

Diplomarbeit

**Hepatische Osteodystrophie bei PatientInnen mit
nicht-cholestatischer Lebererkrankung**

Eingereicht von:

Alexandra Gertha Anna Bundschuh

0210904

Zur Erlangung des akademischen Grades

Doktorin der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

An der

Medizinischen Universität Graz

Ausgeführt an der

Klinik für Transplantationschirurgie

Unter der Anleitung von

Ass. Dr. Wagner Doris

Ort, Datum.....

(Unterschrift)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre mich ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Graz, am.....

Unterschrift

Abkürzungsverzeichnis

ALG	Anti – Lymphozyten – Globulin
ALAT	Alanin-Aminotransferase
AP	Alkalische Phosphatase
ASAT	Aspartat-Aminotransferase
ATG	Anti – T – Lymphozyten – Globulin
bALP	bone specific alkaline phosphatase
BMD	Bone Mineral Density
BMI	Body Mass Index
CMV	Cytomegalie Virus
DNA	Desoxyribonucleotid Acid
ERCP	Endoskopische retrograde Cholangio – Pancreaticographie
HBV	Hepatitis B-Virus
HCC	Hepatocellular carcinoma
HCV	Hepatitis C-Virus
INR	International Normalized Ratio
LTX	Lebertransplantation
MDRD 4	Modifikation in Diet in Renal Disease
MELD	Model for Endstage Liver Disease
mRem	milli roentgen equivalent in man
OC	Osteocalcin
OLT	orthotope Lebertransplantation
PBC	Primär biliäre Zirrhose (primary biliary cirrhosis)
PCR	Polymerase Chain Reaction
PSC	Primäre sklerosierende Cholangitis (primary skleroting cholangitis)

PTH	Parathormon
RANK	Receptor Activator of nuclear factor – κ B
TRAP 5b	Tartat-resistente saure Phosphatase
TSH	Thyroid – stimulierendes Hormon
VMC	Virtueller Medizinischer Campus
WHO	World Health Organization
β ctx	beta-crosslaps
γ -GT	Gamma-Glutamyl-Transferase

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	5
1.1 Rationale	5
1.2 Die Leberzirrhose	7
1.2.1 Definition	7
1.2.2 Pathologie	7
1.2.3 Ätiologie	8
1.2.4 Epidemiologie.....	9
1.2.5 Klinik	9
1.2.6 Die Child-Pugh-Kriterien	11
1.3 Die Lebertransplantation	14
1.3.1 Die ersten Schritte in der Lebertransplantation	14
1.3.2 Die Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation	15
1.3.2.1 Die Objektivierung der Indikationsstellung	15
1.3.2.2 Hepatozelluläre Erkrankungen.....	16
1.3.2.3 Autoimmunhepatitis	17
1.3.2.4 Virale Hepatitiden.....	17
1.3.2.5 Nutritiv toxische Leberschäden	17
1.3.2.6 Cholestatische Erkrankungen	17
1.3.2.7 Metabolische Erkrankungen	18
1.3.2.8 Fulminante Lebererkrankungen	18
1.3.2.9 Das hepatozelluläre Karzinom	18
1.4 Das postoperative PatientInnenmanagement.....	20
1.4.1 Das frühpostoperative Management nach Lebertransplantation in Graz ..	20
1.4.2 Die Ambulante Betreuung von LeberwartelistenpatientInnen Lebertransplantierten am Transplantationszentrum Graz	20
1.5 Komplikationen nach der Lebertransplantation	22
1.5.1 Frühpostoperative Komplikationen (bis 6 Wochen nach der Lebertransplantation)	22
1.5.2 Spätkomplikationen (ab 6 Wochen nach der Lebertransplantation)	22

1.6 Osteoporose.....	25
1.6.1 Definition der Osteoporose	25
1.6.2 Die Einteilung der Osteoporose	28
1.6.2.1 Einteilung nach Ausdehnung	28
1.6.2.2 Einteilung nach Alter und Geschlecht	29
1.6.2.3 Einteilung nach Ätiologie.....	30
1.6.2.4 Einteilung nach Schweregrad	31
1.6.3 Diagnostik der Osteoporose.....	33
1.6.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	33
1.6.3.2 Das konventionelle Skelettröntgen.....	34
1.6.3.3 DXA-Methode (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)	34
1.6.3.4 Laboruntersuchungen.....	35
1.7 Hepatische Osteodystrophie/Osteopathie	36
1.7.1 Einleitung und Hintergrund.....	36
1.7.2 Epidemiologie.....	36
1.7.3 Pathophysiologie.....	37
1.7.4 Diagnostik	37
1.7.5 Therapie	38
2. PatientInnen und Methoden.....	40
2.1 Studiendesign.....	40
2.1.1 Einschlusskriterien	40
2.1.2 Ausschlusskriterien	41
2.1.3 Laboruntersuchungen	41
2.1.3.1 Wichtige Laborparameter.....	43
2.1.3.2 Durchführung	45
2.1.4 Knochendichtemessung.....	45
2.1.4.1 DXA-Methode (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)	45
2.1.4.2 Durchführung	47
2.1.5 Wirbelsäulenröntgen	47
2.1.5.1 Das konventionelle Skelettröntgen.....	47
2.1.5.2 Durchführung	48

2.1.6 Statistische Analyse	48
3. Resultate	49
3.1 PatientInnencharakteristika	49
3.2 Schilddrüsenfunktion	50
3.2.1 Gesamte PatientInnen	50
3.2.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose.....	50
3.2.3 TransplantationskandidatInnen	50
3.3 Vitamin D und Hyperparathyreoidismus	51
3.3.1 Gesamte PatientInnen	51
3.3.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose.....	51
3.3.3 TransplantationskandidatInnen	51
3.4 Knochenresorption und Knochenbildungsmarker	52
3.4.1 Gesamte PatientInnen	52
3.4.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose.....	52
3.4.3 TransplantationskandidatInnen	53
3.5 Knochendichtemessung	55
3.5.1 Gesamte PatientInnen	55
3.5.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose.....	55
3.5.3 TransplantationskandidatInnen	55
3.6 Vergleich zwischen PatientInnen mit stabiler Zirrhose und TransplantationskandidatInnen	56
4. Diskussion	57
5. Zusammenfassung	63
6. Summary	65
7. Literaturverzeichnis.....	67
7.1 Rational	67
7.2 Leberzirrhose	68
7.3 Lebertransplantation.....	70
7.4 Osteoporose.....	73
7.5 Hepatische Osteodystrophie	74
7.6 Patienten und Methoden	75
7.7 Diskussion.....	77
8. Internetadressen.....	79
8.1 Leberzirrhose	79

8.2 Lebertransplantation.....	79
8.3 Osteoporose.....	79
8.4 Patienten und Methoden	80

1. Einleitung

1.1 Rationale

Die hepatische Osteodystrophie ist eine Erkrankung der Knochen, deren multifaktorielle Genese mit einer chronischen Lebererkrankung assoziiert ist. Die Erkrankung hat eine hohe Prävalenz bei PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung und ist insgesamt mit einem schlechten Outcome bei allen diesen PatientInnen verbunden. [CHOUNDHARY and TAOMAR, 2011; POKARYO et al, 1991; BONKOVSKY et al., 1990; ROUILLARD et al., 2001] Prinzipiell haben laut aktueller Literatur, PatientInnen, die an einer cholestatischen Lebererkrankung leiden, eine höhere Inzidenz an hepatischer Osteodystrophie zu erkranken als jene mit einer nicht cholestatischen Lebererkrankung. Dies wurde bisher auf eine geringe Knochenneubildung und eine damit verbundene verminderte Osteoblastenaktivität bei cholestatischen Lebererkrankungen zurückgeführt. Mittlerweile weiß man allerdings, dass ein erhöhter Verlust an Knochenmasse bei allen PatientInnen mit einer Zirrhose zu finden ist – egal welche Ursache die Leberzirrhose hat. [BERNSTEIN et al., 2003; GEORGE et al., 2009]

Die hepatische Osteodystrophie hat ihren Ursprung in den, bei Lebererkrankungen von statten gehenden komplexen metabolischen Veränderungen. Diese wiederum basieren auf vielen Mechanismen, die für Veränderungen im Knochenstoffwechsel verantwortlich sind. [BAGUR et al., 1998] Die zugrundeliegenden Mechanismen wurden vor allem bei PatientInnen mit einer cholestatischen Lebererkrankung nachgewiesen, bei diesen verringert Bilirubin bzw. eine Hyperbilirubinämie, also das gesteigerte Vorhandensein von Bilirubin die Proliferationskapazität der Osteoblasten. [STELLON et al., 1985]

Zusätzlich zu der bestehenden Hyperbilirubinämie beeinträchtigen meist ein geringes Körpergewicht, höheres Alter, postmenopausaler Status, die Dauer und Schwere der Leberzirrhose, ein bestehender Hypogonadismus und Mangelernährung die Kalziumaufnahme und damit den Einbau in den Knochen und begünstigen die Entstehung einer Osteoporose. Außerdem wurden niedrige Vitamin K-Werte und eine verminderte hepatische IGF 1-Produktion, mit der Entwicklung einer Störung der

Knochendichte in Zusammenhang gebracht. [HAY et al., 1991] Zusätzlich kann bei diesen PatientInnen eine geringere Knochenmasse durch eine relative Immobilität und mangelnde Muskelaktivität, inadäquate Ernährung und Vitamin D-Zufuhr und durch zu geringe Sonnenexposition und Kalziumaufnahme entstehen. [GEORGE et al., 2009]

Die Lebertransplantation ist nach wie vor die Therapie der Wahl für PatientInnen, die an einer terminalen Lebererkrankung leiden. [FREEMAN, 2008; MELLS und NEUBERGER, 2009] Die hepatische Osteodystrophie stellt bei der Listung oder bei der Transplantation von PatientInnen eine sehr wichtige Komplikation dar. Nach der Lebertransplantation und dem Beginn der immunsuppressiven Therapie kommt es meist zu einem Ungleichgewicht von Knochenbildung und –resorption und damit zu einer massiven Erhöhung der Prävalenz von Osteoporose. [HAMBURG et al., 2000; CAREY et al., 2003]. Im ersten halben Jahr nach Lebertransplantation treten Frakturen bei diesen PatientInnen unabhängig von Knochendichtemessungen auf. [LEIDIG-BRUCKNER et al., 2001; WAGNER D. und FAHRLEITNER-PAMMER A., 2010]

Um das Risiko von Frakturen nach der Transplantation zu minimieren und die individuelle PatientInnenbetreuung bereits vor der Transplantation zu optimieren, ist eine intensivere Risikoabschätzung und Bewertung des Knochenstatus für alle LebertransplantationskandidatInnen notwendig.

Das Ziel der vorgestellten Studie war es, den Knochenstatus von PatientInnen zu bewerten, die aufgrund einer nicht-cholestatischen und nicht-Malignität-assoziierten Lebererkrankung für eine Transplantation gelistet waren. Die vorgestellte Analyse beinhaltet Laborergebnisse mit Knochenmarkern, ebenso wie Knochendichtemessungen der Hüfte, der unteren Lendenwirbelsäule und des distalen Radius. Soweit bekannt ist, steigt die Prävalenz und Inzidenz der hepatischen Osteodystrophie mit der Schwere der Erkrankung der zugrundeliegenden Lebererkrankung und es wurde der Knochenstatus von gelisteten PatientInnen, mit einer terminalen Leberzirrhose, also von TransplantationskandidatInnen, mit jenen von stabilen LeberzirrhotikerInnen zu verglichen.

