

Definition

- Extrazelluläre Ablagerung von Amyloid (fibrilläres Protein) in verschiedenen Organen.

Ursachen – Einteilung

- **Primäre Amyloidose** (selten): Ursache unbekannt, Ablagerungen vom AL-Typ.
- **Familiäre Amyloidose** (selten): z. B. bei *familiärem Mittelmeerfieber* (autosomal rezessiv) mit Ablagerungen vom AA-Typ v. a. in den Nieren.
- **Sekundäre Amyloidose** (am häufigsten): Ablagerungen vom
 - AA-Typ bei chronischen Infektionen (z. B. Tbc, Lues, Osteomyelitis, Bronchiektasen) und nichtinfektiösen Entzündungen (z. B. rheumatoide Arthritis, Kollagenosen, Morbus Bechterew, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
 - AL-Typ bei Plasmozytom und Morbus Waldenström
 - AB-Typ (= β_2 -Mikroglobulin-Amyloidose) bei Dialysepatienten. Hauptsächlich Befall von Sehnen und Gelenken.
- **Altersamyloidose** (häufig): Ablagerungen vom AS-Typ v. a. in Herz und Gehirn.

Klinik

- Bei sekundärer Amyloidose Symptome des Grunderleidens im Vordergrund. Altersamyloidose häufig mit asymptomatischem Verlauf.
- Symptomatik abhängig von der Lokalisation der Amyloidablagerungen:
 - *Nieren*: Proteinurie, Niereninsuffizienz
 - *Herz*: Herzinsuffizienz, Kardiomegalie und Herzrhythmusstörungen
 - *Haut*: Ablagerungen in Form erhabener wachstartiger Papeln
 - *Gastrointestinaltrakt*: Makroglossie, Dysphagie, Durchfälle, Malabsorption, Ileus, Blutungen
 - *Leber/Milz*: Hepatosplenomegalie, Transaminasenerhöhung
 - *Nervensystem*: Polyneuropathie
 - *Sehnen*: z. B. Karpaltunnelsyndrom
 - *Gelenke*: Arthralgien.

Diagnostik

- Bei entsprechenden Grunderkrankungen oder o. g. Organsymptomen an Amyloidose denken.
- Histologischer Nachweis von Amyloidablagerungen:
 - *Suchverfahren*: tiefe Rektumbiopsie (große Biopsiezange, Submukosa muß miterfaßt werden)
 - ggf. Biopsien aus der Haut, Mundschleimhaut, Myokard, Leber, Niere etc.

Therapie – Prognose

- Kausal: Behandlung der Grunderkrankung.
- Medikamentöse Therapieversuche bei primärer oder familiärer Amyloidose: z. B. Colchicin bei familiärem Mittelmeerfieber.
- Prognose abhängig vom Organbefall (bei Herz- und Nierenbeteiligung schlecht) und der Grunderkrankung.

28.1 Osteoporose

Definition

- Mit Frakturen einhergehende Verminderung der Knochenmasse, -struktur und -funktion.

Ursachen – Einteilung – Epidemiologie

- Häufigste Knochenerkrankung, ca. 10% der Bevölkerung betroffen. Frauen sind zehnmal häufiger betroffen als Männer.
- **Primäre Osteoporose** (> 90%):
 - *idiopathische juvenile Osteoporose* (selten)
 - *adulte Osteoporose*: typische *Risikopatienten* sind zierlich gebaute Frauen, Patienten mit positiver Familienanamnese, vorzeitiger Menopause, Alkohol und/oder Nikotinabusus. Einteilung in Typ I- und Typ II-Osteoporose: Tab. 165.

Tabelle 165 Osteoporoseformen

	Typ-I-Osteoporose	Typ-II-Osteoporose
Synonyme	postmenopausal, präsenil	senil
Manifestationsalter	40–60 Jahre	> 70 Jahre
Frauen : Männer	fast nur Frauen	2 : 1
Knochenabbau	Spongiosa	Spongiosa, Kompakta
bevorzugte Frakturlokalisationen	Wirbelkörper distaler Radius	Proximaler Femur, Humerus, Radius, Wirbelkörper
ätiologische Faktoren	Östrogenmangel	biolog. Alterung, Immobilität, evtl. Ca ⁺⁺ -, Vit.-D-Mangel

- **Sekundäre Osteoporose** (< 10%):
 - Immobilisation (lokalisiert – generalisiert)
 - Hypercortisolismus, Hypogonadismus, Hyperthyreose, Diabetes mellitus
 - Mangelernährung, Malabsorption
 - Heparin-Dauertherapie.

