

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie
des Universitätsklinikums Halle (Saale)
(Direktor: Prof. Dr. med. Stephan Zierz)

Osteoporose, Schmerz, Stürze und Frakturen bei Morbus Pompe im Vergleich zu anderen Myopathien

Dissertation
zur Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin (Dr. med.)

vorgelegt
der Medizinischen Fakultät
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Franziska Danckworth
geboren am 27. Juni 1988 in Paderborn

Gutachter:
Prof. Dr. Stephan Zierz – Halle (Saale)
Prof. Dr. Karl-Stefan Delank – Halle (Saale)
Prof. Dr. Gundula Staatz – Mainz

07.07.2015
29.11.2016

Referat

Einleitung: Frühere Studien zeigten ein gehäuftes Auftreten einer verminderten Knochendichte bei Patienten mit Myopathien. Die vorliegende Studie sollte das Auftreten von Risikofaktoren für Osteoporose (Lebensalter, Body-Mass-Index, Immobilität, Glukokortikoide, Menopause, Nikotinkonsum), Schmerzen, Stürzen und Frakturen sowie Knochenstoffwechselfparametern bei insgesamt 90 Patienten mit Muskelerkrankungen untersuchen.

Material und Methodik: Das Kollektiv setzte sich aus 8 Myopathiegruppen zusammen. Dazu zählten: Morbus Pompe (n=15), Myotone Dystrophie Typ 1 (n=9) und Typ 2 (n=23), Gliedergürteldystrophie Typ 2A (n=5), Typ 2B (n=3), Typ 2I (n=5), Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (n=22) und die sporadische Einschlusskörpermyositis (n=8). Stürze und Frakturen wurden anamnestisch erfragt. Die Walton-Gardner-Medwin Scale und der Pain Severity Score wurden zur Objektivierung von Bewegungseinschränkung und Schmerz verwendet. Die Laborparameter Calcium und Vitamin-D3 (25-OH-D3) gaben Auskunft über den Knochenstoffwechsel. Bei Patienten mit Morbus Pompe wurde zusätzlich eine Osteodensitometrie durchgeführt.

Ergebnisse: Insgesamt 54,6% der Morbus Pompe-Patienten in unserer Kohorte hatten eine Knochendichtereduktion. Bei 27,3% dieser Patienten wurde eine manifeste Osteoporose, bei 27,3% eine Osteopenie diagnostiziert. Der Anteil der Osteoporosepatienten unter 50 Jahre lag bei 66,6%. In der gesamten Myopathiekohorte stürzten 53,3% der Patienten innerhalb der letzten 12 Monate. 72,9% dieser Stürze waren Mehrfachereignisse. 22,7% aller Probanden zeigten einen 25-OH-D3-Mangel.

Schlussfolgerung: Im Einklang mit einer früheren Studie legt die aktuelle Arbeit nahe, dass eine Reduktion der Knochendichte bei Morbus Pompe vermehrt auftritt. Auffällig war, dass das Alter der Osteoporosemanifestation unter dem der Gesamtbevölkerung lag. Vor diesem Hintergrund sollte bei Patienten mit Morbus Pompe unabhängig vom Alter eine Osteoporosebasisdiagnostik diskutiert werden. Insgesamt könnte die Kombination aus zunehmender Immobilität und positiver Sturzanamnese auch bei Vorliegen einer der anderen Muskelerkrankungen hinweisend für eine bestehende Osteoporose sein. Dies galt vor allem für die Gliedergürteldystrophien und die sporadische Einschlusskörpermyositis.

Inhaltsverzeichnis

	Seite	
1	Einleitung	1
1.1	Osteoporose	1
1.1.1	Osteoporose allgemein	1
1.1.2	Osteoporose bei Myopathien	3
1.1.3	Risikofaktoren für Osteoporose und osteoporotische Frakturen	5
1.1.4	Laborparameter	8
1.1.5	Osteodensitometrie	10
1.2	Morbus Pompe	12
1.2.1	Definition und Epidemiologie	12
1.2.2	Ätiologie und Pathogenese	12
1.2.3	Klinik	13
1.2.4	Diagnostik	14
1.2.5	Therapie	14
1.3	Vergleichsgruppe Myopathien	16
2	Zielstellung	17
3	Material und Methodik	18
3.1	Studiendesign	18
3.2	Studienparameter	18
3.3	Patientenkollektiv	22
3.3.1	Klinische Daten	22
3.4	Dokumentation und Auswertung	25
4	Ergebnisse	26
4.1	Stürze und Frakturen	26
4.2	Schmerz	28
4.3	Laborergebnisse	29
4.4	Osteoporose	31
4.5	Osteodensitometrie	31
5	Diskussion	34
5.1	Stürze und Frakturen	34

5.2	Schmerz	35
5.3	Calcium und 25-OH-D3	36
5.4	Osteoporose	37
6	Zusammenfassung	39
7	Literaturverzeichnis	40
8	Thesen	48

Tabellarischer Lebenslauf

Selbstständigkeitserklärung

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Danksagung

Verzeichnis der Abkürzungen und Symbole

Abkürzung	Bedeutung
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body-Mass-Index
BPI	Brief Pain Inventory
Ca ²⁺	Calcium
DGM	Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke
DM1	Muskeldystrophie Typ 1 (Morbus Curschmann-Steinert)
DM2	Muskeldystrophie Typ 2 (Proximale myotone Muskeldystrophie)
DMD	Duchenne Muskeldystrophie
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual Energy X-Ray Absorptiometry
ERT	Enzyersatztherapie
FSHD	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
GAA	acid alpha-glucosidase
g/cm ³	Gramm pro Kubikzentimeter
et al.	et alii (lat.), und andere (dt.)
IQR	Interquartilabstand (engl.: interquartile range)
IU	Internationale Einheit (engl.: international unit)
JDM	Juvenile Dermatomyositis
L1-L4	Lendenwirbelkörper 1 - Lendenwirbelkörper 4
LGMD2A	Gliedergürteldystrophie Typ 2A (engl. limb-girdle muscular dystrophy)
LGMD2B	Gliedergürteldystrophie Typ 2B (engl. limb-girdle muscular dystrophy)
LGMD2I	Gliedergürteldystrophie Typ 2I (engl. limb-girdle muscular dystrophy)
m	männlich
M	Median
µmol/l*s	Mikromol pro Liter und Sekunde
mgHA/cm ³	Milligramm Hydroxylapatit pro Kubikzentimeter
mmol/l	Millimol pro Liter
MPOMPE	Morbus Pompe
MW	Mittelwert
n	Anzahl
ng/ml	Nanogramm pro Milliliter
n.v.	nicht vorhanden

qCT	Quantitative Computertomographie
Pat.	Patient
pg/ml	Pikogramm pro Milliliter
PSS	Pain Severity Score
PTH	Parathormon
RKI	Robert-Koch-Institut
SD	Standardabweichung
Tbl.	Tabelle
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
vs.	versus
w	weiblich
WGMS	Walton-Gardner-Medwin Scale
1,25-OH-D3	1,25-Hydroxy-Vitamin-D3
25-OH-D3	25-Hydroxy-Vitamin-D3
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Osteoporose

1.1.1 Osteoporose allgemein

Gemäß den Leitlinien des Dachverband Osteologie e.V. (DVO) ist Osteoporose als eine systemische Skeletterkrankung definiert. Kennzeichnend ist eine verminderte Knochendichte. Durch Veränderungen in der Skelettstruktur erhöht sich die Brüchigkeit des Knochens mit resultierender Steigerung des Frakturrisikos (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Mittel der Wahl bei der Knochendichtemessung ist die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA). Die Charakterisierung von Osteoporose erfolgt hier als eine Knochendichte (engl. Bone Mineral Density, BMD), die zwei Standardabweichungen unter dem Durchschnittswert gesunder junger Erwachsener liegt (T-Wert $<-2,5$ SD) (Vogt et al., 2003). Eine weitere anerkannte Methode zur Osteoporosebestimmung ist die quantitative Computertomographie (qCT). Durch die stets älter werdende Gesellschaft und die Änderung der Lebensgewohnheiten nimmt Osteoporose als Erkrankung einen immer höheren Stellenwert ein. Die Prävalenz von Osteoporose bei Personen >50 Jahre liegt in Deutschland bei 6,3 Millionen (Hadji et al., 2013).

Während seines gesamten Lebens unterliegt der Knochen ständigen morphologischen Umbauprozessen. Diese verändern sich mit den Jahren. Bis in die dritte Dekade ist die Bilanz positiv. Die Knochenmasse erreicht ihr Maximum. Danach erfolgt ein schrittweiser Rückgang, sodass ein Negativtrend entsteht. Ab diesem Zeitpunkt überwiegen osteolytische Vorgänge (Fernández-Tresguerres Hernández-Gil 2006). Eine besondere Assoziation scheint es zwischen Osteoporose und dem Anteil von Muskelmasse zu geben. Muskularbeit stärkt das Knochensystem, Inaktivität schwächt es (Rikkonen et al., 2012).

Unterschieden wird zwischen primärer und sekundärer Osteoporose. Die Form der primären Osteoporose umfasst die idiopathische Osteoporose junger Menschen, die postmenopausale Osteoporose bei Frauen sowie die in hohem Alter auftretende senile Osteoporose (Bartl und Bartl, 2011). Ursachen der sekundären Formen sind definierte Erkrankungen, die zur typischen Morphologie einer Osteoporose führen. Hierzu zählen unter anderem die medikamenteninduzierte Osteoporose (z.B. durch Glukokortikoide) sowie Osteoporose durch endokrinologische (z.B. bei Hyperthyreose), gastrointestinale (z.B. bei chronisch entzündlichen

Darmerkrankungen) und hämatologische Ursachen (z.B. Multiples Myelom) (Bartl und Bartl, 2011; Leidig-Bruckner et al., 2012).

Im Vordergrund der klinischen Symptomatik steht der Schmerz. Häufig ist das Auftreten von unspezifischen Rückenschmerzen. Ursächlich sind Fehlhaltungen und Muskelverspannungen aufgrund von Wirbelkörperdeformitäten. Das Sintern von Wirbelkörpern führt zudem zur Abnahme der Körpergröße und kann bei Progression zu einer erheblichen Zunahme der Schmerzsymptomatik führen. Das plötzliche Auftreten einer spontanen Fraktur ist oftmals erstes klinisches Anzeichen und zugleich wegweisend für die Diagnostik einer Osteoporose. Möglichst noch vor der ersten Fraktur sollte bei Risikopatienten eine Basisdiagnostik erfolgen, die neben Anamnese und klinischem Befund auch eine Osteodensitometrie sowie die Erfassung von Wirbelkörperfrakturen und ein Basislabor umfassen sollte (DVO Leitlinie 2014).

Die Therapie der Osteoporose dient primär der Stabilisierung der Knochenstrukturen und damit der Prophylaxe von Frakturen. Bei einer bereits aufgetretenen osteoporotischen Fraktur soll sekundär weiteren vorgebeugt werden. Wichtigste Maßnahme der therapeutischen Vorgehensweise ist das Vermeiden von beeinflussbaren Risikofaktoren. Des Weiteren sollte, sofern möglich, körperliche Aktivität einen hohen Stellenwert einnehmen. Die Knochenmasse korreliert signifikant mit dem Bewegungsgrad. Je höher der Anteil an Sporteinheiten pro Woche, desto größer ist die gemessene Knochendichte (Saravi und Sayegh, 2012). Als Basisedikation werden Vitamin-D- sowie Calcium-Präparate eingesetzt. Die Substitution einer Vitamin-D₃-Dosis von mindestens 800 IU pro Tag führt zu einer Frakturdektion aller nicht-vertebralen Knochen. Der größte präventive Effekt kann bei einem 25-OH-D₃-Serumlevel über 60 nmol/l erzielt werden (Bischoff-Ferrari et al., 2012). Kann der tägliche Bedarf an 1000 mg Calcium nicht über die Nahrungsaufnahme gedeckt werden, sollte die Vitamin-D₃ Substitution mit einer Calciumgabe kombiniert werden (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Nach Ausschluss sekundärer Osteoporoseursachen kann die Indikation für eine spezifische medikamentöse Therapie gestellt werden. Die DVO empfiehlt eine solche bei Patienten mit einem auffälligen DXA-Scan-Ergebnis oder einem 10-Jahresfrakturrisiko von über 30% unabhängig von Lebensalter und Geschlecht. Weitere Empfehlungen für eine medikamentöse Therapie sind inadäquate Wirbelkörperfrakturen mit einer gleichzeitigen T-Wert-Verminderung von mindestens -2,0 sowie eine Hochdosis-Therapie mit oralen Glukokortikoiden von >7,5 mg für >3 Monate und einer gleichzeitigen T-Wert-Verminderung von $\geq -1,5$. Des Weiteren rechtfertigt eine niedrige Knochendichte ohne spezifische Risikofaktoren bei Frauen

>40 Jahre und Männern >50 Jahre oder ein T-Wert von $-4,0$ die Anwendung von Pharmazeutika (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Bisphosphonate sind zentraler Bestandteil der Therapie einer Osteoporose. Durch Hemmung der Osteolyse wirken sie antiresorptiv und steigern so indirekt den Anteil an Knochenmasse (Khosla S et al., 2012). Bei postmenopausalen Frauen sind neben Bisphosphonaten weitere Medikamente zugelassen, die eine frakturprotektive Wirkung belegen. Dazu gehören neben Östrogenen der antiresorptiv wirkende Östrogen-Rezeptor-Modulator Raloxifen (Ettinger et al., 1999) und das osteoanabole rekombinante Parathormon Teriparatid (Neer et al., 2001). Zur Therapie einer glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind Bisphosphonate und Teriparatid zugelassen (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

1.1.2 Osteoporose bei Myopathien

Bei Patienten mit Morbus Pompe verdichten sich die Hinweise auf ein vermehrtes Auftreten von Osteoporose. Dies zeigte sich unlängst in einer Studie von van der Berg et al. aus dem Jahre 2010. Es wurden 46 Patienten mit Morbus Pompe untersucht, davon anteilig 36 Erwachsene und 10 Kinder/Adoleszenten. Der bei allen Patienten im Rahmen der Studie durchgeführte DXA-Scan zeigte bei 67% der Teilnehmer eine verminderte Knochendichte. Dies betraf zu 66% die Messung am Femur und zu 23% die lumbale Wirbelsäule. Bei insgesamt 12 Patienten (26%) konnte die Diagnose einer Osteoporose gestellt werden. Darunter waren 4 Kinder. Innerhalb der Patientengruppe mit einer neu diagnostizierten Osteoporose waren 58% rollstuhlpflichtig. Daneben waren 42% der Betroffenen gehfähige Patienten. Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Knochendichte und der Muskelstärke der proximalen Extremität nachgewiesen werden. Eine Korrelation zwischen Knochenmineraldichte und Erkrankungsdauer bestand nicht. 8 (17%) der Patienten wiesen ein vermindertes 25-OH-D3-Level auf, wobei es bei 3 Patienten Anzeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus gab. Auffällig an der Studie war, dass neben Erwachsenen auch Kinder und Adoleszenten von einer verminderten Knochendichte betroffen waren. Die Kohorte beinhaltete sowohl rollstuhlpflichtige als auch mobile Patienten. Die meisten der untersuchten Probanden unterzogen sich der seit 2006 verfügbaren Enzymersatztherapie (ERT) mit der rekombinanten humanen alpha-Glukosidase (van den Berg et al., 2010).

