

Osteomalazie

Marius Kraenzlin



Einleitung

Die Osteomalazie ist eine generalisierte Knochenstoffwechselerkrankung, die charakterisiert ist durch eine verminderte Mineralisation, die in Anbetracht des permanenten Umbaus (Remodeling) des Knochens zu einer Akkumulation von unmineralisierter Matrix oder Osteoid im Skelett führt. Dieses unmineralisierte Osteoid ist im Vergleich zu adäquat mineralisiertem Knochen mechanisch weniger widerstandsfähig. Als Folge kann es zum Verbiegen der Knochen bei normaler mechanischer Belastung kommen.

Damit das Osteoid richtig mineralisiert, benötigt der Knochen eine adäquate Zufuhr von Mineralien (vor allem Kalzium und Phosphor), eine genügende Menge von zirkulierenden Vitamin-D-Metaboliten, eine adäquate biologische Aktivität der alkalischen Phosphatase, einen normalen pH-Wert am Ort der Mineralisation und eine normale Osteoblastenfunktion.

Pathophysiologie

Vitamin-D-Stoffwechsel (Abb.1)

Die Hauptquelle von Vitamin D ist die Haut, in welcher unter dem Einfluss von ultraviolettem Licht (UV-B) das Vitamin D gebildet wird [1, 2].

Vitamin D ist auch in Nahrungsmitteln enthalten, die Zufuhr von Vitamin D in der Nahrung kann bei Personen wichtig werden, die eine verminderte Sonnenexposition haben. Generell sind die Vitamin-D-Mengen in Nahrungsmitteln eher gering [3, 4]: Lediglich fette Fische (Lachs, Hering u.a.) enthalten grössere Mengen des Vitamins [4]. Der Bedarf an Vitamin D kann in der Regel durch die Nahrung alleine nicht gedeckt werden, dafür spricht die Tatsache, dass in den nordischen Ländern selbst jüngere Personen häufiger einen latenten Vitamin-D-Mangel aufweisen [4].

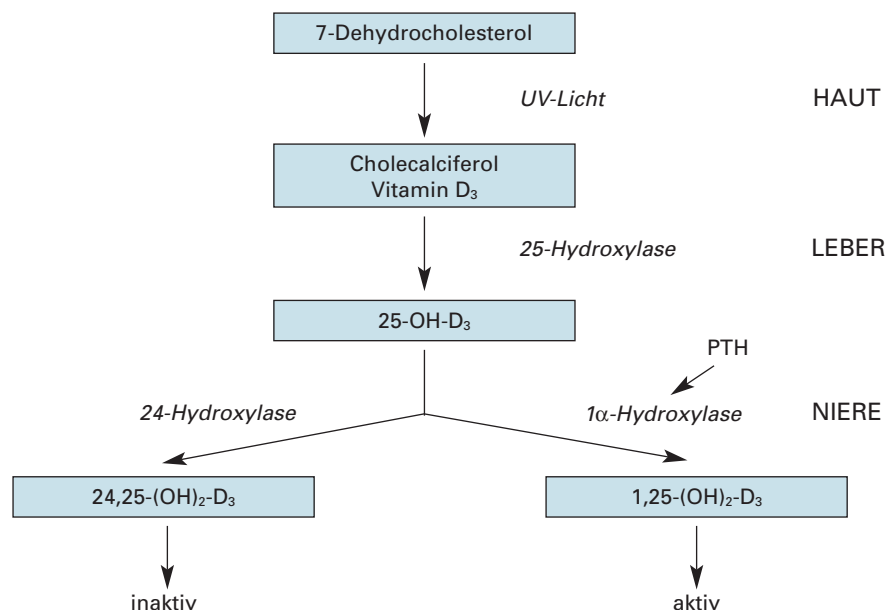
Vitamin D₃ entsteht vor allem aus 7-Dehydrocholesterol unter Einwirkung von UV-B-Strahlung in der Haut, kann also vom Organismus selbst hergestellt werden und ist damit kein eigentliches Vitamin, sondern ein Hormon (D-Hormon) [1, 5]. Das Vitamin D weist Gemeinsamkeiten mit Hormonen auf, es wird vom Organismus hergestellt, es wird an Transportproteine gebunden, an den Ort der Wirkung transportiert und wirkt über die Bindung an einen nukleären Rezeptor, ähnlich wie die Steroidhormone [5].

Die für die Vitamin-D-Bildung in der Haut benötigte Wellenlänge liegt zwischen 280 und 320 nm (UV-B) und ist in den Regionen jenseits des 40. Breitengrades nur im Frühling und Sommer verfügbar [2]. Im Herbst und Winter werden diese Wellenlängen durch die schräge

Korrespondenz:
PD Dr. med. Marius Kraenzlin
Endokrinologische Praxis & Labor
und Abteilung Endokrinologie,
Diabetologie und klinische
Ernährung
Kantonsspital Basel
Missionsstrasse 24
CH-4055 Basel

marius.kraenzlin@unibas.ch

Abbildung 1.
Vitamin-D-Metabolismus.



Einstrahlung der Sonne aus dem Lichtspektrum abgeschwächt und herausgefiltert (Absorption in der Ozonschicht). In den Regionen jenseits des 40. Breitengrades ist daher der Vitamin-D-Mangel häufig (die Schweiz liegt zwischen dem 45. und 50. Breitengrad) [2, 6–8]. Auch Sonnencreme und getönte Scheiben haben die gleiche Filterwirkung. In Solarien wird vor allem UV-A-Strahlung eingesetzt und der UV-B-Anteil ist meist <1%, trotzdem scheint dieser geringe Anteil zu genügen, die Vitamin-D-Synthese in der Haut anzuregen [9–11]. Verhüllende Kleidung kann Vitamin-D-Mangel und Osteomalazie verursachen, insbesondere bei moslemischen Frauen, die in nördliche Länder auswandern, ist die Osteomalazie nicht selten [12, 13].