Klinik

- Schmerzen: meist vertebrales im Thorax und Lumbalbereich („Lumbago“).
- Erhöhtes Frakturrisiko.
- Rundrücken, Gibbusbildung, Verminderung der Körpergröße mit tannenbaumartigen Hautfalten am Rücken (= *Tannenbaumphänomen*).

Diagnostik

- **Anamnese**: Schmerzen (s. o.), Reduktion der Körpergröße, Frakturen, Vorooperationen (z. B. Dünndarmresektion), Immobilisation, Medikamente, Ernährung, Alkohol, Nikotin, gynäkologische Anamnese, familiäre Belastung.
- **Befund**: Wirbelsäulenform, Klopf- und Stauchungsschmerzen von Wirbelsäulensegmenten, Hinweise für Cushing-Syndrom, Hyperthyreose, Kachexie, Hypogonadismus u. a.

- ▶ **Labor** (im Rahmen der DD, vgl. Tab. 166, bei reiner Osteoporose keine typische Konstellation): BSG, Blutbild, BZ, Ca⁺⁺ (ggf. PTH intakt), Phosphat, Kreatinin, γ GT, GPT, alkalische Phosphatase (aP), Gesamteiweiß, Serum-Elektrophorese (S. 218), TSH-basal, Urinstatus, Bence-Jones-Proteine im Urin.
- ▶ **Röntgen**: BWS und LWS in 2 Ebenen: je nach Stadium Grund- und Deckplattenbetonung, Betonung vertikaler Trabekel, Fischwirbel, Keilwirbel.
- ▶ **Knochendichtemessung = Densitometrie**: Bewertung in der Primärdiagnostik nur zusammen mit Klinik und Anamnese sinnvoll
 - Indikationen:
 - deutliche Beschwerden bei Frauen vor der Menopause oder bei Männern mit erhöhtem Osteoporoserisiko (vgl. Ursachen: S. 462)
 - Frauen nach der Menopause mit erhöhtem Osteoporoserisiko (auch ohne Beschwerden) oder mit Beschwerden (auch ohne erhöhtes Osteoporoserisiko)
 - Verfahren (Durchführung in Abhängigkeit von Verfügbarkeit und Fragestellung) z. B.
 - *Quantitative Computertomographie = QCT*: Primärdiagnostik, Verlauf
 - *Quantitative digitale Radiographie = QDR = DEXA*: Methode der Wahl zur Verlaufskontrolle, bessere Reproduzierbarkeit und geringere Strahlenbelastung als QCT
 - *Dual Photonen Absorptiometrie = DPA*: Alternative zur QDR, jedoch höhere Strahlenbelastung und schlechtere räumliche Auflösung
Zur Erstuntersuchung Knochendichtebestimmung mittels QDR und QCT, zur Verlaufskontrolle genügt die QDR
 - Kontrollintervalle: bei normaler Knochendichte je nach Fragestellung alle 1–2 Jahre, bei v. a. schnellen Verlust postmenopausal ggf. alle 6 Monate.
- ▶ **Knochenbiopsie** (Beckenkamm: S. 78): bei speziellen Fragestellungen z. B. rasch progredienter Verlauf, jüngere Patienten, Männer < 60 J.

Differentialdiagnose

Tabelle 166 Differentialdiagnose verschiedener Knochenkrankungen anhand typischer Laborveränderungen im Serum

	Kalzium	Phosphat	– aP	sonstiges
Osteoporose	n	n	n – ↑	
Osteomalazie (S. 465)	n – ↓	n – ↓	↑	Vitamin D ↓
pHPT (S. 503)	↑	↓	↑	PTH intakt ↑
Malignome (Plasmozytom, M. Waldenström, Metastasen)	↑	n	↑	BSG ↑, Serum-Elektrophorese (S. 218), Tumorsuche

Prophylaxe

- ▶ Minimierung des Alkohol- und Nikotinkonsums.
- ▶ Kalziumreiche Kost (z. B. Milchprodukte): mindestens 1 g täglich.
- ▶ Regelmäßige körperliche Bewegung (protektiver Effekt).