1.2 Die Leberzirrhose

Der Begriff der Leberzirrhose wurde als erstes von Laënnec beschrieben:

„Die Leber, auf ein Drittel ihrer gewöhnlichen Größe reduziert, das heißt, versteckt in der Region in der sie liegt, ihre äußere Oberfläche marmoriert und faltig, zeigte eine gräulich gelbe Tönung [...] Diese Art des Wachstums, gehört zu der Gruppe von jenen, die unter dem Namen Scirrrose zusammengefasst werden. Ich glaube wir sollten sie mit dem Namen Zirrhose bezeichnen.“ [LAËNNEC, 1836, S.196]

Der Ausdruck „kirros“ stammt aus dem Griechischen und bedeutet „gelb-orange“. In den nachfolgenden Jahrzehnten tauchten aufgrund unterschiedlicher Ätiologien und morphologischen Unterschieden mehrere verschiedene Definitionen der Zirrhose auf. [KUNTZ, 2008]

1.2.1 Definition

„Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur der Leber mit entzündlicher Fibrose, Ausbildung bindegewebiger Brücken (Septen) zwischen benachbarten Portalfeldern (portoportal), zwischen Portalfeldern und Zentralvenen sowie Ausbildung von Regeneratknoten. Funktionelle Folgen sind:

- Leberinsuffizienz
- Portale Hypertension (reduzierter Gesamtgefäßquerschnitt der Leber)
- Bildung intrahepatischer porto-systemischer Shunts zwischen Portalgefäßen und Lebervenen mit Minderperfusion der Leber“

[HEROLD, 2011, S.535]

1.2.2 Pathologie

Man klassifiziert die Zirrhose nach morphologischen (makroskopischen, histologischen) und nach ätiologischen Kriterien. Bei der makroskopischen Klassifizierung unterteilt man in folgende Formen der Zirrhose:

- Mikronoduläre Zirrhose: Sie zeichnet sich durch ziemlich gleichmäßige Knoten mit einem Durchmesser bis zu 3 mm aus. Sie sind von schmalen Bindegewebssepten umgeben, zeigen keinen Läppchenbau und enthalten auch keine Zentralvenen. Es finden sich mononukleäre Zellen in den Septen (Lymphozyten, Histiozyten) und ebenso proliferierte Gallenduktuli in unterschiedlicher Zahl.
- Makronoduläre Zirrhose: Hier zeigen sich unregelmäßige, bis mehrere Zentimeter große Knoten und es finden sich Portalfelder und efferente Venen. Umgeben werden sie von Narbenfeldern, welche als Folge ausgedehnter Nekrosen entstanden, und irregulären Bindegewebssepten.
- Gemischte Zirrhose: Sie entsteht durch eine ständige Regeneration und Vergrößerung der kleineren und Unterteilung der größeren Knoten und dem Übergang von der mikronodulären in die makronoduläre Zirrhose.[BÖCKER, DENK und HEITZ, 2004]

Manche Definitionen beinhalten eine vierte Klassifizierung: Störung des intrahepatischen Gefäßsystems mit einer Vermehrung von Bindegewebe. [KUNTZ, 2008]

Histologisch spricht man von einer:

- aktiven (progredienten) und
- inaktiven (stationären) Zirrhose.

Bei der aktiven Zirrhose kann man immer noch Zeichen der Prozesse finden, welche für die Parenchymzerstörung verantwortlich sind, während dies bei der stationären meist nicht mehr möglich ist. [BÖCKER, DENK und HEITZ, 2004]

1.2.3 Ätiologie

Die Klassifizierung nach Ätiologie unterscheidet auch nach mikro-, makro- und gemischt nodulär:

- Die mikronoduläre Leberzirrhose wird in den häufigsten Fällen durch Alkohol verursacht. Weiters ist die Ursache sehr häufig idiopathisch bedingt. Biliäre (primär, sekundär) Komplikationen, Hämochromatose,

Stoffwechselerkrankungen (Mb. Wilson, α 1-Antitrypsinmangel, Mukoviszidose) und eine Stauung kommen ebenso als Ursachen in Frage.

- Die makronoduläre Zirrhose entsteht meist durch eine Hepatitis. Sie kann aber auch idiopathisch, durch Hämochromatose, durch Stoffwechselerkrankungen oder Toxine bedingt sein.
- Die gemischt noduläre Zirrhose entsteht am häufigsten durch Hepatitis. Weiters ist sie durch Hämochromatose, verschiedene Stoffwechselerkrankungen, Toxine und idiopathisch bedingt. [HEROLD, 2011; BÖCKER, DENK und HEITZ, 2004]

Es können auch kardiale Ursachen (chronische Stauungsleber bei „Panzerherz“ oder chronischer Rechtsherzinsuffizienz), das Budd-Chiari-Syndrom (Verschluss der Lebervenen) oder verschiedene Tropenkrankheiten (Bilharziose, Leberegel) zu einer Zirrhose führen. [HEROLD, 2011]

1.2.4 Epidemiologie

Die Inzidenz in Europa und den USA beträgt ca. 250/100 000/Jahr, wobei das Verhältnis von Männern zu Frauen 2:1 beträgt. [HEROLD, 2011]

Laut der WHO starben im Jahr 2009 725 Menschen an Leberzirrhose in Österreich, mit männlicher Vorherrschaft im Verhältnis 2,1:1 (489/236). [<http://data.euro.who.int/dmdb/>] Weiters steht die Leberzirrhose an der zwölften Stelle der häufigsten Todesursachen in den USA im Jahr 2007. [http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf]

Beinahe 150 000 Menschen sterben jährlich an Leberzirrhose, was diese Krankheit zu einem der Hauptgesundheitsprobleme weltweit macht. [WHO, 1990]

1.2.5 Klinik

Bei der Leberzirrhose kann zwischen 2 Formen unterschieden werden, einer asymptomatischen Form, die als kompensierte Zirrhose bezeichnet wird, und einer dekompensierte Form, die durch klinische Zeichen der Leberfunktionsstörung wie Aszites, Ösophagusvarizenblutungen, Ikterus oder hepatische Enzephalopathie. PatientInnen mit einer kompensierten Zirrhose haben eine mittlere Überlebenszeit

von 12 Jahren, wenn es aber zu Dekompensation kommt, so sinkt das mittlere Überleben auf nur noch 2 Jahre. [D'AMICO et al., 2006]

Im Jahr 2005 beschrieben d'Amico et al. 4 Stadien der Leberzirrhose, jedes mit bestimmten klinischen Merkmalen und ausgesprochen unterschiedlicher Prognose. [DE FRANCHIS, 2006]

- Stadium 1 und 2: beschreiben die kompensierte Leberzirrhose. Stadium 1 ist definiert als Leberzirrhose ohne Varizen und ohne Aszites und Stadium 2 wird mit dem Auftreten von Varizen definiert. Diese beiden Stadien haben eine Ein-Jahres-Sterblichkeit von 1% bzw. 3,4%.

Die Zirrhose kann in diesen beiden Stadien für viele Jahre kompensiert verbleiben, bis sich schlussendlich eine dekompensierte Zirrhose entwickelt. Der Übergang einer kompensierten in eine dekompensierte Zirrhose kommt bei Hepatitis C in 4% der Fälle vor und bei Hepatitis B in 10% der Fälle.

- Stadium 3: beischreibt eine bereits dekompensierte Leberzirrhose mit Aszites.
- Stadium 4: beschreibt eine dekompensierte Leberzirrhose mit gastrointestinalen Blutungen (Ösophagusvarizenblutungen).

Die jährliche Sterblichkeit der Patienten in Stadium 3 wird mit ca. 20% angegeben, die der PatientInnen in Stadium 4 sogar mit 57%. [BRUNO, 2010]

Bei einer kompensierten Zirrhose werden PatientInnen so gut wie nie klinisch auffällig und die undiagnostizierte Zirrhose wird oft erst bei Obduktion entdeckt. Demnach wird die Diagnose im Stadium 1 oder 2 einer Zirrhose meist eher zufällig bei Laboruntersuchungen gemacht. [SCHIFF et al., 2007]

Ungeachtet dessen bringt die körperliche Untersuchung der PatientInnen oftmals eine Vielzahl an Symptomen zum Vorschein. Symptome wie Kachexie, Müdigkeit und Schwäche treten als erstes in Erscheinung. Mangelernährung zählt auch zu einem der fünf Kriterien der prognostischen Skala von Child und Turcotte. [CHILD and TURCOTTE, 1964]

Weitere klinische Symptome der Leberzirrhose sind die Bildung von Aszites, Ikterus, hepatische Enzephalopathie, Juckreiz und Gastrointestinale Blutungen. [SCHIFF et al., 2007; BIRCHER, 1999]

Weitere Symptome der Zirrhose können sein:

- Gefäßspinnen (Spider naevi, Naevi aranei)
- Palmar- und Plantarerythem
- Mundwinkelrhagaden, „Lacklippen, Lackzunge“
- Hautatrophie („Geldscheinhaut“) mit Teleangiektasien
- Weißnägel
- Dupuytren` Kontraktur (unspezifisch)
- Hormonelle Störungen: beim Mann zeigt sich dies als Verlust der Sekundärbehaarung (Bauchglatze), Hodenatrophie, Potenzstörungen und ev. auch Gynäkomastie. Bei Frauen kann es zu Menstruationsstörungen kommen oder auch zu einer sekundären Amenorrhö
- Dunkles Hautkolorit bei Hämochromatose
- Neurologische Symptome bei Mb. Wilson [HEROLD, 2011]

Die ausführliche Laboruntersuchung bei ZirrhosepatientInnen ist unerlässlich und beinhaltet ein komplettes Blutbild mit Thrombozyten, Serum-Bilirubin, ALAT und ASAT, AP, γ -GT, Serum Eiweiß, Serum Albuminkonzentration und die Prothrombinzeit. [DIETEL et al., 2005]

Der Gold-Standard in der Diagnostik der Leberzirrhose ist nach wie vor die Leberbiopsie. Diese Untersuchung bringt nicht nur nützliche Informationen über den Fibrosegrad, sondern auch das Maß der Entzündung, der Nekrose, der Verfettung sowie die Eisen- und Kupferkonzentration. [SEBASTIANI und ALBERTI, 2006]

1.2.6 Die Child-Pugh-Kriterien

1964 publizierten Dr. C.G. Child und Dr. J.G. Turcotte erstmals den Child-Score, der dann 1972 von Pugh modifiziert wurde. Durch die Miteinbeziehung von Laborwerten wird hier in drei Risikogruppen eingeteilt, Child Klassen A, B, und C. Bei den Laborwerten werden Albumin, Bilirubin und die Thromboplastinzeit betrachtet. Weiters werden subjektive Kriterien, die vom Arzt abhängen, mit einbezogen, das wäre beispielsweise das Ausmaß des bestehenden Aszites und der Grad der bestehenden Enzephalopathie. [ANGERMAYR, CEJNA, KARNEL, GSCHWANTLER, KOENIG und PIDLICH, 2003]

Um den Schweregrad eines bestehenden Leberschadens zu klassifizieren und die Überlebensprognose des Patienten zu objektivieren wurde der MELD-Score eingeführt. Bisher hatte man beide Parameter über den Child-Pugh-Score ermittelt. Der MELD-Score besteht aus drei laborchemisch ermittelten Werten, dem Kreatinin, dem Bilirubin und der Blutgerinnungszeit definiert in INR. [KAMATH, WIESNER, MALINCHOC, KREMERS, THERNEAU, KOSBERG, D'AMICO, DICKSON, und KIM, 2001] Mittlerweile ist er der einzige objektive Prognoseparameter, der in den USA wie auch in Europa zur Bestimmung des Wartelistenplatzes zum Einsatz kommt. Er trennt die PatientInnen, die dringend auf ein Organ warten, von den weniger dringlichen. [MARTIN, BARTELS, HAUSS und FANGMANN, 2007].