Das in der Haut gebildete Vitamin D wird nach Abgabe an den Extrazellulärraum an das Vitamin-D-bindende Protein im Serum gebunden und so dem Organismus zur Verfügung gestellt. Das Vitamin D wird hauptsächlich im Fettgewebe und Muskel gespeichert. Das Vitamin D per se hat wenig biologische Aktivität und wird vor allem in der Leber zu 25-Hydroxy-Vitamin-D₃ (25-OH-D₃), welches die Hauptspeicherform des Vitamin D darstellt und eine lange Halbwertszeit von 2–3 Wochen aufweist, metabolisiert. Die Fähigkeit der Leber, das Vitamin D in 25-OH-D₃ zu konvertieren, ist auch bei hepatozellulären Erkrankungen lange möglich [5, 14]. Im Gegensatz dazu können Medikamente, welche eine Induktion von Leberenzymen verursachen, wie z. B. Phenobarbital, Phenytoin oder Rifampicin, zu einem verstärkten Abbau von 25-OH-D₃-Konzentrationen führen [15–17]. Die Clearance des 25-OH-D₃ kann beim primären und sekundären Hyperparathyreoidismus ebenfalls erhöht sein.

In der Niere wird das 25-OH-D₃ weiter metabolisiert durch die 1 α -Hydroxylase, und es entsteht das 1,25-Dihydroxy-Vitamin-D₃ (1,25-(OH)₂-D₃), das Hormon, das für die biologische Wirkung des Vitamin D verantwortlich ist. Die Aktivität der 1 α -Hydroxylase wird vor allem durch Parathormon, Hypokalzämie, Hypophosphatämie, Wachstumshormon, Prolaktin und möglicherweise durch Sexualsteroid stimuliert, es wird durch eine Hyperkalzämie, Hyperphosphatämie und hohe Konzentrationen von 1,25-(OH)₂-D₃ gehemmt [18]. Die 1 α -Hydroxylase-Aktivität nimmt ab, wenn die glomeruläre Filtrationsrate unter 50 ml/min fällt [19].

Im Gastrointestinaltrakt fördert das 1,25-(OH)₂-D₃ die Aufnahme von Kalzium und Phosphat, damit diese für viele Funktionen im Körper, unter anderem auch für die Mineralisation des Knochens, zur Verfügung stehen. Zusätzlich zu der Wirkung der Kalzium-Aufnahme im Darm und der Knochen-Mineralisation übt das 1,25-(OH)₂-D₃ auch eine Wirkung

auf die Nebenschilddrüse aus, indem es die Parathormon-Bildung vermindert und in den Nieren, wo es seine eigene Synthese vermindert und zusammen mit dem Parathormon die tubuläre Rückresorption von Kalzium fördert. Das 1,25-(OH)₂-D₃ spielt aber auch eine wichtige Rolle in der Muskelfunktion, Zellteilung und Zelldifferenzierung und beeinflusst auch das Immunsystem [5, 20, 21]. Im Muskel erhöht das Vitamin D das Kalzium im sarkoplasmatischen Retikulum, was zu einer Verbesserung der kontraktilen Kraft führt.

Der tägliche Bedarf an Vitamin D wird auf 200–800 IE/Tag geschätzt. Diese Menge setzt sich aus dem aus der Nahrung aufgenommenen und dem in der Haut gebildeten Vitamin D zusammen [4, 14, 22]. Gemäss den heute gängigen Empfehlungen sollten zusätzlich zu dem in der Haut synthetisierten Vitamin D bis zum 50. Lebensjahr täglich 200 E (= 5 μ g) und danach 400 E (= 10 μ g) mit der Nahrung aufgenommen werden. Die Dosis von 400 IE oder 10 μ g Vitamin D führt aber nur zu einem Anstieg von ca. 10 ng/ml der 25-OH-D₃-Spiegel, und da Serumspiegel von \geq 25 ng/ml einer genügenden Vitamin-D-Versorgung entsprechen, ist diese Empfehlung der Vitamin-D-Zufuhr eher knapp bemessen [4, 14, 23].

Vitamin-D-Mangel

Der Vitamin-D-Mangel kommt durch eine verminderte Produktion von Vitamin D in der Haut, verminderter Vitamin-D-Aufnahme in der Nahrung, Verminderung der Vitamin-D-Hydroxylierung (Aktivierung) oder Resistenz der biologischen Wirkung von 1,25-(OH)₂-D₃ zustande (Tab. 1).

Der Vitamin-D-Mangel stellt die häufigste Ursache für eine Osteomalazie dar und in der Regel finden sich bei Patienten mit einer Osteomalazie auch deutlich erniedrigte 25-OH-D₃-Serumspiegel (<6–8 ng/ml) [6–8, 14, 24]. Ein weiterer Faktor, der die Manifestation einer Osteomalazie begünstigt, ist die niedrige tägliche Kalzium-Aufnahme in der Nahrung [25]. In Zentralafrika und Südostasien wurde bei Kindern mit einer Rachitis, die an und für sich unter einer hohen Sonneneinstrahlung genügend Vitamin D₃ bilden, als Ursache für die Osteomalazie eine sehr niedrige Kalzium-Aufnahme gefunden [26]. Auch in unseren Breitengraden ist die Kalzium-Zufuhr in der Nahrung mit zunehmendem Alter häufig ungenügend [27, 28].

In den letzten Jahren hat man festgestellt, dass es zwischen einem eigentlichen Vitamin-D-Mangel und einer normalen Vitamin-D-Versorgung ein Zwischenstadium gibt, bei welchem die 25-OH-D₃-Spiegel ungenügend, aber noch nicht so tief sind, dass eine Osteomalazie auftritt [29–34]. Bei gesunden Personen ist der untere Normbereich für das 25-OH-D₃ ca. 25–30

Tabelle 1. Ursachen der Osteomalazie.**Vitamin D-Mangel**

- verminderte Vitamin-D-Produktion in der Haut
- mangelnde Vitamin-D-Aufnahme in der Nahrung
- Malabsorption (gastrointestinale Erkrankungen wie Sprue, Zöliakie, Morbus Crohn)

Verstärkter Verlust von Vitamin D

- Erhöhter Vitamin-D-Metabolismus (Antiepileptika, Phenobarbital, Rifampicin, Glutethimid)
- Störung im Bereiche des enterohepatischen Kreislaufes (gastrointestinale Erkrankungen wie Sprue, Zöliakie, Morbus Crohn)

Verminderte 25-Hydroxylierung

- Lebererkrankungen (primär biliäre Zirrhose, chronisch aktive Hepatitis, äthylische Leberzirrhose)
- Genmutation der 25-Hydroxylase (?)
- Isoniazid

Verminderte 1 α -Hydroxylierung

- Niereninsuffizienz
- Ketoconazol
- Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR-I) (Mutation der 1 α -Hydroxylase)

Zielorgan-Resistenz

- Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR-II) (Vitamin-D-Rezeptor-Mutation)
- Phenytoin

Hypophosphatämie

- onkogene Osteomalazie
- X-linked hypophosphatämische Rachitis
- Autosomale hypophosphatämische Rachitis
- Antazida (Phosphat-Binder)

Renale Tubulopathien

- Fanconi-Syndrom
- Renal-tubuläre Azidose

Primäre Mineralisationsdefekte

- Hypophosphatasie
- Medikamente: Etidronat, Fluor

Tabelle 2. Vitamin-D-Status in Relation zu 25-OH-D₃-Serumkonzentrationen.

