierenversagen und maligner arterieller Hypertonie (Kleinert et al. 2006, Blumenstein et al. 1997, Steen 1996).

Der Gastrointestinaltrakt ist zu 90% beteiligt (Hawk & English 2001, Generini et al. 1999), doch bei der Hälfte der Patienten bleibt diese asymptomatisch. Es kommt zur Atrophie und Fibrose. Daraus resultieren klinisch ösophageale Dysmotilität, Refluxbeschwerden, peptische Ösophagitis, Barrett-Ösophagus und Strikturen (Hawk & English 2001). Da alle Abschnitte des Gastrointestinaltraktes betroffen sein können, finden sich auch Symptome wie Dysphagie und Diarrhoe durch Malabsorption und Motilitätsstörungen. Teleangiektasien im Verdauungstrakt können zu gastrointestinalen Blutungen führen (Mitchell et al. 1997). Beim CREST-Syndrom besteht eine Assoziation mit der primär biliären Zirrhose (Perez et al. 1993).

Die Lunge gehört mit 70% der Organbeteiligung zu den am häufigsten betroffenen Organen (Kleinert et al. 2006, Generini 1999). Klinische Symptome als Ausdruck einer fibrosierenden Alveolitis sind Belastungs- oder Ruhedyspnoe und unproduktiver Husten. Gefäßveränderungen können zum sekundären pulmonalarteriellen Hypertonus führen, der spät, aber häufig im Verlauf der limitierten Form, dem CREST-Syndrom, auftritt. Seltener kommt es zum Spontanpneumothorax, zur Pleuritis und zu Bronchiektasien (Generini 1999, Mitchell et al. 1997, Breit et al. 1994). Vor allem bei einer Methotrexattherapie sollte jedoch eine medikamentenassoziierte Form ausgeschlossen werden. Zusätzlich besteht für Patienten mit SSc ein fünffach erhöhtes Risiko für ein Bronchialkarzinom im Vergleich zur Normalbevölkerung (Kleinert et al. 2006).

Zu einer symptomatischen Perikarditis kommt es in bis zu 20% und auch eine Myokarditis ist möglich. Die meisten Erkrankten zeigen einen klinisch asymptomatischen Verlauf (Hawk & English 2001). In Autopsiestudien fand sich allerdings bei 90% der Patienten eine myokardiale Fibrose, möglicherweise als Folge rezidivierender Vasospasmen (Kleinert et al. 2006). Viele Patienten weisen ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien oder andere Erregungsleitungsstörungen auf (Clements & Furst 1994).

In einer Befragung fand sich bei 81% der männlichen Patienten eine erektile Dysfunktion, statistisch unabhängig vom Auftreten des Raynaud-Syndroms, und von den befragten Frauen gaben 56% eine unterschiedlich stark ausgeprägte Dyspareunie an (Kleinert et al. 2006).

Selten sind ZNS-Manifestationen und Augenbeteiligungen zum Beispiel in Form einer Uveitis. Ein sekundäres Sjögren-Syndrom mit Xerostomie und Konjunktivitis sicca liegt bei 20-30% vor (Kleinert et al. 2006, Pope & Seibold 1999).

1.1.6. Laborchemische Befunde und bildgebende Diagnostik

Wichtig für die Diagnosestellung der SSc sind anamnestische Angaben wie das frühzeitige Auftreten eines Raynaud-Syndroms. Im späteren Krankheitsverlauf ist die Sklerodermie eine Blickdiagnose mit dem typischen klinischen Erscheinungsbild wie oben beschrieben.

Bei der Verdachtsdiagnose „systemische Sklerose“ ist eine entsprechende Autoantikörperdiagnostik von Bedeutung (Tab.6), ebenso wie ein Standardlabor mit Leber- und Nierenwerten, Elektrolyten, Kreatinkinase, Blutbild und Differenzialblutbild. Häufig erhöht sind hierbei die unspezifischen Entzündungsparameter wie das C-reaktive Protein und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit. Die meisten der Patienten zeigen einen der verschiedenen SSc-AK, die früh oder möglicherweise sogar präklinisch auftreten und im Krankheitsverlauf persistierend nachgewiesen werden können (Genth & Krieg 2006). Die Titerhöhe korreliert jedoch in der Regel nicht mit der Erkrankungsaktivität (Krieg & Hunzelmann 2006). Von Bedeutung sind außer den in der Tabelle aufgeführten antinukleären Antikörpern auch perinukleäre Anti-Neutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (pANCA), die mit einer renalen Kleingefäßvaskulitis assoziiert sind und Anti-U₁RNP-Ak, die das wichtigste Kennzeichen der „mixed connective tissue diseases“ (MCTD, Sharp-Syndrom) darstellen und als Zeichen der SSc in Kombination mit anderen rheumatologischen Krankheitsmerkmalen (z.B. Myositis, rheumatoide Arthritis) gelten (Saar et al. 2006). Zudem konnten bei 50% der untersuchten Patienten Anti-Endothel-Cell Antikörper (Anti-EC-Ak) gefunden werden. Es sind vermutlich Antikörper gegen mikrovaskuläres Endothelium. Patienten mit diesem Antikörper wiesen eine Lungenbeteiligung auf. Leider gibt es für ihre Bestimmung bisher kein praktikables Standard-Assay-Verfahren (Sgonc et al. 2000). Der Nachweis von Antiphospholipid-Antikörper stellt eine Ausnahme dar.

Tab.6 Autoantikörperdiagnostik (Saar et al. 2006; Kleinert et al. 2006)				
Antikörper	Häufigkeit	Subtyp	Assoziation	Klinischer Nutzen
Anti-Scl-70	20-40% aller SSc- Patienten	Diffus (60-80% dieser Pat.)	schwerer Verlauf, Lungenfibrose	<i>SSc gegen Gesunde:</i> Sensitivität 20% Spezifität 100% <i>SSc gegen andere Kollagenosen:</i> Sensitivität 26% Spezifität 99,5% <i>SSc gegen primäres Raynaud-Syndrom:</i> Sensitivität 28% Spezifität 98%
Anti-Zentromer (ACA)	20-40% aller SSc- Patienten	Limitiert (30-90% dieser Pat.)	CREST-Syndrom, pulmonalarterielle Hypertonie im späteren Stadium, Ösophagusbeteiligung	<i>CREST gegen andere Kollagenosen:</i> Spezifität 98% <i>CREST gegen primäres Raynaud-Syndrom:</i> Spezifität 83%
Anti-RNS-Polymerase	5-20% aller SSc- Patienten	Diffus (bis 45% dieser Pat.)	Schwere Hautbeteiligung, renale Krise	
Anti-Fibrillarin (U3 snRNP)	5-15% aller SSc- Patienten	Diffus	Muskelbeteiligung, pulmonalarterielle Hypertonie	
Anti-Th (To)	5-10% aller SSc- Patienten	Limitiert	Dünndarmbeteiligung, pulmonalarterielle Hypertonie	
Anti-PM-Scl	1% aller SSc- Patienten	oft Overlap- Syndrom	Sklerodermatomyositis	

Bei Erstuntersuchung sollte auch ohne entsprechende Symptomatik zur Status-erhebung ein Röntgenthorax, ein Lungenfunktionstest mit Diffusionskapazität, ein EKG, eine Echokardiographie und eine Sonographie des Abdomens durchgeführt werden. Bei Frühformen der SSc können Kapillarmikroskopie und Farbduplexsono des Nagelbetts und Ösophagusmanometrie zur Diagnosefindung beitragen.

Die anfängliche Technik der Kapillarmikroskopie von Hildegard Maricq (Maricq et al. 1980) wurde durch genauere Messungen der Kapillardicke mit Videokapillarmikroskopie (Cutolo et al. 2000) verfeinert. Wesentliche Befunde der SSc sind hierbei die Erweiterung der Kapillarschlingen bis zu Megakapillaren, der Kapillarverlust mit avaskulären Zonen und der Nachweis von Blutungen, aber auch Verzweigungen bis zu Büschelkapillaren und Kapillarneubildungen wurden beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass diese Veränderungen bei beiden Formen der SSc vorkommen, oft schon früh im Krankheitsverlauf nachweisbar sind und somit prädiktiv für die Entwicklung einer SSc sind. Die Sensitivität beträgt insgesamt über 90% und die Spezifität über 95%, doch leider fehlt eine einfache Methode, die sich für die klinische Praxis eignet (Genth & Krieg 2006)

Bei entsprechenden Symptomen ist die Basisdiagnostik zu erweitern. So sollte bei Verdacht auf eine pulmonale Hypertonie neben einer Echokardiographie gegebenenfalls auch ein Rechtsherzkatheter durchgeführt werden. Zur Abschätzung der Nierenbeteiligung dient eine Untersuchung des Urins und des Urinsediments. Durch einen 24-h-Sammelurin kann möglicherweise eine Proteinurie quantifiziert werden. Allerdings sind die Befunde bei der Sklerodermie meist gering ausgeprägt oder können vollständig fehlen, weshalb oftmals das Ausmaß der Nierenbeteiligung unterschätzt wird (Kleinert et al. 2006). Auf Basis der standardmäßigen Lungenuntersuchungen kann sich eine Indikation zur Bronchoskopie stellen, um eine Einschätzung der Krankheitsaktivität über eine Bronchiallavage vorzunehmen. Hierdurch kann auch eine infektiöse Ursache ausgeschlossen werden und bei Zweifeln der Genese eine Biopsie zur histologischen Untersuchung entnommen werden (Kleinert et al. 2006). Aufgrund des häufigen Fehlens von eindeutigen klinischen Beschwerden sollte die Indikation zur Ösophagogastroduodenoskopie großzügig gestellt werden, um refluxbedingte morphologische Veränderungen diagnostizieren zu können. Die Ösophagusmanometrie weist eine hohe Empfindlichkeit zur Erfassung einer Hypomotilität des Ösophagus auf (Kleinert et al. 2006).

1.1.7. Differentialdiagnosen

Die differentialdiagnostischen Überlegungen richten sich zuerst nach den Primärmanifestationen. Zu berücksichtigen sind auch die Differentialdiagnosen des Raynaud-Syndroms und der sklerodermieartigen Hautveränderungen (lokale Formen der Sklerodermie). Bei systemischen Organmanifestationen ohne entsprechende Hautveränderungen müssen andere Ursachen ischämischer und fibrotischer Organveränderungen diskutiert werden (Kleinert et al. 2006) (Tab.7).

Tab.7 Differentialdiagnosen bei sklerodermiformen Hautveränderungen und Raynaud-Phänomen (Kleinert et al. 2006)	
Andere Autoimmunerkrankungen	Overlap-Syndrome, insbesondere bei systemischen Lupus erythematodes und Myositiden
	Meist Differenzierung der Erkrankung im Verlauf, sonst „Mischkollagnose“
Endokrine Erkrankungen	Diabetische Sklerodaktylie, wachsartige Veränderungen der Finger, v.a. dorsal, Fehlen von Autoantikörpern
	Sklerödem, v.a. stammbetont, Schultern und Rücken, teilweise assoziiert mit Diabetes mellitus
	Myxödem, bei Hypothyreose
Nephrogene Veränderungen	Nephrogene fibrosierende Dermatopathie, bei langjähriger chronischer Niereninsuffizienz, mit Beteiligung der tiefer liegenden Faszien, v.a. proximal von Handgelenken und oberem Sprunggelenk, Hände meist frei. Eosinophilie im Differentialblutbild
Monoklonale Erkrankungen	Skleromyxödem, oft bei monoklonaler Gammopathie
Amyloidose	Überwiegend bei AL-Amyloidose
Eosinophile Fasziitis	Shulman-Syndrom, Verdacht auf Beteiligung der tiefer liegenden Faszien, v.a. proximal von Handgelenk und oberem Sprunggelenk, Hände meist frei, Eosinophilie im Differentialblutbild
Chronische Graft-versus-Host-Erkrankungen	Bei Stammzelltransplantierten, evtl. Nachweis von ANA, kein Raynaud
Medikamentös induziert	Bleomycin, Vitamin K

1.1.8. Therapie

Da eine kausale Therapie der SSc derzeit nicht möglich ist, zielt die Behandlung auf eine Reduzierung der Symptome und auf eine Beeinflussung des Krankheitsverlaufs ab. Ziel ist hierbei eine Verringerung der entzündlichen Komponenten und der gesteigerten Kollagensynthese sowie die Verbesserung der rheologischen Verhältnisse.

Ein wichtiges Konzept stellt die immunsuppressive Therapie dar. Nur im Frühstadium und möglichst nur über einen kurzen Zeitraum sollten Glukokortikoide ihren Einsatz in der Therapie der SSc finden. In Tagesdosen über 7,5 mg Prednisonäquivalent können sie das Risiko eines akuten Nierenversagens erhöhen (DeMarco et al. 2002). Unter strenger Indikationsstellung werden sie bei einer aktiven Alveolitis eingesetzt (1-2mg/kg) (Kleinert et al. 2006). Hierbei gilt die Kombination aus Cyclophosphamid (oral 2,5-3mg/kgKG/Tag) und Glukokortikoiden als Mittel der Wahl (Latsi & Wells 2003). Es zeigten sich in Studien statistisch signifikante Änderungen der forcierten Vitalkapazität unter Cyclophosphamidtherapie verglichen mit der Placebogruppe (Tashkin et al. 2006). Es kam hierbei auch zur deutlichen Besserung des Hautscores. Das ist das erste Mal, dass es in kontrollierten Studien bei SSc zu einem signifikantem Unterschied zugunsten des zu untersuchenden Medikaments kam, aber es muss betont werden, dass die zwischen Placebo und Cyclophosphamid beobachteten Unterschiede nur mäßig waren (van den Hoogen 2006). Die Indikation zur Therapie mit Cyclophosphamid ist wegen Nebenwirkungen wie Myelosuppression und Kanzerogenität streng zu stellen.

Unterschiedliche Ergebnisse zeigte auch Methotrexat (MTX) in kontrollierten Studien. Eine placebokontrollierte Studie über ein Jahr ergab an 71 Patienten eine Tendenz zur Verbesserung des Hautscores, der Diffusionskapazität und der Gesamteinschätzung durch den behandelnden Arzt, doch eine statistische Signifikanz wurde hierbei nicht erreicht (Pope et al. 2001). Es konnte insgesamt kein Unterschied im Fortschreiten der Organschädigung im Vergleich zur Placebogruppe gefunden werden. Die MTX-Dosis lag bei 15 bzw. 25 mg pro Woche. Der Vorschlag, höhere Dosen von bis zu 1mg/kg KG/Woche zu geben, kann wegen der damit erhöhten Nebenwirkungen nicht empfohlen werden (van den Hoogen 2006). Dennoch wird Methotrexat heute häufig bei einer raschen Progression der Hautveränderungen bei Erkrankungsbeginn eingesetzt.

Hinsichtlich der Hautmanifestationen der SSc zeigte Ciclosporin A eine Wirksamkeit, jedoch nicht bei Organmanifestationen. Auch wegen seiner häufigen renalen Nebenwirkungen wird es von vielen Rheumatologen als weniger geeignet angesehen. Weitere Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil und Antithymozytenglobin wurden ebenfalls in kleinen, offenen Studien evaluiert. Hierbei zeigte Azathioprin schon früh in einer Pilotstudie einen moderaten Effekt auf die Hautdicke (Maas et al. 1979). Häufig wird nach einem Jahr Cyclophosphamidtherapie zur Erhaltungstherapie aufgrund der geringeren Toxizität auf Azathioprin gewechselt.

Als ultima ratio der Immunsuppression gilt die „Immunablation“ und anschließende autologe Stammzelltransplantation (seit 1998 weltweit durchgeführt), die initial jedoch zu einer hohen Mortalität führte und erst nach genauer Definition der Ein- und Ausschlusskriterien gesenkt werden konnte (Binks et al. 2001). Die genauen klinischen Daten zum Ansprechen der Erkrankung auf diese Therapie aus derzeit laufenden Studien sind noch ausstehend, häufig wird jedoch schon innerhalb des ersten Jahres eine eindrucksvolle und anhaltende Verbesserung des Hautbefundes gefunden (Vonk et al. 2006).

Ein weiterer Ansatz in der medikamentösen Therapie wird in einer antifibrotischen Therapie gesehen. Hierbei wurde D-Penicillamin lange als Standardmedikament eingesetzt. Die zuvor publizierten positiven Ergebnisse dieses Medikaments konnten später jedoch in einer Doppelblindstudie an 134 Patienten nicht bestätigt werden (Steen et al. 1982, Clements et al. 1999). Heutzutage wird es nur noch selten von Rheumatologen eingesetzt.

Aktuell soll der TGF- β 1 neutralisierende Effekt von humanem rekombinanten IgG4-Antikörpern weiter geprüft werden (Denton et al. 2004). So könnte möglicherweise die durch TGF- β beschleunigte Fibrose und Zellproliferation gehemmt werden.

Zur Therapie des Raynaud-Syndroms werden Nitrosalben und andere hyperämisierende Cremes und Salben mit jedoch begrenzter Effektivität verwendet. Eine Therapie mit Calciumantagonisten wie Nifedipin, wird durch die blutdrucksenkende Wirkung des Medikaments limitiert, da hohe Dosen für einen positiven Effekt auf die Raynaud-Symptomatik benötigt werden. Eine bessere Wirkung und Verträglichkeit wird von Diltiazem beschrieben. Auch ACE-Hemmer und AT-II-Blocker scheinen in den meisten Studien eine positive Wirkung zu haben. Bei ausgeprägtem Raynaud-Syndrom haben sich Prostazyklinderivate als wirksam erwiesen, insbesondere auch

für die Abheilung von Rattenbißnekrosen (Korn et al. 2004). Initial wird die Therapie über mindestens fünf Tage und zur Erhaltung mit vierwöchentlichen Einzelinfusionen durchgeführt. Ein möglicher zusätzlicher antifibrotischer Effekt der Prostacycline ist derzeit noch ungeklärt, stellt aber derzeit eine große Hoffnung dar. Das Prostacyclin-analogon Iloprost (PGI_2) ist die zurzeit am besten untersuchte Substanz bezüglich der Therapie eines Raynaud-Syndroms und akraler Ulzerationen. Iloprost besitzt mehrere positive Effekte bezüglich der SSc, unter anderem eine Vasodilatation und Normalisierung des Gefäßtonus, eine reversible Thrombozytenaggregationshemmung, eine antithrombotische und antifibrinolytische Wirkung, eine Herabregulierung der Endothelin-Gen-Expression und einen antifibrotischen Effekt durch Beeinflussung von TGF- β und CTGF (Saar et al. 2006). Positive Effekte beim primären Raynaud-Phänomen konnten für Pentoxiphyllin nachgewiesen werden. Eine generelle Empfehlung kann bisher nicht erfolgen, da für das sekundäre Raynaud-Phänomen derzeit nur Fallbeispiele existieren (Saar et al. 2006). Infizierte Nekrosen müssen antibiotisch behandelt werden.

Zur Therapie der pulmonalarteriellen Hypertonie (PAH) kommen Bosentan und Sildenafil (Endothelinrezeptorantagonist / Phosphodiesterase-V-Hemmer) zum Einsatz und zeigen eine deutliche Verbesserung des klinischen Zustand und Belastbarkeit der betroffenen Patienten (Channick et al. 2001, Olschewski et al. 2002, Rubin et al. 2002). Auch auf das Neuentstehen bzw. Abheilen akraler Ulzera und das Raynaud-Phänomen haben diese Medikamente einen positiven Einfluss gezeigt. Zudem werden Patienten mit einer gesicherten PAH antikoaguliert und symptomatisch mit Diuretika und Sauerstoff behandelt.

Refluxbeschwerden werden mit Protonenpumpenhemmern therapiert und für die Nephroprotektion bei Sklerodermie spielen ACE-Hemmer eine große Rolle. Sie gehören zum Mittel erster Wahl bei arterieller Hypertonie und werden auch bei bestehender Proteinurie eingesetzt. Eine Besserung der Überlebensrate ist für die Behandlung im Rahmen einer renalen Krise mit ACE-Hemmern nachgewiesen (Steen et al. 1990). β -Blocker sollten (ebenso wie Nikotin) wegen ihrer gefäßverengenden Wirkung vermieden werden.

Im Rahmen der physikalischen Therapie können Krankengymnastik, Bastian Bäder (CO_2 -Bäder), Massagen, manuelle Lymphdrainagen und die Behandlung von Kontrakturen für den Patienten sehr hilfreich sein.

1.1.9. Verlauf und Prognose

Der Verlauf der Sklerodermie ist extrem variabel. Es zeigt sich jedoch ein deutlich erhöhtes Mortalitätsrisiko im gesamten Patientenkollektiv. Die 5-Jahresüberlebensrate beträgt bei dieser Erkrankung etwa 50-75%, das mediane Überleben 11 Jahre (Saar et al. 2006, Allcock et al. 2004, Mayes et al. 2003).

Die Prognose der SSc hängt vom Subtyp der Erkrankung (schlechtere Prognose der diffusen Form) und der Wahrscheinlichkeit und dem Ausmaß einer Beteiligung innerer Organe ab (Mittag & Haustein 1998). Die Todesursachen betreffend sind von der Häufigkeit her Lungen-, Nieren- und Herzbeteiligung in dieser Reihenfolge zu nennen (Bryan et al. 1996). Eine Nierenbeteiligung hat in mehreren Studien die schlechteste Überlebensrate gefolgt von Herz- und Lungenmanifestation, während eine bloße Miteinbeziehung des Gastrointestinaltraktes ungefähr die gleiche Überlebensrate wie eine Sklerodermie ohne Organbeteiligung hat (König 1996, Lee et al. 1992, Altman et al. 1991). Hinweise auf eine schlechte Prognose sind erhöhtes Lebensalter (>64 Jahre), männliches Geschlecht, gestörte Nierenfunktion (Proteinurie), Anämie, verminderte Diffusionskapazität (<70%), erniedrigtes Serumgesamtprotein, reduzierte Vitalkapazität und eine Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit >25mm/1h (Bryan et al. 1999, Mittag & Haustein 1998).

Einen besonders ungünstigen Verlauf weisen Patienten mit gleichzeitiger Nieren-, Herz- und Lungenbeteiligung auf (Abu-Shakra & Lee 1995).

1.2. Knochenstoffwechselveränderungen

1.2.1. Definition und Einteilung der Osteoporose

Seit Pathologen des 19. Jahrhunderts erstmals den Begriff der Osteoporose in seiner heutigen Bedeutung definierten, wurde diese Definition im Laufe der Zeit immer wieder verändert. Derzeit werden von den Experten zwei gültige Definitionen nebeneinander akzeptiert.

Die WHO erstellte 1994 eine Klassifikation des Schweregrades der Osteoporose nach dem mit der DEXA-Methode (Dual Energy X-ray absorptiometry) gemessenen Knochendichtewert verglichen mit der Peak Bone Mass (PBM). Als Peak Bone Mass bezeichnet man die maximale Masse des Knochenaufbaus, die ab einem Alter von 30-35 Jahren besteht.

Eine Osteoporose wird nach dieser Definition als eine Erniedrigung des Knochenmineralgehalts von mehr als -2 Standardabweichungen vom statistischen Mittelwert für junge gesunde Erwachsene (Mittelwert einer 30-jährigen Frau) definiert. Diese Abweichung vom Mittelwert wird als T-Wert/T-Score bezeichnet. Auch mit der durchschnittlichen Knochendichte einer knochengesunden, altersgleichen Vergleichspopulation kann verglichen werden (Z-Wert/Z-Score). Gültig sind hierfür Messungen an der Lendenwirbelsäule oder dem proximalen Femur (Schenkelhals, Gesamtfemur) (DVO-Leitlinien 2006) (Tab.8).

Von einer manifesten Osteoporose spricht man, wenn bereits eine oder mehrere Frakturen als Folge einer bestehenden Osteoporose aufgetreten sind (Kanis & Glüer 2000, WHO Study Group 1994).

Die WHO-Klassifikation bezieht sich allerdings nur auf die Knochendichte und berücksichtigt nicht die Knochenqualität, die wie man heute weiß auch eine wichtige Rolle bei osteoporotischen Frakturen spielt. So treten viele typisch osteoporotische Frakturen bei Patienten auf, deren T-Werte in der Knochendichtemessung nur osteopenische Werte aufweisen (Siris et al. 2004). Dies ist ein Hinweis dafür, dass bei einigen Patienten die Verschlechterung der Knochenstruktur für die Entwicklung einer Osteoporose im Vordergrund steht.

Bei typischen Wirbelkörperfrakturen ist auch in solchen Fällen trotz Nichterfüllung der WHO-Kriterien die Diagnose einer manifesten Osteoporose zu stellen (DVO-Leitlinien 2006)

Tab.8 Osteoporosestadien (WHO 1994)	
Klinisches Stadium	Kriterien
Normalbefund	BMD nicht niedriger als 1 SD unter dem Mittelwert (T-Score oberhalb -1)
Osteopenie	BMD zwischen 1,0 und 2,5 SD unter dem Mittelwert (T-Score zwischen -1 und -2,5)
Osteoporose	BMD 2,5 SD oder mehr unterhalb Mittelwert (T-Score <-2,5)
Manifeste Osteoporose	BMD mehr als 2,5 SD unter dem Mittelwert (T-Score <-2,5) + eine oder mehrere Frakturen
BMD = bone mineral density, Knochenmineraldichte SD = Standardabweichung, standard deviation	

Daher wird die folgende Definition von Experten bevorzugt, die auch die strukturellen Komponenten des Knochengewebes miteinbezieht:

„Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, charakterisiert durch eine unzureichende Knochenfestigkeit und Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes, mit konsekutiv reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung.“

(Definition des NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis, 2001)

Das Krankheitsbild Osteoporose wird in verschiedenster Weise unterteilt. Aufgrund der Lokalisation unterscheidet man die lokalisierte und die generalisierte Form.

Auch eine Einteilung nach pathogenetischen/ätiologischen Aspekten ist möglich. So spricht man von einer primären und sekundären Osteoporose. Osteoporoseformen,

deren Ätiologie unklar ist, werden als primäre Osteoporosen bezeichnet. Sekundäre Formen hingegen sind auf ein bekanntes Grundleiden zurückzuführen.