Das Auftreten einer reduzierten Knochendichte wurde bei weiteren Myopathien beschrieben. Dazu zählt die Gruppe der Patienten mit Duchenne Muskeldystrophie (DMD) (Bianchi et al., 2003; Biggar et al., 2005; Söderpalm et al., 2007). Die Betrachtung der Knochendichtemessungen bei Patienten mit DMD zeigte eine negative Abweichung zu einem altersentsprechenden Kollektiv mit gesunden Personen. Eine zusätzliche Reduzierung der Knochendichte wiesen DMD-Patienten auf, die mit Glukokortikoiden therapiert wurden. Eine dem weiteren Krankheitsverlauf entsprechende fortschreitende Bewegungseinschränkung führte zu einer zusätzlichen Reduktion der Knochendichte. Insgesamt wurden die Unterschiede der Messergebnisse zwischen Duchenne-Patienten und der gesunden Kontrollgruppe größer, je älter die Patienten waren (Söderpalm et al., 2007). Ferner zeigten sich Veränderungen am Vitamin-D3-Stoffwechsel. Bei Patienten mit DMD lagen verminderte 25-OH-D3-Werte im Vergleich zu den Kontrollen vor. In der mit Glukokortikoiden therapierten DMD-Gruppe waren diese Werte nochmal deutlich niedriger als in der nicht-therapierten Gruppe (Bianchi et al., 2003; Söderpalm et al., 2007).

Andere Studien belegten das Auftreten von Osteopenie bei Patienten mit juveniler Dermatomyositis (Stewart et al., 2003; Santiago et al., 2008). Sowohl bei Patienten in einem aktiven Krankheitsstadium mit Glukokortikoidtherapie, als auch bei Patienten in inaktivem Stadium ohne Glukokortikoidtherapie wurde eine Knochenmassereduktion mittels DXA diagnostiziert. Das Vorliegen einer verminderten Knochendichte schien bei diesem Formenkreis nicht allein von einer Glukokortikoidtherapie oder dem derzeitigen Krankheitszustand (aktiv/inaktiv) abhängig zu sein. Dennoch zeigte sich unter zusätzlichem Einfluss von Glukokortikoidtherapie oder Krankheitsprogression eine Verstärkung der Osteopenie bei den Betroffenen (Stewart et al., 2003). Eine weitere Studie analysierte die Häufigkeit einer reduzierten Knochendichte bei adulten Patienten mit Dermatomyositis/Polymyositis (Castro Oliveira de Andrade et al., 2012). Neben einer verminderten Knochendichte in der DXA konnte die definitive Diagnose einer Osteoporose, im Vergleich zu den Kontrollen, vermehrt gestellt werden. Ebenso zeigte sich eine Korrelation von vermindertem Body-Mass-Index zu reduzierter Knochendichte. Patienten mit Dermatomyositis wiesen ebenfalls ein vermehrtes Frakturrisiko auf. Vor allem galt dies für Knochenbrüche nach Bagatelltraumata (Castro Oliveira de Andrade et al., 2012).

1.1.3 Risikofaktoren für Osteoporose und osteoporotische Frakturen

Lebensalter

Bei Männern und Frauen kommt es im Laufe des Lebens gleichermaßen zu einem Verlust an Knochenmasse. Sowohl bei Frauen als auch bei Männern ist das Alter ein unabhängiger Risikofaktor (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Osteoporose kann sich somit auch ohne den Einfluss anderer klinischer Risikofaktoren manifestieren. Im Alter von 75-80 Jahren besteht das höchste absolute Frakturrisiko. Mehr als 50% aller Frakturen, die der Ursache Osteoporose zugeschrieben werden können, fallen in diesen Altersbereich (Boonen et al., 2008).

Wirbelkörperfrakturen und nicht-vertebrale Frakturen

Die Wahrscheinlichkeit als Frau im Laufe des Lebens eine Fraktur zu erleiden, die auf Osteoporose zurückzuführen ist, liegt zwischen 40% und 50%. Hingegen beträgt die Frakturwahrscheinlichkeit beim männlichen Geschlecht nur 13% bis 22% (Johnell und Kanis, 2005). Typische Lokalisationen von osteoporotischen Frakturen sind die Wirbelkörper, der Femurkopf und die distale Radius-Ulna-Region (Warriner et al, 2011). 70% der primären Osteoporosefrakturen betreffen die Wirbelkörper. Unabhängig von anderen Faktoren erhöht das erstmalige Auftreten einer osteoporotischen Fraktur das Risiko für weitere derartige Frakturen, insbesondere im Folgejahr (Lindsay et al., 2001). Unterschieden wird hierbei, ob singuläre oder multiple Wirbelkörperfrakturen vorliegen. Anzahl und Schweregrad wirken sich dabei direkt auf die Risikoerhöhung aus (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Östrogenstatus

Der Mangel an Sexualhormonen, wie er in der Menopause entsteht, bedingt das erhöhte Risiko der Entstehung einer klinisch manifesten Osteoporose bei Frauen. Ausschlaggebend ist hierbei das auf den Knochenstoffwechsel regulierend wirkende Östrogen (Sambrook und Cooper, 2006). Ein Hormonmangel, wie er postmenopausal entsteht, fördert eine vermehrte Knochenumbaurate mit fortschreitendem Verlust von Knochenmasse. Eine veränderte Interaktion mit Osteoklasten führt zu einer verstärkten resorptiven Phase. Der folgende Dauerzustand stellt sich schließlich auf ein negatives Level ein (Seeman, 2002). Der Eintritt der Menopause vor dem 47. Lebensjahr geht mit einer zusätzlichen Risikoerhöhung einher (Svejme et al., 2012).

Familienanamnese

Des Weiteren ist eine positive Familienanamnese einer der führenden unbeeinflussbaren Risikofaktoren (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Prämenopausale Frauen, deren postmenopausale Mütter eine verminderte Knochendichte aufwiesen oder bereits eine osteoporotische Fraktur erlitten hatten, zeigten selbst eine bedeutende Reduktion ihrer Knochendichte. Dagegen zeigten prämenopausale Töchter postmenopausaler Frauen mit normaler Knochendichte einen deutlich höheren Wert ihrer Knochendichte. Der Variabilität in der Knochendichte wird zu 34-64% ein erblicher Einfluss zugeschrieben (Danielson et al., 1999).

Untergewicht

Ein weiterer relevanter Risikofaktor ist das Untergewicht. In diesem Kontext wird Untergewicht gemäß der DVO Leitlinie als ein Body-Mass-Index von $<20 \text{ kg/m}^2$ definiert. Es zeigte sich eine Assoziation von erniedrigtem Körpergewicht und einer verminderten Knochendichte. Eine Erhöhung des Frakturrisikos zeigte sich sowohl für vertebrale als auch für nicht-vertebrale Frakturen (Kanis et al., 2005 a).

Stürze und Frakturen

Das Auftreten von Stürzen erhöht das Risiko für Frakturen. Dies gilt vor allem für Stürze, die durch intrinsische Faktoren ausgelöst worden sind und mehrfach innerhalb von 12 Monaten stattfanden (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Vorangegangene Stürze sind ein starker Prädiktor für weitere Stürze und deren Folgen (Nitz et al., 2013). Dabei ist das Risiko zwar unabhängig von Knochendichte und Alter, dennoch kann es durch eine reduzierte Knochendichte zu einer Risikoerhöhung kommen (Geusens et al., 2002).

Immobilität

Normale Muskelfunktion ist von entscheidender Bedeutung für die Aufrechterhaltung einer gesunden Knochenstruktur. Fehlendes kontinuierliches Zusammenspiel von Muskulatur und Skelett durch zunehmende Immobilität begünstigt den Abbau von Muskelmasse und folglich die Destruktion von Knochensubstanz (Gross et al., 2010; Kolios et al., 2011). Können keine Tätigkeiten ausgeübt werden, die eine Belastung beinhalten, fehlt die Krafteinwirkung der Muskelarbeit auf den Knochen. Dies begünstigt die Entstehung einer Osteoporose (Rikkonen et al., 2012).

Nikotinkonsum

Ein beschleunigter Verlust an Knochenmasse zeigte sich bei Personen, die regelmäßig Nikotin konsumierten. Dies betraf hauptsächlich die Knochendichte des Femurhalses. Auch unter der Voraussetzung gleicher Ausgangsbedingungen zeigte sich sowohl bei Rauchern als auch bei ehemaligen Rauchern ein erhöhtes Risiko im Vergleich zu Nichtrauchern. Genaue Angaben zu Anzahl der Zigaretten und Dauer des Konsums liegen nicht vor (Krall et al., 1999; Kanis et al., 2005b).

Calcium- und Vitamin-D3-Mangel

Ein Mangel an Vitamin-D3 (25-OH-D3) wird als eine Serumkonzentration von unter 25 nmol/l beschrieben. Es besteht eine Assoziation zu einer verminderten Knochendichte (Bischoff-Ferrari et al., 2004) sowie einer erhöhten Frakturrate (van Schoor et al., 2008). Ferner ist auch eine täglich alimentäre Calciumzufuhr unter 500mg mit dem Auftreten von Frakturen verbunden (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Risiken durch Grunderkrankungen

Weitere Faktoren, die eine Osteoporose begünstigen können, sind unter anderem das Cushing-Syndrom, ein primärer Hyperparathyreoidismus, Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz sowie Diabetes mellitus Typ I, eine chronische Niereninsuffizienz, rheumatoide Arthritis und eine Hyperthyreose (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Glukokortikoide

Glukokortikoid-Therapie induziert Osteoporose. Sie gilt als die häufigste sekundäre Osteoporoseform (Leidig-Bruckner et al., 2012). 30 bis 50% der Patienten, die mit Glukokortikoiden therapiert wurden, zeigten das charakteristische Auftreten von osteoporotischen Frakturen (Mazziotti et al., 2006). Glukokortikoide wirken dabei katabol auf den Knochenstoffwechsel ein. Besonders groß ist der Rückgang von Knochenmasse bei Therapiebeginn und innerhalb der ersten 3 bis 6 Monate. Die am häufigsten davon betroffenen Lokalisationen sind die Wirbelkörper sowie der proximale Femur (Kanis et al., 2004). Damit einhergehend steigt auch das Risiko für nicht-vertebrale Frakturen (van Staa et al., 2000). Die tägliche Dosis an Steroiden sowie die Dauer der Anwendung korreliert dabei direkt mit dem Risiko für Frakturen (van Staa et al., 2000; Steinbruch et al., 2004). Bereits ab einer Tagesdosis von 2,5 bis 7,5 mg Prednisolon wird das Frakturrisiko um das 2,5-fache gesteigert (Mazziotti et al., 2006; Canalis et al., 2007). Bei einem therapeutischen Einsatz von >10mg

Glukokortikoiden pro Tag und einer Anwendungsdauer von >90 Tagen steigt das Frakturrisiko an der Hüfte um das 7-fache. Das Risiko für Wirbelkörperfrakturen erhöht sich sogar um das 17-fache (Steinbruch et al., 2004).

1.1.4 Laborparameter

Calcium

Im Rahmen der Osteoporosediagnostik dient die Bestimmung der Calciumkonzentration im Serum dem Ausschluss eines primären und sekundären Hyperparathyreoidismus oder einer Malabsorption (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Die Calciumkonzentration im Körper liegt zu 99% intraossär in Form von Hydroxylapatit vor und dient somit der Stabilität des Knochens. Die Calciumhomöostase wird durch Austausch zwischen Knochen und Extrazellulärmatrix sowie Resorption und Ausscheidung über Niere und Darm gewährleistet. Die hormonelle Regulation der extrazellulären Calciumkonzentration erfolgt durch das Parathormon, Calcitriol (= biologisch aktives Vitamin-D3, 1,25-Dihydroxycalciferol) und Calcitonin (Thomas, 2008).

25-Hydroxy-Vitamin-D3

In der Osteoporosediagnostik dient die Bestimmung des 25-Hydroxy-Vitamin-D3 (25-OH-D3) dem Nachweis eines Mangelzustandes (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Der wichtigste Repräsentant der Vitamin-D-Gruppe (Calciferole) ist das Vitamin-D3 (Cholecalciferol). 25-OH-D3 ist Speicherform und gleichzeitig die Vorstufe des aktiven 1,25-Hydroxyvitamin-D3 (1,25-OH-D3). Hauptfunktion dieses Vitamins ist die Regulation der Calciumhomöostase. Die Resorption von Calcium in Darm und Niere steigert die Calciumkonzentration im Blut, während zusätzlich die Knochenmineralisierung gefördert wird. Der Hauptanteil der Calciferole entsteht im Menschen durch Eigensynthese. Alimentäre Aufnahme ist von geringerer Bedeutung. Im Alter bekommt eine Nahrungsergänzung eine größere Relevanz. Daneben beeinflussen die Jahreszeit und die individuelle Lichtexposition die Vitamin-D-Konzentration. Angesichts der verminderten Sonneneinstrahlung tritt ein Defizit in den Wintermonaten häufiger auf (Rosecrans und Dohnal, 2014). Hypervitaminosen sind seltener und treten hauptsächlich nur bei Substitution auf. Die Kombination aus Vitamin-D3- und Calciummangel führt zu einem sekundären

Hyperparathyreoidismus. Charakteristisch ist dann ein gestörter Knochenstoffwechsel mit einem Hang zu osteoporotischen Spontanfrakturen (Bruhn et al., 2011)

Parathormon

In der Osteoporosedagnostik dient die Bestimmung von Parathormon (PTH) dem Ausschluss eines Hyperparathyreoidismus als Ursache für eine sekundäre Osteoporose (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Die Hauptfunktion von Parathormon ist die Regulation der Calciumhomöostase. Neben der Mobilisierung von Calciumphosphat aus dem Knochen bewirkt das Parathormon die Zunahme der Calciumretention in der Niere. Folglich steigt die Konzentration von Calcium im Blut. Gleichzeitig wird die renale Phosphatausscheidung gesteigert, um eine Ausfällung des Phosphates außerhalb des Skelettsystems zu vermeiden. Parallel erfolgt die Stimulierung der Umwandlung von 25-OH-D3 in seine aktive Form und damit die Förderung der gastrointestinalen Absorption von Calcium (Bruhn et al., 2011).

Alkalische Phosphatase

Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase (AP) ist Teil des Routinelabors. Da eine erhöhte AP sowohl auf Knochen- oder Lebererkrankungen hinweisen kann, erfolgt die Interpretation des Wertes in der Regel in Kombination mit anderen Laborparametern. Die zusätzliche Bestimmung anderer Knochenstoffwechsel- oder Leberstoffwechselfparameter weist auf die Herkunft der AP hin. Im Rahmen einer Osteoporosedagnostik dient die Bestimmung der AP der Detektion einer Osteomalazie. In diesem Fall liegt eine Normwerterhöhung vor (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Bekannt sind vier genetische Varianten der alkalischen Phosphatase (Dünndarm-Isoenzym, Plazenta-Isoenzym, Keimzell-Isoenzym, gewebeunspezifisches Isoenzym). Das gewebeunspezifische Isoenzym beinhaltet die Isoformen Leber-AP, Nieren-AP und die Knochen-AP. 90% der Gesamt-AP setzen sich zu gleichen Teilen aus den Isoformen Leber-AP und Knochen-AP zusammen. Eine Erhöhung der AP-Aktivität ist jedoch erst bei massiven Einwirkungen auf das Skelettsystem erkennbar. Knochen-AP findet sich auf Osteoblasten und ist somit Indikator für ihre Aktivität (Thomas, 2008).