	Serum-25-OH-D ₃		Kalzium- und Knochenstoffwechsel-Auswirkung
	ng/ml	nmol/l	
Normale Vitamin-D-Versorgung	>30	>75	
Vitamin-D-Insuffizienz	30–6	75–15	sekundärer Hyperparathyreoidismus Knochenabbau (\uparrow) \rightarrow Knochensubstanzverlust (Osteoporose)
Vitamin-D-Mangel	<6	<15	sekundärer Hyperparathyreoidismus Osteomalazie Knochenabbau \uparrow \rightarrow Knochensubstanzverlust (Osteoporose)

ng/ml (65–75 nmol/l) [29–31]. Fallen die 25-OH-D₃-Spiegel unter diese Schwelle, kommt es zu einem Anstieg der Parathormon-Sekretion. Diese Vitamin-D-Insuffizienz (= subklinischer Vitamin-D-Mangel) ist charakterisiert durch einen leichten sekundären Hyperparathyreoidismus, normale Kalzium-Serumspiegel und normale Knochenmineralisation [29–31]. Ein eigentlicher Vitamin-D-Mangel mit Serumspiegel von 25-OH-D₃ unter 6 ng/ml führt neben

dem sekundären Hyperparathyreoidismus auch zu einer Störung der Mineralisierung und zu einer Osteomalazie bei Erwachsenen und Rachitis bei Kindern [3, 14].

Es wird also unterschieden zwischen normalem Vitamin-D-Status, Vitamin-D-Insuffizienz und eigentlichem Vitamin-D-Mangel (Tab. 2). Die unbehandelte Vitamin-D-Insuffizienz kann zu einem zunehmenden Knochensubstanzverlust führen und damit das Frakturrisiko er-

höhen [8, 35–42]. In den letzten Jahren konnte gezeigt werden, dass die Vitamin-D-Insuffizienz bei älteren Personen sehr häufig ist, und zwar in 16% der älteren Population und in 60% bei Personen, die eine Schenkelhalsfraktur erleiden [30, 32, 43, 44]. Dies infolge verminderter Sonnenexposition und auch einer Abnahme der Fähigkeit der Haut, mit zunehmendem Alter das Vitamin D zu bilden [45]. Gleichzeitig kann es auch zu einer Abnahme der Nierenfunktion mit dem Alter und damit unter Umständen zur Abnahme der 1α -Hydroxylase-Aktivität in der Niere kommen [46]. Ein nicht zu vernachlässigender Prozentsatz der älteren Population (Prävalenz 40–50%) zeigt einen chronischen Vitamin-D-Mangel [8, 31, 36, 47, 48].

Verstärkter Vitamin-D-Verlust

Ein Vitamin-D-Mangel kann sich entwickeln, wenn die enterale Resorption von Vitamin D_3 infolge gastrointestinaler Erkrankungen, wie z.B. einer Zöliakie, gestört ist. Eine wichtige Rolle spielt dabei auch der entero-hepatische Kreislauf: Vitamin-D-Metaboliten werden mit der Gallenflüssigkeit in den Gastrointestinaltrakt sezerniert und dann im terminalen Ileum wieder rückresorbiert (Vitamin D = fettlöslich). Ist infolge Darmkrankheiten (z.B. Zöliakie, Morbus Crohn u.a.) die Rückresorption der Vitamin-D-Metaboliten gestört, bedeutet dies ein kontinuierlicher Verlust von Vitamin D (auch des in der Haut gebildeten Vitamin D) [49–53].

Ein beschleunigter Vitamin-D-Metabolismus kann durch eine Behandlung mit Antiepileptika oder Antituberkulotika auftreten [15–17, 54]. Phenobarbital, Primidon, Phenytoin, Rifampicin und Glutethimid führen zu einer beschleunigten hepatischen Inaktivierung des Vitamin D. Zusätzlich zum beschleunigten Metabolismus von Vitamin D führt das Phenytoin auch zu einer Resistenz gegenüber der Wirkung des $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ am Zielorgan (Verminderung der intestinalen Kalzium-Absorption) [17, 54].

Verminderte Hydroxylierung

Auch bei Störungen der Vitamin-D-Hydroxylierung in der Leber, z.B. bei Lebererkrankungen wie primär biliärer Zirrhose, äthylischer Leberzirrhose oder chronisch aktiver Hepatitis, kann es infolge verminderter Bildung von 25-OH-D_3 zu einer Osteomalazie kommen [49, 51].

Eine besondere Form des Vitamin-D-Mangels besteht bei der terminalen Niereninsuffizienz. Die Phosphat-Retention, die Abnahme der 1α -Hydroxylase-Aktivität, Retention von Mineralisationsinhibitoren, Azidose und Bildung von einer abnormen Kollagen-Matrix spielen beim Entstehen der renalen Osteopathie der Niereninsuffizienz eine Rolle. Die prädominante Form der Knochenbeteiligung bei Patienten mit einer

chronischen Niereninsuffizienz stellt die Osteitis fibrosa cystica als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus dar. Die alleinige Osteomalazie ist bei Nierenpatienten selten, häufig ist es eine Kombination der Mineralisationsstörung und der Auswirkung des sekundären Hyperparathyreoidismus. Die renale Osteopathie wird wegen ihrer Komplexität (Mischbild aus Osteomalazie, Osteoporose und Hyperparathyreoidismus) als eigenständiges Krankheitsbild aufgefasst [55–59].