Zu den primären Formen gehört die idiopathisch, primäre Form für die keinerlei Risikofaktor zu finden ist, die primäre Osteoporose mit potentiellen Risikofaktoren, die postmenopausale Osteoporose (zurückzuführen auf ein Östrogendefizit) und die senile Osteoporose (mehrere unterschwellige Risikofaktoren, kein dominierender Einzelfaktor im Sinne einer sekundären Osteoporose) (Lange & Müller-Ladner 2007). Bei sekundären Osteoporosen wird die monoätiologische Form, deren Ursache eine einzelne Erkrankung oder ein einzelner Risikofaktor darstellt, von der polyätiologischen Form, bei der multiple Risikofaktoren eindeutig für die Osteoporoseentstehung maßgebend sind, unterschieden (Lange & Müller-Ladner 2007).

1.2.2. Prävalenz und Inzidenz der Osteoporose und ihrer Folgen

Die Osteoporose ist heute die häufigste metabolische Knochenerkrankung des höheren Lebensalters (Pientka et al. 2003) und wurde schon 1995 von Schacht als „schleichende Epidemie“ bezeichnet (Schacht 1995). Zukünftig wird die Osteoporose durch die alternde Weltbevölkerung allerdings noch um ein Vielfaches zunehmen und somit einen vergleichbaren ökonomischen Stellenwert wie kardiovaskuläre Ereignisse, Schlaganfall und Myokardinfarkt einnehmen (Pfeilschifter 2003). Von der WHO wurde sie bereits als eine der 10 ökonomisch bedeutsamsten Volkskrankheiten des 21. Jahrhunderts eingestuft, die in diesem Zusammenhang heute schon mit einem Anteil von 1,2% der Gesamtkosten eine bedeutende Rolle spielt (DVO-Leitlinien 2006).

Die Prävalenz einer Osteoporose nach der WHO-Definition wird bei postmenopausalen Frauen mit 7% im Alter von 55 Jahren angegeben und steigt auf 19% im Alter von 80 Jahren (Glüer et al. 2004). Für Männer liegen im deutsch-sprachigen Raum keine ausreichenden Angaben vor.

Zur Manifestation der Osteoporose kommt es in erster Linie in Form von Frakturen. Am häufigsten sind hierbei Frakturen im Bereich des Schenkelhalses, der Wirbelkörper und des Handgelenks. Von morphometrisch nachweisbaren Wirbelkörperfrakturen liegt die jährliche Inzidenz bei 50-70 jährigen Frauen etwa bei

1%, bei Männern im gleichen Alter hingegen bei 0,6% (DVO-Leitlinien 2006). Für periphere Frakturen, häufig resultierend aus osteoporotischen Veränderungen und Stürzen, wird die jährliche Inzidenz in dieser Altersklasse mit 1,9% für Frauen und 0,7% für Männer angegeben (DVO-Leitlinien 2006). Die Inzidenz von Frakturen ohne Hochenergietrauma ist für beide Manifestationsformen mit dem Alter exponentiell ansteigend (Hasserijs et al. 2001, Jackson et al. 2000, Jones et al. 1996).

Alle Arten von osteoporoseassoziierte Frakturen sind für beide Geschlechter mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Der Mortalitätsanstieg ist im ersten Jahr nach einer Fraktur am höchsten. Hüftgelenksnahe Frakturen zeigen mit 20-25% in den ersten 6 Monaten eine deutliche Übersterblichkeit (Alegre-Lopez et al. 2005, Smejtala et al. 2005). Auch Wirbelkörperfrakturen zeigen im Anschluss an die Fraktur eine erhöhte Mortalitätsrate (Kanis et al. 2004), die zwar nach dem ersten Jahr wieder abnimmt, jedoch auch in der Folgezeit erhöht bestehen bleibt (Hasserijs et al. 2005).

1.2.3. Das Krankheitsbild der Osteoporose

Ohne typische vorausgehende Symptome, sind Sinterungsfrakturen und die Begünstigung von in der Regel sturzbedingten peripheren Frakturen die unmittelbaren klinischen Auswirkungen einer Osteoporose (Cockerill et al. 2004, Adachi et al. 2003). Dies gilt gleichermaßen für Männer und Frauen. Wirbelkörperfrakturen führen häufig zu akuten und/oder chronischen Schmerzen und nicht selten verbleibt eine Beeinträchtigung der Funktionalität, die eine Einschränkung der Belastbarkeit und der Aktivität im Alltag und auch der Lebensqualität mit sich bringt (Kotz et al. 2004). Bei Sinterungen kann es zur Größenabnahme kommen, die sehr variabel und im Einzelfall auch von erheblichem Ausmaß sein kann. Hierdurch kann es je nach Ausprägung der Deformität zu funktionellen Beschwerden von Lunge und Gastrointestinaltrakt kommen. Auch das Selbstwertgefühl und somit die Lebensqualität der Betroffenen kann unter diesen Deformitäten sehr leiden (Crans et al. 2004). Es wurde eine erhöhte Mortalität im zeitlichen Zusammenhang mit solchen Frakturen beobachtet, die durch diese Verformungen und die eingeschränkte Funktionalität zu erklären ist. Bei peripheren Frakturen kommt es vor allem zu einem vorübergehenden oder bleibenden

Funktionsverlust, durch den Bruch selbst oder durch ein chronisches Schmerzsyndrom und die dadurch bedingte Schonhaltung. Vor allem im ersten Jahr nach der Fraktur kommt es zum erheblichen Funktionsverlust, doch auch in den Folgejahren kommt es nicht zur vollständigen Erholung (Boonen et al. 2003). Gerade bei älteren Patienten kann das Frakturereignis zum Verlust der Selbstständigkeit führen und durch die Immobilisation zu vermehrten Folgeerkrankung. So lässt sich die auch hier erhöhte Mortalität erklären.

1.2.4. Risikofaktoren für die Entwicklung einer Osteoporose

Neben den definierten Grunderkrankungen, auf die die sekundären Osteoporosen zurückzuführen sind, bestehen auch zahlreiche Faktoren, die nicht obligat zu einer Osteoporose-Entwicklung führen, aber das Risiko hierfür enthalten (Tab.9).

Auch für osteoporotische Frakturen zeigen sich diese Risikofaktoren, so ist bekannt, dass Männer ein 50% niedrigeres Risiko diesbezüglich bei vergleichbarem Alter und T-Wert als Frauen haben (Cauley 2002, Kanis et al. 2003). Mit jeder Dekade des Lebensalters verdoppelt sich etwa das Frakturrisiko. Das Alter als Frakturrisiko ist unabhängig von der Knochendichte und unabhängig von klinischen Risikofaktoren, wie Immobilisation oder multiple Stürze, die auch im Alter zunehmen (Kanis et al. 2005). Vorherige atraumatische und niedrigenergetische Wirbelkörperfrakturen sind neben dem Lebensalter der stärkste unabhängige Risikofaktor für zukünftige Knochenbrüche (van der Klift et al. 2004). Periphere Frakturen nach einem Bagatelltrauma sind ein mäßiggradiger unabhängiger Risikofaktor für osteoporotische Frakturen. Es wurde ein erhöhtes Folgerisiko peripherer Frakturen für Vorfrakturen jeder Lokalisation ohne Unterschied zwischen Männern und Frauen beschrieben (Porthouse et al. 2004). Keine attributale Mitbeteiligung konnte für Stressfrakturen gefunden werden (Bennell et al. 2004). Eine geringe Risikoerhöhung kann eine osteoporotische Fraktur in der Elternanamnese darstellen (Kanis et al. 2004). Mangelnde körperliche Aktivität oder die dazu fehlende Fähigkeit wird ebenso wie Nikotinkonsum als Risikofaktor für die Frakturentstehung gesehen. Ein BMI<20 erhöht das relative Risiko für eine proximale Femurfraktur etwa 2-fach und auch ein Risiko für andere Frakturen ist wahrscheinlich. Während eine Gewichtszunahme das Risiko senkt, wird durch eine Gewichtsabnahme das Risiko erhöht. Eine späte

Menarche wird als unabhängiger Risikofaktor für inzidente vertebrale Frakturen gesehen (Roy et al. 2003) und ein Menopausenalter vor 45 Jahre wurde als 2,1-fach erhöhtes Risiko für spätere Frakturen in niederländischen Kohortenstudien gefunden (van der Voort et al. 2003). Keine oder in der Relevanz unklare Risikofaktoren sind Kaffee (Cummings et al. 1995), Frakturen (Nevitt et al. 2005) und eine niedrige Milchzufuhr in der Anamnese.

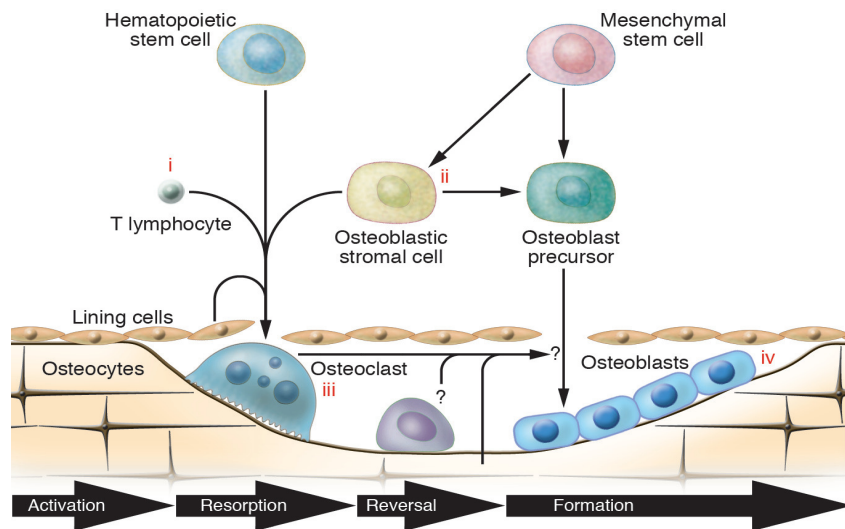
Tab. 9 Risikofaktoren einer Osteoporose-Entwicklung	
1. genetische Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Weibliches Geschlecht - kaukasische oder asiatische Rasse - schlanker Habitus (BMI<20) - positive Familienanamnese
2. hormonelle Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Östrogenmangel (späte Menarche (>15 Jahre), frühe Menopause (<45 Jahre), niedrige endogene Östrogen-Expositionszeit (<30Jahre), Ovarrektomie, Amenorrhoe, kein Stillen), - Nullipara
3. ernährungsbedingt	<ul style="list-style-type: none"> - Calciumarme Kost - hohe Phosphatzufuhr - hohe Proteinzufuhr - faserreiche Kost - Gewichtsverlust (>10% in letzten Jahren, unbeabsichtigt)
4. exogene Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Bewegungsmangel/Immobilisation - zunehmendes Alter - geringe UV-Exposition (Vit-D-Mangel) - Nikotin- und Alkoholabusus - Medikamente (z.B. Glukokortikoide, Heparin, Laxantien)

1.2.5. Pathophysiologie des Knochenstoffwechsels

Im Verlauf des Lebens beobachtet man zuerst ein Zunehmen der Knochendichte, das in einem Höchstwert (peak bone mass, PBM) gipfelt, um dann mit zunehmenden Alter kontinuierlich abzufallen. Die PBM liegt für die Wirbelsäule zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr (Rodin et al. 1990) und für den Schenkelhals schon vor dem 20. Lebensjahr (Rico et al. 1993). Etwa ab dem 35. Lebensjahr beginnt der physiologische Knochenabbau von 0,5-1% pro Jahr. Die Verluste während des gesamten Lebens betragen bei der Frau 30-40% und bei dem Mann 20-30% der maximalen Knochenmasse. Überdurchschnittlich hohe Verluste von 3-5% jährlich sind bei Frauen 5-7 Jahre nach der Menopause und bei Männern und Frauen in sehr hohem Alter bekannt (Lange 2001).

Der physiologische und ständige Abbau und Wiederaufbau des Knochens nach Beenden des Längenwachstums wird als Remodeling bezeichnet und hat die Aufgabe der Erneuerung des Knochens, der Reparatur von Mikrofrakturen, der Angleichung von mechanischen Eigenschaften des Knochens an die ständig wechselnden Bedingungen und des Mineralaustausches im Blut. Die Hauptzellen hierfür sind die Osteoklasten, die nach Resorption des Knochens sogenannte Howship'sche Lakunen hinterlassen und die Osteoblasten, die darauf mit der Synthese von organischer Knochengrundsubstanz reagieren (Abb.4). Die Osteoklasten werden über Botenstoffe durch die in den Ruhephasen auf der trabekulären Oberfläche liegenden Osteoblasten aktiviert. Dies geschieht als Reaktion auf resorbierende Hormone wie das Parathormon und das 1,25-Dihydroxyvitamin D₃, die an der Oberfläche der Osteoblasten an Rezeptoren binden. Die Steuerung der Balance des Remodeling geschieht durch lokale Faktoren und hormonelle Einflüsse, die in Tabelle 10 aufgeführt sind (Lange 2001).

Abb. 4 Remodeling des Knochens (aus Lawrence, 2005)



Die Osteoklastenaktivierung erfolgt über eine Interaktion von hämatopoetischen Zellen mit Osteoblasten, jedoch auch über Entzündungszellen (vor allem T-Zellen). Nach der Resorptionsphase (14-30 Tage) folgt die Umschaltphase (10 Tage). Die Phase der Knochenformation (ca. 90 Tage) mit Knochenproduktion durch die Osteoblasten wird möglicherweise durch Faktoren der Osteoklasten oder der „Umschaltzellen“ oder aus der Knochenmatrix selbst, induziert. In der Ruhephase (ca. 900 Tage) liegen die Osteoblasten auf der trabekulären Oberfläche, werden als Osteozyten eingebaut oder sterben ab.

Zu der oben erwähnten leicht negativen Knochenbilanz im Erwachsenenalter von 0,5-1% jährlich kommt es durch eine verminderte Produktion der Osteoblasten als eigentlich erforderlich wäre. Dies führt zur sogenannten alterassoziierten Osteopenie. Zur Osteoporose kommt es durch eine noch schlechtere Knochenbilanz, entweder durch einen erhöhten Knochenumsatz (high-turn-over-Osteoporose) oder bei einem pathologisch erniedrigten Knochenumsatz (low-turn-over-Osteoporose). Der High-turn-over-Osteoporose (Bsp. Immobilisation, Hyperthyreose) liegen eine exzessive Vermehrung der Knochenresorption und meist konsekutiv auch eine mäßige Steigerung der Knochenformation zugrunde, während die Low-turn-over-Osteoporose (Bsp. senile Osteoporose) durch eine verminderte Knochenneubildung gekennzeichnet ist. Nicht selten ist der Knochenmasseverlust bei der Osteoporose schubartig.

Tab. 10 lokale Faktoren und hormonelle Faktoren des Remodeling	
Lokale Faktoren	Hormonelle Einflüsse
<i>Osteoblasten</i> Tumor necrosis factor $\alpha+\beta$ Insulin-like growth factor I+II Platlet-derived growth factor Fibroblast growth factor Interleukin 1 (low dose) Lymphotoxin Interferon γ	<i>Osteoblasten</i> Parathormon 1,25 OH-Vitamin D Cortisol Growth hormone Insulin
<i>Osteoklasten</i> Interleukin 1 Tumor necrosis factor α Lymphotoxin Interleukin 6 Interferon γ Tumor necrosis factor $\alpha+\beta$ Platlet-derived growth factor Heparin Bradykinin	<i>Osteoklasten</i> Parathormon 1,25 OH-Vitamin D Calcitonin Oestrogen Cortisol Thyroxine

1.2.6. Ursachen und Formen der sekundären Osteoporosen

Bei der Diagnosestellung einer Osteoporose ist neben der weiterführenden Diagnostik auch eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung bezüglich Risikofaktoren, genetischer Disposition und Symptomen einer möglichen Grunderkrankung im Sinne einer sekundären Osteoporose durchzuführen.

Die wichtigsten Ursachen/Formen der sekundären Osteoporose sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tab. 11 Ätiologie der sekundären Osteoporosen (nach Lange 2001)	
Mechanismus	
1. Endokrin-metabolische Erkrankungen Hypogonadismus/Sexualhormonmangel Hyperthyreoidismus Hyperparathyreoidismus Hypocortisolismus (M.Cushing, Glukokortikoidmedikation)	Fortfall der osteoprotektiven Sexualhormonwirkung Steigerung des Knochenumbaus (Abbau>Anbau) Steigerung des Knochenumbaus (Abbau>Anbau) Verminderung der Calciumaufnahme
2. nutritiv-intestinale Störungen Mangelernährung/Maldigestion/Malabsorption/Z.n. Magen-Darm-Resektion M. Crohn, Colitis ulcerosa Alkoholismus	Vermindertes Angebot/verminderte Aufnahme an Calcium und Vitamin D zusätzlicher Entzündungseffekt zusätzlich Hemmung der Osteogenese
3. renal Niereninsuffizienz	Hyperphosphatämie, Hypokalzämie, sek. Hyperparathyreoidismus, D-Hypovitaminose
4. genetisch Osteogenesis imperfecta andere Knochendysplasien	fehlerhafte Kollagenbildung
5. entzündlich	Entzündungseffekt
6. neoplastisch / maligne Erkrankungen	Produktion osteolytischer Faktoren wie PTHrP, OAF, Prostaglandine
7. Immobilisation	unzureichender physikalischer Reiz zur Neubildung
8. Organtransplantation	verminderte Mobilität, Hemmung der Calciumaufnahme und Osteogenese durch immunsuppressive Therapie
9. verschiedene, seltene Ursachen	

1.2.7. Diagnostik

Die Diagnosestellung der Osteoporose erfolgt aus der Synopsis, Klinik, Knochendichtemessung und dem individuellen Risikofaktorprofil. Wichtig für die erfolgreiche Behandlung der Osteoporose ist eine frühe Diagnosestellung und das Erkennen und Verhüten von Risikofaktoren. Ziel der diagnostischen Abklärung ist auch immer der Ausschluss sekundärer Formen oder anderer Erkrankungen.

Durch die fehlenden Frühsymptome dieser schleichenden Erkrankung gestaltet sich die Früherkennung jedoch meist schwierig. So sollte bei akuten oder chronischen Rückenschmerzen, anamnestisch bestehenden Risikofaktoren und/oder Auffälligkeiten in der klinischen Untersuchung eine weitere Abklärung einer Osteoporose indiziert sein. Auffallen kann ein Hohlrundrücken, ein totaler Rundrücken, Änderungen in der Haltungsstatik, ein „Tannenbaumphänomen“ (Hautfalten am Rücken des Patienten bei Größenabnahme durch Höhenminderung der Wirbelkörper), ein umschriebener Gibbus, ein schlaffes und nach vorne gewölbtes Abdomen („Osteoporose-Bäuchlein“), Klopf- und Stauchungsschmerz der Wirbelsäule, Myotendinosen als sekundärer Überlastungsbefund und ein „Baastrup-Phänomen“ (Höhenminderung der Wirbelkörper mit schmerzhafter Berührung der Dornfortsätze) (Arbeitsgruppe Osteoporose 1996).

Die Grundlage der bildgebenden Verfahren zur Diagnostik osteoporotischer Veränderungen stellen die konventionelle Röntgendiagnostik und die Methoden der Knochendichtemessung dar. Es wird die Absorption gemessen und so auf den Calciumgehalt des Knochens geschlossen (Kann 2001). Mit dem empfohlenen Standardverfahren der DEXA-Messmethode wird die Strahlungstransmission an der Wirbelsäule und dem proximalen Femur gemessen. Falsch erhöhte Werte kommen durch Osteophyten, Aortenkalzifikationen oder Kalzifikationen von Gelenken und Bändern zustande (Grampp 1999). Andere Knochendichtemessmethoden wie die quantitative Computertomographie oder die quantitative Ultraschallmessung (als „Screeningverfahren“) konnten sich gegen die DEXA-Methode nach derzeitiger Datenlage nicht durchsetzen.

Die konventionelle Röntgendiagnostik ist für die Abklärung von Differentialdiagnosen, sekundären Osteoporosen und bei unklaren Rückenschmerzen unentbehrlich. Sie

hilft bereits abgelaufene stumme Wirbelfrakturen und Einbrüche zu lokalisieren. Zuvor treten bei einem osteoporotischen Wirbelkörper durch eine Rarefizierung der Spongiosa die Deck- und Grundplatten besonders hervor. Impressionen an Grund- und Deckplatten oder keilförmige Deformierungen können in der Seitenaufnahme sichtbar werden und bei weiteren Sinterungen zu einer thorakalen Kyphose und typischen Keil- und Fischwirbeln führen.

Die Diagnose seltener sekundärer Formen einer Osteoporose (z.B. Mastozytose, asekretorisches multiples Myelom) sind ebenso wie die genaue Beurteilung von Mineralisationsstörungen in einzelnen Fällen durch eine Knochenbiopsie möglich (DVO-Leitlinien 2006).

Nach entsprechender Anamnese, klinischer Untersuchung und Osteodensitometrie sollte ein Basislabor folgen, wenn Frakturen nach Bagateltraumen der Anlass zur Untersuchung waren, Hinweise auf eine sekundäre osteologische Grund-erkrankung vorliegen oder sich ein T-Wert von $< - 2,0$ in der DXA-Messung zeigte (DVO-Leitlinien 2006). Ziel einer laborchemischen Untersuchung ist der weitgehende Ausschluss der wichtigsten sekundären Osteoporoseformen und differentialdiagnostisch in Frage kommende Osteopathien. Es sollte Calcium und Phosphat (primärer/sekundärer Hyperparathyreoidismus, Malabsorption), die alkalische Phosphatase (erhöht bei Osteomalazie), die Gamma-GT (Differenzierung eine hepatisch bedingten AP-Erhöhung), Kreatinin (erhöht bei renaler Osteopathie), PTH, TSH (Hyperthyreose, primärer/ sekundärer Hyperparathyreoidismus), eine BSG und ein CRP (entzündliche Ursachen) aus dem Serum bestimmt werden. Zudem sollte eine Serum-Eiweißelektrophorese zum Ausschluss eine Multiplen Myeloms durchgeführt werden.

1.2.8. Therapie und Prophylaxe

Die Osteoporoseprophylaxe ist von sehr großer Bedeutung und ihr Ziel besteht darin, durch allgemeine Maßnahmen eine Verbesserung der Knochenstabilität und/oder Verringerung von Wirbelkörperfrakturen oder sturzbedingter peripherer Frakturen zu erreichen. Hierfür wichtig sind eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Calcium, ausreichende Sonnenlichtexposition (mindestens 30 min/Tag), die Vermeidung von Untergewicht (BMI<20) und Nikotin, die Verbesserung bzw. der

Erhalt von Muskelkraft und Koordination, die Sturz- und Immobilisationsvermeidung und die kritische Abwägung sturzfördernder und/oder knochenschädlicher Medikamente wie Antihypertensiva, Antidepressiva, Antiepileptika und orale Glukokortikoide (DVO-Leitlinien 2006). Je nach Sturzanamnese sollten adaptierte Hilfsmittel und Hüftprotektoren zum Einsatz kommen. In einer Mehrzahl von Studien konnte der positive Effekt einer mechanischen Belastung des Knochens belegt werden. Eine hohe Belastung (Krafttraining, Aerobic, Bewegungstraining) wirkt sich günstig auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule aus, während regelmäßiges Gehen die Knochendichte am proximalen Femur erhöht (Pientka et al. 2003).

Eine generelle Prophylaxe der Osteoporose und osteoporoseassoziiierter Frakturen (im Sinne einer Primärprophylaxe) mit spezifischen Medikamenten, zu der lange Zeit die weit verbreitete und anerkannte, jedoch nebenwirkungsreiche Hormontherapie gehörte, kann zum derzeitigen Zeitpunkt nicht offiziell empfohlen werden. Auch wenn heute alternative Medikamente zur Prophylaxe bereitstehen, sind diese bezüglich der allgemeinen Frakturprophylaxe noch nicht ausreichend evaluiert (DVO-Leitlinien 2006). Trotz guter Effekte auf die Knochendichte ließ sich in einer Studie mit Aldendronat-behandelten Frauen die Frakturrate nicht nachweislich senken (McClung et al. 2004). Prinzipiell ist diese Frage jedoch noch ungeklärt, da längere Studien zur Nutzen-Risiko-Abwägung einer medikamentösen Therapie in Bezug auf eine allgemeine Prophylaxe noch fehlen. Hingegen eine spezifische medikamentöse Therapie zur Sekundärprophylaxe weiterer Frakturen wird aufgrund des erhöhten Risikos diesbezüglich bei allen Personen nach einer osteoporotischen Wirbelkörperfraktur empfohlen, wenn der T-Wert der DXA-Methode an der LWS oder dem proximalen Gesamtfemurs $< -2,0$ ist (DVO-Leitlinien 2006).

Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist es, den weiteren Knochenabbau zu verhindern und die Knochenstruktur zu erhalten. Zudem soll der Aufbau von neuem Knochen angeregt und das gebildete Osteoid mineralisiert werden. Die hierfür verwendeten Therapeutika können unterteilt werden in sogenannte antiresorptive Substanzen wie Östrogene und Bisphosphonate, die die Osteoklastenaktivität hemmen und in anabole Substanzen, zu denen die Fluoride und Kalzitonin gehören, die vorwiegend auf Osteoblasten wirken. Des Weiteren gibt es die Substanzen mit komplexer Wirkung wie das Vitamin D und seine aktiven Metaboliten. Die individuelle Auswahl der Medikamente sollte unter Berücksichtigung der möglichen Risiken und

unerwünschten Nebenwirkungen, den möglichen Langzeiteffekten und der Komorbidität bzw. dem jeweiligen Risikoprofil des Patienten erfolgen.

Die Tabelle 12 gibt einen Überblick über die wichtigsten Medikamente in der Osteoporosetherapie (DVO-Leitlinien 2006).

