

**INFLIXIMAB BEI RHEUMATOIDER ARTHRITIS UND  
ANKYLOSIERENDER SPONDYLITIS: EFFEKTE AUF DEN  
KNOCHENMETABOLISMUS, DIE KNOCHENDICHTE,  
AKTIVITÄTSPARAMETER UND FUNKTIONS-  
KAPAZITÄT – EINE 2-JÄHRIGE PROSPEKTIVSTUDIE**

**GABRIEL DISCHEREIT**

**INAUGURAL-DISSERTATION**

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



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**



**Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt.**

Jede Verwertung ist ohne schriftliche Zustimmung des Autors oder des Verlages unzulässig. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung in und Verarbeitung durch elektronische Systeme.

1. Auflage 2010

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted, in any form or by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of the Author or the Publishers.

1<sup>st</sup> Edition 2010

© 2010 by VVB LAUFERSWEILER VERLAG, Giessen  
Printed in Germany



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

STAUFENBERGRING 15, D-35396 GIESSEN  
Tel: 0641-5599888 Fax: 0641-5599890  
email: [redaktion@doktorverlag.de](mailto:redaktion@doktorverlag.de)

[www.doktorverlag.de](http://www.doktorverlag.de)

**Infliximab bei rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis:  
Effekte auf den Knochenmetabolismus, die Knochendichte,  
Aktivitätsparameter und Funktions-  
kapazität – eine 2-jährige Prospektivstudie**

**INAUGURALDISSERTATION**

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

vorgelegt von

**Gabriel Dischereit**

aus Gießen

Gießen 2009

Aus der

Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim

Abteilung Rheumatologie, Klinische Immunologie, Osteologie, Physikalische Medizin

Lehrstuhl für Innere Medizin / Rheumatologie der Justus-Liebig-Universität Gießen

Leiter: Prof. Dr. med. Ulf Müller-Ladner

Gutachter: Prof. Dr. med. Uwe Lange

Gutachter: Prof. Dr. med. Hilmar Stracke

Tag der Disputation: 25.02.2010

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
	Einführung in die Thematik und Fragestellung .....	1
<b>2</b>	<b>Das Krankheitsbild der ankylosierenden Spondylitis (AS)</b>	<b>8</b>
2.1	Synonyme .....	8
2.2	Definition .....	8
2.3	Ätiologie und Pathogenese .....	9
2.4	Epidemiologie .....	10
2.5	Das klinische Bild der AS .....	11
2.6	Diagnostik .....	15
	2.6.1 Laborbefunde .....	15
	2.6.2 Radiomorphologische Befunde .....	16
2.7	Therapie .....	18
2.8	Prognose .....	19
<b>3</b>	<b>Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis (RA)</b>	<b>20</b>
3.1	Synonym .....	20
3.2	Definition .....	20
3.3	Ätiologie und Pathogenese .....	21
3.4	Epidemiologie .....	22
3.5	Das klinische Bild der RA .....	22
3.6	Diagnostik .....	26
	3.6.1 Laborbefunde .....	27
	3.6.2 Radiomorphologische Befunde .....	27
3.7	Therapie .....	29
3.8	Prognose .....	30
<b>4</b>	<b>Knochenstoffwechselveränderungen</b>	<b>31</b>
4.1	Definition der Osteopenie/Osteoporose .....	31
4.2	Risikofaktoren .....	33
4.3	Ätiologie und Pathogenese .....	34
4.4	Ursachen und Formen sekundärer Osteoporosen .....	36

---

4.5	Einflüsse auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.....	38
<b>5</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>43</b>
5.1	Patientenkollektiv .....	43
5.2	Knochendichtemessung .....	46
5.2.1	DXA-Verfahren .....	46
5.2.2	Messungen am Patientenkollektiv .....	47
5.3	Laborparameter .....	48
5.4	Aktivitätsparameter und Assessments .....	48
5.4.1	Disease Activity Score 28 (DAS 28).....	48
5.4.2	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI).....	49
5.4.3	Health Assessment Questionnaire (HAQ).....	49
5.4.4	Visuelle Analog-Skala (VAS) .....	49
5.5	Statistische Methoden .....	50
<b>6</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>52</b>
6.1	Allgemeine Resultate .....	52
6.2	Messungen der Knochendichte im Verlauf .....	54
6.3	Bestimmung der Laborparameter im Verlauf.....	55
6.4	Bestimmung der Krankheitsaktivitätsparameter im Verlauf .....	55
6.5	Korrelationen der Knochendichte mit den biochemischen Markern des Knochenmetabolismus und den Aktivitätsparametern.....	56
6.6	Zusammenhang zwischen Knochendichte und Kortisoneinnahme (Prednisolon [mg]).....	57
<b>7</b>	<b>Diskussion</b>	<b>58</b>
7.1	Osteoporoseentwicklung.....	58
7.2	Molekulare Mechanismen des Entzündungsgeschehens .....	59
7.3	Knochendichte .....	61
7.4	Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und Vitamin D-Spiegel .....	62
7.5	Assessments der Krankheitsaktivität .....	65

---

<b>8</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>68</b>
	Literaturverzeichnis .....	72
Anhang A	Messwerte der Patientenkollektive .....	82
Anhang B	Bögen zur Bestimmung der Aktivitätsparameter und Funktionskapazität .....	88
Anhang C	Erklärung, Danksagung .....	93





# Kapitel 1

## Einleitung

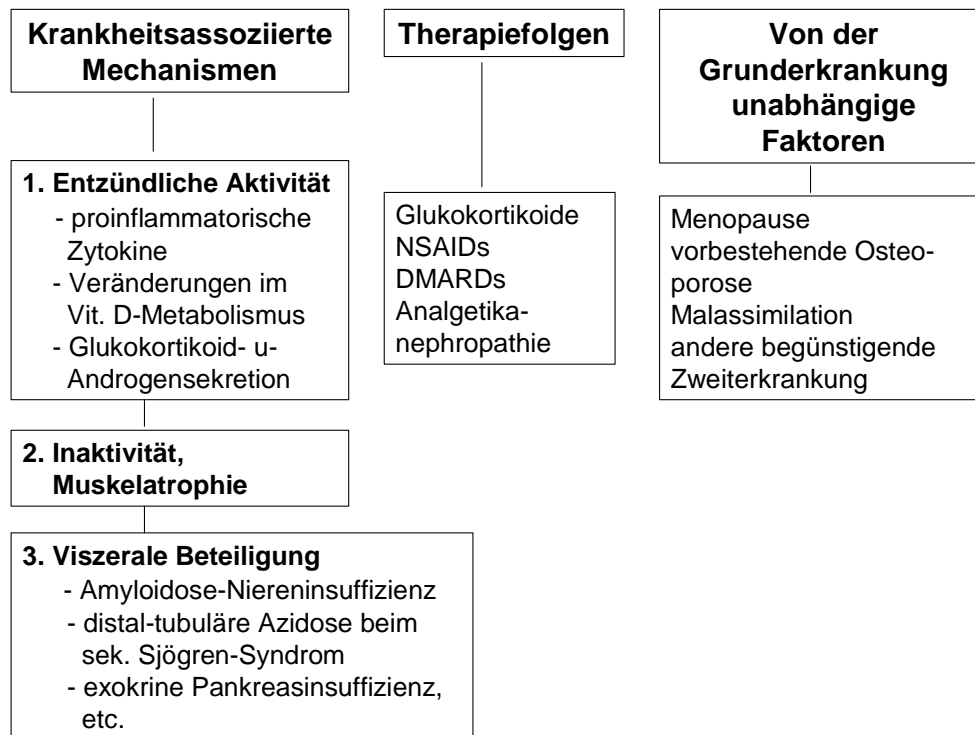
### **Einführung in die Thematik und Fragestellungen**

Die entzündlich-rheumatischen Erkrankungen, speziell die rheumatoide Arthritis (RA) und die ankylosierende Spondylitis (AS), gehen oft mit einem Knochenverlust einher, der per definitionem den sekundären Osteoporosen zugeordnet wird (Kennedy 1977, Woolf 1992, Keck 1994). Die lokale, juxtaartikuläre Osteoporose ist ein radiomorphologisches Frühkriterium der rheumatoiden Arthritis, bei der die Ätiologie bis heute unklar ist. Unter anderem werden eine lokale Gewebshyperämie im Rahmen der Inflammation, eine Immobilisierung, sowie Effekte durch Entzündungsmediatoren diskutiert (Reid 1989). Neben der gelenknahen Osteoporose wird als Spätkomplikation bei der rheumatoiden Arthritis eine generalisierte (systemische) Osteoporose beobachtet (Hall et al. 1991, Gough et al. 1994, Lane et al. 1995). Trotz zeitlich getrennten Auftretens der beschriebenen beiden Osteoporosemanifestationen, sind die pathogenetischen Mechanismen teilweise die gleichen. Bei der systemischen

Osteoporose im Rahmen einer RA werden multiple Faktoren als ursächlich angesehen: unmittelbar mit der Erkrankung assoziierte Mechanismen, Folgen der medikamentösen Therapie, Immobilisation und zusätzliche, von der Grunderkrankung unabhängige, den Knochenmasseverlust akzelerierende Faktoren. Dabei ist es oft schwierig und zum Teil unmöglich, die individuelle Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren korrekt einzuschätzen. So ist bekannt, dass Glukokortikoide in hohen Dosierungen über einen längeren Therapiezeitraum eine sekundäre Osteoporose bewirken (Cooper et al. 1990), dagegen ist bei niedrig dosierter Glukokortikoidtherapie der osteokatabole Effekt nicht obligat (Bulter et al. 1991, Hall et al. 1991). Ob nichtsteroidale Antirheumatika (NSAID) eine potentielle Zusatznoxe darstellen, wird kontrovers diskutiert (Bulter et al. 1991, Bauer et al. 1996), ebenso der pathogenetische Einfluss von Calcium-regulierenden Hormonen (Sambrook et al. 1985, van Soesenberg et al. 1986, Marhoffer et al. 1993). Interaktionen von anderen „Rheuma-Therapeutika“ mit dem Calcium- und Vitamin-D-Stoffwechsel sind bisher nicht näher beschrieben. Wenngleich eine Alterierung der zirkulierenden Sexualhormone bei der rheumatoiden Arthritis beobachtet wurde, ist der pathogenetische Einfluss dieses Phänomens ungeklärt (Cutolo et al. 1986, Sambrook et al. 1988, Spector et al. 1989). Bekannte Daten belegen eine Assoziation zwischen erhöhter Entzündungsaktivität und verminderten Vitamin-D-Spiegeln bei rheumatoider Arthritis (Oelzner et al. 1998).

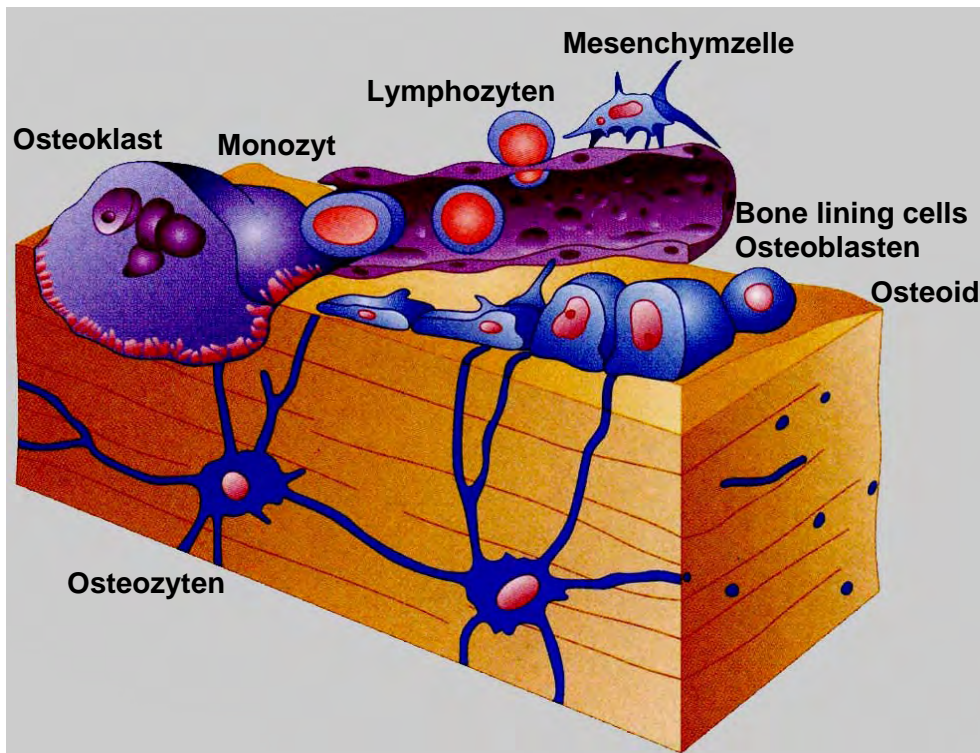
Gleiche Resultate wurden auch bei der ankylosierenden Spondylitis erhoben (Lange et al. 2005). Die Osteoporosegenese bei ankylosierender Spondylitis wird, parallel zur rheumatoiden Arthritis, ebenfalls von weiteren Faktoren initiiert: Immobilisation, medikamentöse Therapie, viszerale Beteiligungen und von der Grunderkrankung unabhängige Faktoren (Lange 2001). Neuere Resultate belegen zudem einen Polymorphismus im Vitamin-D-Rezeptor(VDR)-Gen: bei männlichen AS-Patienten konnte eine signifikante Assoziation der Knochendichte und der Entzündungsaktivität mit FokI-Polymorphismen nachgewiesen werden (Lange 2001, Obermayer-Pietsch 2003, Lange et al. 2009). Trotz der derzeit noch unbekanntem pathophysiologischen Mechanismen dieser Assoziation ist ein Einfluss der Allelkombinationen des VDR auf die Knochendichte diskutabel (Lange 2001, Obermayer-Pietsch 2003, Lange et al. 2009). Bezüglich der pathogenetischen Gesichtspunkte der sekundären Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen sei auf die schematische Übersicht von Tabelle 1.1 verwiesen.

**Tabelle 1.1:** Pathogenetische Gesichtspunkte des Knochenmasseverlustes bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen.



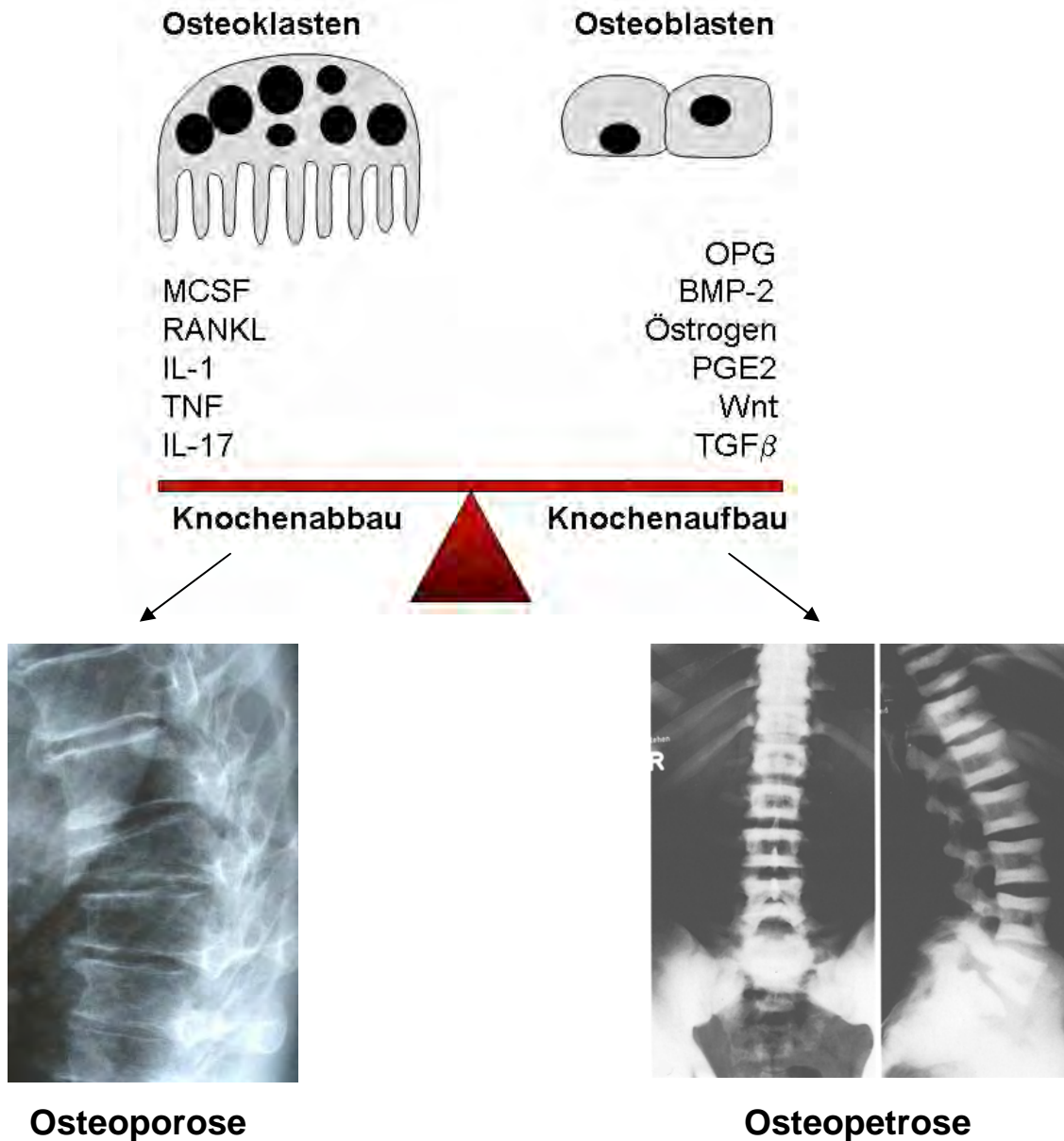
Entzündlich-rheumatische Erkrankungen gehen mit einem Überwiegen proinflammatorischer Zytokine einher, zusätzlich kommt es durch den Inflammationsprozess zu einer Verminderung der Mobilität. Der Einsatz antirheumatischer Medikamente (NSAIDs, DMARDs) bewirkt eine weitere Alterierung des Knochenmetabolismus. Unter einer Glukokortikoid-Medikation kann der Knochenmasseverlust in den ersten 3-12 Monaten extrem hoch sein (bis zu 20% Spitzenknochenmasseverlust im ersten Jahr; „very high turnover“ bzw. „fast looser“).

Der Knochen stellt ein festes und zugleich dynamisches Organ dar, das auf zellulärer Ebene einem ständigen Umbauprozess („Remodelling“) unterliegt. Dabei wird Calcium aus dem Knochen mobilisiert („Calciumhomöostase“), der Knochen adaptiert an veränderte Belastungen und Stresssituationen und es kommt zur Reparatur von mikroskopischen („microcracks“) als auch makroskopischen („fragility fractures“) Knochenschädigungen, mit dem Resultat einer optimalen Knochenstruktur. Somit ist der Knochenumbau beim gesunden Menschen durch ein ausgeglichenes Verhältnis von



**Abbildung 1.1:** Schematische Darstellung des Knochens und der am Knochenstoffwechsel beteiligten Zellen (nach Cohen 2006, Sambrook & Cooper 2006).

Knochenresorption und Knochenaufbau gekennzeichnet. Dieser Prozess ist sowohl für das Erreichen einer Knochenspitzenmasse („peak bone mass“) wie auch im daran anschließenden Zeitraum des Erwachsenenalters essentiell. Auf zellulärer Ebene wird der Remodelling-Prozess durch ein gekoppeltes Zusammenspiel von Osteoblasten (verantwortlich für den Knochenaufbau) und Osteoklasten (verantwortlich für den Knochenabbau) vollzogen (Abbildung 1.1), wobei das Gleichgewicht des Knochenstoffwechsels durch molekulare Mechanismen (Zytokine, Hormone und Wachstumsfaktoren) gewährleistet wird. Aus einem Ungleichgewicht zwischen osteoklastärer und osteoblastärer Aktivität resultieren Störungen des Knochenstoffwechsels. Bei dominierendem Knochenabbau kommt es zu einer Osteoporose, bei überwiegender Anhäufung von Knochengewebe resultiert eine Osteopetrose. Die Osteoporose zeichnet sich vor allem durch eine geringe Knochendichte und konsekutiv mikroarchitektonische Veränderungen aus, was mit einer verminderten knöchernen Stabilität und erhöhter Frakturanfälligkeit einhergeht (Neumann 2006, Neumann & Schett 2007).

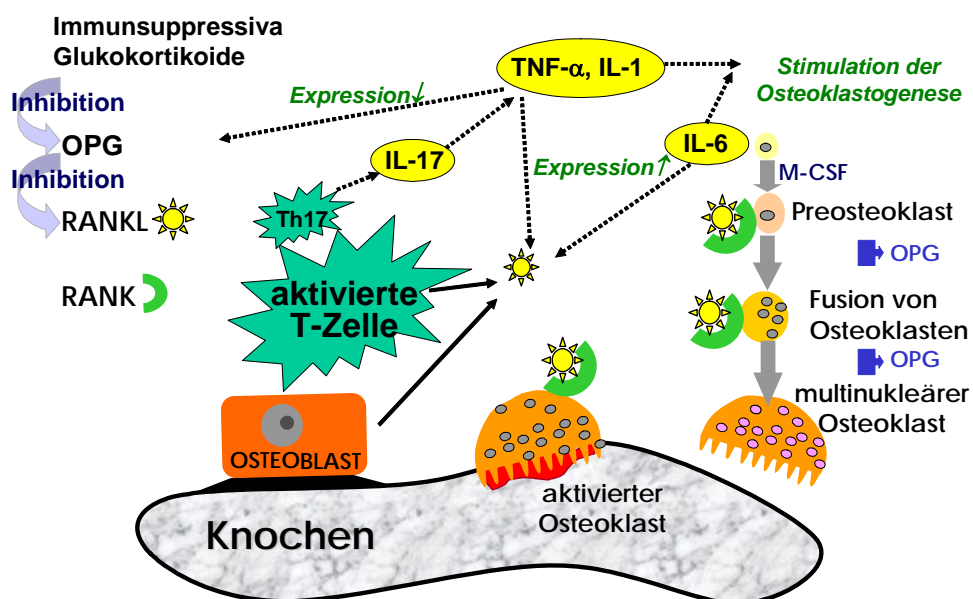


**Abbildung 1.2:** Faktoren, die eine Störung der Gleichgewichtssituation von Knochenauf- und Knochenabbau hervorrufen können (nach Cohen 2006, Sambrook & Cooper 2006).

Molekularbiologische Untersuchungen haben in den letzten Jahren das Verständnis von Interaktionen zwischen Entzündungsmediatoren und dem Knochenmetabolismus erweitert. Im Rahmen des inflammatorischen Geschehens wird insbesondere der Einfluss proinflammatorischer Zytokine auf den Knochenstoffwechsel in Form eines Knochenmasseverlustes evident: TNF- $\alpha$ , Interleukin-1 und Interleukin-6 tragen zu einer erhöhten Osteoklastogenese bei (Abbildung 1.2). Die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption wird durch die Schlüsselregulatoren RANK (receptor

activator of nuclear factor  $\kappa$ B), dessen Ligand RANKL (RANK-Ligand) und durch Osteoprotegerin (OPG) vermittelt. Das RANK/RANKL/OPG-System spielt eine zentrale Rolle beim Knochenumbau und somit bei der Osteoporoseentstehung. RANKL wird u. a. durch Osteoblasten exprimiert und spielt eine entscheidende Rolle bei der Osteoklastendifferenzierung aus Vorläuferzellen. RANKL bindet an seinen Rezeptor RANK, der u. a. von Vorläuferzellen der Osteoklasten exprimiert wird, und aktiviert nach seiner Bindung zelluläre Signaltransduktionskaskaden, die in einer Aktivierung von Osteoklasten einmünden. Eine Interaktion von RANKL und RANK auf reifen Osteoklasten führt zu deren Aktivierung und einer erhöhten Überlebensrate. OPG wird u. a. von Osteoblasten gebildet, dient als Decoyrezeptor für RANKL und kann durch seine Bindung dessen Wirkung neutralisieren. OPG ist somit ein physiologischer Regulator der Knochenhomöostase. RANKL gehört zur TNF-Superfamilie, RANK gehört zur Familie der TNF-Rezeptoren. Unter einer anti-TNF Therapie kommt es zu einer Induktion von OPG und Reduktion von RANKL, wobei das Verhältnis von RANKL zu OPG in Richtung Knochenerhaltung verschoben wird (Catrina et al. 2006, Vis et al. 2006). Bezüglich der Interaktionen RANK/RANKL/OPG und proinflammatorischer Zytokine auf den Knochenstoffwechsel, speziell der Aktivierung des Knochenabbaus, sei auf Abbildung 1.3 verwiesen.

### „Zytokinkaskade und OPG/RANKL/RANK-System des Knochenstoffwechsels“



**Abbildung 1.3:** Interaktionen proinflammatorischer Zytokine mit dem OPG/RANKL/RANK-System und deren Einfluss auf den Knochenabbau (nach Lange & Neumann 2009).

Sowohl bei der rheumatoiden Arthritis als auch bei der ankylosierenden Spondylitis scheint eine adäquate TNF- $\alpha$ -Hemmung die entzündungsmedierten Veränderungen des Knochenmetabolismus zu neutralisieren (Ammann et al. 1997, Lipsky et al. 2000, Braun et al. 2002, Doubremelle et al. 2002, Allali et al. 2003). Da es derzeit möglich ist, Patienten mit RA und AS im entzündlichen Schub effektiv und anhaltend durch TNF- $\alpha$ -Blockade suffizient zu behandeln, war es von Interesse, in der vorliegenden Arbeit als positiven „side-effect“ die osteoprotektive Wirkung einer solchen Therapie prospektiv über zwei Jahre zu untersuchen. Folgenden Fragestellungen galt das Hauptaugenmerk:

1. Ändert sich im Beobachtungszeitraum die Knochendichte (axial und peripher) im Sinne einer Knochenerhaltung oder eines Knochenabbaus?
2. Lassen sich signifikante Änderungen der biochemischen Knochenstoffwechselfparameter (Knochenan-, -abbau) finden?
3. Zeigen sich Korrelationen der Knochendichtewerte zu den ermittelten Laborparametern und den biochemischen Knochenmarkern?
4. Kommt es zu einer signifikanten Abnahme der für die entsprechenden Krankheiten relevanten Aktivitätsscores und einer Zunahme funktioneller Parameter, sowie zu einer Abnahme der subjektiven Schmerzempfindung?
5. Zeigen sich Zusammenhänge zwischen Entzündungsparametern und der Knochendichte, sowie der knochenan- und knochenabbauenden Parametern?
6. Zeigen sich Zusammenhänge zwischen der durchschnittlichen Kortisoneinnahme der letzten zwei Jahre bzw. im Beobachtungszeitraum und der Knochendichte?