„Child-Pugh-Kriterien zur Einteilung des Schweregrades der Leberzirrhose:

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i.S. (g/dl)	>3,5	2,8 – 3,5	<2,8
Bilirubin i.S. (mg/dl)	<2,0	2,0 – 3,0	>3,0
Bilirubin (µmol/l)	<35	35 – 50	>50
Bilirubin bei PBC und PSC (mg/dl)	<4	4 – 10	>10
Bilirubin bei PBC und PSC (µmol/l)	<70	70 – 170	>170
Quick (%)	>70	40 – 70	<40
Aszites (Sono)	0	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	0	I - II	III - IV

Addition der Punkte: Child A = 5 – 6

Child B = 7 – 9

Child C = 10 – 15

“

[HEROLD, 2011, S.536]

PatientInnen mit einer Leberzirrhose leiden vermehrt an einem Verlust von Knochenmasse. Es wird vermutet, dass je weiter die Zirrhose fortschreitet, die Knochendichte verstärkt abnimmt. Die mit einer schweren Zirrhose einhergehenden Symptome wie Mangelernährung, Kachexie und die daraus resultierende Immobilität verstärken den Verlust von Knochensubstanz noch weiter.

Damit sind PatientInnen, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden, und gelistete PatientInnen prädisponiert an einer Osteoporose zu erkranken.

1.3 Die Lebertransplantation

1.3.1 Die ersten Schritte in der Lebertransplantation

Der erste Versuch einer humanen orthotopen Lebertransplantation wurde 1963 von dem amerikanischen Chirurgen Thomas Starzl in Denver Colorado versucht. Leider war dieser Versuch nicht von Erfolg gekrönt, da das Kind intraoperativ aufgrund von unstillbaren Blutungen verstarb. Im selben Jahr wurde noch viermal eine Leber transplantiert, die Patienten überlebten zwar perioperativ, verstarben aber früh postoperativ. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005;]

Nach weiteren tierexperimentellen Forschungen wurde die erste erfolgreiche Lebertransplantation bei einem Menschen 1967 von Robert Starzl durchgeführt. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005;]

Mittlerweile ist die Lebertransplantation ein etabliertes Verfahren bei der Behandlung von terminalen Lebererkrankungen und primären und sekundären Lebertumoren, die auf die Leber beschränkt sind. Die chirurgische Technik und die perioperative Versorgung haben sich so weiterentwickelt, dass sie die Transplantation sicher gemacht haben. Weiters konnten immunologische und infektiöse Komplikationen durch moderne Konzepte der Immunsuppression gesenkt werden. Aufgrund dreier Faktoren hat die LTX mittlerweile ein Ein-Jahres-Überleben von über 90% erreicht werden, ebenso wie ein 5-Jahres-Überleben von 80%. [KÖNIGSRÄINER I., JUN LI, LADURNER R., WITTE M., NADALIN S., KÖNIGSRÄINER A., 2011; COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY: <http://www.ctstransplant.org>; EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY: <http://www.eltr.org>]

1.3.2 Die Indikationen und Kontraindikationen der Lebertransplantation

1.3.2.1 Die Objektivierung der Indikationsstellung

„Praktisch jede Erkrankung der Leber kann eine Indikation zu OLT darstellen.“
[TILLMANN und MANNS, 2003, S.104]

Eine Indikation für eine Leberersatztherapie und infolge dessen eine Indikation für einen Organersatz kann jede akute oder chronische Lebererkrankung sein, die zu einem Versagen des Organs führt. Natürlich ist der Zeitpunkt für die Listung für eine Transplantation bei jedem Patienten anders und indikationsabhängig. Es fließen der Allgemeinzustand der/des Patienten/in, seine/ihre Compliance, patientenbezogene, dem Arzt überlassene Kriterien, ebenso die Schwere der Erkrankung und der zu erwartende Outcome und inwieweit die zur Verfügung stehenden konservativen Methoden bereits ausgeschöpft wurden, in die Entscheidung über die Listung ein. [OOSTRELEE und RAHMEL 2007, Eurotransplant; FREEMANN, WIESER, HARPER, McDIARMID, LAKE und EDWARDS 2002]

Zur Klassifizierung der Lebererkrankungen nach ihrem Schweregrad benötigt man ein objektives System, und als die effektivsten haben sich hierbei der Child-Pugh- und der MELD-Score erwiesen. [KAMATH, WIESNER, MALINCHOC, KREMERS, THERNEAU, KOSBERG, D'AMICO, DICKSON, und KIM, 2001; ANGERMAYR, CEJNA, KARNEL, GSCHWANTLER, KOENIG und PIDLICH, 2003]

Die Indikationsstellung zu einer Lebertransplantation wurde in den letzten Jahren auf ein viel größeres und breiter gefächertes PatientInnenkontingent ausgedehnt, da die anästhetischen und chirurgischen Techniken verbessert und die Immunsuppression optimiert werden konnte. Es gehören Lebererkrankungen dazu, bei denen jegliche konservative Therapiemöglichkeit erschöpft ist, deren Lebensqualität ohne Transplantation wesentlich beeinträchtigt und deren Prognose ohne Transplantation ausgesprochen schlecht wäre. [SCHLUGER und KLION, 1999]

„Die hauptsächlichen Indikationen für eine Lebertransplantation sind entsprechend den Richtlinien des Transplantationsgesetzes:

1. fortgeschrittene chronische Lebererkrankung bei primär hepatozellulärem Schaden und Zirrhose aufgrund einer chronischen Hepatitis B, C, D, und einer Autoimmunhepatitis und einer toxischen Genese (z.B. Alkohol)
2. Chronische Lebererkrankungen mit primär cholestatischer Erkrankung: primär biliäre Zirrhose (PBC), primär sklerosierende Cholangitis (PSC), Gallengangsatresie, familiäre Cholestasesyndrome
3. PatientInnen mit metabolischen Lebererkrankungen mit und ohne chronische Organschädigung: Alpha-1-Antitrypsin-Mangelsyndrom, Morbus Wilson, familiäre Hypercholesterinämie, Crigler-Najjar-Syndrom Typ 1, Trypsinämie, Hämochromatose
4. Fulminantes Leberversagen: fulminante Hepatitis (HAV, HBV, HCV, Delta-Hepatitis), medikamentös-toxisch (Halothan, Gold, Paracetamol), metabolisch fulminantes Leberversagen, Morbus Wilson, Reye-Syndrom
5. Maligne Lebererkrankungen: Frühstadien des HCC in Zirrhose, epitheloides Hämangioendotheliom, Hepatoblastom, neuroendokrine Lebermetastasen
6. vaskuläre und degenerative Erkrankungen: Budd-Chiari-Syndrom, polyzystische Erkrankungen“ [HAUSS und FANGMANN, 2002; S. 36-37]

Streng genommen stellen Erkrankungen außerhalb der oben genannten keine Indikation zu einem operativen Ersatz der Leber dar. Allerdings wird für jeden Fall die Indikation oder Kontraindikation für eine Lebertransplantation neu evaluiert und individuell ausgelegt.

1.3.2.2 Hepatozelluläre Erkrankungen

Als hepatozelluläre Erkrankungen werden jene Erkrankungen bezeichnet, welche die Leberzellen betreffen. Der Verlauf ist meistens chronisch und vor allem sind sie viral bedingt. Die Erkrankung kann aber auch toxische Ursachen haben, wie zum Beispiel die alkoholische (äthylisch toxische) Zirrhose.

1.3.2.3 Autoimmunhepatitis

Wenn eine Autoimmunhepatitis nicht mittels immunsuppressiver Therapie beherrschbar ist und dadurch zu einer progredienten Zirrhose führen würde, dann ist eine Lebertransplantation erforderlich. [BOYER und MARCELLIN, 2000]

1.3.2.4 Virale Hepatitiden

Die häufigste Indikation für eine Lebertransplantation unter den viralen Hepatitiden ist die Hepatitis C. Wenn ein HCV positiver Patient nicht auf die antivirale Therapie anspricht, so endet die Hepatitis C in einer progredienten Zirrhose mit einer Lebenserwartung von höchstens ein bis zwei Jahren. Des Weiteren besteht auch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines HCC und so stellt eine Lebertransplantation meist die einzige Chance für die Patienten dar. [BURRA 2009]

Hingegen stellt eine Hepatitis B Infektion nur unter gewissen Voraussetzungen eine Indikation für eine Leberersatztherapie dar. Es besteht eine Reinfektionsrate von 80%, falls keine passive Immunisierung mit HBV Hyperimmunglobulin in Kombination mit ausgeschöpfter antiviraler Therapie vorausgegangen ist. Wenn auch noch eine Koinfektion mit Hepatitis D besteht, so ist sehr wahrscheinlich, dass der/die Patient/in ein hepatozelluläres Karzinom entwickelt. [LOK und MCMAHON, 2001]

1.3.2.5 Nutritiv toxische Leberschäden

Für den Arzt ist eine Lebertransplantation nach Alkoholmissbrauch sicher die Indikation, welche das meiste medizinische Feingefühl erfordert. Eine permanente Compliance, regelmäßige psychosoziale Betreuung und absolute dauerhafte Alkoholabstinenz sind conditiones sine qua non vor einer mögliche Leistung.[TILLMANN und MANN, 2003; ROMANO, JIMENEZ, RODRIGUEZ, LOINAZ, COLINA, URENA, GARCIA und MORENO 1999]

1.3.2.6 Cholestatische Erkrankungen

17% der Indikationen für eine LTX ergeben sich aus einer cholestatischen Erkrankung. [LOPEZ und MARTIN, 2006]

Nach dem Ausschöpfen sämtlicher konservativer Therapieformen stellen auch die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) und die primär biliäre Zirrhose eine Indikation für eine Lebertransplantation dar. [SOLANA, KHAKHA, BLOCH, QUAN, McALISTER, GHENT, WALL und MAROTTA, 2003]

1.3.2.7 Metabolische Erkrankungen

In den seltensten Fällen (unter 12%) ist eine metabolische Erkrankung eine Indikation für eine Transplantation [LOPEZ und MARTIN, 2006]. Da bei metabolischen Lebererkrankungen aber ein erhöhtes Karzinomrisiko besteht ist eine Transplantation meist unvermeidlich. Der autosomal rezessiv vererbte Morbus Wilson und die autosomal dominant vererbte Hämochromatose sind die am häufigsten auftretenden metabolischen Lebererkrankungen. [HOLSTEGE, 2002]

1.3.2.8 Fulminante Lebererkrankungen

In nur 6% der fulminanten Lebererkrankungen muss eine Transplantation durchgeführt werden [LOPEZ und MARTIN, 2006]. Als Ursachen bestehen hier neben dem Konsum von Drogen, Knollenblätterpilz- oder Paracetamolvergiftung und vor allem fulminant verlaufende virale Infekte. Falls sich bei einer fulminanten Hepatitis zusätzlich zu der Leberinsuffizienz auch eine hepatische Enzephalopathie entwickelt, die auf das Endstadium der Krankheit hinweist, dann ist eine Transplantationsindikation gegeben. [ICHAH und SAMUEL, 2008]