Tab.12 Medikamentöse Osteoporosetherapie (DVO-Leitlinien 2006)	
	Präparate
Frau	Alendronat, Ibandronat, Östrogene**, Raloxifen, Risedronat, Strontium Ranelat, Teriparatid* Für alle Präparate ist eine Verminderung von Wirbelkörperfrakturen nachgewiesen (A) Für Alendronat (A), Östrogene (A), Risedronat (A), Strontium Ranelat (A) und Teriparatid (B) ist auch eine Verminderung peripherer Frakturen nachgewiesen. * Zulassung nur bei manifester Osteoporose ** in der Regel nur, wenn vasomotorische Beschwerden der Haupteinnahmegrund sind
Mann	Alendronat*, Teriparatid (nur Schweiz), Risedronat * Verminderung von WK-Frakturen nachgewiesen (A)
Dauer der medikamentösen Therapie: mind. 3-5 Jahre (A-B), anschließend Reevaluation anhand der Leitlinien und Entscheidung über eine Weitertherapie aufgrund des vorhandenen Risikos (D). Bei Teriparatid ist die Therapiedauer auf 18 Monate begrenzt.	

Calcium und Vitamin D3 sind als „Basistherapeutika“ zusammen mit den antiresorptiven Bisphosphonaten und den SERMs dem höchsten Empfehlungsgrad A in den Leitlinien zugeteilt (DVO-Leitlinien 2006). Calcium ist unverzichtbar für die Mineralisierung des Osteoids und Vitamin D3 fördert dessen Aufnahme im Darm und in den Knochen. Zudem wird die PTH-Sekretion durch Vitamin D supprimiert. Eine ausreichende Versorgung mit Calcium und Vitamin D3 ist auch Voraussetzung für eine erfolgreiche Therapie mit Bisphosphonaten, die nachweislich sowohl die Knochendichte als auch das Frakturrisiko positiv beeinflussen (Pientka et al. 2003) (Empfehlungsgrad A). Bisphosphonate hemmen die Rekrutierung, die Differenzierung, die Adhäsion und die Funktion von Osteoklasten und so den Knochenumbau (Rodan & Fleisch 1996). So kommt es zur Verbesserung der Knochenarchitektur und zu einer verstärkten Mineralisation des Knochengewebes. Alendronat ist für postmenopausale Frauen und auch für die Osteoporose bei Männern, ebenso wie für die glukokortikoidinduzierte Osteoporose zugelassen. Es konnte für dieses Präparat sowohl eine Verminderung von vertebrale und

peripheren Frakturen bei postmenopausalen Frauen (Cranney et al. 2002) als auch eine verringerte Wirbelkörperfrakturrate bei Männern (Orwoll et al. 2000) gezeigt werden. Die Wirkung scheint allerdings an eine niedrige Knochendichte gekoppelt zu sein (Hochberg et al. 2005).

Der selektive Östrogen-Rezeptor-Modulator (SERM; Raloxifen) aus der Gruppe der Antiresorptiva wirkt durch Bindung des aktivierten Östrogenrezeptors an ein passendes sogenanntes Östrogen-Rezeptor-Element (ERE) in den Promotorregionen der östrogenabhängigen Gene. Es konnte in Studien eine Verbesserung der Knochendichte, sowie eine deutliche Senkung der Wirbelkörperfrakturrate bewiesen werden (Empfehlungsgrad A).

Östrogene hemmen die Knochenresorption, indem sie vermutlich unter Mitwirkung von Zytokinen wie TNF- α die Aktivität und Anzahl der Osteoklasten beeinflussen (Riggs 2002). Sie hemmen einerseits direkt und andererseits unterdrücken sie auch die Sekretion osteoklasten-stimulierender und fördern die Sekretion osteoklasten-hemmender Mediatoren. Durch die seit längerem bekannte gesteigerte Inzidenz von Endometriumhyperplasien und -neoplasien sowie Neoplasien der Mamma (Ettinger 1993) als eine von vielen Nebenwirkungen wird die Hormontherapie mit Östrogenen heute nicht mehr in der Primärprävention empfohlen. Bei Vorhandensein eines Uterus bei der Patientin ist die Kombination mit einem Gestagen obligat. Die Anwendung beider Therapieprinzipien ist im Rahmen einer Sekundärprophylaxe nur bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen gegenüber anderen Osteoporosetherapeutika unter sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung zugelassen.

Calcitonin ist ein in der Schilddrüse natürlich gebildetes Hormon, das rasch über einen eigenen Rezeptor an Osteoklasten wirkt und diese reversibel hemmt. Nach dem Absetzen kommt es erneut zu einem übersteigerten Knochenabbau. Die Studienergebnisse sind uneinheitlich und stark Dosis abhängig. Zugelassen ist es zur parenteralen „Akut- & Intervalltherapie“ und nasal zur Behandlung und Prävention einer Osteoporose (Empfehlungsgrad B).

Teriparatid, das biologisch aktive 1-34-N-terminale Fragment des PTH, beschleunigt im Gegensatz zu den Antiresorptiva den Knochenaufbau und führt zu einer stärkeren Vermehrung des Knochenaufbaus, wodurch es zu einer positiven Nettobilanz kommt. Dies geschieht durch eine verminderte Apoptose osteoblastärer Zellen und über eine stimulierende Wirkung auf Präosteoblasten durch den lokal induzierten

Wachstumsfaktor IGF-1 (Reeve et al. 1980). Es ist nur bei manifester Osteoporose und auch nur für 18 Monate zugelassen. Neu auf dem Markt ist das vollhumane PTH (Preotact®), das in den DVO-Leitlinien 2006 jedoch noch nicht berücksichtigt ist.

Strontium Ranelat zeigte in präklinischen in-vitro-Untersuchungen sowohl die Stimulation der Knochenneubildung als auch die Hemmung des Knochenabbaus (Marie et al. 2001). Es fördert die Proliferation von Osteoprogenitorzellen und die Kollagensynthese osteoblastärer Zellen. Schon früh zeigte sich in Versuchen eine deutliche Hemmung der Osteoklastenaktivität durch Strontiumsalze (Su et al. 1992). Strontium Ranelat hemmt dosisabhängig die Differenzierung und Resorptionsfähigkeit osteoklastärer Zellen. Der molekulare Wirkmechanismus dieses Präparates ist bisher nur teilweise geklärt, es wird jedoch eine Aktivierung Kationensensitiver Rezeptoren an der Knochenzelloberfläche vermutet (Pi & Quarles 2004). Seit 2004 ist es für die Therapie der postmenopausalen Therapie zugelassen (Empfehlungsgrad A).

Bei uneinheitlicher Studienlage bescheinigen einige Studien den osteoanabolen Fluoriden bezüglich des Knochendichtezuwachses am Schenkelhals eine positive Wirkung, während andere keine signifikante Senkung des Frakturrisikos finden können. Für alle Frakturstellen liegen widersprüchliche Daten vor (Haguenauer et al. 2000).

Ebenfalls eine wichtige Aufgabe der Osteoporosetherapie ist die Behandlung akuter und chronischer Schmerzen und die Vermeidung funktioneller Einschränkungen nach Frakturen. So sollte möglichst bald nach einer Fraktur eine Mobilisierung angestrebt werden und eine medikamentöse Schmerztherapie nach dem WHO-Schema erfolgen. Daneben sollten physiotherapeutische Maßnahmen durchgeführt und gegebenenfalls eine Orthese angepasst werden. Therapieresistente Schmerzen können eine mögliche Indikation zur späteren Vertebro- oder Kyphoplastie darstellen. Da Nikotin und Alkohol die Aufnahme von Calcium (und Vitamin D3) hemmt, sollte weitestgehend darauf verzichtet werden und auch die Ernährung sollte entsprechend umgestellt werden. Auch eine überhöhte Eiweißzufuhr und phosphathaltige Lebensmittel (z.B. Cola, Limonade, bestimmte Wurstsorten) gehen zu Lasten der Calciumbilanz und sollte daher kontrolliert zu sich genommen werden. Es sollte auch eine Calciumreiche Ernährung geachtet werden, um den täglichen Bedarf von 1200-1500 mg am Tag zu decken.

2. Patienten und Methoden

2.1. Patientenkollektiv

In der vorliegenden klinischen, prospektiven, nicht randomisierten Studie wurden 41 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 59,8 Jahren (bei einer Spanne von 24-82 Jahren) mit klinisch gesicherter Sklerodermie untersucht. Die Diagnose wurde anhand der Kriterien der American Rheumatism Association und weiterer klinischer Symptome gestellt. Entsprechend der internationalen Klassifikation der SSc wurden die Patienten den zwei Sklerodermietypen zugeteilt (Tab. 13): die limitierte kutane (mit dem ihr zugeordneten CREST-Syndrom) und die diffuse kutane Sklerodermie (LeRoy et al. 1988). Es wurden von dem gesamten Patientenkollektiv knochenstoffwechselspezifische Parameter und Vitamin D-Rezeptorgenpolymorphismen aus Blutproben bestimmt. Fragebögen zu Risikofaktoren für eine Osteoporoseentwicklung (z.B. frühe Menopause, Ernährungszustand, Nikotinkonsum, längerfristige Glukokortikoidtherapie) und die Werte ihrer Knochendichtemessung liegen aufgrund der akuten Verschlechterung des Gesundheitszustandes eines Patienten nur von 40 Patienten vor.

Tab. 13 Zuordnung der Patienten zu den zwei SSc-Typen

	limitierte SSc	limitierte SSc mit CREST	diffuse SSc	Gesamt
Frauen	18	11	6	35
Männer	2	4	0	6
Gesamt	20	15	6	41

2.2. Bestimmung der Blutparameter

Es wurden Marker des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin, Crosslaps) und zum Ausschluss sekundärer Osteoporoseformen sPTH und sCa⁺⁺, 25- und 1.25-Vitamin D3, TSH, Kreatinin, BSG und CRP bestimmt. Auch die Bestimmung der oben erwähnten Vitamin D-Rezeptorgenpolymorphismen erfolgte zur Prädispositionsbeurteilung.

2.2.1. Knochenstoffwechselmarker

Osteocalcin (OC):

Intaktes Osteocalcin im Serum wurde nach sachgerechter Weiterverarbeitung der Proben direkt nach der Entnahme radioimmunologisch mittels eines kommerziell verfügbaren RIA der Fa. Incstar, Stillwater, Minnesota, USA bestimmt.

Normwerte: 5,0-55,8 ng/ml

Crosslaps:

β -Crosslaps wurden als physiologischer Knochenresorptionsparameter aus EDTA-Plasma ermittelt. Gemessen werden hierbei quervernetzte isomerisierte Typ-I-Kollagenfragmente aus dem Knochenabbau mittels standardisiertem Elektro-Chemilumineszenz-Immuno-Assay (ECLIA).

Normwerte: 0,100-10,000 ng/ml

TSH:

Die Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons erfolgte aus dem Serum mittels Radioimmunoassays: LUMItest (Henning, Berlin, Germany).

Normwerte: 0,23-4,00 μ U/ml

Parathormon:

Die Messung erfolgte aus dem Serum mittels RIA, intact PTH, Nichols Institutes, Wjichen, Netherlands.

Normwerte: 15,00-65,00 pg/ml

25- und 1.25-Vitamin D3:

Die Analyse des 25 Vitamin D₃ (25-Hydroxyvitamin D) erfolgte im Serum Proteinbindungsassay (markiert mit ¹²⁵I) der Fa. Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany (25-OH-Vitamin D-Assay).

Die Messung des 1,25-Vitamin D₃ wurde mittels Radioassay mit Dextran-Kohle-Trennung (markiert mit ³H) der Firma Biermann GmbH Bad Nauheim, Germany (Vitamin D3-Screen) durchgeführt.

Normwerte: 25 Vitamin D₃: 25,0-125,0 nmol/l; 1,25-Vitamin D₃: 17,0-53,0 pg/ml

Calcium:

Aus Serumproben wurden die Calciumwerte mittels standardisierten Labormethoden mit absorptionspektroskopischen Verfahren bestimmt.

Normwerte: 2,01-2,55 mmol/l

Kreatinin:

Die Kreatininwerte wurden mittels eines kinetischen Farbtests (Jaffé-Methode) ermittelt. Hierbei wird der Probe zunächst Natronlauge hinzugefügt und in einem zweiten Schritt Pikrinsäure. Kreatinin bildet in alkalischer Lösung mit Pikrat einen gelb-orange gefärbten Komplex, dessen Farbintensität photometrisch gemessen werden kann und direkt proportional zur Kreatininkonzentration ist.

Normwerte: 0,51-0,95 mg/dl

CRP und BSG:

Zur Einschätzung der aktuellen humoralen Entzündungsaktivität dienen die ermittelten BSG- und CRP-Werte. Die CRP-Messung erfolgte immunnephelometrisch (N Latex CRP mono, Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Germany).

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit wurde aus Citratblut bestimmt und nach einer Stunde abgelesen.

Normwerte: BSG: Männer < 15 mm/Std., Frauen < 20 mm/Std.; CRP < 0,5 mg/dl

2.2.2. Vitamin D – Rezeptorpolymorphismen

Gewinnung peripherer Leukozyten und ihrer DNA:

Für die molekularanalytische Bestimmung der VDR Polymorphismen werden zunächst zur Bereitstellung der benötigten DNA periphere Leukozyten aus dem Vollblut der Patientenproben gewonnen. Hierzu wird EDTA-antikoaguliertes Vollblut für 10 Minuten bei 3000g zentrifugiert, wodurch es zu einem dreischichtigen Aufbau der Blutsäule kommt: Blutplasma, Leukozyten und Thrombozyten (buffy coat) und sedimentierte Erythrozyten. Nach Abpipettieren von Blutplasma und Buffy coat wird zur Extraktion der DNA das QiaAmp-Blood-Kit verwendet (Quiagen Ltd, Max-Volumer-Strasse, Hilden, Deutschland). 100 µl von Plasma und Buffy coat werden mit 20 µl Proteinase K und 180 µl Puffer ATL versetzt und anschließend mithilfe einer sterilen Spritze mit 20GNadel und 4-5maligem Aufziehen homogenisiert. Nach 10 Minuten Inkubation bei 55°C in einem Thermocycler (Fa. Eppendorf) wird das Lysat mittels Wasserbad auf 99°C zur Inaktivierung der Proteinase K erwärmt. Nach Zusatz von 200µl Puffer AL und 210µl Ethanol (96-100%) wird der Ansatz für weitere 10 Minuten bei 70°C inkubiert. Anschließend kommt es zu zwei Waschungen: zu dem Gemisch, das in eine mitgeliefertes Filtertube pipettiert wird, werden 500µl Puffer AW1 hinzugefügt und es wird für eine Minute bei 6000g zentrifugiert. Das entstandene Zentrifugat wird verworfen. Anschließend wird dem oberen Reservoir des Filtertubes 500µl Puffer AW2 hinzugefügt und erneut für eine Minute mit derselben Einstellung zentrifugiert. Durch Zentrifugation bei 20 000g mit 20µl aqua dest. wurde die DNA aus dem Filtertube eluiert und in einem sterilen 1,5ml Tube aufgefangen.

Prinzip der Polymerase-Kettenreaktion (PCR):

Die PCR ist eine in vitro-Technik, mit der man gezielt eine bestimmte Stelle innerhalb des Genoms beliebig oft vervielfältigen kann (Amplifikation). Hierzu benötigt man eine DNA-Matrize (=Template) als Ausgangsmaterial (Genom-DNA, Plasmide, DNA-Fragmente), die zunächst bei hoher Temperatur (94-96°C) denaturiert wird und an deren 5' und 3'-Ende des zu amplifizierenden Bereichs anschließend spezifische Oligonukleotidmeloküle (Primer) angelagert werden (Annealing). In der folgenden Elongation verlängert eine DNA-Polymerase in Anwesenheit freier Desoxynukleotid-

Triphosphate (=dNTP's) diese Primer in 5'-3'-Richtung entlang der einzelsträngigen denaturierten DNA-Matrize und synthetisiert so neue DNA-Stränge. Dieser Vorgang kann unter anderem durch eine Erhöhung der Inkubationstemperatur auf 95°C unterbrochen werden. Kühlt man anschließend in Anwesenheit freier Primer wieder auf 60-40°C ab, so binden diese erneut an die durch die Hitze aufgeschmolzene doppelsträngige DNA und ein weiterer Doppelstrang kann synthetisiert werden. Hierbei dienen nun auch die neu synthetisierten DNA-Stränge als Matrize (Template) und tragen so dazu bei, dass bei jedem neuen Zyklus die Konzentration der zu vervielfältigten Sequenz ansteigt.

Für die vorliegende molekularbiologische Genotypisierung diente die in H₂O gelöste DNA der peripheren Leukozyten als Template. Die Region des VDR liegt bekannterweise innerhalb des Genlokus 12q3 und die für die Amplifikation benötigten Primer wurden entsprechend den Arbeiten von Morrison et al. 1994 und Gross et al. 1996 verwendet. Folgende Ansätze wurden pipettiert: 4 µl extrahierte DNA; 5 µl 10x Puffer (Fa. Perkin Elmer); 1 µl 3'Primer (20 pmol/ µl); 1 µl 5'Primer (20 pmol/ µl); 0,5 µl dNTP (Eurobio); 0,3 µl AmpliTaq Gold (Fa. Perkin Elmer); ad 50 µl H₂O.

In einer PCR-Maschine (Trio-Block, Biometra) wurde der jeweilige Reaktionsansatz wie in Tabelle 14 dargestellt amplifiziert.

Tab. 14 Bedingungen des jeweiligen Ansatzes bei der Amplifikation		
Ansatz 1: B1 & B2 Amplifikation	Ansatz 2: T1 & T2 Amplifikation	Ansatz 3: F1 & F2 Amplifikation
1x 94°C, 5 Minuten	1x 94°C, 5 Minuten	1x 94°C, 5 Minuten
40x 94°C, 1 Minute	40x 94°C, 1 Minute	40x 94°C, 1 Minute
60°C, 1 Minute	59°C, 1 Minute	60°C, 1 Minute
60°C, 1 Minute	60°C, 1 Minute	60°C, 1 Minute
1x 72°C, 5 Minuten	1x 72°C, 5 Minuten	1x 72°C, 5 Minuten

Analyse der PCR-Produkte mittels Agarose-Gel-Elektrophorese:

8 µl der PCR-Produkte wurden jeweils mit 2 µl Ladepuffer versetzt und auf Slots verteilt. Nach Anlegen einer Spannung von 100 mV bei 1000 mA wandert die elektrisch negativ geladene DNA von der Kathode in Richtung Anode. Gleichzeitig wird ein genormter Längenmarker parallel zu den Slots aufgetragen und bei Betrachtung des Gels im 300nm-UV-Transluminatorlicht lassen sich Größenunterschiede der einzelnen Fragmente erkennen, wodurch eine semiquantitative Beurteilung der Länge der einzelnen Amplikons möglich ist.

RFLP-Analyse der PCR-Produkte:

Restriktionsendonukleasen spalten DNA an ganz bestimmten Sequenzen. Wird durch eine Mutation eine Base in einer solchen Erkennungssequenz verändert, wird diese Stelle nicht mehr durch das betreffende Restriktionsenzym gespalten. Umgekehrt können durch Mutationen auch neue Restriktionsstellen entstehen. Je nach Vorhandensein der jeweiligen für dieses Restriktionsenzym spezifischen Schnittstelle entstehen nach der Inkubation der DNA mit dem entsprechenden Enzym unterschiedlich lange Restriktionsfragmente. Mittels Gelelektrophorese können diese Fragmente sichtbar gemacht werden. Durch eine solche Restriktions-Fragment-Längen-Polymorphismus (RFLP)-Analyse ist es also möglich, Mutationen innerhalb eines Gen-Abschnitts zu erkennen.

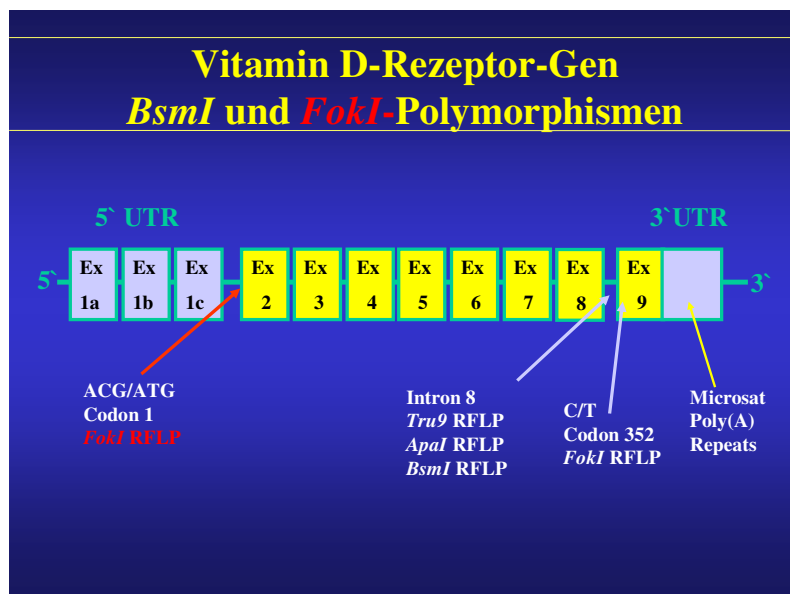


Abb.5 Das Vitamin D-Rezeptorgen

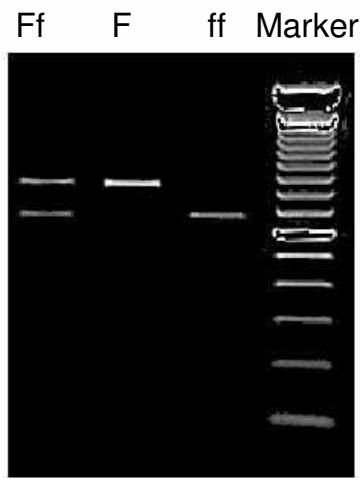
Die Schnittstellen innerhalb eines Allels der Restriktions-Endonukleasen seien in Tabelle 15 kurz dargestellt.

Tab. 15 Schnittstellen der Restriktionsendonukleasen		
Bsml	TaqI	FokI
5'...GAATGCN/...3'	5'...T/CGA...3'	5'...GGATG(N) ₉ ...3'
3'...CTTAC/GN...5'	3'...AGC/T...5'	3'...CCTAC(N) ₁₃ ...5'

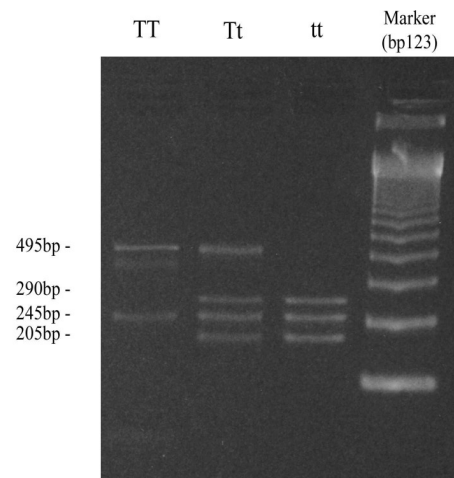
Mit dem Buchstaben (b) wird die Anwesenheit einer Schnittstelle für die Bsml-Endonuklease bezeichnet, die Abwesenheit dieser Schnittstelle mit (B). Entsprechend zeigt (t) und (f) die Anwesenheit und (T) und (F) die Abwesenheit der Schnittstelle des TaqI- und FokI-Enzyms an. Somit ergeben sich für die Polymorphismen jeweils drei Möglichkeiten: (bb), (tt) und (ff) zeigen jeweils eine Restriktionsstelle auf beiden Allelen. (Bb), (Tt) und (Ff) stehen jeweils für einen heterozygoten Genotyp und die Typen (BB), (TT) und (FF) deuten auf eine homozygote Abwesenheit der Restriktionsstelle hin. In der Gelelektrophorese zeigt sich bei dem Typ BB eine Bande mit einer Länge von 900 bp, bei dem Typ Bb eine 900 bp und eine 760 bp-Bande, während man beim Genotyp bb lediglich eine 760 bp-Bande findet (Lange 2001) (Abb.5).

Für die Analyse der Genloci, die im Anschluss an die PCR erfolgt, wird folgender Ansatz in einem sterilen 1500 µl Tube pipettiert: 8 µl PCR-Puffer; 2 µl 10x Puffer (10mM Tris-HCl, 10mM MgCl₂, 100mM KCl, 100 µg/ml BSA), 1 µl Bsml bzw. TaqI bzw. FokI Endonuklease (10⁴ U/ml), Hybaid-AGS, Heidelberg, 9 µl H₂O. Die Ansätze werden für 10 Stunden bei entsprechenden Temperaturen (Bsml: 37°C; TaqI: 37°C; FokI: 31°C) inkubiert. Anschließend erfolgt eine erneute Auftragung auf ein 2% Agarose TAE Gel und die Betrachtung unter dem UV-Licht (300nm).

Fok I - Polymorphismen



Taq I - Polymorphismen



Bsm I - Polymorphismen

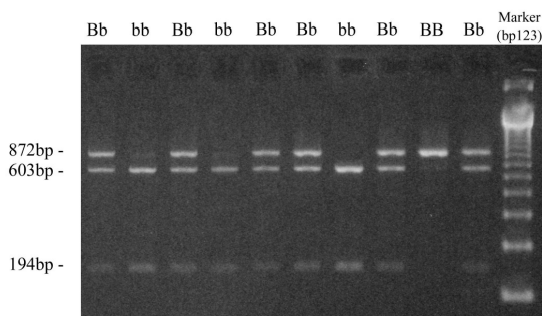


Abb.6 Gelfotos der typischen Bandenmuster (VDR-Polymorphismen)

2.3. Fragebogen zu Risikofaktoren

Vor der Knochendichtemessung wurde von den Patienten ein Fragebogen zu den Risikofaktoren einer Osteoporose ausgefüllt. Enthalten sind Fragen zur Person, zu den Körpermaßen (Größe, Gewicht), zur Eigen- und Familienanamnese sowie zur Lebensführung wie körperliche Betätigung, Zeit im Freien, Ernährung und Alkohol- und Zigarettenkonsum. Außerdem wird nach knochenstoffwechselbeeinflussenden Medikamenten wie Kortison gefragt. Die gynäkologische Anamnese umfasst Fragen zu Schwangerschaften, Geburten und Regelblutung sowie gynäkologischen Eingriffen und Hormoneinnahme.

2.4. Messung der Knochendichte

Die Knochendichte wurde mit der Methode der Dual-Photonenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) mit einem Lunar Prodigy X Gerät gemessen (LUNAR Radiation Corporation, 313 West Beltline Highway, Madison, Wisconsin 53713, United States). Die Scanregion umfasste die Lendenwirbelkörper 1-4 ap, seitlich und den gesamten linken Oberschenkelhals.