Eine seltene Ursache für eine Osteomalazie ist die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDDR-I), auch Pseudo-Vitamin-D-Mangel-Rachitis genannt. Es handelt sich hier um eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung. Es wird angenommen, dass eine Mutation der 1α -Hydroxylase vorliegt [60, 61].

Zielorgan-Resistenz

Eine weitere seltene Ursache stellt die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR-II) dar, bei welcher die Störung in einer Endorgan-Resistenz gegenüber $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ vorliegt, die auf eine verminderte Rezeptor-Zahl, einer reduzierten Rezeptor-Affinität oder einer gestörten Bindung des Hormon-Rezeptor-Komplexes an die DNS beruht [60, 62]. In Anbetracht der Tatsache, dass etwa die Hälfte der Betroffenen nicht auf eine Vitamin-D-Therapie ansprechen, handelt es sich an und für sich nicht um eine Vitamin-D-abhängige Rachitis. Die Terminologie hereditäre $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ -Resistenz wäre treffender. Der Erbgang ist autosomal-rezessiv, die heterozygoten Eltern sind phänotypisch normal.

Hypophosphatämie

Die Hypophosphatämie wird beim Vitamin-D-Mangel häufig als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus gesehen. Es gibt aber auch Formen von Osteomalazien, bei welchen der primäre Defekt die erniedrigten Phosphat-Serumspiegel, bei vollständig normalen Kalzium-Serumspiegel, darstellen. Es besteht also ein Phosphat-Mangel, und dieser führt zu einer Abnahme der Mineralisierung von neu gebildetem Osteoid. Dass der Phosphat-Mangel per se zu einer Osteomalazie führen kann, ist schon seit vielen Jahren bekannt, indem Patienten, die mit einem Phosphat-Binder als Antazidum behandelt wurden, eine Osteomalazie entwickelten [63].

Die wichtigsten klinischen Erkrankungen, die zu einer Hypophosphatämie führen, sind vererbte Störungen des Phosphat-Handlings, und die häufigste davon ist die X-linked hypophosphatämische Rachitis (hereditäre Vitamin-D-resistente Rachitis / Phosphat-Diabetes) [64, 65]. Die Erkrankung wird X-chromosomal vererbt und eine inaktivierende Mutation im PHEX-Gen ist verantwortlich für den renalen Tubulus-

defekt mit einem ausgeprägten renalen Phosphat-Verlust.

Eine seltene Form der hypophosphatämischen Osteomalazie ist die onkogene Osteomalazie [66–68]. Tumoren, meist mesenchymalen Ursprungs, sezernieren eine noch nicht identifizierte phosphaturisch wirkende Substanz, auch Phosphotonin genannt [66, 67]. Die verursachenden Tumoren sind häufig klein und die korrekte Diagnosestellung sowie Abgrenzung gegenüber der Vitamin-D-resistenten Rachitis ist manchmal schwierig.

Renale Tubulopathien

Bei Patienten mit einer renal-tubulären Azidose kommt häufig eine Osteomalazie vor [69–71]. Der Defekt besteht in einer verminderten Rückresorption von Bikarbonat, beziehungsweise einer Unfähigkeit, Protonen zu sezernieren. Die Azidose per se kann den Mineralisationsprozess beeinflussen. Beim Vorliegen einer systemischen Azidose wird auch weniger Phosphat tubulär rückresorbiert, so dass es zu einer Hypophosphatämie kommt. Bei einigen Patienten mit einer renal-tubulären Azidose besteht auch ein Salzverlust und als Folge davon ein sekundärer Hyperaldosteronismus.

Das Fanconi-Syndrom ist eine seltene Erkrankung, die mit verschiedenen Störungen der renal-tubulären Transportmechanismen einhergeht [71–73]. Das Syndrom ist charakterisiert durch renalen Verlust von Phosphat, Bikarbonat, Glukose und Aminosäuren. Das Fanconi-Syndrom kann familiär auftreten oder im Rahmen von kongenitalen Erkrankungen wie Zystinose, hereditäre Fruktose-Intoleranz, Galaktosämie, Glykogen-Speicherkrankheiten u.a. vorliegen. Weiterhin kann es mit erworbenen Krankheiten wie immunologischen Erkrankungen, Myelom und Nephropathien einhergehen. Die Osteomalazie kommt vor allem durch den Phosphat-Verlust und die renal-tubuläre Azidose zustande [71–73].

Hypophosphatasie

Der genaue Ablauf des Prozesses der Mineralisation ist immer noch nicht bis ins letzte Detail geklärt. Bei einer verminderten Produktion der alkalischen Phosphatase durch Osteoblasten, wie z. B. bei der vererbten Erkrankung der Hypophosphatasie, verläuft die Mineralisierung nicht normal und es kommt zu einer Osteomalazie [74–76]. Die Hypophosphatasie ist eine autosomal-rezessiv vererbte Erkrankung und charakterisiert durch eine stark verminderte Bildung der alkalischen Phosphatase in der Leber und im Knochen [74–76].

Klinische Symptomatik

Die klinischen Symptome des Vitamin-D-Mangels und der Osteomalazie sind sehr variabel. Die klinische Symptomatik ist einerseits auf die erniedrigten Serumkalzium-Spiegel und andererseits auf die verminderte Mineralisierung des Knochens sowie auf den Mangel an Vitamin D₃ zurückzuführen. Es kann zu Muskelschwäche, Tetanien, diffusen Knochenschmerzen und Frakturen kommen [77, 78]. Die Beschwerden und Symptome der Hypokalzämie sind vermehrte neuromuskuläre Erregbarkeit, einschliesslich periorale Parästhesien, Parästhesien im Bereiche der Finger und Zehen und spontane oder latente Tetanie (Chvostek- und Trousseau-Zeichen). Auf der anderen Seite kann man bei einer leichten und seit langem bestehenden Hypokalzämie keinerlei Beschwerden oder Symptome eruieren. Der länger dauernde Vitamin-D-Mangel oder die Resistenz zu Vitamin D führt zu einer Störung der Knochenmineralisation und das Leitsymptom der Osteomalazie ist oft ein generalisierter, diffuser Knochenschmerz, am ausgeprägtesten in den am stärksten belasteten Skelettabschnitten wie LWS, Becken und Bereich der unteren Extremitäten (Periost-Dehnungsschmerz infolge Knochendeformierung). Der Schmerz wird von den Patienten als dumpf empfunden und wird verstärkt durch Körpergewichtstragende Aktivität. Bei der klinischen Untersuchung kann man diesen Schmerz durch Druck auslösen, z.B. auf den Thorax, das Becken oder den Mittelfuss. Dieser Schmerz tritt auch auf, wenn noch keine Frakturen aufgetreten sind. Bei 5–10% der Patienten kommt es zu Pseudofrakturen, die sich im Röntgenbild als band- oder spaltförmige Aufhellungen oder Unschärfe darstellen (Looser-Umbauzone) (Abb. 2). Es kann auch zu eigentlichen Frakturen bei geringem Trauma kommen, vor allem im Bereiche der Rippen, Wirbel und Röhrenknochen. Charakteristisch sind die Frakturen des Beckenrings. Häufig besteht gleichzeitig auch ein erhöhtes Osteoporose-Risiko und eine verminderte Knochenmasse, so dass typische osteoporotische Frakturen wie Radius-, Schenkelhals- und Wirbelfrakturen auftreten können. Knochendeformitäten sind selten bei Erwachsenen und treten lediglich bei einer schweren Osteomalazie von langer Dauer auf (Deformitäten des Thorax und des Beckens).