1.1.5 Osteodensitometrie

Dual Energy X-Ray Absorptiometry

Eine Methode bei der Osteodensitometrie ist die Dual Energy X-Ray Absorptiometry (DXA) (Blake und Fogelman, 2009). DXA ist ein Verfahren, das auf der Messung von Photonenabsorption durch Gewebe beruht. Mittels zweier energetisch unterschiedlicher Röntgenröhren, die als Strahlenquelle dienen, werden Photonenstrahlen ausgesendet. Die Menge der Photonen, die nach Durchtritt durch den zu untersuchenden Skelettanteil noch vorhanden ist, wird von einem Detektorsystem erfasst. Der Vorteil des Einsatzes zweier Strahlenenergien ist die erhöhte selektive Schwächung. Eine selektive Differenzierung zwischen Kompakta und Spongiosa, wie bei der quantitativen Computertomographie, ist bei dieser Methode nicht möglich. Der DXA-Scan gibt die Knochendichte als Fläche in g/cm^2 an (Vogt et al., 2003). Degenerative Veränderungen stellen aufgrund falsch hoher Messergebnisse eine Limitation dar. Die Interpretation der Messung erfolgt anhand von T- und Z-Werten, bezogen auf ein alters- und geschlechtsspezifisches Normalkollektiv (Wüster et al., 1998). Hierbei beschreibt der T-Wert die Abweichung eines Messwertes vom Mittelwert eines 30-Jährigen. Der Z-Wert bezieht sich auf die Abweichung von einem altersentsprechenden Kollektiv. Als Regionen zur Messung werden die Wirbelsäule und der Schenkelhals des Femurs gewählt. Neben der Diagnosestellung wird auch gerade für die Kontrolle des Therapieverlaufs der Beurteilung dieser zwei Lokalisationen die größte Relevanz zugerechnet (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). Die Interpretation der Messergebnisse erfolgt anhand der WHO Klassifikation (Kanis et al., 1994) mit den oben beschriebenen T- und Z-Werten. Vorteil dieser Methode ist neben der geringen Strahlenexposition, die internationale Standardisierung und die damit verbundenen evaluierten Vergleichskollektive (Blake und Fogelman, 2009).

Quantitative Computertomographie

Neben der DXA-Methode besteht die Möglichkeit die Knochendichte mit der quantitativen Computertomographie (qCT) zu messen. Mit Hilfe einer speziellen Software werden axiale Schichten auf Standard-CT-Geräten angefertigt (Adams, 2009). Messlokalisationen können neben der Wirbelsäule auch periphere Regionen wie die Tibia und der Radius sein. Die qCT erlaubt die Bestimmung der tatsächlichen physikalischen Dichte. Werte werden nicht als T-Wert, sondern als Masse an Hydroxylapatit (HA) pro Volumeneinheit ($\text{mg HA}/\text{cm}^3$) angegeben

(Adams, 2009). Der Vorteil dieser Methode liegt darin, dass eine Unterscheidung zwischen Kompakta und Spongiosa möglich ist. Aufgrund der überlagerungsfreien Bestimmung der Knochendichte stellen verschleißbedingte Knochenspannen keinen limitierenden Faktor dar. Strahlenexposition und Kosten sind jedoch höher als bei der DXA-Untersuchung (Vogt et al., 2003).

1.2 Morbus Pompe

1.2.1 Definition und Epidemiologie

Morbus Pompe ist eine autosomal-rezessiv vererbte lysosomale Speicherkrankheit. Grundlage ist ein Enzymmangel im Glykogenstoffwechsel. Bei dem Enzym handelt es sich um die alpha-1,4-Glucosidase (acid alpha-glucosidase = GAA), auch als Saure-Maltase bezeichnet.

Genaue epidemiologische Angaben sind aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung und der großen klinischen Variabilität der Symptome kaum möglich. Weiterhin sind regionale Unterschiede in der Häufigkeit der Krankheit feststellbar. Je nach Literatur schwankt die Inzidenz in den verschiedenen Ethnien von 1:40000 bis 1:300000. Die Anzahl der Betroffenen in Mitteleuropa wird dabei auf rund 1:100000 geschätzt. Unter Annahme von 80 Millionen Bundesbürgern in Deutschland sind rund 800 Personen an Morbus Pompe erkrankt. Aufgrund der stark variierenden klinischen Ausprägung von symptomlos bis schwerst betroffen sind daher zurzeit nur etwa 150 Patienten mit der Diagnose Morbus Pompe detektiert (van der Ploeg et al., 2008; Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. (DGM)).

1.2.2 Ätiologie und Pathogenese

Durch Fehlen oder Mangel der alpha-1,4-Glucosidase kommt es zu einer Glykogenakkumulation in den Lysosomen bei Patienten mit Morbus Pompe. Glykogen hat im menschlichen Körper die Funktion Glukose zu speichern, um diese bei Bedarf als Energie schnell bereit stellen zu können. Rund 95% des Gesamtglykogens werden in Leber und Muskulatur gespeichert. Alpha-1,4-Glycosidase ist ein wichtiger Faktor bei der Glykogenolyse. Im sauren Milieu der Lysosomen agiert es als Mediator bei der Umwandlung von Glykogen zu Glukose (Müller-Felber et al., 2007). Unterbleibt diese, reichert sich das gespeicherte Glykogen in den Lysosomen an. Effekt der Akkumulation ist eine Größenzunahme der Lysosomen, die in einem vollständigen Funktionsverlust endet. Anormale Autophagie und Strukturstörungen in den umgebenden Geweben sind die Folge. Die Muskulatur ist dabei das am meisten betroffene Körpergewebe (Müller-Felber et al., 2007). Verursacht wird die Erkrankung durch eine Mutation des auf Chromosom 17q25.2-q25.3 liegenden und für die Enzym-Kodierung der alpha-1,4-Glycosidase verantwortlichen Gens (van der Ploeg und Reuser, 2008). Bekannt sind mittlerweile 197 verschiedene pathogene Mutationen, die auf unterschiedliche Weise die

Aktivität des Enzyms beeinflussen (Kroos et al., 2008). Dabei ist die Splice-site-Mutation c.-32-13T>G des GAA-Gens bei Patienten mit late-onset Morbus Pompe vermehrt nachweisbar (Byrne BJ et al., 2011). Eine Restaktivität der GAA von 30% stellt den Schwellenwert dar. Hierbei bleibt die Akkumulation von Glykogen aus, sodass trotz genetischer Vulnerabilität keine phänotypischen Auffälligkeiten zu erwarten sind. Eine darunter liegende Enzymaktivität lässt eine krankheitstypische Symptomatik erkennen (van der Ploeg et al., 2008). Geno- und Phänotyp korrelieren hierbei miteinander. Pathogene Mutation müssen auf beiden GAA-Allelen zu finden sein, damit sich eine phänotypische Ausprägung manifestiert. Ein kompletter Mangel der GAA hat die schwersten phänotypischen Ausprägungen. Eingeschränkte Aktivität ist auf Sequenzvariationen zurückzuführen (Kroos et al., 2012).

1.2.3 Klinik

Nicht nur das Auftreten der Erkrankung, sondern auch das Manifestationsalter scheint von der Enzymaktivität abhängig zu sein. Resultat des Enzymmangels sind zwei Hauptkrankheitsbilder. Zum einen die generalisierte und schnell letal verlaufende Erkrankung, die sogenannte early-onset oder infantile Form. Zum anderen kann der Verlauf eine mildere Form einer neuromuskulären Erkrankung annehmen. Diese tritt in der Adoleszenz oder erst im Erwachsenenalter auf und wird als late-onset Form bezeichnet. Die Spannweite des Manifestationsalters liegt bei Betrachtung beider Erkrankungsformen zwischen wenigen Lebensmonaten und dem 6. Lebensjahrzehnt (Müller-Felber et al., 2007).

Bei einem vollständigen Fehlen der lysosomalen Glucosidase oder einer Restaktivität von unter 1% manifestiert sich die Erkrankung kurz nach der Geburt. Sie wird als early-onset oder infantile Form bezeichnet. Zu den vorherrschenden Symptomen gehören generalisierte muskuläre Hypotonie mit folgender respiratorischer Insuffizienz durch Beteiligung der Atemhilfsmuskulatur sowie eine kardiale Muskelhypertrophie. Diese treten bei mehr als 90% der betroffenen Kinder auf. Der Krankheitsverlauf ist schnell progredient. Vor allem aufgrund der kardialen, aber auch der respiratorischen Störungen kommt es innerhalb des ersten Lebensjahres zum Tode (van den Hout et al., 2003; Kishnani et al., 2006 a).

Die late-onset Form umfasst das Auftreten der Pompe-Erkrankung nach dem ersten Lebensjahr. Symptomatisch auffällig wird die Erkrankung im Durchschnitt um das 30. Lebensjahr (Müller-Felber et al., 2007). In der Literatur wird weiterhin zwischen

einem juvenilen Typ und der adulten Form unterschieden (Tacic et al., 2012). Die am häufigsten von Muskelschwäche und Paresen betroffenen Körperregionen sind Schulter- und Beckengürtel sowie die stammnahe Muskulatur. Bewegungseinschränkungen zeigen sich in alltäglichen Abläufen wie dem Treppensteigen oder dem Aufstehen aus einer sitzenden oder liegenden Position. Bei Manifestation in der Adoleszenz entwickeln viele Jugendliche zusätzlich eine Skoliose. Im weiteren Verlauf kann die Mobilität soweit eingeschränkt sein, dass die Notwendigkeit für einen Rollstuhl besteht (Pellegrini et al., 2000; Hagemans et al., 2005; van der Ploeg et al., 2008). Neben einer Beeinträchtigung der allgemeinen Leistungsfähigkeit am Tage entwickeln sich durch die Verminderung der Lungenkapazität auch schlafbezogene Atemstörungen. Bei vielen Patienten tritt weiterhin gehäuft das Fatigue-Syndrom als nicht-muskuläre Symptomatik auf (Hagemans et al., 2007). Im Zuge der Muskelschwäche ist häufig auch die Atemmuskulatur betroffen. Etwa ein Drittel der Patienten entwickeln eine Ateminsuffizienz, welche nach Jahren beatmungspflichtig wird. Dies stellt auch die Haupttodesursache dar. Kardiomyopathien, wie bei der infantilen Form, treten in der Regel nur selten auf (Pellegrini et al., 2005; Hagemans et al., 2005; van der Ploeg et al., 2008).

1.2.4 Diagnostik

Es gibt unterschiedliche Verfahren, die bei einem Verdacht auf die Pompe-Erkrankung angewendet werden können. Goldstandard bei der Diagnostik ist der Nachweis der mangelhaften oder fehlenden Aktivität der alpha-Glukosidase. Hierzu dienen kultivierte Fibroblasten, isolierte Lymphozyten oder Trockenblut (Zhang et al., 2006; van der Ploeg et al., 2008). Die Darstellung einer Restaktivität von 1-2% kann dabei differenziert aufgezeigt werden. Auch ein Enzym-Aktivitätsnachweis im Muskelgewebe ist möglich. Somit kann eine gleichzeitige histologische Evaluierung der Glykogenspeicherung erfolgen (van der Ploeg et al., 2008; Kishnani et al., 2006 b). Im Anschluss sollte eine Gensequenzierung durchgeführt werden. Die Splice-site-Mutation c.-32-13T>G des GAA-Gens ist bei Patienten mit Late-onset Morbus Pompe vermehrt nachweisbar (Byrne et al., 2011). Amniozentese oder Chorionzottenbiopsie werden genutzt, um bei positiver Familienanamnese bereits pränatal eine erniedrigte Enzymaktivität nachzuweisen (van der Ploeg et al., 2008).

1.2.5 Therapie

Therapie dieser lysosomalen Speicherkrankheit besteht aus einer langfristigen Enzymsubstitution. Verwendet wird die rekombinante humane alpha-Glukosidase (alglucosidase alfa, Myozyme®, Genzyme Corporation) (Strothotte et al., 2010). Aufgrund der geringen Rezeptordichte in der Skelettmuskulatur sind Enzymdosen von 20-40 mg/kg Körpergewicht notwendig, welche alle 7-14 Tage intravenös verabreicht werden (Desnick und Schuchman, 2012). Die derzeitige Studienlage zeigt, dass zwei Drittel der Patienten von der Therapie deutlich profitieren. Besonders die Funktionalitätsverbesserung von Körper- und Atemmuskulatur erzielt eine Steigerung von Mobilität und Lebensqualität (Toscano und Schoser, 2013). Eine bedeutende Veränderung an der Knochendichte scheint dabei allerdings nicht induziert zu werden (Papadimas et al., 2011). Da die Pompe-Erkrankung verschiedene Organe mit unterschiedlichem Schweregrad betreffen kann, ist es für Patienten ratsam, neben der ERT auch auf andere Therapien zurückzugreifen. Unterstützende physiotherapeutische Interventionen bei respiratorischen Problemen in Form von Atemtherapie oder Maßnahmen zur Vermeidung von sekundären Erkrankungen wie Pneumonien sind ebenso indiziert wie die professionelle Behandlung von Kardiomyopathien (Case und Kishnani, 2006; Kishnani et al., 2006 b).

1.3 Vergleichsgruppe Myopathien

Die folgende Tabelle zeigt einen kurzen Überblick über die Vergleichsgruppe der anderen 6 hereditären Myopathien. Die sporadische Einschlusskörpermyositis als nicht-hereditäre Erkrankung wird gesondert aufgeführt.

Tabelle 1 Hereditäre Myopathien (modifiziert nach Mattle und Mumenthaler, 2013)

Typ	Erbmodus	Gendefekt	Inzidenz
Myotone Dystrophie Typ 1	autosomal-dominant	19q13.3 Myotoninproteinkinase	13,5/100000
Myotone Dystrophie Typ 2	autosomal-dominant	3q13.3-q24 Zink-Finger-Protein 9	0,5/100000
Gliedergürteldystrophie Typ 2A	autosomal-rezessiv	15q15.1–21.1 Calpain-3	} 3-4/100000
Gliedergürteldystrophie Typ 2B	autosomal-rezessiv	2p13.2 Dysferlin	
Gliedergürteldystrophie Typ 2I	autosomal-rezessiv	19q13.3 Fukutin-„related“-Protein	
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	autosomal-dominant	4q35 und 2.Genort Homeobox-Gen	5/100000

Die **sporadische Einschlusskörpermyositis** gehört zur Gruppe der Myositiden (Mattle H und Mumenthaler M, 2013). Die genaue Ätiopathogenese dieser Erkrankung ist noch unklar. Das Zusammenspiel eines T-Zell vermittelten Immunprozesses sowie einer Akkumulation von Amyloidmolekülen und einer mitochondriale Dysfunktion scheint möglicher Induktor der Erkrankung zu sein. Die Prävalenz beläuft sich auf 4,5 bis 9,5 pro 1 Millionen Einwohner (Catalán M et al., 2014).