Eine Osteoporose wurde entsprechend den zum Zeitpunkt der Auswertung geltenden WHO-Kriterien bei einem T-Score von mehr als 2,5 Standardabweichungen (neuster Stand (DVO-Leitlinien 2006): T-Wert < -2) in der DXA-Knochendichtemessung an Schenkelhals gesamt und Lendenwirbelsäule diagnostiziert. Eine Osteopenie besteht bei Messwerten des T-Scores zwischen -1 und -2,5 Standardabweichungen.

2.5. Statistische Auswertung

Zum Überprüfen von wissenschaftlichen Vermutungen werden statistische Hypothesen aufgestellt. Sie sind bei Gruppenvergleichen meist so formuliert, dass das Ziel des Anwenders das Ablehnen der Hypothese ist. Als Signifikanzniveau (Fehler 1. Art, Fehlerwahrscheinlichkeit oder p-Wert) wird diejenige Wahrscheinlichkeit bezeichnet, mit der man irrtümlich eine richtige Hypothese ablehnt. Will man einen geringen Fehler beim Ablehnen der Hypothese machen, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind $\alpha=0,05$ und $\alpha=0,01$. In dieser Arbeit wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wird diese Voraussetzung als erste mit dem von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft.

Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteiltheit der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische Tests oder nicht-parametrische (Rang-) Tests durchgeführt werden.

Die in dieser Arbeit verwendeten metrischen Variablen sind nicht normalverteilt. Es kommen nicht-parametrische Verfahren zum Testen von Hypothesen zur Verwendung.

Im Ergebnisteil werden kurz die Tests genannt und die p-Werte ausgedrückt. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als signifikant bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant.

Für verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen werden nun die Namen der in der Arbeit verwendeten Tests und die abgeprüften Hypothesen aufgelistet (Tab.16).

Tab. 16 Verwendete statistische Tests		
Test	Anwendung	Hypothese
Mann-Whitney-Test	Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen
Kruskal-Wallis-Test	Gruppenvergleiche (mehr als zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen

Test auf Unabhängigkeit

In einer vorliegenden Kontingenztafel mit ordinalen oder nominalen Zeilen- und Spaltenmerkmal ist für den Anwender die Frage von Interesse, ob die Ausprägung des einen Merkmals die Ausprägung des anderen Merkmals beeinflusst resp. bestimmt. Bei genügend großer Zellbelegung wird die Hypothese der Unabhängigkeit der beiden Merkmale mit einem Chi²-Test getestet.

Bei größeren Tafeln (Spalten- oder Zeilenanzahl ist größer als 2) und kleinen Zellenbelegungen (der Anteil der Zellen, die eine erwartete Belegung von weniger als fünf haben, ist größer als ein Fünftel der Gesamtzellenanzahl oder eine erwartete Zellenbelegung ist kleiner als eins) sollte der Chi²-Test nicht angewendet werden.

In diesen Fällen kann ein exakter Wert (Fishers exakter Test) ohne Probleme herangezogen werden. Fishers exakter Test wurde in dieser Arbeit angewendet.

3. Ergebnisse

In der Gesamtgruppe der 40 Patienten fand sich eine Osteopenie bei 21 Patienten am Schenkelhals und axial bei 22 Patienten. Eine Osteoporose war am Schenkelhals bei 6 und axial bei 10 Patienten nachweisbar. Lediglich 7 Patienten wiesen eine normale Knochendichte sowohl am Schenkelhals als auch axial auf. Insgesamt kommt eine Minderung der Knochendichte bei Sklerodermiepatienten häufig vor: eine Osteoporose bei 32 % (13/40 Pat.) und eine Osteopenie bei 50% (20/40 Pat.).

3.1. Laborparameter zum Knochenstoffwechsel

In zwei Fällen zeigte sich eine Erhöhung des PTH bei normwertigem Calcium im Serum. Bei 9 Patienten konnte ein Vitamin D-Defizit (Verminderung des 25 Vit. D3) gefunden werden. Das biologisch aktive 1.25 Vit. D3 war bei normalen Kreatininwerten bei drei Patienten vermindert. Bei zwei Patienten fanden sich verminderte Osteocalcinwerte, in einem Fall waren diese erhöht. Eine Verminderung der Crosslaps ließ sich bei einem Patienten finden und bei einem weiteren eine Erhöhung. In sechs Fällen war eine leichte Kreatininerhöhung zu beobachten. Alle laborchemischen Werte zeigten keine signifikante Assoziation zur ermittelten Knochendichte (entsprechende Werte in Tabelle 17). Die p-Werte des Kruskal-Wallis-Test auf Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen ließen diesbezüglich keine Signifikanz beobachten.

Auch für die Laborparameter bezüglich der Sklerodermietypen zeigten sich im Mann-Whitney-Test keine signifikanten p-Werte auf Gruppenunterschiede bis auf für den Parameter PTH. Hier wurden signifikant höhere Werte in der Gruppe der „diffusen SSC-Werte“ beobachtet (entsprechende Werte in Tabelle 18).

**Tab. 17 Mittelwerte und Standardabweichungen (MW±SD) der Laborparameter
(Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)**

Parameter	Osteopenie (N=21)	Osteoporose (N=12)	Normale Knochendichte (N=7)	p-Wert
PTH	38,80 ± 22,92	32,69 ± 11,46	31,58 ± 12,08	0,650
BSG	22,57 ± 13,89	17,33 ± 8,95	17,86 ± 10,71	0,514
CRP	0,67 ± 1,31	2,12 ± 4,43	0,40 ± 0,33	0,818
TSH	1,43 ± 1,02	3,63 ± 4,96	1,66 ± 1,29	0,350
Calcium	2,41 ± 0,12	2,37 ± 0,21	2,40 ± 0,15	0,879
1.25 Vit. D	39,71 ± 18,30	44,11 ± 37,98	32,01 ± 13,76	0,572
25 Vit. D	36,29 ± 37,45	30,23 ± 20,20	24,16 ± 14,05	0,917
Kreatinin	0,78 ± 0,14	0,75 ± 0,21	0,78 ± 0,16	0,998
Osteocalcin	23,09 ± 11,25	17,43 ± 5,64	23,01 ± 10,34	0,193
CrossLaps	0,38 ± 0,24	0,35 ± 0,17	0,27 ± 0,09	0,399

**Tab. 18 Mittelwerte und Standardabweichungen (MW±SD) der Laborparameter
(Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)**

Parameter	Diffuse SSC (N=6)	Limitierte SSC (N=34)	p-Wert*
PTH	59,34 ± 32,42	31,53 ± 11,08	0,012
BSG	22,50 ± 15,35	19,76 ± 11,64	0,754
CRP	0,78 ± 0,64	1,11 ± 2,85	0,184
TSH	1,44 ± 1,15	2,25 ± 3,17	0,566
Calcium	2,36 ± 0,14	2,40 ± 0,15	0,306
1.25 Vit. D	39,25 ± 20,67	39,76 ± 25,94	0,897
25 Vit. D	37,00 ± 46,83	31,53 ± 26,66	1,000
Kreatinin	0,70 ± 0,10	0,78 ± 0,17	0,197
Osteocalcin	27,94 ± 14,18	20,22 ± 8,67	0,159
CrossLaps	0,43 ± 0,38	0,34 ± 0,16	0,956

3.2. Familiäre Disposition zur Osteoporoseentwicklung

Im Rahmen des Risikofragebogens wurde die familiäre Disposition zur Entwicklung einer Osteoporose aufgrund bekannter Osteoporosekranke in der Familie erfragt. Es ergaben sich hierfür im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit mit einem p-Wert von 0,239 kein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Knochendichtegruppen (entsprechende Werte in Tabelle 19). Dies gilt auch für die familiäre Disposition bei der Unterscheidung der Sklerodermietypen. Auch hier ergab sich im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit mit einem p-Wert von 1,000 kein signifikanter Zusammenhang (Tab. 20).

**Tab. 19 Kreuztabelle: Familiäre Disposition zur Osteoporoseentwicklung
(Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)**

			Familiäre Osteoporosebelastung		Gesamt
			Nein	Ja	
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	14	7	21
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Osteo- porose	Anzahl	9	3	12
		%	75,0%	25,0%	100,0%
	Normal	Anzahl	7	0	7
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	10	40
		%	75,0%	25,0%	100,0%

**Tab. 20 Kreuztabelle: Familiäre Disposition zur Osteoporoseentwicklung
(Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)**

			Familiäre Osteoporosebelastung		Gesamt
			Nein	Ja	
SSC	Diffus	Anzahl	5	1	6
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	Limitiert	Anzahl	25	9	34
		%	73,5%	26,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	30	10	40
		%	75,0%	25,0%	100,0%

3.3. Sonnenlichtexposition

Da das täglich benötigte Vitamin D größtenteils durch Synthese in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin unter Sonnenlichtexposition dem Organismus bereitgestellt wird, wurde im Rahmen des Risikofragebogens auch nach der täglich im Freien verbrachten Zeit gefragt. Die meisten Patienten (90%) gaben hierbei eine ausreichende tägliche Sonnenlichtexposition an.

Sowohl für die unterschiedlichen Knochendichtegruppen (Tab. 21) als auch für die verschiedenen Sklerodermietypen (Tab. 22) wurde mittels des Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit bei einem p von 0,632 bzw. 0,493 kein signifikanter Zusammenhang zur Sonnenlichtexposition gefunden.

**Tab. 21 Kreuztabelle: Sonnenlichtexposition
(Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)**

			wenig Sonnenlichtexposition		Gesamt
			Nein	Ja	
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	19	2	21
		%	90,5%	9,5%	100,0%
	Osteo- porose	Anzahl	10	2	12
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	Normal	Anzahl	7	0	7
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	36	4	40
		%	90,0%	10,0%	100,0%

**Tab. 22 Kreuztabelle: Sonnenlichtexposition
(Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)**

			wenig Sonnenlichtexposition		Gesamt
			Nein	Ja	
SSC	Diffus	Anzahl	5	1	6
		%	83,3%	16,7%	100,0%
	Limitiert	Anzahl	31	3	34
		%	91,2%	8,8%	100,0%
Gesamt		Anzahl	36	4	40
		%	90,0%	10,0%	100,0%

3.4. Kortisontherapie

Die Kortisonmedikation stellt einen bekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose dar. Bei der Befragung ergab sich, dass etwa ein Drittel der Patienten länger als ein halbes Jahr mit Kortison behandelt wurde. Hierfür ergab sich bei einem p-Wert von 0,097 bzw. 0,075 im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit keine Signifikanz für die unterschiedlichen Knochendichtegruppen (Tab. 23) bzw. Sklerodermietypen (Tab. 24).

Tab. 23 Kreuztabelle: Kortisontherapie					
(Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)					
		Kortisontherapie über 6 Monate?		Gesamt	
		Nein	Ja		
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	14	7	21
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Osteoporose	Anzahl	6	6	12
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Normal	Anzahl	7	0	7
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	13	40
		%	67,5%	32,5%	100,0%

Tab. 24 Kreuztabelle: Kortisontherapie					
(Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)					
		Kortisontherapie über 6 Monate?		Gesamt	
		Nein	Ja		
SSC	Diffus	Anzahl	2	4	6
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	Limitiert	Anzahl	25	9	34
		%	73,5%	26,5%	100,0%
Gesamt		Anzahl	27	13	40
		%	67,5%	32,5%	100,0%

3.5. Gabe von Calcium und Vitamin D

Auch die Frage, ob bei den Patienten bereits eine osteoprotektive Therapie mit Calcium und Vitamin D eingeleitet wurde, ist von Interesse. Bei knapp zwei Drittel war dies nicht der Fall. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Für die Knochendichtegruppen ergab sich im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit ein p-wert von 0,538 (Tab. 25); für die Sklerodermietypen ein p-Wert von 1,000 (Tab. 26).

**Tab. 25 Kreuztabelle: Gabe von Calcium und Vitamin D
(Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)**

			Calcium-Vit. D-Gabe		Gesamt
			Nein	Ja	
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	14	7	21
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Osteo- porose	Anzahl	6	6	12
		%	50,0%	50,0%	100,0%
	Normal	Anzahl	5	2	7
		%	71,4%	28,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	25	15	40
		%	62,5%	37,5%	100,0%

**Tab.26 Kreuztabelle: Gabe von Calcium und Vitamin D
(Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)**

			Calcium-Vit. D-Gabe		Gesamt
			Nein	Ja	
SSC	Diffus	Anzahl	4	2	6
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	Limitiert	Anzahl	21	13	34
		%	61,8%	38,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	25	15	40
		%	62,5%	37,5%	100,0%

3.6. Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismen

Ausgehend von der Hypothese, dass bei Sklerodermiepatienten eine Mutation des Vitamin D-Rezeptorgens vorliegen könnte, die einen möglichen genetischen Faktor für die Entstehung einer Osteopenie/Osteoporose darstellt, wurden bei den Patienten ein Zusammenhang zwischen den Vitamin D-Rezeptor-Polymorphismen zur Knochendichte und zum Sklerodermietyp bestimmt

3.6.1. Fokl-Genotypen

Es ergaben sich im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit für den Fokl-Genotyp ein p-Wert von 0,058 für die verschiedenen Knochendichtegruppen (Tab. 27) und ein p-Wert von 0,514 für die unterschiedlichen Sklerodermietypen (Tab. 28). Für beide besteht kein signifikanter Zusammenhang.

Tab. 27 Kreuztabelle: VDR Fokl-Genotypen

(Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)

			FF	VDR Fokl Ff	ff	Gesamt
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	11	8	2	21
		%	52,4%	38,1%	9,5%	100,0%
	Osteoporose	Anzahl	1	7	4	12
		%	8,3%	58,3%	33,3%	100,0%
	Normal	Anzahl	3	4	0	7
		%	42,9%	57,1%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	15	19	6	40
		%	37,5%	47,5%	15,0%	100,0%

Tab.28 Kreuztabelle: VDR Fokl-Genotypen

(Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)

			FF	VDR Fokl Ff	ff	Gesamt
SSC	Diffus	Anzahl	2	4	0	6
		%	33,3%	66,7%	0,0%	100,0%
	Limitiert	Anzahl	13	15	6	34
		%	38,2%	44,1%	17,6%	100,0%
Gesamt		Anzahl	15	19	6	40
		%	37,5%	47,5%	15,0%	100,0%

3.6.2. BsmI-Genotypen

Auch für den BsmI-Genotyp des Vitamin D-Rezeptors konnte kein signifikanter Zusammenhang gefunden werden. Für die unterschiedlichen Knochendichtegruppen konnte im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit ein p-Wert von 0,623 (Tab. 29) und für die verschiedenen Sklerodermietypen ein p-Wert von 0,845 ermittelt werden (Tab.30).

Tab. 29 Kreuztabelle: VDR BsmI-Genotypen (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)						
			VDR BsmI		Gesamt	
		BB	Bb	Bb		
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	4	8	9	21
		%	19,0%	38,1%	42,9%	100,0%
	Osteo- porose	Anzahl	3	5	4	12
		%	25,0%	41,7%	33,3%	100,0%
	Normal	Anzahl	1	5	1	7
		%	14,3%	71,4%	14,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	8	18	14	40
		%	20,0%	45,0%	35,0%	100,0%

Tab. 30 Kreuztabelle: VDR BsmI-Genotypen (Gruppenunterschiede der Sklerodermiegruppen)						
			VDR BsmI		Gesamt	
		BB	Bb	Bb		
SSC	Diffus	Anzahl	1	2	3	6
		%	16,7%	33,3%	50,0%	100,0%
	Limitiert	Anzahl	7	16	11	34
		%	20,6%	47,1%	32,4%	100,0%
Gesamt		Anzahl	8	18	14	40
		%	20,0%	45,0%	35,0%	100,0%

3.7. Sklerodermietyp und Knochendichte

Ebenfalls von Interesse war die Frage nach dem Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem Sklerodermietyp. Bei einem p-Wert von 0,282 im Exakten Test nach Fisher auf Unabhängigkeit besteht auch hier kein signifikanter Zusammenhang (Tab. 31).

Tab. 31 Kreuztabelle: Sklerodermietyp (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)				
		SSC		Gesamt
		Diffus	Limitiert	
Knochen- dichte	Osteopenie	Anzahl	5	16
		%	23,8%	76,2%
	Osteo- porose	Anzahl	1	11
		%	8,3%	91,7%
	Normal	Anzahl	0	7
		%	0,0%	100,0%
Gesamt		Anzahl	6	34
		%	15,0%	85,0%

4. Diskussion

4.1. Knochendichte

In der Vergangenheit wurden viele Studien bezüglich eines möglichen Zusammenhangs zwischen einer Knochendichteminderung und der Sklerodermie durchgeführt, doch hierbei ergaben sich sehr unterschiedliche und teilweise kontroverse Ergebnisse. Während La Montagna et al. (1991) und Di Munno et al. (1995) eine verminderte Knochendichte bei kaukasischen Patientinnen mit Sklerodermie finden konnten, zeigte sich solch eine Assoziation in Untersuchungen von Da Silva (1997) nicht. Allerdings weist die Studie von Da Silva mit 25 Patienten im Vergleich zu den Studien von La Montagna et al. und Di Munno et al. (90 bzw. 43 Patienten) auch ein relativ kleines Patientenkollektiv auf. Während Carbone et al. (1999) anschließend in einer Studie erneut eine Knochendichteminderung bei 15 Sklerodermiepatienten belegen konnten, wurde in einer weiteren Studie mit 30 Patienten kein Hinweis darauf gefunden, dass Sklerodermie einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellt, da sich bei den meisten Patienten normale oder sogar erhöhte Knochendichtewerte fanden (Neumann et al. 2000).

In all diesen Untersuchungen konnte kein Unterschied zwischen dem diffusen und dem limitierten Typ der Sklerodermie bezüglich der Osteoporoseentwicklung gefunden werden. Erst eine neuere Studie konnte solch einen Zusammenhang zeigen. Hierbei wiesen Patienten mit dem difussen Typ der SSc und/oder mit Beteiligung mindestens eines inneren Organs die größte Knochendichteminderung auf (Frediani et al. 2004).

Bislang ist also nicht geklärt, ob die Sklerodermie tatsächlich einen Risikofaktor für eine Osteoporose darstellt oder nicht (Loucks & Pope 2004).

Auch in der vorliegenden Studie sollte diese Frage nun wieder aufgegriffen werden. Deshalb wurde bei 40 Sklerodermiepatienten eine Knochendichtemessung an der Lendenwirbelsäule und dem Oberschenkelhals mittels Dual-Photonenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) durchgeführt.

Eine Osteoporose war hierbei bei 32 % (13/40 Pat.) und eine Osteopenie bei 50% (20/40 Pat.) der Patienten nachweisbar. Dies zeigt, dass eine Minderung der Knochendichte bei Sklerodermiepatienten häufig vorkommt.

Zudem stellt sich die Frage, ob eine der Sklerodermieformen (diffus, limitiert, CREST) auffallend häufig mit einer Knochendichteminderung einhergeht. Obwohl in der vorliegenden Studie die limitierte Form sowohl unter den Osteopenie- als auch Osteoporoseerkrankten Sklerodermiepatienten einen deutlich höheren Anteil aufwies, konnte letztendlich für keine der Sklerodermieformen ein signifikanter Zusammenhang zur Knochendichte belegt werden.

Aufgrund der erhöhten Rate einer Knochendichteminderung bei Patienten mit Sklerodermie empfiehlt sich im Praxisalltag eine routinemäßige Überprüfung.

4.2. Knochenstoffwechselfparameter

Zahlreiche Studien haben sich mit der Frage beschäftigt, ob bei Patienten mit Sklerodermie bestimmte Laborparameter für einen gestörten Knochenmetabolismus oder -umsatz existieren, die auf eine Prädisposition zur Entwicklung einer Osteopenie oder Osteoporose hinweisen. Allerdings lassen sich bei Sklerodermiepatienten zumeist Normwerte für Knochenstoffwechselfparameter wie Calcium, Phosphat, die alkalische Phosphatase, Osteocalcin Parathormon und Calcitonin finden (Serup et al. 1983, La Montagna et al. 1995). In der vorliegenden Studie sollten nun an 40 Patienten ebenfalls Untersuchungen zu Knochenstoffwechselfparametern durchgeführt werden, um diesen möglichen Zusammenhang nochmals aufzugreifen. Hierbei erfolgte die Bestimmung von Osteocalcin, Crosslaps, Parathormon, Calcium, 1,25-Vitamin D, 25-Vitamin D, Kreatinin, TSH, BSG und CRP.

4.2.1. Osteocalcin (OC) und Crosslaps

Osteocalcin, auch bone γ -carboxyglutamin acid-containing protein (BGP) genannt, ist eines der wichtigsten nicht-kollagenen Proteine der Knochenmatrix. Es wird ausschließlich von Osteoblasten und Odontoblasten synthetisiert und stellt somit einen hochspezifischen Marker für den Knochenanbau dar (Masters et al. 1994, Garnero et al. 1992). Histomorphometrisch konnte OC als valider Marker des Knochenumsatzes belegt werden (Delmas et al. 1985) und zeigt einen schnelleren Anstieg als die zum Zeitpunkt der Messung meist noch normwertige alkalische Phosphatase (Kruse & Kracht 1986). Es konnte gezeigt werden, dass die

Biosynthese des OC nicht nur in Tierversuchen, sondern auch in menschlichen Knochenzellkulturen durch 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃ reguliert wird (Beresford et al. 1984, Varga et al. 2003). Parallel zu intaktem OC kann ebenfalls das im Blut zirkulierende und durch Spaltung entstandene N-terminale Fragment des OC gemessen werden. Nach seiner Metabolisierung wird OC überwiegend renal eliminiert (Price et al. 1981, Delmas et al. 1983). Neben erhöhten Serumspiegeln im fortgeschrittenen Alter (Epstein et al. 1984) zeigt das OC eine zirkadiane Rhythmik mit einem Maximum zwischen 4-8 Uhr morgens und einem Minimum um die Mittagszeit unabhängig von Alter, Geschlecht, Nikotinkonsum und Jahreszeit (Delmas et al. 1985). Seine genaue Funktion im Knochenstoffwechsel ist noch nicht geklärt, doch man weiss, dass es ein potenter Inhibitor der Hydroxylapatitkristallisation ist und somit einen wichtigen Faktor bei der Regulation der Knochenmineralisierung darstellt (Price et al. 1976). Erhöhte OC-Werte finden sich bei gesteigertem Knochenumsatz wie zum Beispiel bei postmenopausaler Osteoporose (Seibel & Stracke 1997), primärem oder sekundärem Hyperparathyreoidismus, Morbus Paget und Knochenmetastasen (Delmas et al. 1983 und 1990). Auch bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz konnten erhöhte OC-Werte im Serum gefunden werden (Peichl et al. 2001). Dies spiegelt zwei verschiedene Pathomechanismen wieder: ein vermehrter Kollagenabbau bei renalen Osteopathien und eine gestörte renale Exkretion. Erniedrigte Werte konnten bei rheumatoider Arthritis (Als et al. 1986) und Glukokortikoidmedikation gefunden werden (Kruse & Kracht 1986).

Veränderte Osteocalcinwerte fanden sich in der vorliegenden Studie lediglich bei drei Patienten mit CREST-Syndrom und gleichzeitiger Osteopenie: zwei mit erniedrigten und eine mit erhöhten Werten. Ein signifikanter Zusammenhang zur Knochendichte oder dem Sklerodermietyp konnte für diesen Parameter nicht bestätigt werden. Da die meisten Patienten Normwerte für Osteocalcin aufwiesen, scheint es keine bedeutende Rolle bei der Osteoporoseentwicklung bei Sklerodermiepatienten einzunehmen. Dies scheint ebenso für die Crosslaps im Serum zu gelten, die im Gegensatz zum Osteocalcin einen spezifischen Nachweis für die Knochenresorption darstellen (Christgau 2000, Bjarnason et al. 2000). Veränderte Werte für diesen „Osteoklastenmarker“ lagen bei nur zwei Patienten vor. Eine Erhöhung fand sich bei einer Patientin mit Osteopenie, eine weitere mit Osteoporose zeigte verminderte

Crosslaps-Serumwerte. Sowohl für die Knochendichtewerte als auch für den Sklerodermietyp ergaben sich auch hier keine signifikanten Zusammenhänge.

4.2.2. Parathormon

Der Knochenstoffwechsel wird von den meisten Hormonen beeinflusst, doch eine besondere Bedeutung kommt hierbei den kalzitropen Hormonen zu. Die Aufrechterhaltung der Calciumhomöostase wird vor allem durch folgende drei Hormone erreicht: Parathormon (PTH), Calcitonin und Vitamin D-Hormone (Amizuka et al. 1999). Bei Calciummangel wird dieses System aktiviert. Unterschreitet Calcium im Serum die engen Grenzen des optimalen Bereichs, kommt es durch Parathormon über die Induktion von Calcitriol zu einer vermehrten enteralen Calciumaufnahme, während die Elimination von Calcium und Magnesium über die Niere vermindert und die Phosphat- und Bicarbonat-Rückresorption gehemmt wird. Parallel hierzu kommt es durch osteoklastäre Knochenresorption und gleichzeitiger Hemmung der osteoblastären Aktivität zu einer Mobilisation von Calcium aus dem Knochen (Kao et al. 1982, Goltzman et al. 1980, Keck und Kruse 1994). Über diese Mechanismen kommt es zur gewünschten Erhöhung der Serumkonzentration von Calcium. Neben der katabolen Wirkung am Knochen, kann PTH durch Stimulation des Knochenbaus, vermittelt über PTH-Rezeptoren auf Osteoblasten und „lining-cells“ auch einen anabolen Effekt haben (Keck und Kruse 1994). So ist ein Überschuss an PTH bei Hyperparathyreoidismus charakterisiert durch eine hohe Anzahl von Osteoklasten, einem schnellen Knochenumbau und geringer Knochendichte (kataboler Effekt) (Dobnig et al. 1997), wohingegen intermittierende Gaben von PTH zu einer vermehrten Knochendichte führen können (anaboler Effekt) (Neer et al. 2000, Samnegard et al. 2001). Die Halbwertszeit des intakten Parathormons liegt bei wenigen Minuten im peripheren Blut, wodurch es einen geeigneten Parameter für die metabolisch aktiven PTH-Mengen darstellt (Seibel & Stracke 1997).