Der Vitamin-D-Mangel geht auch häufig mit einer Muskelschwäche einher, vor allem im proximalen Bereich der Extremitäten [77, 78]. Diese proximale Myopathie führt zum typischen Watschelgang (steifer, kleinschrittiger Gang). Es wird angenommen, dass neben dem Vitamin D auch der sekundäre Hyperparathyreoidismus und die Hypophosphatämie am Entstehen der Myopathie beteiligt sind [77, 78].

Abbildung 2.

Pseudofraktur (Looser-Umbauzone) an der Scapula bei einer Patientin mit Osteomalazie infolge Zöliakie.



Im fortgeschrittenen Alter kann der Vitamin-D-Mangel, bevor sich eine erkennbare Osteomalazie manifestiert, zu einer Muskelschwäche, gestörter neuromuskulärer Koordination und Sturzneigung führen und somit zur Manifestation von osteoporotischen Frakturen beitragen.

Labordiagnostik

Die Laborbefunde bei der Osteomalazie sind abhängig von der Ursache, die zur Osteomalazie führte und in Tabelle 3 zusammengefasst. Biochemisch ist die Osteomalazie charakterisiert durch erniedrigte oder im unteren Normbereich liegende Serumspiegel von Kalzium und Phosphat und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase [14, 79]. Der Vitamin-D-Mangel wird in der Regel mit der Bestimmung der 25-OH-D₃-Serumspiegel nachgewiesen. Hier wird zwischen einer Vitamin-D-Insuffizienz und einem eigentlichen Vitamin-D-Mangel unterschieden (siehe Tab. 2). Da auch bei unzureichender Versorgung mit Vitamin D die Spiegel von 1,25-(OH)₂-D₃ häufig nicht unter den Normbereich fallen, ist die Bestimmung der 1,25-(OH)₂-D₃-Serumspiegel nur in speziellen Situationen notwendig (z.B. bei Verdacht auf eine gestörte 1 α -Hydroxylierung oder einen Rezeptor-Defekt).

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus führt auch zu einer Steigerung der tubulären Rückresorption von Kalzium und Verminderung der Rückresorption von Phosphat. Die Phosphat-Serumspiegel sind deshalb auch häufig erniedrigt, da gleichzeitig weniger Phosphat gastrointestinal absorbiert wird. Die Kalzium-

Ausscheidung im Urin ist erniedrigt. Als Folge des sekundären Hyperparathyreoidismus wird der Knochenabbau stimuliert, und die Parameter des Knochenstoffwechsels können erhöht sein (Abbau- wie auch Anbauparameter). Bei gastrointestinalen Erkrankungen finden sich häufig zusätzliche Laborveränderungen, die auf eine Malabsorption hindeuten, so z.B. bei einer Sprue ein Eisen-Mangel mit hypochromer, mikrozytärer Anämie.

Bei der Vitamin-D-abhängigen Rachitis Typ I (VDDR-I) finden sich die typischen biochemischen Veränderungen des Vitamin-D-Mangels mit Hypokalzämie und sekundärem Hyperparathyreoidismus, bei aber vollständig normalen 25-OH-D₃-Serumspiegeln und gleichzeitig deutlich erniedrigten 1,25-(OH)₂-D₃-Spiegeln. Die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDDR-II) ist durch eine Osteomalazie, Hypokalzämie und, im Gegensatz zur VDDR-I, durch erhöhtes zirkulierendes 1,25-(OH)₂-D₃ charakterisiert.

Patienten mit einem primären Phosphat-Verlust zeigen in der Regel eine deutliche Hypophosphatämie mit vermehrter Phosphat-Clearance und verminderter tubulärer Rückresorption des Phosphats (TmP) [75, 80]. Gleichzeitig können auch andere tubuläre Defekte bestehen (Aminoazidurie, Glukosurie). Manchmal ist dieser Phosphat-Verlust auch Teil eines eigentlichen Fanconi-Syndroms [73, 75].

Die X-linked hypophosphatämische Rachitis und die onkogene Osteomalazie sind charakterisiert durch eine deutliche Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie (TmP stark erniedrigt) bei normalen Serumspiegeln für Kalzium, 25-OH-D₃ und 1,25-(OH)₂-D₃, die alkalische Phosphatase ist deutlich erhöht [64, 65, 67, 75]. Im Gegensatz zur Osteomalazie, die durch einen Vitamin-D-Mangel bedingt ist, besteht hier keine Stimulation des Parathormons und damit sind eine gesteigerte Osteoklasten-Aktivität und andere Charakteristika des sekundären Hyperparathyreoidismus in der Regel nicht vorhanden [64, 72, 75].

Bei der renal-tubulären Azidose (Typ I, proximal) findet sich eine metabolische Azidose mit Hyperchlorämie und Hypophosphatämie. Die Hypophosphatämie kommt einerseits durch den Phosphat-Verlust im Bereiche des proximalen Tubulus und andererseits durch den sekundären Hyperparathyreoidismus infolge der Azidose-induzierten Hyperkalziurie zustande [71]. Die Serumspiegel für 25-OH-D₃, 1,25-(OH)₂-D₃ und Parathormon liegen im Normbereich [71, 81].