## **Kapitel 2**

### **Das Krankheitsbild der ankylosierenden Spondylitis (AS)**

#### **2.1 Synonyme**

Spondylitis ankylosans, ankylopoetica; Strümpell-Marie-Bechterew-Erkrankung.

#### **2.2 Definition**

Die ankylosierende Spondylitis ist eine chronisch-entzündliche rheumatische Allgemeinerkrankung mit Hauptmanifestation am Achsen skelett. Morphologisch kommen entzündliche, destruktiv-proliferative und ossifizierende (physiologisch enchondrale) Veränderungen mit Ankylosenbildung vor (Schmidt 2000).

## 2.3 Ätiologie und Pathogenese

Weder die Ursache noch der Entstehungsmechanismus der AS konnte bisher vollständig aufgeklärt werden. Vermutet wird jedoch ein kausaler Zusammenhang zwischen exogenen Faktoren und genetischer Prädisposition. Hiefür spricht beispielsweise eine enge Assoziation der Erkrankung mit der Präsenz des Histokompatibilitätsantigens B27 (HLA-B27), das bei etwa 90% der AS Patienten nachgewiesen werden konnte (Brewerton et al. 1973, Schlosstein et al. 1973). Da zum einen auch HLA-B27 negative Erkrankungsformen auftreten und zum anderen nicht jeder HLA-B27 Positive an einer AS erkrankt, ist das Antigen kein potenter diagnostischer Marker. Von den etwa 10% der Bevölkerung, die HLA-B27 positiv sind, erkranken „nur“ 1,5-2% an einer AS. Die derzeitigen Hypothesen zur Rolle des HLA-B27 in der Pathogenese der AS gibt Tabelle 2.1 wieder.

**Tabelle 2.1**      **Aktuell diskutierte Hypothesen zur Rolle des HLA-B27 in der Pathogenese der AS**

(nach Lange 2001)

1. HLA-B27 moduliert bakterielle Zellinvasion
2. Molekulares Mimikry zwischen HLA-B27 und Enterobakterien
3. Das Modell des arthritogenen Peptids
4. HLA-B27 als Autoantigen für CD4- und T-Zellen

Zusätzliche Risiken für das Auftreten einer AS sind eine positive Familienanamnese (Schilling 1974) und der Nachweis von HLA-Bw60 (Robinson et al. 1989). Als exogene Faktoren, die die individuelle Expression, das Befallsmuster und den Schweregrad der AS beeinflussen, wurden in den letzten Jahren immer wieder mikrobielle Einflüsse diskutiert. So scheinen abgelaufene Urogenital- und Darminfekte, sowie Kreuzreaktivitäten mit bestimmten Klebsiellentypen von Bedeutung zu sein (Ebringer et al. 1976 + 1978, Eastmond et al. 1982). Ein Zusammenhang zwischen immunogen bedingten Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und Autoimmunerkrankungen der Schilddrüse ist ebenfalls diskutiert worden (Karsh et al. 1980, LeRiche & Bell 1984, Herrmann et al. 1989, Bianchi et al. 1994).

Im Initialstadium der AS sind an den Iliosakralgelenken und/oder an der Wirbelsäule geringgradig ausgeprägte entzündliche Veränderungen nachweisbar. Beschrieben sind Bindegewebsproliferationen mit chondroider Umwandlung des Kollagens und anschließender enchondraler Ossifikation des neu gebildeten Knorpels (Fassbender 1975). Im Verlauf der Erkrankung kann aus der bindegewebigen Verknöcherung dann eine Ankylose entstehen. Die exsudativ entzündlichen Veränderungen imponieren u.a. an den Enthesen, d.h. an den Verbindungen zwischen Sehnen, Ligamenten, Bandscheiben, Gelenkkapseln, Knorpel und dem Knochen (Hartl 1982). An der Wirbelsäule stellt der Wirbelkörperandleistenanulus eine solche Entthese dar. Von hier geht die axiale knöcherne Überbrückung im Bereich des äußeren Bandscheibenringes bzw. des prädiskalen Bindegewebes in Form von Syndesmophyten aus. An den Wirbelkörpern sind sowohl lokal destruktive als auch reparative Prozesse in Form einer Spondylitis anterior bzw. marginalis zu erkennen. Produktive periostale Reaktionen gehen mit einer Begradigung der normalerweise konkaven ventralen Wirbelkörperseite im Sinne einer Kastenwirbelbildung einher.

Folge des Übergreifens der inflammatorischen Prozesse auf die Wirbelkörper und Bandscheiben sind eine Spondylitis und Discitis. Dabei kann es im weiteren zeitlichen Verlauf zu einer Verschmälerung des Intervertebralraumes und zur knöchernen Destruktion der Wirbelkörper mit Ausbildung von sog. Tonnenwirbeln kommen. Erst spät im Krankheitsverlauf kann eine Ossifikation von Wirbelsäulenligamenten erfolgen. Die pathognomonischen Verknöcherungen sind aus osteogenetischer Sicht zwar physiologisch, bezüglich ihrer Lokalisation jedoch pathologisch (Lange 2001). Eine sekundär durch die Erkrankung erworbene Fähigkeit zur enchondralen Ossifikation ist in vielen Fällen für die von Spondylitiskranken beschriebene Symptomatik verantwortlich.

## **2.4 Epidemiologie**

Etwa 0,2-0,3% der deutschen Bevölkerung leiden an einer ankylosierenden Spondylitis (Schilling 1981, Hartl 1982). Die Deutsche Vereinigung Morbus Bechterew e. V. spricht von etwa 100.000 - 150.000 diagnostizierten Fällen. Dabei geht man davon aus, dass die Anzahl der tatsächlich an AS Erkrankten wesentlich höher liegt, da es bei

vielen Fällen mit nur „milder“ Symptomatik nie zur eigentlichen Diagnosestellung kommt. Hiervon sind im Wesentlichen Frauen betroffen, die meist eine geringere Progredienz der Krankheit zeigen, bezüglich der Häufigkeit der Erkrankung den Männern jedoch nicht so weit nachstehen, wie früher angenommen wurde. Neuere Studien belegen, dass Männer etwa 2,5 bis 5 mal häufiger erkranken als Frauen (Masi 1992, Kennedy et al. 1993). Die ersten Symptome treten in westlichen Industrienationen meist im jungen Erwachsenenalter (20-25 Jahre) auf, in 10% der Fälle liegt der Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr (Schilling 1974).

## 2.5. Das klinische Bild der AS

Das Leitsymptom der AS ist der über mindestens 3 Monate persistierende, tiefsitzende Rückenschmerz mit Zunahme in Ruhe und frühmorgens. Der Schmerz treibt die Patienten oft aus dem Bett und bessert sich durch Bewegung. Häufig ist eine Ausstrahlung der Rückenschmerzen ein- oder beidseitig ins Gesäß, manchmal ischiasartig bis ins Bein zu beobachten. Differentialdiagnostisch muss bei beschriebener Symptomatik auch an einen Bandscheibenprolaps gedacht werden (Schmidt 2000).

<u>Tabelle 2.2</u>	<b>Radiomorphologische Stadien der AS</b>	
		(nach Schmidt 1991)
0	klinisch, röntgennegatives Prodromal- oder Verdachtsstadium	
1	nicht fixierte Wirbelsäulenversteifung, radiologisch Sakroiliitis	
2	irreversible monotopische Wirbelsäulenversteifung mit nachweisb. Syndesmophyten	
3	Verknöcherungen in mindestens zwei Abschnitten der Wirbelsäule	
4	Spät-, Endstadium, Verknöcherungen in drei Abschnitten der Wirbelsäule	

In der Regel beginnt eine AS mit einer Sakroiliitis und aszendiert dann an der Wirbelsäule (Tabelle 2.2). Bei einem großen Teil der Patienten beginnt die Erkrankung

eher schleichend, begleitet von zum Teil uncharakteristischen Symptomen wie Appetitmangel, Müdigkeit, Gewichtsverlust und evtl. geringer Temperaturerhöhung (Mau & Zeidler 1990). Im Lendenwirbelsäulenbereich verspüren die Patienten ein Steifigkeitsgefühl, das einige Stunden anhalten kann. Die häufigste Fehldiagnose ist die „Lumboischialgie“, die bei fehlender neurologischer Symptomatik in Form einer pseudoradikulären Ausstrahlung differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden kann. Klinisch kann durch die Untersuchung der Kreuz-Darmbein-Gelenke (Zeichen nach Menell) der durch eine Sakroiliitis verursachte Schmerz provoziert werden. Eine Diagnosesicherung ist jedoch im Prodromalstadium noch nicht möglich, da der radiomorphologische Nachweis einer Sakroiliitis oder eines zusätzlichen charakteristischen Wirbelsäulenbefunds fehlt. Bei ca.  $\frac{1}{4}$  der Patienten treten als Erstsymptome oder auch parallel zu den oben beschriebenen Symptomen Arthralgien und Arthritiden stammnaher und peripherer Gelenke auf. Bevorzugt befallen sind dabei die Hüft-, Knie- und Sprunggelenke. Ein weiteres Verdachtsmoment ist eine akute oder anamnestische, meist einseitige Uveitis.

Bei Iliosakralgelenkbeteiligung entwickelt der nächtliche, tiefsitzende Kreuzschmerz einen konstanten Schmerzcharakter, meist mit Linderung oder Verschwinden am Tag. Radiomorphologisch zeigt sich typischerweise das „bunte Iliosakralgelenk“. Zusätzlich können tendoperiostale Reaktionen beobachtet werden, z.B. am Fersenbein, Beckenkamm, Achillessehne, Fußsohle, Tuberositas tibiae und im Bereich der Iliosakralmuskelninsertionen. Ein nicht unerheblicher Anteil der Patienten zeigt in diesem Stadium keine oder eine nur langsame Progredienz der Erkrankung.

Ein entzündlicher Wirbelsäulenbefall breitet sich gewöhnlich von kaudal nach kranial aus, bei zunehmender Ankylose resultieren zunehmende Bewegungseinschränkung und Schmerzen im gesamten Wirbelsäulenabschnitt, die zu einer reflektorischen paravertebralen Muskelverspannung führen. Die reduzierte Entfaltbarkeit der Wirbelsäule lässt sich dabei im Thorakalbereich mit dem Maß nach Ott und im Lumbalbereich mit dem Schober-Maß objektivieren und dokumentieren. Der minimale Finger-Boden-Abstand bei gestreckten Beinen in vorgebeugter Haltung ist als weiteres Maß weniger gut geeignet, da die verminderte Flexibilität der Wirbelsäule häufig durch eine vermehrte Hüftgelenkbeugung kompensiert wird. Die Halswirbelsäule ankylosiert bei einem großen Teil der Patienten in inklinierter Stellung.



**Abbildung 2.1:**

Lateralansicht eines AS-Patienten mit Hüft- und Kniebeugstellung, Aufhebung der Lendenlordose, Hyperkyphose der BWS und Hyperlordose der HWS, Ausbildung eines „Fußballbauchs“ bei dominierender „Zwerchfellatmung“ aufgrund einer Ankylose der Kostovertebral- und Kostosternalgelenke und Atrophie der Brustkorbmuskulatur.



**Abbildung 2.2:**

Maximale Seitbewegung nach rechts bei einem AS-Patienten mit ankylosierter HWS.

Das Versteifungs- und Fehlhaltungsmaß kann durch den Kinn-Jugulum-Abstand und durch den Hinterhaupt-Wand-Abstand (Flèche-Maß) bestimmt werden und zeigt sowohl die Folgen der Brustwirbelsäulenkyphosierung als auch die Reklinations-einschränkung der Halswirbelsäule. Bei einem Befall der Kostovertebral-, Kostosternal- und Sternoklavikulargelenke lässt sich eine messbare Reduktion der respiratorischen Umfangsdifferenz beobachten. Dabei erfolgt die Bestimmung der Thoraxexkursionen in In- und Expiration in Höhe der Mamillen. In Folge der eingeschränkten Atembreite kommt es mit zunehmender Bauchatmung zum so genannten „Fußballbauch“.

Im Zuge der beschriebenen Fehlstellungen verändert sich auch der Körperschwerpunkt, der normalerweise durch das Fersenbein geht, nach ventral. Eine Anpassung an die neue Statik erfolgt mit einer Korrektur des Körperschwerpunkts im Sinne einer Dorsalflexion des Fußes und einer Flexion der Hüft- und Kniegelenke. Das daraus resultierende veränderte Gangbild entspricht dem eines „Pseudoparkinson-Gangs“.

Im Endstadium imponieren eine fixierte Kyphose der Brustwirbelsäule und eine Steilstellung der Lendenwirbelsäule, insbesondere wenn sich der Patient nach vorne beugt. Dabei kommt es in etwa 60% der Fälle zu einer Versteifung in aufrechter Position und in etwa 40% zu einer kyphotischen Haltung. In Ausnahmefällen kann die Kyphose der Brustwirbelsäule und die Streckhaltung der Halswirbelsäule so schwer ausgeprägt sein, dass die Blickachse von der Horizontalen abweicht. Die Patienten versuchen, bei gleichzeitig bestehender Beugekontraktur der Hüftgelenke, durch eine vermehrte Flexion der Kniegelenke die Blickachse wieder anzuheben (Hartl 1982).

Neben den beschriebenen Entitäten am Achsenskelett, an den stammnahen und peripheren Gelenken kommt es bei einem Teil der Patienten auch zu extraartikulären Manifestationen. In etwa 20% der Fälle ist eine Augenbeteiligung (Iritis) zu beobachten, Herz- und Gefäßbeteiligungen sind hingegen höchst selten. Vor allem der Darm rückt als vermuteter ätiopathogenetischer Faktor gegenüber dem seit Jahren vermuteten Zusammenhang zwischen Urogenitalinfekten und ankylosierender Spondylitis zunehmend in den Vordergrund. So konnten in bis zu 70% der Fälle entzündliche Veränderungen der Darmmukosa und in 3% eine Assoziation mit Colitis ulcerosa und Morbus Crohn beobachtet werden.

## 2.6 Diagnostik

### 2.6.1 Laborbefunde

Die Diagnose einer AS wird anhand des klinischen Bildes und der radiomorphologischen Befunde gestellt. Laborbefunde sind daher für die Diagnostik von untergeordneter Bedeutung, können jedoch einen bestehenden Verdacht erhärten.

Die Blutkörperchen-Senkungs-Geschwindigkeit (BSG) ist trotz bestehender klinischer Manifestation der Erkrankung nur bei ca. 20 - 30% der Patienten erhöht (Ott & Wurm 1957, Fellmann & Enderlin 1962, Ogryzlo 1974, Hartl 1982, Calin 1985). Hingegen kann auch bei klinisch unauffälligen Patienten eine massive Beschleunigung der BSG beobachtet werden. Höhere Werte zeigen sich vor allem bei Patienten mit extraartikulären Manifestationen (Wilkinson 1958). Als aussagekräftigerer Marker erweist sich das C-reaktive-Protein (Mau & Zeidler 1990). Parallel zu den Entzündungsparametern zeigt sich auch ein Anstieg anderer akute-Phase-Reaktanden, sowie eine leichte bis mässige IgA- und IgG-Erhöhung (Veys et al. 1973, Hartl 1982), wobei die IgA-Spiegel mit laborchemischen und klinischen Aktivitätsmarkern korrelieren (Trull et al. 1984). Eine stark erhöhte Gammaglobulinfraktion (bei 4%) in der Elektrophorese ist ein Indiz für eine eher ungünstige Prognose. Insbesondere bei Patienten mit peripherer Gelenkbeteiligung und erhöhter Aktivität werden vermehrt Immunglobuline gefunden (Sturrock et al. 1974 + 1976, Schilling 1982).

In 90% der Fälle ist HLA-B27 nachweisbar und stellt daher den wichtigsten Laborparameter für die Frühdiagnose der AS dar. Der Missbrauch als diagnostisches Kriterium hat jedoch häufig zu falsch positiven Diagnosen geführt. Daher darf HLA-B27 nur im Zusammenhang mit anamnestischen Angaben und der Klinik bewertet werden. Antinukleäre Faktoren (ANA) zeigen sich in unterschiedlicher Häufigkeit mit bis zu 60%. Rheumafaktoren sind hingegen nicht häufiger als in der Normalbevölkerung (ca. 6%) nachweisbar (Fellmann et al. 1960 + 1962).

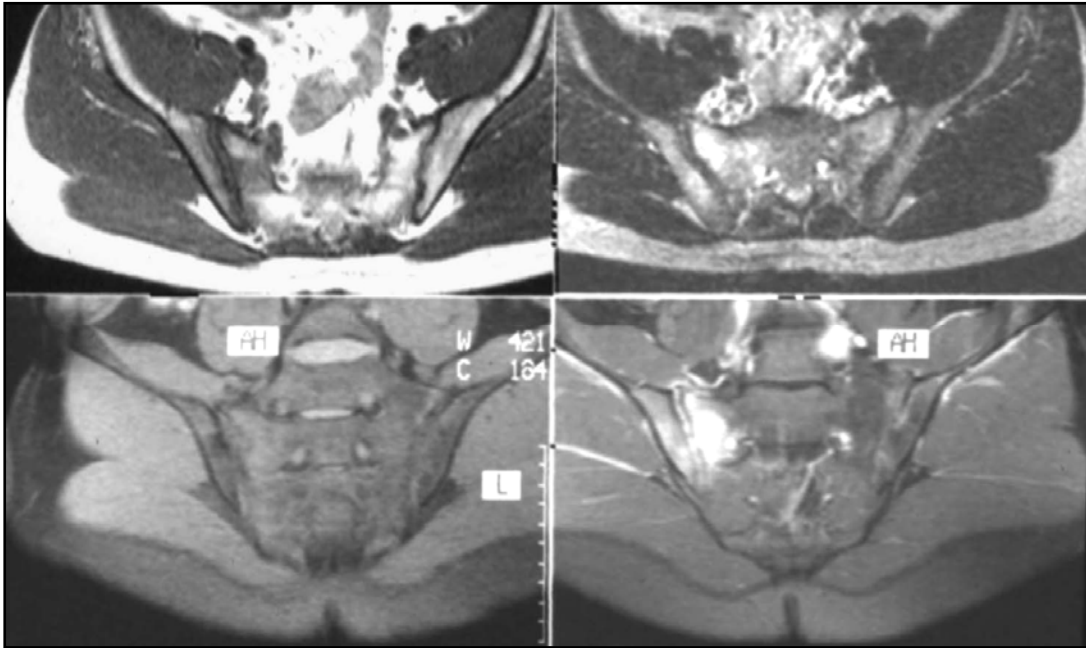


## 2.6.2 Radiomorphologische Befunde

Die ersten radiomorphologischen Veränderungen einer AS manifestieren sich an den Iliosakralgelenken (Cohen et al. 1976), in der Regel beidseitig (Ott & Wurm 1957, Mason 1964). Bei ca. 10% der Fälle zeigt sich initial eine einseitige Sakroiliitis (Hettenkofer 1989), im zeitlichen Verlauf jedoch meist mit bilateralem Übergang (Vignon et al. 1978). Als charakteristische radiologische Zeichen der Sakroiliitis findet man Destruktionen, Sklerosen und Ankylosen. Ein Nebeneinander von destruktiven und produktiven Veränderungen ergibt nach Dihlmann (1982) das sog. „bunte Bild“. Mit fortschreitendem Krankheitsprozess kommt es bei 60% der Fälle im dorsolumbalen Übergangsbereich zu ersten Veränderungen an den „freien“ Wirbelkörpern (Vignon et al. 1978). Meist folgt dabei der Wirbelsäulenbefall der Sakroiliitis, kann sich jedoch auch parallel zu dieser ausbilden. Im Rahmen der produktiven Prozesse kommt es zur Ausbildung von radiomorphologisch sichtbaren Verknöcherungen am Anulus fibrosus (anulärer Syndesmophyt) und den subligamentären Anteilen des paravertebralen Bindegewebes (ligamentärer Syndesmophyt). Diese Syndesmophyten findet man bevorzugt ventral- und lateralseitig, selten dorsal. Im Gegensatz zu den Spondylophyten wächst der Syndesmophyt in vertikaler Richtung von einem Wirbelkörper zum nächsten. Ein Befall der Zwischenwirbelgelenke in Form einer Kapselfibrose, entzündlich destruierender Veränderungen und Ossifikationen wird als Spätmanifestation gesehen. Eine Osteoporose ist sowohl in frühen Stadien einer AS (meist bei jugendlicher Manifestation) als auch im Terminalstadium beschrieben, die Genese wird dabei kontrovers diskutiert (Lange 2001). Bei progredientem Verlauf des syndesmophytischen Überbrückungsprozesses imponiert im Endstadium eine sog. „Bambusstab-Wirbelsäule“.

Neben den klassischen Syndesmophyten zeigen sich insbesondere bei der senilen Form einer AS auch Mischformen (sog. MIXTA-Typ) sowie Parasyndesmophytenbildungen (Dihlmann 1968). Etwa 20% der Patienten zeigen sowohl produktive als auch entzündlich destruierende Wirbelsäulenveränderungen (Fellmann & Spring 1989).

Bei AS-Patienten findet man zudem eine ausgeprägte Neigung zu Enthesiopathien. Als Prädilektionsstellen sind hierfür vor allem das Sitz-, Scham- und Fersenbein beschrieben worden (Schilling 1974), wo es im Bereich der Entesen zu entzündlich ossifizierenden, produktiven und resorptiven Veränderungen kommt.



**Abbildung 2.3:** MRT mit Nachweis einer floriden Sakroiliitis rechts und Zeichen einer abgelaufenen Sakroiliitis links (T2-Gewichtung) bei einem Patienten mit ankylosierender Spondylitis.



**Abbildung 2.4:** Vollständige Anulusossifikationen im Bereich der BWS und LWS – „Bambusstab“.



**Abbildung 2.5:** Vollständige Anulusossifikationen der BWS – „Bambusstab“.

## 2.7 Therapie

Da eine kausale Therapie bislang nicht verfügbar ist, zielen gegenwärtige Behandlungskonzepte auf eine symptomatische Linderung des entzündlichen Krankheitsprozesses und der damit verbundenen Schmerzen ab. Zusätzlich gehören eine Verminderung der pathologischen Ossifikationsvorgänge und eine bestmögliche Mobilität von Wirbelsäule und betroffenen Gelenken zu den angestrebten therapeutischen Zielen. Neben der medikamentösen Therapie kommt der physikalischen und krankengymnastischen Therapie daher die größte Bedeutung zu. Tabelle 2.3 gibt einen Überblick über die Therapiemöglichkeiten bei AS.

**Tabelle 2.3 Therapiemöglichkeiten bei AS**

(nach Lange 2001)

- |   |   |
|---|---|
| A | <p><b>medikamentöse Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)</li> <li>• krankheitsmodifizierende Langzeittherapie (DMARDs)</li> <li>• Glukokortikoide (nur bei immunologisch hoch aktiven Sonderfällen)</li> <li>• Immunmodulatoren (TNF-<math>\alpha</math>-Hemmer)</li> </ul> |
| B | <p><b>physikalisch, balneotherapeutische Verfahren, bewegungserhaltende und -fördernde Maßnahmen</b></p>  |
| C | <p><b>Strahlentherapie</b> (nur unter strengen Kautelen in wenigen Ausnahmefällen)</p>  |
| D | <p><b>chirurgisch-orthopädische Interventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synovektomie, Synoviorthese</li> <li>• Endoprothesen</li> <li>• Aufrichtungsoperation, Fixierungsoperation bei atlanto-axialer Dislokation</li> </ul>   |
| E | <p><b>Kurorttherapie / Rehabilitation</b></p>   |
| F | <p><b>multidisziplinäre Maßnahmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psychologische Beratung</li> <li>• Berufswechsel, berufliche Umschulung</li> <li>• Familienberatung</li> <li>• Selbsthilfegruppen</li> </ul>   |

## 2.8 Prognose

Die Prognose der AS hinsichtlich einer Heilung ist, verglichen mit der rheumatoiden Arthritis, eher schlecht (Zeidler 1984, Schmidt 1991), hinsichtlich einer Invalidisierung eher gut. Entscheidend für einen guten Therapieerfolg ist neben der erwähnten frühzeitigen Diagnosesicherung die dauerhafte Verfügbarkeit von physikalisch-therapeutischen und krankengymnastischen Maßnahmen (Fellmann 1965, Josenhans 1975). 70-80% der Patienten bleiben erwerbsfähig, auch wenn oft ein Berufswechsel oder berufliche Umschulungen notwendig werden. Ungünstige Verlaufsformen werden bei ca. 5% der Fälle beobachtet (Fellmann & Spring 1989), dabei spielen extraartikuläre Manifestationen eine maßgebliche Rolle.

Bei Frauen ist der Verlauf im Allgemeinen günstiger, abortive Fälle sind häufiger. Während 15 Jahre nach Krankheitsbeginn bereits 12% der männlichen Patienten das radiologische Stadium IV erreicht haben, sind es bei den weiblichen Patienten nur etwa 2% (Feldtkeller 1998). 30 (40) Jahre nach Krankheitsbeginn sind es bei den Männern 37% (42%), bei den Frauen 17% (21%). Die Ankylosierung schreitet bei Frauen also langsamer voran. Ob allerdings die Erkrankung bei Frauen deshalb auch „milder“ verläuft, wird kontrovers diskutiert, da in die Beurteilung der Schwere des Krankheitsverlaufs neben der Versteifungsgeschwindigkeit auch die Schmerzen, sowie eine periphere Gelenkbeteiligung, viszerale Manifestationen und die Notwendigkeit zu operativen Interventionen Eingang finden müssen. So konnte gezeigt werden, dass Frauen in Bezug auf die Versteifungsgeschwindigkeit zwar eine bessere Prognose haben, hinsichtlich der Schmerzen und des damit verbundenen Medikamentenbedarfs jedoch deutlich schlechter abschneiden (Feldtkeller 1998).