2 Zielstellung

Muskelerkrankungen bilden eine pathogenetisch und klinisch heterogene Gruppe. Die Ursachen liegen in definierten Proteinveränderungen. Neben einer Schädigung der Skelettmuskulatur weisen Patienten mit Myopathien häufig auch andere mit der Erkrankung assoziierte Symptome auf. Für den Zusammenhang Myopathie und verminderte Knochendichte gibt es bisher nur wenige Daten. Eine verminderte Knochendichte und eine erhöhte Anzahl an Frakturen konnte bereits bei verschiedenen Muskelerkrankungen festgestellt werden (Duchenne Muskeldystrophie, juvenile Dermatomyositis, Morbus Pompe). Es stellt sich die Frage, ob bekannte Risikofaktoren für eine Osteoporose oder eine tatsächliche Verminderung der Knochendichte bei weiteren muskulären Erkrankungen gehäuft auftreten. Aufgrund der bisherigen bekannten Datenlage zu Osteoporose bei Morbus Pompe sollte eine Analyse des Auftretens dieser Komorbidität erfolgen. Zusätzlich sollte ein Risikoprofil für die anderen ausgewählten Muskelerkrankungen (Myotone Dystrophie Typ 1, Myotone Dystrophie Typ 2, Gliedergürteldystrophien Typ 2A, Typ 2B sowie Typ 2I, Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie und sporadische Einschlusskörpermyositis) erstellt und als Vergleich herangezogen werden.

Zielvorstellung dieser Studie war die systematische Analyse von Risikofaktoren für eine verminderte Knochendichte (Lebensalter, Body-Mass-Index, Immobilität, Glukokortikoide, Menopause, Nikotinkonsum), Schmerz, der Häufigkeit von Stürzen und Frakturen sowie Knochenstoffwechselfparametern bei definierten Muskelerkrankungen. Zur Datenerhebung klassischer Risikofaktoren für Osteoporose, der individuell bestehenden Schmerzsymptomatik sowie dem Auftreten von Stürzen und Frakturen wurden Fragebögen verwendet. Die Walton-Gardner-Medwin Scale und der Pain Severity Score dienten zusätzlich der Objektivierung von Bewegungseinschränkungen und Schmerzen. Die Parameter Calcium, 25-OH-D3, Parathormon und Alkalische Phosphatase wurden als Spiegel des Knochenstoffwechsels erhoben. Zusätzlich erfolgte bei Morbus Pompe-Patienten die Durchführung einer Osteodensitometrie.

3 Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Im Zeitraum von März 2012 bis März 2013 wurden in der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie Halle/Saale die klinischen Daten von 90 Probanden ausgewertet. Die Kohorte setzte sich sowohl aus ambulant betreuten Patienten der neuromuskulären Ambulanz als auch aus stationär aufgenommenen Patienten der Universitätsklinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Halle (Saale) zusammen. Die Teilnehmer wurden schriftlich über die Art und Hintergrund der Studie, Risiken und Durchführung sowie Datenschutzbestimmungen aufgeklärt. Die Teilnahme wurde schriftlich durch eine Einverständniserklärung gesichert und erfolgte auf freiwilliger Basis. Eingeschlossen wurden 90 Patienten mit genetisch gesicherten Muskelerkrankungen und histopathologisch gesicherter sporadischer Einschlusskörpermyositis.

3.2 Studienparameter

Basisdatenerhebung

Im Zuge der Studie wurden folgende Parameter erhoben: Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht (zur Berechnung des Body-Mass-Index), der Erkrankungsbeginn, die Häufigkeit von Stürzen innerhalb der letzten zwölf Monate sowie die Vorgeschichte von Frakturen und Osteoporose. Weiterhin wurde der Faktor Nikotinkonsum und bei Frauen der Beginn der Menopause ermittelt. Als zusätzliche Einflussgröße wurde bei Patienten mit Morbus Pompe der Beginn der Myozyme-Behandlung erfragt. Exkludierende Kriterien waren Alter unter 18 Jahre und jegliche Therapie mit Steroiden.

Walton-Gardner-Medwin Scale

Mithilfe der Walton-Gardner-Medwin Scale (WGMS) wurde die Ganzkörperbewegungsfähigkeit ermittelt. Die Klassifikation erfolgte anhand von 10 Graden (Tabelle 2). Die Walton-Gardner-Medwin Scale wurde von den behandelnden Neurologen der Ambulanz und Klinik vervollständigt, um möglichst objektiv den Grad der Bewegungseinschränkung festzulegen.

Tabelle 2 WGMS-Einteilung (modifiziert nach Gardner-Medwin und Walton, 1974)

Schweregrad	Definition
0	Keine Beschwerden. Alle Aktivitäten möglich.
1	Normales Gehen. Rennen nicht möglich.
2	Gangstörung. Treppensteigen ohne Zuhilfenahme des Geländers.
3	Treppensteigen nur mit Hilfe des Geländers möglich.
4	Gehen ohne Hilfsmittel möglich. Treppensteigen nicht möglich.
5	Gehen ohne Hilfsmittel möglich. Aufstehen vom Stuhl nicht möglich.
6	Gehen nur mit Gehhilfen oder anderen Hilfsmitteln möglich.
7	Gehen nicht möglich. Aufrechtes Sitzen im Rollstuhl möglich. Kann Rollstuhl bewegen. Kann selbständig Essen und Trinken.
8	Kann im Rollstuhl ohne Unterstützung sitzen. Kann den Rollstuhl nicht fortbewegen. Benötigt Hilfe bei der Nahrungsaufnahme.
9	Kann nicht ohne Unterstützung und Hilfsmitteln aufrecht sitzen. Kann nicht ohne Unterstützung Essen und Trinken.
10	Bettlägerig. Benötigt für alle Aktivitäten des täglichen Lebens Unterstützung.

Brief Pain Inventory und Pain Severity Score

Zusätzlich wurden anhand eines validierten Fragebogens Angaben zum Schmerz der Patienten ermittelt. Die Kurzfassung des deutschen Brief Pain Inventory (BPI) (Radbruch et al., 1999) stellte einen vier Punkte Fragenbogen dar, der Auftreten und Schwere von Schmerzen erfassen sollte. Differenziert wurde in Schmerzmaximum, Schmerzminimum und gegenwärtigen Schmerz sowie den durchschnittlichen Schmerz innerhalb der vergangenen 24 Stunden. Die Bewertung erfolgte anhand des Pain Severity Score (PSS), welcher den Durchschnittswert aus diesen vier Punkten bildete (Güngör et al., 2013). Der Wertebereich betrug 10 Stufen, wobei 0 kein Schmerz und 10 den stärksten vorstellbaren Schmerz darstellte. Anhand einer Körperschemadarstellung wurde die Lokalisation der Schmerzen erfragt. Der BPI ist weithin akzeptiert, um Schmerz bei Osteoporose zu evaluieren (Radbruch et al., 1990).

Laborparameter

Erste Hinweise auf eine reduzierte Knochendichte geben Laborwerte aus dem Blutserum, die den Knochenstoffwechsel widerspiegeln. Zusätzlich dienen diese dem Ausschluss von Differentialdiagnosen wie Osteomalazie oder einem Hyperparathyreoidismus. Zur Analyse dienten Nicht-Nüchternwerte aus Blutproben. Die Bestimmung erfolgte durch das Zentrallabor des Universitätsklinikums Halle/Saale oder durch den frei gewählten Hausarzt der Patienten. Die folgende Tabelle 3 stellt die Referenzbereiche der einzelnen Parameter aus dem Zentrallabor der Universitätsklinik Halle dar.

Tabelle 3 Laborparameter mit den jeweiligen Referenzbereichen

Laborparameter	Referenzwert
Calcium	2,25 – 2,75 mmol/l
25-OH-D3	50 – 300 nmol/l (Sommer) 25 – 125 nmol/l (Winter)
Parathormon	12 – 88 pg/ml
Alkalische Phosphatase	0,60 – 1,75 μ mol/l*s

mmol/l = Millimol pro Liter, nmol/l = Nanomol pro Liter, pg/ml = Pikogramm pro Milliliter, μ mol/l*s = Mikromol pro Liter und Sekunde

Osteodensitometrie

Um das mögliche Vorhandensein einer Osteoporose zu sichern, wurde zusätzlich bei Patienten mit Morbus Pompe eine Osteodensitometrie durchgeführt. Die Knochendichtemessungen fanden bei einem Orthopäden der Wahl statt. Insgesamt haben sich 10 von 15 an Morbus Pompe erkrankte Patienten einer Knochendichtemessung unterzogen. Aufgrund der individuellen Arztwahl unterschieden sich die Messmethoden. Nach der DXA-Methode wurde die Knochendichte bei 5 Patienten bestimmt. Bei weiteren 5 Patienten wurden die Ergebnisse mittels qCT ermittelt. Die Interpretation des DXA-Scans erfolgte anhand der T-Werte. Die Einteilung der T-Werte zur Interpretation des Befundes ist in der nachfolgenden Tabelle 4 dargestellt. Die Auswertung der Ergebnisse der qCT erfolgte

anhand des Anteils Hydroxylapatit in den Knochenbälkchen in mg/cm³ und findet sich als Übersicht in Tabelle 5.

Tabelle 4 Interpretation der DXA nach WHO Klassifikation (Kanis et al., 1994)

Normale Knochendichte	$T \geq -1,0$
Osteopenie	$-2,5 < T < -1,0$
Osteoporose	$T \leq -2,5$
Manifeste Osteoporose	$T \leq -2,5$ plus Frakturen

T = T-Wert

Tabelle 5 Interpretation der qCT (nach Adams, 2009)

Normale Knochendichte	>120 mg Hydroxylapatit/cm ³
Osteopenie	80-120 mg Hydroxylapatit/cm ³
Osteoporose	< 80 mg Hydroxylapatit/cm ³

mg/cm³ = Milligramm pro Kubikzentimeter

3.3 Patientenkollektiv

Insgesamt nahmen 90 Patienten mit folgenden Muskelerkrankungen an der Studie teil.

Tabelle 6 Patientenkollektiv

Myopathie	Abkürzung	Anzahl Patienten
Morbus Pompe	MPOMPE	15
Myotone Dystrophie Typ 1	DM1	9
Myotone Dystrophie Typ 2	DM2	23
Gliedergürteldystrophie Typ 2A	LGMD2A	5
Gliedergürteldystrophie Typ 2B	LGMD2B	3
Gliedergürteldystrophie Typ 2I	LGMD2I	5
Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie	FSHD	22
Sporadische Einschlusskörpermyositis	sIBM	8

3.3.1 Klinische Daten

Alter und Erkrankungsdauer

Die folgenden Daten zum mittleren Alter der Studienteilnehmer beziehen sich jeweils zum Erhebungszeitpunkt. Das mittlere Alter der Morbus Pompe-Patienten betrug 52 Jahre. 9 Patienten waren dabei ≥ 50 Jahre (Frauen n=6, Männer n=3). Das mittlere Alter der über 50-jährigen Patienten betrug 60,4 Jahre. Die mediane Erkrankungsdauer aller Morbus Pompe-Patienten betrug 11,0 Jahre.

Das mittlere Alter der Einzelgruppen der anderen Myopathien zum Erhebungszeitpunkt erstreckte sich zwischen 31,0 Jahren bei LGMD 2A und 69,5 Jahren bei sIBM. 50 Patienten sind ≥ 50 Jahre (Frauen n=36, Männer n=14). Die mediane Erkrankungsdauer reichte von 8,0 Jahren bei LGMD 2I bis zu 18,0 Jahren bei FSHD. Eine Übersicht hierzu findet sich in Tabelle 7.

Paresenlokalisierung

Patienten mit Morbus Pompe wiesen überwiegend proximale Paresen auf. Probanden der Krankheitsgruppen DM2, LGMD2B und LGMD2I sowie FSHD zeigten ebenfalls vorwiegend einen Befall der proximalen Muskulatur und des Beckengürtels. Dagegen hatten Patienten mit DM1 sowie Patienten mit LGMD 2A und sIBM schwerpunktmäßig Paresen der distalen Muskulatur. Eine Übersicht hierzu findet sich in der nachfolgenden Tabelle 7.

Tabelle 7 Klinische Daten des Patientenkollektivs I

Erkrankung	Geschlecht (w/m)	Alter (Jahre)¹	Erkrankungsdauer (Jahre)²	Paresen-lokalisierung
MPOMPE (n=15)	8/7	52±14,36	11,0 (15,0-6,0)	Proximal
DM1 (n=9)	2/7	41,7±10,4	9,0 (13,25-6,75)	distal > proximal
DM2 (n=23)	20/3	62,1±10,5	13,5 (23,0-7,0)	Proximal
LGMD2A (n=5)	3/2	31,0±8,9	14,0 (15,5-6,5)	Distal
LGMD2B (n=3)	1/2	57,3±15,6	18,0 (33,75-15,75)	Proximal
LGMD2I (n=5)	4/1	47,0±15,6	8,0 (14,75-2,75)	Proximal
FSHD (n=22)	14/8	50,0±14,2	18,5 (26,0-11,5)	Proximal
sIBM (n=8)	4/4	69,5±4,3	9,5 (12,0-8,0)	distal > proximal

¹Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung, ²Angaben in Median (interquartile range), w = weiblich, m = männlich, n = Anzahl

Bewegungseinschränkung

Die Evaluation der Bewegungseinschränkung erfolgte anhand der Schweregradeinteilung der Walton-Gardner-Medwin Scale sowie den anamnestischen Angaben zu einer bestehenden Rollstuhlpflichtigkeit. In der gesamten Kohorte waren 15 Patienten dauerhaft auf einen Rollstuhl angewiesen (16,7%). Probanden mit LGMD2A (60%), LGMD2B (66,6%) und sIBM (37,5%) waren dabei am häufigsten von Immobilität betroffen (Tabelle 8). Der Anteil der rollstuhlpflichtigen Pompe-Patienten betrug dagegen nur 13,3%. In der gesamten Gruppe befanden sich 5 der 36 postmenopausalen Frauen (13,9%). Die schwerwiegendste Bewegungseinschränkung fand sich bei Patienten mit LGMD2A (WGMS 6,0), LGMD2B (WGMS 6,0) und sIBM (WGMS 6,0). Probanden mit anderen Myopathien zeigten dagegen mäßiggradige Funktionalitätsstörungen (Tabelle 8).

Body-Mass-Index

Zur Bewertung des Körpergewichts wurde der Body-Mass-Index verwendet. In der Gruppe der Pompe-Patienten hatten 2 von 15 Personen (13,3%) einen BMI von ≤ 20 kg/m². Unter den 75 Probanden mit anderen Muskelerkrankungen waren 3 Patienten (4%) mit einem BMI von 18 kg/m² untergewichtig (DM2 n=2, FSHD n=1). Der durchschnittliche BMI erstreckte sich zwischen 20,0 kg/m² bei LGMD2A und 25,0 kg/m² bei DM2 (Tabelle 8).

Menopause

Die Betrachtung des weiblichen Anteils der Gesamtgruppe diente der Häufigkeitsbestimmung von postmenopausalen Frauen. Unter den Morbus Pompe-Patientinnen befanden sich 37,5% (3/8) und unter den Probandinnen mit anderen Muskelerkrankungen 67,3% (33/49) in der Menopause (Tabelle 8).

Nikotinkonsum

Zur Auswertung des Nikotinkonsums wurden die Teilnehmer in Raucher und Nichtraucher kategorisiert. Insgesamt 13 der 90 Patienten waren Raucher (14,4%). Anteilig davon waren 6,7 % Pompe-Patienten Raucher und 14,7% Patienten mit anderen Muskelerkrankungen (Tabelle 8).