Gleichzeitig initiiert PTH die Produktion von biologisch aktivem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D aus 25-Hydroxy-Vitamin D mittels des Enzyms 25-Hydroxyvitamin-D-1 α -Hydroxylase. Dieses wird auch durch Östrogen stimuliert, während es durch Kortison gehemmt wird (Kruse 1995). Eine denkbare Möglichkeit für eine Osteoporoseentwicklung bei Sklerodermiepatienten wäre somit eine geringere

Synthese der aktiven Form des Vitamin D bedingt durch verminderte PTH-Blutspiegel. Diese zeigten sich in der vorgenommenen Untersuchung bei nur einer Patientin mit Osteopenie. Erhöhte PTH-Werte hingegen konnten bei einer Patientin mit Osteoporose und einer mit Osteopenie gefunden werden.

Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Knochendichte- und PTH-Werten. Bezogen auf den Sklerodermietyp ergaben sich jedoch interessanterweise für den diffusen Typ mit einem p-Wert von 0,012 signifikant höhere Werte. Obwohl es also einen deutlichen Zusammenhang zwischen dem diffusen Sklerodermietyp und dem PTH-Spiegel gibt, resultiert daraus am Ende anscheinend keine bedeutende Veränderung für die Knochendichte.

Eine von der PTH-Sekretion abhängige Störung des Knochenstoffwechsels kann insgesamt aufgrund der gefundenen Studienresultate eher als unwahrscheinlich angenommen werden.

4.2.3. Vitamin D

Der tägliche Vitamin D-Tagesbedarf von 400-600 IE wird zu etwa 20% über die Nahrung bereitgestellt, zu 80% jedoch durch Sonnenlichtexposition in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin synthetisiert. In der Leber wird das so entstandene Colecalciferol durch Hydroxylierung in das 25-Hydroxyvitamin D, die Speicherform des Vitamin D, umgewandelt. Nach Transport in die Niere mittels eines Vitamin D-bindenden Proteins entsteht daraus unter Einfluss von Östrogen, PTH oder absinkenden Serumcalciumspiegeln durch eine weitere Hydroxylierung das biologisch aktive 1,25-Dihydroxy-Vitamin D. All diese Schritte unterliegen der negativen Produkthemmung, um einen Überschuss von aktivem Vitamin D-Hormon zu verhindern. Dies geschieht bei steigenden Vitamin D-Spiegeln über eine Vitamin D-vermittelte Expressionsverminderung von PTH, welches den Reiz für die Umwandlung in die aktive Form des Vitamin D mittels der 1α -Hydroxylase in der Niere darstellt (Goltzman & Hendy 1995). Während das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D (Calcitriol) den aktiven Metaboliten des Vitamin D darstellt, gibt der Serumspiegel des 25-Hydroxy-Vitamin D Auskunft über die Versorgungslage des Organismus mit Vitamin D und kann einen entsprechenden Mangelzustand anzeigen (Issa et al. 1998, Kruse 1994).

Zu den Wirkungen des 1,25-Dihydroxy-Vitamin D zählen die osteoklastäre Knochenresorption mit Freisetzung von Calcium aus dem Knochen und die vermehrte intestinale Resorption von Calcium über Stimulation der Produktion von Calciumbindendem Protein (Boehm et al. 1999, Klaushofer et al. 1989, DeLuca 1985). Auch bei der Differenzierung vom frühen zum späten Präosteoklasten spielt es eine Rolle.

Durch einen Vitamin D-Mangel kommt es bekannterweise zu Knochenmineralisationsstörungen im Sinne einer Osteomalazie (Kruse 1994). Für 25-Hydroxy-Vitamin D-Spiegel unter 30 nmol/ml (12 ng/ml) wurde eine Assoziation mit sekundärem Hyperparathyreoidismus, erhöhtem Knochenumbau und einer verminderten Knochendichte gefunden (Ooms et al. 1995). Zudem nimmt die intestinale Calciumabsorption ab, wodurch es zu einer negativen Calcium- und Knochenbilanz kommen kann, die letztendlich Knochenmasseverlust und Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose bedeutet.

Neben einem ausgeprägten Vitamin D-Mangel kann es auch durch Faktoren wie Östrogenmangel oder einer eingeschränkten Nierenfunktion, die an anderer Stelle erläutert werden, zur Dekompensation des Systems der calciumkonservierenden Hormone kommen.

Die Osteoporose bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen wird traditionell auf eine Einnahme von Glukokortikoiden zurückgeführt. Dieses Konzept wurde inzwischen durch Arbeiten bei der rheumatoiden Arthritis in Frage gestellt (Gough et al. 1994). Hierbei wurde gezeigt, dass die Einnahme von Glukokortikoiden nicht zwangsläufig zu einem Knochenmasseverlust führen muß, wenn durch sie eine bessere Krankheitskontrolle erreicht werden kann. Neuere Studien ergaben zudem ein Auftreten von Veränderungen im Vitamin D-Stoffwechsel bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen und eine daraus folgende Aktivierung endokrinologischer Rückkopplungen auf den Knochenstoffwechsel (Oelzner et al. 1998).

Aktive Vitamin D-Metabolite sind nicht nur bedeutend für den Knochenmetabolismus, sondern erfüllen darüber hinaus noch wichtige immunmodulatorische,

antiphlogistische und antiproliferative Funktionen im Rahmen von entzündlichen Prozessen (Manolagas et al. 1989, Hein & Wollina 1994). Dadurch ist das Vitamin D und seine aktiven Metabolite auch bei entzündlich rheumatischen Erkrankungen von aktuellem Interesse. Bereits in früheren Untersuchungen konnten bei etwa 30% der Patienten mit rheumatoider Arthritis ein Defizit an 25-Hydroxy-Vitamin D gefunden werden (Kroeger et al. 1993). Auf dem Boden dieser bekannten Vitamin D-Stoffwechseleränderungen bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (Als et al. 1987, Kroeger et al. 1993), wurde im Rahmen einer Studie der Einfluss von 1 α -Hydroxycholecalciferol auf Knochenstoffwechselfparameter und klinische Zeichen der entzündlichen Aktivität untersucht (Hein & Oelzner 2000). Die Ergebnisse dieser Pilotstudie wiesen darauf hin, dass eine adjuvante Therapie mit diesem aktiven Vitamin D-Metaboliten nicht nur der Entwicklung einer systemischen Osteoporose entgegenwirken, sondern auch den entzündlichen Prozeß und die destruktiven Vorgänge zumindest in einem limitierten Umfang hemmen könnten.

Auch bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes wurde der Zusammenhang von 25-Hydroxy-Vitamin D-Serumspiegel zur Knochendichte im Rahmen einer Studie ermittelt (Becker et al. 2001). Hierbei fand sich bei 50% der Patienten ein 25-Hydroxy-Vitamin D-Wert unterhalb der jahreszeitlichen Referenz und sogar bei 15% der Patienten ein schwerer Vitamin D-Mangel mit Serumspiegeln von unter 5ng/ml.

Ebenfalls gut untersucht wurden Patienten mit ankylosierender Spondylitis bezüglich des Zusammenhangs eines Vitamin D-Mangels, der Krankheitsaktivität und Veränderungen der Knochendichte (Lange 2001, 2004, Lange et al. 2005). Tatsächlich konnte hierbei eine bedeutende Assoziation von hoher Krankheitsaktivität mit Veränderungen im Vitamin D-Metabolismus und gesteigerter Knochenresorption gefunden werden. Somit spielt auch bei dieser Erkrankung der Vitamin D-Stoffwechsel eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Knochendichteveränderungen.

Verglichen mit den hier erwähnten Erkrankungen ist der Vitamin D-Stoffwechsel und ein Zusammenhang zur Knochendichte bei Patienten mit Sklerodermie nicht weitergehend untersucht worden.

Wie bereits erwähnt, zeigen die bislang vorliegenden Studien sehr unterschiedliche und sich widersprechende Ergebnisse zur Assoziation von Sklerodermie und einer

Knochendichteminderung. Es wurden zwar Studien zur Therapie der Sklerodermie mit Vitamin D (Calcitriol) zur Besserung der Symptomatik durchgeführt (Hulshof et al. 2000), doch kaum eine Studie berücksichtigte die Veränderungen des Vitamin D-Stoffwechsels bei der Pathogenese der Osteoporose bei diesen Patienten.

Daher wurde in der vorliegenden Studie bei einer Gruppe von 40 Sklerodermiepatienten der Vitamin D-Stoffwechsel und ein Zusammenhang zur Knochendichte in Verbindung zu den Knochenstoffwechselfparametern genauer untersucht.

Hierbei ergaben sich für die Speicherform des Vitamin D, das 25-Hydroxy-Vitamin D, bei neun Patienten - davon zwei mit Osteoporose und sechs mit Osteopenie - erniedrigte Blutwerte. Eine Patientin mit Osteopenie wies dagegen einen erhöhten Wert auf.

Die aktive Form, das 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, zeigte bei drei Patienten erniedrigte Werte. Bei keinem dieser Patienten lag eine Osteoporose vor, bei zwei von ihnen eine Osteopenie. Bei vier anderen Patienten, wovon zwei eine Osteoporose und zwei eine Osteopenie hatten, konnten erhöhte Werte gefunden werden.

Ein direkter Zusammenhang zwischen Knochendichte oder Sklerodermietyp und beiden Vitamin D-Werten konnte nicht eruiert werden, wodurch ein low-turnover-Status des Knochenremodeling bei verminderten 1,25- Dihydroxy-Vitamin D- und PTH-Werten als Ursache der zu beobachtenden Knochendichteminderung bei Sklerodermiepatienten eher unwahrscheinlich wird.

4.2.4. Kreatinin

Niereninsuffizienz, angezeigt über das aus dem Blut zu bestimmende Kreatinin, ist für eine Beeinflussung des Knochenstoffwechsels und einen osteoklastenabhängigen Knochenumbau bekannt (Müller et al. 1999). Eine ubiquitäre Komplikation der chronischen Niereninsuffizienz ist ein gestörter Knochen- und Mineralstoffwechsel, charakterisiert durch niedrige Serumwerte von aktivem Vitamin D und Calcium und hohen Phosphat- und Parathormonwerten (Lund et al. 2006, Mondry et al. 2005). Der PTH-Anstieg resultiert aus einer Dysregulation von Serumcalcium, -phosphat und deren Verhältnis zueinander und dient der Aufrechterhaltung der Serumcalciumspiegel und einer gesteigerten

Phosphatexkretion über die Niere. PTH ist an der Expression des Vitamin D-Rezeptors, der Aktivitätsregulation der 1α -Hydroxylase, der renalen Phosphatausscheidung und der Mobilisierung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen mittels Remodeling beteiligt (Rodriguez et al. 2006, Nemeth 2002). Verschlechtert sich die Nierenfunktion sinkt auch das aktivierte Vitamin D, wodurch eine Hypokalzämie entsteht. Diese führt zu einem PTH-Anstieg und es kommt zu einem sekundären Hyperparathyroidismus (Moe & Drueke 2003). Parallel hierzu wird auch durch eine verminderte Filtrationsrate (aufgrund von Phosphatretention) die Bildung von PTH stimuliert, ebenso wie der Fibroblasten Wachstumsfaktor FGF 23 („fibroblast growth factor“), welcher die Aktivität der renalen 1α -Hydroxylase hemmt. Dies geschieht ab einer glomerulären Filtrationsrate unter 30-50 ml/min und äußert sich in einer inadäquaten Umwandlung vom 25-Hydroxy-Vitamin D zum 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, welchem ebenfalls eine wichtige Rolle in der Regulation des Knochenstoffwechsels zukommt (Kasiske et al. 2003).

Bei der Sklerodermie als Systemerkrankung findet sich vor allem bei der diffusen Form eine Beteiligung innerer Organe. Eine Nierenbeteiligung ist hierbei häufig (Stehen 1998). Somit stellt sich die Frage, ob es bei Sklerodermiepatienten über die beschriebenen Mechanismen bei bestehender Niereninsuffizienz zur Osteoporoseentwicklung kommen könnte. Deshalb wurde in dieser Studie der Kreatininwert aus dem Serum der 40 Sklerodermiepatienten bestimmt, um so eine Aussage über deren Nierenfunktion machen zu können.

Eine Erhöhung des Serumkreatinins lag bei fünf Patienten vor, davon hatten zwei eine Osteoporose und zwei eine Osteopenie. Bei drei Patienten, zwei mit Osteoporose und einer mit Osteopenie, lag der Kreatininwert unterhalb der Norm. Es konnte somit kein signifikanter Zusammenhang zur Osteoporoseentwicklung oder einem der Sklerodermietypen belegt werden. Es fällt jedoch auf, dass alle Patienten mit veränderten Kreatininwerten der limitierten Form der Sklerodermie oder dem CREST-Syndrom und nicht der diffusen Form angehören, welche eigentlich für eine Beteiligung innerer Organe und der Entwicklung einer Niereninsuffizienz typisch ist. Somit scheint eine Osteoporoseentwicklung bei Sklerodermiepatienten auf dem Boden einer Niereninsuffizienz als unwahrscheinlich.

4.2.5. Calcium

Das gesunde menschliche Skelett enthält etwa 1200 g Calcium, wovon täglich etwa 12,5 mmol durch Knochenresorption freigesetzt werden, die dann durch Knochenneubildung und Mineralisation wieder in den Knochen eingelagert werden (Kruse 1996). Eine permanente negative Calciumbilanz um die 300 mg/Tag führt zu einem Knochenmasseverlust von etwa 10% pro Jahr (Kruse 1994).

Ein bedeutender Mechanismus, der zum Knochenverlust bei Osteoporose führt, ist das Ungleichgewicht von Knochenanbau und -abbau mit einem Überwiegen der Knochenresorption. Es ist bekannt, dass bei Patienten mit malignen Erkrankungen eine erhöhte Knochenresorption häufig mit einer Hyperkalzämie assoziiert ist (Guise et al. 2005). Hierbei spielen die von den malignen Zellen gebildeten Zytokine und Hormone mit knochenresorptionsfördernden Eigenschaften wie das Interleukin 6 (IL-6) oder das Parathormon-related Peptid (PTHrP) eine wichtige Rolle (Giuliani et al. 2004, Barton 2005). Interessanterweise sind die Mediatoren der Tumorosteolyse auch in aktivierten synovialen Fibroblasten bei der rheumatoiden Arthritis zu finden (Oelzner et al. 2006). Auch bei der Sklerodermie ist IL-6 als ein pathogenetisch wirksames Zytokin bekannt (Sollberg & Krieg 1996, Denton et al. 1996, White 1995). Dennoch ist eine Hyperkalzämie bei Sklerodermiepatienten bisher nicht beschrieben worden: Di Munno und La Montagna untersuchten neben der Knochendichte auch den Calciumstoffwechsel bei Patienten mit Sklerodermie (Di Munno 1995, La Montagna 1991), doch bei beiden Studien zeigten sich bei normalen Serumspiegeln keine bedeutenden Veränderungen des Calciumstoffwechsels. Ähnlich dieser Resultate, waren auch die Ergebnisse in einer anderen Studie mit 37 Sklerodermiepatienten mit Normwerten für Calcium, Phosphat und Parathormon (Serup et al. 1983).

Auch in der vorliegenden Studie wurden die Serumcalciumwerte bei den 40 Sklerodermiepatienten bestimmt. Lediglich fünf der Patientinnen wiesen eine erhöhte Serumcalciumkonzentration auf, wovon bei drei dieser Patientinnen parallel eine Osteopenie und bei einer weiteren eine Osteoporose messbar war. Bei einer anderen Patientin, ebenfalls mit Osteoporose, ließ sich ein erniedrigter Calciumwert im Serum finden. Doch insgesamt konnte für die Serumcalciumwerte konform zu den oben genannten Studien keine signifikante Korrelation zu den erhobenen Knochendichtemesswerten oder Sklerodermietypen belegt werden. Eine Störung der

kalzitropen Hormone mit konsekutiv modulierendem Einfluss auf den Knochenstoffwechsel scheint somit bei Sklerodermiepatienten keine primäre Rolle in der Osteoporosegenese zu spielen.

4.2.6. Entzündungsparameter (BSG/CRP)

Das C-reaktive Protein (CRP) und die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) sind als klassische Entzündungsparameter aus dem Blut zu bestimmen. Die BSG und der CRP sind einfache und preiswerte Methoden zur Differenzierung von entzündlichen und nicht-entzündlichen Ursachen. Die BSG wird unter anderem durch Immunglobuline, den Rheumafaktor und den Hämoglobingehalt beeinflusst (Kushner et al. 1982, Reinhart 1988). Eine Veränderung der BSG zeigt sich mit einer Latenz von ein bis zwei Tagen. Schneller steigt das CRP an, das einen sensitiven Parameter beim Monitoring von entzündlich rheumatischen Erkrankungen und Infektionskrankheiten darstellt ohne durch andere Faktoren beeinflusst zu werden (Kushner et al. 1982, Wolfe 1997).

In einer Studie zeigten Patienten mit ankylosierender Spondylitis, die gleichzeitig eine Osteoporose aufwiesen, eine höhere Krankheitsaktivität, einhergehend mit erhöhten Entzündungsparametern (Lange 2001, Lange et al. 2005).

Solch ein Zusammenhang konnte in der vorliegenden Studie für Sklerodermiepatienten nicht bestätigt werden. Einen erhöhten CRP-Wert wiesen 12 der untersuchten Patienten auf, wovon sechs an einer Osteoporose und fünf an einer Osteopenie litten und eine BSG-Erhöhung war immerhin bei 18, also beinahe der Hälfte der Patienten zu finden. Unter diesen fanden sich sieben mit Osteoporose und acht mit Osteopenie. Doch trotz dieser Erhöhungen der Entzündungsparameter ergaben sich auch hier keine signifikanten Zusammenhänge zur Knochendichte oder zum Sklerodermietyp. Die Entzündungsparameter scheinen somit den bei rheumatoider Arthritis (Oelzner et al. 1998) und bei ankylosierender Spondylitis (Lange et al. 2005) gefundenen Zusammenhang bei der Sklerodermie nicht aufzuweisen.

4.2.7. TSH

Auch Schilddrüsenhormone sind schon lange als Regulatoren der Proliferation und Differenzierung von Knochenzellen bekannt und somit für die Entwicklung und den Erhalt des Skeletts bei Kindern und Erwachsenen von Bedeutung (de Groot 1979, Perry 1989). Neben dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D3 zählen auch Schilddrüsenhormone zu den kalzitropen Hormonen. Die sogenannte „thyreotoxische Osteopathie“ wurde erstmals 1891 beschrieben (von Recklinghausen 1891). Ob und wie Schilddrüsenhormone die skelettale Integrität bei Erwachsenen beeinflussen, war anschließend lange Zeit Gegenstand vieler Diskussionen (Allain & McGregor 1993, Mosekilde et al. 1990).

Während es bei einer Hyperthyreose bekanntlich sowohl zur Knochenresorption als auch zum Knochenaufbau kommen kann, was unbehandelt dann insgesamt zu einem Knochenmasseverlust führt, kommt es bei einer Hypothyreose zur schweren Knochenwachstumsstörung und Kretinismus (Klaushofer et al. 1995).

Es ist bereits bekannt, dass autoimmune Schilddrüsenerkrankungen oft von anderen Autoimmunerkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis und dem systemischen Lupus erythematodes begleitet werden (Cronin 1996) und Patienten mit chronisch entzündlich rheumatischen Erkrankungen wiederum auffallend häufig morphologische und funktionelle Veränderungen der Schilddrüse aufweisen (Goh et al. 1986, Herrmann et al. 1990).

Nun stellt sich berechtigt die Frage, ob es auch bei der Sklerodermie zu bedeutenden Dysfunktionen im Schilddrüsenstoffwechsel kommt. Hierzu wurden in dieser Studie bei den 40 Patienten die TSH-Werte bestimmt, um einen Hinweis auf eine veränderte Schilddrüsenstoffwechsellage zu erhalten. Diese zeigten sich bei fünf Patienten als erniedrigt, von denen ein Patient eine Osteoporose und drei eine Osteopenie aufwiesen. Zwei Patienten mit CREST-Syndrom und Osteoporose hatten dagegen erhöhte TSH-Werte. Insgesamt ergab sich auch für den TSH-Wert bezüglich der Knochendichte und des Sklerodermietyps in der vorliegenden Untersuchung keine Signifikanz. Somit erscheint eine primäre Hyper- oder sekundäre Hypothyreose als Ursache einer Osteoporose bei Sklerodermiepatienten aufgrund des bei den meisten Patienten normwertigen TSH-Wertes als unwahrscheinlich. Zudem lagen keine tieferegreifenden und behandlungsbedürftigen Funktionsstörungen der Schilddrüse vor.

4.3. VDR

Der Vitamin D-Rezeptor (VDR), über den der Haupteffekt des daran bindenden 1,25-Dihydroxy-Vitamin D erzielt wird, gehört zu den Steroidhormonrezeptoren und läßt sich hauptsächlich im Zellkern, in geringem Ausmaß jedoch auch im Zytosol nachweisen (Reichel 1996). Zur Regulation der Gentranskription bindet ein Komplex aus dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, dem VDR und anderen Transkriptionsfaktoren an hexamere Strukturen in der Promotorregion der Zielgene, welche auch als Vitamin D-responsive-Elemente (VREs) bezeichnet werden (Issa et al. 1998).

Für das VDR-Gen, das sich auf Chromosom 12 befindet, sind verschiedene Längen-Polymorphismen von Restriktionsfragmenten (Restriction Fragment Length Polymorphism, RFLP) bekannt. Am 3'-Ende im Bereich der Introns sind die polymorphen Abschnitte gelegen, die durch die Restriktionsenzyme BsmI, TaqI und ApaI gespalten werden. Die Polymorphismen BsmI und ApaI sind im Intron 8 und TaqI im Exon 9 gelegen (Morrison et al. 1992, Hustmyer et al. 1993). Ein weiterer Polymorphismus, der am 5'-Ende mittels dem Restriktionsenzym FokI identifiziert werden kann, befindet sich im Bereich der Translationsinitiation (Startcodon). Deshalb wird dieser Polymorphismus auch als Startcodon-Polymorphismus (SCP) bezeichnet.

Der VDR, der sich vor allem auf Osteoblasten und zu einem kleinen Teil auch auf Osteoklasten befindet, ist essentiell für die Knochenmineralisation. Somit könnte auch die Struktur des VDR-Gens an den genetischen Einflüssen auf die Knochendichte beteiligt sein. Viele Studien gingen diesem möglichen Einfluss von genetischen Faktoren auf die Knochendichte nach, da es im Sinne einer Primärprävention von grossem Interesse wäre, eine erbliche Disposition zur Osteoporose anhand von genetischen Markern frühzeitig erkennen zu können. Die meisten dieser Untersuchungen davon waren Mutter-Tochter- oder Zwillingsstudien, die einen ausgeprägten Effekt genetischer Faktoren auf die Knochendichte sowohl am peripheren als auch am axialen Skelett belegen konnten (Pani et al. 2000, Pocock et al. 1987, Slemenda et al. 1991, Obermayer-Pietsch et al. 1997, Seeman et al. 1989, Spector et al. 1995). Es konnte neben dem Einfluss von Umweltfaktoren, Medikamenten und verschiedenen Erkrankungen eine erbliche Komponente von 40-60% gezeigt werden. Morrison et al. beschrieb 1994 erstmals einen möglichen

Vorhersagewert des VDR bezüglich der Entwicklung der Knochendichte. Es folgten zahlreiche Untersuchungen zu den VDR-Gen-Polymorphismen in verschiedenen Populationen mit jedoch sehr unterschiedlichen Ergebnissen (Fleet et al. 1995, Kröger et al. 1995, Riggs et al. 1995, Garnerio et al. 1996, Uitterlinden et al. 1996, Hansen et al. 1998). So fanden Fleet et al. zum Beispiel in ihrer Studie zwar keine signifikanten Unterschiede in der Häufung der einzelnen BsmI-Genotypen zwischen weißen und schwarzen amerikanischen Frauen, stellten jedoch bei Patienten vom Genotyp BB eine geringere Knochendichte als bei denen mit Bb oder bb fest (Fleet et al. 1995). In einer anderen Studie konnte bei einer Population mit ausgeprägter Knochendichteminderung keine Häufung des Genotyps BB verglichen mit einer gesunden Kontrollgruppe bestätigt werden (Looney et al. 1995). In einer Metaanalyse aus 16 Publikationen war wiederum eine schwache Korrelation zwischen Vitamin D-Rezeptorgen(VDRG)- Allelen und der Knochendichte nachweisbar (Cooper et al. 1996).

Zwei unterschiedliche Arbeitsgruppen konnten einen Zusammenhang zwischen der Knochendichte und dem FokI-VDR-Polymorphismus im Speziellen vorlegen (Arai et al. 1997, Gross et al. 1996). So ergaben sich in beiden Studien geringere Knochendichtewerte für den ff-Genotyp als für den FF-Genotyp. Hierbei wird mit „F“ wird das Fehlen der FokI-Restriktionsstelle bezeichnet, mit „f“ das Vorhandensein einer FokI-Stelle.

Für die rheumatoide Arthritis konnte inzwischen ein Zusammenhang zwischen VDRG-Polymorphismen und verminderter Knochendichte nachgewiesen werden (Gough et al. 1998). Ebenso konnte bei der ankylosierenden Spondylitis eine Assoziation von VDR FokI-Polymorphismen und der Knochendichte bei männlichen Patienten gefunden werden (Lange 2001, Obermayer-Pietsch et al. 2003).

Ausgehend von der Hypothese, dass auch bei der Sklerodermie Mutationen des VDRG vorliegen und einen genetischen Faktor für die Osteoporoseentwicklung darstellen könnten, wurde in der vorliegenden Studie bei 40 Sklerodermiepatienten die Beziehung zwischen VDRG-Polymorphismen und der Knochendichte bzw. der klinischen Sklerodermieform untersucht.