Ein Einfluss der Erkrankung auf die Fertilität, den Ausgang einer Schwangerschaft oder das Neugeborene konnte nicht nachgewiesen werden. Liegt jedoch bei Konzeption eine aktive AS vor, kann dies ein Hinweis auf eine spätere postpartale Aktivierung der Erkrankung sein (Schmidt 2000).

## **Kapitel 3**

### **Das Krankheitsbild der rheumatoiden Arthritis (RA)**

#### **3.1 Synonym**

Chronische Polyarthritis.

#### **3.2 Definition**

Die rheumatoide Arthritis (RA) ist eine Systemerkrankung des mesodermalen Gewebes, die hauptsächlich die Gelenke betrifft. Die Kombination von Entzündung, Pannusbildung, Weichteil-, Knorpel- und Knochendestruktion kann zu bleibenden, auch schwerwiegenden Gelenkveränderungen führen; auch innere Organe können mit einbezogen werden (Schmidt 2000).

### 3.3 Ätiologie und Pathogenese

Die Auslösemechanismen für eine RA sind noch weitgehend unbekannt. Diskutiert werden Virusinfektionen (z.B. Epstein-Barr-Virus) oder Infektionen mit pathogenen Darmbakterien. Zudem spielen die genetische Prädisposition, sowie hormonelle Faktoren und bestimmte Umwelteinflüsse eine zentrale Rolle (Firestein 2003). In Zwillingsstudien konnte gezeigt werden, dass hereditäre Faktoren nicht nur für die Krankheitsempfänglichkeit wichtig sind, sondern auch die klinische Ausprägung bestimmen. Die genetische Komponente der RA wird auf 30-60% geschätzt (Ollier & Worthington 1997; MacGregor et al. 2000), wovon ein Drittel dieses Risikos durch Gene des Histokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) bestimmt sein soll (Gregersen et al. 1987).

Die an der Synovialmembran ablaufende Entzündungsreaktion ist zu einem Teil T-Zell vermittelt (Firestein 1998). Aktivierte T-Zellen rekrutieren zum einen Monozyten aus dem intravasalen Kompartiment, welche zu Makrophagen ausdifferenzieren, zum anderen werden im Gelenk befindliche Synoviozyten aktiviert (Burmester 1998). Gleichzeitig kommt es im Zuge der T-Zell-Aktivierung zur Produktion von Immunglobulinen (Ig) durch Plasmazellen. Gemeinsam mit dem auslösenden Antigen, dessen Herkunft noch nicht völlig geklärt ist, bilden die produzierten IgG-Antikörper große Immunkomplexe, die nun ihrerseits zu einer Aktivierung des Komplementsystems führen (Renz 2003). Ändert sich im Zuge der Immunkomplexbildung die Tertiärstruktur des IgG-Moleküls, kann der Antikörper selbst zum Antigen werden und eine Auto-Antikörperproduktion gegen die freigesetzten Fc-Fragmente induzieren. Bei diesen Autoantikörpern handelt es sich um Immunglobulinen der Klasse M (IgM), die als sog. Rheumafaktoren bezeichnet werden (Burmester 1998, Renz 2003).

Ein weiterer Pathomechanismus, der für die rheumatoide Arthritis beschrieben wurde, ist unabhängig von aktivierten T-Zellen und wird über synoviale Makrophagen und Fibroblasten vermittelt (Firestein 1998). Die von diesen Zellen produzierten Zytokine, vor allem der stark proinflammatorisch wirkende Tumor Necrosis Factor (TNF)- $\alpha$  und Interleukin (IL)-1, spielen im Entzündungsgeschehen der RA eine zentrale Rolle. TNF- $\alpha$  und IL-1 führen nun ihrerseits im Sinne eines positiven Rückkopplungsmechanismus zu einer Proliferation und Aktivierung der synovialen Fibroblasten und Makrophagen

(Firestein 1998) sowie zu einer Aktivierung von Osteoklasten und Chondrozyten, die maßgeblich an der Zerstörung von Knorpel und Knochen beteiligt sind (Burmester 1998). Aktivierte synoviale Fibroblasten scheinen außerdem durch den Verlust der Wachstumskontrolle an der synovialen Hyperplasie und dem invasiven Wachstum des Pannus beteiligt und damit für die Destruktion der Gelenke verantwortlich zu sein (Firestein 1998, Seemayer et al. 2001).

Die Aufrechterhaltung der hier nur angedeuteten proinflammatorischen Prozesse folgt im Sinne eines Circulus vitiosus einem komplexen Zusammenspiel vieler Faktoren, die im Detail noch nicht völlig verstanden werden.

### **3.4 Epidemiologie**

Die Prävalenz der RA liegt bei etwa 1%. Damit ist die RA die häufigste entzündlich-rheumatische Erkrankung weltweit. Sie betrifft gleichermaßen alle Rassen, Klimazonen und Konstitutionstypen. Frauen erkranken 3mal häufiger als Männer. Das Hauptmanifestationsalter ist das 3. bis 5. Lebensjahrzehnt, eine Erkrankung ist jedoch in jedem Lebensalter möglich.

### **3.5 Das klinische Bild der RA**

Als Leitsymptome einer rheumatoiden Arthritis betrachtet man die persistierende synovitische Gelenkschwellung mit Überwärmung, Morgensteifigkeit, Kraftlosigkeit und eine früh einsetzende juxtaartikuläre Muskelatrophie, welche von wechselnd starken Schmerzen begleitet wird. Der Erkrankungsbeginn verläuft meist schleichend. Nicht selten kommt es bereits im Frühstadium zu Gelenkergüssen an den Händen mit meist symmetrischer Schwellung der Fingergrund- und -mittelgelenke und einer rasch auftretenden Atrophie der Mm. interossei.

Die RA kann alle Gelenke befallen und bezieht auch die Gelenkumgebung mit ein. Die destruktive Potenz der Erkrankung kann Knorpel, Weichteile und Knochen zerstören.



**Abbildung 3.1:**  
Schwanenhalsdeformität des kleinen Fingers und 90°/90°-Deformierung des Daumens. Auch die Mm. interossei Atrophie ist sichtbar.



**Abbildung 3.2:**  
Ellenbogenstreckseitige Rheumaknoten bei rheumatoider Arthritis.

**Abbildung 3.3:**  
Dislokationen der Zehengrundgelenke bei rheumatoider Arthritis und Hallux valgus links.





Dabei kann es an den Extremitätengelenken zu Fehlstellungen, Deformierungen, Ankylosen und Subluxationen kommen. Charakteristischerweise findet man in den gelenknahen Bereichen häufig Bursitiden, Tenosynovitiden und Rheumaknoten, welche vor allem elllenbogennah an den Unterarmstreckseiten auftreten. Zu den Veränderungen an den Händen des Polyarthritikers gehören, neben der bereits erwähnten Interosseiatrophie, typischerweise die Schwanenhals- und Knopflochdeformität sowie die 90°/90°-Deformierung des Daumens. Bei Vorliegen von Fingerbeugekontrakturen resultiert eine Streck- und Faustschlussunfähigkeit, welche die betroffenen Patienten bei manuellen Tätigkeiten stark einschränkt. Zudem kann es in schweren Fällen zu einer Dislokation des distalen Radius- und Ulnarendes, sowie zu einer Ulnardeviation in den Handgelenken kommen. Unter den charakteristischen Veränderungen an den Füßen finden sich neben einer Abflachung des Fußlängs- und -quergewölbes eine Lateraldeviation der Zehen und nach plantar durchtretende Metatarsalköpfchen mit Hornschwielen. Bei destruierenden Veränderungen der Zehengrund- und -mittelgelenke kommt es zur Ausbildung sog. Krallenzehen. Sind die Kniegelenke im Sinne einer Gonitis betroffen, beobachtet man häufig Popliteazysten, die als sog. Baker-Zysten meist dorsomedial lokalisiert sind. Zudem kommt es zu einer Lockerung des Bandapparates und resultierender Genua-vara-Stellung. In mindestens 30% der Fälle liegt zudem eine Beteiligung der Halswirbelsäule vor. Mit zunehmender Krankheitsdauer steigt dieser Prozentsatz noch an. Dabei werden neben Spondylarthritiden und Diszitiden bei etwa 10-40% der Patienten atlanto-occipitale und atlanto-axiale Subluxationen bzw. Dislokationen beobachtet. Vertikale Dislokationen des Dens, sog. „pseudobasiläre Invaginationen oder Impressionen“ findet man bei etwa 5-30% der Patienten mit RA. Subaxiale Subluxationen können zudem mit entsprechenden klinischen Symptomen, wie Schmerzen am Nacken, Hinterkopf, retroorbital oder temporal, sowie neurologischen Symptomen einhergehen.

In vielen Fällen bestehen neben den beschriebenen Veränderungen der Gelenke auch extraartikuläre Manifestationen. Einen Überblick über die extraartikulären Manifestationen bei rheumatoider Arthritis gibt Tabelle 3.1.

Tabelle 3.1

**Extraartikuläre Manifestationen bei rheumatoider Arthritis****Herzbeteiligung**

- Perikarditis (klinisch häufig asymptomatisch)
- Myokarditis (selten)
- Rheumaknoten
- Nekrosen

**Gefäßbeteiligung**

- funktionelle periphere Durchblutungsstörung
- Vaskulitis

**Beteiligung des lymphatischen Systems**

- Lymphadenopathien

**Beteiligung von Lunge und Pleura**

- Pleuritis sicca und exsudativa
- interstitielle Lungenfibrose
- Rheumaknoten in der Lunge

**Beteiligung des Nervensystems**

- Neuropathie
- Myositis

**Beteiligung der Augen**

- Episkleritis
- Skleritis
- Keratitis sicca

**Blutbildveränderungen**

- sekundär auftretende Anämien
- Leukozytose
- Thrombozytose

**Beteiligung der Nieren**

- subklinisch renale Dysfunktion
- Glomerulonephritis
- rez. Harnwegsinfekte

**Beteiligung der Psyche**

- depressive Verstimmung (meist sekundär)

**Beteiligung des Bewegungsapparats**

- Muskelmassenverlust (sekundär)
- Osteoporose (sekundär)

### 3.6 Diagnostik

Die Diagnose der RA wird nach klinischen, laborchemischen und radiomorphologischen Gesichtspunkten gestellt. Es existiert kein einzelnes pathognomonisches Merkmal, dessen Existenz für die Diagnose der RA zwingend wäre. Erst das Zusammentreffen der typischen Symptome und Befunde erlaubt eine sichere Diagnosestellung (Villiger & Brühlmann 1999). Der ausführlichen Anamnese folgt die klinische Untersuchung, bei der insbesondere die Erhebung eines detaillierten Gelenkstatus zur Diagnosefindung wichtig ist. Als bildgebendes Verfahren kommt die dorso-ventrale Röntgenaufnahme der Hände und Füße bzw. der betroffenen Gelenke zum Einsatz, sowohl zur Erstuntersuchung wie auch zur Verlaufskontrolle. Zusatzinformationen liefert die Zwei-Phasen-Skelettszintigraphie. Sie ist hilfreich, um das Entzündungsausmaß und das Gelenkverteilungsmuster zu beurteilen und erlaubt die Differenzierung zwischen Arthritis und Arthralgie. Allerdings ist hier die Strahlenbelastung zu berücksichtigen. Neben den radiologischen Untersuchungen werden mehrere Laboruntersuchungen durchgeführt, die der Diagnosesicherung und differentialdiagnostischen Abgrenzung dienen. Zur Diagnosestellung dienen ferner die revidierten Kriterien des American College of Rheumatology (ACR), welche aus Tabelle 3.2 ersichtlich sind.

**Tabelle 3.2**

**Revidierte ACR (American College of Rheumatology)-Kriterien**

(nach Arnett et al. 1988)

1. Morgensteifigkeit der Gelenke von mindestens einer Stunde Dauer
2. Ärztlich diagnostizierte Weichteilschwellung (Arthritis) von drei oder mehr Gelenkregionen
3. Arthritis der proximalen Interphalangeal-, Metakarpophalangealgelenke oder der Handwurzelgelenke
4. Symmetrische Arthritis
5. Rheumaknoten
6. Nachweis von Rheumafaktor im Serum
7. Radiologisch festgestellte Gelenkveränderungen der Hand oder des Handgelenks

Sind mindestens vier von sieben ACR-Kriterien erfüllt, gilt die Diagnose RA als gesichert (ACR-Score = 4 bei RA). Die Kriterien 1-4 müssen hierbei für mindestens 6 Wochen bestehen (Arnett et al. 1988).

### 3.6.1 Laborbefunde

Als wichtigste Entzündungsparameter gelten eine erhöhte Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) und eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP), sowie eine Leukozytose und Thrombozytose bei normochrom-normozytärer Anämie und ein erniedrigtes Serumeisen (Villiger & Brühlmann 1999). Zudem sind Rheumafaktoren in späteren Stadien der Erkrankung zu 70-80% und antinukleäre Antikörper (ANA) in ca. 30% der Fälle nachweisbar. Als weiterer diagnostischer Marker gilt seit kurzem das Vorliegen von Antikörpern gegen cyclisches citrulliniertes Peptid (CCP). Wegen seiner hohen Spezifität von etwa 90% spricht bei einer frühen Arthritis ein positiver CCP-Nachweis mit einer sehr hohen Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis mit vermutlich prognostisch eher ungünstigem Verlauf (Lee & Schur 2003). Damit ist das CCP eine wichtige Entscheidungshilfe, sofort mit einer wirksamen krankheitsmodifizierenden Therapie beginnen zu können.

### 3.6.2 Radiomorphologische Befunde

Zu den ersten radiomorphologisch feststellbaren Manifestationen einer RA gehören Veränderungen an den Handgelenken und den Fingergrundgelenken, mitunter davor schon an den Zehengrundgelenken. Eine gelenknahe Osteoporose ist möglich, jedoch nicht obligat. Die im Krankheitsverlauf früh auftretenden und krankheitsspezifischen Usuren findet man bevorzugt an den Metacarpal- und Metatarsalköpfchen und am distalen Ellenende. Häufig kommt es zu Pseudozysten und Gelenkspaltverschmälerungen, in schweren Fällen sogar zu Subluxationen und Luxationen mit resultierenden Fehlstellungen im Hand- und Fußskelett. Ankylosen kommen vor, sind aber nicht das gesetzmäßige Endstadium der Erkrankung. An den großen Gelenken sind die Befunde neben den klassischen Arthritiszeichen von der Anatomie des jeweiligen Gelenks abhängig.



**Abbildung 3.4:**  
Entzündliche Manifestationen an den PIP- und MCP-Gelenken sowie im Carpus. Zusätzlich sind Subluxationen einzelner Interphalangealgelenke erkennbar.



**Abbildung 3.5:**  
Erosive Zerstörung des Carpus mit Pseudozystenbildung und Gelenkspaltverschmälerung, begleitende Weichteilvermehrung.

**Abbildung 3.6:**  
Schwere rheumatoide Arthritis mit destruktiven Veränderungen der Zehengrund-, -mittel und -endgelenke.



An den Kniegelenken findet man zum Teil schwere Impressionen der Tibiaköpfe, während die destruierenden Prozesse am Hüftgelenk bis hin zu einer Zerstörung des gesamten Hüftkopfes reichen können. Die Schultergelenke imponieren klassischerweise durch laterale Usuren oder einer zirkulären erosiven Destruktion des Humeruskopfes. Die häufigste Veränderung im Röntgenbild der Halswirbelsäule ist die atlanto-axiale Dislokation, welche am besten bei einer seitlichen Aufnahme der HWS in Ventral- und Dorsalflexion nachgewiesen werden kann. Auch wenn keine Beschwerden angegeben werden, sollten, bei fortbestehender rheumatoider Arthritis, entsprechende Aufnahmen der HWS angefertigt werden, um einer drohenden Kompression des Halsmarks rechtzeitig entgegenwirken zu können.

### 3.7 Therapie

Die Therapie der RA ist symptomatisch und hat im Wesentlichen zwei Ziele. Zum einen soll das Entzündungsgeschehen medikamentös eingedämmt werden und zum anderen ist der Erhalt oder die Wiederherstellung der Gelenkfunktionen anzustreben. Letztgenanntes Ziel ist nur durch vielschichtige und tägliche Maßnahmen zu erreichen, wie Krankengymnastik, Ergotherapie, Patientenaufklärung und regelmäßige körperliche Aktivität. Eine kausale Therapie ist derzeit nicht verfügbar. Tabelle 3.3 gibt einen Überblick über die Therapiemöglichkeiten bei RA.

Tabelle 3.3      **Therapiemöglichkeiten bei RA**

- |   |   |
|---|---|
| A | <p><b>medikamentöse Therapie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAIDs)</li> <li>• krankheitsmodifizierende Langzeittherapie (DMARDs)</li> <li>• Glukokortikoide (Stoßtherapie im akuten Schub)</li> <li>• biologisch-immunologische Therapie / anti-Zytokin Therapie (Anti-TNF<math>\alpha</math>-AK, TNF<math>\alpha</math>-Rezeptor, Anti-CD20-AK, IL-6-Rezeptoranagonist)</li> </ul> |
|---|---|

B	<p><b>physikalisch, balneotherapeutische Verfahren, bewegungserhaltende und -fördernde Massnahmen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Thermotherapie, Elektrotherapie</li> <li>• Krankengymnastik</li> <li>• Ergotherapie</li> <li>• Unterwassergymnastik</li> <li>• isometrisches Muskeltraining</li> </ul>
C	<p><b>diätetische Maßnahmen</b> (z.B. Omega-3-Fettsäuren)</p>
D	<p><b>chirurgisch-orthopädische Interventionen</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synovektomie, Synoviorthese, Radiosynoviorthese</li> <li>• Endoprothesen</li> <li>• Fixierungsoperation bei atlanto-axialer Dislokation</li> </ul>
E	<p><b>Kurorttherapie / REHA</b></p>

### 3.8 Prognose

Der Verlauf der RA ist unberechenbar und schwankt in ungewöhnlich weiten Grenzen. Er ist darum bei Stellung der Diagnose nicht vorhersehbar. Das typische Krankheitsbild ist immer eine Abstraktion und muss für den Einzelfall nicht zutreffen. Dabei kommt es in 10-15% der Fälle, u. U. schon früh im Krankheitsverlauf, zu einer vollständigen Remission. Weitere 10-15% verlaufen unkontrollierbar bis maligne. In 70-80% der Fälle ist der Krankheitsverlauf durch Schübe mit großer Variationsbreite gekennzeichnet. Ein destruktiver Verlauf ist dabei mit einem symmetrischen Beginn in den peripheren Gelenken, dem Nachweis von Rheumafaktoren, frühen radiologischen Veränderungen und einer hohen BSG korreliert. Eine Prognose ist meist erst nach längerem Krankheitsverlauf möglich. Die Diagnose einer RA bedeutet nicht zwangsläufig eine schwere Behinderung oder ein Rollstuhldasein, zumal der Krankheitsverlauf durch eine erfolgreiche Therapie erheblich modifiziert werden kann. Als prognostisch eher ungünstige Faktoren gelten eine hohe Krankheitsaktivität (hohes CRP), Rheumaknoten, Rheumafaktoren, HLA-DR4, verminderte Faustkraft und ein schlechter Funktionsstatus. Die RA wird zunehmend als prognostisch häufig ungünstige Krankheit mit hoher Mortalität eingeschätzt, darum besteht die Notwendigkeit einer frühen aggressiven Therapie. Eine flächendeckende epidemiologische Betrachtung zeigt jedoch auch viele gutartige Verläufe.

## Kapitel 4

### Knochenstoffwechselveränderungen

#### 4.1 Definition der Osteopenie / Osteoporose

Auf der internationalen Konsensus Development Conference in Hongkong wurde 1993 der Terminus **Osteoporose** wie folgt definiert:

*„Osteoporose ist eine systemische Stoffwechselerkrankung des Knochens, die durch eine erniedrigte Knochenmasse und eine Störung der Mikroarchitektur des Knochengewebes mit konsekutiv erhöhter Knochenbrüchigkeit und erhöhtem Frakturrisiko charakterisiert ist.“*

Bei der Osteoporose handelt es sich somit um eine Krankheit, bei der die Knochen zu Frakturen neigen. Zwei Faktoren sind hierbei von ursächlicher Bedeutung: zum einen eine Verminderung der Knochenmasse über die geschlechts- und altersspezifische Norm hinaus und zum anderen eine Störung der Knochenmikroarchitektur bei Entgleisung des Knochenstoffwechsels. Betroffen sind also sowohl die Qualität als



auch die Masse des Knochens. Während man in der Vergangenheit die Diagnose einer Osteoporose erst nach Manifestation einer Fraktur stellte, unterscheidet die aktuelle Definition zwischen einer präklinischen Osteoporose mit potentieller Frakturgefährdung und einer manifesten Osteoporose mit eingetretenen Frakturen und bezieht die frühe therapeutische Behandlung der präklinischen Form im Gegensatz zum altersassoziierten Knochenmasseverlust, der sog. **Osteopenie**, mit ein. Während eine Osteopenie den Befund einer geringen oder reduzierten Knochenmasse darstellt, liegt bei der Osteoporose ein über die Altersnorm erhöhter Verlust des Knochenmineralsalzgehaltes vor.

Der Knochenaufbau erreicht bereits im Alter von etwa 35 Jahren seinen Höhepunkt („Peak bone mass“), danach beginnt ein physiologischer Knochenabbau, der 0,5-1% der Gesamtknochenmasse pro Jahr beträgt. Die Verluste während des gesamten Lebens können bei Frauen 30-40% und bei Männern 20-30% der max. Knochenmasse betragen. Überdurchschnittlich hohe Verluste der Knochenmasse von 3-5% jährlich sind bei Frauen in den ersten 5-7 Jahren nach der Menopause und bei beiden Geschlechtern im hohen Lebensalter bekannt.

Die Osteoporose lässt sich in eine generalisierte und lokalisierte Form einteilen. Dabei muss berücksichtigt werden, dass es sich entweder um eine primäre/idiopathische Form mit unklarer Ätiologie oder auch um eine sekundäre Form handeln kann, die auf ein bekanntes Grundleiden zurückzuführen ist. In beiden Fällen wird die Osteoporose häufig erst durch ihre Komplikationen, meist eine oder mehrere Frakturen, klinisch manifest. Diese finden sich vermehrt im Bereich der Hüftgelenke, der Wirbelkörper und Handgelenke. 5-20% der Patienten mit Hüftfrakturen versterben innerhalb eines Jahres, und die Mortalität nimmt progredient mit dem Alter zu. Nur etwa 20-50% der Patienten mit Hüftfrakturen erlangen ihre ursprüngliche Beweglichkeit zurück. Bei Wirbelkörperfrakturen können schwere neurologische Schädigungen auftreten, Deformitäten und ausgeprägte Schmerzen mit oft jahrelangem Siechtum (Schulz & Abendroth 1993).

Die Osteoporose ist die häufigste metabolische Knochenerkrankung und eine weltweit relevante Ursache für Mortalität, Morbidität und steigende Kosten im Gesundheitswesen (Melton et al. 1992, Norris 1992). Zukünftig wird die Osteoporose, aufgrund der alternden Weltbevölkerung, ein noch größeres Problem darstellen, wobei

eine Verdreifachung der Frakturinzidenz in den nächsten 60 Jahren angenommen wird (Schacht & Dambacher 1995). Die frühere Annahme, dass die Osteoporose eine unvermeidbare und nicht zu verhindernde Konsequenz des Alterungsprozesses ist, musste revidiert werden. Insbesondere aufgrund der bereits bekannten Basis an neuen Erkenntnissen zur Pathogenese der verschiedenen Osteoporoseformen, die sicher noch erweitert werden wird, und einer damit verbundenen Differentialdiagnostik, ist eine patientenadaptierte Therapie von eminenter Bedeutung.

## 4.2 Risikofaktoren

Während die Ätiologie bei der primären Osteoporose nicht bekannt ist, lassen sich sekundäre Osteoporosen auf eine definierte Grunderkrankung zurückführen. Daneben existiert eine Reihe von Faktoren, die per se zwar nicht zwangsläufig zu einer Osteoporose führen, das Risiko für ihr Auftreten aber begünstigen können. Tabelle 4.1 zeigt eine Übersicht der Risikofaktoren, die zur Osteoporoseentwicklung beitragen.

<u>Tabelle 4.1</u>		<b>Risikofaktoren für eine Osteoporoseentwicklung</b>
		(nach Keck & Kruse 1994)
1.	genetische Faktoren	weibliches Geschlecht, kaukasische oder asiatische Rasse, graziler Habitus, positive Familienanamnese
2.	hormonelle Faktoren	Östrogenmangel (späte Menarche, frühe Menopause, Ovariectomie, Amenorrhoe), Nullipara
3.	diätetische Faktoren	Calciumarme Kost, hohe Phosphatzufuhr, hohe Proteinzufuhr, faserreiche Kost
4.	exogene Faktoren	Bewegungsmangel, geringe UV-Exposition (Vitamin D-Mangel), Alkoholabusus, Medikamente (z.B. Glukokortikoide, Heparin, Laxantien)

Um die Entwicklung eine Osteoporose beurteilen zu können, sind zwei Bestimmungsgrößen von Bedeutung, zum einen die Knochenmasse und zum anderen die Knochenqualität. Tabelle 4.2 enthält determinierende Faktoren, die besagte Größen in Richtung Osteoporose beeinflussen.