Die Osteomalazie, die mit der Niereninsuffizienz einhergeht, ist häufig charakterisiert durch eine Hypokalzämie, aber normalen oder erhöhten Phosphat-Werten infolge verminderter Ausscheidung von Phosphat. Die 1,25-(OH)₂-D₃-Spiegel sind erniedrigt (Abnahme der 1 α -

Tabelle 3. Laborveränderungen bei den verschiedenen Ursachen der Osteomalazie.

	Ca	PO ₄	ALP	PTH	25-OH-D	1,25-(OH) ₂ -D*	
Vitamin-D-Mangel	↓	↓	↑	↑	-↑	↓	N-(↓)
Verminderte 25-Hydroxylierung	↓	↓	↑	↑	-↑	↓	N-(↓)
Verminderte 1α-Hydroxylierung							
VDDR-I	↓	↓	↑	↑			N-↓
Niereninsuffizienz	↓	↑	↑	-↑	↑	-↑	N
Zielorgan-Resistenz							
VDDR-II	↓-↓	↓	↑	↑			N-↓
Hypophosphatämie							
X-linked hypophosphat. Rachitis	N	↓	↑		N	N	(N)-↓
Onkogene Osteomalazie	N	↓	↑		N	N	(N)-↓
Renale Tubulopathien							
Fanconi-Syndrom	N	↓-↓	↑		N-(↓)	N	N-↓
Renal-tubuläre Azidose	N-(↓)	↓-(N)	↑		N	N	N
Hypophosphatasie	N	N	↓-↓	↓	-(N)	N	N

N = im Normbereich; (N) = unterer Normbereich; ↓ = erhöht bzw. erniedrigt; (↓) = leicht erhöht bzw. erniedrigt; ↑ = stark erhöht bzw. erniedrigt;

* Bestimmung nur in speziellen Situation notwendig (z.B. bei Verdacht auf gestörte 1 α -Hydroxylierung oder Rezeptordefekt)

Abbildung 3.

Lendenwirbelsäule einer Patientin mit Osteomalazie. Die Knochenstruktur ist verwaschen, die Abgrenzung der Deck- und Bodenplatten zum Wirbelkörper erscheint verwischt und die unteren Grund- und Deckplatten verdichtet («Rugger-jersey-Phänomen»).



Hydroxylase-Aktivität in der Niere), die 25-OH-D₃-Spiegel können normal oder erniedrigt sein [55, 59]. Bei diesen Patienten besteht immer ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, praktisch bei allen ist die alkalische Phosphatase erhöht [55, 59].

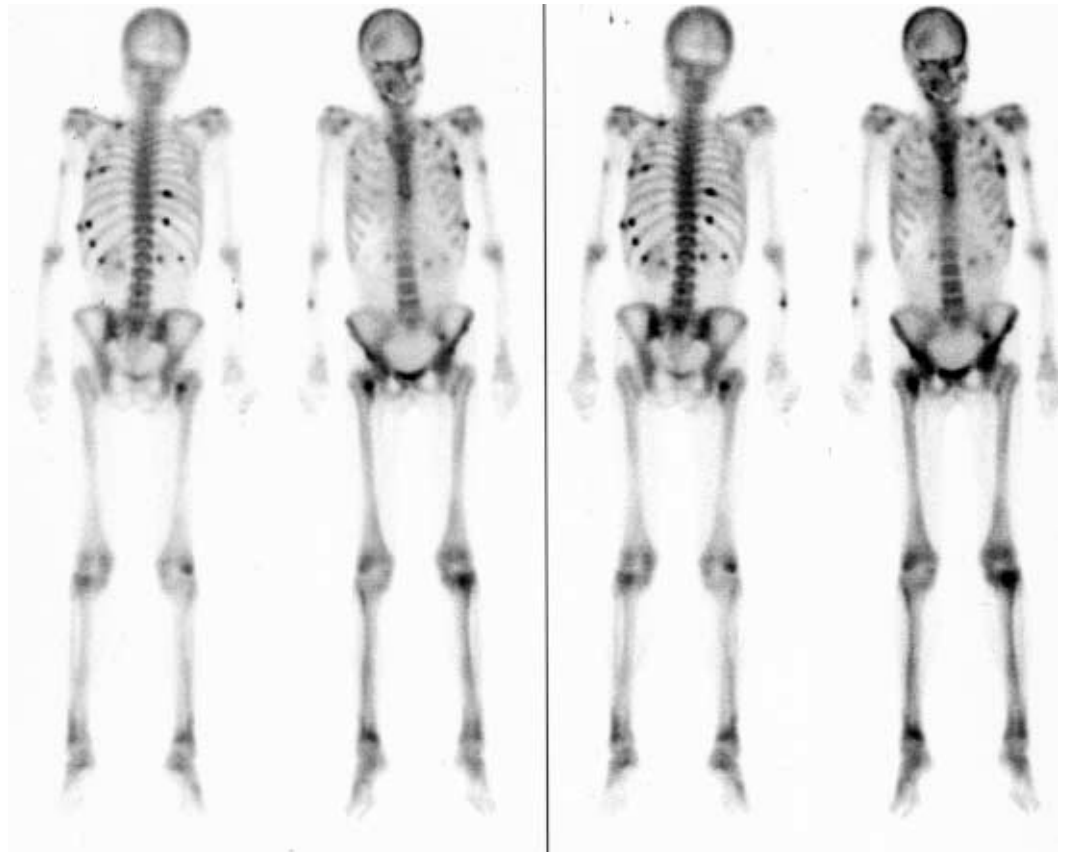
Bei der Hypophosphatasie lassen sich, wie der Name bereits besagt, deutlich erniedrigte Serumspiegel für die alkalische Phosphatase, aber normale Serumspiegel von Kalzium und Phosphat nachweisen. Auch die Serumspiegel für 25-OH-D₃ und 1,25-(OH)₂-D₃ sind normal, die Parathormon-Spiegel aber eher niedrig [82]. Zusätzlich findet man eine vermehrte Sekretion von Phosphoethanolamin im Urin (unspezifisch) und erhöhte Serumspiegel für Pyridoxal-5-phosphat (spezifisch) [74–76].