Für den VDR FokI-Polymorphismus wurde bei 15 Patienten der Genotyp FF, bei 19 Patienten der Genotyp Ff und bei 6 Patienten der Genotyp ff gefunden. Weder ein Zusammenhang zur Knochendichte noch zum Sklerodermietyp konnte als signifikant

belegt werden. Dies gilt gleichermaßen für den VDR BsmI-Polymorphismus, bei dem 8 Patienten den Genotyp BB, 18 den Genotyp Bb und 14 den Genotyp bb aufwiesen. Es bleibt jedoch die Überlegung, ob sich mit einer größeren Studienpopulation nicht doch noch der VDR FokI-Polymorphismus im Zusammenhang zur Knochendichte (p-Wert von 0,058 in dieser Studie) als signifikant erwiesen hätte. Dies müsste in zukünftigen Studien noch weitergehend geklärt werden. Gegenwärtig gibt es also weder eine realistische Option noch einen Anhalt für den Sinn einer routinemäßigen Bestimmung von Genmutationen des VRDG zur Beurteilung des individuellen Osteoporoserisikos bei Sklerodermiepatienten.

4.4. Risikofragebogen

Neben einer genetischen Determinante gibt es auch zahlreiche umweltbedingte und vom Lebensstil abhängige Risikofaktoren, die bei der Entstehung einer Osteoporose mitwirken. Im Sinne einer Prävention ist es von großer Bedeutung diesen ätiologisch wirkungsvollen Risikofaktoren entgegenzuwirken. Sie können jedoch auch für die Identifikation derjenigen Patienten behilflich sein, die zu einer Hochrisikogruppe für die Osteoporoseentwicklung gehören.

4.4.1. Frühe Menopause

Östrogenmangel stellt einen wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose dar (Delmas 1998). Bekanntermaßen führt Östrogen zu einer Reduktion der osteoklastenabhängigen Knochenresorption und führt gleichzeitig auch zu einem gesteigerten osteoblastärem Knochenaufbau (Deroo & Korach 2006). Obwohl eine Osteoklastenvermehrung als Hauptursache für den Knochenmassenverlust bei der durch Östrogenmangel ausgelösten Osteoporose angenommen wird, sind die genauen Zusammenhänge der dafür verantwortlichen Zellen und Zytokine noch nicht vollständig verstanden (Manolagas & Jilka 1995, Pacifici 1996).

Somit ist die Frage nach einer frühen Menopause bzw. verkürzten Östrogenexpositionszeit mit daraus resultierendem Östrogenmangel für eine

Osteoporoseentwicklung bei Sklerodermiepatienten von Interesse. Zu dieser Thematik wurden in der Vergangenheit bereits zahlreiche Untersuchungen vorgenommen. In einer Studie an 90 Sklerodermiepatientinnen konnte bestätigt werden, dass bei denjenigen Patientinnen, die im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe verminderte Knochendichtewerte aufwiesen, eine frühere Menopause auftrat (La Montagna et al. 1991). Da weitere Teiluntersuchungen dieser Studie, unter anderem zum Calciumstoffwechsel oder dem Sklerodermietyp, kein signifikantes Ergebnis erbrachten, schlossen die Autoren auf eine frühe Menopause als Grund für verminderte Knochendichtewerte bei Sklerodermiepatientinnen. In andere Studien konnte solch ein Zusammenhang jedoch nicht bestätigt werden (Carbone et al. 1999, Rochweg et al. 2007).

Um dieser Frage auch in der vorliegenden Studie nachzugehen, wurde bei den 34 weiblichen der insgesamt 40 Sklerodermiepatienten mittels eines Risikofragebogens eine kurze gynäkologische Anamnese erhoben. Lediglich eine Patientin gab an, noch regelmäßige Monatsblutungen zu haben. Dieses Ergebnis entspricht der Altersverteilung des Patientenkollektivs, in welchem diese Patientin durch ihr junges Alter auffiel. Nur knapp ein Drittel der Patientinnen (11/34) bestätigten in einer weiteren Frage, dass ihre Monatsblutung früh, also vor dem 45. Lebensjahr, ausblieb. Ähnlich den Untersuchungen von La Montagna et al. (1991) ergab sich auch in dieser Studie für die 11 betroffenen Patientinnen gleichzeitig eine Knochendichteminderung: sechs von ihnen hatten eine Osteopenie, fünf eine Osteoporose. Fraglich bleibt dennoch welchen genauen Stellenwert eine frühe Menopause für die Entwicklung einer Osteoporose bei Sklerodermiepatientinnen letztendlich einnimmt.

4.4.2. Sonnenlichtexposition

Für die Synthese der täglich vom Organismus benötigten Vitamin D-Mengen ist eine Exposition mit Sonnenlicht unerlässlich. Unter Einwirkung von UV-Strahlung wird in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin das Colecalciferol gebildet, welches dann in weiteren Schritten zur aktiven Form (1,25-Dihydroxy-Vitamin D) und zur Speicherform (25-Hydroxy-Vitamin D) des Vitamin D verstoffwechselt wird. Ein Mangel an Vitamin D führt bekanntlich zu Störungen des Knochenstoffwechsels und

der Knochenmineralisation, woraus die dabei zu beobachtenden Knochendichteminderungen resultieren (Kruse 1994, Ooms et al. 1995). Die hierfür verantwortlichen Zusammenspiele des Vitamin D-Stoffwechsels und des Knochenstoffwechsels werden an anderer Stelle genauer erläutert.

In Untersuchungen zum Vitamin D-Stoffwechsel bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses ergaben sich bei der Hälfte der Probanden leicht verminderte Vitamin D-Werte und bei weiteren 15% sogar ein schwerer Vitamin D-Mangel (Becker et al. 2001). Da sich die untersuchten Patienten wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes überwiegend in der Wohnung aufhielten und sich bei anderen Untersuchungen zur Ursachenforschung keine signifikanten Zusammenhänge finden ließen, schlossen Becker et al. auf eine verminderte Sonnenlichtexposition als Grund für die meßbar verminderten Vitamin D-Spiegel und ihren Folgen bezogen auf den Knochenstoffwechsel bei diesen Patienten.

Solch ein Zusammenhang zwischen einer fehlenden Sonnenlichtexposition und der Entwicklung einer Osteoporose konnte in der vorliegenden Studie an 40 Patienten für die Sklerodermie jedoch nicht bestätigt werden. Hierbei gaben nur vier der Patienten an, wenig Zeit im Freien zu verbringen und somit einer geringen Sonnenlichtexposition ausgesetzt zu sein. Weder für die Knochendichte noch für einen der Sklerodermietypen zeigte sich in der vorliegenden Studie ein signifikanter Zusammenhang zur Sonnenlichtexposition, die bei den meisten dieser Patienten in ausreichender Form stattgefunden hat.

4.4.3. Familiäre Belastung

Genetische Faktoren sind schon lange als eine bedeutende Komponente in der Pathogenese der Osteoporose bekannt. Dies konnte in vielen Zwillings- und Familienstudien bereits belegt werden (Pani et al. 2000, Pocock et al. 1987, Slemenda et al. 1991, Obermayer-Pietsch et al. 1997, Seeman et al. 1989, Spector et al. 1995).

Auch in der vorliegenden Studie wurde dem Hinweis auf eine familiäre Belastung für die Entwicklung einer Osteoporose nachgegangen. Bei einem Viertel der hierzu befragten Patienten (10/40) waren Osteoporosekranke in der Familie zu finden. Von diesen zehn Patienten waren fast alle selbst von einer Knochendichteminderung

betroffen: sechs wiesen eine Osteopenie, drei eine Osteoporose auf. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zur Knochendichte oder dem Sklerodermietyp ergab sich für die familiäre Disposition jedoch nicht, so dass man zwar sagen kann, dass sicherlich auch hier die genetische Grundlage eine Rolle spielt, aber nicht allein für die Entwicklung einer Osteoporose bei Sklerodermiepatienten verantwortlich ist.

4.4.4. Zigaretten-, Alkohol- und Kaffeekonsum

Zu den vom Lebensstil abhängigen Faktoren, die den Knochenstoffwechsel direkt und/oder über eine Störung der Nährstoffaufnahme mitbeeinflussen, gehört das Zigarettenrauchen sowie Alkohol- und Kaffeekonsum.

Das Zigarettenrauchen (Nikotin) ist seit langem für eine ganze Reihe von gesundheitlichen Problemen, unter anderem Veränderungen des Knochenstoffwechsels, bekannt. In zahlreichen Studien konnte bei Rauchern eine verminderte Knochendichte und ein daraus resultierendes erhöhtes Risiko für Frakturen belegt werden (Law et al. 1997, Cornuz et al. 1999, Nguyen et al. 1994). Bisher ist noch unklar, ob und welche Veränderungen des Hormonstatus im Speziellen für den Verlust an Knochenmasse verantwortlich sind. So konnten in einigen Studien verminderte 25-Hydroxy-Vitamin D-Werte bei Rauchern gefunden werden (Hermann et al. 2000, Rapuri et al. 2000), wogegen Untersuchungen zum Einfluss des Rauchens auf das PTH seltener und widersprüchlich sind (Rapuri et al. 2000, Mellstrom et al. 1993).

In welchem Ausmaß das Zigarettenrauchen an der Osteoporoseentwicklung bei Sklerodermiepatienten beteiligt ist, wurde auch in dieser Studie anhand des Risikofragebogens erörtert. Neben drei ehemaligen Rauchern waren nur zwei der 40 Patienten zum Zeitpunkt der Befragung noch aktive Raucher. Auch wenn diese beiden Patienten eine Osteoporose aufwiesen, kann man daraus nicht unbedingt folgern, dass das Rauchen eine bedeutende Rolle bei der Entstehung einer Osteoporose bei Sklerodermiepatienten spielt.

Auch ein Alkoholmissbrauch wird oftmals von Osteoporose und einer erhöhten Frakturrate begleitet (Seeman et al. 1983, Diamond et al. 1989). Bis zu 50% der chronisch Alkoholkranken zeigen einen erheblichen radiologisch nachweisbaren Verlust an Knochenmasse (Spencer et al. 1986). Zudem konnte eine negative Korrelation zwischen dem Alkoholkonsum und der axialen Knochendichte bei prämenopausalen (Stevenson et al. 1989) und postmenopausalen Frauen gezeigt werden (Hannan et al. 2000). Die Mechanismen über die es durch Alkohol zum Verlust von Knochenmasse kommt, sind bisher noch weitestgehend unverstanden. Doch man weiß, dass Alkohol sowohl einen Knochenanbau als auch eine Knochenresorption bewirken kann. Für die Entstehung der alkoholinduzierten Osteoporose nimmt man jedoch vor allem einen Einfluss auf die osteoklastäre Resorptionsphase mit daraus resultierender Knochendichteminderung an (Dai et al. 2000).

Im Rahmen des Risikofragebogens wurden die Patienten der vorliegenden Studie auch zu Ihrem täglichen Alkoholkonsum befragt, um diesen als Ursache für die Osteoporoseentstehung bei Sklerodermie zu ergründen. Hierbei gab keiner der 40 Patienten an, mehr als drei alkoholische Getränke täglich zu sich zu nehmen (ca. 20g Alkohol). Folglich scheint Alkohol keine beachtenswerte Rolle bei der Osteoporoseentwicklung zu spielen.

Die Meinungen über eine Beeinflussung der Knochendichte durch Kaffeekonsum sind bisher sehr verschieden und ebenso wenig beweiskräftig, obwohl man inzwischen herausfand, dass Koffein über eine erhöhte renale Calciumexkretion und eine verminderte intestinale Calciumabsorption zu einer negativen Calciumbilanz führt (Ilich et al. 2002, Massey et al. 1993, Heaney et al. 1982). Während einige Studien einen nachteiligen Effekt des Koffeins für die Knochendichte finden konnten (Harris & Dawson-Hughes 1994, Cummings et al. 1995, Kiel et al. 1990), wurde solch eine negative Wirkung des Koffeins dagegen in anderen Studien nicht belegt (Lloyd et al. 1997, Johansson et al. 1992). In einer Studie von Rapuri et al. (2001) wurde erstmals neben einer Beeinflussung der Knochendichte auch die des VDR-Gen-Polymorphismus TaqI durch Koffein beschrieben. Hierbei zeigten Patienten mit dem Genotyp tt eine höhere Empfindlichkeit für den negativen Effekt von Koffein und

wiesen verglichen mit den anderen Genotypen die größten Knochendichteminderungswerte auf.

Um Aussagen über den Einfluss des Kaffeekonsums auf die Knochendichte der in der vorliegenden Studie untersuchten Sklerodermiepatienten machen zu können, wurden diese zu ihrer täglichen Trinkmenge befragt. Nur drei der 40 Patienten gaben hierbei an, mehr als 5 Tassen Kaffee täglich zu trinken. Zwei dieser Patienten wiesen gleichzeitig eine Osteopenie, ein Patient eine Osteoporose auf. Somit kann man darauf schließen, dass der Kaffeekonsum entsprechend dem Alkohol- und Zigarettenkonsum keine gewichtige Rolle in der Osteoporoseentwicklung bei Sklerodermiepatienten einzunehmen scheint.

4.4.5. Diabetes

Neuere Untersuchungen ergaben, dass Diabetes mellitus zu einem erhöhten Risiko für osteoporotisch bedingte Frakturen der Hüfte, des proximalen Humerus und des Fußes führt (Keegan et al. 2002, Ottenbacher et al. 2002). Beobachtungen in Studien und Tierversuchen zufolge ist eine verminderte Festigkeit des Knochens für die erhöhte Bruchrate dieser Patienten verantwortlich, doch der genaue Mechanismus hierfür bleibt umstritten. Denkbar wäre die durch Hyperglykämie erhöhte Konzentration von „advanced glycation end products“ (AGEs) im Kollagen als Ursache dieser verminderten Festigkeit des Knochens (Paul & Bailey 1996). Auch eine Hyperkalziurie in Verbindung mit einer Glukosurie beim Diabetes könnte eine Knochendichteminderung bewirken (Ward et al. 2001). Zudem ist der auf den Knochenstoffwechsel anabol wirkende Insulin-like growth factor-I (IGF-I), ein Wachstumsfaktor, beim Diabetes mellitus als erniedrigt zu finden (Jehle et al. 1998). Eine weitere Möglichkeit hierfür stellt eine häufig beim Diabetes auftretende Abnahme der Nierenfunktion mit einer Störung der Vitamin D-Synthese (Yendt et al. 1993) oder ein aufgrund von mikrovaskulären Komplikationen reduzierter Blutfluss zum Knochen dar (Vogt et al. 1997, Amir et al. 2002).

Welche Rolle nimmt also eine gleichzeitige Erkrankung mit Diabetes mellitus in der Osteoporoseentstehung bei Sklerodermiepatienten ein? Anhand des Risikofragebogens wurde dieser Frage in der vorliegenden Studie an Sklerodermiepatienten nachgegangen. Doch erstaunlicherweise lag bei keinem der

40 untersuchten Patienten parallel ein Diabetes mellitus vor, wodurch dieser Studie nach zu urteilen ein Einfluss dieser Erkrankung auf den Knochenstoffwechsel bei Sklerodermiepatienten als zu vernachlässigen gilt.

4.4.6. Vorangegangene Kortisonmedikation

Als Hauptvertreter der sekundären Osteoporoseformen, wird die Glukokortikoid-induzierte Osteoporose (GCO), wie der Name schon besagt, hauptsächlich durch den medikamentösen Einsatz von Glukokortikoiden, seltener auch durch ein endogenes Cushing-Syndrom verursacht (Lange et al. 2007). Hierbei werden über direkte und indirekte Einflüsse auf die Knochenzellen eine verstärkte Knochenresorption und ein verringerter Knochenanbau bewirkt, was sich dann in einer verminderten Knochendichte widerspiegelt (Rubin et al. 2002, Manelli et al. 2000).

Eine Medikation mit Glukokortikoiden stellt zweifelsfrei einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose und den daraus möglicherweise resultierenden Frakturen dar (Kanis et al. 2004). Welchen Stellenwert eine vorangegangene Kortisonmedikation bei den 40 untersuchten Probanden der vorliegenden Studie für die Entwicklung einer Osteoporose einnimmt, sollte ebenfalls anhand des Risikofragebogens evaluiert werden. 13 Patienten gaben an mehr als sechs Monate eine Kortisontherapie erhalten zu haben: davon wiesen sieben parallel eine Osteopenie, sechs eine Osteoporose auf. Man kann auch in diesem Fall sicherlich davon ausgehen, dass eine medikamentöse Therapie mit Glukokortikoiden im Sinne einer zu vermutenden multifaktoriellen Pathogenese der Osteoporose bei Sklerodermiepatienten mitwirkt. Trotzdem scheint sie jedoch nicht von so zentraler Bedeutung zu sein, dass sich hierfür ein signifikanter Zusammenhang zur Osteoporoseentwicklung ergeben hätte, denn dieser konnte weder für die Knochendichte noch für eine bestimmte Sklerodermieform bei den untersuchten Sklerodermiepatienten gesichert werden.

4.4.7. Bisherige Osteoporosetherapie

Zuletzt soll noch ein Blick auf die bedeutende Frage geworfen werden, wie viele der 40 Patienten zum Zeitpunkt der Erhebung bereits eine Osteoporosemedikation erhielten, die die zu messenden Knochendichtewerte möglicherweise schon zuvor beeinflusst haben könnte. Es ergab sich, dass bei 37,5% (15/40) bereits eine Therapie begonnen worden war, wovon bis auf zwei alle zusätzlich eine Knochendichteminderung aufwiesen: bei sieben Patienten zeigte sich eine Osteopenie, bei sechs eine Osteoporose. Statistisch ergab sich hierbei weder für die Knochendichte noch für eine der Sklerodermieformen ein signifikanter Zusammenhang. Es ist zu bedenken, dass diese Datenerhebung eine Momentaufnahme darstellt und keinen Verlauf widerspiegelt. Somit ist weder bekannt, welche Knochendichtewerte vor der Therapieeinleitung zu messen waren und ob es also möglicherweise schon zu einer Verbesserung gekommen ist, noch wie sich die Knochendichte im weiteren Verlauf nach Beginn der Therapie verhielt. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass sich die Knochendichtewerte unter einer osteoprotektiven Therapie verbessern oder zumindest einem Fortschreiten des Knochenmasseverlustes entgegengewirkt werden kann, da die Wirksamkeit einer medikamentösen Osteoporosetherapie wie sie in den DVO-Leitlinien dargestellt ist, durch zahlreiche Studien als erwiesen gilt (DVO-Leitlinien 2006).

5. Zusammenfassung

Die häufig zu beobachtende Osteoporose bei Sklerodermiepatienten ist seit längerem das Thema zahlreicher Studien und Diskussionen. Bislang ist noch immer nicht geklärt, ob die Sklerodermie tatsächlich einen Risikofaktor für eine Osteoporose darstellt (Loucks & Pope 2004). Während einige Autoren einen Zusammenhang von verminderten Knochendichtewerten und der Sklerodermie belegen konnten (Di Munno et al. 1995, La Montagna 1995, Carbone et al. 1999), konnte dies in anderen Untersuchungen hingegen nicht bestätigt werden (Da Silva et al. 1997, Neumann et al. 2000).

In der vorliegenden Studie wurde diese Frage erneut aufgegriffen und nach den pathogenetisch relevanten Faktoren für die Entstehung einer Osteoporose bei Sklerodermiepatienten gesucht. Neben einer Knochendichtemessung mittels Dual-Photonenabsorptiometrie (Dual Energy X-ray Absorptiometry, DEXA) wurden hierfür eine Reihe von Laborparametern, Vitamin D-Rezeptorgenpolymorphismen und anhand eines Fragebogens mögliche Risikofaktoren erhoben.

Verglichen mit den doch recht ausgeprägten Knochendichteveränderungen von immerhin 32% (13/40) der untersuchten Patienten mit einer messbaren Osteoporose und 50% (20/40) mit einer Osteopenie, waren die biochemischen Veränderungen in dieser Studie doch erstaunlich gering. So konnte weder für das Vitamin D (1,25-Dihydroxy-Vitamin D, 25-Hydroxy-Vitamin D) noch für andere bedeutende Parameter des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin, PTH, Crosslaps, Calcium) ein signifikanter Zusammenhang zur Knochendichte oder dem Sklerodermietyp etabliert werden. Dies verdeutlicht erneut, dass diese Messgrößen weniger für die Diagnosestellung als für die Verlaufsbeurteilung bei Knochenstoffwechselerkrankungen heranzuziehen sind (Eastell & Blumsohn 1997). Man sollte jedoch auch bedenken, dass es sich bei der vorliegenden Datenerhebung um eine „Momentaufnahme“ handelt und es sich bei den biochemischen Markern des Knochenstoffwechsels um dynamische Parameter handelt. So ist es möglich, dass sich die zum Zeitpunkt der Erhebung gemessenen Laborresultate an einem anderen Untersuchungstag bereits ganz anders verhalten hätten.

Zwar war ein Vitamin D-Defizit für das 25-Hydroxy-Vitamin D bei 9 Patienten und für das biologisch aktive 1,25-Dihydroxy-Vitamin D bei 3 Patienten nachweisbar, doch

eine typischerweise gleichzeitig auftretende PTH-Erhöhung fand sich nur bei einem dieser Patienten. Insgesamt war eine PTH-Erhöhung bei zwei Patienten zu finden, in beiden Fällen bei normwertig vorliegenden SerumCalciumwerten.

Die Osteocalcinwerte waren bei 2 Patienten als erniedrigt und in einem Fall als erhöht zu messen, während die Crosslaps bei einem Patienten erhöht und einem weiteren Patienten vermindert waren. Beide laborchemischen Werte zeigten keine Assoziation zur ermittelten Knochendichte.

Eine leichte Kreatininerhöhung war in fünf Fällen zu beobachten. Die herabgesetzten Vitamin D-Werte lassen sich jedoch nicht durch eine renale Synthesestörung erklären, da bei allen Patienten mit erniedrigten Werten der biologisch aktiven Form, dem 1,25-Dihydroxy-Vitamin D, die Kreatininwerte im Normbereich lagen. Auch ist eine herabgesetzte Synthese des Vitamin D aufgrund einer verminderten Sonnenlichtexposition, die bei fast allen der befragten Patienten in ausreichendem Maße stattgefunden hat, als unwahrscheinlich anzunehmen.

Durch die größtenteils normwertigen Kreatininwerte der Patienten können auch endokrinologische Veränderungen im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf dem Boden einer bestehenden Niereninsuffizienz eher ausgeschlossen werden. Dies wird auch durch den fehlenden Anstieg des Osteocalcins, wie er in solch einem Fall typisch wäre, unterstrichen.

Da auch Schilddrüsenhormone schon lange als Regulatoren der Proliferation und Differenzierung von Knochenzellen bekannt sind (de Groot 1979, Perry 1989) und bereits 1891 die sogenannte „thyreotoxische Osteopathie“ beschrieben wurde (von Recklinghausen 1891), wurden in dieser Studie auch die TSH-Werte bestimmt. Dabei zeigten sich bei fünf Patienten erniedrigte und bei zwei Patienten erhöhte Werte. Da sich kein signifikanter Zusammenhang zum Knochenstoffwechsel ergab und keine tiefgreifenden und behandlungsbedürftigen Funktionsstörungen der Schilddrüse vorlagen, dürften auch der Schilddrüsenstatus bei der Sklerodermie kaum einen modulierenden Einfluss auf den Knochenmetabolismus haben.

Auch ließ sich eine vergleichbare Assoziation zwischen der humoralen Entzündungsaktivität gemessen mittels CRP und BSG und einer erhöhten Knochenresorption wie sie Oelzner et al. (1998) für die rheumatoide Arthritis und Lange et al. (2005) bei ankylosierender Spondylitis fand, in dieser Studie für Sklerodermiepatienten nicht bestätigen.

Eine erbliche Komponente bei der Entstehung einer Osteoporose wurde aufgrund von Zwillings- und Familienstudien bereits belegt (Pocock et al. 1987, Obermayer-Pietsch et al. 1997, Seeman et al. 1989, Spector et al. 1995). Daher ist der molekulargenetische Hintergrund der Knochendichte von zunehmendem Interesse, wobei neben dem Östrogenrezeptor-Gen und dem Collagen-I-alpha1-Gen (Cordes et al. 1998) auch der Vitamin D-Rezeptor-Gen-Polymorphismus beschrieben wurde (Morrison et al. 1994). In der hierzu durchgeführten molekulargenetischen Analyse konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen Vitamin D-Rezeptor-Gen-Polymorphismen und der Knochendichte bei Sklerodermiepatienten gefunden werden. Die VDRG-Polymorphismen stellen somit nicht den erhofften präklinischen Test zur Erfassung des Osteoporoserisikos bei Sklerodermiepatienten dar. Es könnte jedoch überlegt werden in weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv diese Untersuchung zu wiederholen, da sich der VDR FokI-Polymorphismus im Zusammenhang zur Knochendichte dann möglicherweise doch noch als signifikant erweisen könnte (p-Wert von 0,058 in dieser Studie). Möglicherweise zeigen sich auch für andere Kandidatengene des Knochenstoffwechsels Zusammenhänge.

Allgemein ließ sich in der vorliegenden Studie kein signifikanter Zusammenhang zu einer familiären Disposition zur Osteoporoseentwicklung finden. Dies gilt ebenso für eine frühe Menopause oder eine vorausgegangene Kortisonmedikation, die beide erwiesenermaßen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose darstellen (Delmas 1998, Kanis et al. 2004). Die erhobenen Daten lassen auch nicht auf andere Risikofaktoren wie Diabetes, Zigarettenrauchen oder Alkohol- und Kaffeekonsum als Ursache für Knochendichteminderungen bei Sklerodermiepatienten schließen.

Da keiner der ermittelten Parameter des Knochenstoffwechsels eine signifikante Assoziation zur Knochendichte zeigte, müssen andere Faktoren wie Immobilisation, Postmenopausenstatus und medikamentöse Therapie im Sinne einer multifaktoriellen Pathogenese als ursächlich für die beobachteten Knochendichteminderungen bei Sklerodermiepatienten diskutiert werden.

Man kann festhalten, dass aufgrund der nachweisbar erhöhten Minderung der Knochendichte bei Patienten mit Sklerodermie routinemäßig eine Überprüfung der Knochendichte erfolgen und gegebenenfalls eine osteoprotektive medikamentöse Therapie entsprechend der DVO-Leitlinien eingeleitet werden sollte.