**Tabelle 4.2**     **Determinierende Faktoren der Osteoporoseentstehung**

(nach Lange 2001)

A	<p><u>Knochenmasse</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niedrige maximale Knochenmasse (genetisch, hormonell, ernährungsbedingt, mechanisch)</li> <li>• exzessiver postmenopausaler Knochenverlust (Beginn und Schnelligkeit)</li> <li>• exzessiver altersassoziierter Knochenverlust</li> </ul> <p>Mechanismen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• genetische Faktoren (schlanker Habitus)</li> <li>• endokrine Faktoren (Hormonmangel)</li> <li>• Lebensstil (Bewegungsmangel, calciumarme Ernährung, Vitamin D-Mangel, Rauchen, Koffein, Alkohol)</li> </ul>
B	<p><u>Knochenqualität</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Akkumulation von Materialermüdungserscheinungen (fatigue damage)</li> <li>• Entwicklung von mangelhaften trabekulären Verknüpfungen (trabecular disconnection)</li> <li>• Vermehrtes Absterben von Osteozyten im Alter (Verminderung der Reparaturfähigkeit)</li> <li>• subklinische Osteomalazie</li> </ul> <p>Mechanismen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• unbekannt, mit Ausnahme Vitamin D-Mangel bzw. -Resistenz</li> </ul>

### 4.3 Ätiologie und Pathogenese

Das Knochengewebe stellt eine funktionelle Einheit aus 4 Kompartimenten dar, dem Periost, der Kortikalis, der endostalen Oberfläche und der Spongiosa. Den Hauptanteil der Knochenmasse stellt mit etwa 80% die Kortikalis. Obwohl die einzelnen Knochenkompartimente auf viele Einflüsse gleichartig reagieren, können sich die Antworten der unterschiedlichen Kompartimente auf bestimmte Reize auch deutlich voneinander unterscheiden. So kommt es beispielsweise bei der Akromegalie zu einer beträchtlichen Stimulation des periostalen Knochenbaus bei weitgehend

unveränderter Kortikalis und Spongiosa. Dagegen zeigt sich bei einem primären Hyperparathyreoidismus ein kortikaler Knochenverlust, während die trabekulären Strukturen erhalten bleiben oder sogar zunehmen. Maßgeblich an den Knochenumbauprozessen (Remodelling) beteiligte Zellen sind Osteoblasten und Osteoklasten. Die Hauptaufgabe der Osteoklasten besteht in der Knochenresorption. Die Osteoblasten synthetisieren die organische Knochengrundsubstanz und liegen in der Ruhephase auf der trabekulären Oberfläche. Darüber hinaus spielen die Osteoblasten eine zentrale Rolle in der Regulation des Knochenmetabolismus. Sie sind in der Lage, auf knochenresorbierende Hormone zu reagieren, indem sie Osteoklasten durch Freisetzung von Botenstoffen aktivieren. So wurde nachgewiesen, dass Osteoblasten Rezeptoren für die wichtigsten knochenresorbierenden Hormone Parathormon und 1,25 Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> besitzen. Auch eine Vielzahl von Zytokinen, die in die osteoblastäre bzw. osteoklastäre Aktivität eingreifen, wird von Osteoblasten synthetisiert. Dabei ist die Knochenneubildung häufig an eine Knochenresorption gekoppelt, d.h. Osteoblasten reagieren mit einer Knochenneubildung, wenn zuvor eine Knochenresorption durch Osteoklasten stattgefunden hat.

Nach Abschluss des Längenwachstums erfolgt der physiologische Knochenumbau gewöhnlich in einem geregelten Wechselspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten, was als „Remodelling“ bezeichnet wird. Dabei werden pro Jahr etwa 4-10% des Knochengesamtvolumens erneuert. Gesteuert wird die Balance des Remodelling durch Calcium, Calcitonin, Parathormon, Vitamin D-Metabolite, Prostaglandine, physikalischen Stress und durch ein noch nicht im Detail bekanntes System lokal wirksamer Zytokine. Wichtige Funktionen des Remodelling sind Wachstum und Erneuerung des Skeletts, Reparatur von Mikrofrakturen, Angleichung der mechanischen Eigenschaften des Knochens an die ständig wechselnden Bedingungen und die Möglichkeit des Mineralaustausches mit dem Blut.

Im Erwachsenenalter liegt eine leicht negative Knochenbilanz von 0,5-1% pro Jahr vor, d.h. es wird mehr Knochensubstanz resorbiert als produziert. Dieser zunächst physiologische Knochenmasseverlust wird als altersassoziierte Osteopenie bezeichnet und manifestiert sich, wie auch die Osteoporose, primär am spongiosen Knochen. Dies liegt neben der vermehrten zellulären Aktivität auch an einem unterschiedlichen

Oberflächen-Volumen-Verhältnis im Vergleich zur Kortikalis. Aufgrund der immensen Oberfläche im Bereich der Spongiosa finden hier Umbauprozesse mit einer größeren Dynamik statt, da Osteoblasten und Osteoklasten ihre Aktivität nur an Oberflächen entfalten können. Das Ausmaß eines Knochenmasseverlustes ist jedoch nicht allein von der Art des Knochengewebes abhängig, sondern auch von dessen mechanischer Funktion, Lokalisation und Genese. So sind z.B. die Trabekel in Bereichen größerer Belastungen im Schenkelhals von einem Knochenmasseverlust weit weniger betroffen als die mechanisch weniger bedeutsamen Trabekel im Bereich des Ward'schen Dreiecks.

Ein pathologischer Knochenmasseverlust im Sinne einer Osteoporose kann entweder durch eine verminderte Knochenneubildung oder durch eine vermehrte Knochenresorption erklärt werden (Albright et al. 1941). Entsprechend der Dynamik des Knochenumbaus unterscheidet man eine Low-turn-over Osteoporose mit niedrigem Knochenumsatz, wobei der Knochenabbau normal und der -anbau reduziert ist (z.B. senile Osteoporose), von einer High-turn-over Osteoporose mit verstärktem Knochenabbau und normalem -anbau (z.B. Immobilisierung, Hyperthyreose).

#### **4.4 Ursachen und Formen sekundärer Osteoporosen**

Der menschliche Knochen erreicht um das 30.-35. Lebensjahr ein Maximum an Knochenmasse. Im weiteren Verlauf der Entwicklung kommt es durch eine Verlagerung in der Dynamik von osteoblastärer und osteoklastärer Aktivität zu einem physiologischen Verlust von Knochenmasse. Mit zunehmendem Alter nimmt die Stabilität des Skeletts ab. Bei einer Osteoporose ist, wie bereits beschrieben, dieser Knochenmasseverlust übermäßig stark und nicht selten schubartig.

Skelettbeschwerden und ein reduzierter Knochenmineralsalzgehalt werden häufig vorschnell mit der Diagnose einer Osteoporose belegt. Bei Verdacht auf Vorliegen einer Osteoporose sollte jedoch eine sorgfältige und gezielte Anamnese und körperliche Untersuchung im Vordergrund stehen, bevor weiterführende Diagnostik betrieben wird. Insbesondere ist das Augenmerk auf Risikofaktoren, Hinweise auf eine genetische Disposition und Symptome einer möglichen Grunderkrankung im Sinne einer

sekundären Osteoporose zu lenken. Ursachen und Formen sekundärer Osteoporosen mit Erläuterungen zum Krankheitsmechanismus sind in Tabelle 4.3 dargestellt.

**Tabelle 4.3 Ursachen und Formen sekundärer Osteoporosen**

(nach Lange 2001)

**1. endokrine Störungen**

Hypogonadismus/Sexualhormonmangel	Fortfall der osteoprotektiven Sexualhormonwirkung
Hyperthyreoidismus	Steigerung des Knochenbaus (Abbau > Anbau)
Hyperparathyreoidismus	Steigerung des Knochenbaus (Abbau > Anbau)
Hypercortisolismus (M. Cushing, Glukokortikoidmedikation)	Verminderung der Calcium-Aufnahme

**2. nutritiv-intestinale Erkrankungen**

Mangelernährung/Maldigestion/Malabsorption/Z.n. Magen-Darm-Resektion	vermindertes Angebot bzw. Aufnahme von Calcium und Vitamin D
M. Crohn, Colitis ulcerosa	zusätzlich Entzündungseffekte
Alkoholismus	Hemmung der Osteogenese bei Mangel an Calcium und Vitamin D

**3. renale Erkrankungen**

Niereninsuffizienz	Hyperphosphatämie, Hypokalziämie, sek. Hyperparathyreoidismus, D-Hypovitaminose
--------------------	---

**4. genetische Störungen**

Osteogenesis imperfecta/andere Knochen-dysplasien	fehlerhafte Kollagenbildung
---	-----------------------------

**5. entzündliche Erkrankungen**

Entzündungseffekte

**6. neoplastisch/maligne Erkrankungen**

Produktion osteolytischer Faktoren wie PTHrP, OAF, Prostaglandine

**7. Immobilisation**

unzureichender physikalischer Reiz zur Knochenneubildung

**8. Organtransplantation**

verminderte Mobilität, Hemmung der Calcium-Aufnahme und Osteogenese durch immunsuppressive Therapie

**9. verschiedene, seltene Ursachen**

#### **4.5. Einflüsse auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen**

Wie in der Einleitung bereits beschrieben, wird der mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen einhergehende Knochenmasseverlust per definitionem den sekundären Osteoporosen zugeordnet (Kennedy 1977, Woolf 1992, Keck & Kruse 1994). Dabei resultiert die Osteoporose aus einer Störung des physiologischen „Remodelling“-Prozesses durch eine erhöhte Knochenresorption oder einen verminderten Knochenanbau bzw. aus einer kombinierten Störung. Als Ursachen kommen neben Alterationen in der Synthese und lokalen Faktoren auch hormonelle Dysregulationen in Frage. Ein bekanntes Frühsymptom und diagnostisches Kriterium bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen ist die lokale, juxtaartikuläre Osteoporose. Trotz nach wie vor unklarer Ätiologie rücken, neben der lokalen Gewebshyperämie und der Immobilisierung, Entzündungsmediatoren aus der Synovialis zunehmend in den Mittelpunkt der Betrachtung (Reid 1989). So kommt es beispielsweise im Rahmen des inflammatorisch-synovialen Prozesses zur Freisetzung von Zytokinen in die Synovia. Den von Makrophagen sezernierten Zytokinen Interleukin-1 (IL-1) und Tumor necrosis factor (TNF) wird dabei ein knochenresorbierender Effekt zugeschrieben (Lipsky et al. 1989, Feldman et al. 1990), zum einen durch direkte Wirkung auf die Osteoblastendifferenzierung und -funktion und zum anderen durch eine Stimulierung der Prostaglandin E<sub>2</sub>-Produktion (Gowen et al. 1983, Dayer et al. 1986). Die hauptsächlich beteiligten Zytokine (u.a. TNF- $\alpha$ ,  $\gamma$ IFN, IL-1, IL-2, IL-6) werden von Makrophagen und der entzündlich veränderten Synovialis sezerniert. Bei akuten Schüben einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung beobachtet man hohe Konzentrationen dieser Zytokine, womit ihnen neben parakrinen Effekten wohl auch systemische Wirkungen zukommen. Welche Rolle solche Zytokine allerdings in vivo bei der Entstehung einer sekundären Osteoporose spielen und wie hoch ihr quantitativer Anteil daran ist, konnte noch nicht völlig geklärt werden.

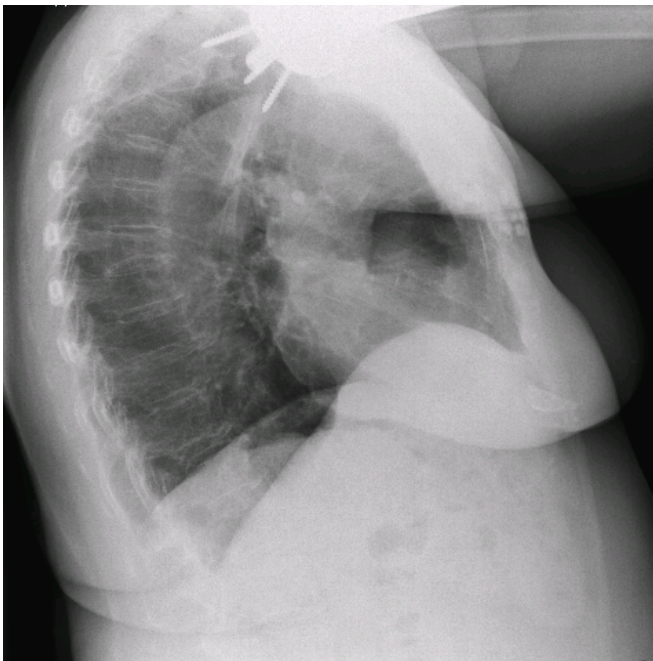
Neben der lokalen, juxtaartikulären Osteoporose wird als Spätkomplikation eine generalisierte (systemische) Osteoporose beobachtet (Gowen et al. 1983, Gundberg et al. 1983, Ringe 1988). Die systemische Osteoporose stellt eine häufige und pathogenetisch heterogene Komplikation der rheumatoiden Arthritis dar, an deren Entstehung eine Reihe von Faktoren beteiligt ist.



**Abbildung 4.1:**  
MRT der LWS bei Steroidosteoporose:  
Deckplatteneinbruch BWK 12, Grund-  
plattensinterung LWK 4.



**Abbildung 4.2:**  
Postmenopausale Osteoporose:  
deutlich rarefizierte Spongiosastruktur.



**Abbildung 4.3:**  
BWK 7-Fraktur bei glukokortikoid-induzierter  
Osteoporose im Rahmen einer RA.



**Abbildung 4.4:**  
Steroidosteoporose bei schwerer RA  
mit mehreren LWK-Frakturen.



Oftmals ist es sehr schwierig, die individuelle Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren korrekt einzuschätzen. Insbesondere betrifft dies die Abwägung des Einflusses einer Glukokortikoidtherapie gegenüber dem Einfluss der entzündlichen Aktivität auf den Knochenmasseverlust bei schweren, von persistierend hoher Entzündungsaktivität und rascher radiomorphologischer Progredienz gekennzeichneten Verläufen. So ist beispielsweise belegt, dass sich auch bei fehlender Kortikoidgabe eine Osteoporose entwickeln kann und Kortikosteroide lediglich als potentielle Zusatznoxe fungieren (Ringe 1990). Die bestehende Korrelation der systemischen Osteoporose mit der Entzündungsaktivität führt somit zu einer frühzeitigen Therapie mit Kortikosteroiden, um eine adäquate Suppression des Entzündungsprozesses im Sinne einer Osteoporoseprävention bzw. Osteoprotektion zu gewährleisten. Unbestritten ist, dass Kortikosteroide in hohen Dosierungen über einen längeren Zeitraum zu einer sekundären Osteoporose mit erhöhter Frakturrate führen (Cooper & Wockham 1990), dagegen ist bei niedriger Gabe (< 7,5 mg/Tag) e.g. Effekt nicht obligat (Bulter et al. 1991, Hall et al. 1991).

Nichtsteroidale Antirheumatika (NSAIDs) haben ebenfalls einen Einfluss auf die Osteoblasten- und Osteoklastenfunktion sowie auf die Prostaglandin- und Zytokinproduktion (Bulter et al. 1991). Eine von Bauer et al. (1996) durchgeführte Studie postuliert einen positiven Effekt auf die Knochendichte mit vermindertem Frakturrisiko bei regelmäßiger Einnahme von NSAIDs.

Auch eine Alteration der zirkulierenden Sexualhormone mit Einfluss auf den Knochenmetabolismus bei Patienten mit rheumatoider Arthritis ist bekannt (Cutolo et al. 1986, Gordon et al. 1986, Sambrook et al. 1988, Spector et al. 1989), wobei der Pathomechanismus nach wie vor ungeklärt ist.

Widersprüchliche Resultate liegen bei den Calcium-regulierenden Hormonen und dem 25-OH-Vitamin D vor (Sambrook et al. 1985, van Soesenberg et al. 1986, Marhoffer et al. 1993). So wurden bei der rheumatoiden Arthritis neben krankhaften Veränderungen des Calcium-Metabolismus (Sambrook et al. 1985) auch normale bis erhöhte Urin-Calcium-Ausscheidungen beschrieben (Perlik et al. 1983, D'Angelo et al. 1985). Als Ursachen für einen Mangel an Vitamin-D-Metaboliten kommen bei der rheumatoiden Arthritis vornehmlich eine Calciummalabsorption, Immobilisation und ungenügende

Sonnenlichtexposition in Betracht (Ringe 1990). Weitere Faktoren, die in dieser Hinsicht eine Rolle spielen, sind Fehlernährung und Kortikosteroidmedikation. Interaktionen anderer anti-rheumatischer Wirkstoffe mit dem Calcium- und Vitamin-Stoffwechsel sind bislang nicht näher beschrieben.

Zusammenfassend kann der entzündliche Prozess bei rheumatoider Arthritis über verschiedene zytokin- und hormonvermittelte Mechanismen zu periartikulärem und systemischem Knochenmineralverlust führen. Studien belegen, dass Zytokine wie z.B. TNF- $\alpha$  den Knochenaufbau stören, indem sie die Osteoblastenapoptosis, d.h. den programmierten Zelltod fördern (Mohamed-Ali 1995).

Auch bei der ankylosierenden Spondylitis (AS) gewann die sekundäre Osteoporose in den letzten Jahren zunehmend an Interesse. Aus pathogenetischer Sicht lässt sich hier eine Vielzahl von Parallelitäten zur rheumatoiden Arthritis erkennen. Allerdings liegen bisher nur wenige Studien vor, die eine detaillierte Evaluierung der individuell sehr unterschiedlichen Einflussfaktoren auf den Knochenmetabolismus bei AS schildern.

Die inflammatorischen Prozesse im Bereich der Entesen, der Wirbelsäule und in einigen Fällen der peripheren/stammnahen Gelenke stehen bei der AS im Vordergrund. Im frühen Krankheitsverlauf kann es zu lokalen, knöchernen Erosionen und/oder einer juxtaartikulären Osteoporose kommen, gefolgt von einer Knochenneubildung im Bereich der Wirbelsäule (Bhalla & Shenstone 1992). Eine signifikante Osteoporose der Lenden- und Halswirbelsäule bei männlichen AS-Patienten konnte von Will et al. (1989) bereits im Frühstadium der Erkrankung nachgewiesen und somit als Folge einer im späteren Krankheitsverlauf auftretenden Immobilisierung ausgeschlossen werden. Bei Knochendichtemessungen im HWS-Bereich und dem Carpus zeigte sich zunächst ein trabekulärer, gefolgt von einem kortikalen Knochenverlust. Beim Vergleich der Werte mit einem gesunden Kontrollkollektiv konnte ebenfalls eine signifikante Minderung der Knochendichte belegt werden, so dass die Osteoporose als Folge des Entzündungsgeschehens interpretiert wurde und nicht im Rahmen einer initial niedrigen Knochendichte oder einer erhöhten genetischen Disposition in Familien mit AS (Will et al. 1990). Eine weitere Studiengruppe untermauerte die Resultate der Arbeitsgruppe von Will und konnte neben einer verminderten Knochendichte bei AS auch ein erhöhtes Frakturrisiko aufzeigen (Ralston et al. 1990). Den Studien von Will und Ralston folgten weitere Studien zur Knochendichte bei AS, meist an kleineren

Kollektiven (Kessler-Leonhardt & Droste 1992, Donnelly et al. 1994, Toussirot & Wendling 1996, Lanyi et al. 1997, Lee et al. 1997).

## **Kapitel 5**

### **Material und Methoden**

#### **5.1 Patientenkollektiv**

Für die vorliegende Studie wurden zwei Patientenkollektive aus der Ambulanz der Abteilung Rheumatologie, Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim gewählt (RA- und AS-Gruppe), deren Spezifikationen im Folgenden näher beschrieben werden. Die RA-Gruppe bestand aus 18 Patienten (15 Frauen, 3 Männer) im Alter zwischen 38 und 83 Jahren (durchschnittliches Alter 62 Jahre), Stadium I 0 Patienten, Stadium II 4 Patienten, Stadium III 8 Patienten, Stadium IV 6 Patienten (RA-Röntgen-Stadien nach Steinbrocker et al. 1949), durchschnittliche Glukokortikoid-Dosis innerhalb des Untersuchungszeitraums von zwei Jahren 6 mg/Tag, durchschnittliche aktuelle Glukokortikoid-Dosis 4 mg/Tag. Rheumafaktor positiv waren 15 von 18 Patienten. Alle RA-Patienten erhielten bereits vor Studienbeginn in zeitlicher Abfolge 2 DMARDs, eines davon war MTX, was jedoch nicht zu einer ausreichenden Unterdrückung der Entzündungsaktivität und des Krankheitsprozesses führte. Die

Einleitung einer TNF- $\alpha$ -Blockade Therapie zur bestehenden MTX-Gabe erfolgte aufgrund eines weiterhin progredienten Verlaufs der entzündlich-rheumatischen Erkrankung. Tabelle 5.1 zeigt das Patientenkollektiv in der Übersicht.

Die AS-Gruppe bestand aus 16 Patienten (7 Frauen, 9 Männer) im Alter zwischen 27 und 74 Jahren (durchschnittliches Alter 48 Jahre) in unterschiedlichen radiomorphologischen Stadien (Stadium I, n=4: beidseits Sakroiliitis; Stadium II, n=5: beidseits Sakroiliitis und Befall eines Wirbelsäulen-Abschnitts; Stadium III, n=4: beidseits Sakroiliitis und Befall von zwei Wirbelsäulen-Abschnitten; Stadium IV, n=3: beidseits Sakroiliitis und Befall aller Wirbelsäulen-Abschnitte), ohne periphere Gelenkbeteiligung. Die AS-Patienten im Stadium IV hatten keine komplette Ankylose der LWS, so dass eine valide Bestimmung der Knochendichte an mindestens 2 Lendenwirbelkörpern möglich war. Die Stadieneinteilung der AS geht auf Schmidt (1991) zurück. HLA-B27 war bei 15 von 16 Patienten positiv. Tabelle 5.2 gibt einen Überblick über das Patientenkollektiv.

Eine ausführliche Auflistung der Patientenkollektive mit sämtlichen für die vorliegende Studie erhobenen Daten findet sich im Anhang.

Eine NSAID-Medikation lag sowohl bei allen RA- als auch bei den AS-Patienten vor. Die mittlere Krankheitsdauer betrug 9,8 Jahre (range 2-16). Der Median des body mass index (BMI) lag bei 24,2 kg/m<sup>2</sup> ohne signifikante Veränderungen während des Untersuchungszeitraums. Alle Patienten wurden über einen Zeitraum von mindestens 2 Jahren mit 3,5-5 mg/kg Körpergewicht Infliximab i.v. behandelt, wobei die Infusionstherapie in den Wochen 0, 2 und 6 und dann alle 6-8 Wochen erfolgte. Patienten unter aktueller oder anamnestischer Behandlung mit Bisphosphonaten oder einer Hormonersatztherapie wurden ausgeschlossen. Die Aktivität der RA wurde mit dem Disease Activity Score (DAS 28, bei allen Patienten zu Studienbeginn > 4,8), die der AS mit dem Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI, bei allen Patienten zu Studienbeginn > 4,5) bewertet. Alle Patienten erhielten das Health Assessment Questionnaire (HAQ) und eine Visuelle Analogskala (VAS), um einen generellen Effekt von Infliximab in den Patientenkollektiven beurteilen zu können.

**Tabelle 5.1 RA-Patienten**

Name	Geschlecht	RA-Stadium	Alter [Jahre]	Infliximab [mg]	Kortison (aktuell) [mg]	Kortison (Durchschnitt) [mg]
MA	M	II	38	400	7,5	5,0
CU	W	IV	68	300	5,0	5,0
SS	W	II	54	300	5,0	7,5
ZU	W	IV	68	200	2,5	5,0
KC	W	IV	78	300	5,0	5,0
GR	W	II	53	300	0,0	10,0
RG	W	IV	68	300	2,5	5,0
HH	M	III	50	300	3,0	5,0
WK	W	III	49	300	0,0	5,0
EC	W	IV	56	300	5,0	20,0
MI	W	III	68	300	0,0	2,0
KV	M	III	70	300	5,0	7,5
RH	W	IV	61	300	5,0	5,0
MI	W	III	64	300	5,0	5,0
SA	W	III	60	200	6,5	5,0
MH	W	II	68	300	5,0	5,0
SA	W	III	83	200	5,0	5,0
EI	W	III	56	400	2,5	5,0

**Tabelle 5.2 AS-Patienten**

Name	Geschlecht	AS-Stadium	Alter [Jahre]	Infliximab [mg]
HJ	M	III	28	200
WD	M	I	36	300
PS	W	I	64	400
FT	M	II	40	300
SR	M	IV	38	400
CJ	W	I	47	400
SH	M	IV	75	300
LT	M	III	37	400
HD	M	III	56	300
KP	M	II	42	300
GM	W	II	63	200
HG	W	II	56	200
AE	M	III	54	300
BS	W	II	43	300
DA	W	I	54	300
LM	W	IV	42	400

## 5.2 Knochendichtemessung

### 5.2.1 DXA-Verfahren

Das Grundprinzip aller radiologisch-absorptiometrischen Verfahren beruht auf einer Photonenstrahlabschwächung beim Durchgang durch ein Objekt (Keck & Kruse 1994, Felsenberg 1995, Lettgen 1996, Truscott et al. 1996, Guglielmi et al. 1997, Hans et al. 1997). Bei der DXA-Methode (Dual x-ray-absorptiometry), welche zu den integralen Meßmethoden gehört, dient eine Röntgenröhre als Photonenquelle (Lange 2001). Integrale Messung bedeutet hier, dass Spongiosa und Kortikalis des Knochens zusammen (= integral) erfasst werden (Ringe 2003). Mit diesem Messverfahren lässt sich somit die Flächenbelegung eines Knochens mit Hydroxylapatit bestimmen.