28.1 Osteoporose

► Östrogensubstitution:

- Indikation: Frauen in der Postmenopause mit erhöhtem Osteoporoserisiko (vgl. Ursachen: S. 462)
- Einnahme unter gynäkologischer Kontrolle, zur Verminderung des Risikos eines Endometriumkarzinoms in der 2. Zyklushälfte in Kombination mit einem Gestagen (z. B. Cyclo-Menorette®, Presomen comp.®), bei Frauen > 55 Jahre fixe Östrogen/Gestagen-Kombination (z. B. Kliogest®N), bei hysterektomierten Frauen nur Östrogen (z. B. als Pflaster Estraderm® TTS 50 oder 100, 2 ×/Woche)
- Behandlungsbeginn innerhalb der ersten 3 Jahre nach der Menopause über mindestens 10 Jahre.

Therapie

► Sekundäre Osteoporose: kausale Behandlung.

► Basistherapie:

- *Kalzium*: 1000 mg/d, z. B. Calcium-Sandoz® 500|1000 mg/Tbl.
- *Vitamin D*: 500–1000 IE/d (z. B. Vigantoletten® 500 Tbl.), besonders bei älteren immobilen Patienten mit subklinischem Vitamin-D-Mangel. Unter Vitamin D-Therapie Ca⁺⁺-Spiegelkontrollen alle 3 Monate.

► Antiresorptive Therapie: besonders in den ersten postmenopausalen Jahren, in denen ein beschleunigter Knochenstoffwechsel (= *high turnover*) vorliegt („Fast-loser-Patienten“):

- *Calcitonin*: bei osteoporosebedingten Frakturen und Schmerzen. Initial über 6 Wochen 100 IE/d s. c. (z. B. Cibacalcin®, Kariil®), anschließend für 1 Jahr 50–100 IE/Woche. Unter Calcitonintherapie alkalische Phosphatase alle 6 Monate kontrollieren
- *Biphosphonate* bei schwerer Osteoporose und raschem Knochenmasseverlust, z. B. Alendronat (Fosamax®), Clodronat (Ostac®), Etidronat (Didronel®, Diphos®), Pamidronat (Aredia®). In Deutschland ist für die Osteoporosebehandlung Alendronat und Etidronat zugelassen
 - Dosierung bei zyklischer Gabe: 400 mg/d Etidronat über 2 Wo. (z. B. 2 Tbl. Didronel® 200), dann 10 Wo. Etidronat-Pause, statt dessen (nicht gleichzeitig!) Ca⁺⁺-Gabe (1000 mg/d), Wiederholung über mind. 2 Jahre
 - Nebenwirkungen: häufig Übelkeit und Diarrhoe, seltener: Urticaria, Pruritus, Exantheme, Angioödem, Blutbildveränderungen u. a.

► Knochenanbaustimulierende Therapie: besonders ab etwa 10 Jahre nach der Menopause, da sich dann der Knochenstoffwechsel verlangsamt (= *low turnover*, „Slow-loser-Patienten“)

- *Fluoride*:
 - Dosierung 80–100 mg/d Natriumfluorid, z. B. 2 × 1 Ret.-Drg. Ossin® (40 mg Natriumfluorid/Drg.)
 - Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden, Arthralgien, bei Überdosierung Fluorose, bei zusätzlicher Osteomalazie (= Osteoporomalazie) erhöhte Frakturrate. Kontrollen unter Fluoridtherapie: Nüchternfluorid alle 4 Monate (Ziel-Spiegel bei Natriumfluorid 7,5–12 µmol/l).

► Begleitende Therapie: physikalische Therapie, Krankengymnastik, Analgetika (z. B. Diclofenac: S. 441), Hilfsmittelversorgung (z. B. Stützmidler) etc.

► Allgemeine Verlaufskontrollen unter Therapie: jährliche Kontrolluntersuchung mit Labor (vgl. S. 463) und Röntgen der Wirbelsäule. Alle 2 Jahre ggf. Knochendichtemessung.

Definition

- Gestörte Knochenmineralisation durch Mangel an 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ beim Erwachsenen (bei Kindern: *Rachitis*).

Ursachen

- Vitamin-D-Mangel bei Malassimilation (S. 345), seltener Folge einer mangelhaften Vitamin-D-Zufuhr oder ungenügenden UV-Bestahlung.
- Gestörter Vitamin-D-Stoffwechsel bei chronischer Leber- oder Niereninsuffizienz oder als Nebenwirkung von Medikamenten (z. B. Phenytoin).
- Seltene Ursachen: z. B. *kongenitale renal tubuläre Azidose* oder *Phosphatdiabetes* mit Vitamin-D-resistenter Rachitis, vermehrter Ausscheidung von Phosphat und Hypophosphatämie, beim *Debré-Toni-Fanconi-Syndrom* zusätzlich vermehrte Ausscheidung von Glukose und Aminosäuren.