6. Publikationen der vorliegenden Studie

1. Ann Rheum Dis 2007; 66 (Suppl 11): 219

L. Philipp, P. Saar, I. Tarner, J. Strunk, W. Hermann, U. Müller-Ladner, U. Lange

Bone mineral density, markers of bone metabolism and vitamin D metabolites in patients with systemic sclerosis

Background: Systemic sclerosis (SSc) is a systemic inflammatory disease characterized by structural and functional abnormalities of small blood vessels, fibrosis of the skin and internal organs, activation of the immune system and autoimmunity. The spectrum of clinical manifestations is wide, often including arthralgia/arthritis (30-60%), mucocutaneous symptoms/myopathy (20%), involvement of the kidneys (20%) and gastrointestinal tract (diarrhea and malabsorption). All of these manifestations can potentially influence bone metabolism.

Objectives: This study highlights the frequency of osteopenia/osteoporosis in 40 patients (35 women, 4 men, mean age: 54 yrs.) with systemic sclerosis.

Methods: Bone mineral density (BMD) of the lumbar spine and the total left hip were measured by dual energy x-ray absorptiometry (DEXA; LUNAR Prodigy, GE Healthcare, Munich, Germany). Osteopenia and osteoporosis were diagnosed based on WHO criteria. In addition, the following laboratory/biochemical parameters were determined: osteocalcin, crosslaps, parathyroid hormone (PTH), Calcium, 25- and 1.25-vitamin D, thyroid-stimulating hormone (TSH), erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP).

Results: Osteopenia was detected in 60% of patients (n = 24), osteoporosis in 30% (n = 12). Among the cases of osteoporosis we found 7 patients with 25-vitamin D deficiency, 1 of whom also had a 1.25-vitamin D deficiency (despite normal kidney function). Osteocalcin levels were decreased in 2 patients, and creatinine was slightly elevated in 3 patients. Only 1 patient with osteoporosis presented a 25-vitamin D deficiency, and 2 patients had an moderately increased creatinine level. We found no significant correlation between the laboratory parameters and the BMD.

Discussion: A decreased BMD is frequently present in SSc: osteopenia in 60% and osteoporosis in 30%, but there is no association with relevant laboratory parameters of bone metabolism.

Conclusion: Intermittent immobilisation, menopausal status, disease-related inflammatory activity and medication should be discussed as possible causal factors for the reduction of BMD in SSc. The results of the vitamin D metabolites exclude osteomalacia or a reduced renal production of the biologically active D-hormone as an underlying cause. An osteologic screening should be done routinely in patients with SSc to prevent loss of bone mass by early, adequate osteoprotective medication.

2. Vortrag Osteologie-Kongress 2007 Osteologie 2007; 16 (Suppl 1): 23-24

Philipp L., Saar P., Müller-Ladner U., Lange U.

Knochendichte, Marker des Knochenstoffwechsels, calciumregulierende Hormone und Vit. D-Haushalt bei Patienten mit Sklerodermie

Hintergrund: Bei der progressiven systemischen Sklerose handelt es sich um eine generalisierte (systemische) fibrosierende und sklerosierende Erkrankung des kollagenen Bindegewebes mit besonderer Beteiligung von Haut, Blutgefäßen, Lungen, Gastrointestinaltrakt und Niere, aber auch anderer Organe sowie rheumatischen Gelenksymptomen.

Methodik: Aufgrund der entzündlichen Komponente, einer möglichen Beteiligung der Nieren (Niereninsuffizienz in bis zu 20%), des GIT (Diarrhöen, Malabsorption), der Muskeln (Myopathie in 20% und Muskelatrophie) sowie Gelenksymptomatik (in 30-60%) und einer daraus resultierenden Veränderung des Knochenmetabolismus, wurde in der vorliegenden Untersuchung bei 40 Patienten mit gesicherter Sklerodermie (35 Frauen, 4 Männer) eine Bestimmung der Knochendichte (DXA Prodigy-Lunar) am Schenkelhals und der Wirbelsäule (L1-4) durchgeführt. Zudem erfolgte eine Bestimmung von Markern des Knochenstoffwechsels (Osteocalcin, Crosslaps), des sPTH und sCa^{++} , 25-, 1.25 Vit. D3, TSH, BSG und CRP.

Ergebnisse: Am Schenkelhals konnte bei 21/40 und axial bei 22/40 eine Osteopenie objektiviert werden, eine Osteoporose am Schenkelhals war bei 6/40 und axial bei 10/40 Patienten nachweisbar. In 2 Fällen zeigte sich eine Erhöhung des PTH bei normwertigen sCa^{++} . Ein Vitamin D Defizit (Verminderung des 25 Vit. D3) war bei 9 Patienten gegeben, bei 3 Pat. war das biologisch aktive 1.25 Vit. D3 vermindert (bei normalen Kreatininwerten). Die Osteocalcinwerte waren bei 2 Pat. vermindert und in einem Fall erhöht, die Crosslaps bei 1 Pat. erhöht und einem weiteren Pat. vermindert. Eine leichte Kreatininerhöhung war in 6 Fällen zu beobachten. Alle laborchemischen Werte zeigten keine Assoziation zur ermittelten Knochendichte.

Schlussfolgerungen: Eine Minderung der Knochendichte kommt bei Sklerodermiepatienten häufig vor: Eine Osteoporose bei 32 % (13/40 Pat.) und Osteopenie bei 55% (22/40 Pat.).

Die ermittelten Parameter des Knochenstoffwechsels zeigten keine signifikante Assoziation zur Knochendichte. Folgende Punkte müssen daher als ursächlich bei der Knochendichteminderung diskutiert werden: Immobilisation, Postmenopausenstatus, entzündliche Aktivität und medikamentöse Therapie. Die ermittelten Vitamin D Werte sprechen eher gegen eine Malabsorptionsstörung, eine renale Synthesestörung des biologisch aktiven 1.25 Vit. D3 scheint aufgrund der normalen Nierenfunktion in diesen Fällen eher unwahrscheinlich. Aufgrund der erhöht nachweisbaren Minderung der Knochendichte sollte bei Patienten mit Sklerodermie routinemäßig eine Überprüfung der Knochendichte erfolgen.

7. Literaturverzeichnis

Abu-Shakra M, Lee P. Mortality in systemic sclerosis: a comparison with the general population. *J Rheumatol* 1995; 22: 2100-2102

Adachi JD, Ioannidis G, Pickard L, Berger C et al. The association between osteoporotic fractures and health-related quality of life as measured by the Health Utilities Index in the Canadian Multicentre osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int* 2003; 14 (11): 895-904

Akesson A, Wollheim FA. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis; a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 281-286

Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J. Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study. *Osteoporos Int* 2005; 16: 729-736

Allain TJ, McGregor AM. Thyroid hormones and bone. *J Endocrinol* 1993; 139: 9-18

Allcock RJ, Forrest I, Corris PA et al. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 596-602

Als OS, Riis BJ, Christiansen C. Serum concentration of vitamin D metabolites in rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 1987; 6: 238-243

Als OS, Riis BJ, Gotfredsen A, Christiansen C, Deftos LJ. Biochemical markers of bone turnover in rheumatoid arthritis. *Acta Med Scand* 1986; 219: 209-213

Altman RD, Medsger T, Bloch AD, Bea AM. Predictors of survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 403-413

Amir G, Rosenmann E, Sherman Y, Greenfeld Z, Ne'eman Z, Cohen AM. Osteoporosis in the Cohen diabetic rat: correlation between histomorphometric changes in bone and microangiopathy. *Lab Invest* 2002; 82: 1399-1405

Amizuka N, Kwan MY, Goltzman D, Ozawa H, White JH. Vitamin D3 differentially regulates parathyroid hormone/parathyroid hormone-related peptide receptor expression in bone and cartilage. *J Clin Invest* 1999; 103: 373-381

Arai H, Miyamoto KI, Teketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: Effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 915-921

Arbeitsgruppe Osteoporose LMU München
Empfehlung zu Prävention, Diagnostik und Therapie der Osteoporose. LMU, 1996

Arlett C, Smith BR, Jimenez SA. New perspectives on the etiology of systemic sclerosis. *New Engl J Med* 1998; 338: 1186-1189

Arnett FC. HLA and autoimmunity in scleroderma. *Int Rev Immunol* 1995; 12 (2-4): 107-128

Barnett AJ. Scleroderma (progressive systemic sclerosis): progress and course based on a personal series of 118 cases. *Med J Aust* 1978; 2: 129-134

Barton BE. Interleukin-6 and new strategies for the treatment of cancer, hyperproliferative diseases and paraneoplastic syndromes. *Expert Opin Ther Targets* 2005; 9: 737-752

Becker A, Fischer R, Schneider M. Knochendichte und 25-OH-Vitamin-D-Serumspiegel bei Patienten mit systemischen Lupus erythematoses. *Z Rheumatol* 2001; 60: 352-358

Bennell K, Crossley K, Jayarajan J, Walton E, Warden S, Kiss ZS, Wrigley T. Ground reaction forces and bone parameters in females with tibial stress fracture. *Med Sci Sports Exerc* 2004; 36(3): 397-404

Beresford JN, Gallagher JA, Poser JW, Russel RGG. Production of osteocalcin by human bone cells in vitro. Effect of 1,25 (OH)₂D₃, 24, 25 (OH)₂D₃, parathyroid hormone and glucocorticoids. *Metab Bone Dis Rel Res* 1984; 5: 229-234

Binks M, Passweg JR, Furst D et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 577-584

Bjarnason NH, Christiansen C. Early response in biochemical markers predicts long term response in bone mass during hormone replacement therapy in early postmenopausal women. *Bone* 2000; 26: 561-569

Black CM. The aetiopathogenesis of systemic sclerosis. *J Intern Med* 1993; 234 (1): 3-8

Blumenstein M, Sorodoc J, Weiss M. Nierenbeteiligung bei progressiver systemischer Sklerodermie. *Dtsch Med Wochenschr* 1997; 122: 200-204

Boehm MF, Fitzgerald P, Zou A, Elgort MG, Bischoff ED, Mere L et al. Novel nonsecosteroidal vitamin D mimics exert VDR-modulating activities with less calcium metabolism than 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *Chem Biol* 1999; 6: 265-275

Boonen S, Autier P, Barette M, Venderschueren D, Lips P, Haentjens P. Functional outcome and quality of life following hip fracture in elderly women: a prospective controlled study. *Osteoporos Int* 2004; 15 (2): 87-94

Breit SN, Thornton SC, Penny R. Lung involvement in scleroderma. *Clin Dermatol* 1994; 12: 243-252

Brinckmann J, Kim S, Wu J et al. Interleukin 4 and prolonged hypoxia induce a higher gene expression of lysyl hydroxylase 2 and an altered cross-link pattern: important pathogenetic steps in early and late stage of systemic sclerosis. *Matrix Biol* 2005; 24: 459-468

Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 1122-1126

Bryan C, Knight C, Black CM, Silman AJ. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2260-2265

Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatol (Oxford)* 1999; 38 (4): 371-372

Cauley JA. The determinants of fracture in men. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2002; 2(3): 220-221

- Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723-732
- Channik RN, Simmonneau G, Sitbon O et al. Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2001; 358: 1119-1123
- Christgau S. Circadian variation in serum crosslaps concentration is reduced in fasting individuals. *Clin Chem* 2000; 46:431
- Chujo CA, Shirasaki F, Kawara S et al. Connective tissue growth factor causes persistent proalpha2(I) collagen gene expression induced by transforming growth factor-beta in a mouse fibrosis model. *J Cell Physiol* 2005; 203: 447-456
- Clements PJ, Furst DE. Heart involvement in systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12: 267-275
- Clements PJ, Furst DE, Wong WK et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203
- Clements PJ, Lachenbruch PA, Ng SC et al. Skin score. A semiquantitative measure of cutaneous involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1256-1263
- Clements PJ, Medsger TA. Organ involvement: skin. *Systemic sclerosis*. Williams and Wikins 1996
- Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15(2): 113-119
- Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996; 11(12): 1841-1849
- Cordes U, Englisch S, Omran W, Hesch RD. Die unterschiedliche Ausprägung von Vitamin D-Rezeptor-Gen und Collagen I-alpha-1-Gen-Polymorphismen bei Männern und Frauen mit Osteoporose. *Osteologie* 1998; 7(2): 105-112
- Cornuz J, Feskanich D, Willett WC, Colditz GA. Smoking, smoking cessation and risk of hip fracture in women. *Am J Med* 1999; 106: 311-314
- Cranney A, Wells G, Willian A, Griffith L, Zytaruk N et al. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women. *Endocrine Rev* 2002; 23: 508-516
- Crans CG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of severe vertebral fractures by teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004; 50(12): 4028-4034
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox Km, Ensrud KE et al. Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-773
- Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 155-160

- Dai J, Lin D, Thang J, Habib P, Smith P et al. Chronic alcohol ingestion induces osteoclastogenesis and bone loss through IL-6 in mice. *J Clin Invest* 2000; 106: 887-895
- Da Silva HC, Szejnfeld VL, Assis LS, Sato EI. Study of bone density in systemic scleroderma. *Rev Assoc Med Bras* 1997; 43: 40-46
- Davies CA, Jeziorska M, Freemont A J, Herrick A L. The differential expression of VEGF, VEGFR-2, and GLUT-1 proteins in disease subtypes of systemic sclerosis. *Hum Pathol* 2005; 37: 190-197
- Delmas PD. The role of markers of bone turnover in the assessment of fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1998; (Suppl. 1): 32-36
- Delmas PD, Christiansen C, Mann KG, Price PA. Bone gla-protein (osteocalcin) assay standardization report. *J Bone Min Res* 1990; 1:5-11
- Delmas PD, Malaval L, Arlot ME et al. Serum bone gla-protein compared to bone histomorphometry in endocrine diseases. *Bone* 1985; 6: 329-341
- Delmas PD, Stenner D, Wahner HW, Mann KG, Riggs BL. Increase in serum bone γ -carboxyglutamic acid protein with aging in women. *J Clin Invest* 1983; 71: 1316-1321
- De Luca HF. Vitamin D-dependent calcium transport. *Soc Gen Physiol Ser* 1985; 39: 159-176
- DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2983-2989
- Denton CP, Abraham DJ. Transforming growth factor-beta and connective tissue growth factor: key cytokines in scleroderma pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2001; 13: 505-511
- Denton CP, Black CM, Korn JH et al. Systemic sclerosis: current pathogenetic concepts and future prospects for targeted therapy. *Lancet* 1996; 347 (9013): 1453-1458
- Denton CP, Merkel PA, Furst DE et al. Anti-TGF-beta1 therapy for diffuse cutaneous systemic sclerosis: a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2004; 50 (Suppl 9): 1851
- Deroo BJ, Korach KS. Estrogen receptors and human disease. *J Clin Invest* 2006; Vol. 116, 3: 561- 570
- Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Posen S. Ethanol reduces bone formation and may cause osteoporosis. *Am J Med* 1989; 86: 282-288
- Di Munno O, Mazzantini M, Massei P et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 407-412
- Distler JHW, Kalden JR, Gray S, Distler O. Vaskuläre Veränderungen in der Pathogenese der systemischen Sklerose. *Z Rheumatol* 2004; 63: 446-450
- Distler O, Del Rosso A, Glacomelli R et al. Angiogenic and angiostatic factors in systemic sclerosis: increased levels of vascular endothelial growth factor are a feature of the earliest disease stages and are associated with the absence of finger ulcers. *Arthritis Res* 2002; 4: R11

Dobnig H, Turner RT. The effects of programmed administration of human parathyroid hormone fragment (1-34) on bone histomorphometry and serum chemistry in rats. *Endocrinol* 1997; 138: 4607-4612

DVO-Leitlinien der Osteoporose (Dachverband Osteologie) (2006)
<http://www.lutherhaus.de/dvo-leitlinien>

Dziadzio M, Smith RE, Abraham DJ et al. Serological assesment of type I collagen burden in scleroderma spectrum disorders: a systematic review. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 356-367

Eastell R, Blumsohn A. The value of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *J Rheumatol* 1997; 24: 1215-1217

Epstein S, McClintock R, Bryce G et al. Differences in serum bone gla protein with age and sex. *Lancet* 1984; 307-310

Ettinger B, Grady D. The warning effect of postmenopausal estrogen therapy on osteoporosis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1192-1193

Fleet JC, Harrison SS, Wood RJ, Dawson-Hughes B. The Bsm1 vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 985-990

Frayha RA, Scarola JA, Shulman LE. Calcinosis in scleroderma: a reevaluation of the CREST syndrome (abstract). *Arthritis Rheum* 1973; 16: 542

Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Chellini F, Capperucci C et al. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 326-327

Fritzler MJ, Kinsella TD, Garbutt E. The CREST syndrome: a distinct serologic entity with anticentromere antibodies. *Am J Med* 1980; 69: 520-526

Furst DE. The endothelium in the pathogenesis of systemic sclerosis: is it primary oder secondary? *J Mal Vasc* 1999; 24: 95-98

Furst DE, Clements PJ. Pathogenesis, Fusion (summary). *Systemic sclerosis*. Williams and Wikins, 1996

Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: The OFELY Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 827-834

Garnero P, Grimaux M, Demiaux B, Préaudat C, Séguin P, Delmas PD. Measurement of serum osteocalcin with a human specific two-site-radioimmunoassay. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1389-1397

Gaugh A, Sambrook P, Devlin J et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 864-868

Generini S, Fiori G, Moggi Pignone A et al. Systemic sclerosis. A clinical overview. *Adv Exp Med Biol* 1999; 455: 73-83

- Genth E, Krieg T. Systemische Sklerose - Diagnose und Klassifikation. *Z Rheumatol* 2006; 65: 268-274
- Giordano M, Ara M, Capelli L et al. Variability of the clinical picture and the classification of progressive systemic scleroderma. *Z Rheumatol* 1976; 35: 286-300
- Glüer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D et al. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 782-793
- Goh KL, Wang F. Thyroid disorders in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 579-583
- Goltzman D, Henderson B, Loveridge N. Cytochemical Bioassay of parathyroid hormone: Characteristics of the assay and analysis of circulating hormonal forms. *J Clin Invest* 1980; 65: 1309-1317
- Goltzman D, Hendy GN. Parathyroid hormone. In *Principles and practice of endocrinology and metabolism*. 2nd ed. KL Becker, editor. JB Lippincott. Philadelphia, PA. 455-467, 1995
- Goodfield MJ. The skin in systemic sclerosis. *Clin Dermatol*. 1994; 12 (2): 229-236
- Grampp S, Genant HK, Mathur A et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997; 12(5): 697-711
- Greger RE. Familial progressive systemic scleroderma. *Arch Derm* 1975; 111: 81-85
- Groot de LJ. Thyroid hormone action. In: *Endocrinology* (de Groot LJ, ed.), 1979, pp. 357-364. Grune & Stratton, New York, NY, 1979
- Gross C, Eccleshall TR, Malloy PJ, Luz Villa M, Marcus P, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-american women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1850-1855
- Gough A, Lilley J, Eyre S, Holder R, Emery P. Generalized bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344: 23
- Guiliani N, Colla S, Morandi F, Rizzoli V. The RANK/RANK ligand system is involved in interleukin-6 and interleukin-11 upregulation by human myeloma cells in the bone marrow microenvironment. *Haematologica* 2004; 89: 1118-1123
- Guise TA, Kozlow WM, Heras-Herzig A, Padalecki SS, Yin JJ, Chirgwin JM. Molecular mechanisms of breast cancer metastases to bone. *Clin Breast Cancer* 2005; 5 (Suppl 2): 46-53
- Haugenauer D, Welch V, Shea B, Togwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2000; 11(9): 727-738
- Hannan MT et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 710-720

Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen FL, Hermann AP, Jensen LB et al. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1043-1048

Harris SS, Dawson-Hughes B. Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 573-578

Hasserius J, Karlsson MK, Johnsson B, Redlund-Johnell I, Johnell O. Long-term morbidity and mortality after a clinically diagnosed vertebral fracture in the elderly - a 12-and 22-year follow up of 257 patients. *Calcif Tissue Int* 2005; 76: 235-242

Hasserius R, Redlund-Johnell I, Mellstrom D, Johansson C, Nilsson BE, Johnell O. Vertebral deformation in urban Swedish men and women - prevalence based on 797 subjects. *Acta Orthop Scand* 2001; 72: 273-278

Haustein U-F. Mikrochimerismus. *Der Hautarzt* 2000; 51: 59-62

Hawk A, English JC. Localized and systemic scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 2001; 20(1): 27-37

Heaney RP, Recker RR. Effects of nitrogen, phosphorus, and caffeine on calcium balance in women. *J Lab Clin Med* 1982; 99: 46-55

Hein G, Oelzner P. Vitamin D-Metabolite bei rheumatoider Arthritis: Befunde – Hypothesen – Konsequenzen. *Z Rheumatol* 2000; 59: Suppl 1/ 28-32

Hein G, Wollina U. Die ätiopathogenetische Bedeutung von Vitamin D3 bei der Osteoarthropathia psoriatica. *Z Rheumatol* 1994; 53: 269-273

Hermann AP, Brot C, Gram J, Kolthoff N, Mosekilde L. Premenopausal smoking and bone density in 2015 perimenopausal women. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 780-787

Herrmann F, Hamsch K, Müller P et al. Strumahäufigkeit und Thyreoiditis bei chronisch entzündlichem Rheumatismus. *Z gesamte Inn Med* 1990; 45 (2): 52-55

Hesselstrand R, Scheja A, Shen GQ et al. The association of antinuclear antibodies with organ involvement and survival in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 534-540

Ho KT, Reveille JD. The clinical relevance of autoantibodies in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2003; 5: 80-93

Hochberg MC, Thompson JE, Black OM, Quandt SA et al. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(6): 971-976

Horstmeyer A, Licht C, Scherr G et al. Signaling and regulation of collagen I synthesis by ET-1 and TGF-beta 1. *FEBS J* 2005; 272: 6297-6309

Hulshof MM, Bavinck JNB, Bergman W, Masclee AAM et al. Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000; Vol 43, 6: 1017- 1023

Hunzelmann N, Ristell J, Ristell L et al. Circulating type I collagen degradation products: a new serum marker for clinical severity in patients with scleroderma? *Br J Rheumatol* 1998; 139: 1020-1025

Hustmyer FG, DeLuca HF, Peacock M. Apal, BsmI, EcoRV and TaqI polymorphisms at the human vitamin D receptor gene locus in Caucasians, Blacks and Asians. *Human Molecular Genetics* 1993; 2: 487

Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Crncevic-Orlic Z. To drink or not drink: How are alcohol, coffee and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 6: 536-544

Ioannidis JP, Vliacgoyiannopoulos PG, Haidich AB et al. Mortality in systemic sclerosis: an international Meta-analysis of individual patient data. *Am J Med* 2005; 118: 2-10

Issa LL, Leong GM, Eismann JA. Molecular mechanism of vitamin D receptor action. *Inflamm Res* 1998; 47:451-475

Jablonska S. Classification of scleroderma. *Clin Dermatol.* 1994; 12 (2): 225-228

Jackson SA, Tenenhouse A, Robertson L. Vertebral fracture definition from population-based data: Preliminary results from the Canadian Multicenter Osteoporosis Study (CaMos) *Osteoporos Int* 2000; 11: 680-687

Jehle PM, Jehle DR, Mohan S, Bohm BO. Serum levels of insulin-like growth factor system components and relationship to bone metabolism in type 1 and type 2 diabetes mellitus patients. *J Endocrinol* 1998; 159: 297-306

Johansson C, Mellstrom D, Lerner U, Ostberg T. Coffee drinking: a minor risk factor for bone loss and fractures. *Age Ageing* 1992; 21: 20-26

Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Kelly PJ, Eisman JA. Prevalent vertebral deformities: relationship to bone mineral density and spinal osteophytosis in elderly men and women *Osteoporos Int* 1996; 6: 233-239

Kallenberg CG, Wouda AA, Hoet MH et al. Development of connective tissue disease in patients presenting with Raynaud's phenomenon: a six year follow up with emphasis on the predictive value of antinuclear antibodies as detected by immunoblotting *Ann Rheum Dis* 1988; 47: 634-641

Kanis JA, Borgstrom F, de Laet C et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16(6): 581-589

Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. Committee of Scientific Advisors, International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2000; 11 (3): 192-202

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C et al. A family history of fracture and fracture risk: a metaanalysis. *Bone* 2004; 35(5): 1029-1037

Kanis JA, Johansson H, Oden A et al. Meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Min Res* 2004; 19: 893-899

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Zethraeus N, de Laet C, Johnsson B. The risk and burden of vertebral fractures in Sweden. *Osteoporos Int* 2003; 15(1): 20-26

Kanis JA, Oden A, Johnell O, DaLaet C, Johnsson B. Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture. *Osteoporos Int* 2004; 15: 108-112

- Kann P. Osteodensitometrie und Ultraschalluntersuchungen des Knochens
Der Orthopäde 2001; 30: 437-443
- Kao CP, Jiang N-S, Klee GG et al. Development and validation of a new radioimmunoassay for parathormone (PTH). Clin Chem 1982; 28: 69-74
- Kasiske BL, Chavers B, Rosenberg M et al. eds. Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis 2003; 42 (Suppl 3): S12
- Keck E, Kruse HP. Osteoporose. Klinik-Diagnostik-Therapie. 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena/Stuttgart, 1994
- Keegan TH, Kelsey JL, Sidney S, Quesenberry Jr CP. Foot problems as risk factors of fractures. Am J Epidemiol 2002; 155: 926-931
- Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, Anderson JJ, Wilson PW. Coffee and the risk of hip fracture: The Framingham Study. Am J Epidemiol 1990; 132: 675-684
- Kim WU, Min SY, Cho ML et al. Elevated matrix metalloproteinase-9 in patients with systemic sclerosis. Arthritis Res Ther 2005; 7: R71-R79
- Klaushofer K, Hoffmann O, Gleispach H, Leis HJ et al. Bone-resorbing activity of thyroid hormones is related to prostaglandin production in cultured neonatal mouse calvaria. J Bone Miner Res 1989; 4: 305-312
- Klaushofer K, Varga F, Glantschnig H et al. The regulatory role of thyroid hormones in bone cell growth and differentiation. J Nutr 1995; 125: 1996-2003
- Kleinert S, Tony HP, Kneitz C. Systemische Sklerose. Der Internist 2006; 47: 1051-1062
- König G. Die pulmonale Manifestation der Sklerodermie. Akt Rheumatol 1996; 21: 190-196
- Korn JH, Mayes M, Matucci Ceneric M et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum 2004; 50: 3985-3993
- Kotz K, Deleger S, Cohen R, Kamigaki A, Kurata J. Osteoporosis and Health-Related Quality-of-life outcomes in the Alameda County Study Population. Prev Chronic Dis 2004; 1 (1): A05
- Krieg T, Hunzelmann N. Aktuelle pathophysiologische Aspekte der systemischen Sklerose. Z Rheumatol 2006; 65: 275-278
- Kroeger H, Mahonen A et al. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. Lancet 1995; 345: 1238
- Kroeger H, Penttila IM, Alhava EA. Low serum vitamin D metabolites in women with rheumatoid arthritis. Calcif Tissue Intern 1993; 22: 172-177
- Kruse HP. Calcium und Vitamin D einschließlich Alfacalcidol in der Osteoporosetherapie Osteologie forum 1995; 2: 30-32
- Kruse K, Kracht U. Evaluation of serum osteocalcin as an index of altered bone metabolism, Eur J Pediatr 1986; 145: 27-33