Radiologische Befunde

Spezifische Veränderungen für eine Osteomalazie sind die Looser-Umbauzonen (Pseudofrakturen), verwaschene, milchglasartige Wirbelkörper und gelegentlich Zeichen des sekundären Hyperparathyreoidismus [83, 84]. Die Mineralstruktur imponiert als rarefiziert mit einer Verminderung der Kortikalis-Dicke.

Die Looser-Umbauzonen oder Pseudofrakturen treten bei einem geringen Prozentsatz der Patienten mit Vitamin-D-Mangel auf (5–10%). Sie sind häufig bilateral und symmetrisch und im rechten Winkel zur Kortikalis, charakteristischerweise im Bereiche der lateralen Skapula, des Beckens (Schambeinäste), der Metatarsalia und der langen Röhrenknochen, zum Beispiel im Bereiche des Schenkelhalses, mediale Seite des Femurschaftes (unterhalb des Trochanter minors), und der Rippen zu finden (Abb. 2). Der Ausdruck «Milkman-Syndrom» beinhaltet die Kombination von multiplen, bilateral und symmetrisch aufgetretenen Pseudofrakturen. In der Histologie handelt es sich bei den Looser-

Abbildung 4. Skelettszintigraphie mit multiplen, lokalisierten Nukleid-Mehranreicherungen. Die lokalisierte Mehranreicherung im Bereiche des proximalen Femurs entspricht einer Fissur.



Umbauzonen um unvollständig durchgebaute Frakturen/Fissuren [83, 84].

Durch das in grösseren Mengen vorhandene untermineralisierte Osteoid, das die Trabekel säumt und weniger röntgendicht ist, kommt es zum Befund des verwaschenen, milchglasartigen Knochens (Röntgenbild imponiert als von schlechter Qualität). Die Abgrenzung der Deck- und Bodenplatten zum Wirbelkörper erscheint verwischt und nicht scharf, die Trabekel stellen sich verschwommen dar. Im Bereich der Wirbel verdichten sich die unter den Grund- und Deckplatten gelegenen Partien infolge überschüssiger intraspongioser Kallus-Bildung («Rugger-jersey-Phänomen») (Abb. 3) [83, 84]. Bei länger dauernder Osteomalazie kommt es durch die Erweichung des Knochens zu einer konkaven Verformung der Wirbelkörper («cod-fish-Wirbel», Fischwirbel), die Bandscheiben scheinen verdickt und bikonvex. In schweren Fällen kann es zu Deformierungen stark belasteter Knochenabschnitte kommen (z.B. Femur). Gelegentlich sind auch die radiologischen Zeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu sehen, in Form von subperiostalen Resorptionen im Bereiche der Phalangen, Knochenzysten oder Resorption im Bereiche der distalen Endigungen der Röhrenknochen wie Humerus oder Clavicula.

Die Skelettszintigraphie zeigt häufig eine intensivere Nukleid-Anreicherung im gesamten

Skelett, und im Bereiche der Pseudofrakturen kommt es zu lokalisierten Mehranreicherungen (Abb. 4) [85]. Die Szintigraphie ist nicht pathognomonisch, und differentialdiagnostisch ist auch an einen metastasierenden Prozess zu denken.

In der Knochendichtemessung ergibt sich in der Regel eine deutliche Verminderung der Knochenmineralgehaltswerte (nicht mineralisiertes Osteoid wird nicht gemessen) [86–88]. Der erniedrigte Knochenmineralgehaltswert ist aber nicht spezifisch für die Osteomalazie, sondern findet sich auch bei Osteoporose und anderen Knochenerkrankungen.

Bei der Suche nach den häufig kleinen Tumoren, die die onkogene Osteomalazie verursachen, muss in der Regel eine Ganzkörper MRI- oder CT-Untersuchung eingesetzt werden [66, 89]. Diese Tumoren können auch Somatostatin-Rezeptoren exprimieren, und damit wurden in letzter Zeit mit Erfolg auch eine In-111-Octreotid-Szintigraphie zur Tumorlokalisation eingesetzt [66, 90, 91].

Therapie

Die kausale Behandlung des Vitamin-D-Mangels besteht in der Substitution von Vitamin D₃. Die verschiedenen Vitamin-D-Metaboliten, die zur Therapie der Osteomalazie eingesetzt wer-

Tabelle 4. Vitamin-D-Präparate.

Substanz	Potenz	Serum-HWZ	maximale Wirkung nach	Wirkungs-HWZ	Dosis OM-Therapie (bis zur Abheilung)
Vitamin D* (Cholecalciferol)	1	30 Tage	4–8 Wochen	6–20 Wochen	5000–10 000 IE/Tag (= 125–250 µg)
25-(OH)-D ₃ (Calcidiol)	10–15	14 Tage	2–4 Wochen	4–12 Wochen	50–500 µg/Tag
Dihydratichysterol	3–5	7 Tage	1–2 Wochen	1–3 Wochen	100–1000 µg/Tag
1α-(OH)-D ₃ (Alfacalcidol)	1000–1500	6–12 h	0,1–0,5 Wochen	4–8 Tage	0,5–2 µg/Tag
1,25-(OH) ₂ -D ₃ * (Calcitriol)	1000–1500	6–12 h	0,1–0,5 Wochen	4–8 Tage	0,25–1 µg/Tag