1.3.2.9 Das hepatozelluläre Karzinom

Die Indikation für eine Lebertransplantation wird auch bei einem hepatozellulärem Karzinom streng beurteilt. Ein HCC bis zu einem Durchmesser von < 5 cm oder maximal drei HCC-Knoten in einem Leberlappen in einer zirrhotisch veränderten Leber stellen eine Transplantationsindikation dar. Ein Karzinom in einem nicht-zirrhotischem Organ und ein HCC, das über 5 cm groß ist, stellen keine primäre Transplantationsindikation dar. [NEUHAUS und PFITZMANN 2005; LLOVET, BURROUGHS und BRUIX, 2003]

Diese Kriterien werden als Milan Kriterien bezeichnet und wurden entwickelt um den Benefit für den Patienten im Bezug auf die mögliche Entwicklung eines Karzinomrezidives zu maximieren. [MAZZAFERRO, 2007] Weitere Kriterien für die Kalkulierung des Rezidivrisikos sind die UCSF-Kriterien (University of California San Francisco). Ein Tumor < 6,5 cm, 2-3 Tumore < 4,5 cm und ein Gesamtdurchmesser < 8 cm haben ein Ein-Jahres Überleben von 90% und ein 5-Jahres-Überleben von 75%. [YAO F.Y. et al., 2001; KNIEPEISS D., 2010 http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/HCC_16112010_Kniepeiss.pdf] Des Weiteren werden die Up-to-7 Kriterien herangezogen. Man nimmt den Durchmesser des Tumors plus der Anzahl der Tumore und diese Zahl muss unter 7 liegen. PatientInnen, die nicht innerhalb der Milan-Kriterien liegen, aber die Up-to-7 Kriterien erfüllen und keine Mikroinvasion zeigen, haben ein 5-Jahres-Überleben von 71,2%. [MAZZAFERRO et al., 2009; KNIEPEISS D., 2010 http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/HCC_16112010_Kniepeiss.pdf]

1.4 Das postoperative PatientInnenmanagement

1.4.1 Das frühpostoperative Management nach Lebertransplantation in Graz

Das primäre Ziel der frühen postoperativen PatientInnenversorgung ist erstens eine möglichst rasche Reduktion invasiver Maßnahmen, ein schneller oraler Kostenaufbau und die schnelle Mobilisation des/der Patienten/in. Die Laborwerte werden täglich kontrolliert, ebenso wie die Medikamentenspiegel. Tägliche Sonographien des Transplantats, Thoraxröntgen und die tägliche Evaluation der Immunsuppression vervollständigen die Betreuung. So können frühestmöglich beginnende oder bestehende Infektionen, eine Abstoßung oder Gefäß- oder Gallengangsverschlüsse erkannt und therapiert werden.

1.4.2 Die Ambulante Betreuung von LeberwartelistenpatientInnen Lebertransplantierten am Transplantationszentrum Graz

Vor und nach der Transplantation muss der/die Patient/in regelmäßige Kontrollen wahrnehmen, um ein lückenloses Follow-up zu gewährleisten, das verordnete immunsuppressive Regime so niedrig wie möglich zu halten und so ein langes nebenwirkungsarmes Patientenüberleben zu gewährleisten. Als Basis wird eine PatientInnenmappe angelegt, in welcher alle relevanten Ergebnisse, aktuelle Laborwerte und die aktualisierte Therapie gesammelt werden. Ebenso werden die weiteren geplanten diagnostischen und therapeutischen Schritte dort vermerkt.

Je nachdem wie lange eine Transplantation bereits her ist, finden die regelmäßigen Kontrolluntersuchungen alle vier bis zwölf Wochen statt. Hier wird neben einem physikalischen Status der Medikamentenspiegel, eine Laborkontrolle und eine CMV Virologie durchgeführt und aufgrund der daraus resultierenden Ergebnisse wird gegebenenfalls die Therapie angepasst. Weiters werden alle sechs bis acht Monate eine Oberbauch-Sonographie, ein Thorax-Röntgen und ein Hepatitis-Screening durchgeführt. PatientInnen, die aufgrund eines Hepatitis B oder C transplantiert werden mussten, wird alle drei Monate eine Hepatitis PCR veranlasst. Da das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms erhöht ist, werden zusätzlich

jährliche dermatologische, gynäkologische, urologische, kardiologische und augenärztliche Kontrollen angeordnet und alle zwei Jahre eine Mammographie und eine Langzeitblutdruckmessung. Weiters sollten alle drei Jahre ein zahnärztliches und HNO-Konsil erfolgen und eine Gastro- und Coloskopie durchgeführt werden.

1.5 Komplikationen nach der Lebertransplantation

Bei den Komplikationen nach einer Lebertransplantation unterteilt man in frühpostoperative Komplikationen (bis 6 Wochen nach der Transplantation) und Spätkomplikationen (ab 6 Wochen nach der Lebertransplantation).

1.5.1 Frühpostoperative Komplikationen (bis 6 Wochen nach der Lebertransplantation)

Am häufigsten treten Infektionen bei 60 – 80% der PatientInnen auf. Sie können viraler oder bakterieller Natur sein oder auf einer Pilzinfektion basieren. [BECHSTEIN und WULLSTEIN, 2005]

Mit 5 – 20% sind vaskuläre Komplikationen auch relativ häufig zu finden. [BECHSTEIN und WULLSTEIN, 2005]

In 10 – 15% kann es zu Nachblutungen kommen. [NEUHAUS UND PFITZMANN, 2005]

Die akute Abstoßung tritt bei 10 – 40% der Patienten auf. [BECHSTEIN und WULLSTEIN, 2005] Typischerweise treten akute Abstoßungsreaktionen zwischen dem 5.-30. postoperativen Tag auf, können aber auch zu jedem anderen Zeitpunkt auftreten. Eine genaue Überwachung der Laborparameter, der klinischen und histologischen Kriterien gibt Ausschlag darüber, ob eine akute Abstoßung stattfindet. [BECHSTEIN und WULLSTEIN, 2005; KRUKENMEYER und LISON, 2007; NEUHAUS und PFITZMANN, 2005]

1.5.2 Spätkomplikationen (ab 6 Wochen nach der Lebertransplantation)

In den ersten 6 Monaten nach der Transplantation ist die Dosis der Immunsuppression sehr hoch, weshalb opportunistische Infektionen auftreten können, wobei die CMV-Infektion die weitaus häufigste darstellt. Bei 50-60% der PatientInnen verursachen die CMV-Stämme zwischen Spender/in und Empfänger/in

eine therapiebedürftige Infektion. Sobald die Immunsuppression reduziert werden kann, können die PatientInnen auch an Infektionen erkranken, die in der Allgemeinbevölkerung auftreten, vor allem durch Erreger wie Enterokokken, Legionellen und *Hämophilus influenzae*, leider aber mit einem wesentlich fulminanteren Verlauf. [SCHMIED, SAUER und MÜLLER, 2007]

Probleme der Gallengänge ist eine weitere Spätkomplikation. Laut Studien treten in 7,5 – 12,3% Gallengangskomplikationen auf. [SHIO et al., 2008; HAIDENHAIN et al., 2006]

Ein Rezidiv der Grunderkrankung stellt eine weitere mögliche Spätkomplikation dar. „ Unter einem Rezidiv versteht man das erneute Auftreten der ursprünglich zur Transplantation führenden Grunderkrankung... Die Häufigkeit variiert – je nach zugrunde liegender Erkrankung zwischen 0 und 95%.“ [BECHSTEIN und WULLSTEIN, 2005, S.68]

Der derzeitige Standard der Reinfektionsprophylaxe nach Hepatitis-B-bedingter Transplantation ist Hepatitis B – Hyperimmunglobulin. [KRUKENMEYER und LISON, 2007] Leider gibt es für PatientInnen, die an einer Hepatitis C – Infektion leiden, keine Reinfektionsprophylaxe, deshalb wird bei einer Reinfektion und dadurch bedingter Leberzirrhose eine Kombinationstherapie mit Lamuvidin und Interferon α begonnen. [NEUHAUS und PFITZMANN, 2005]

„Die Rezidivrate nach Lebertransplantation aufgrund einer äthyltoxischen Zirrhose liegt bei 20%.“ [NEUHAUS und PFITZMANN, 2005, S.46]

Bei diesen PatientInnen ist die Gefahr eines Rezidives sehr groß und es muss schon vor Auftreten einer Zirrhose mit einer Suchttherapie begonnen werden, da nur in Ausnahmefällen retransplantiert wird. [KRUKENMEYER und LISON, 2007]

Wenn ein/e Patient/in aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms transplantiert wurde, dann besteht aufgrund der verabreichten Immunsuppression ein erhöhtes Rezidivrisiko. Die Progression des Rezidivs ist aber individuell verschieden, da sie von der Größe des Primärtumors und der Anzahl der Tumorherde zum Zeitpunkt der Transplantation abhängt. [SCHMIED, SAUER und MÜLLER, 2007; KRUKENMEYER und LISON, 2007]

Ein weiteres, wenn auch seltenes Problem ist die chronische Abstoßung. Sie tritt in nur etwa 2 – 5% auf, erfordert aber meist eine Retransplantation. [BECHSTEIN und WULLSTEIN, 2005]

PatientInnen mit einer terminalen Leberzirrhose haben keine andere Behandlungsmöglichkeit, als eine Lebertransplantation. Die damit verbundene Immunsuppression verschlechtert den ohnehin meist schon schlechten Knochenstatus der PatientInnen noch weiter. Deshalb ist die genaue Kenntnis des Knochenstatus der PatientInnen vor und nach der Transplantation unerlässlich.

1.6 Osteoporose

1.6.1 Definition der Osteoporose

„Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist mit der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit.“ [HEROLD et al., 2011,S.749]

„Gemäß der Weltgesundheitsorganisation (WHO) wird die Osteoporose der Frau daher nach den Werten der Knochendichtemessung festgelegt: Eine Osteoporose liegt vor, wenn die Standardabweichung (SD) unter dem statistischen Mittelwert gesunder prämenopausaler Frauen liegt (=T-Score).“ [BARTL, 2001, S.15]

In Österreich leiden 600 000 – 700 000 Menschen an Osteoporose oder haben ein erhöhtes Risiko daran zu erkranken. Osteoporose ist nicht ein allein weibliches Phänomen, aber es sind dreimal mehr Frauen als Männer betroffen. [<http://www.osteoporose.co.at/haeufigkeit.html>]

Jede dritte Frau erleidet heutzutage einen osteoporotischen Knochenbruch oder läuft Gefahr ab dem 50. Lebensjahr einen zu erleiden. Es besteht zu 32% das Risiko einer Wirbelfraktur, zu 16% das einer Unterarmfraktur und zu 15% das einer Oberschenkelfraktur. Es hat sich auch herausgestellt, dass Osteoporose nicht mehr länger eine Erkrankung alter Frauen ist, sondern dass sie bereits in 25% der Fälle auch Männer betrifft. [BARTL, 2001]

Das menschliche Skelett hat mit seinen 220 Knochen drei wesentliche Aufgaben. Erstens dient es als Stütze und zur Fortbewegung, weiters ist es ein Schutz vor äußeren Einflüssen für Herz, Lunge und das Gehirn. Zuletzt ist es der größte Mineralspeicher unseres Körpers. [BARTL, 2001]

In seiner Funktion als Stütze muss der Knochen zwei mechanische Eigenschaften erfüllen. Er muss einerseits belastbar und andererseits elastisch sein, was durch die Zuhilfenahme mehrerer Strukturordnungen im makroskopischen, mikroskopischen und auch im molekularen Bereich möglich ist:

- „ Funktionsangepasste Knochengometrie,

- belastungsabhängige Mischung kompakten und spongiösen Knochens,
- Bälkchenarchitektur mit Ausbildung von Knotenpunkten,
- lamelläre Strukturierung des Knochengewebes,
- Ausbildung von Kollagenfibrillen und Filamente,
- seilförmig angeordnete Kollagenmoleküle und „Cross – linking“.“ [BARTL, 2001, S.3]

Makroskopisch besteht der Knochen außen aus Kompakta (Kortikalis) und innen aus Spongiosa (trabekuläres Flechtwerk), die bei genauerer Betrachtung in sogenannten „Tranjektionslinien“ organisiert sind. Insgesamt wiegt das Skelett ca. 5 kg, wobei allein 4 kg auf die Kompakta und lediglich 1 kg auf die Spongiosa entfallen. Die Spongiosa weist aber eine 10mal größere Fläche auf als die Kompakta.

„Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Durchblutung und Stoffwechselaktivität.“ [BARTL, 2001, S.6]

Der Knochen ist bei der Geburt nur in geringem Maß angelegt, wird erst im Laufe der Zeit aus Knorpel oder Bindegewebe zu festem lamellärem Knochen umgebaut und in der Pubertät ist dann das sogenannte „modelling“ durch Verknöcherung der Wachstumsfugen abgeschlossen. Der Knochen verändert sich aber auch im Erwachsenenalter ständig, was als „remodelling“ bezeichnet wird und der Kalziummobilisation im Rahmen der Kalziumhomöostase, der Adaptation an neue Belastungsformen, dem Ersatz alten Knochengewebes und der Reparatur beschädigten Knochens dient. Im Alter verliert der Knochen leider zunehmend an Mineralen und die Matrix an Elastizität und Festigkeit, was ihn dann leichter brechen lässt. Damit sind nicht nur große Frakturen und Brüche ganzer Knochen gemeint, sondern vielmehr Mikrofrakturen der Knochenbälkchen, die zusätzlich zur Knochendichte das Frakturrisiko bestimmen. [BARTL, 2001]

Für die ständigen Umbauarbeiten und Reparaturen sind spezielle Zellen zuständig:

- die Osteoklasten bauen alten, brüchig gewordenen Knochen in wenigen Tagen ab. Sie werden durch zahlreiche Hormone, wie Parathormon, Östrogen, Schilddrüsenhormone und Wachstumsfaktoren gesteuert. Die Osteoklasten haben auch Rezeptoren für Östrogen, was vor allem die Rekrutierung hemmt.

- die Osteoblasten sind für den Knochenaufbau zuständig, der über viele Wochen hinweg stattfindet. Sie synthetisieren hauptsächlich Knochenmatrix, besonders Osteocalcin, Osteonektin, Kollagen Typ I und Bone Morphologic Protein.
- die Osteozyten waren vormals Osteoblasten, die an der Knochenoberfläche in das neue Knochengewebe eingebaut werden. Etwa jeder zehnte Osteoblast wird auf diese Weise zum Osteozyt. Sie sind über kleine Kanäle miteinander verbunden und spielen im Transport von organischen und anorganischen Substanzen in das Knocheninnere eine wichtige Rolle. Es wird auch angenommen, dass sie den Muskelzug an der Oberfläche des Knochens registrieren und so die nötigen Umbauarbeiten einleiten, indem sie diese Signale an die knochenumbauenden Zellen an der Oberfläche weiterleiten.
- Die Endostzellen („endostal lining cells“) stammen wahrscheinlich von inaktiven Osteoblasten ab und sind flache Zellen, die die Oberfläche des Knochens zu 80 – 95% bedecken. Sie bilden mit dem Kanalsystem der Osteozyten ein Überwachungssystem und eine Schutzschicht. Ebenso exprimieren sie an ihrer Oberfläche verschiedene Moleküle, welche mit dem Rezeptormolekül RANK auf der Oberfläche der Osteoklasten – Vorstufen agieren und so Umbauprozesse in Gang setzen. [BARTL, 2001]

Für den ständigen Umbauprozess im Knochen stehen ca. 2 – 5 Millionen Einheiten („bone remodelling units“) zur Verfügung. Wird im Laufe der Jahre mehr Knochen abgebaut als erneuert, dann kann diese negative Knochenbilanz drei Ursachen haben. Eine erhöhte Aktivität der Osteoklasten bei gleichbleibender Osteoblastenaktivität („high turnover“), weiters eine verminderte Osteoklasten- und Osteoblastenaktivität („Knochenatrophie“) und zuletzt normale Aktivität der Osteoklasten bei verminderter Osteoblastenaktivität („low turnover“). [BARTL, 2001]

Die höchste Knochendichte erreicht der Mensch zwischen dem 25. und 30. Lebensjahr, doch spätestens nach dem 30. Lebensjahr wird mehr Knochen abgebaut als aufgebaut (ca. 1% pro Jahr). Eine Frau nach der Menopause hingegen baut bis zu 4% im Jahr ab, das sind umgerechnet ca. 40% zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr. Ein Mann hingegen verliert nur ca. 12% im gleichen Zeitraum. Das Frakturrisiko steigt exponentiell mit der Abnahme der Knochendichte und schon eine Abnahme um 10 – 15% verdoppelt das Frakturrisiko. Wie genau wird eine Fraktur

definiert? Eine Fraktur ist eine akute Kontinuitätsunterbrechung des Knochens. Ohne adäquates Trauma spricht man von einer atraumatischen oder pathologischen Fraktur, die man unbedingt abklären muss. Eine sogenannte Ermüdungsfraktur hingegen verläuft chronisch durch Summationseffekte, weil Mikrotraumen nur ungenügend repariert werden. Beispiele von solchen Ermüdungsfrakturen sind Beckenringfrakturen bei PatientInnen mit seniler Osteoporose oder Frakturen der Metatarsalknochen bei Marathonläuferinnen. Verschiedene Frakturen treten bei der Osteoporose gehäuft auf:

- Wirbelkörperfrakturen – hier sintern die Wirbelkörper aufgrund von Mikrofrakturen stetig. Gewalteinwirkungen sind selten Grund solcher Frakturen. Nach der Form ihrer Deformierung können Wirbelkörperfrakturen in Platt-, Keilbein- und Fischwirbel eingeteilt werden. Diese genaue Definition ist für Therapiestudien als Erfolgsparameter von praktischer Bedeutung.
- Proximale Femurfrakturen – es wird zwischen einer medialen, lateralen und intertrochantären Fraktur unterschieden und es findet sich eine Korrelation zwischen Frakturrate und DXA – Werten im Bereich des Wardschen Dreiecks, des Femurhalses und des Trochanter.
- Distale Radiusfrakturen – diese Frakturen treten typischerweise nach einem Sturz auf die vorgestreckte Hand auf und dominieren bei Frauen in bzw. nach den Wechseljahren.
- Andere Frakturen – es finden sich osteoporoseassoziierte Frakturen ebenso am proximalen Humerus, am Becken, an der distalen Tibia, den Rippen, dem Schlüsselbein und der Ferse. Diese Knochen weisen alle einen sehr hohen Anteil an Spongiosa auf. [BARTL, 2001]

1.6.2 Die Einteilung der Osteoporose

1.6.2.1 Einteilung nach Ausdehnung

Es wird die lokalisierte (fokale, regionale) Osteoporose von der generalisierten (systemische, globale) unterschieden.

- Inaktivitätsosteoporose von Extremitäten: tritt vor allem nach langer Immobilisation auf, wie nach Schienung nach Frakturen. Kann mit Hyperkalziurie und Hyperphosphaturie einhergehen. Wenn der/die Patient/in wieder mobilisiert wird, kann sich der Knochen vor allem bei Kindern und Jugendlichen wieder normalisieren
- Morbus Sudeck (Algodystrophie, sympathische Reflexdystrophie): Es sind vor allem Knie-, Sprung- oder Handgelenk betroffen und es treten Schmerzen, Hypästhesien, Schwellungen und vasomotorische Reaktionen auf.
- Transiente (transitorische) Osteoporose: Erstmals wurde dieser regionale Prozess bei Schwangeren im Bereich der Hüfte entdeckt und beschrieben. Mittlerweile wurde er auch bei jüngeren Frauen und Männern im Sprung- und Kniegelenksbereich beobachtet. Der Verlauf ist selbstlimitierend und bildet sich innerhalb eines Jahres vollständig zurück.
- Gorham–Syndrom („vanishing bone disease“): Diese Erkrankung ist äußerst selten, unklarer Genese und tritt vor allem bei jungen Erwachsenen auf. Sie beginnt bei einem einzelnen Knochen, der spontan und komplett resorbiert wird, und breitet sich schließlich auf die benachbarten Skelettregionen aus. Die Progression der Krankheit ist schwer vorherzusagen, kann aber zu schweren Komplikationen führen, wenn sie den Thorax oder die Wirbelsäule befällt. Heute kann man der Krankheit mit modernen Bisphosphonaten sehr gut entgegenwirken.
- Andere osteolytische Syndrome: Ursachen können infektiös, traumatisch, metabolisch, tumorös, vaskulär, angeboren oder genetisch bedingt sein.
- Generalisierte (systemische) Osteoporose: Betrifft nur selten das gesamte Skelett, weist aber ein symmetrisches Muster auf. [BARTL, 2001]

1.6.2.2 Einteilung nach Alter und Geschlecht

- Idiopathische juvenile Osteoporose: Seltene und selbstlimitierende Erkrankung bei präpubertären Kindern, die sich zwischen dem 8. und 14 Lebensjahr manifestiert.
- Idiopathische Osteoporose junger Erwachsener: Tritt zwischen dem 30. Und 50. Lebensjahr auf und kommt vor allem bei Männern vor.

- Postmenopausale (Typ I) Osteoporose: Als Folge des Ausfalls der Ovarfunktion tritt diese Form der Osteoporose zwischen dem 51. Und 75. Lebensjahr in Erscheinung.
- Senile (Typ II) Osteoporose: Die Osteoporose vom postmenopausalen Typ geht stufenlos in die der senilen Form über. [BARTL, 2001]

1.6.2.3 Einteilung nach Ätiologie

Es wird bei der Einteilung zwischen den primären und sekundären Osteoporosen unterschieden. Zu der primären oder idiopathischen Osteoporose werden die postmenopausale und senile Osteoporose gezählt. Diese machen den größten Anteil der PatientInnen aus. [BARTL, 2001]

Nur etwa 5% der Fälle werden zu den sekundären Osteoporosen gerechnet, die aber 20% der Osteoporose-bedingten Frakturen verursachen.