Bei der DXA-Methode werden zwei Energiestrahlen unterschiedlicher Intensität durch Teile des Skeletts hindurchgeschickt. Aus der Größe der Strahlungsenergie, die durch den Knochen gelangt, kann die Masse des Mineralgehalts des entsprechenden Knochens mittels spezieller mathematischer Verfahren errechnet werden. Anhand beider Messungen wird dann der weichteilbedingte Absorptionsanteil (Fett- und Muskelgewebe) ermittelt und eliminiert (Bartl 2004). Das Ergebnis der Niedervoltmessung entspricht hierbei in etwa der Abschwächung des Signals durch das Weichteilgewebe und wird von dem Ergebnis der Messung mit hoher Voltzahl abgezogen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch Weichteilgewebe zu minimieren (Keck & Kruse 1994). Diese Meßmethode bietet eine gute Präzision sowie eine geringe Strahlenbelastung ( $< 10\mu\text{Sv}$ ).

Am gebräuchlichsten sind für die DXA die Messorte Lendenwirbelsäule (a.p.-Strahlengang) und Schenkelhals gesamt (DVO-Leitlinie 2007). Grundsätzlich sind auch Ganzkörpermessungen des Knochenmineralgehalts möglich. Der erhaltene „Flächenwert“ in  $\text{g}/\text{cm}^2$  zeigt eine gute Korrelation mit dem zukünftigen Frakturrisiko. DXA-Messungen gelten als „Goldstandard“ der Osteodensitometrie (Ringe 2003). Die WHO-Definition der Osteoporose bezieht sich primär auf DXA-Meßbefunde. Begründet wird dies durch den Umstand, dass viele epidemiologische Untersuchungen sowie die meisten Therapiestudien vom Einsatz der DXA-Geräte begleitet waren (Minne et al. 2002).

Die Knochenmineraldichte wird in der Regel angegeben

- als Absolutparameter in  $\text{g}/\text{cm}^2$
- in Standardabweichungen zur mittleren Norm junger Erwachsener (T-Score) und zur mittleren Norm derselben Altersgruppe (Z-Score).

Die früher gebräuchliche „Frakturschwelle“, unterhalb welcher sich 95% der Frakturen ereigneten, entspricht gewöhnlich einem T-Score von  $< -2,5$  Standardabweichungen. Eine Verminderung der Knochendichte um eine Standardabweichung führt zu einer Verdopplung des Frakturrisikos (Genant et al. 1999).

Tabelle 5.3

**Vorteile der DXA-Messung**

(Bartl 2004)

nicht invasiv, keine Belastung der Patienten

schnell durchführbar, Zeitaufwand nur wenige Minuten

preiswert (Kosten LWS und Hüfte ca. 60 Euro)

geringe Strahlenbelastung ( $10 \mu\text{Sv}$ , entspricht etwa  $\frac{1}{10}$  einer Thoraxröntgenaufnahme)

Messung der für eine Osteoporose relevanten frakturgefährdeten Skelettareale (LWS und Hüfte)

anerkannte Standardmethode der WHO und des DVO

### 5.2.2 Messungen am Patientenkollektiv

Die Knochenmineraldichte, im Folgenden auch als bone mineral density (BMD) bezeichnet, wurde zu Studienbeginn und nach 24 Monaten an der Lendenwirbelsäule (LWK 1-4, a.p.-Projektion) und am gesamten linken Schenkelhals bestimmt. Zur Messung diente die dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) (Prodigy Lunar, Milwaukee, WI, USA). Der Präzisionsfehler für wiederholte Messungen in vivo betrug 1,5% für die LWS und 2% für den Schenkelhals gesamt. Eine niedrige BMD wurde gemäß den WHO-Guidelines definiert: Osteopenie bei einem T-Score zwischen -1 und -2,5 und Osteoporose ab einem T-Score von  $< -2,5$ . Das Messgerät wurde vor den Messungen mit den Referenzwerten des Herstellers kalibriert.



### 5.3 Laborparameter

Das Basallabor aller Patienten war zu Studienbeginn normwertig für TSH, Kreatinin, Calcium und Phosphat. Es fanden sich bei allen Patienten keine Hinweise auf eine sekundäre Osteoporoseform. Osteocalcin wurde mit einem Kit von Incstar Corporation (Normbereich bis 26,3 ng/ml), CrossLaps mittels ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) an einem Analysator von Roche, Mannheim, Deutschland (Normbereich 0,1-10 ng/ml) bestimmt. Die Analyse des 25 Vitamin D<sub>3</sub> (25-Hydroxyvitamin D) erfolgte im Proteinbindungsassay (Jod-125 markiert) der Fa. Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany (25-OH-Vitamin D-Assay, Normbereich 20-70 ng/ml). Die Messung des 1,25 Vitamin D<sub>3</sub> wurde mittels Radioassay mit Dextran-Kohle-Trennung (markiert mit <sup>3</sup>H) der Fa. Biermann GmbH, Bad Nauheim, Germany (Vitamin D<sub>3</sub>-Screen, Normwerte 16-65 pg/ml) durchgeführt. Zur Einschätzung der humoralen Entzündungsaktivitäten dienten die parallel ermittelten BSG- und CRP-Werte. Die CRP-Messung erfolgte immunnephelometrisch (N Latex CRP mono, Behring Diagnostics GmbH, Marburg, Germany).

### 5.4 Aktivitätsparameter und Assessments

Alle Bögen, die in dieser Studie zur Evaluation der Krankheitsaktivität und Funktionskapazität bei Patienten mit RA und AS Verwendung fanden, sind unter Anhang B aufgeführt. Die Berechnung der einzelnen Indizes ist aus dem jeweiligen Bogen ersichtlich. Sämtliche Bögen sind über das Internetportal der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie e.V. ([www.dgrh.de](http://www.dgrh.de)) verfügbar. Zur Interpretation der angewandten Scores dient folgende Übersicht:

#### 5.4.1 Disease Activity Score 28 (DAS 28)

Der DAS 28 kommt bei der Verlaufsbeurteilung einer Therapie bei RA zur Anwendung, wobei eine Reduktion des DAS 28 um mindestens 1,2 und eine Senkung des DAS 28 auf einen Absolutwert von unter 3,2 ein gutes Ansprechen der Therapie anzeigt. Ein ungenügendes Ansprechen der Therapie liegt bei Reduktion des DAS 28

um weniger als 1,2 und/oder Persistieren des DAS 28 bei Werten von über 5,1 vor. Eine Reduktion des DAS 28 im follow up bei Werten zwischen 0,6 und 1,2 und ein Absolutwert des DAS 28 zwischen 3,2 und 5,1 spricht für ein mäßiges Ansprechen der Therapie (van der Heijde et al. 1993 + 1998, Prevoo et al. 1995).

#### 5.4.2 Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI)

Der Gesamtscore bei AS-Patienten kann Werte zwischen 0 (keine Krankheitsaktivität) und 10 Punkten (maximal erhöhte Krankheitsaktivität) ergeben. Ab einem BASDAI von 4 ist von einer erhöhten Krankheitsaktivität auszugehen (Garrett et al. 1994, Brandt & Westhoff 2003).

#### 5.4.3 Health Assessment Questionnaire (HAQ)

Der HAQ ist ein Set von mehreren Instrumenten zur Erfassung verschiedener Aspekte der Beeinträchtigung durch Krankheiten (Funktionseinschränkung, Schmerz, Therapienebenwirkungen etc.). Man erhält beim HAQ einen Wert zwischen 0 und 3, wobei 0 als kleinster Wert bedeutet, dass keine Einschränkungen bei den beschriebenen Alltagstätigkeiten vorliegen (Fries et al. 1980, Fries 1983).

#### 5.4.4 Visuelle Analog-Skala (VAS)

Zur Erfassung der aktuellen subjektiven Schmerzintensität und -dauer kam in dieser Studie eine 10cm lange visuelle Analog-Skala zur Anwendung. Auf dieser Skala wurde die Intensität der Symptomatik vom Betroffenen durch eine senkrechte Markierung eingeschätzt. Das linke Skalenende war jeweils durch fehlende Schmerzsymptomatik, das rechte durch stärkste Ausbildung der Beschwerden begrenzt.

## 5.5 Statistische Methoden

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. Ist ein geringer Fehler beim Ablehnen der Hypothese erwünscht, so sollte diese Wahrscheinlichkeit klein sein, übliche Schranken sind  $\alpha=0,05$  und  $\alpha=0,01$ . In der vorliegenden Studie wurde mit dem Signifikanzniveau von 5% gearbeitet.

Da bei den meisten Testverfahren vorausgesetzt wird, dass die Daten normalverteilt sind, wird diese Bedingung zunächst mit dem von Lilliefors modifizierten Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Je nachdem, ob die Hypothese der Normalverteiltheit der Daten angenommen wird oder nicht, können parametrische Tests oder nicht-parametrische (Rang-)Tests durchgeführt werden (Köhler 1996, Sachs 2004).

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

In Kapitel 6 (Ergebnisse) sind die jeweiligen Fehlerwahrscheinlichkeiten (p-Werte) für die Hypothese der Änderung von BMD, Osteocalcin, CrossLaps, 25 Vitamin D3, 1,25 Vitamin D3, CRP, BSG, sowie der Aktivitätsscores und des subjektiven Krankheitsempfindens während der Studiendauer von 24 Monaten mit den verwendeten Tests aufgeführt. Testentscheidungen mit p-Werten zwischen 0,05 und 0,01 werden als signifikant bezeichnet, Werte kleiner als 0,01 als hochsignifikant. Für die Bestimmung des Zusammenhangsmaßes zwischen der Knochendichte und den biochemischen Markern des Knochenmetabolismus wurde die Hypothese getestet, dass die Koeffizienten gleich null sind. Allerdings gelten hier erst Korrelationskoeffizienten ab 0,7 als bedeutend für einen Zusammenhang (Köhler 1996, Sachs 2004).

Für die verschiedene Fragestellungen und Voraussetzungen in der vorliegenden Studie wurden folgende Tests herangezogen:

<u>Tabelle 5.4</u>	<b>Test</b>	<b>Anwendung</b>	<b>Hypothese</b>
	Mann-Whitney-Test	Gruppenvergleiche (zwei Gruppen) bei nicht normalverteilten Daten	Gleichheit der Mediane in den Gruppen
	Wilcoxon-Matched-Pair-Test	Größenvergleich von zwei verschiedenen Variablen bei nicht normalverteilten Daten	Gleiche Rangsummen der positiven und der negativen Differenzen zwischen den zu untersuchenden Variablen

<u>Tabelle 5.5</u>	<b>Zusammenhangsmaß</b>	<b>Anwendung</b>	<b>Hypothese</b>
	Spearman'scher Rangkorrelationskoeffizient	Messung der monotonen Abhängigkeit von wenigstens ordinalskalierten Daten	Korrelationskoeffizient ist gleich Null (bei nicht normalverteilten Daten)

Die Evaluation der Daten erfolgte durch SPSS für PC (release 10.0.7, 2001; SPSS, Chicago, IL, USA). Bei der Auswertung der mittels DXA ermittelten BMD wurde ein von der Fa. Lunar angegebener Messwiederholungsfehler (Präzisionsfehler oder „precision error“) abgezogen. Dieser wird für die LWS mit 1,5% und für den Schenkelhals gesamt mit 2% angegeben. Die entsprechenden Berechnungen wurden gemäß den Empfehlungen der International Bone Densitometry Certification durchgeführt (Glüer 1997, Glüer et al. 2000).

## Kapitel 6

### Ergebnisse

#### 6.1 Allgemeine Resultate

Gemäß den Kriterien der WHO ergaben sich folgende Resultate:

##### RA-Gruppe

Initial hatten 5 Patienten eine Osteoporose an der Lendenwirbelsäule, am gesamten Schenkelhals lag hingegen keine Osteoporose vor. 3 Patienten wiesen eine Osteopenie an der Lendenwirbelsäule, 7 Patienten eine Osteopenie am Schenkelhals ges. auf. Bei Studienbeginn zeigten 10 Patienten eine unauffällige BMD an der Lendenwirbelsäule und 9 Patienten eine unauffällige BMD am Schenkelhals ges., wobei hier die Messung der Knochenmineraldichte zweier Patienten aufgrund einer beidseitigen TEP-Versorgung nicht möglich war.

Nach 24 Monaten zeigten noch 3 Patienten eine Osteoporose und 6 Patienten eine Osteopenie an der Lendenwirbelsäule, am Schenkelhals ges. hingegen war, wie auch

initial, keine Osteoporose zu detektieren. Bei 8 Patienten konnte eine Osteopenie am Schenkelhals ges. nachgewiesen werden. 9 Patienten hatten bei Studienende eine unauffällige Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, 8 Patienten zeigten eine unauffällige Knochenmineraldichte am gesamten Schenkelhals.

Die Bestimmung des Vitamin D-Status, der CrossLaps und des Osteocalcins war, sowohl baseline als auch nach 24 Monaten, normwertig. 5 Patienten hatten zu Studienbeginn, 6 Patienten nach dem follow up eine mäßig erhöhte BSG bei normwertigem CRP. Die untersuchte Gruppe imponierte bei Studienbeginn durch eine mittlere bis hohe Krankheitsaktivität (DAS 28 > 4,8), die im Verlauf signifikant abnahm.

#### AS-Gruppe

8 Patienten hatten initial eine Osteopenie an der Lendenwirbelsäule, 6 Patienten eine Osteopenie am Schenkelhals ges., bei nur einem Patienten mit einer Osteoporose am gesamten Schenkelhals. Bei Studienbeginn zeigten 8 Patienten eine unauffällige BMD an der Lendenwirbelsäule und 9 Patienten eine unauffällige BMD am gesamten Schenkelhals.

Nach 24 Monaten waren noch 6 Patienten osteopen an der Lendenwirbelsäule und 8 Patienten am gesamten Schenkelhals. Eine Osteoporose war nicht zu detektieren. 10 Patienten hatten bei Studienende eine unauffällige Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule, 8 Patienten zeigten eine unauffällige Knochenmineraldichte am gesamten Schenkelhals.

Die Bestimmung des Vitamin D-Status, der CrossLaps und des Osteocalcins war auch in dieser Gruppe, sowohl baseline als auch nach 24 Monaten, normwertig. 5 Patienten hatten zu Studienbeginn, 3 Patienten nach dem follow up eine mäßig erhöhte BSG bei normwertigem CRP. Alle Patienten wiesen baseline eine deutliche Aktivität der Erkrankung auf (BASDAI > 4,5), die im Verlauf eine signifikante Reduktion erfuhr.

Die statistisch signifikanten Ergebnisse sind im Folgenden fett und kursiv dargestellt. Eine detaillierte Auflistung sämtlicher Messwerte findet sich im Anhang.

## 6.2 Messungen der Knochendichte im Verlauf

Gruppe RA (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Baseline	nach 24 Monaten	p-Wert*
BMD Schenkelhals rechts	0,910 $\pm$ 0,123	0,911 $\pm$ 0,127	0,856
T-Score Schenkelhals rechts	-0,863 $\pm$ 1,029	-0,888 $\pm$ 1,061	0,776
Z-Score Schenkelhals rechts	-0,150 $\pm$ 0,818	-0,106 $\pm$ 0,773	0,511
BMD L1-4	1,067 $\pm$ 0,199	1,115 $\pm$ 0,196	<b>0,028</b>
T-Score L1-4	-1,033 $\pm$ 1,729	-0,678 $\pm$ 1,714	<b>0,040</b>
Z-Score L1-4	-0,122 $\pm$ 1,752	0,244 $\pm$ 1,836	<b>0,026</b>

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf gleiche Verteilung von positiven und negativen Differenzen.

Zwischen baseline und nach 24 Monaten zeigt sich eine stabile Knochendichte am re. Schenkelhals ges., an der Lendenwirbelsäule zeigte sich hingegen eine signifikante Zunahme der Knochendichte.

Quotienten/Prozentuale Zunahmen (MW  $\pm$  Std.abw. (N)):

Item	Quotient 24/Base
BMD Schenkelhals rechts	1,002 $\pm$ 0,057
BMD L1-4	1,050 $\pm$ 0,100

Gruppe AS (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Baseline	nach 24 Monaten	p-Wert*
BMD Schenkelhals rechts	0,926 $\pm$ 0,105	0,951 $\pm$ 0,086	0,103
T-Score Schenkelhals rechts	-0,894 $\pm$ 0,954	-0,775 $\pm$ 0,785	0,448
Z-Score Schenkelhals rechts	-0,731 $\pm$ 0,946	-0,544 $\pm$ 0,747	0,111
BMD L1-4	1,071 $\pm$ 0,124	1,147 $\pm$ 0,165	<b>0,020</b>
T-Score L1-4	-1,050 $\pm$ 0,976	-0,431 $\pm$ 1,245	<b>0,006</b>
Z-Score L1-4	-0,963 $\pm$ 1,112	-0,294 $\pm$ 1,247	<b>0,001</b>

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf gleiche Verteilung von positiven und negativen Differenzen.

Während des follow up zeigt sich eine stabile Knochendichte am re. Schenkelhals ges., bei signifikanter Zunahme an der Lendenwirbelsäule.

Quotienten/Prozentuale Zunahmen (MW  $\pm$  Std.abw. (N)):

Item	Quotient 24/Base
BMD Schenkelhals rechts	1,032 $\pm$ 0,072
BMD L1-4	1,072 $\pm$ 0,110

### 6.3 Bestimmung der Laborparameter im Verlauf

Gruppe RA Quotienten (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Baseline	nach 24 Monaten	p-Wert*
Osteocalcin [ng/ml]	5,928 $\pm$ 5,570	10,713 $\pm$ 5,346	<0,0005
CrossLaps [ng/ml]	0,229 $\pm$ 0,109	0,114 $\pm$ 0,074	0,001
25 Vit. D3 [ng/ml]	32,489 $\pm$ 9,874	30,111 $\pm$ 10,262	0,184
1.25 Vit. D3 [pg/ml]	51,778 $\pm$ 15,164	47,000 $\pm$ 19,051	0,058
BSG [mm/h]	21,389 $\pm$ 17,362	23,500 $\pm$ 16,350	0,533
CRP [mg/dl]	1,267 $\pm$ 2,179	0,839 $\pm$ 1,595	0,569

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf gleiche Verteilung von positiven und negativen Differenzen.

Während der Beobachtungsdauer kommt es zu einem signifikanten Anstieg des Osteocalcins (Anbaumarker) und zu einem signifikanten Abfalls der CrossLaps (Abbauparameter).

Gruppe AS (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Baseline	nach 24 Monaten	p-Wert*
Osteocalcin [ng/ml]	10,731 $\pm$ 6,417	17,511 $\pm$ 8,593	0,001
CrossLaps [ng/ml]	0,250 $\pm$ 0,134	0,175 $\pm$ 0,116	0,002
25 Vit. D3 [ng/ml]	41,994 $\pm$ 16,427	33,119 $\pm$ 15,282	0,015
1.25 Vit. D3 [pg/ml]	41,313 $\pm$ 14,314	54,188 $\pm$ 21,204	0,046
BSG [mm/h]	21,813 $\pm$ 16,469	15,563 $\pm$ 17,092	0,078
CRP [mg/dl]	1,756 $\pm$ 2,139	0,994 $\pm$ 1,472	0,022

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf gleiche Verteilung von positiven und negativen Differenzen.

Sowohl das Osteocalcin als auch das 1.25 Vitamin D3 zeigen einen signifikanten Anstieg während des follow up, die CrossLaps zeigen ebenso wie das 25 Vitamin D3 einen signifikanten Abfall.

### 6.4 Bestimmung der Krankheitsaktivitätsparameter im Verlauf

Gruppe RA (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Baseline	Nach 24 Monaten	p-Wert*
DAS 28	5,931 $\pm$ 1,052	4,246 $\pm$ 1,246	<0,0005
VAS	59,611 $\pm$ 21,277	42,444 $\pm$ 23,593	<0,0005
HAQ	2,097 $\pm$ 0,627	1,299 $\pm$ 0,607	<0,0005

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf gleiche Verteilung von positiven und negativen Differenzen.

Sämtlichen Aktivitätsparameter zeigen eine hochsignifikante Verbesserung.



Gruppe AS (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Baseline	Nach 24 Monaten	p-Wert*
BASDAI	6,178 $\pm$ 1,663	4,348 $\pm$ 2,257	<b>&lt;0,0005</b>
VAS	53,438 $\pm$ 25,464	36,313 $\pm$ 27,976	<b>&lt;0,0005</b>
HAQ	1,383 $\pm$ 0,521	0,563 $\pm$ 0,421	<b>0,001</b>

\* p-Wert des Wilcoxon-Tests auf gleiche Verteilung von positiven und negativen Differenzen.

Alle Aktivitätsparameter imponieren durch eine hochsignifikante Verbesserung im Beobachtungszeitraum.

## 6.5 Korrelationen der Knochendichte mit den biochemischen Markern des Knochenmetabolismus und den Aktivitätsparametern

Gruppe RA

Items (Differenz Base / 24 Monate)*	Osteocalcin	CrossLaps	BSG	CRP
BMD Schenkelhals rechts	-0,188	0,105	0,210	0,060
T-Score Schenkelhals rechts	-0,174	0,143	0,288	0,182

Items (Differenz Base / 24 Monate)*	BSG	CRP	HAQ
Osteocalcin	0,153	0,116	-
VAS	0,013	0,214	0,043
DAS 28	-	-	-0,038

\* Spearmanse Rangkorrelationen. Signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) sind fett und kursiv markiert

Signifikante Korrelationen konnten in der RA-Gruppe nicht detektiert werden.

Gruppe AS

Items (Differenz Base / 24 Monate)*	Osteocalcin	CrossLaps	BSG	CRP
BMD Schenkelhals rechts	-0,084	-0,337	<b>-0,498</b>	<b>-0,608</b>
T-Score Schenkelhals rechts	0,073	-0,082	-0,290	-0,398

Items (Differenz Base / 24 Monate)*	BSG	CRP	HAQ
Osteocalcin	0,453	0,318	-
VAS	-0,067	-0,027	0,274
BASDAI	-	-	-0,070

\* Spearmanse Rangkorrelationen. Signifikante Korrelationen ( $p < 0,05$ ) sind fett und kursiv markiert

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte und den Akut-Phase-Reaktanden erhoben werden: Steigende BMD-Werte in der AS-Gruppe sind mit fallenden BSG- und CRP-Werten assoziiert.

## 6.6 Zusammenhang zwischen Knochendichte und Kortisoneinnahme (Prednisolon [mg])

Gruppe RA (MW  $\pm$  Std.abw. (N))

Item	Dosis 0-5 mg	Dosis $\geq$ 6 mg	p-Wert*
BMD L1-4 Base	1,116 $\pm$ 0,276	1,053 $\pm$ 0,183	0,915
BMD L1-4 24 Monate	1,091 $\pm$ 0,271	1,121 $\pm$ 0,182	0,671
BMD L1-4 Differenz (Base - 24 Monate)	0,026 $\pm$ 0,100	-0,068 $\pm$ 0,081	0,467

\* p-Wert des Mann-Whitney-U-Tests auf gleiche Verteilung in den Gruppen.

Die Höhe der Prednisoloneinnahme korreliert während des Beobachtungszeitraumes nicht mit dem Verlauf der Knochendichte.

## **Kapitel 7**

### **Diskussion**

#### **7.1 Osteoporoseentwicklung**

Eine sekundäre Osteoporose entwickelt sich im Rahmen einer entzündlich-rheumatischen Erkrankung bei einem Großteil der Patienten. Bei der RA stellt die systemische Osteoporose eine häufige und pathogenetisch heterogene Komplikation dar. Verschiedene Faktoren wie unmittelbar mit der Erkrankung assoziierte Faktoren (u. a. Immobilisation), Therapiefolgen (Steroide!) sowie zusätzliche, von der Grunderkrankung unabhängige Faktoren, können den Knochenmetabolismus und damit die Knochendichte negativ akzelerieren. Auch in Begleitung der AS wird eine Osteoporose häufig detektiert und zwar nicht nur in fortgeschrittenen ankyloierten Stadien (mit dominierender Immobilität aufgrund von Ankylosen im WS-Bereich), sondern auch schon im Frühstadium (Lange 2001). Auch hier sind die gleichen pathogenetischen Gesichtspunkte wie bei der Osteoporoseentwicklung im Zuge einer RA gegeben. Ferner fanden sich in den letzten Jahren auch Hinweise für eine

Alterierung des Vitamin D-Metabolismus im Rahmen des inflammatorischen Geschehens und es konnte eine Assoziation der Knochendichte mit dem FokI-Polymorphismus des Vitamin D Rezeptorgens nachgewiesen werden (Obermayer-Pietsch et al. 2003, Lange et al. 2009).

Generell ist es aufgrund der heterogenen Pathogenese der sekundären Osteoporose bei entzündlich-rheumatischen Erkrankungen schwierig, die individuelle Bedeutung der einzelnen Risikofaktoren korrekt einzuschätzen und zuzuordnen.

## **7.2 Molekulare Mechanismen des Entzündungsgeschehens**

In Folge der entzündlich-rheumatischen Erkrankungen kommt es häufig zu einer Verminderung der Mobilität. Molekularbiologische Studien haben hierbei eine enge Verzahnung des Immunsystems und des Knochenstoffwechsels belegen können. So fungieren Zytokine als Stimulatoren der Osteoklastogenese und sind damit essenzielle Mediatoren der Knochenresorption. Im Zuge des Entzündungsgeschehens wird insbesondere der Einfluss proinflammatorischer Zytokine auf den Knochenstoffwechsel in Form eines Knochenmasseverlustes evident: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 und IL-17 tragen zu einer erhöhten Osteoklastogenese bei (Gravallese et al. 2001, Schett et al. 2006, Lange & Neumann 2009). Dabei wird die durch Osteoklasten vermittelte Knochenresorption insbesondere durch die Schlüsselregulatoren RANKL, dessen Rezeptor RANK und durch OPG vermittelt. Das RANK/RANKL/OPG-System spielt somit eine zentrale Rolle beim Knochenumbau und bei der Osteoporoseentstehung.

Auch durch den Einsatz von NSAIDs und Glukokortikoiden kommt es zu einer weiteren Alterierung des Knochenstoffwechsels. Insbesondere kann eine Glukokortikoidgabe in den ersten 3-12 Monaten zu einem extrem hohen Knochenmasseverlust führen (bis zu 20%, sog. „very high turnover“ bzw. „fast loser“) (Lange & Müller-Ladner 2007).