Tabelle 8 Klinische Daten des Patientenkollektivs II

Erkrankung	BMI (g/cm²)¹	Rollstuhl- pflichtigkeit²	Menopause²	Anzahl Raucher²
MPOMPE (n=15)	27,0 (31,0-22,5)	2 (13,3)	3 (20)	1 (6,7)
DM1 (n=9)	24,0 (27,25-19,75)	2 (22)	0 (0)	1 (11,1)
DM2 (n=23)	25,0 (28,75-19,75)	1 (4,3)	19 (95)	1 (4,5)
LGMD2A (n=5)	20,0 (26,25-19,0)	3 (60)	0 (0)	2 (40)
LGMD2B (n=3)	23,0 (26,75-22,25)	2 (66,6)	1 (50)	1 (33,3)
LGMD2I (n=5)	24,0 (26,0-21,5)	0 (0)	2 (40)	0 (0)
FSHD (n=22)	24,0 (28,0-23,0)	2 (9,5)	7 (53)	7 (33)
sIBM (n=8)	24,0 (28,0-23,0)	3 (37,5)	4 (50)	0 (0)

¹ Angaben in Median (interquartile range), ² Angaben in Anzahl (%), BMI = Body-Mass-Index, g/cm² = Gramm pro Quadratzentimeter

3.4 Dokumentation und Auswertung

Die Daten wurden mit Microsoft Excel Version 11.0 ausgewertet. Die statistische Analyse erfolgte ebenfalls mit Microsoft Excel Version 11.0 und SigmaStat Version 4.0. Die Auswertung erfolgte zum einen anhand des Mittelwertes (MW) und der dazugehörigen Standardabweichung (SD). Zum anderen wurde mit dem Median (M) und dem dazugehörigen Interquartilabstand (engl. interquartile range = IQR) gearbeitet. Der IQR gibt dabei den Wertebereich an, in dem 50% der Datenpunkte liegen und ist damit der Abstand zwischen dem oberen (75%) und dem unterem Quartil (25%).

4 Ergebnisse

4.1 Stürze und Frakturen

In der gesamten Patientengruppe stürzten 53,3% der Patienten innerhalb der letzten 12 Monate vor Datenerhebung. In 14,6% der Fälle handelte es sich um einmalige, bei weiteren 12,5% um zweimalige Sturzereignisse. 72,9% der gestürzten Patienten wiesen eine Sturzfrequenz von mindestens 3 innerhalb von 12 Monaten auf. In absteigender Reihenfolge bot sich erkrankungsspezifisch folgendes Bild hinsichtlich eines stattgehabten Sturzereignisses: LGMD2B (100%), sIBM (62,5%), LGMD2A und LGMD2I (jeweils 60%), FSHD (55%), MPOMPE (53%), DM1 (44%) und DM2 (43%). Entsprechend ihrer Beeinträchtigungen zeigten Patienten mit LGMD2A, LBMD2B und sIBM die meisten Sturzereignisse innerhalb des letzten Jahres (Median 2,5-6,0). Patienten mit Myotonen Dystrophien sowie FSHD und LGMD2I, die insgesamt eine geringere Bewegungseinschränkung zeigten, erlitten die geringste Anzahl an Stürzen (Median 0,0-1,0). Auch Pompe-Patienten wiesen nur eine mediane Sturzfrequenz von 2,0 auf. Die Darstellung der Ergebnisse hierzu findet sich in Tabelle 9.

In der gesamten Patientengruppe erlitten 9 Personen (10%) insgesamt 11 Frakturen. Unter diesen waren 6 Patienten über 50 Jahre. Ein Pompe-Patient (6,7%) erlitt eine Fraktur und war über 50 Jahre alt. Die Verteilung der Frakturen ist in Abbildung 1 dargestellt. Sie beinhaltet Frakturen der oberen Extremität mit 18% und der unteren Extremität mit 55%. Zusätzlich traten 2 Frakturen am Thorax sowie eine Fraktur unbekannter Lokalisation auf. Die Frakturen der unteren Extremität betrafen alle die Tibia. 75% der Patienten mit Tibiafrakturen waren rollstuhlpflichtig. Insgesamt traten Frakturen vermehrt bei Patienten mit Erkrankungen auf, die mit einer stärkeren Bewegungseinschränkung assoziiert waren. Dazu zählten sIBM (37,5%), LGMD2B (33,3%) und LGMD2A (20%). Rollstuhlpflichtige Patienten mit Frakturen hatten folgende Krankheitsbilder: sIBM (n=2), LGMD2B (n=1), LGMD2A (n=1). Alle Patienten mit Morbus Pompe oder den myotonen Dystrophien, die Frakturen angaben, waren mobil (MPOMPE n=1, DM2 n=2).

Untersucht wurde die Häufigkeit von Frakturen und ein gleichzeitig vermindertes 25-OH-D3-Level (<25nmol/l) bei Patienten über 50 Jahre. Es erfolgte eine geschlechtsgetrennte Gruppierung in die Altersgruppen 50-64 und 65-74 Jahre. Es zeigte sich kein Unterschied in der Anzahl der Frakturen oder der 25-OH-D3-Level zwischen den zwei Altersgruppen.

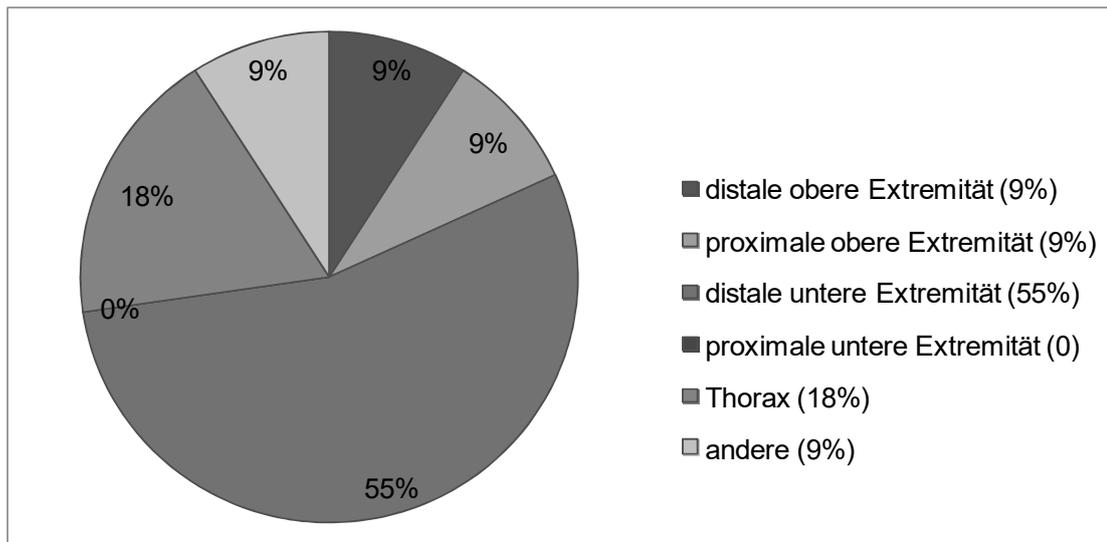


Abbildung 1 Frakturenverteilung (in %) aller Patienten mit Myopathien

Tabelle 9 Übersicht von Bewegungseinschränkung, Stürzen und Frakturen

Erkrankung	WGMS ¹	Pat. mit Stürzen ²	Stürze/Jahr ¹	Pat. mit Frakturen ²	Frakturen ³
MPOMPE (n=15)	3,0 (6,0-3,0)	8 (53,3)	2,0 (6,75-0,0)	1 (6,7)	1
DM1 (n=9)	2,0 (6,5-0,0)	4 (44,4)	0,0 (4,5-0,0)	0 (0)	0
DM2 (n=23)	4,0 (6,0-1,25)	10 (43,5)	0,0 (3,0-0,0)	2 (8,7)	2
LGMD2A (n=5)	6,0 (7,0-3,0)	3 (60)	4,0 (57,5-0,0)	1 (20)	2
LGMD2B (n=3)	6,0 (6,0-4,5)	3 (100)	6,0 (39,0-2,25)	1 (33,3)	1
LGMD2I (n=5)	3,0 (5,25-2,25)	3 (60)	1,0 (7,25-0,0)	0 (0)	0
FSHD (n=22)	3,0 (3,0-2,0)	12 (54,5)	1,0 (4,0-0,0)	1 (4,5)	1
sIBM (n=8)	6,0 (8,0-5,5)	5 (62,5)	2,5 (6,5-0,0)	3 (37,5)	4

¹Angaben in Median (interquartile range), ²Angaben in Anzahl (%), ³Angaben als Absolutwert, Pat. = Patient, n = Anzahl, WGMS = Walton-Garner-Medwin Scale

4.2 Schmerz

Die Evaluation von Schmerzen erfolgte mithilfe des oben beschriebenen Pain Severity Scores. Den höchsten PSS wiesen Patienten mit MPOMPE, DM2, LGMD2A, 2B und 2I sowie FSHD auf. Der mittlere Durchschnittsscore lag zwischen 2,3 und 3,1 (Tabelle 10). Patienten mit Morbus Pompe zeigten dabei mit 3,1 den höchsten PSS auf. Korrelierend dazu war bei Patienten dieser Gruppen auch der angegebene aktuelle Schmerz höher. Ausgenommen davon war LGMD2B. Der PSS korrelierte weder mit einer vermehrten Bewegungseinschränkung (nach WGMS) noch mit einem verminderten 25-OH-D3-Level.

Tabelle 10 PSS, aktuelle Schmerzen und Schmerzverteilung

Erkrankung	PSS ¹	Schmerz aktuell ²	Lokalisation ³	
			Schulter/Obere Extremität	Lumbal/Untere Extremität
MPOMPE (n=15)	3,1±1,9	3 (5,0-1,25)	12 (80)	7 (46,7)
DM1 (n=9)	1,2±1,6	0 (1,25-0,0)	0 (0)	3 (33,3)
DM2 (n=23)	2,9±2,5	2 (3,75-0,0)	11 (47,8)	14 (65,2)
LGMD2A (n=5)	2,4±1,7	2 (4,25-0,0)	2 (40)	1 (20)
LGMD2B (n=3)	2,7±2,3	0 (0,0-0,0)	2 (66,7)	1 (33,3)
LGMD2I (n=5)	2,5±2,7	3 (4,25-0,0)	1 (20)	3 (60)
FSHD (n=22)	2,9±2,1	3 (4,25-1,0)	14 (63,6)	13 (61,9)
sIBM (n=8)	1,1±1,6	0 (0,5-0,0)	2 (25)	1 (12,5)

¹ Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung, ² Angaben in Median (interquartile range), ³ Angaben in Anzahl (%), n = Anzahl, PSS = Pain Severity Score

4.3 Laborergebnisse

Insgesamt lagen für die Laborergebnisse Daten von Probanden aller beteiligter Myopathien vor. Je nach Laborparameter variiert die Patientenzahl aufgrund fehlender Ergebnisse. Eine Auswertung der Laborergebnisse zum Calcium- und Vitamin-D3-Status kann der Tabelle 11 entnommen werden.

Eine Verminderung des Parathormons im Sinne eines sekundären Hyperparathyreoidismus lag in der gesamten Patientengruppe lediglich bei einer Patientin mit LGMD2B vor. Ein Patient mit Pompe-Erkrankung sowie ein Patient mit LGMD2B hatten einen erhöhten Parathormonlevel. Die alkalische Phosphatase lag bei allen Teilnehmern im Normbereich. Aufgrund der geringen Veränderungen sind die Parameter PTH und AP in der nachfolgenden tabellarischen Übersicht nicht dargestellt.

Calcium

Für den Parameter Calcium konnten Daten von 85 Patienten genutzt werden. Der mittlere Calciumwert lag bei den Probanden mit sIBM bei 2,3 mmol/l. Bei allen anderen Patientengruppen betrug der Mittelwert 2,4 mmol/l. Das Serum-Calcium war bei 3 Teilnehmern (3,3%) erniedrigt, darunter je ein Patient mit Morbus Pompe, FSHD und sIBM. Ein Calcium-Mangel betraf ausschließlich rollstuhlpflichtige Patienten.

25-OH-D3

Ergebnisse der 25-OH-D3-Level waren von 75 Probanden verfügbar. Insgesamt erstreckte sich das mediane 25-OH-D3-Level von minimal 24,1 nmol/l bei LGMD2B bis maximal 42,0 nmol/l bei DM1. Das mediane 25-OH-D3-Level der Pompe-Patienten lag bei 34,9 nmol/l. In der gesamten Kohorte zeigten 17 Probanden (22,7%) einen 25-OH-D3-Mangel. 7 von 75 Teilnehmern hatten erniedrigte Serumwerte und waren zusätzlich ≥ 50 Jahre alt (9,3%). Darunter waren 2 Pompe-Patienten. In absteigender Reihenfolge bot sich erkrankungsspezifisch bei der 25-OH-D3-Verminderung folgendes Bild: 54% aller Patienten mit LGMDs, 33,3% der DM1-, 20% der Morbus Pompe-, 25% der FSHD- und 5,23% der DM2-Patienten. Ein 25-OH-D3-Mangel lag bei keinem Patienten mit sIBM vor. Erkrankte mit einem 25-OH-D3-Level unter 25 nmol/l wurden zu 47% als WGMS Grad 6 oder höher eingestuft. Damit waren diese mindestens auf Gehhilfen oder andere Hilfsmittel, z.B. in Form eines Rollstuhls, angewiesen. Dennoch benötigten auch 34% der Patienten mit einem normalen 25-OH-D3-Level eine der oben genannten Unterstützungen bei einem WGMS Grad von

mindestens 6. Alle 3 Probanden mit DM1 und einem verminderten 25-OH-D3 wiesen anamnestisch einen Sturz oder mehrere Stürze auf. 4 von 6 Patienten mit Gliedergürteldystrophien stürzten mindestens einmal innerhalb der letzten 12 Monate. Zwei Drittel der Morbus Pompe-Patienten mit Vitamin-D3-Mangel wiesen Sturzereignisse auf. Es gab keinen Zusammenhang zwischen dem 25-OH-D3-Level und der Bewegungseinschränkung entsprechend der WGMS Skala.