- Endokrinologisch: Durch Hypogonadismus, Hyperthyreose, Morbus Cushing, Hyperparathyreoidismus und Diabetes mellitus.
- Hämatologisch/myelogen: Das multiple Myelom, die Polyzysthämia vera (PV) und die chronisch myeloische Leukämie, die angeborene Hämolyse, Speicherkrankheiten wie Morbus Gaucher und die systemische Mastozytose verursachen Osteoporose.
- Onkologisch: Eine primäre Osteoporose kann durch eine diffuse Metastasierung durch einen soliden Tumor vorgetäuscht werden. Ebenso kann eine rarefizierende Osteoklasie paraneoplastisch bei Malignomen durch die Sekretion von parathormonähnlichen Substanzen auftreten.
- Hepatisch/gastroenterologisch/alimentär: Ein Mischbild der Osteoporose und der Osteomalazie kann durch verschiedene Krankheiten wie chronische Erkrankungen der Leber oder des Gastrointestinaltraktes (Morbus Crohn, Pankreasinsuffizienz, Malabsorptionssyndrome und primär biliäre Zirrhose), durch den Einsatz von Glukokortikoiden, durch chronischen Alkoholabusus oder im Anschluss an eine Magen- oder Darmoperation entstehen.
- Nephrologisch: Eine chronische Niereninsuffizienz kann über Jahre hinweg durch einen gestörten Vitamin – D – Metabolismus Mischbilder von Osteomalazie, Osteoporose und sekundärem Hyperparathyreoidismus

(„renale“ Osteopathie oder Osteodystrophie) hervorbringen. Oft können diese Osteopathien durch eine Hämodialyse oder eine Nierentransplantation gemildert oder in ihrem Erscheinungsbild verschoben werden, andererseits gibt es immer öfter auch therapieresistente Formen.

- Rheumatologisch/immunologisch: Hier wird der Knochenschwund durch eine Mischung aus Gelenkentzündung, Immobilisation und der Gabe von Glukokortikoiden bewirkt.
- Kardiologisch/pulmonologisch: PatientInnen, die nach einem Herzklappenersatz jahrelang Marcumar nehmen mussten, sind besonders gefährdet an Osteoporose zu erkranken. Ebenso ist langjähriges kortisonpflichtiges Asthma bronchiale und Immobilisation aufgrund einer Herzinsuffizienz ein Risikofaktor für Knochenschwund.
- Medikamentös/toxisch: Es gibt eine lange Liste von Medikamenten, die bei längerer Gabe den Knochen schädigen, allen voran Antikoagulantien, Glukokortikoide und Antiepileptika. Der Einbau von Hydroxylapatit in den Knochen wird durch bestimmte Metalle (Arsen, Aluminium, Cadmium) und Kohlewasserstoffe (Ethylen, Propylen, Polyvinylchlorid) blockiert.
- Genetisch: Aufgrund von Zwillingsstudien fand man heraus, dass Osteoporose in mehr als 50% genetisch bedingt ist und von einer Vielzahl von Genen gesteuert wird. Die wichtigste erbliche Form der Osteoporose ist die Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit) aber auch das Turner – Syndrom, das Klinefelter – Syndrom, das Ehlers – Danlos – Syndrom, das Marfan – Syndrom und das Werner – Syndrom sind wichtige Formen. [BARTL, 2001]

1.6.2.4 Einteilung nach Schweregrad

Eine Einteilung erfolgt, um die Dringlichkeit und Strategie der Behandlung festzulegen. Man teilt alle Formen der Osteoporose nach Schweregrad ein.

„Eine praktische Einordnung des Schweregrades richtet sich vor allem nach der Knochendichte:

- normalem Knochen: Wenn die Knochendichte weniger als 1 von der Standardabweichung vom Mittelwert der maximalen Knochendichte abweicht, spricht man von normalem Knochen.
- Osteopenie: die Knochendichte weicht negativ um mehr als 1 und weniger als 2,5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochendichte ab.
- Präklinische Osteoporose: Die Knochendichte weicht negativ mehr als 2,5 SD vom Mittelwert der maximalen Knochendichte ab. Einbrüche oder Frakturen liegen noch nicht vor.
- Manifeste, schwere Osteoporose: Wenn gleichzeitig erste osteoporosebedingte Frakturen auftreten, wird das als manifeste, schwere Osteoporose bezeichnet. Zu unterscheiden sind schmerzhafte Wirbelkörpereinbrüche von immobilisierenden extravertebralen Frakturen.“ [BARTL, 2001, S.29]

Die andere Möglichkeit der Einteilung stammt von Minne aus dem Jahr 1995. Er teilt nach Schweregraden ein und unterscheidet nach dem klinische Bild und den Werten der Knochendichtemessung:

- Schweregrad 0: Es finden sich keine Frakturen, aber ein niedriger Knochenmineralgehalt (T-Score liegt zwischen -1 und -2,5 SD).
- Schweregrad 1: Der Mineralgehalt des Knochens ist in einer Messung nun deutlich erniedrigt (T-Score liegt unter -2,5%), aber Frakturen liegen noch nicht vor. In diesem Bereich spricht man von messtechnischer Osteoporose.
- Schweregrad 2: Der Mineralgehalt des Knochens ist deutlich erniedrigt (T – Score liegt unter -2,5%) und es treten erste Wirbelkörperfrakturen und Einbrüche auf.
- Schweregrad 3: Der Mineralgehalt des Knochens ist deutlich erniedrigt (T – Score unter -2,5%) und es finden sich mehrere Frakturen. Es treten nun auch extravertebrale Frakturen auf. [BARTL, 2001]

1.6.3 Diagnostik der Osteoporose

1.6.3.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Die Osteoporose ist eine Erkrankung, die lange still verläuft und keine Symptome zeigt. Erst bei Frakturen oder Einbrüchen treten Schmerzen auf. Die Anamnese und auch die körperliche Untersuchung sind die ersten und wichtigsten Schritte in der Diagnostik des Rückenschmerzes.

In der Anamnese sollte auch auf die Familiengeschichte geachtet werden, da Menschen, in deren Familien Osteoporose aufgetreten ist, häufig selbst daran erkranken. In der Diagnostik sollte auch auf die Ernährung und damit verbundene Besonderheiten, wie Mangelversorgung, Einseitigkeit oder auch den Überkonsum von Genussmitteln (Kaffee, „Coca-Cola“, Nikotin oder Alkohol) geachtet werden. Weitere Faktoren, die in der Anamnese Beachtung finden sollten, sind der Lebensstil, mangelnde Sonnenexposition und lange Immobilitätsphasen. Frauen sollten nach Beginn der Menopause gefragt werden, ob eine Ovariectomie stattgefunden hat. Auf Vorerkrankungen oder längerfristige Medikamentengabe, die möglicherweise mit einer Osteoporoseentstehung in Zusammenhang stehen könnten, sollte ein besonderes Augenmerk gelegt werden. [POLLHÄNE et al., 1996; KUDLACEK et al., 1998; DVO- LEITLINIE 2003]

Es muss bei der körperlichen Untersuchung genau erhoben werden, wann der Schmerz erstmals auftrat, wo er lokalisiert ist, wie lang er andauerte, wie stark er war und welche motorischen und sensorische Funktionseinschränkungen es dadurch gab.

Bei der körperlichen Untersuchung muss auf folgende Punkte geachtet werden:

- wie ist die Statik und die Haltung des Patienten,
- die Körpergröße und deren Abnahme,
- die Beweglichkeit der Wirbelsäule,
- Klopfschmerzhaftigkeit der Dornfortsätze,
- der Muskeltonus oder eventuelle Muskelverspannungen und
- mögliche Zeichen einer sekundären Osteoporose.

Es muss auch auf eine Größenabnahme geachtet werden. Ein massiver Höhenverlust von mehr als 4 cm ist durch das Sintern der Wirbelsäule bedingt. Die Armspannweite ist der nächste wichtige Diagnosepunkt, denn der Abstand zwischen Fingerspitze zu Fingerspitze entspricht normalerweise dem Abstand zwischen Scheitel und Sohle. Die Verkürzung des Rumpfes kann mitunter zu einer schmerzhaften Berührung von unterem Rippenbogen und Beckenkamm führen, weiters zeigen sich ganz charakteristische Hautfalten, die von der Mitte des Rückens zu den Flanken ziehen („Tannenbaumphänomen“). Patienten mit Osteoporose zeigen auch eine Vorwölbung des Bauches („Osteoporose – Bäuchlein“) und weisen eine schmerzhaft Berührung der Dornfortsätze auf (Baastrup – Syndrom, „kissing – spine“) aufgrund der Höhenminderung der Wirbelkörper. Bei einem keilförmigen Einbruch der Brustwirbelkörper entsteht der typische Rundrücken („Witwen- oder Witwerrücken“) und ein gutes Maß, um die Ausprägung des Rundrückens zu bestimmen, ist der Abstand zwischen Hinterkopf und Wand, wenn sich der Patient mit geradem Rücken an die Wand stellt. PatientInnen mit schwerer Osteoporose leiden auch häufig unter Zahnproblemen mit Lockerung und Ausfall von Zähnen.

1.6.3.2 Das konventionelle Skelettröntgen

Das konventionelle Skelettröntgen zeigt einen Verlust an Knochensubstanz erst, wenn dieser bereits bei 30 – 40% liegt. Auch wenn ein konventionelles Röntgen für die Frühdiagnostik der primären Osteoporose nicht geeignet ist, so ist sie für die Abklärung sekundärer Osteoporosen und unklarer Rückenschmerzen unentbehrlich. [BARTL, 2001] Eine nähere Definition des konventionellen Skelettröntgen findet sich im Kapitel 2.1.5.

1.6.3.3 DXA-Methode (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)

Als Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose gilt derzeit die DXA-Methode. Mit dieser Methode kann man indirekt die Knochendichte über zwei Energiestrahlen messen, die durch den Körper geleitet werden. Über die Menge an Strahlung, die durch den Knochen dringt, wird die Knochendicht errechnet. [PALLAMAR et al., 2005] Näheres wird Im Kapitel 2.1.4 erklärt.

1.6.3.4 Laboruntersuchungen

Eine Laboruntersuchung zeigt bei einer primären Osteoporose keine veränderten Parameter. Ebenso finden sich im Urin keine signifikanten Veränderungen. Die diagnostische Kaskade dient vor allem dem Nachweis oder Ausschluss einer sekundären Osteoporose. [TANNENBAUM et al., 2002]

Diese Untersuchungen beinhalten die Blutsenkungsgeschwindigkeit/C-reaktives Protein, das Serum-Kalzium, Serum-Phosphat, die alkalische Phosphatase, das γ -GT, Serum-Kreatinin, TSH, Serum-Eiweißelektrophorese, den Vitamin D-Spiegel, Parathormon und das Kalzium im 24h-Urin. [DVO-Leitlinie, 2006]

Des Weiteren werden die Knochenumbaumarker untersucht, denn sie geben Auskunft über Auf- und Umbauprozesse im Knochen. Zu diesen zählen die alkalische Phosphatase, Osteonectin und Osteocalcin für die Knochenneubildung und „crosslaps“ für den Knochenabbau. [BARTL, 2001] Eine detaillierte Erläuterung findet sich im Kapitel 2.1.3.

Eine vorbestehende Osteoporose ist eine relative Kontraindikation für eine Lebertransplantation, außer sie ist gut medikamentös behandelt. Die meisten PatientInnen, die für eine Lebertransplantation evaluiert werden, leiden aufgrund ihrer fortgeschrittenen Zirrhose bereits an einer Osteoporose. Es muss deshalb genau erhoben werden, wie stark diese vor der Transplantation ausgeprägt ist.