Sowohl bei der RA als auch bei der AS scheint eine adäquate TNF-Hemmung die entzündungsmedierten Veränderungen des Knochenmetabolismus zu neutralisieren (Allali et al. 2003, Lange et al. 2005). Hierbei wird das Verhältnis von RANKL zu OPG in Richtung Knochenerhaltung verschoben, indem OPG induziert und RANKL

reduziert wird. Zudem kommt es unter dem Einfluss von TGF- $\beta$  zur Apoptose der Osteoklasten. Mehrere klinische Studien belegen einen Stopp bzw. eine Verlangsamung des radiomorphologisch objektivierbaren erosiven Prozesses unter einer anti-TNF-Therapie bei RA (Catrina et al. 2006, Vis et al. 2006).

Dem IL-1 als proinflammatorischem Zytokin kommt ebenfalls eine zentrale Rolle im Knochenstoffwechsel zu. Es induziert nicht nur die Bildung von RANKL, sondern ist auch bei der TNF- $\alpha$  getriggerten Knochenresorption essenziell: Fehlen von IL-1 limitiert über eine verminderte RANK-Expression, die durch IL-1 reguliert wird, deutlich die TNF- $\alpha$  induzierte Knochenresorption. Hierdurch werden die osteoklastären Vorläuferzellen resistenter auf die Stimulation durch RANKL (Neumann & Schett 2007).

Eine weitere interessante Schlüsselrolle im Knochenstoffwechsel spielt IL-17 in seiner Funktion als Bindeglied zwischen T-Zellen und Knochenresorption (Sato et al. 2006, Neumann & Schett 2007). IL-17 stammt überwiegend von Th17-Zellen, die neben proinflammatorischen Eigenschaften auch die Osteoklastenbildung fördern. Als Induktor der Expression von TNF- $\alpha$  und IL-1 gilt es als zentraler Trigger der Osteoklastogenese. Zudem induziert IL-17 die Produktion anderer Faktoren (u.a. IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TGF- $\beta$ , G-CSF, GM-CSF). Eine Blockade von IL-17 supprimiert tierexperimentell die Gelenkdestruktion bei der Kollagen-induzierten Arthritis (Lubberts et al. 2004 + 2005).

Mit IL-6 wurde inzwischen ein weiteres Zytokin identifiziert, das über die Expression von RANKL die Osteoklastogenese stimuliert. Insbesondere bei der Osteodestruktion beim multiplen Myelom wird ihm eine wesentliche Rolle zuerkannt (Liu et al. 2006, Wong et al. 2006).

Ausgehend davon, dass eine adäquate TNF-Hemmung den entzündlich-destruierenden Verlauf einer RA stoppen bzw. verlangsamen kann und aufgrund der Resultate einer 1-jährigen Pilotstudie, die einen osteoprotektiven Effekt einer TNF-Hemmung bei RA und AS zeigen konnte (Allali et al. 2003, Lange et al. 2005), enthält das Design der vorliegenden 2-jährigen Prospektivstudie folgende Aspekte: Einfluss einer suffizienten TNF- $\alpha$  Blockade auf das inflammatorische Geschehen (Aktivitätsparameter, Akut-

Phase-Reaktanden, Funktionsparameter, Schmerzen) und auf osteologische Parameter (Knochendichte, Marker des Knochenmetabolismus).

### 7.3 Knochendichte

Während des follow up von 2 Jahren zeigte sich unter der TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie ein signifikanter Anstieg der axialen Knochendichte sowohl bei Patienten mit einer RA als auch bei Patienten mit einer AS. Dieser Anstieg zeigte sich insbesondere unter Berücksichtigung des Präzisionsfehlers („precision error“: 1,5% an der LWS und 2% am Schenkelhals ges.). Am rechten Schenkelhals gesamt war die Knochendichte im follow up in beiden Patientenkollektiven stabil geblieben. Bei keinem Patienten kam es während des Beobachtungszeitraums zu einem Frakturgeschehen. In der AS-Gruppe waren zudem keine Patienten, die entzündliche Veränderungen im LWS-Bereich mit möglichem Einfluss auf die Messergebnisse („falsch hohe BMD-Werte“) zeigten. Für die RA konnte somit erstmals im follow up von 2 Jahren eine signifikante Zunahme der axialen Knochendichte mit stabilen Werten am Schenkelhals verifiziert werden.

Bisher gibt es in der Literatur nur eine Arbeit zu dieser Thematik bei RA, die allerdings nur 1-Jahres-Daten enthält (Lange et al. 2005), welche in der vorliegenden Studie bestätigt werden können. Für die AS existiert bisher ebenfalls nur eine Publikation zu dieser Thematik, deren Resultate ebenfalls mit den hier erhobenen Daten kompatibel sind (Allali et al. 2003).

Anhand einer Subgruppenanalyse war in der RA-Gruppe kein signifikanter Einfluss der Kortisoneinnahme auf die Knochendichte detektierbar. Möglicherweise liegt dieses Resultat an den zahlenmäßig kleinen Patientensubgruppen. Bei größeren Patientenkollektiven mit niedrig dosierter oraler Glukokortikoidtherapie würde man zunächst eine Abnahme der BMD erwarten, die bei gleichzeitiger TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie jedoch zumindest teilkompensiert, wenn nicht gar im Sinne einer zunehmenden Knochendichte positiv moduliert sein könnte.

## 7.4 Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels und Vitamin D-Spiegel

Am einfachsten gelingt die Einschätzung der Dynamik des Knochenstoffwechsels durch biochemische Analysen. Die biochemischen Marker des Knochenstoffwechsels korrelieren mit dem so genannten Remodelling, das heißt dem Ausmaß von Knochenformation (Neubildung) und Knochenresorption (Abbau). Beide Prozesse können durch Erkrankungen des Knochens unterschiedlich beeinflusst werden, wobei sich die Balance sowohl in die eine als auch in die andere Richtung verschieben kann. Zwei Gruppen von biochemischen Knochenstoffwechselfparametern können unterschieden werden: Parameter der zellulär-enzymatischen Aktivität der Osteoblasten (z. B. die alkalische Phosphatase und die tartratresistente saure Phosphatase der Osteoklasten) und Matrixbestandteile, die beim Aufbau (Osteocalcin) oder Abbau ( $\beta$ -CrossLaps) freigesetzt werden.

Osteocalcin (Synonym: "bone  $\gamma$ -carboxylglutamic acid-containing protein" oder kurz: "Bone-Gla-Protein" oder noch kürzer: "BGP") ist ein seit 1975 bekanntes Protein des menschlichen und tierischen Organismus. Es wird im Knochen durch die Osteoblasten und im Zahn durch Odontoblasten gebildet und ist Teil der extrazellulären nicht-kollagenen Knochenmatrix, von der es etwa 2% ausmacht. Osteocalcin ist ein Marker des Knochenaufbaus.

Das Osteocalcin des Menschen besteht aus 49 Aminosäuren. Seine Synthese wird in Osteoblasten von 1,25-Vitamin D<sub>3</sub> induziert und durch Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Insulin und Östrogene beeinflusst. Osteocalcin wird beim Menschen durch ein Gen auf dem Chromosom 1q25-q31 codiert. Die Ausschaltung des Gens führt im Tierexperiment (Maus) zu einer abnorm erhöhten Knochenmineralisierung und Zunahme der Knochensubstanz bei gleichzeitig verminderter Bruchfestigkeit und Einengung des Markraumes, ein Merkmal der Osteopetrose (Marmorknochenkrankheit).

Osteocalcin enthält Glutamylreste, welche mithilfe des Co-Faktors Vitamin K und des Enzyms Glutamylcarboxylase carboxyliert werden müssen, bevor Osteocalcin im Knochen aktiv Calcium binden kann. Die calciumbindende Eigenschaft hat Osteocalcin

mit anderen Calcium-bindenden Proteinen (z. B. Calbindin oder spezifischen Gerinnungsfaktoren) gemein.

Die physiologischen Funktionen des Osteocalcins sind weitgehend ungeklärt. Es besitzt eine hohe Affinität zum Hydroxylapatit und induziert möglicherweise die Hydroxylapatitbildung in der Knochenmatrix. Osteocalcin ist ein Vitamin K-abhängiges Protein, das gamma-Carboxyglutaminsäurereste enthält. Es wird wie die alkalische Phosphatase während der Knochenneubildung freigesetzt und ist somit ein Marker der Osteoblastenaktivität und ein Knochenformationsmarker mit guter diagnostischer Spezifität. Osteocalcin kann sowohl im Serum als auch in Urin bestimmt werden („Beurteilung des Knochenumsatzes“). Mit dem Osteocalcinspiegel lässt sich somit auch die Wirksamkeit einer osteoprotektiven Therapie monitoren. Osteocalcin hat eine Plasmahalbwertszeit von 4 Minuten und wird renal eliminiert. Voraussetzung zur richtigen Interpretation ist daher eine regelrechte Nierenfunktion (Nishizawa et al. 2005, Raisz 2005).

Bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten lag eine regelrechte Nierenfunktion vor, so dass die gewonnenen Osteocalcinwerte als valide einzustufen sind. Während des Beobachtungszeitraums zeigte sich ein signifikanter Anstieg sowohl in der RA-Gruppe ( $p < 0,0005$ ) als auch in der AS-Gruppe ( $p < 0,001$ ).

CrossLaps sind endständige Peptide (Telopeptide) der kollagenen Fasern, an denen Crosslinks haften. Sie werden ebenfalls durch Osteoklasten freigesetzt. Bei verstärktem Knochenabbau werden Crosslinks und CrossLaps somit verstärkt freigesetzt, bei verstärktem Knochenanbau hingegen gehen diese Marker zurück.

Die Bestimmung von  $\beta$ -CrossLaps im Serum ist ein guter Indikator der osteoklastären Aktivität.  $\beta$ -CrossLaps zeigen frühzeitig den therapeutisch induzierten Rückgang der Knochenresorption an und können daher als Indikator für den Behandlungserfolg gewertet werden. Insbesondere bei der individuellen Verlaufskontrolle kostenintensiver antiresorptiver Therapien zeigt der Einsatz von Knochenmarkern hohen klinischen Nutzen. Gegenüber einer Knochendichtemessung spiegelt der biochemische Parameter wesentlich früher (nach drei Monaten versus zwei Jahren) durch starken Konzentrationsabfall im Vergleich zum Ausgangswert vor Therapiebeginn die Antwort auf eingeleitete Behandlungsmaßnahmen wider. Dies ist insbesondere bei Non-



Compliance aufgrund komplizierter Einnahmeprozeduren von zum Beispiel oral applizierten Bisphosphonaten oder im Hinblick auf die hohen Therapieabbruchraten bei Patientinnen unter Hormonsubstitution ein entscheidender Vorteil (Resch & Bernecker 2004).

Sowohl bei der RA- als auch bei der AS-Gruppe zeigte sich im Beobachtungszeitraum ein signifikanter Abfall der Serum-CrossLaps (Knochenabbaumarker) und ein signifikanter Anstieg des Osteocalcins (Knochenanbaumarker). Die Änderungen der Laborparameter unterstützen damit die Resultate der Knochendichtemessungen. Eine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte und den o. g. biochemischen Markern ließ sich statistisch jedoch nicht objektivieren. Diese Annahme ist allerdings auch nicht zwangsläufig zu vermuten, da es sich hierbei einerseits um einen statischen (BMD) und andererseits um dynamische (biochemische Marker) Parameter handelt. Die vorliegenden Resultate sprechen jedoch tendenziell für eine Kohärenz zwischen der Knochendichte und den biochemischen Markern des Knochenmetabolismus im Sinne einer gesteigerten Knochenneuformation.

Es ist also zu konstatieren, dass eine TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie den Knochenmetabolismus positiv moduliert, u. a. über den bereits o. g. Einfluss auf die Zytokinkaskade und das RANK/RANKL/OPG-System.

Ein weiterer Aspekt betrifft die Immobilität der Patienten. Durch eine suffiziente antiinflammatorische Therapie kommt es zu einer verbesserten Mobilisation, so dass über das „neuromuskuläre System“ letztendlich auch eine gesteigerte Zug- und Druckbelastung auf den Knochen einwirkt (Wirkung auf die Osteozyten in ihrer Funktion als Mechanorezeptoren), die wiederum einen knochenaufbauenden Effekt einleitet.

Zusammenfassend zeigen die biochemischen Marker in beiden Gruppen während des follow up einen Shift zur erhöhten Knochenformation und verminderter Knochenresorption.

Beim Vitamin D zeigte sich baseline in beiden Gruppen eine regelrechte Versorgungssituation mit dem Speichervitamin D (25 Vit. D<sub>3</sub>) und dem biologisch aktiven 1,25-Vitamin D<sub>3</sub>. In der RA-Gruppe war während des follow up keine signifikante Änderung gegeben, in der AS-Gruppe zeigte sich ein signifikanter Abfall

des 25 Vitamin D3 (jedoch innerhalb des Normbereichs) mit konsekutiv erhöhtem Anstieg des biologisch aktiven 1,25-Vitamin D3. Dieser Effekt lässt sich bei regelrechter Nierenfunktion der AS-Patienten durch eine erhöhte renale Hydroxylierung vermuten, da durch die TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie die renale Hydroxylaseaktivität nicht mehr supprimiert wird.

## 7.5 Assessments der Krankheitsaktivität

Standardisierte Verfahren und international validierte Schemata spielen in Zeiten steigender Gesundheitsausgaben eine immer größere Rolle bei der Diagnose, Klassifikation, Dokumentation und Verlaufsbeobachtung von Erkrankungen. Das Messen von Krankheitsaktivität nach internationalen Standards hat auf diese Weise auch Einzug in den klinischen Alltag der Rheumatologie gehalten.

Zur Bestimmung der aktuellen Krankheitsaktivität und zur Beurteilung von Veränderungen im Krankheitsverlauf bedient man sich sog. „Disease Activity Scores“. Bei der rheumatoiden Arthritis stellt der „Disease Activity Score 28“ (DAS 28) ein international gebräuchliches und aussagekräftiges Messinstrument dar. Es handelt sich um ein Punktesystem zur Erfassung und Dokumentation des individuellen Krankheitsgeschehens, was auch zur Erfolgskontrolle der medizinischen Behandlung von erheblichem Wert ist. Dieses von der europäischen Rheumaliga (EULAR) entwickelte Messinstrument wird vom Arzt erhoben, wobei folgende Einzelkriterien berücksichtigt werden: Anzahl der geschwollenen und druckschmerzhaften Gelenke (DAS 28: 28 von der EULAR festgelegte Gelenke), BSG und Patientenurteil zur Krankheitsaktivität. Dabei entspricht ein Wert zwischen 0 – 3,2 einer fehlenden bis geringen Krankheitsaktivität, ein Wert zwischen 3,2 – 5,1 einer mittleren Krankheitsaktivität und ein Wert  $> 5,1$  einer hohen Krankheitsaktivität (Prevoo et al. 1995, van der Heijde & Jacobs 1998). Die in dieser Studie untersuchte RA-Gruppe zeigte durchgehend eine mittlere bis hohe Krankheitsaktivität (DAS 28  $> 4,8$ ). Unter der durchgeführten 2-jährigen anti-TNF- $\alpha$  Therapie zeigte sich eine signifikante Senkung des DAS 28 ( $p < 0,005$ ), was die Effektivität der durchgeführten Therapie eindeutig unterstreicht.

Eine der gängigen Möglichkeiten, die Krankheitsaktivität bei der AS zu messen, ist die Bestimmung des „Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index“ (BASDAI). Dieser Fragebogen wird vom Patienten selbst ausgefüllt und enthält folgende Messgrößen: Morgensteifigkeit, Erschöpfung/Müdigkeit, Schmerzen, Gelenkschmerzen/Gelenkschwellung, Druckschmerzhaftigkeit der Gelenke (Heuft-Dorenbusch et al. 2004). Die in der Studie eingeschlossenen AS-Patienten wiesen baseline eine deutliche Aktivität auf (BASDAI > 4,5). Während des 2-jährigen Beobachtungszeitraums konnte auch in diesem Klientel eine signifikante Abnahme des BASDAI objektiviert werden ( $p < 0,005$ ).

Der „Health Assessment Questionnaire“ (HAQ) dient zur Erfassung der Behinderung durch eine entzündlich-rheumatische Erkrankung. Der Fragebogen wird vom Patienten ausgefüllt, wobei alltägliche Funktionsbereiche bewertet werden: Anziehen, Aufstehen, Essen, Gehen, Körperpflege, Gegenstände reichen, Greifen und weitere Tätigkeiten. Es wird dabei jeweils auf einer Skala von 0 bis 3 unterschieden, ob die Tätigkeiten ohne Schwierigkeiten, mit Mühe, mit fremder Hilfe oder gar nicht verrichtet werden können. Als kleinste unterscheidbare Einheit (minimale klinisch differenzierbare Einheit) wird allgemein eine Veränderung des HAQ-Wertes um 0,22 Einheiten angesehen. Als klinisch signifikante Verbesserung gilt eine Abnahme des HAQ um mindestens 0,5 Einheiten (Fries et al. 1980, Pincus et al. 1983). In der durchgeführten Prospektivstudie zeigte sich in beiden Patientengruppen eine signifikante Verbesserung des HAQ (AS-Gruppe  $p < 0,001$  und RA-Gruppe  $p < 0,0005$ ).

Schmerzen schränken Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen oft in ihrer Alltagsaktivität ein, und bis heute gibt es kein verlässliches Instrument, um Schmerzen valide zu erfassen. In der vorliegenden Studie wurde von den Patienten auf einer „Visuellen Schmerzanalogskala“ (VAS) die Stärke der aktuellen, subjektiv empfundenen Schmerzen festgelegt. Die VAS wird häufig in der Schmerzforschung eingesetzt. Dabei handelt es sich um eine numerische Analogskala, wobei der Abstand auf einer Strecke zwischen 2 Punkten 10 cm (= 100 mm) beträgt und der Patient auf dieser Strecke durch einen Strich seine subjektive Schmerzempfindung (aktuelle durchschnittliche Schmerzen der letzten 7 Tage) markiert. Der Wert 0 (= 0 cm) bedeutet dabei keine Schmerzsensation, der Wert 10 (= 10 cm, bzw. 100 mm) unerträgliche Schmerzen (semiquantitatives Verfahren). Sowohl in der RA- als auch in

der AS-Gruppe zeigte sich zwischen den Messzeitpunkten baseline und nach 24 Monaten eine signifikante Abnahme der Schmerzempfindung unter der TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie ( $p < 0,005$ ).

Bei den parallel ermittelten BSG- und CRP-Werten zeigte sich in der AS-Gruppe ebenfalls eine signifikante Reduktion ( $p < 0,022$ ) zwischen baseline und nach 24 Monaten. In der RA-Gruppe ließen sich hingegen keine signifikanten Änderungen objektivieren. Da es sich hierbei um dynamische „Akut-Phase-Reaktanden“ handelt, sind möglicherweise ein gerade wieder aufflammendes Entzündungsgeschehen zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt oder sich parallel manifestierende Infekte zu diskutieren.

Die Daten der vorliegenden Prospektivstudie zeigen, dass es bei RA und AS unter einer TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie zu einem signifikanten Anstieg der axialen Knochendichte (unter Berücksichtigung des Präzisionsfehlers) bei konstanter Knochendichte am re. Schenkelhals gesamt kommt. Diese Resultate decken sich mit Vorstudien, die bei RA über einen Zeitraum von 12 Monate (Lange et al. 2005) und bei einer Gruppe von AS-Patienten über einen Zeitraum von 6 Monaten (Allali et al. 2003) durchgeführt wurden. In der o. g. Studie wurde allerdings der Präzisionsfehler der Knochendichtemessung bei Patienten mit AS nicht berücksichtigt, so dass die BMD-Werte nicht als valide anzusehen sind. Die hier gefundenen Resultate sind konsistent zu tierexperimentellen Daten, wo es ebenfalls unter einer TNF-Blockade-Therapie zu einer Abnahme der Knochenresorption mit parallel erhöhter Knochenneuformation kam (Bertolini et al. 1986, Kimble et al. 1997).

## **Kapitel 8**

### **Zusammenfassung**

#### **Infliximab bei rheumatoider Arthritis und ankylosierender Spondylitis: Effekte auf den Knochenmetabolismus, die Knochendichte, Aktivitätsparameter und Funktionskapazität – eine 2-jährige Prospektivstudie**

Bei rheumatoider Arthritis (RA) konnte in einer einjährigen Pilotstudie bereits ein osteoprotektiver Effekt unter einer TNF-Blockade-Therapie belegt werden. In der vorliegenden 2-jährigen follow up Studie galt das Interesse der Wirkung einer TNF-Blockade-Therapie mit Infliximab auf die Knochendichte, Marker des Knochenstoffwechsels, Aktivitätsparameter, Schmerzempfindung und Funktionsparameter bei Patienten mit definitiver rheumatoider Arthritis (RA) und ankylosierender Spondylitis (AS).

Bei 18 Patienten mit RA (Durchschnittsalter 62 J.) und 16 Patienten mit AS (Durchschnittsalter 48 J.), die unter einer Mono-Langzeittherapie (MTX, Leflunomid oder Sulfasalazin) in Kombination mit einem NSAID und z. T. einer Steroidtherapie weiterhin deutlich aktiv waren (DAS 28 > 4,8; BASDAI > 4,5), wurde prospektiv der Einfluss einer TNF-Blockade-Therapie mit Infliximab (3,5 – 5 mg/kg KG) auf folgende Parameter untersucht: Knochendichte (BMD, T-Score, Z-Score) axial (LWK 1-4) und am re. Schenkelhals gesamt, Aktivitätsparameter (DAS 28, BASDAI), visuelle Schmerzanalogskala (VAS), Health Assessment Questionnaire (HAQ), Knochenmarker (Osteocalcin, CrossLaps), 25- und 1.25 Vitamin D3 und Akut-Phase-Reaktanden (BSG, CRP). Eine Calcium- und Vitamin D-Supplementationstherapie bestand bei allen Patienten mit einer Kortisoneinnahme, Ausschlusskriterium war eine Medikation mit einem Bisphosphonat oder weitere Medikationen mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel.

Das 2-jährige follow up zeigte folgende signifikante Resultate: (1) RA-Gruppe: Zunahme der axialen Knochendichte (BMD, Z- und T-Score;  $p < 0,05$ ) unter Berücksichtigung des Präzisionsfehlers, Erhöhung des Osteocalcins (Anbauparamete;  $p < 0,005$ ) und Abnahme der CrossLaps (Abbauparameter;  $p < 0,01$ ), Abnahme des DAS 28, der VAS und des HAQ ( $p < 0,0005$ ). (2) AS-Gruppe: Zunahme der axialen Knochendichte (BMD, Z- und T-Score;  $p < 0,02$ ) unter Berücksichtigung des Präzisionsfehlers, Erhöhung des Osteocalcins ( $p < 0,001$ ) und Abnahme der CrossLaps ( $p < 0,002$ ), Abnahme des BASDAI und der VAS ( $p < 0,0005$ ), des HAQ ( $p < 0,001$ ) und des CRPs ( $p < 0,02$ ). Zudem zeigte sich eine negative Korrelation zwischen der Knochendichte am re. Schenkelhals gesamt und der BSG sowie dem CRP.

Die gewonnen Resultate belegen neben einer effektiven Unterdrückung des entzündlich-rheumatischen Prozesses einen osteoprotektiven Effekt einer TNF- $\alpha$  Blockade-Therapie („Modulation osteoimmunologischer Prozesse“) auf die Knochendichte und auf Marker des Knochenmetabolismus bei Patienten mit RA und AS. Parallel dazu zeigte sich eine signifikante Verbesserung der Aktivitätsscores (DAS 28, BASDAI), eine Schmerzabnahme (VAS) und Verbesserung der Funktionskapazität (HAQ).

## **Osteoprotective and anti-inflammatory effect of infliximab in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a prospective open-label study**

**Objective:** To determine the changes in bone mineral density (BMD), bone metabolism and disease activity in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis.

**Methods:** 18 patients with persistently active rheumatoid arthritis (RA, mean age 62 yr, DAS 28 > 4.8) and 16 patients with ankylosing spondylitis (AS, mean age 48 yr, BASDAI > 4.5) despite a high dose of NSAIDs and/or treatment with MTX or leflunomide or sulfasalazine, were investigated. 14 patients received MTX (mean dose 12.5 mg/week), 4 patients received leflunomide (mean dose 20 mg/day) and 12 patients with RA received concomitantly corticosteroids at a mean daily dose of 7.5 mg. Patients receiving bisphosphonates or hormone replacement therapy were excluded. The patients were treated with 3.5 mg/kg infliximab at weeks 0, 2, 6 and then every 6-8 weeks. Lumbar and femoral BMD was measured by dual-energy X-ray absorptiometry at baseline and 24 months later. Serum osteocalcin (OC), serum crosslaps (CL), CRP and ESR were measured in parallel. DAS 28, BASDAI, HAQ and VAS were recorded. All patients taking prednisolone received calcium (1g/day) and vitamin D (800 IU/day). None of the AS patients showed an involvement of the lumbar spine.

**Results:** In patients with RA a significant increase in BMD in the spine after 24 months of infliximab therapy (BMD/T-Score/Z-Score,  $P < 0.05$ ), an increase in OC ( $P < 0.005$ ), a decrease in CL ( $P < 0.01$ ), and a decrease in DAS 28, VAS and HAQ (each with a  $P < 0.0005$ ) could be observed. Patients with AS demonstrated an increase in BMD of the spine (BMD/T-Score/Z-Score,  $P < 0.02$ ), an increase in OC ( $P < 0.001$ ), a decrease of CL ( $P < 0.002$ ), and a decrease in BASDAI and VAS ( $P < 0.0005$ ), HAQ ( $P < 0.001$ ) and CRP ( $P < 0.02$ ).

**Conclusion:** The data support the hypothesis that an anti-TNF therapy in addition to anti-inflammatory effects, amelioration of activity scores and improved physical function exerts also beneficial effects on bone metabolism and bone mineral density in patients with RA and AS, most likely by modulating the osteoimmunological processes in these diseases.