Klinik

- Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparats.
- Knochenverformung.
- Erhöhte Frakturgefährdung.

Diagnostik

- **Anamnese:** Grunderkrankung.
- **Labor:**
 - alkalische Phosphatase (aP): erhöht (typisch)
 - Kalzium: niedrig normal bis leicht erniedrigt
 - Phosphat: bei Malassimilation erniedrigt, bei chron. Niereninsuffizienz erhöht
 - Vitamin D-Bestimmung bei weiterer diagnostischer Unklarheit (Serum tiefgefroren): bei chronischer Niereninsuffizienz Erniedrigung des 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃-Spiegels, bei Malassimilation, Mangelernährung und chronischer Leberinsuffizienz zusätzlich auch 25-(OH)-Vit. D₃ erniedrigt.
- **Röntgen:** verwaschene Knochenzeichnung, erhöhte Strahlentransparenz, *Looser-Umbauzonen* (quer zur Knochenlängsachse verlaufende Aufhellungsstreifen), Knochenverformungen.
- **Knochenbiopsie** (Beckenkamm: S. 78): nur bei speziellen Fragestellungen und diagnostischer Unklarheit.

Therapie

- Therapie der Grunderkrankung.
- Bei Vitamin D-Mangel: anfangs über 3 Wochen 10 000 IE/d (z. B. 1 Tbl. Vigantol® 10 000), später 1000 IE/d (z. B. 1 Tbl. Vigantolekten® 1000). Bei Malassimilation meist kombinierte parenterale Substitution fettlöslicher Vitamine (z. B. ADEK-Falk® 1 Amp./Woche i. m.). Dosissteuerung durch regelmäßige Ca⁺⁺-Kontrollen (cave: Hyperkalzämie).
- Behandlung der renalen Osteopathie: S. 407.

Definition

- Lokalisierte Knochenerkrankung mit pathologisch vermehrtem Umbau und Bildung von mechanisch minderwertigen, teilweise deformierten Knochen.

Ursachen – Epidemiologie

- Evtl. Virusinfekt, genetische Disposition.
- Prävalenz: ca. 2% der Bevölkerung, behandlungsbedürftige Fälle: ca. 4/100 000 Einwohner, Männer > Frauen, Auftreten meist in der zweiten Lebenshälfte.

Klinik

- Häufig Beschwerdefreiheit (ca. $\frac{1}{3}$ der Pat.).
- Lokalisierte Knochenschmerzen im Bereich der betroffenen Skelettabschnitte: besonders Becken, Femur, Tibia, LWS und Schädel.
- Deformierung und Verbiegung befallener Röhrenknochen („Säbelscheiden-tibia“), Volumenzunahme des Schädels.
- Evtl. radikuläre Schmerzen und motorische Störungen bei LWS-Befall.

Komplikationen

- Frakturen, verstärkte Arthroseneigung.
- Wurzelkompressionssyndrom (S. 202) bei LWS-Befall.
- Nephrolithiasis.

Diagnostik – Differentialdiagnose

- **Skelettszintigraphie:** empfindlichster Nachweis befallener Knochenabschnitte.
- **Röntgen-Aufnahmen** klinisch oder szintigraphisch betroffener Knochenabschnitte: Kortikalisverdickung und Vergrößerung der Trabekelstruktur.
- **Labor:** Anstieg der alkalischen Phosphatase (aP) im Blut und der Hydroxyprolin-Ausscheidung im Urin (unspezifische, zur Aktivitäts- und Verlaufsbeurteilung geeignete Parameter).
- **Knochenbiopsie** (Beckenkamm: S. 78): nur bei speziellen Fragestellungen und diagnostischer Unklarheit.
- **Differentialdiagnose:** Knochentumoren, Metastasen, Osteomyelitis, primärer Hyperparathyreoidismus (S. 503).

Therapie – Prognose

- Bei lokalen Beschwerden, Frakturgefahr und neurologischen Ausfällen: *Etidronat* (Biphosphonat), Dosierung 5 mg/kgKG/d über 6 Monate, Wiederholung frühestens nach 3 Monaten. Erfolgskontrolle durch aP-Bestimmung. Handelsnamen und Nebenwirkungen: S. 464.
- Symptomatische Therapie mit Analgetika (z. B. ASS, Diclofenac: S. 441).
- Chirurgische Therapie von Frakturen oder ggf. neurochirurgische Therapie neurologischer Komplikationen.
- Prognose: unter Behandlung in ca. 60% Beschwerdefreiheit. In ca. 1% maligne Transformation (z. B. Osteosarkom).