1.7 Hepatische Osteodystrophie/Osteopathie

1.7.1 Einleitung und Hintergrund

Eine Leberzirrhose ist eine chronische Erkrankung, die je nach Dauer und Dynamik, zu einem Funktionsverlust und einigen verschiedenen Komplikationen führt. Da eine Lebertransplantation nicht für jede/n Patienten/in in Frage kommt, ist die Behandlung der einhergehenden Komplikationen von essenzieller Bedeutung. Die häufigsten Komplikationen sind zum Beispiel der portale Hypertonus, hepatische Enzephalopathie (HE), Aszites mit bakterieller Peritonitis, das hepatozelluläre Karzinom, das hepatorenale Syndrom, das hepatopulmonale Syndrom, Malnutrition und die hepatische Osteopathie. Extrahepatische Probleme der PatientInnen werden im klinischen Alltag leider oft übersehen. [GUNDLING F. et al., 2009]

Die hepatische Osteodystrophie/Osteopathie ist eine heterogene Stoffwechselerkrankung, die bei chronischen Lebererkrankungen zu einem Verlust an Knochenmasse führt und sich somit durch eine erhöhte Frakturinzidenz äußert. [LESLIE, BERSTEIN und LEBOFF,2003]

1.7.2 Epidemiologie

In der Literatur variieren die Prozentangaben von Osteoporose bei Leberzirrhose zwischen 10 und 60%. [GUICHELAAR et al., 2007; HAY, 1995; SCHIEFKE et al., 2005]

Risikofaktoren sind höheres Lebensalter, ein niedriger Body-Mass-Index (BMI <20 kg/m²), die Ätiologie der Zirrhose (chronische Virushepatitis, chronischer Alkoholkonsum, cholestatische Lebererkrankung) und Begleiterkrankungen wie Hypogonadismus. [GUICHELAAR et al., 2007; ORMARSDÓTTIR et al., 1999] Bei PatientInnen nach einer orthotopen Lebertransplantation ist in der Posttransplantationsphase die Morbidität besonders hoch. [GUICHELAAR et al., 2007]

1.7.3 Pathophysiologie

Die erhöhte Prävalenz der Osteoporose bei Leberzirrhose ist in ihren Ursachen sehr vielfältig und noch nicht vollständig geklärt. Als Ursachen finden sich neben verstärkter Immobilität vieler ZirrhosepatientInnen (zum Beispiel durch hydropische Kompensation, hepatischen Enzephalopathie oder allgemeine Adynamie) auch alimentär bedingter Vitamin-D- und/oder Kalziummangel (durch Mangelernährung bei Alkoholkrankheit oder einer cholestatischen Lebererkrankung). [LESLIE, BERSTEIN und LEBOFF,2003; SCHIEFKE et al., 2005] Eine Knochenstoffwechselstörung kann durch eine reduzierte 25-Hydroxilierung von Cholecalciferol (Vitamin D3), durch osteokatabole Faktoren wie der Rezeptoraktivator des Kernfaktor- κ B-Liganden (RANKL) und durch die unzureichende Metabolisierung osteotoxischer Substanzen entstehen. [MOSCHEN et al., 2005]

An der Entstehung beteiligt sind auch Begleiterkrankungen wie Hypogonadismus. Es ist nicht erwiesen, inwieweit der individuelle Bilirubinspiegel oder die Syntheseleistung der Leber mit der jeweiligen Knochendichte korrelieren, da sich hier die Studienergebnisse unterscheiden. Als plausibelste Erklärung für das erhöhte Frakturrisiko in den ersten 3 – 6 Monaten nach der Lebertransplantation (Posttransplantationsphase) fungieren die Immobilisation nach der Operation und die Immunsuppression. [GUNDLING F. et al., 2009]

1.7.4 Diagnostik

Der klinische Verlauf der hepatischen Osteodystrophie ist leider lange still und es zeigen sich keine Symptome, weswegen die Diagnose meist erst spät nach einer Fraktur gestellt wird. Es wird deshalb empfohlen, dass bei PatientInnen, bei denen eine Leberzirrhose diagnostiziert wird, eine Basisdiagnostik erfolgen sollte, vor allem wenn noch zusätzliche Risikofaktoren vorhanden sind, wie erhöhtes Lebensalter, Untergewicht, Frakturanamnese, Nikotinabusus, bei Frauen, die sich noch vor der Menopause befinden, und bei Männern vor dem 60. Lebensjahr. [GUNDLING F. et al., 2009]

Ist der Verdacht auf das Vorliegen einer hepatischen Osteodystrophie begründet, so sollten Röntgen von Brust- und Lendenwirbelsäule durchgeführt werden, um die

PatientInnen mit einer erhöhten Frakturanfälligkeit früh zu identifizieren und mögliche bereits stattgefundenene Frakturen zu identifizieren. Weisen PatientInnen bereits Risikofaktoren für Osteoporose auf, sollte im Abstand von 2 – 3 Jahren eine Verlaufskontrolle durchgeführt werden.

Osteoporose kann bei einer bis jetzt nicht diagnostizierten primären biliären Zirrhose (PBC) als erstes Symptom auftreten. Bei unklaren Knochenstoffwechselstörungen und erhöhten Cholestaseparametern (γ -GT, AP) sollte an eine dementsprechende Serologie (antimitochondriale Antikörper) gedacht werden, ebenso um sekundäre Osteoporoseursachen (Parathormon, TSH, Testosteron) ausschließen zu können. [LESLIE, BERSTEIN und LEBOFF,2003]

1.7.5 Therapie

Ausreichend Kalzium (ca. 1500 mg täglich) zuzuführen, gilt als die wichtigste präventive Maßnahme. Im Falle der Erstdiagnose einer primären biliären Zirrhose und natürlich vor einer Lebertransplantation sollte sehr großzügig an eine Osteoporoseprophylaxe gedacht werden, auch wenn es diesbezüglich keine verbindlichen hepatologischen Leitlinien gibt. Eine cholestatische Lebererkrankung erfordert in jedem Fall eine orale Basistherapie mit Vitamin D₃ (1000 IE) und eine Kalziumsubstitution (max. 1500 mg). [LESLIE, BERSTEIN und LEBOFF,2003]

Als weitere präventive Maßnahmen sind Alkohol und Nikotin zu vermeiden, die Mobilität zu erhalten, die Behandlung eines möglichen Hypogonadismus oder Vitamin-D-Mangels und eine ausreichende Sonnenlichtexposition sicherzustellen. Patienten mit einer Zirrhose, die kurz vor einer Transplantation stehen, müssen mit besonderer Aufmerksamkeit hinsichtlich der Osteoporoseprophylaxe bedacht werden, da in der Posttransplantationsphase die Morbidität durch Osteoporose sehr hoch ist und durch die Einnahme von Immunsuppressiva und Steroiden noch aggraviert wird. [GUNDLING F. et al., 2009]

Bei einem pathologischen Befund, wie einer Osteoporose-typischen Wirbelfraktur, sollte eine Therapie mit Bisphosphonaten über 3 Jahre in Betracht gezogen werden. [LESLIE, BERSTEIN und LEBOFF,2003]

Bisphosphonate können leider bei PatientInnen, die nicht unter einer chronischen Lebererkrankung leiden, schwere Ösophagitiden und Schleimhautulzerationen verursachen. Bei höhergradigen Ösophagusvarizen sollten daher, zur Vermeidung von Blutungen, keine oralen Bisphosphonate eingesetzt werden. Es gibt zur Zeit noch keine Studien die besagen, dass Bisphosphonate das Frakturrisiko signifikant senken, aber die Gabe von Zolderonsäure 5 mg i.v. 1xjährlich ist eine interessante Möglichkeit, dieses Problem zu vermeiden. Bei Patientinnen mit primär biliärer Zirrhose konnte nach einer Behandlung mit Östrogen eine positive Beeinflussung der hepatischen Skelettveränderungen nachgewiesen werden. [MENON et al., 2003]

Wurde bei einem/einer Patienten/in zusätzlich zur Osteoporose Hypogonadismus nachgewiesen, sollte in Absprache mit einem Endokrinologen eine Hormonersatztherapie (Testosteron) in Betracht gezogen werden. Eine genauere Untersuchung der in der postmenopausalen Osteoporose verwendeten Medikamente (Strontiumranelat, Raloxifen) im Hinblick auf die Verwendung bei der hepatischen Osteodystrophie wurde bis jetzt noch nicht durchgeführt. Als Alternative zu den medikamentösen Behandlungsformen stehen invasive Maßnahmen wie die Vertebroplastie oder die Kyphoplastie zur Verfügung. [GUNDLING F. et al., 2009]

Die hepatische Osteodystrophie ist mir ihrer multifaktoriellen Genese auf chronische Lebererkrankungen zurückzuführen, wobei die Inzidenz bei PatientInnen mit cholestatischer Lebererkrankung laut Literatur weitaus höher ist. [CHOUNDHARY und TOMAR, 2011] Das Ziel dieser Studie ist es, den Knochenstatus von PatientInnen mit nicht-cholestatischer und nicht-Malignitäts-assoziierter Lebererkrankung, die für eine Transplantation evaluiert oder gelistet sind, zu erheben. Soweit man weiß, steigt die Inzidenz und Prävalenz der hepatischen Osteodystrophie mit der Schwere der Erkrankung, dies soll anhand der vorliegenden Kohorte verifiziert oder falsifiziert werden.

2. PatientInnen und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich um eine prospektive Kohortenstudie. Nach der Genehmigung durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Universität Graz wurden auch PatientInnen mit nicht-cholestatischer Lebererkrankung, welche sich in Evaluierung für eine Lebertransplantation befanden und schließlich auch für eine Transplantation gelistet wurden, in die vorgelegte Studie mit einbezogen. Alle wurden prospektiv für 2 Jahre verfolgt. Die PatientInnen wurden im Zuge ihrer Routinekontrollen an der Klinik für Chirurgie in der Abteilung für Transplantation gemäß dem Protokoll für TransplantationskandidatInnen begleitet. Die Resultate der PatientInnen, die sich in zu guter Verfassung für eine Transplantation befanden (Child A und B Zirrhose), wurden mit PatientInnen mit einer Child C Zirrhose, die bereits für eine Transplantation gelistet waren, verglichen.

Um das individuelle Risiko für Osteoporose und/oder hepatische Osteodystrophie für die PatientInnen abzuschätzen, wurden die PatientInnen außerdem in der Ambulanz für Endokrinologie vorgestellt. Die Osteoporose wurde in Übereinstimmung mit den Kriterien der WHO diagnostiziert.

2.1.1 Einschlusskriterien

Die PatientInnen, die für eine Teilnahme an der Studie evaluiert wurden, wurden zuerst einer Klassifizierung durch den Child-Pugh-Score und den MELD-Score unterzogen. Alle PatientInnen, die für eine Lebertransplantation aufgrund einer nicht-cholestatischen Lebererkrankung an der Abteilung für Transplantation an der Medizinischen Universität Graz evaluiert wurden, waren auch berechtigt an der vorgelegten Studie teilzunehmen. In Übereinstimmung mit den EALS Richtlinien für Lebertransplantationskandidaten erhielten die PatientInnen keine antivirale Therapie mehr und PatientInnen mit einer alkoholischen Leberzirrhose mussten in den letzten 6 Monaten vor der Evaluation und Blutabnahme Alkohol-abstinent sein.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Als Ausschlusskriterien wurden frühere und gegenwärtige Osteoporosetherapie mit Kalzium und Vitamin D, cholestatische Lebererkrankungen, keine Einwilligung seitens des/der Patienten/in und das Vorliegen eines malignen Geschehens gewertet.