**Publikation der Arbeit als Vortrag auf dem internationalen Osteologie-Kongress:**

Dischereit G, Teichmann J, Müller-Ladner U, Lange U. Osteoprotective and anti-inflammatory effect of infliximab in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: a prospective open-label study. Osteologie 2009; Supplement 1: S. 53, P 52



## Literaturverzeichnis

- Albright F, Smith PH, Richardson AM. Post-menopausal osteoporosis - its clinical features. *J Am Med Assoc (JAMA)* 1941; 116: 2465-2474
- Allali F, Breban M, Porcher R, Maillefert JF et al. Increase in bone mineral density of patients with spondyloarthritis treated with anti-tumour necrosis factor alpha. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(4): 347-349
- Ammann P, Rizzoli R, Bonjour JP, Bourrin S et al. Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency. *J Clin Invest* 1997; 99(7): 1699-1703
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(3): 315-324
- Bartl R. Osteoporose, Prävention - Diagnostik - Therapie. 2. überarb. und erw. Auflage, Thieme, Stuttgart, 2004
- Bauer DC, Orwoll ES, Fox KM, Vogt TM et al. Aspirin and NSAID use in older women: effect on bone mineral density and fracture risk. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11(1): 29-35
- Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD et al. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 1986; 319(6053): 516-518
- Bhalla AK, Shenstone B. Bone densitometry measurements in early inflammatory disease. *Baillieres Clin Rheumatol* 1992; 6(2): 405-414
- Bianchi G, Marchesini G, Zoli M, Falasconi MC. Thyroid involvement in chronic inflammatory rheumatological disorders. *Clin Rheumatol* 1994; 13(1): 479-484
- Brandt J, Westhoff G. Validierung einer deutschen Version des Fragebogens BASDAI zur Messung der Krankheitsaktivität bei ankylosierender Spondylitis. *Z Rheumatol* 2003; 62: 264-273

- Braun J, Brandt J, Listing J, Zink A et al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomised controlled multicentre trial. *Lancet* 2002; 359(9313): 1187-1193
- Brewerton DA, Hart FD, Nicholls A, Caffrey M, James DC, Sturrock RD. Ankylosing spondylitis and HL-A 27. *Lancet* 1973; 1(7809): 904-907
- Bulter RC, Dauce MWJ, Worsford M, Sharp CA. Bone mineral content in patients with rheumatoid arthritis: relationship to low dose steroid therapy. *Br J Rheumatol* 1991; 30: 86-90
- Burmester GR, Pezzutto A. Taschenatlas der Immunologie. Grundlagen, Labor, Klinik. Thieme, Stuttgart, 1998
- Calin A. Ankylosing spondylitis. In Kelly WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (Hrsg.): *Textbook of Rheumatology*, 993-1007, WB Saunders, Philadelphia, 1985
- Catrina AI, Klint E., Ernestam S, Catrina SB et al. Anti-tumor necrosis factor therapy increases synovial osteoprotegerin expression in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 76-81
- Cohen LM, Mittal KK, Schmid FR, Rogers LF et al. Increased risk for spondylitis stigmata in apparently healthy HL-AW27 men. *Ann Intern Med* 1976; 84(1): 1-7
- Cohen MM, Jr. The new bone biology: pathologic, molecular, and clinical correlates. *Am J Med Genet A* 2006; 140(23): 2646-2706
- Cooper C, Wockham C. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. In Christiansen C, Overgaars K (Hrsg.): *Osteoporosis, 1578-1579, Denmark: Handelstrykkeriet Aalborg*, 1990
- Cutolo M, Balleari E, Giusti M, Monachesi M et al. Sex hormone status in women suffering from rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1986; 13(6): 1019-1023
- D'Angelo A, Fabris A, Sartori L, Malvasi L et al. Mineral metabolism and bone mineral content in rheumatoid arthritis. Effect of corticosteroids. *Clin Exp Rheumatol* 1985; 3(2): 143-146
- Dayer JM, de Rochemonteix B, Burrus B, Demczuk S et al. Human recombinant interleukin 1 stimulates collagenase and prostaglandin E2 production by human synovial cells. *J Clin Invest* 1986; 77(2): 645-648
- Dihlmann W. Spondylitis ankylopoetica, die Bechterewsche Krankheit. Thieme, Stuttgart, 1968
- Dihlmann W. Gelenke - Wirbelverbindungen. *Klinische Radiologie*. 2., neubearb. Aufl., Thieme, Stuttgart, 1982
- Donnelly S, Doyle DV, Denton A. Bone mineral density and vertebral compression fracture rates in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1994; 53: 117-121
- Doubremelle M, Bourreille A, Zerbib F, Heresbach D et al. Treatment of Crohn's disease with anti-TNF alpha antibodies (infliximab): results of a multicentric and retrospective study. *Gastroenterol Clin Biol* 2002; 26(11): 973-979

- Eastmond CJ, Calguner M, Shinebaum R, Cooke EM et al. A sequential study of the relationship between faecal *Klebsiella aerogenes* and the common clinical manifestations of ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1982; 41(1): 15-20
- Ebringer A, Cowling P, Ngwa-Shu N, James DCO, Ebringer RW. Cross-reactivity between *Klebsiella aerogenes* species and B27 lymphocyte antigens as an aetiological factor in ankylosing spondylitis. In Dausset J, Svejgaard A (Hrsg.): *HLA and Disease*, p58, INSERM, Paris, 1976
- Ebringer RW, Cawdell DR, Cowling P, Ebringer A. Sequential studies in ankylosing spondylitis. Association of *Klebsiella pneumoniae* with active disease. *Ann Rheum Dis* 1978; 37(2): 146-151
- Fassbender HG. *Pathologie rheumatischer Erkrankungen*. Springer, Berlin, 1975
- Feldman M, Brennan FM, Field M, Maini RN. Pathogenesis of rheumatoid arthritis: cellular and cytokine interactions. In Smolen JS, Kalden JR, Maini RN (Hrsg.): *Recent Advances in Rheumatoid Arthritis*, Springer Verlag, Berlin, 1990
- Feldtkeller E. Unterschiede im Krankheitsverlauf männlicher und weiblicher Spondylarthritis-Patienten. *Akt Rheumatol* 1998; 23: 145-153
- Fellmann N, Wagenhäuser F. Morbus Bechterew, Sonderform der primär chronischen Polyarthritiden? *Schweiz med Wschr* 1960; 90: 153
- Fellmann N, Enderlin M. Serological test in disease of the joint and spine - a review of 930 cases. *Germ med Mth* 1962; 2: 48-52
- Fellmann N. Behandlungsergebnisse mit einer kombinierten physikalisch-balneologischen und sportlichen Behandlung bei der Spondylitis ankylosans. *Arch phys Ther* 1965; 17: 319-322
- Fellmann N, Spring H. *Spondylitis ankylosans, Morbus Bechterew*. Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Toronto, 1989
- Felsenberg D. Bildgebende Verfahren und Knochendichtemessungen. In Seibel MJ, Kraenzlin ME (Hrsg.): *Osteoporose: Moderne Diagnostik - therapeutische Konsequenzen für Klinik und Praxis*, 6-12, Karger Verlag, Freiburg, 1995
- Firestein GS. Rheumatoid synovitis and pannus. In Klippel JH, Dieppe PA (Hrsg.): *Rheumatology*, 5.13.1-5.13.24, Mosby, London, 1998
- Firestein GS. Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature* 2003; 423(6937): 356-361
- Fries JF, Spitz P, Kraines RG, Holman HR. Measurement of patient outcome in arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23(2): 137-145
- Fries JF. The assessment of disability: from first to future principles. *Br J Rheumatol* 1983; 22: 48-58
- Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the development of the bath ankylosing spondylitis disease activity index. *J Rheumatol* 1994; 21: 2286-2291
- Genant HK, Cooper C, Poor G, Reid I et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999; 10(4): 259-264

- Glüer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res* 1997; 12(8): 1280-1288
- Glüer CC, Barkmann R, Heller M. Quantitative ultrasonic diagnosis for the assessment of osteoporosis. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2000; 94(6): 461-468
- Gordon D, Beastall GH, Thomson JA, Sturrock RD. Androgenic status and sexual function in males with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Q J Med* 1986; 60(231): 671-679
- Gough AK, Lilley J, Eyre S, Holder RL et al. Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis. *Lancet* 1994; 344(8914): 23-27
- Gowen M, Wood DD, Ihrie EJ, McGuire MK et al. An interleukin 1 like factor stimulates bone resorption in vitro. *Nature* 1983; 306(5941): 378-380
- Gravallese EM, Galson DL, Goldring SR, Auron PE. The role of TNF-receptor family members and other TRAF-dependent receptors in bone resorption. *Arthritis Res* 2001; 3(1): 6-12
- Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1987; 30(11): 1205-1213
- Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM et al. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* 1997; 7(10): 32-42
- Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM, Steinberg JJ. Urinary gamma-carboxyglutamic acid and serum osteocalcin as bone markers: studies in osteoporosis and Paget's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(6): 1221-1225
- Hall GM, Hall MC, Ell PJ, Doyle DV et al. Bone density of the hip and spine in postmenopausal rheumatoid arthritis and the effect of low dose steroids. *Br J Rheumatol* 1991; 30(Suppl. 2): 53
- Hans D, Fuerst T, Lang T, Majumdar S et al. How can we measure bone quality? *Baillieres Clin Rheumatol* 1997; 11(3): 495-515
- Hartl PW. *Ankylosierende Spondylitis: Morbus Strümpell - Marie - Bechterew*. Werk-Verl. Banaschewski, München-Gräfelfing, 1982
- Herrmann F, Hamsch K, Sorger D, Hantzschel H et al. Low-T3-Syndrom und chronisch-entzündlicher Rheumatismus. *Z Gesamte Inn Med* 1989; 44(17): 513-518
- Hettenkofer HJ. *Rheumatologie: Diagnostik - Klinik - Therapie*. Thieme, Stuttgart, New York, 1989
- Heuft-Dorenbosch L, van Tubergen A, Spoorenberg A, Landewe R et al. The influence of peripheral arthritis on disease activity in ankylosing spondylitis patients as measured with the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *Arthritis Rheum* 2004; 51(2): 154-159
- Josenhans G. Rehabilitation bei der Spondylitis ankylosans. In Prohaska E (Hrsg.): *Morbus Bechterew*, Maudrich, Wien, 1975

- Karsh J, Pavlidis N, Weintraub BD, Moutsopoulos HM. Thyroid disease in Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1980; 23(11): 1326-1329
- Keck E, Kruse HP. Osteoporose. Klinik-Diagnostik-Therapie. 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena/Stuttgart, 1994
- Kennedy AC, Lindsay R. Bone involvement in rheumatoid arthritis. *Clin Rheum Dis* 1977; 3(3): 403-420
- Kennedy LG, Will R, Calin A. Sex ratio in the spondyloarthropathies and its relationship to phenotypic expression, mode of inheritance and age at onset. *J Rheumatol* 1993; 20(11): 1900-1904
- Kessler-Leonhard FW, Droste U. Komplikationen und Schweregrad der Stammskelett-Osteoporose bei Spondylitis ankylosans (M. Bechterew). In Ittel TH, Sieberth HG, Matthiass HH (Hrsg.): Aktuelle Osteologie. Endokrinologie, renale Osteopathie, Frakturheilung, 457-461, 1992
- Kimble RB, Bain S, Pacifici R. The functional block of TNF but not of IL-6 prevents bone loss in ovariectomized mice. *J Bone Miner Res* 1997; 12(6): 935-941
- Köhler W. Biostatistik. Springer, Berlin; Heidelberg, 1996
- Lane NE, Pressman AR, Star VL, Cummings SR et al. Rheumatoid arthritis and bone mineral density in elderly women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1995; 10(2): 257-263
- Lange U. Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel und zu pathogenetisch relevanten Faktoren der Osteopenie/Osteoporose bei ankylosierender Spondylitis. Fachverl. Köhler, Gießen, 2001
- Lange U, Teichmann J, Müller-Ladner U, Strunk J. Increase in bone mineral density of patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha antibody: a prospective open-label pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(12): 1546-1548
- Lange U, Teichmann J, Strunk J, Müller-Ladner U et al. Association of 1.25 vitamin D3 deficiency, disease activity and low bone mass in ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1999-2004
- Lange U, Müller-Ladner U. Glukokortikoid-induzierte Osteoporose. *Z Rheumatol* 2007; 66(2): 129-136
- Lange U, Neumann E. Knochen und Entzündung - Molekulare Mechanismen, neue pathophysiologische Stoffwechselwege und innovative Therapieansätze. *Osteologie* 2009; 18: 41-44
- Lange U, Teichmann J, Obermayer-Pietsch B. Genetische Aspekte zur Knochendichteminderung bei ankylosierender Spondylitis. *Z Orthop Unfall* 2009; 147: 577-581
- Lanyi E, Gomor B, Ratko I. Determination of diminished bone mineral density in ankylosing spondylitis. *Orv Hetil* 1997; 138(36): 2227-2229
- Lee DM, Schur PH. Clinical utility of the anti-CCP assay in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(9): 870-874

- Lee YS, Schlotzhauer T, Ott SM, van Vollenhoven RF et al. Skeletal status of men with early and late ankylosing spondylitis. *Am J Med* 1997; 103(3): 233-241
- LeRiche NG, Bell DA. Hashimoto's thyroiditis and polyarthritis: a possible subset of seronegative polyarthritis. *Ann Rheum Dis* 1984; 43(4): 594-598
- Lettgen B. Peripheral quantitative computed tomography: reference data and clinical experiences in chronic diseases. In Schönau E (Hrsg.): *Paediatric Osteology: New developments in diagnostics and therapy*, Elsevier Science, München und Jena, 1996
- Lipsky PE, Davis LS, Cush JJ, Oppenheimer-Marks N. The role of cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Springer Semin Immunopathol* 1989; 11(2): 123-162
- Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. N Engl J Med* 2000; 343(22): 1594-1602
- Liu XH, Kirschenbaum A, Yao S, Levine AC. Interactive effect of interleukin-6 and prostaglandin E2 on osteoclastogenesis via the OPG/RANKL/RANK system. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068: 225-233
- Lubberts E, Koenders MI, Oppers-Walgreen B, van den BL et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of collagen-induced arthritis reduces joint inflammation, cartilage destruction, and bone erosion. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 650-659
- Lubberts E, Koenders MI, van den Berg WB. The role of T-cell interleukin-17 in conducting destructive arthritis: lessons from animal models. *Arthritis Res Ther* 2005; 7(1): 29-37
- MacGregor AJ, Snieder H, Rigby AS, Koskenvuo M et al. Characterizing the quantitative genetic contribution to rheumatoid arthritis using data from twins. *Arthritis Rheum* 2000; 43(1): 30-37
- Marhoffer W, Stracke H, Schmidt KL, Federlin K. Zum Stellenwert von Osteocalcin in der Beurteilung des Knochenmetabolismus bei RA-Spätformen und Polymyalgia rheumatica. *Osteologie* 1993; 2(Suppl. 1)
- Masi AT. Do sex hormones play a role in ankylosing spondylitis? *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 153-176
- Mason RM. Spondylitis. *Proc R Soc Med* 1964; 57: 533-540
- Mau W, Zeidler H. Spondylitis ankylosans. In Zeidler H (Hrsg.): *Rheumatologie, Band 7*, 394-409, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore, 1990
- Melton LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW et al. Perspective. How many women have osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7(9): 1005-1010
- Minne HW, Pfeifer M, Begerow B, Pollahne W. Osteoporose. *Internist* 2002; 43(11): 1430-1452
- Mohamed-Ali H. Influence of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor alpha and prostaglandin E2 on chondrogenesis and cartilage matrix breakdown in vitro. *Rheumatol Int* 1995; 14(5): 191-199

- Neumann E. Neue pathophysiologische Stoffwechselwege in der Osteoporose. Zukünftige innovative Therapieansätze? *Z Rheumatol* 2006; 65(5): 400-406
- Neumann E, Schett G. Knochenstoffwechsel - Molekulare Mechanismen. *Z Rheumatol* 2007; 66(4): 286-289
- Nishizawa Y, Nakamura T, Ohta H, Kushida K et al. Guidelines for the use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis (2004). *J Bone Miner Metab* 2005; 23(2): 97-104
- Norris RJ. Medical costs of osteoporosis. *Bone* 1992; 13(Suppl. 2): 11-16
- Obermayer-Pietsch BM, Lange U, Tauber G, Fruhauf G et al. Vitamin D receptor initiation codon polymorphism, bone density and inflammatory activity of patients with ankylosing spondylitis. *Osteoporos Int* 2003; 14(12): 995-1000
- Oelzner P, Muller A, Deschner F, Huller M et al. Relationship between disease activity and serum levels of vitamin D metabolites and PTH in rheumatoid arthritis. *Calcif Tissue Int* 1998; 62(3): 193-198
- Ogryzlo MA. Ankylosing spondylitis. In Hollander H, McCarty JR (Hrsg.): *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*, 8th ed., Lea & Febiger, Philadelphia, 1974
- Ollier W, Worthington J. Small fish in a big pond. *Br J Rheumatol* 1997; 36(9): 931-932
- Ott VR, Wurm H. Spondylitis ankylopoetica (Morbus Strümpell-Marie-Bechterew). Zugl. 2., vollkommen neu bearb. Aufl. der "Bechterewschen Krankheit" von W. Krebs u. H. Wurm, Steinkopff, Darmstadt, 1957
- Perlik F, Kutova M. The evaluation of bone changes in patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1983; 42(5): 261-264
- Pincus T, Summey JA, Soraci SA, Jr., Wallston KA et al. Assessment of patient satisfaction in activities of daily living using a modified Stanford Health Assessment Questionnaire. *Arthritis Rheum* 1983; 26(11): 1346-1353
- Prevo ML, van t'Hof MA, Kuper HH, van Leeuwen MA et al. Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts. Development and validation in a prospective longitudinal study of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995; 38(1): 44-48
- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest* 2005; 115(12): 3318-3325
- Ralston SH, Urquhart GD, Brzeski M, Sturrock RD. Prevalence of vertebral compression fractures due to osteoporosis in ankylosing spondylitis. *BMJ* 1990; 300(6724): 563-565
- Reid DM. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Bone* 1989; 6: 22-23
- REKO Hessen 1/03. Was leisten die unterschiedlichen Knochendichtemessverfahren? Regionaler Expertenkreis Osteoporose Hessen (Hrsg.), 2003
- Renz H. *Integrative Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin. Pathophysiologie, Pathobiochemie, Hämatologie*. de Gruyter, Berlin, 2003

- Resch H, Bernecker P. Parameter der Knochenneubildung und des Knochenabbaus. *Ärzteblatt online, Rheuma Plus*, 2004; 3. Jahrgang, Nr. 4
- Ringe JD. Knochendichtemessung bei rheumatoider Arthritis und Therapieergebnisse bei Steroidosteoporose. *Z Rheumatol* 1988; 47: 10
- Ringe JD. Pathogenese der Kortikoidosteoporose. *Fortschr Med* 1990; 108: 393-396
- Ringe JD. *Osteoporose Dialog*. Thieme Verlag Stuttgart, New York, 2003
- Robinson WP, van der Linden SM, Khan MA, Rentsch HU et al. HLA-Bw60 increases susceptibility to ankylosing spondylitis in HLA-B27+ patients. *Arthritis Rheum* 1989; 32(9): 1135-1141
- Sachs L. *Angewandte Statistik*. 11., überarb. und aktualisierte Aufl., Springer, Berlin, 2004
- Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006; 367(9527): 2010-2018
- Sambrook PN, Abeyasekera G, Ansell BM, Foster S et al. Calcium absorption in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1985; 44(9): 585-588
- Sambrook PN, Ansell BM, Foster S, Gumpel JM et al. Bone turnover in early rheumatoid arthritis. 2. Longitudinal bone density studies. *Ann Rheum Dis* 1985; 44(9): 580-584
- Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Pocock NA. Sex hormone status and osteoporosis in postmenopausal women with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31(8): 973-978
- Sambrook PN, Eisman JA, Champion GD, Yeates MG et al. Determinations of axial bone loss in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 973-978
- Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med* 2006; 203(12): 2673-2682
- Schacht E, Dambacher MA. Neue Erkenntnisse zur Ätiologie und Pathogenese von Osteoporosen. *Programmed Verlag Frankfurt/M, Moderne Osteoporosetherapie* 1995; 1-9
- Schett G, Kiechl S, Weger S, Pederiva A et al. High-sensitivity C-reactive protein and risk of nontraumatic fractures in the Bruneck study. *Arch Intern Med* 2006; 166(22): 2495-2501
- Schilling F. Spondylitis ankylopoetica. In Diethelm L (Hrsg.): *Röntgendiagnostik der Wirbelsäule, Teil 2*, 452-689, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 1974
- Schilling F. Die Spondylitis ankylosans (sog. Bechterewsche Krankheit) - eine aktuelle Übersicht. *Immun Infekt* 1981; 9(6): 189-203
- Schilling F. Der Iliosakralgelenksumbau der juvenilen und der senilen Spondylitis ankylosans. In Prohaska E (Hrsg.): *Sacroiliitis*, Maudrich, Wien, 1982
- Schlosstein L, Terasaki PI, Bluestone R, Pearson CM. High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *N Engl J Med* 1973; 288(14): 704-706
- Schmidt KL. *Checkliste Rheumatologie*. Thieme, Stuttgart; New York, 1991



- Schmidt KL, Hellmich B. Checkliste Rheumatologie. 2., völlig neu bearb. und erw. Aufl, Thieme, Stuttgart, 2000
- Schulz W, Abendroth K. Osteoporose. Krankheitsbild und therapeutische Möglichkeiten. Dustri-Verl. Feistle, München-Deisenhofen, 1993
- Seemayer CA, Distler O, Kuchen S, Müller-Ladner U et al. Die Rheumatoide Arthritis: Neuentwicklung in der Pathogenese unter besonderer Berücksichtigung der synovialen Fibroblasten. *Z Rheumatol* 2001; 60(5): 309-318
- Spector TD, Ollier W, Perry LA, Silman AJ et al. Free and serum testosterone levels in 276 males: a comparative study of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis and healthy controls. *Clin Rheumatol* 1989; 8(1): 37-41
- Steinbrocker O, Batterman RC, Traeger CH. Therapeutic criteria in rheumatoid arthritis. *J Am Med Assoc* 1949; 140(8): 659-662
- Sturrock RD, Barrett AJ, Versey J, Reynolds P. Raised levels of complement inactivation products in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol* 1974; 1: 428
- Sturrock RD. Clinical and immunological studies in ankylosing spondylitis. Thesis, London, 1976
- Toussiroit E, Wendling D. L'osteoporose de la spondylarthrite ankylosante. *Presse Med (France)* 1996; 25(15): 720-724
- Trull A, Ebringer A, Panayi G, Ebringer R et al. HLA-B27 and the immune response to enterobacterial antigens in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Immunol* 1984; 55(1): 74-80
- Truscott JG, Devlin J, Emery P. DXA scanning. *Baillieres Clin Rheumatol* 1996; 10(4): 679-698
- van der Heijde DM, van t'Hof M, van Riel PL, van de Putte LB. Development of a disease activity score based on judgement in clinical practice by rheumatologists. *J Rheumatol* 1993; 20: 579-581
- van der Heijde DM, Jacobs JW. The original "DAS" and the "DAS28" are not interchangeable: comment on the articles by Prevoo et al. *Arthritis Rheum* 1998; 41(5): 942-945
- van Soesenberg RM, Lips P, van den Ende A, van der Korst JK. Bone metabolism in rheumatoid arthritis compared with post-menopausal osteoporosis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45: 149-155
- Veys EM, van Leare M. Serum IgG, IgM, and IgA levels in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1973; 32(6): 493-496
- Vignon G, Vignon E, Coupron P, Arlot M, Bourloux G. *Rheumatologie*. Thieme éd. simep Editions, Villeurbanne, 1978
- Villiger PM, Brühlmann P. Rheumatoide Arthritis . In: *TIM - Thiemes innere Medizin*, 1622 - 1631, Thieme, Stuttgart, New York, 1999

- Vis M, Havaardsholm EA, Haugeberg G, Uhlig T et al. Evaluation of bone mineral density, bone metabolism, osteoprotegerin and receptor activator of the NFkappaB ligand serum levels during treatment with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65(11): 1495-1499
- Wilkinson M, Bywaters E. Clinical features and course of ankylosing spondylitis; as seen in a follow-up of 222 hospital referred cases. *Ann Rheum Dis* 1958; 17(2): 209-228
- Will R, Palmer R, Bhalla AK, Ring F et al. Osteoporosis in early ankylosing spondylitis: a primary pathological event? *Lancet* 1989; 2(8678-8679): 1483-1485
- Will R, Palmer R, Elvins D, Ring F, Bhalla AK. A lower femoral neck BMD occurs in patients with ankylosing spondylitis (AS) compared with their normal same sex siblings. In Christiansen C, Overgaard K (Hrsg.): *Osteoporosis, 1672-1674, Denmark: Handelstrykkeriet Aalborg, 1990*
- Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A et al. Interleukin-6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum* 2006; 54(1): 158-168
- Woolf AD. Osteoporosis in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1992; 30: 82
- Zeidler H. Prognose der ankylosierenden Spondylitis. *Lebensversicherungsmedizin* 1984; 103-107

## Messwerte der Patientenkollektive

### RA-Patienten

Nr.	Name	Geschlecht	RA-Stadium	Alter [Jahre]	Infliximab [mg]	Kortison (aktuell) [mg]	Kortison (Durchschnitt) [mg]
1	MA	M	2	38	400	7,5	5,0
2	CU	W	4	68	300	5,0	5,0
3	SS	W	2	54	300	5,0	7,5
4	ZU	W	4	68	200	2,5	5,0
5	KC	W	4	78	300	5,0	5,0
6	GR	W	2	53	300	0,0	10,0
7	RG	W	4	68	300	2,5	5,0
8	HH	M	3	50	300	3,0	5,0
9	WK	W	3	49	300	0,0	5,0
10	EC	W	4	56	300	5,0	20,0
11	MI	W	3	68	300	0,0	2,0
12	KV	M	3	70	300	5,0	7,5
13	RH	W	4	61	300	5,0	5,0
14	MI	W	3	64	300	5,0	5,0
15	SA	W	3	60	200	6,5	5,0
16	MH	W	2	68	300	5,0	5,0
17	SA	W	3	83	200	5,0	5,0
18	EI	W	3	56	400	2,5	5,0