Tabelle 11 Serummarker des Knochenstoffwechsels

Erkrankung	Ca²⁺ (mmol/l)¹	Vermindertes Ca²⁺ ²	25-OH-D3 (nmol/l)³	Vermindertes 25-OH-D3 ²
MPOMPE (n=15)	2,4±0,1	1/15 (4)	34,9 (93,0-25,1)	3/15 (20)
DM1 (n=9)	2,4±0,1	0/9 (0)	42,0 (60,9-16,3)	3/9 (33,3)
DM2 (n=23)	2,4±0,1	0/21 (0)	39,5 (53,5-29,6)	1/19 (5,2)
LGMD2A (n=5)	2,4±0,1	0/5 (0)	31,7 (48,2-17,1)	2/4 (50)
LGMD2B (n=3)	2,4±0,1	0/3 (0)	24,1 (42,2-8,3)	2/3 (66,6)
LGMD2I (n=5)	2,4±0,1	0/4 (0)	28,9 (41,5-18,4)	2/4 (50)
FSHD (n=22)	2,4±0,1	1/20 (5)	38,8 (58,3-27,6)	4/16 (25)
sIBM (n=8)	2,3±0,1	1/8 (12,5)	28,8 (30,6-26,8)	0/5 (0)

¹Angaben in Mittelwert ± Standardabweichung, ²Angaben in Anzahl (%), ³Angaben in Median (interquartile range), Ca²⁺ = Calcium, mmol/l = Millimol pro Liter, nmol/l = Nanomol pro Liter, 25-OH-D3 = 25-Hydroxy-Vitamin D3

4.4 Osteoporose

Bei der Datenerhebung konnte bei 4 mobilen Patienten anamnestisch die Diagnose einer Osteoporose erhoben werden. Zu diesen Betroffenen gehörte ein Patient mit Morbus Pompe sowie jeweils ein Patient aus den Gruppen DM2, LGMD2I und sIBM. Serumcalcium und 25-OH-D3-Konzentration des männlichen Patienten mit Morbus Pompe lagen im Normbereich. Therapiert wurde dieser mit Bisphosphonaten sowie Vitamin-D- und Calcium-Präparaten. Die Probandin mit DM2 war eine postmenopausale Frau ohne Auffälligkeiten in den Laborparametern und ohne therapeutische Medikation. Der männliche sIBM-Patient hatte ein 25-OH-D3-Level im unteren Normbereich. Er erhielt keine prophylaktische Substitution. Auch die Calcium- und 25-OH-D3-Laborparameter des an LGMD2I-Erkrankten zeigten Werte im unteren Normbereich. Eine Calcium- oder 25-OH-D3-Substitution wurde nicht durchgeführt. Unabhängig von der oben beschriebenen Osteoporoseerkrankung bekam je ein Patient mit FSHD, LGMD2B und sIBM eine Vitamin-D-Prophylaxe. Ein FSHD-Patient nahm prophylaktisch Calcium-Präparate ein. Neben der anamnestisch erhobenen Osteoporose wurde zusätzlich bei 2 der 10 Patienten mit Morbus Pompe (20%) durch die Durchführung eines DXA-Scans (n=1) oder einer qCT (n=1) eine Osteoporose neu diagnostiziert.

4.5 Osteodensitometrie

Dual X-Ray Energy Absorptiometry

Eine Knochendichtemessung mittels Dual X-Ray Energy Absorptiometry haben 5 Patienten mit Morbus Pompe durchführen lassen. Messlokalisationen waren der Schenkelhals sowie die Lendenwirbelsäule im Bereich der Wirbelkörper L1-L4 (Tabelle 12). Der DXA-Scan ergab bei einer rollstuhlpflichtigen, postmenopausalen Frau eine neu diagnostizierte Osteoporose. Eine Verminderung der Knochendichte lag sowohl am Schenkelhals links als auch an der Lendenwirbelsäule L1-L4 vor. Vergleichend mit Durchschnittswerten zeigten beide Lokalisationen sowohl eine T-Wert-Abweichung von mehr als 2,5 SD als auch eine Verminderung der alterstypischen Knochendichte (Z-Wert <-1). Des Weiteren zeigte sich bei 2 Patienten eine Befundkonstellation im Sinne einer Osteopenie. Die erste Patientin war eine rollstuhlpflichtige, prämenopausale Frau. Eine Verminderung der Knochendichte trat hier nur am Schenkelhals, nicht aber an der Wirbelsäule auf. Der zweite Patient war ein mobiler Mann mittleren Alters. Die gemessenen Werte sprachen für eine geringgradige Osteopenie im Bereich des

Schenkelhalses und der Wirbelsäule. Zwei weitere Patienten, darunter ein mobiler Mann und eine prämenopausale Frau, zeigten alterstypische normale Knochendichtemessungen.

Quantitative Computertomographie

Eine Knochendichtemessung mittels quantitativer Computertomographie haben 5 Patienten mit Morbus Pompe durchführen lassen. Messlokalisation aller Patienten war die Lendenwirbelsäule L1-L3 (s. Tabelle 13). Das Ergebnis der qCT konnte bei einem mobilen Mann mit einer Konzentration von $<80 \text{ mg HA/cm}^3$ als Osteoporose bewertet werden. Weiterhin ergab die qCT bei einer mobilen, prämenopausalen Frau mit einer Hydroxylapatit-Konzentration von $86,8 \text{ mg HA/cm}^3$ die Diagnose einer Osteopenie. Alterstypische Normwerte zeigten 3 weitere Studienteilnehmer. Es handelte sich hierbei um eine mobile, prämenopausale und eine mobile, postmenopausale Frau sowie einen mobilen Mann.

Tabelle 12 Ergebnisse des DXA-Scans der Morbus Pompe-Patienten

Patient	Schenkel- hals li. BMD (g/cm ³)	Schenkel- hals li. T-Wert	Schenkel- hals li. Z-Wert	L1-L4 BMD (g/cm ³)	L1-L4 T-Wert	L1-L4 Z-Wert
MPOMPE-005	0,836	-1,3	-1,7	1,175	-0,2	-0,9
MPOMPE-006	0,927	-1,1	-0,9	1,087	-1	-1,5
MPOMPE-008	0,906	-0,7	0,4	1,127	0,3	0,6
MPOMPE-009	0,86	-0,3	1	1,026	-0,2	0,9
MPOMPE-010	0,559	-3,5	-2	0,834	-2,9	-1

L1-L4 = Lendenwirbelkörper 1-Lendenwirbelkörper 4, BMD = Bone Mineral Density, li. = links, g/cm³ = Gramm pro Kubikzentimeter

Tabelle 13 Ergebnisse der qCT der Morbus Pompe-Patienten

Patient	mg HA/cm ³	L1-L3 (T-Wert)	L1-L3 (Z-Wert)
MPOMPE-002	144,9	-1,18	-0,22
MPOMPE-003	145,1	-0,9	0,5
MPOMPE-004	86,8	-3,14	-1,48
MPOMPE-011	79,0	-2,97	-2,06
MPOMPE-013	138,3	-0,76	-0,73

L1-L3 = Lendenwirbelkörper 1-Lendenwirbelkörper 3, mg HA/cm³ = Milligramm Hydroxylapatit pro Kubikzentimeter

5 Diskussion

5.1 Stürze und Frakturen

Eine aktuelle „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland“ des Robert-Koch-Institutes (RKI) untersuchte die Häufigkeit von Stürzen bei 65- bis 79-Jährigen in den letzten 12 Monaten vor dem Erhebungszeitpunkt (Scheidt-Nave et al., 2012). Erste Ergebnisse dieser Studie erfassten Stürze bei 20,9% der teilnehmenden Probanden in der oben genannten Altersgruppe. Darunter fielen 53,3% einmalige und 21,4% zweimalige Sturzereignisse. In 17,1% der Fälle lag die Sturzfrequenz bei mehr als 2 Stürzen innerhalb von 12 Monaten. Verglichen mit der vorliegenden Studie zeigte sich in dieser Kohorte mit Muskelerkrankungen ein vermehrtes Auftreten von Sturzereignissen. Diese traten auch bei Patienten unter 65 Jahren auf. Insgesamt 53,3% unserer Probanden wiesen Sturzereignisse innerhalb der letzten 12 Monate auf. Dies lag damit auffällig höher als in der Vergleichsstudie des RKI mit nicht-muskelerkrankten Deutschen. Des Weiteren war die Verteilung der Sturzfrequenz eindrucksvoll. Nur 14,6% der Patienten unserer Kohorte stürzten einmal, weitere 12,5% zweimal im Jahr vor Datenerhebung. Besonders deutlich war der Unterschied zu Patienten, die mehr als zweimal stürzten. Hier konnten insgesamt 72,9% festgestellt werden. Damit stellt sich neben der Anzahl der Betroffenen auch die Häufigkeit der Stürze vergleichend zur deutschen Normalbevölkerung erhöht dar. Ebenso auffallend war das geringere Durchschnittsalter von 54 Jahren bei dieser myopathieerkrankten Kohorte.

Der Vergleich unserer Myopathiepationen untereinander ergab eine niedrigere Sturzfrequenz innerhalb eines Jahres bei Morbus Pompe-Patienten als in den Gruppen mit Gliedergürteldystrophien (LGMD2A und LGMD2B) und sporadischer Einschlusskörpermyositis. Diese zeigten ebenfalls eine wesentlich höhere Bewegungseinschränkung laut WGMS. Das häufige Auftreten von Stürzen bei Probanden mit sIBM steht im Einklang mit einer vorangegangenen Studie (Hiscock A et al., 2014). Unter den Morbus Pompe-Patienten bestand keine Korrelation zwischen Sturzfrequenz und dem Grad der Bewegungseinschränkung. Allerdings könnte die Sturz- und Frakturanamnese durch die retrospektive Erhebung über 12 Monate im Sinne einer Erinnerungsverzerrung beeinflusst worden sein.

Vorangegangene Stürze sind ein starker Prädiktor für weitere Stürze (Nitz et al., 2013) und gleichzeitig ein Risikofaktor für Frakturen (DVO Leitlinie Osteoporose 2014). In vorherigen Studien wurde gezeigt, dass ältere Menschen mit Sturzneigung hauptsächlich Oberschenkelhalsfrakturen erlitten (Lohmann et al., 2007; Court-Brown

und Clement, 2009). Frakturen osteoporotischer Genese waren dagegen in der Regel im Bereich der Wirbelsäule lokalisiert. Daneben waren Hüfte und distaler Radius ebenfalls vermehrt betroffen (Cummings und Melton, 2002; Warriner et al., 2011). In unserer Kohorte waren insgesamt 55% der Frakturen an der unteren Extremität lokalisiert. All diese Frakturen betrafen die proximale Tibia. 75% dieser Patienten waren bei dem Ereignis bereits rollstuhlpflichtig. Dies steht im Einklang mit der Feststellung, dass bei rollstuhlpflichtigen Patienten die häufigste Frakturform im Bereich der unteren Extremität liegt. Die hauptsächlich betroffene Lokalisation war die Tibia (Fattal et al., 2011). Die geringe Anzahl an Frakturen in unserer Gruppe mit Pompe-Patienten ermöglichte keine weitere Klassifizierung. Zudem erlaubten die vorhandenen Daten keine Entscheidung über das Frakturrisiko von adulten Morbus Pompe-Patienten mit Funktionsstörungen und dem damit verbundenen erhöhten Folgerisiko (van den Berg et al., 2010) gegenüber solchen, die eine erhaltene gute Bewegungsfunktion besaßen. In Anbetracht des Grades der Bewegungseinschränkung wurden Frakturen in der vorliegenden Kohorte mit Pompe-Patienten weniger häufig beobachtet als bei anderen erfassten Myopathien (LGMD2A, LGMD2B und sIBM). Insgesamt waren folglich die Patienten mit einer verminderten Gehfähigkeit häufiger von Stürzen und traumatischen Frakturen betroffen. Dies galt vor allem für die Gliedergürteldystrophien (LGMD2A, LGMD2B) und sIBM.

Neben einer resultierenden funktionalen Einschränkung kann eine Fraktur auch eine Mortalitätserhöhung bedingen. Studien belegen, dass es nicht nur nach Frakturen an Hüfte (Kanis et al., 2003) und Wirbelkörpern (Jalava et al., 2003), sondern auch nach Frakturen der proximalen Tibia (Center et al., 1999) zu einer akuten Steigerung der Sterblichkeit kommt. Präzise frühzeitige Interventionen könnten bei Risikopatienten die Mortalität senken und gleichzeitig die Lebensqualität verbessern.

5.2 Schmerz

Der Brief Pain Inventory ist ein häufig verwendetes Instrumentarium zur Darstellung der Schmerzintensität. Er wurde in einer Vielzahl von Studien sowohl über Myopathien als auch über Osteoporose (Hartman et al., 2006; Güngör et al., 2013) angewandt. Die vorliegende Studie unterstützt die bisherige Erkenntnis, dass Morbus Pompe bei erwachsenen Patienten häufig mit mittelschweren Schmerzen assoziiert war. Dies führte zu einem höheren Pain Severity Score (Güngör et al., 2013). In unserer Kohorte von Morbus Pompe-Patienten war der Schmerz am häufigsten im Bereich des Schultergürtels lokalisiert, gefolgt von Schmerzen im lumbalen Rücken und der

Hüftregion. Vergleichbar mit vorangegangenen Studien (Guy-Coichard et al., 2008; Suokas et al., 2012) zeigten die Schmerzscores der gegenwärtigen Studie, dass die Myopathien FSHD und DM2 ebenfalls mit mittelschweren Schmerzen assoziiert waren und somit korrelierend ein höherer PSS festgestellt werden konnte. Neben den genannten Myopathien zeigten auch Patienten mit einer erhöhten Bewegungseinschränkung wie den Gliedergürteldystrophien (LGMD2A und LGMD2B) vergleichbar hohe Schmerzwerte. Die Schmerzausprägung bei Patienten mit sIBM war im Verhältnis zum Grad der Bewegungseinschränkung eher gering ausgeprägt. Hier gab es keine Korrelation zwischen dem PSS und der Bewegungseinschränkung laut WGMS. Eine vorherige Studie zeigte, dass mittelschwerer und schwerer Schmerz mit einem geringen Vitamin-D-Status assoziiert ist (Hirani, 2012). Eine solche Korrelation konnte in unserer Studie nicht gefunden werden. Dies könnte auf die Heterogenität der Gesamtgruppe der Myopathien zurückzuführen sein.

Der Schmerz von Osteoporosepatienten im Bereich der lumbosacrolutealen Region korreliert in der Regel mit dem Auftreten von Wirbelkörperfrakturen (Friedrich et al., 2006). Gleichzeitig ist das Auftreten unspezifischer Schmerzen die Folge von resultierenden Fehlhaltungen und Muskelverspannungen. Ähnliche Schmerzsymptome treten auch bei neuromuskulären Erkrankungen auf. Die Differenzierung zwischen osteoporotischen und myopathischen Schmerzen war bei unseren Studienteilnehmern nicht eindeutig möglich. Wichtig ist in diesem Zusammenhang jedoch die Tatsache, dass die Schmerzsymptomatik einer Osteoporose der einer Myopathie ähnelt. Als Folge könnte eine Maskierung der osteoporotischen Schmerzsymptomatik durch die Muskelerkrankung vorliegen. Die schmerzbedingte Schonhaltung führt über die folgende Inaktivitätsatrophie der Muskulatur auch zur Förderung des Knochenabbaus und zur Chronifizierung der Schmerzen. Neben einer adäquaten Schmerztherapie könnten präventive Maßnahmen oder die Behandlung einer bereits bestehenden Osteoporose von Bedeutung sein.

5.3 *Calcium und 25-OH-D3*

Labordiagnostik ist ein wichtiger Schritt zur Abklärung einer Osteoporose und sollte immer vor der Einleitung therapeutischer Maßnahmen erfolgen. Die Erhebung laborchemischer Besonderheiten soll auf Ursachen einer sekundären Osteoporose oder klinisch nicht-detektierbare Frakturrisiken hinweisen. Neben den hier erfassten Parametern sind seit einiger Zeit weitere spezifische Merkmale zur Einschätzung des Knochenstoffwechsels verfügbar. Dazu zählen die "bone-specific alkaline phosphate

(BAP)“, “type 1 procollagen-N-peptide (PINP)“ und die Knochenresorptionsmarker “type 1 collagen cross-linked C-telopeptide (CTX)“ und “type 1 collagen cross-linked N-telopeptide (NTX)“ (Nishizawa Y et al., 2013). Diese haben aber bis dato noch keinen Eingang in die Leitlinien der DVO erhalten (DVO Leitlinie Osteoporose 2014).