* in der Schweiz verfügbar; OM = Osteomalazie

Quintessenz

- Der Vitamin-D-Mangel kommt zustande durch eine verminderte Produktion von Vitamin D in der Haut, verminderter Vitamin-D-Aufnahme in der Nahrung, Verminderung der Vitamin-D-Hydroxylierung (Aktivierung) oder Resistenz der biologischen Wirkung von 1,25-(OH)₂-D₃. Der Vitamin-D-Mangel stellt die häufigste Ursache für eine Osteomalazie dar. Ein weiterer Faktor, der die Manifestation einer Osteomalazie begünstigt, ist eine niedrige tägliche Calciumaufnahme in der Nahrung.
- Es wird unterschieden zwischen normalem Vitamin-D-Status (25-OH-Vitamin D Serumspiegel >30 ng/ml oder >75 nmol/l), Vitamin-D-Insuffizienz (25-OH-Vitamin D Serumspiegel <30 ng/ml oder <75 nmol/l), und eigentlichem Vitamin-D-Mangel (25-OH-Vitamin D Serumspiegel <6 ng/ml oder <15 nmol/l). Die Vitamin-D-Insuffizienz ist charakterisiert durch einen leichten sekundären Hyperparathyreoidismus, normale Calcium-Serumspiegel und normale Knochenmineralisation aber gesteigerten Knochenabbau mit zunehmenden Knochensubstanzverlust führen und damit kann das Frakturrisiko erhöht werden. Ein eigentlicher Vitamin-D-Mangel führt neben dem sekundären Hyperparathyreoidismus auch zu einer Störung der Mineralisierung und zu einer Osteomalazie.
- Die klinischen Symptome des Vitamin-D-Mangels und der Osteomalazie sind sehr variabel. Bei einem leichten und seit langem bestehenden Vitamin D Mangel sind u.U. keine Beschwerden eruierbar. Die klinische Symptomatik besteht in Beschwerden der Hypocalcämie (Parästhesien perioral oder akral), der verminderter Mineralisierung des Knochens (Knochenschmerzen) sowie anderer Folgen des Mangels an Vitamin D₃ (Muskelschwäche).
- Die Laborbefunde bei der Osteomalazie sind abhängig von der Ursache. Biochemisch ist die Osteomalazie charakterisiert durch erniedrigte oder im unteren Normbereich liegende Serumspiegel von Kalzium und Phosphat und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase, sowie erniedrigten 25-OH-D₃-Serumspiegel.
- Die kausale Behandlung des Vitamin-D-Mangels besteht in der Substitution von Vitamin D₃. Gleichzeitig mit der Vitamin D-Behandlung sollte auch eine Calciumsupplementation von 1000–1500 mg täglich verabreicht werden, der Calciumbedarf steigt mit der Vitamin-D-Behandlung, es kommt zu einer vermehrten Mineralisierung von noch unmineralisiertem Osteoid. Die alleinige Vitamin D Behandlung genügt nicht, eine zusätzliche genügende Calcium-Versorgung ist notwendig zur Korrektur der Mineralisationsstörung.

den, sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Bei der oralen Substitution beträgt die Initialdosis 5000–10 000 E täglich, die Erhaltungsdosis 1000–2000 E täglich. Für eine ausreichende Prävention genügen normalerweise 800 E täglich. Gleichzeitig mit der Vitamin-D-Behandlung sollte auch eine Kalzium-Supplementation von 1000–1500 mg täglich verabreicht werden, der Kalzium-Bedarf steigt mit der Vitamin-D-Behandlung, es kommt zu einer vermehrten Mineralisierung von noch unmineralisiertem Osteoid. Bei starken Beschwerden (Knochenschmerzen) oder einer manifesten symptomatischen Hypokalzämie kann zu Beginn allenfalls während 6–12 Wochen auch eine Behandlung mit dem aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-(OH)₂-D₃ (Calcitriol) in einer Dosierung von 0,25–0,5 µg täglich eingesetzt werden. Bei Malabsorptionssyndromen sollte die Substitution parenteral mit 300 000 IE Vitamin D i.m. erfolgen, mit Wiederholung in 6–12monatigen Abständen zur Erhaltung des Therapieresultates [22, 36, 92].

Die Symptome der Hypokalzämie und der Myopathie verschwinden unter adäquater Therapie in der Regel innert wenigen Wochen, die Rückbildung der Knochenschmerzen kann länger dauern. Die Serumwerte für Kalzium und Phosphat normalisieren sich üblicherweise in ein paar Wochen. Die alkalische Phosphatase kann initial noch ansteigen und normalisiert sich dann in 3–6 Monaten.

Eine erste Laborkontrolle unter Therapie mit Bestimmung der Serumspiegel von Kalzium (cave: Hyperkalzämie) und alkalischer Phosphatase sowie Kalzium im Urin (Hyperkalziurie) ist nach 4–6 Wochen angezeigt. Die weiteren Kontrollenabstände richten sich dann nach den Beschwerden und dem Schweregrad der Osteomalazie zu Beginn. Unter einer Calcitriol-Therapie sollten das Serum-Kalzium in 3–6monatigen Abständen kontrolliert werden, da mit dieser Therapie ein Hyperkalzämie-Risiko besteht.

Die Behandlung der phosphopenischen Formen der Osteomalazie erfolgt durch Verabreichung von Phosphat-Supplementen in einer Dosierung von 1–3 Gramm elementarem Phosphor (aufgeteilt in 3–4 Dosen über den Tag) und zusätzliche Gabe von 1,25-(OH)₂-D₃ 0,5–2 µg/d [93–95]. Bei paraneoplastischen Formen (onkogene Osteomalazie) wird man versuchen, den Tumor zu lokalisieren und als kurative Massnahme diesen zu entfernen.

Bei der renal-tubulären Azidose wird neben Vitamin D zur Korrektur der metabolischen Azidose auch Natriumbikarbonat (1–2 mval/24 h) verabreicht.

Es gibt keine spezifische Behandlung für die Hypophosphatasie. Vitamin D sollte nicht verabreicht werden, da es nicht wirksam ist bei dieser Erkrankung und allenfalls zu einer Hyperkalzämie führen kann.

Empfohlene Literatur

Die komplette Liste der Referenzen zu diesem Artikel kann im Internet abgerufen werden unter: http://www.medicalforum.ch/archive_d/2003/2003-32.html

- Dunnigan MG, Henderson JB. An epidemiological model of privational rickets and osteomalacia. *Proc Nutr Soc* 1997;56:939–56.
- Mawer EB, Davies M. Vitamin D nutrition and bone disease in adults. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2: 153–64.
- Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocrine Rev* 2001; 22:477–501.
- Idilman R, de Maria N, Uzunlimoglu O, van Thiel DH. Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology* 1997;44:574–81.
- Bianchi ML, Bardella MT. Bone and celiac disease. *Calcif Tissue Int* 2002;71:465–71.
- Tannirandorn P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000;11:637–59.
- Hruska K. Pathophysiology of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2000;14:636–40.
- DiMeglio LA, White KE, Econs MJ. Disorders of phosphate metabolism. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:591–609.
- Drezner MK. Tumor-induced osteomalacia. *Rev Endocr Metab Disord* 2001;2:175–86.
- Bikle DD. Clinical counterpoint: Vitamin D: new actions, new analogs, new therapeutic potential. *Endocr Rev* 2003;13:765–84.
- Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999;69:842–56.