Nr.	Name	BMD L1-4 [g/cm <sup>2</sup> ]		T-score L1-4		Z-score L1-4	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	MA	1,144	1,097	-0,8	-1,2	-1,5	-1,9
2	CU	0,871	0,913	-2,6	-2,4	-0,8	-0,6
3	SS	1,089	1,11	-0,9	-0,7	-0,9	-0,6
4	ZU	1,305	1,374	0,9	1,5	2,6	3,2
5	KC	1,107	1,262	-0,8	0,9	0,6	2,6
6	GR	1,478	1,465	2,7	2,6	2,7	2,6
7	RG	0,807	0,87	-3,3	-2,7	-1,8	-1,3
8	HH	1,062	1,123	-1,5	-1	-1,1	-0,5
9	WK	1,092	1,234	-0,9	0,3	-0,8	-0,4
10	EC	1,091	0,922	-0,5	-1,9	0,2	-0,8
11	MI	1,401	1,426	1,8	1,9	3,3	3,4
12	KV	0,806	0,865	-3,6	-3,1	-3	-2,5
13	RH	1,009	1,143	-1,2	-0,5	-0,7	0,3
14	MI	1,003	0,987	-1,6	-1,8	-0,8	-1
15	SA	0,826	0,815	-3,1	-3,2	-1,7	-1,6
16	MH	1,197	1,187	0,4	0,3	2,1	2,3
17	SA	0,805	1,048	-2,9	-1,3	-0,9	0,8
18	EI	1,119	1,221	-0,7	0,1	0,3	0,4

Nr.	Name	BMD Schenkelhals ges. [g/cm <sup>2</sup> ]		T-score Schenkelhals ges.		Z-score Schenkelhals ges.	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	MA	1,051	1,035	-0,3	-0,4	-0,7	-0,8
2	CU	-	-	-	-	-	-
3	SS	1,095	1,062	0,8	0,5	0,9	0,7
4	ZU	0,948	0,942	-0,4	-0,5	0,9	0,9
5	KC	0,784	0,783	-1,8	-1,8	-0,6	-0,2
6	GR	1,078	1,107	0,7	0,9	0,7	0,9
7	RG	0,781	0,816	-1,8	-1,5	-0,8	-0,4
8	HH	0,975	0,987	-0,9	-0,8	-0,3	-0,1
9	WK	1,071	1,122	0,6	1	0,8	0,6
10	EC	0,845	0,779	-1,3	-1,8	-0,7	-1
11	MI	0,904	0,855	-0,8	-1,2	0,3	-0,1
12	KV	0,778	0,793	-2,4	-2,3	-1,6	-1,3
13	RH	0,997	0,966	0	-0,3	0,4	0,3
14	MI	0,829	0,814	-1,4	-1,6	-0,8	-1
15	SA	-	-	-	-	-	-
16	MH	0,899	0,936	-0,8	-0,5	0,4	1
17	SA	0,781	0,718	-1,8	-2,4	0,1	-0,2
18	EI	0,74	0,855	-2,2	-1,5	-1,4	-1

Nr.	Name	25 Vit. D3 [ng/ml]		1.25 Vit. D3 [pg/ml]		Osteocalcin [ng/ml]	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	MA	23,2	12,1	47	42	12,9	13,4
2	CU	19,9	27,9	31	29	4,3	13,1
3	SS	37,6	26,9	76	89	17,6	23,6
4	ZU	32,3	21,7	41	33	14,2	13,6
5	KC	22,7	24,2	59	83	1,2	4,02
6	GR	39,8	27,6	33	22	8,8	11,4
7	RG	41,2	33	42	23	3,2	8,42
8	HH	29,3	34,9	67	56	0,9	5,49
9	WK	22,6	27,8	44	36	14,7	19,3
10	EC	41,8	49,2	62	43	3,5	12,9
11	MI	21,2	19,3	55	48	9,3	15,1
12	KV	24,5	20,8	37	45	0,3	3,86
13	RH	55,5	43	51	48	2,2	8,85
14	MI	34,7	44,2	82	71	2,7	7,31
15	SA	23,7	22,3	54	47	4,4	11,2
16	MH	44,6	44,3	29	25	5,1	6,24
17	SA	36,4	24,2	58	51	0,3	4,34
18	EI	33,8	38,6	64	55	1,1	10,7

Nr.	Name	CrossLaps [ng/ml]		CRP [mg/dl]		BSG [mm/h]	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	MA	0,175	0,196	1,2	6,7	6	22
2	CU	0,311	0,122	0	0,1	15	11
3	SS	0,117	0,098	0,1	0,3	7	11
4	ZU	0,076	0,052	1,5	0,1	43	12
5	KC	0,106	0,077	1	2,5	46	50
6	GR	0,099	0,185	0,2	0,2	5	9
7	RG	0,42	0,082	0	0	24	30
8	HH	0,113	0,018	0,9	1,4	22	32
9	WK	0,237	0,218	0,2	0,3	28	22
10	EC	0,331	0,099	0	0,1	21	25
11	MI	0,282	0,253	0,5	0,1	8	7
12	KV	0,367	0,051	2,7	0,4	10	63
13	RH	0,276	0,101	0,3	0,1	10	11
14	MI	0,189	0,022	3,2	0,1	11	11
15	SA	0,388	0,249	0,5	0,9	12	12
16	MH	0,154	0,076	1,1	0,6	39	16
17	SA	0,301	0,087	9,2	1,1	68	50
18	EI	0,177	0,074	0,2	0,1	10	29

Nr.	Name	HAQ		DAS 28		VAS [mm]	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	MA	1,875	0	5,31	4,2	28	11
2	CU	2,75	2	5,46	1,94	40	19
3	SS	2,375	1,875	7,34	5,74	87	75
4	ZU	2,5	1,875	6,25	4,11	77	60
5	KC	2,625	0,875	4,19	3,88	35	12
6	GR	1,375	0,75	5,56	5,39	88	80
7	RG	1,75	1,375	7,89	6,28	91	71
8	HH	1,375	0,875	4,63	3,34	63	45
9	WK	0,375	0,375	6,02	5,22	46	32
10	EC	2,75	2	8,25	6,16	69	52
11	MI	2,75	1,125	5,1	2,96	45	29
12	KV	2,375	1,75	5,97	5,49	78	60
13	RH	2	1,625	5,13	3,48	82	69
14	MI	2,625	1,625	5,67	4,55	62	45
15	SA	1,625	0,5	5,86	2,75	40	32
16	MH	2	1,625	6,29	3,91	58	35
17	SA	2,375	1,75	6,42	3,02	26	0
18	EI	2,25	1,375	5,42	4	58	37

**AS-Patienten**

Nr.	Name	Geschlecht	Stadium	Alter [Jahre]	Infliximab [mg]
1	HJ	M	3	28	200
2	WD	M	1	36	300
3	PS	W	1	64	400
4	FT	M	2	40	300
5	SR	M	4	38	400
6	CJ	W	1	47	400
7	SH	M	5	75	300
8	LT	M	3	37	400
9	HD	M	3	56	300
10	KP	M	2	42	300
11	GM	W	2	63	200
12	HG	W	2	56	200
13	AE	M	3	54	300
14	BS	W	2	43	300
15	DA	W	1	54	300
16	LM	W	4	42	400

Nr.	Name	BMD L1-4 [g/cm <sup>2</sup> ]		T-score L1-4		Z-score L1-4	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	HJ	1,149	1,155	-0,3	-0,4	-0,4	-0,4
2	WD	0,988	1,024	-1,8	-1,5	-1,5	-1,2
3	PS	1,199	1,216	0	0,1	0,7	1,1
4	FT	1,038	1,239	-1,4	0	-1,2	-0,1
5	SR	1,133	1,51	-0,6	2,2	-0,9	1,8
6	CJ	0,958	0,97	-1,8	-1,5	-1,9	-1,6
7	SH	0,95	0,966	-2,4	-2,3	-1,7	-1,5
8	LT	0,972	1,206	-1,9	0,1	-2,6	-0,7
9	HD	1,179	1,357	-0,2	1,3	0,2	1,7
10	KP	0,98	1,007	-2,2	-1,6	-2,6	-2,2
11	GM	0,902	1,056	-2,1	-1,2	-1	0
12	HG	0,944	0,904	-1,7	-2,1	-1,2	-1,4
13	AE	1,302	1,326	0,5	0,7	0	0,2
14	BS	1,052	1,069	-0,8	-0,7	-1,1	-0,8
15	DA	1,262	1,248	0,5	0,4	1,4	1,4
16	LM	1,128	1,101	-0,6	-0,4	-1,6	-1

Nr.	Name	BMD Schenkelhals ges. [g/cm <sup>2</sup> ]		T-score Schenkelhals ges.		Z-score Schenkelhals ges.	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	HJ	1,021	1,019	-0,5	-0,5	-0,6	-0,7
2	WD	1,024	1,022	-0,5	-0,5	-0,3	-0,2
3	PS	0,976	0,942	-0,2	-0,5	0,3	0,2
4	FT	0,877	0,896	-1,6	-1,5	-1,4	-1,3
5	SR	0,722	0,905	-2,8	-1,4	-2,9	-1,5
6	CJ	0,843	0,869	-1,3	-1,1	-1,3	-1,1
7	SH	0,772	0,792	-2,4	-2,3	-1,5	-1,3
8	LT	0,91	0,945	-1,4	-1,1	-1,8	-1,5
9	HD	0,864	0,954	-0,6	-1	-0,1	-0,4
10	KP	0,885	0,938	-1,6	-1,2	-1,7	-1,3
11	GM	0,83	0,854	-1,4	-1,2	-0,7	-0,4
12	HG	0,959	0,99	-0,3	-0,1	0,1	0,4
13	AE	1,028	1,037	-0,5	-0,4	-0,5	-0,4
14	BS	1,015	0,963	0,1	-0,3	0	-0,3
15	DA	0,976	0,925	-0,2	-0,6	0,4	0,1
16	LM	1,109	1,16	0,9	1,3	0,3	1

Nr.	Name	25 Vit. D3 [ng/ml]		1.25 Vit. D3 [pg/ml]		Osteocalcin [ng/ml]	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	HJ	27,2	24,9	29	35	14,6	26,1
2	WD	43,8	30	33	44	22,3	36,3
3	PS	29,8	19,8	47	33	9,4	17,3
4	FT	26,2	13,3	44	49	16,2	15,6
5	SR	21,8	29,4	32	115	8,8	28,6
6	CJ	11,9	15,8	43	78	3,7	8,89
7	SH	55,2	41	29	57	2,9	9,24
8	LT	63,2	31,5	27	40	17,5	22,5
9	HD	71,2	55,6	57	44	23	27,2
10	KP	39,7	49,5	69	80	6,7	11,6
11	GM	44,2	8,91	71	43	11,2	16,4
12	HG	35,4	32,2	23	54	4,6	8,08
13	AE	39,8	24	39	43	3,5	7,88
14	BS	60,4	54,1	48	62	6,6	8,89
15	DA	57,2	53,6	37	39	9,2	18,2
16	LM	44,9	46,3	33	51	11,5	17,4

Nr.	Name	CrossLaps [ng/ml]		CRP [mg/dl]		BSG [mm/h]	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	HJ	0,149	0,112	0,2	0	2	2
2	WD	0,302	0,184	0,1	0	4	2
3	PS	0,132	0,211	0,5	0,5	13	14
4	FT	0,304	0,294	4,5	2	40	17
5	SR	0,672	0,463	1,4	1	31	22
6	CJ	0,112	0,072	0,1	0	5	6
7	SH	0,143	0,072	0,5	0,2	34	46
8	LT	0,352	0,344	5,7	1,4	40	8
9	HD	0,253	0,081	7	3,5	61	32
10	KP	0,286	0,222	1,8	0	23	5
11	GM	0,287	0,129	1,5	0,5	25	12
12	HG	0,138	0,033	0,1	0,1	3	4
13	AE	0,217	0,098	2,5	0,1	8	2
14	BS	0,189	0,081	1,1	1,2	19	9
15	DA	0,204	0,174	0,3	5,2	21	61
16	LM	0,263	0,224	0,8	0,2	20	7

Nr.	Name	HAQ		BASDAI		VAS [mm]	
		Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months	Baseline	after 24 months
1	HJ	1,875	0,75	9,2	7,85	37	19
2	WD	1,375	0	4,4	1,4	32	11
3	PS	1,25	0,875	5,6	4,25	66	45
4	FT	0,25	0,25	4,45	1,025	24	6
5	SR	1,875	1,125	7,9	6,775	84	67
6	CJ	1,375	0,75	9,5	8,575	90	85
7	SH	1,25	0,125	5,6	3,4	50	31
8	LT	1	0	4,4	1,625	26	0
9	HD	1,25	0,5	7,3	6,025	95	82
10	KP	2,25	0,625	7,9	6,475	88	72
11	GM	0,75	0,625	5,8	4,275	21	16
12	HG	1,25	0,375	5,2	3,95	43	19
13	AE	0,875	0,375	5,4	3,025	40	20
14	BS	2	0,375	4,8	2,85	33	15
15	DA	1,875	1,625	5,9	3,475	69	55
16	LM	1,625	0,625	5,5	4,6	57	38



# DAS 28 – Krankheitsaktivitätsindex

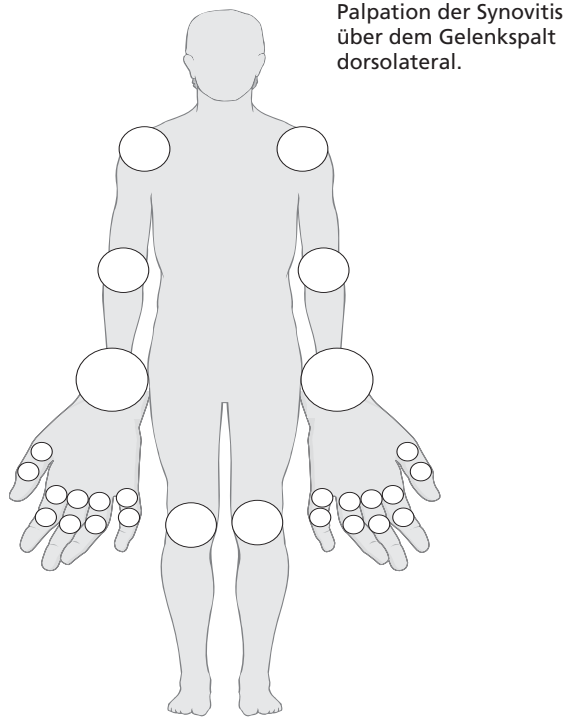
Name

Geb.-Datum

Datum

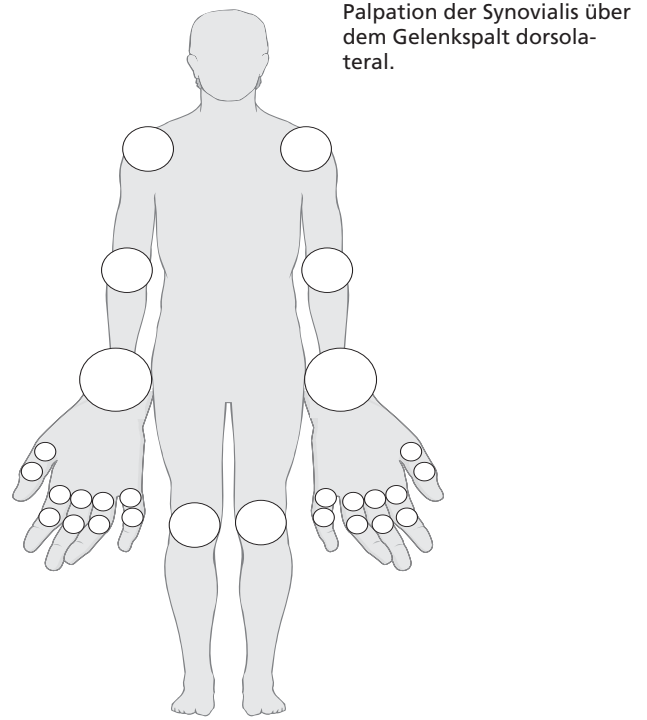


### Geschwollene Gelenke:



Anzahl geschwollene Gelenke:  ①

### Druckempfindliche Gelenke:



Anzahl druckempfindliche Gelenke:  ②



BSG (Blutsenkungsgeschwindigkeit) nach Westergren in mm/h:  ③



### Allgemeinurteil des Patienten über seinen Gesundheitszustand (NRS):

Wie bewerten Sie Ihren Gesundheitszustand in den letzten 7 Tagen?

sehr gut            schlecht ④



### Berechnung des DAS 28:

$$\text{DAS 28} = 0,28 \times \sqrt{\text{① Anz. geschw. Gelenke}} + 0,56 \times \sqrt{\text{② Anz. druckdol. Gelenke}} + 0,7 \times \ln \text{③ BSG} + 0,014 \times (\text{④ NRS} \times 10) = \text{[ ]}$$



### Verweise:

Interpretation und Auswertung: Medal Rheumatologie, Seite 8

Online-Rechner: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.08/ch22.08.17.php> (Englisch)

# BASDAI – Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Name

Geb.-Datum

Datum

## Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wie ist es Ihnen in den letzten 7 Tagen ergangen?

Bitte kreuzen Sie auf den nachfolgenden Skalen jeweils eine Zahl an. Auch wenn die Beschwerden (Schmerzen, Müdigkeit) geschwankt haben, entscheiden Sie sich **bitte für eine Zahl** als Angabe für die durchschnittliche Stärke der Beschwerden.



1 Wie würden Sie Ihre allgemeine **Müdigkeit und Erschöpfung** beschreiben?

keine Müdigkeit/  
Erschöpfung

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sehr starke Müdigkeit/  
Erschöpfung

Berechnung:

1

+



2 Wie stark waren Ihre Schmerzen in **Nacken, Rücken oder Hüfte**?

keine  
Schmerzen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sehr starke Schmerzen

2

+



3 Wie stark waren Ihre Schmerzen oder Schwellungen in **anderen Gelenken**?

keine  
Schmerzen

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sehr starke Schmerzen

3

+



4 Wie unangenehm waren für Sie besonders **berührungs- oder druckempfindliche Körperstellen**?

gar nicht

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sehr stark

4

+



5 Wie ausgeprägt war Ihre **Morgensteifigkeit** nach dem Aufwachen?

gar nicht

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

sehr stark

5  ÷ 2 =

+



6 Wie lange dauert diese Morgensteifigkeit im Allgemeinen?

in Stunden

0 ¼ ½ ¾ 1 1¼ 1½ 1¾ ≥2

Punkte

0 1,25 2,5 3,75 5 6,25 7,5 8,75 10

6  ÷ 2 =

=

Summe:

÷ 5

=



### Verweise:

Interpretation: Medal Rheumatologie, Seite 40

Online-Formulare: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)

<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch22/ch22.21/ch22.21.12.php> (Englisch)

**BASDAI:**

# HAQ – Health Assessment Questionnaire

Name

Geb.-Datum

Datum

Seite 1/3

Bitte kreuzen Sie die Antwort an, die am besten Ihre Fähigkeiten während der letzten Woche beschreibt.

	OHNE jede Schwierigkeit	Mit EINIGEN Schwierigkeiten	Mit GROSSEN Schwierigkeiten	Nicht dazu in der Lage	Berechnung:
<b>➤ 1 Ankleiden und Körperpflege</b> Können Sie sich ankleiden, inkl. Binden von Schnürsenkeln und Schließen von Knöpfen? Können Sie sich die Haare waschen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 1: <input type="text"/>
					+
<b>➤ 2 Aufstehen</b> Können Sie von einem Stuhl ohne Armlehnen aufstehen? Können Sie sich ins Bett legen und wieder aufstehen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 2: <input type="text"/>
					+
<b>➤ 3 Essen und Trinken</b> Können Sie Fleisch schneiden? Können Sie eine volle Tasse oder ein volles Glas zum Mund führen? Können Sie eine neue Milchtüte öffnen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 3: <input type="text"/>
					+
<b>➤ 4 Gehen</b> Können Sie im Freien auf ebenem Gelände gehen? Können Sie fünf Treppenstufen hinaufsteigen?	<input type="text" value="0"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="2"/>	<input type="text" value="3"/>	Höchster Wert Frage 4: <input type="text"/>
Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise benutzen:					oder:
<input type="checkbox"/> Hilfsmittel zum Anziehen (Knopfhaken, Reißverschlusshilfe, verlängerter Schuhlöffel) <input type="checkbox"/> Spezialstuhl oder erhöhter Stuhl <input type="checkbox"/> besondere Hilfsmittel beim Essen und Trinken <input type="checkbox"/> Stock	<input type="checkbox"/> Gehwagen <input type="checkbox"/> Krücken <input type="checkbox"/> Rollstuhl <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben:				Wert Frage 4, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt: <input type="text" value="2"/>
Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:					Summe Punkte Seite 1: <input type="text"/>
<input type="checkbox"/> Ankleiden und Körperpflege <input type="checkbox"/> Aufstehen	<input type="checkbox"/> Essen und Trinken <input type="checkbox"/> Gehen				

Fortsetzung auf Seite 2

# HAQ – Health Assessment Questionnaire

Name

Geb.-Datum

Datum

Seite 2/3

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 1:

+

Höchster Wert Frage 5:

+

Höchster Wert Frage 6:

+

Höchster Wert Frage 7:

Summe Punkte Seite 2:



## 5 Hygiene

Können Sie Ihren Körper von Kopf bis Fuß waschen und abtrocknen?





Können Sie in der Badewanne baden?





Können Sie sich auf die Toilette setzen und wieder aufstehen?






## 6 Erreichen von Gegenständen

Können Sie sich strecken und einen etwa 2 kg schweren Gegenstand (z. B. einen Beutel Kartoffeln) von einem knapp über Ihrem Kopf befindlichen Regal herunterholen?





Können Sie sich bücken, um Kleidungsstücke vom Boden aufzuheben?






## 7 Greifen

Können Sie Autotüren öffnen?





Können Sie Gläser mit Schraubverschluss öffnen, die vorher schon einmal geöffnet waren?





Können Sie Wasserhähne auf- und zudrehen?





Fortsetzung auf Seite 3

# HAQ – Health Assessment Questionnaire

Name

Geb.-Datum

Datum

Seite 3/3

Berechnung:

Übertrag Punkte Seite 2:

+

Höchster Wert Frage 8:

oder:

Wert Frage 8, wenn Hilfsmittel oder Fremdhilfen angegeben wurden und »Höchster Wert« 0 oder 1 beträgt:

Summe Punkte Seite 3:

①

## 8 Andere Tätigkeiten

Können Sie Besorgungen machen und einkaufen?





Können Sie in ein Auto ein- und aussteigen?





Können Sie Hausarbeiten verrichten, z. B. Staubsaugen und Gartenarbeit?





OHNE jede Schwierigkeit    Mit EINIGEN Schwierigkeiten    Mit GROSSEN Schwierigkeiten    Nicht dazu in der Lage

Bitte kreuzen Sie alle HILFSMITTEL an, die Sie üblicherweise für diese Tätigkeit benutzen:

- |   |  |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> erhöhter Toilettensitz                                   | <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen im Badezimmer                               |
| <input type="checkbox"/> Badewannensitz   | <input type="checkbox"/> Schraubverschluss-Öffner für Gläser (die vorher schon geöffnet waren) |
| <input type="checkbox"/> Geräte mit langen Stielen zum Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> Badewannenstange bzw. -griff  |
| <input type="checkbox"/> andere, bitte angeben:                                   |  |

Bitte kreuzen Sie die Bereiche an, bei denen Sie gewöhnlich HILFE VON EINEM ANDEREN MENSCHEN benötigen:

- |   |   |
|---|---|
| <input type="checkbox"/> Hygiene                    | <input type="checkbox"/> Greifen            |
| <input type="checkbox"/> Erreichen von Gegenständen | <input type="checkbox"/> andere Tätigkeiten |

## Berechnung des HAQ:

$$\text{HAQ} = \frac{\text{Summe Punkte (①)}}{8} =$$

## Verweise:

Interpretation und Auswertung: Medal Rheumatologie, Seite 19

Online-Rechner: <http://www.medal-org.de> (Deutsch)


<http://www.medalreg.com/medal/medal/ch37/ch37.21/ch37.21.08.php> (English)

## Anhang C

### 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.

Gießen, den 30.11.2009

  
Gabriel Dischereit

## **Danksagung**

Bedanken möchte ich mich vor allem bei meiner Familie, die mich mit viel Geduld bei meinen Studien und beim Verfassen dieser Arbeit unterstützt hat. Ohne sie wäre mir diese Arbeit unsagbar viel schwerer gefallen, möglicherweise wäre sie gar nicht zustande gekommen.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Uwe Lange für die Vergabe des Themas und für die exzellente wissenschaftliche Unterstützung. Seine ständige Bereitschaft zur Beantwortung jedweder Fragen, seine konstruktiven Ideen und Hinweise und seine geduldige Anleitung zu selbständiger wissenschaftlicher Arbeit machen Herrn Professor Lange nicht nur zu einem außergewöhnlichen Mentor, sondern auch zu einem Doktorvater, wie man sich ihn nur wünschen kann.

Danken möchte ich auch dem gesamten Team der Abteilung Rheumatologie der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, an dieser Stelle besonders den reizenden Damen der Rheumatologischen Ambulanz, die mir beim Akquirieren der Patienten und Sammeln der Daten eine sehr große Hilfe waren.

Allen Patienten, die eingewilligt haben, an dieser Studie teilzunehmen, gilt meine hohe Wertschätzung und mein besonderer Dank.



*édition scientifique*  
**VVB LAUFERSWEILER VERLAG**

VVB LAUFERSWEILER VERLAG  
STAUFBENGRING 15  
D-35396 GIESSEN

Tel: 0641-5599888 Fax: -5599890  
redaktion@doktorverlag.de  
www.doktorverlag.de

ISBN: 978-3-8359-5576-9



9 783835 195576 9