Das Serum-Calciumlevel lag lediglich bei 3,3% der Patienten unterhalb des Normbereiches. Ein 25-OH-D3-Mangel (<25 nmol/l) dagegen konnte bei 22,7% aller Probanden dokumentiert werden. Dieser zeigte sich vor allem bei Patienten mit Gliedergürteldystrophien (LGMD2A, LGMD2B, LGMD 2I). Bei gezielter Betrachtung der Patienten mit Myotoner Dystrophie Typ 1 fiel auf, dass ein Anteil von 33,3% einen 25-OH-D3-Mangel aufwies. Dies entsprach der Feststellung anderer vorausgegangener Studien (Terracciano et al., 2013; Passeri et al., 2013). Bei Patienten mit DM1 konnte eine signifikante Verminderung der 25-OH-D3-Serumlevel im Vergleich zu Kontrollgruppen mit gesunden Probanden erfasst werden. In der Studie von Terracciano et al. wiesen 38% der DM1-Patienten ein 25-OH-D3-Level unter 10 ng/ml (25 nmol/l) auf. In der Studie von Passeri et al. waren es 40% der Teilnehmer. Der Vergleich zu anderen Studien deutet allerdings darauf hin, dass ein 25-OH-D3-Mangel in der Bevölkerung generell verbreitet zu sein scheint (Mitchell et al., 2012; Daly et al., 2012). Unabhängig von neuromuskulären Erkrankungen zeigte die herangezogene Literatur keine klare Korrelation zwischen Vitamin-D-Konzentrationen und muskulärer Funktionalität (Ceglia et al., 2011). In der vorliegenden Studie gab es in der Patientengruppe mit ausgeprägter Immobilität einen Trend zu einem reduzierten 25-OH-D3-Level. Insgesamt waren bei 34% der Patienten mit einem normalen Level mindestens Gehhilfen oder ein Rollstuhl erforderlich. Andererseits benötigten auch Patienten mit einem 25-OH-D3-Mangel zu 47% vergleichbare Hilfsmittel. Damit ist ein Vitamin-D3-Mangel ein möglicher Faktor in der Entwicklung oder Progredienz einer Bewegungseinschränkung.

In dieser Studie hatten 22,7% der Myopathiepatienten ein erniedrigtes 25-OH-D3-Level. Daraus könnte sich als Praxisrelevanz eine frühzeitige Basisdiagnostik mit folgender Substitutionstherapie ergeben, zumal für die orale Calcium- und Vitamin-D3-Aufnahme klar definierte Richtlinien existieren. Dies würde für die Betroffenen eine einfache, kostengünstige Prophylaxe darstellen.

5.4 Osteoporose

Die Osteoporoseprävalenz in Deutschland bei Personen über 50 Jahre wird auf 5,2-6% bei Männern, 24-39% bei Frauen und insgesamt auf 11,9-14% beziffert (Hadji P et al.,

2013). In unserer Gruppe der über 50-jährigen Morbus Pompe-Patienten konnte im Rahmen unserer Studie bei einer weiblichen Patientin eine manifeste Osteoporose neu diagnostiziert werden. Bei männlichen Patienten über 50 Jahre lag keine Osteoporose vor. Wurden jedoch die Kriterien Alter und Geschlecht unberücksichtigt gelassen, stieg die Gesamtprävalenz der Osteoporose in der Pompe-Gruppe auf 27,3% (3/11) an. Sie lag damit höher als in der Vergleichsgruppe mit nicht-muskelerkrankten Deutschen von Hadji et al. 2013. Auffällig war die Manifestation vor dem 50. Lebensjahr bei 66,6% der Osteoporosepatienten. Des Weiteren bestand bei 3 Patienten bereits eine Osteopenie (27,3%). Zwei Drittel der Morbus Pompe-Patienten mit Osteoporose waren mobil, ein Drittel rollstuhlpflichtig. Offenbar beeinflussten somit auch andere Faktoren als die Immobilität die Knochendichte in dieser Gruppe. Dieses Ergebnis unterstützte die Feststellung einer Studie von van den Berg et al. 2010. In einer Gruppe von 46 Pompe-Patienten konnte in dieser Studie mittels DXA bei insgesamt 26% der Probanden eine manifeste Osteoporose diagnostiziert werden. Eine verminderte Knochendichte betraf bereits Kinder im Alter von 4 bis 15 Jahren. Auch hier waren sowohl mobile als auch immobile Patienten erkrankt. Es wird darauf hingewiesen, dass ein Zusammenhang zwischen proximaler Muskelkraft und der Knochendichte besteht (van den Berg et al., 2010).

Das gehäufte Auftreten einer verminderten Knochendichte bei Patienten mit Morbus Pompe konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden. Besonders auffällig war die Altersstruktur der betroffenen Probanden. Das Erkrankungsalter bezüglich der Knochenbeteiligung lag unter dem Manifestationsalter der Osteoporose in der übrigen Bevölkerung. Festgehalten werden kann, dass in dieser Kohorte insgesamt 54,6% (5/11) der Patienten mit Morbus Pompe unter einer verminderten Knochendichte litten. Es verdichten sich die Hinweise auf die „Komorbidität Osteoporose“ bei bestimmten Myopathien. Hieraus ergibt sich die für den klinischen Alltag relevante Fragestellung, ob es sinnvoll ist, bei Diagnosestellung einer Myopathie, insbesondere bei Patienten mit Morbus Pompe, die Aufmerksamkeit auch auf die Knochendichte zu lenken. Zumal bei Menschen mit zunehmender Immobilität neben dem Abbau von Muskelmasse auch eine progrediente Destruktion von Knochensubstanz stattfindet (Gross et al., 2010; Kolios et al., 2011). Prophylaktische Maßnahmen können möglicherweise pathologische Frakturen sowie eine zusätzliche Schmerzbelastung verhindern. Dies könnte zu einer Verbesserung der Lebensqualität durch Schmerzreduktion und Mobilitätserhöhung führen und somit hinsichtlich des Verlaufs myopathischer Erkrankungen von Bedeutung sein. Insgesamt könnte die Kombination aus zunehmender Immobilität und positiver Sturzanamnese auch bei Vorliegen einer der anderen Muskelerkrankungen hinweisend für eine bestehende Osteoporose sein.

6 Zusammenfassung

Frühere Studien zeigten ein gehäuftes Auftreten einer verminderten Knochendichte bei Patienten mit Myopathien. Die vorliegende Studie sollte das Auftreten von Risikofaktoren für Osteoporose (Lebensalter, BMI, Immobilität, Glukokortikoide, Menopause, Nikotinkonsum), Schmerzen, Stürzen und Frakturen sowie Knochenstoffwechselfparametern bei insgesamt 90 Patienten mit Muskelerkrankungen untersuchen. Das Kollektiv setzte sich aus 8 Myopathiegruppen zusammen. Dazu zählten: Morbus Pompe (n=15), Myotone Dystrophie Typ 1 (n=9) und Typ 2 (n=23), Gliedergürteldystrophie Typ 2A (n=5), Typ 2B (n=3), Typ 2I (n=5), Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (n=22) und die sporadische Einschlusskörpermyositis (n=8). Stürze und Frakturen wurden anamnestisch erfragt. Die Walton-Gardner-Medwin Scale und der Pain Severity Score wurden zur Objektivierung von Bewegungseinschränkung und Schmerz verwendet. Die Laborparameter Calcium und Vitamin-D3 (25-OH-D3) gaben Auskunft über den Knochenstoffwechsel. Bei Patienten mit Morbus Pompe wurde zusätzlich eine Osteodensitometrie durchgeführt. Es wurden nur Betroffene über 18 Jahren in die Studie eingeschlossen.

Insgesamt 54,6% der Morbus Pompe-Patienten in unserer Kohorte hatten eine Knochendichtereduktion. Bei 27,3% dieser Patienten wurde eine manifeste Osteoporose, bei 27,3% eine Osteopenie diagnostiziert. Der Anteil der Osteoporosepatienten unter 50 Jahre lag bei 66,6%. In der gesamten Myopathiekohorte stürzten 53,3% der Patienten innerhalb der letzten 12 Monate. 72,9% dieser Stürze waren Mehrfachereignisse. 22,7% aller Probanden zeigten einen 25-OH-D3-Mangel.

Im Einklang mit einer früheren Studie legt die aktuelle Arbeit nahe, dass eine Reduktion der Knochendichte bei Morbus Pompe vermehrt auftritt. Auffällig war, dass das Alter der Osteoporosemanifestation unter dem der Gesamtbevölkerung lag. Vor diesem Hintergrund sollte bei Patienten mit Morbus Pompe unabhängig vom Alter eine Osteoporosebasisdiagnostik diskutiert werden. Insgesamt könnte die Kombination aus zunehmender Immobilität und positiver Sturzanamnese auch bei Vorliegen einer der anderen Muskelerkrankungen hinweisend für eine bestehende Osteoporose sein. Dies galt vor allem für die Gliedergürteldystrophien und die sporadische Einschlusskörpermyositis.

7 Literaturverzeichnis

Adams JE (2009) Quantitative computed tomography. *European Journal of Radiology* 71:415–424

Ausems MGEM, Verbiest J, Hermans MMP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JHJ, Sandkuijl LA, Reuser AJJ, van der Ploeg AT (1999) Frequency of glycogen storage disease type II in the netherlands: implications for diagnosis and genetic counseling. *European Journal of Human Genetics* 7:713–716

Bartl C, Bartl R (2011) Sekundäre Osteoporosen. *Radiologe* 51:307–324

Bianchi ML, Mazzanti A, Galbiati E, Saraifoger S, Dubini A, Cornelio F, Morandi L (2003) Bone mineral density and bone metabolism in duchenne muscular dystrophy. *Osteoporos Int* 14:761–767

Biggar WD, Bachrach LK, Henderson RC, Kalkwarf H, Plotkin H, Wong BL (2005) Bone health in duchenne muscular dystrophy: a workshop report from the meeting in Cincinnati, Ohio, July 8, 2004. *Neuromuscular Disorders* 15:80–85

Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, Dawson-Hughes B (2004) Positive association between 25-hydroxy Vitamin-D levels and bone mineral density: a population-based study of younger and older adults. *American Journal of Medicine* 116:634–639

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Orav EJ, Lips P, Meunier PJ, Lyons RA, Flicker L, Wark J, Jackson RD, Cauley JA, Meyer HE, Pfeifer M, Sanders KM, Stähelin HB, Theiler R, Dawson-Hughes B (2012) A pooled analysis of Vitamin-D dose requirements for fracture prevention. *N Engl J Med* 367:40–49

Blake GM, Fogelman I (2009) The clinical role of dual energy X-ray absorptiometry. *European Journal of Radiology* 71:406–414

Bohndorf K, Imhof H, Wörtler K: *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*. 3. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013, S. 394

Boonen S, Dejaeger E, Vanderschueren D, Venken K, Bogaerts A, Verschueren S, Milisen K (2008) Osteoporosis and osteoporotic fracture occurrence and prevention in the elderly: a geriatric perspective. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 22:765–785

Bruhn HD, Junker R, Schäfer H, Schreiber S: *Labormedizin Indikationen, Methodik und Laborwerte Pathophysiologie und Klinik*. 3. Auflage, Schattauer, Stuttgart, 2011, S.204–208

Byrne BJ, Kishnani PS, Case LE, Merlini L, Müller-Felber W, Prasad S, van der Ploeg A (2011) Pompe disease: Design, methodology, and early findings from the Pompe Registry. *Molecular Genetics and Metabolism* 103:1–11

Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP (2007) Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 18:1319–1328

Case LE, Kishnani PS (2006) Physical therapy management of pompe disease. *Genet Med* 8:318–327

Catalán M, Selva-O'Callaghan A, Grau JM (2014) Diagnosis and classification of sporadic inclusion body myositis (sIBM). *Autoimmunity Reviews* 13:363–366

Ceglia L, Chiu GR, Harris SS, Araujo AB (2011) Serum 25-hydroxyVitamin-D concentration and physical function in adult men. *Clinical Endocrinology* 74: 70–376

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA (1999) Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 353:878–882

Court-Brown CM, Clement N (2009) Four score years and ten: An analysis of the epidemiology of fractures in the very elderly. *Injury* 40:1111–1114

Cummings SR, Melton LJ III (2002) Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*; 359:1761–1767

Dachverband Osteologie e. V. DVO-Leitlinie 2014 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen, Im Internet: www.dv-osteologie.de Stand: 13.11.2014

Daly RM, Gagnon C, Lu ZX, Magliano DJ, Dunstan DW, Sikaris KA, Zimmet PZ, Ebeling PR, Shaw JE (2012) Prevalence of Vitamin-D deficiency and its determinants in australian adults aged 25 years and older: a national, population-based study. *Clinical Endocrinology* 77:26–35

Danielson ME, Cauley JA, Baker C, Newman AB, Dorman JS, Towers JD, Kuller LH (1999) Familial resemblance of bone mineral density (BMD) and calcaneal ultrasound attenuation: the BMD in mothers and daughters study. *Journal of bone and mineral research* 14:102–110

de Andrade DCO, de Magalhaes Souza SC, de Carvalho JF, Takayama T, Borges CTL (2012) High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. *Rheumatol Int* 32:1549–1553

Desnick RJ, Schuchman EH (2012) Enzyme Replacement Therapy for Lysosomal Diseases: Lessons from 20 Years of Experience and Remaining Challenges. *Annu Rev Genom Human Genet* 13:307–335

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK, Christiansen C, Delmas PD, Zanchetta JR, Stakkestad J, Glüer CC, Krueger K, Cohen FJ, Eckert S, Ensrud KE, Avioli LV, Lips P, Cummings SR (1999) Reduction of Vertebral Fracture Risk in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Raloxifene: Results From a 3-Year Randomized Clinical Trial. *JAMA* 282:637–645

Fernández-Tresguerres-Hernández-Gil I, Alobera-Gracia MA, del Canto-Pingarrón M, Blanco-Jerez L (2006) Physiological bases of bone regeneration II. The remodeling process. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 11:151–157

Friedrich M, Gittler G, Pieler-Bruha E (2006) Misleading history of pain location in 51 patients with osteoporotic vertebral fractures. *Eur Spine J* 15:1797–1800

Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck K, Raus J (2002) The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women. *Arch Phys Med Rehabil* 83:903–906

Gross TS, Poliachik SL, Prasad J, Bain SD (2010) The effect of muscle dysfunction on bone mass and morphology. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 10:25–34

Güngör D, Schober AK, Kruijshaar ME, Plug I, Karabul N, Deschauer M, van Doorn PA, van der Ploeg AT, Schoser B, Hanisch F (2013) Pain in adult patients with pompe disease: a cross-sectional survey. *Molecular Genetics and Metabolism* 109:371–376

Guy-Coichard C, Nguyen DT, Delorme T, Boureau F (2008) Pain in hereditary neuromuscular disorders and myasthenia gravis: a national survey of frequency, characteristics, and impact. *J Pain Symptom Manage* 35:40–50

Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless Th, Schmidt T, Steinle Th, Verheyen F, Linder R (2013) The epidemiology of osteoporosis—bone evaluation study (BEST): an analysis of routine health insurance data. *Dtsch Arztebl Int* 110:52–57

Hagemans MLC, Winkel LPF, Van Doorn PA, Hop WJC, Loonen MCB, Reuser AJJ, Van der Ploeg AT (2005) Clinical manifestation and natural course of late-onset pompe's disease in 54 dutch patients. *Brain* 128:671–677