Kruse HP, Kuhlencordt F. Erkrankungen der Nebenschilddrüse und Störungen des Calcium-Phosphat-Stoffwechsels. In: Gross, R.; Schölmerich, P.; Gorek, W. (Hrsg.): Die Innere Medizin, Schattauer Verlag, Stuttgart, 8.Auflage: 874-887, 1994

Kulozik M, Hogg A, Lankat-Buttgereit B, Krieg T. Co-localization of transforming growth factor beta2 with a1(1) procollagen mRNA in tissue sections of patients with systemic sclerosis. J Clin Invest 1990; 86: 917-921

Kuryliszyn-Moskal A, Klimluk PA, Sierakowski S. Soluble adhesion molecules (sVCAM-1, sE-selectin), vascular endothelial growth factor (VEGF) and endothelin-1 in patients with systemic sclerosis: relationship to organ systemic involvement. Clin Rheumatol 2005; 24: 111-116

Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. In C-reactive protein and the plasma protein response to tissue injury. Ann NY Acad Science 1982; 389: 39-48

Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis Lancet 2004; 364: 603-610

La Montagna G, Baruffo A, Abbadessa S, Maja L, Tirri R. Evidence for bone resorption in systemic sclerosis. J Rheumatol 1995; 22: 797-799

La Montagna G, Vatti M, Valenti G, Tirri G. Osteopenia in systemic sclerosis: evidence of a participating role of earlier menopause. Clin Rheumatol 1991; 10: 18-22

Langaard H. Dysphagia, Raynaud's disease, calcinosis cutis; a nosological entity as expression of scleroderma. Ugeskr Laeger 1959; 121: 210-213

Lange U. Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und zu pathogenetische relevanten Faktoren der Osteopenie/Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis. Gießen, Habilitationsschrift, 2001

Lange U. Neue Erkenntnisse zum Knochenstoffwechsel bei ankylosierender Spondylitis. In: Ankylosierende Spondylitis. K.L. Schmidt (Hrsg.), Novartis, Seite 189-206, 2001

Lange U. Stellenwert der D-Hormon-Analoga in der Prävention/Therapie der Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis – ein Diskussionsbeitrag. Osteologie 2004; 13: 42-45

Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U, Schmidt KL. Association of 1,25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. Osteoporos Int 2005; 16: 1999-2004

Lange U, Müller-Ladner U. Glukokortikoid induzierte Osteoporose Z Rheumatol 2007; 66(2): 129-138

Latsi PI, Wells AU. Evaluation and management of alveolitis and interstitial lung disease in scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2003; 15: 748-755

Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. BMJ 1997; 315: 841-846

Lawrence G, Raisz. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects Clin Invest 2005; 115 (12): 3318-3325

- Lee P, Landevitz P, Alderdice CA, Aubrey M et al. Mortality in systemic sclerosis (scleroderma). *Q J Med* 1992; 298: 139-148
- LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205
- LeRoy EC, Maricq HR, Kahaleh MB. Undifferentiated connective tissue syndromes. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 341-343
- LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis *J Rheumatol* 2001; 28:1573-1576
- Lips P. Hyperosteoidose beim älteren Menschen.
In: Schulz W, Hümpfer A (Hrsg.): *Knochen, Calcium-regulierende Hormone und Niere.*
Dustri, München-Deisenhofen: 29-32, 1992
- Lloyd T, Rollings N, Eggli DF, Kieselhorst K, Chinchilli VM. Dietary coffee intake and bone status of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1826-1830
- Lonzeiti LS, Joyal F, Raynauld JP et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44:735-736
- Looney Je, Yoon HK, Fischer M et al. Lack of high prevalence of the BB vitamin D receptor genotype in severely osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2158-2162
- Loucks J, Pope JE. Osteoporosis in Scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34: 678-682
- Lund RJ, Davies MR, Mathews S, Hruska KA. New discoveries in the pathogenesis of renal osteodystrophy. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 169-171
- Maas D, Schramm A, Jackle B et al. Langzeitbehandlung der progressiven Systemsklerose mit Azathioprin. *Immun Infekt* 1979; 7: 165-169
- Manelli F, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Trend Endocrinol Metab* 2000; 11: 79-85
- Manolagas SC, Hustmyer FG, Yu XP. 1,25 dihydroxyvitamin D3 and the immune system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1989; 191: 238-245
- Manolagas SC, Jilka RL. Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. *N Engl J Med* 1995; 332: 305-311
- Maricq HR, LeRoy EC, d'Angelo WA et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 183-189
- Marie PJ, Amman P, Boivin G, Rey C. Mechanisms of action and therapeutic potential of strontium in bone. *Calcif Tissue Int* 2001; 69: 121-129
- Masi AT, Rodnan GP, Medsger T et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590
- Massey LK, Whiting SJ. Coffee, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr* 1993; 123: 1611-1614

Masters PW, Jones RG, Purves DA et al. Commercial assays for serum and osteocalcin give clinically discordant results. *Clin Chem* 1994; 40: 358- 363

Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22(4): 751-764

Mayes MD. Classification and Epidemiology of scleroderma. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17(1): 22-26

Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 239-254

Mayes MD, Lacey JV Jr, Beebe-Dimmer J et al. Prevalence, incidence, survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2246-2255

McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, Mntz AM, Yates J, Ross PD, Santora AC 2nd. Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the early postmenopausal intervention cohort study *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(10): 4879-4885

McHugh NJ, Distler O, Giacomelli R, Riemekasten G. Non organ based laboratory markers in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S32-S38

Medsger TA. Epidemiology of systemic sclerosis. *Clin Dermatol* 1994; 12(2): 207-216

Medsger TA Jr, Silman AJ, Stehen VD et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-2167

Mellstrom D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K, Schoon IM, Toss G, Ytterberg BO. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int* 1993; 53: 370-377

Mitchell H, Bolster MB, LeRoy EC. Scleroderma and related conditions. *Med Clin North Am* 1997; 81(1): 129-149

Mittag M, Haustein U-F. Die progressiv systemische Sklerodermie - Prognosebestimmender Befall innerer Organsysteme. *Der Hautarzt* 1998; 49: 545-551

Moe SM, Drueke TB. Management of secondary hyperparathyroidism. The importance and the challenge of controlling parathyroid hormone levels without elevating calcium, phosphorus, and calcium-phosphorus product. *Am J Nephrol* 2003; 23: 369-379

Mondry A, Wang Z, Dhar PK. Bone and the kidney: a systems biology approach to the molecular mechanisms of renal osteodystrophy. *Curr Mol Med* 2005; 5: 489-496

Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV et al. Prediction in bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287

Morrison Na, Yeoman R, Kelly PJ et al. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665-6669

Mosekild L, Eriksen EF, Charles P. Effects of thyroid hormones on bone and mineral metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990; 19: 35-63

Müller A, Stein G, Lehmann, Hein G. Investigations of bone turnover in renal osteopathy. *Eur J Med Res* 1999; 4: 78-84

Neer R et al. Recombinant human PTH (rhPTH (1-34)) reduces the risk of spine and non-spine fractures in postmenopausal osteoporosis. The endocrine Society's 82 nd Annual Meeting. Endocrine Society Press. Toronto, Canada. P. 42 (abstr.), 2001

Nemeth EF. Pharmacological regulation of parathyroid hormone secretion. *Curr Pharm Des* 2002; 8: 2077-2078

Neumann K, Wallace K, Metzger A. Osteoporosis – Less than expected in patients with scleroderma? *J Rheumatol* 2000; 27: 1822-1823

Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L et al. Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005; 20(1): 131-140

Nguyen TV, Kelly PJ, Ambrook PN, Gilbert C, Pocock NA, Eisman JA. Lifestyle factors and bone density in the elderly: implications for osteoporosis prevention. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1339-1346

NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis (2001)
Definition der Osteoporose

Novobrantseva TI, Majeau GR, Amatucci A et al. Attenuated liver fibrosis in the absence of B cells. *J Clin Invest* 2005; 115: 3072-3082

Obermayer-Pietsch BM, Lackner C, Frühauf G, Fahrleitner A, Leib G. Mutter-Tochter-Paare und genetische Aspekte der Osteoporose. *J Mineralstoff* 1997; Sonderheft 2: 5-6

Obermayer –Pietsch BM, Lange U, Tauber , Frühauf G, Fahrleitner A, Dobnig H, Hermann J, Aglas F, Teichmann J, Neeck G, Leib G. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2003; 14: 995-1000

Oelzner P, Lehmann G, Eidner T, Franke S, Müller A, Wolf G, Hein G. Hypercalcemia in rheumatoid arthritis: relationship with disease activity and bone metabolism. *Rheumatol Int* 2006; 26: 908-915

Oelzner P, Müller A, Deschner F et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 193-198

Olschewski H, Simonneau G, Galiè N et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2002; 347: 322-327

Ooms ME et al. Vitamin D status and sex hormone binding globulin: determinants of bone turnover and bone mineral density in elderly women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 1177-1184

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J et al. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000; 343(9): 604-610

Ottenbacher KJ, Ostir GV, Peek MK, Goodwin JS, Markides KS. Diabetes mellitus as a risk factor for hip fracture in Mexican American older adults . *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57: M648-653

Pacifici R. Estrogen, cytokines and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1043-1051

- Pani MA, Knapp M, Donner H et al. Vitamin D receptor allele combinations influence genetic susceptibility to type 1 diabetes in Germans. *Diabetes* 2000; 49: 504-507
- Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes. *Int J Biochem Cell Biol* 1996; 28: 129-1310
- Peichl P, Griesmacher A, Marteau R, Hejc S, Kumpan W, Müller MM, Bröll H. Serum crosslaps in comparison to serum osteocalcin and urinary bone resorption markers. *Clinical Biochemistry* 2001; 34: 131-139
- Perez MI, Kohn SR. Systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1993; 28 (4): 525-547
- Perry HM. Thyroid hormones and mineral metabolism. In: *Bone and Mineral Research* (Peck, WA, ed.), Vol. 6, pp 113-137. Elsevier, Amsterdam, New York, 1989
- Pfeilschifter J. Die Leitlinien des Dachverbandes Osteologie zur Osteoporose *Osteologie* 2003; 12: 54-61
- Pientka L, Baum E, Götte S, Kruse HP, Lüttje D, Pfeilschifter J, Ringe JD. DVO-Leitlinie Osteoporose des älteren Menschen. *Osteologie* 2003; 12: 93-117
- Pi M, Quarles LD. A novel cation-sensing mechanism in osteoblasts is a molecular target for strontium. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 862-869
- Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL et al. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-710
- Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, Medsger TA Jr. Systemic sclerosis sine scleroderma; demographig, clinical and serologic features and survival in forty-eight patients *Arthritis Rheum* 2000; 43: 444-451
- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-1358
- Pope JE, Seibold JR. International conference on systemic sclerosis *J Rheumatol* 1999; 26(4): 938-944
- Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S et al. Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study. *QJM* 2004; 97(9): 569-574
- Price PA, Otuska AS, Poser JW, Kristaponis J, Raman N. Characterization of a γ -carboxyglutamic acid-containing protein from bone. *Proc Natl Acad Sci* 1976; 73: 1447-1451
- Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 12760-12766
- Rapuri PB, Gallagher JC, Balhorn KE, Ryshon KL. Smoking and bone metabolism in elderly women. *Bone* 2000; 27: 429-436
- Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Coffeine intake increases the rate of bone los in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 694-700

Reeve J, Meunier PJ, Parsons JH, Bernat M et al. Anabolic effect of human parathyroid hormone fragment on trabecular bone in involuntional osteoporosis: a multicentre trial. *BMJ* 1980; 280(6228): 1340-1344

Reichel H. Wirkungsweise von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ in Zielorganen: Der Vitamin D-Rezeptor. In: 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃, Calcitriol; Produktmonographie Rocaltrol; Ritz E (Herausgeber), Schattauer Verlag, Stuttgart, Seite 13-26, 1996

Reinhart WH. Die Blutsenkung – ein einfacher und nützlicher Test? *Schweiz Med Wschr* 1988; 22, 118: 839-844

Rico H, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M. Age-related differences in total and regional bone mass: a cross-sectional study with DXA in 429 normal women *Osteoporos Int* 1993; 3: 154-159

Riggs BL. The mechanism of estrogen regulation of bone resorption. *J Clin Invest* 2002; 106: 1203-1204

Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ, Morrison NA et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 991-996

Rochweg B, Pope J, Ouimet J. Risk factors for osteoporosis are increased in scleroderma: a case control study. (Unpublished data. Submitted to *J Rheumatol*. 2007)

Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanism of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2692-2696

Rodin A, Murby B, Smith A, Caleffi M, Fentiman I, Chapman MG, Fogelman I. Premenopausal bone loss in the lumbar spine and neck of femur: a study of 225 caucasian women. *Bone* 1990; 11: 1-5

Rodriguez M, Canadillas S, Lopez I, Aguilera-Tejero E, Almaden Y. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 163-168

Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AS et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14(1): 19-26

Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903

Rubin MR, Bilezikian JP. Clinical review 151: The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4033-4041

Saar P, Müller-Ladner U. Die systemische Sklerose - Eine rheumatologische Herausforderung. *Z Rheumatol* 2006; 65: 429-440

Samnegard E, Iwaniec UT, Cullen DM, Kimmel DB, Recker RR. Maintenance of cortical bone in human parathyroid hormone (1-84)- treated ovariectomized rats. *Bone* 2001; 28: 251-260

Schacht E, Dambacher MA. Neue Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese von Osteoporose. *Programmed Verlag Frankfurt/M., Moderne Osteoporosetherapie* 1-9, 1995

Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-558

Seeman E, Melton J, O'Fallon M, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75: 977-983

Seibel MJ, Stracke H. *Metabolische Osteopathien*. Schattauer Verlag; Stuttgart/New York, 1997

Seibold JR. Scleroderma In: Kelley W.N.; Harris, E.D.; Ruddy S.; Sledge, C.B., (Editors) *Textbook of Rheumatology*. Fourth ed. Philadelphia, PA: W.B. Saunders; 1112-1143, 1993

Serup J, Hagdrup H, Tvedgaard E. Bone mineral content in systemic sclerosis measured by photonabsorptiometry. *Acta Derm Venereol* 1983; 63: 235-237

Sgonc R, Gruschwitz MS, Boeck G et al. Endothelial cell apoptosis in systemic sclerosis is induced by antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity via CD95
Arthritis Rheum 2000; 43: 2250-2562

Sheja A, Wildt M, Wollheim FA et al. Circulating collagen metabolites in systemic sclerosis. Differences between limited and diffuse form and relationship with pulmonary involvement
Rheumatology 2000; 39: 1110-1113

Shi-Wen X, Pennington D, Holmes A et al. Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis.
Exp Cell Res 2000; 25: 213-224

Silman AJ, Newman J. Epidemiology of systemic sclerosis.
Curr Opin Rheumatol 1996; 8 (6): 585-589

Siris ES, Chen YT, Abott TA, Barrett-Connor E, Miller PD, Wehren LE, Berger ML. Bone mineral density thresholds for pharmacological intervention to prevent fractures
Arch Intern Med 2004; 164 (10): 1108-1112

Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ et al. Genetic determinants of bone mass in adult women: A re-evaluation of the twin model and the potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 561-567

Smektala R, Ohmann C, Paeah S, Neuhaus E, Rieger M, Schwabe W, Debold P, Deimling A, Jonas M et al. On the prognosis of hip fractures Assessment of mortality after hip fractures by analyzing longitudinal data from acute and rehabilitative care.
Unfallchirurg 2005; 108: 927-928, 930-937

Sollberg S, Krieg T. New aspects in scleroderma research.
Int Arch Allergy Immunol 1996; 111 (4): 330-336

Spector TD, Keen RW, Arden NK, Morrison NA, Major PJ, Nguyen TV, Kelly PJ et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mineral density in postmenopausal women: a twin study in Britain. *Br Med J* 1995; 310: 1357-1360

Spencer H, Rubio N, Rubio E, Indreika M, Seitam A. Chronic alcoholism: frequently overlooked cause of osteoporosis in men. *Am J Med* 1986; 80: 393-397

Steen VD. Systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990; 16(3): 641-654

Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 1996; 22: 861-878

- Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42
- Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, Medsger TA Jr. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors *Ann Intern Med* 1990; 113: 352-357
- Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 652-659
- Steen VD. Clinical manifestations of systemic sclerosis. *Semin Cutan Med Surg* 1998; 17:48-54
- Stevenson JC, Lees B, Devenport M, Cust MP, Ganger KF. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis. *Br J Med* 1989; 298: 924-928
- Stoll Th, Brühlmann P, Fontana A et al. Systemische Sklerose: Ätiologie und Pathogenese - wo stehen wir heute? *Schweiz Med Wochenschr* 1994; 124(5): 193-203
- Su Y, Bonnet J, Deloffre P, Tsouderos Y et al. The strontium salt S12911 inhibits bone resorption in mouse calvaria and isolated rat osteoclasts cultures *J Bone Miner Res* 1992; 17: 188
- Tan EM, Rodnan GP, Garcia I et al. Diversity of antinuclear antibodies in progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 617-625
- Tan FK, Stivers DN, Foster MW, Chakraborty R, Howard RF, Milewicz DM, Arnett FC. Association of microsatellite markers near the fibrillin 1 gene on human chromosome 15q with scleroderma in a Native American population. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 1729-1737
- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2660
- Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Diffuse systemic scleroderma. A comparison with acrosclerosis. *Ann Intern Med* 1962; 57: 198-203
- Uitterlinden AG, Pols HA, Burger H, Huang Q et al. A large-scale population-based study of the association of vitamin D receptor gene polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1241-1248
- Valentini G, Della RA, Bombardieri S et al. European multicentre study to define disease activity criteria for systemic sclerosis. II. Identification of disease activity variables and development of preliminary activity indexes. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 592-598
- Van den Brule S, Mission P, Buhling F et al. Overexpression of cathepsin K during silica-Induced lung fibrosis and control by TGF-beta. *Respir Res* 2005; 6: 84
- van den Hoogen FHJ. Behandlung der Sklerodermie. *Z Rheumatol* 2006; 65: 306-310
- van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA. Risk Factors for Incident vertebral Fractures in Men and Women: The Rotterdam Study *J Bone Miner Res* 2004; 19(7): 1172-1180
- Van der Slot AJ, Zuurmond AM, Bardoel AF et al. Identification of PLOD2 as telopeptide lysyl hydroxylase, an important enzyme in fibrosis. *J Biol Chem* 2003; 278: 40967-40972

Van der Voort DJ, van der Weijer PH, Barentsen R. Early menopause: increased fracture risk at older age. *Osteoporos Int* 2003; 14(6): 325-330

Varga F, Spitzer S, Rumpler M, Klaushofer K. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits thyroid hormone-induced osteocalcin expression in mouse osteoblast-like cells via a thyroid hormone response element. *Molec Endocrinol* 2003; 30: 49-57

Velayos EE, Masi AT, Stevens MB, Shulman LE. The 'CREST' syndrome: comparison with systemic sclerosis (scleroderma). *Arch Intern Med* 1979; 139: 1240-1244

Vogt MT, Cauley JA, Kuller LH, Nevitt MC. Bone mineral density and blood flow to the lower extremities: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 283-289

von Bierbrauer A, Barth P, Willert J, Baerwald C, Mennel HD, Schmidt JA. Electron microscopy and capillaroscopically guided nailfold biopsy in connective tissue disease: detection of ultrastructural changes of the microcirculatory vessels. *Br J Rheumatol* 1998; 37 (12): 1272-1278

Von Recklinghausen F. Die Fibrose oder deformierende Ostitis, die Osteomalazie und die osteoplastische Carzinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. In: Festschrift Rudolph Virchow, pp. 20-89. Reiner, Berlin, Germany, 1891

Vonk MC, Marjanovic Z, van Laar J et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation in severe systemic sclerosis: long-term results from three Dutch/French centres. *Bone Marrow Transpl* 2006; 37 (Suppl 1): S17

Ward DT, Yau SK, Mee AP, Mawer EB, Miller CA, Garland HO, Riccardi D. Functional, molecular, and biochemical characterization of streptozotocin-induced diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12: 779-790

Weiner ES, Hildebrandt S, Senécal J et al. Prognostic significance of anticentromere antibodies in Raynaud's disease. *Arthritis Rheum* 1991; 34: 68-77

White B. Immunologic aspects of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7 (6): 541-545

WHO-Klassifikation der Osteoporose. Entnommen aus Artikel von R.W. Gasser: Internistische Abklärung der Osteoporose. *Mineralstoffw* 1998; 5 (3): 13-17

WHO-Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser* 1994; 834: 1-129

Winterbauer RH. Multiple teleangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull Johns Hopkins Hospital* 1964; 114: 361-383

Wolfe F. Comparative usefulness of C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1997; 24: 477-485

Worda M, Sgonc R, Dietrich H et al. In vivo analysis of the apoptosis inducing effect of anti-endothelial antibodies in systemic sclerosis by the chorioallantoic assay. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2605-2614

Yamamoto T, Eckes B, Krieg T. High expression and autoinduction of monocyte chemoattractant protein-1 in scleroderma fibroblasts. *Eur J Immunol* 2001; 31: 2936-2941

Yendt ER, Cohanin M, Jarzylo S, Jones G, Rosenberg G. Reduced creatinine clearance in primary osteoporosis in women. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1045-1052

8. Anhang

8.1. Tabellenverzeichnis

Nr.	Titel	Seite
Tab.1	Einteilung der SSc nach dem Hautbefall	10
Tab.2	Präliminäre Klassifikationskriterien für die systemische Sklerose (Sklerodermie, SSc) der American Rheumatism Association	11
Tab.3	Vorschlag zur klassifikation der limitierten (oligosymptomatischen) SSc	13
Tab.4	Genetische Besonderheiten der SSc	15
Tab.5	Wirkungen der pathogenetisch wirksamen Zytokine	17
Tab.6	Autoantikörperdiagnostik	24
Tab.7	Differentialdiagnosen bei sklerodermiformen Hautveränderungen und Raynaud-Phänomen	26
Tab.8	Osteoporosestadien (WHO 1994)	32
Tab.9	Risikofaktoren einer Osteoporoseentwicklung	36
Tab.10	Lokale Faktoren und hormonelle Faktoren des Remodeling	39
Tab.11	Ätiologie der sekundären Osteoporose	40
Tab.12	Medikamentöse Osteoporosetherapie (DVO-Leitlinien 2006)	44
Tab.13	Zuordnung der Patienten zu den zwei SSc-Typen	47
Tab.14	Bedingungen des jeweiligen Ansatzes bei der Amplifikation	51
Tab.15	Schnittstellen der Restriktionsendonukleasen	53
Tab.16	Verwendete statistische Tests	56
Tab.17	Mittelwerte und Standardabweichungen (MW±SD) der Laborparameter (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	58
Tab.18	Mittelwerte und Standardabweichungen (MW±SD) der Laborparameter (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	58
Tab.19	Kreuztabelle: Familiäre Disposition zur Osteoporoseentwicklung (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	59
Tab.20	Kreuztabelle: Familiäre Disposition zur Osteoporoseentwicklung (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	59
Tab.21	Kreuztabelle: Sonnenlichtexposition (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	60
Tab.22	Kreuztabelle: Sonnenlichtexposition (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	60
Tab.23	Kreuztabelle: Kortisontherapie (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	61
Tab.24	Kreuztabelle: Kortisontherapie (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	61
Tab.25	Kreuztabelle: Gabe von Calcium und Vitamin D (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	62

Tab.26	Kreuztabelle: Gabe von Calcium und Vitamin D (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	62
Tab.27	Kreuztabelle: VDR-FokI-Genotypen (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	63
Tab.28	Kreuztabelle: VDR-FokI-Genotypen (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	63
Tab.29	Kreuztabelle: VDR-BsmI-Genotypen (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	64
Tab.30	Kreuztabelle: VDR-BsmI-Genotypen (Gruppenunterschiede der Sklerodermietypen)	64
Tab.31	Kreuztabelle: Sklerodermietyp (Gruppenunterschiede der Knochendichte-Gruppen)	65

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abb.1	Calcinosis cutis	13
Abb.2	Mikrostomie mit perioraler Fältelung	20
Abb.3a	Rattenbißnekrosen	21
Abb.3b	Raynaud-Phänomen mit Trikolore	21
Abb.4	Remodeling des Knochens	38
Abb.5	Das Vitamin D-Rezeptorgen	52
Abb.6	Gelfotos der typischen Bandenmuster (VDR-Polymorphismen)	54

9. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denen herzlich danken, die auf unterschiedlichste Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Bedanken möchte ich mich an erster Stelle bei Herrn Prof. Dr. med. U. Lange für die Überlassung des interessanten Themas und die fortwährende und vielfältige Unterstützung bei der Umsetzung der Arbeit.

Mein besonderer Dank gilt weiterhin Frau Petra Saar für ihre große Hilfsbereitschaft und geduldige allwöchentliche Betreuung. Und auch allen anderen Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Kerkhoff-Klinik die jederzeit bereitwillig und freundlich zu Rat und Tat standen.

Und last not least gilt ein großer Dank auch allen Probanden für ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dieser Studie.

10. Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

Lena-Maria Kathrin Philipp