Hagemans MLC, van Schie SPM, Cecile A, Janssens JW, van Doorn PA, Reuser AJJ, van der Ploeg AT (2008) Fatigue: an important feature of late-onset pompe disease. *J Neurol* 254:941–945

Hartman JM, Berger A, Baker K, Bolle J, Handel D, Mannes A, Pereira D, St Germain D, Ronsaville D, Sonbolian N, Torvik S, Calis KA, Phillips TM, Cizza GC, and the P.O.W.E.R. (Premenopausal, Osteoporosis, Women, Alendronate, Depression) Study Group (2006) Quality of life and pain in premenopausal women with major depressive disorder: The POWER Study. *Health and Quality of Life Outcomes* 4:2

Hirani V (2012) Vitamin-D status and pain: analysis from the health survey for england among english adults aged 65 years and over. *British Journal of Nutrition* 107:1080–1084

Hiscock A, Dewar L, Parton M, Machado P, Hanna M, Ramdharry G (2014) Frequency and circumstances of falls in people with inclusion body myositis: a questionnaire survey to explore falls management and physiotherapy provision. *Physiotherapy* 100:61–65

Jalava T, Sarna S, Pylkkanen L, et al. (2003) Association between vertebral fracture and increased mortality in osteoporotic patients. *J Bone Miner Res* 18:1254–1260

Johnell O, Kanis J (2005) Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 16:3–7

Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pflieger B, Khaltayev N (2005) Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 16:581–589 a

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III JL, Tenenhouse A, Reeve J, Silman AJ, Pols HAP, Eisman JA, McCloskey EV, Mellstrom D (2004) A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 19:893–899

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A (2005) Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 16:155–162 b

Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltayev N (1994) The Diagnosis of Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 9:1137–1141

Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B, Oglesby AK (2003) The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 32:468–473

Khosla S, Bilezikian JP, Dempster DW, Lewiecki EM, Miller PD, Neer RM, Recker RR, Shane E, Shoback D, Potts JT (2012) Benefits and risks of bisphosphonate therapy for osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 97:2272–2282

Kishnani PS, Hwu W, Mandel H, Nicolino M, Yong F, Corzo D, on behalf of the infantile-onset Pompe disease natural history study group (2006) A retrospective, multinational, multicenter study on the natural history of infantile-onset pompe disease. *J Pediatr* 148:671–679 a

Kishnani PS, Steiner RD, Bali D, Berger K, Byrne BJ, Case L, Crowley JF, Downs S, Howell RR, Kravitz RM, MD, Mackey J, CPNA, Marsden D, MBBS, Martins AM, Millington DS, Nicolino M, O'Grady G, MC Patterson, Rapoport DM, Slonim A, Spencer CT, Tiffit CJ, Watson MS (2006) Pompe disease diagnosis and management guideline. *Genet Med* 8:267–288 b

Kolios L, Takur C, Moghaddam A, Hitzler M, Schmidt-Gayk H, Suda AJ, B Höner, Grützner PA, Wöfl C (2011) Anamnestic risk factor questionnaire as reliable diagnostic instrument for osteoporosis (reduced bone morphogenic density). *BMC Musculoskeletal Disorders* 12:187

Krall E, Dawson-Hughes B (1999) Smoking increases bone loss and decreases intestinal calcium absorption. *Journal of bone and mineral research* pp. 215–220

Kroos M, Pomponio RJ, van Vliet L, Palmer RE, Phipps M, van der Helm R, Halley D, Reuser A and the GAA Database Consortium (2008) Update of the pompe disease mutation database with 107 sequence variants and a format for severity rating. *Human Mutation, Mutation in Brief* 29:13–16

Kroos M, Hoogeveen-Westerveld M, van der Ploeg A, Reuser AJJ (2012) The genotype–phenotype correlation in pompe disease. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 160:59–68

Leidig-Bruckner G, Raue F, Frank-Raue K (2012) Sekundäre Osteoporose – praxisrelevante Besonderheiten bei der Diagnostik und Therapie. *Dtsch Med Wochenschr* 1370:326–332

Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, Licata A, Benhamou L, Geusens P, Flowers K, Stracke H, Seeman E (2001) Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA*, 285:320–323

Lohmann R, Frerichmann U, Stöckle U, Riegel T, Raschke MJ (2007) Proximale Femurfrakturen im Alter Auswertung von Krankenkassendaten von über 23 Mio. Versicherten – Teil 1. *Unfallchirurg* 110:603–609

Mattle H und Mumenthaler M: *Neurologie*, 13. Auflage, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2013, S. 640–641

Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A (2006) Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *TRENDS in Endocrinology and Metabolism*: 17:144–149

Mitchell DM, Henao MP, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SM (2012) Prevalence and predictors of Vitamin-D deficiency in healthy. *MPH Endocr Pract.* 18:914–923

Morbus Pompe. Deutsche Gesellschaft für Muskelkranke e.V. Im Internet: <https://www.dgm.org/muskelerkrankungen/morbus-pompe>. Stand: 30.5.2015

Müller-Felber W, Horvath R, Gempel K, Podskarbi T, Shin Y, Pongratz D, Walter MC, Baethmann M, Schlotter-Weigel B, Lochmüller H, Schoser B (2007) Late onset pompe disease: clinical and neurophysiological spectrum of 38 patients including long-term follow-up in 18 patients. *Neuromuscular Disorders* 17:698–706

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mellström D, Oefjord ES, Marciniowska-Suchowierska E, Salmi J, Mulder H, Halse J, Sawicki AZ, Mitlak BH (2001) Effect of Parathyroid Hormone (1-34) on Fractures and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *N Engl J Med* 344:1434–1441

Nishizawa Y, Ohta H, Miura M, Inaba M, Ichimura S, Shiraki M, Takada J, Chaki O, Hagino H, Fujiwara S, Fukunaga M, Miki T, Yoshimura N (2013) Guidelines for the use of bone metabolic markers in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 31:1–15

Nitz JC, Stock L, Khan A (2013) Health-related predictors of falls and fractures in women over 40. *Osteoporos Int* 24:613–621

Radbruch L, Loick G, Kiencke P, Lindena G, Sabatowski R, Grond S, MD, Lehmann KA, Cleeland CS (1999) Validation of the german version of the brief pain inventory. *Journal of Pain and Symptom Management* 18:180–187

Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Honkanen R, Kröger H (2012) Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 91:131–138

Papadimas GK, Terzis G, Methenitis S, Spengos K, Papadopoulos C, Vassilopoulou S, Kavouras S, Michelakakis H, Manta P (2011) Body composition analysis in late-onset pompe disease. *Molecular Genetics and Metabolism* 102:41–43

Papadimas G, Terzis G, Papadopoulos C, Areovimata A, Spenfos K, Kavouras S, Manta P (2012) Bone density in patients with late onset pompe disease. *Int J Endocrinol Metab* 10:599–603

Passeri E, Bugiardini E, Sansone VA, Valaperta R, Costa E, Ambrosi B, Meola G, Corbetta S (2013) Vitamin-D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *Journal of the Neurological Sciences* 331:132–135

Pellegrini N, Laforet P, Orlikowski D, Pellegrini M, Caillaud C, Eymard B, Raphael JC, Lofaso F (2005) Respiratory insufficiency and limb muscle weakness in adults with pompe's disease. *Eur Respir J* 26:1024–1031

Rikkonen T, Sirola J, Salovaara K, Tuppurainen M, Jurvelin JS, Honkanen R, Kröger H (2012) Muscle strength and body composition are clinical indicators of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 91:131–138

Rosecrans R, Dohnal JC (2014) Seasonal Vitamin-D changes and the impact on health risk. *Clinical Biochemistry assessment* 47:670–672

Sambrook P, Cooper C (2006) Osteoporosis. *Lancet* 367:2010–2018

Santiago RA, Silva CAA, Caparbo VF, Sallum AME, Pereira RMR (2008) Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol* 37:40–47

Saraví FD, Sayegh F (2013) Bone mineral density and body composition of adult premenopausal women with three levels of physical activity. *Journal of Osteoporosis*, Article ID 953271

Scheidt- Nave C, Fuchs J, Freiburger E, Rapp K: Neues zur Epidemiologie von Stürzen und sturzbedingten Verletzungen in Deutschland. Im Internet: http://www.aktivinjedemalter.de/html/img/pool/Epidemiologie_HTA_Berlin_X.pdf Stand: 27.11.2012

Seeman E (2002) Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 359:1841–1850

Söderpalm A, Magnusson P, Ahlander A, Karlsson J, Kroksmark A, Tulinius M, Swolin-Eide D (2011) Low bone mineral density and decreased bone turnover in duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscular Disorders* 17:919–928

Steinbuch M, Youket TE, Cohen S (2004) Oral glucocorticoid use is associated with an increased risk of fracture. *Osteoporos Int* 15:323–328

Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA (2003) Bone mineral density in juvenile dermatomyositis assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis & Rheumatism* 48:2294–2298

Strothotte S, Strigl-Pill N, Grunert B, Kornblum C, Eger K, Wessig C, Deschauer M, Breunig F, Glocker FX, Vielhaber S, Brejova A, Hilz M, Reiners K, Müller-Felber W, Mengel E, Spranger M, Schoser B (2010) Enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in 44 patients with late-onset glycogen storage disease type 2: 12-month results of an observational clinical trial. *J Neurol* 257:91–97

Suokas KI, Haanpää M, Kautiainen H, Udd B, Hietaharju AJ (2012) Pain in patients with myotonic dystrophy type 2: a postal survey in Finland. *Muscle Nerve* 45:70–74

Svejme O, Ahlborg H, Nilsson J, Karlsson M. (2012) Early menopause and risk of osteoporosis, fracture and mortality: a 34-year prospective observational study in 390 women. *BJOG* 119:810–816

Tacik P und Zierz Stephan: Muskeldystrophien und andere Muskelerkrankungen. In: Gaul C, Endres M, Erbguth F (Hrsg. der dt. Ausgabe) *Harrisons Neurologie*, 2. Auflage, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2012, S. 2431

Terracciano C, Rastelli E, Morello M, Celi M, Bucci E, Antonini G, Porzio O, Tarantino U, Zenobi R, Massa R (2013) Vitamin-D deficiency in myotonic dystrophy type 1. *J Neurol* 260:2330–2334

Thomas L: *Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*, 7. Auflage, Frankfurt/Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH, 2008, S. 38-51, S.330

Toscano A, Schoser B (2013) Enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease: a systematic literature review. *J Neurol* 260:951–959

van den Berg LE, Zandbergen AA, van Capelle CI, de Vries JM, Hop WC, van den Hout JM, Reuser AJJ, Zillikens MC, van der Ploeg AT (2010) Low bone mass in pompe disease: muscular strength as a predictor of bone mineral density. *Bone* 47:643–649

van den Hout H, Hop W, van Diggelen OP, Smeitink JAM, Smit GPA, Poll-The BT, Bakker HD, Loonen MCB, de Klerk JBC, Reuser AJJ, van der Ploeg AT (2003) The natural course of infantile pompe's disease: 20 original cases compared with 133 cases from the literature. *Pediatrics* 112:332–340

Van der Ploeg AT, Reuser AJJ (2008) Pompe's disease. *Lancet*; 372:1342–1353

Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenheim L, Zhang B, Cooper C (2000) Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *Journal of bone and mineral research* 18:993–1000

Van Schoor NM, Visser M, Pluijm SMF, Kuchuk N, Smit JH, Lips P (2008) Vitamin-D deficiency as a risk factor for osteoporotic fractures. *Bone* 42:260–266

Vogt A, Kassner U, Steinhagen-Thiessen E: Osteoporose. In: Dietel M, Dudenhausen J, Suttrop N (Hrsg. der dt. Ausgabe) *Harrisons Innere Medizin* 2, 15. Auflage, Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, 2003

Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, Delzell E, Gary L, Kilgored E, Saag K (2011) Which fractures are most attributable to osteoporosis? *Journal of Clinical Epidemiology* 64:46–53

Wüster C, Engels K, Renner E, Hesch RD, Hadji P, Pourfard JY (1998) Meßwertinterpretation in der Osteodensitometrie - Von Frakturschwelle und Prozenten hin zu T- und Z-Werten. *Dt Arztebl* 95:A-2547–2551

Zhang H, Kallwass H, Young SP, Carr C, Dai J, Kishnani PS, Millington DS, Keutzer J, Chen YT, Bali D (2006) Comparison of maltose and acarbose as inhibitors of maltase-glucoamylase activity in assaying acid alpha-glucosidase activity in dried blood spots for the diagnosis of infantile Pompe disease. *Genet Med* 8:302–306

8 Thesen

1. 53,3% der Myopathiepazienten stürzten innerhalb der letzten 12 Monate. 72,9% dieser Stürze waren Mehrfachereignisse (>2).
2. Patienten mit verminderter Gehfähigkeit waren häufiger von Stürzen und traumatischen Frakturen betroffen. Dies galt vor allem für die Gliedergürteldystrophien und die sporadische Einschlusskörpermyositis.
3. Die Schmerzsymptomatik einer Osteoporose kann der einer Myopathie ähneln, sodass eine Maskierung der osteoporotischen Schmerzen durch die Muskelerkrankung vorliegen könnte.
4. 22,7% der Myopathiepazienten hatten einen 25-OH-D3-Mangel.
5. Patienten mit Morbus Pompe waren vermehrt von Osteopenie und Osteoporose betroffen. Auffällig war dabei die Manifestation vor dem 50. Lebensjahr.
6. Eine altersunabhängige Osteoporosebasisdiagnostik für Patienten mit Morbus Pompe könnte vor diesem Hintergrund diskutiert werden.
7. Sturzbedingte Frakturen bei Patienten mit Myopathien sind häufig im Bereich der proximalen Tibia lokalisiert.

Tabellarischer Lebenslauf

Name: Franziska Danckworth

Geboren: 27.06.1988 in Paderborn

Konfession: römisch-katholisch

Anschrift: Windthorststr. 19, 06114 Halle

Familienstand: ledig, keine Kinder

Schulbildung: Privates Gymnasium St. Michael Paderborn
2007 Reifezeugnis (Abitur)

Studium: 10/2008 – 12/2015
Humanmedizin an der Martin-Luther-Universität
Halle-Wittenberg

Praktisches Jahr: 11/2014 – 10/2015

Tertial 1: Klinik für Allgemein- und Visceralchirurgie
Diakoniekrankenhaus Halle/Saale und Klinik für Unfall- und
Wiederherstellungschirurgie Universitätsklinikum Halle/Saale

Tertial 2: Fachzentrum für Radiologie, Diakoniekrankenhaus
Halle/Saale

Tertial 3: Klinik für Innere Medizin, Universitätsklinikum
Halle/Saale

Berufserfahrung: seit 02/2016 Assistenzärztin in Weiterbildung für Radiologie im
Krankenhaus Martha Maria Halle-Dölau

Selbstständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Regeln zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis wurden beachtet (Amtsblatt der MLU Nr. 5, 02.07.09).

Ich versichere, dass ich für die inhaltliche Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- und Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen habe. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen.

Erklärung über frühere Promotionsversuche

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertationsschrift vorgelegt.

Danksagung

Mein herzlichster Dank gilt Herrn Professor Dr. med. Stephan Zierz. Ganz besonders danke ich Ihm für die hilfreiche und unkomplizierte Zusammenarbeit, seinen Rat, seinen Zuspruch und nicht zuletzt für seine Geduld.