2.1.3 Laboruntersuchungen

Die primäre Osteoporose zeigt im Blut und Urin keine veränderten Laborparameter, weshalb die Diagnose mit Hilfe von Laboruntersuchungen weder bestätigt noch ausgeschlossen werden kann. In erster Linie dienen die diagnostische Kaskade und die Laboruntersuchungen der Diagnose oder dem Ausschluss der sekundären Osteoporose. [TANNENBAUM et al., 2002]

Laborparameter	Wichtige Fragestellungen
Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)/ C-reaktives Protein	Bei Erhöhung stellt sich die Frage einer entzündlichen Ursache einer Wirbelkörperdeformation.
Serum-Kalzium	Bei Erhöhung Hinweis auf primären Hyperparathyreoidismus oder andere Ursache einer Hyperkalzämie. Bei Erniedrigung Hinweis auf sekundären Hyperparathyreoidismus oder Malabsorption.
Serum-Phosphat	Bei Erniedrigung Hinweis auf sekundären Hyperparathyreoidismus oder Malabsorption.
Alkalische Phosphatase	Bei Erhöhung Verdacht auf Osteomalazie.
γ-GT	DD einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung.
Serum-Kreatinin	Bei Erhöhung mögliche renale

	Osteomalazie.
TSH	Bei Werten unter 0,3 U/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt.
Serum-Eiweißelektrophorese	Könnte ein Hinweis auf multiples Myelom sein.
Vitamin D-Spiegel	Bei Erniedrigung mögliche Hypovitaminose
Parathormon	Bei Erhöhung Verdacht auf sekundären Hyperparathyreoidismus.
Kalzium /24h Urin	Bei Erhöhung Hyperkalziurie und bei Erniedrigung Kalziumdefizit.

Basislabor nach Richtlinien der DVO (DVO-Leitlinie, 2006)

Falls sich aufgrund der Anamnese, des klinischen Befundes, der Labordiagnostik und des bildgebenden Verfahrens der Verdacht einer sekundären Osteoporose stellt, sollte im Zuge einer weiterführenden Diagnostik auch ein Hormonstatus durchgeführt werden.

Knochenumbaumarker zirkulieren ständig im Blut und können auch dort und im Urin gemessen werden. Sie liefern Aufschluss über Auf- oder Abbauprozesse im Knochen und so wird auch in „high turnover“ und „low turnover“ eingeteilt. Um die Knochenneubildung zu untersuchen, werden die alkalische Phosphatase, das Osteonectin und das Osteocalcin als Parameter herangezogen. Für den Knochenabbau werden die Kollagenbausteine und Kollagen-Quervernetzungsprodukte („cross-links“, „cross-laps“) untersucht. [BARTL, 2001]

Die Knochenmarker geben auch ergänzende Informationen über die Wirksamkeit der eingesetzten Therapie. [GARNERO et al., 1996]
 Bereits nach einigen Tagen, in denen eine antiresorptive Therapie verabreicht wird, fallen die Parameter der Knochenresorption ab und so kann sehr rasch beurteilt werden, ob der/die Patient/in auf die Medikamente anspricht. [BARTL, 2001]
 Als unabhängiger Risikofaktor für Frakturen haben sich erhöhte biochemische Parameter des Knochenabbaus erwiesen und es wurde ein zweifach erhöhtes Risiko für vertebrale und periphere Frakturen, bei Frauen in der Postmenopause mit hohen

Resorptionsmarkern im Vergleich zu solchen mit niedrigen beobachtet. [RIIS et al., 1996]

Ähnliche Ergebnisse fanden sich auch bei drei anderen prospektiven Studien (EPIDOS, OFELY, Rotterdam), welche belegten, dass das Frakturrisiko nicht ausschließlich mit der Abnahme der BMD zusammenhängt, sondern ebenfalls mit der Zunahme an Resorptionsmarkern steigt. Frauen, deren Werte über dem oberen Grenzwert prämenopausaler Frauen lagen, hatten ein zweifach erhöhtes Risiko für vertebrale Frakturen, andere periphere Frakturen und für Schenkelhalsfrakturen. [ROBBINS et al., 2005; GARNERO et al., 2000] Es konnte ebenso ein Zusammenhang zwischen erhöhten Resorptionsmarkern und Frakturrisiko bei älteren Männern in einer „case-control“-Studie festgestellt werden. [MEIER et al., 2005]

2.1.3.1 Wichtige Laborparameter

Serumkalzium

Der Calcium-Spiegel im Plasma wird durch fein abgestimmte Regelmechanismen calcitroper Hormone (Calcitonin, PTH, Vitamin D) in engen physiologischen Grenzen gehalten, um wesentliche biologische Funktionen zu erfüllen. Bei Osteoporose werden aber oft ganz normale Spiegel gemessen, da dieser Wert durch die hormonelle Kontrolle nicht die nutritive Kalziumversorgung widerspiegelt. Eine Hyperkalzämie wird zum Beispiel durch einen primären Hyperparathyreoidismus verursacht und ein zu niedriger Kalziumspiegel kann auf eine Osteomalazie oder einen Hypoparathyreoidismus hindeuten. [POLLÄHNE, 1996]

Parathormon (PTH)

Parathormon wird als wichtigster Faktor in der Kalziumhomöostase betrachtet. Sobald die Kalziumkonzentration im Blut sinkt, werden verschiedene Mechanismen in Gang gesetzt um den Serum-Kalziumspiegel wieder zu heben. Es wird vermehrt Kalzium aus dem Knochen freigesetzt, die Wiederaufnahme aus der Niere gesteigert und Calcitriol führt zu einer vermehrten Aufnahme von Kalzium im Darm. Ist der PTH-Spiegel jedoch kontinuierlich erhöht, durch Vitamin D- und Kalziummangel, führt dies zu einem Verlust an Knochen, aufgrund der resorptiven Wirkung. [BARTL, 2006]

Besteht eine Hypokalzämie länger, so führt dies zu einer gesteigerten PTH-Ausschüttung was wiederum einen sekundären Hyperparathyreoidismus auslösen kann. [POLLÄHNE, 1996]

Vitamin D

Ältere Menschen ernähren sich oftmals sehr einseitig, es fehlt ihnen an Sonnenlicht und die Hydroxylaseaktivität der Niere lässt nach, was zu einem Knochenverlust und vermehrten Frakturen führen kann. Weiters bringt man eine Reihe chronischer Erkrankungen mit einem Vitamin D-Defizit in Verbindung: Autoimmunerkrankungen, Hypothyreose, Malignome, kardiovaskuläre Erkrankungen, Niereninsuffizienz und Hypoparathyreoidismus. Es finden sich auch kompensatorisch höhere Werte bei einer Vitamin D-Überdosierung, einem Vitamin D-Defizit, beim primären Hyperparathyreoidismus und bei Hypothyreose. [KUDLACEK, 2005]

Osteocalcin

Osteocalcin spiegelt die Aktivität der Knochenneubildung wieder. Aktive Osteoblasten synthetisieren Osteocalcin und die Synthese wird durch 1,25(OH)₂Vitamin D stimuliert. Erhöhte Werte von Osteocalcin finden sich bei der „high turnover“-Osteoporose, der Osteodystrophie, bei Frakturen, bei Osteomalazie, bei Knochenmetastasen, bei Hyperparathyreoidismus und auch bei der Hyperthyreose. Erniedrigte Werte weisen auf einen Hypoparathyreoidismus oder eine lang anhaltende Glukokortikoid-Osteopathie hin. [KUDLACEK, 2005]

Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (AP)

Die knochenspezifische AP ist ein Glykoprotein. Es ist auf der Osteoblastenoberfläche verankert und ebenfalls ein Marker für den Aufbau des Knochens. In der Postmenopause finden sich Werte über dem oberen Normbereich, weil durch den Mangel an Östrogen ein gesteigerter Knochenumsatz vorliegt. Eine Erhöhung der knochenspezifischen AP findet sich auch bei der „high turnover“-

Osteoporose, bei osteoblastischen Knochenmetastasen, bei Osteomalazie und bei primärem oder sekundärem Hyperparathyreoidismus. [POLLÄHNE, 1996]

„crosslaps“

Werden Kollagene im Rahmen eines osteoklastischen Knochenabbaus ausgespalten, gelangen die sogenannten „crosslaps“ ins Blut und werden dann renal eliminiert. Sie werden demnach als Marker für den Knochenabbau herangezogen. Die Werte sind bei Osteoporose, bei Hyperthyreose, primärem Hyperparathyreoidismus und bei Knochenmetastasen erhöht. [POLLÄHNE, 1996]

2.1.3.2 Durchführung

Die Blutproben wurden im Zuge der ambulanten Routinekontrollen zwischen 8 und 10 Uhr morgens entnommen, wobei die PatientInnen nüchtern sein mussten. Alle Analysen wurden mit den Kits der gleichen Seriennummern durchgeführt. Alle Proben wurden doppelt gemessen und die Messungen dann gemittelt so eine Abweichung zwischen den Messungen bestanden hat.

2.1.4 Knochendichtemessung

2.1.4.1 DXA-Methode (Dual Energy X-Ray Absorptiometry)

Die Methode der Wahl bei der Bestimmung der Knochendichte ist die DXA-Methode und gilt als Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose. Mit dieser Methode misst man indirekt die Knochenmasse über den Gehalt an Kalzium-Hydroxylapatit pro Flächeneinheit im Bereich der Hüfte und der Lendenwirbelsäule (L1-L4). Man leitet zwei Energiestrahlen mit unterschiedlicher Stärke durch das Skelett und an der Menge der Strahlung, welche noch durch den Knochen dringt, wird die Knochendichte errechnet. [PALLAMAR et al., 2005]

1994 empfahl die WHO, Knochendichtemessungen bei Frauen mittels der DXA-Methode durchzuführen und im Jahr 2000 modifizierte die International Osteoporosis

Foundation (IOF) diese Klassifikation. Man orientierte sich bei den Werten an einem weiblichen Normalkollektiv und verglich sie dann mit einem Kollektiv jugendlicher Normalpersonen. Eine Osteoporose wird demnach dann diagnostiziert, wenn der Mineralgehalt des Knochens einen Schwellenwert von 2,5 Standardabweichungen unter der maximalen Knochendichte einer jungen, gesunden, erwachsenen Frau unterschreitet (T-Score $\leq -2,5$ SD). Der T-Wert beschreibt, in wie weit die Knochendichte des/der Patienten/in vom mittleren Normwert des knochengesunden Kollektives junger Erwachsener kaukasischer Herkunft abweicht. Finden sich zu diesem Zeitpunkt bereits Frakturen, so spricht man von einer manifesten Osteoporose.

Diese kann folgendermaßen eingeteilt werden:

- Normal: T-Score $\geq 1,0$ und es besteht kein erhöhtes Frakturrisiko
- Osteopenie: T-Score $-1,0$ bis $-2,5$ und das Frakturrisiko ist mäßig erhöht
- Osteoporose: T-Score $\leq -2,5$ und es besteht ein hohes Frakturrisiko
- Schwere Osteoporose: $\leq -2,5$ und es sind bereits Frakturen aufgetreten

[WHO-DIAGNOSEKRITERIEN, 1994, http://dgrh.de/qualitaetsmanual3_35.html]

Es zeigte sich, dass zwischen einer erniedrigten Knochendichte und der Entstehung einer Osteoporose ein direkter Zusammenhang besteht, da sich das relative Risiko, einen Osteoporose-bedingten Knochenbruch zu erleiden, verdoppelt, je nachdem ob und um wieviele Standardabweichungseinheiten die Knochendichte von jener junger Erwachsener abweicht. [PALLAMAR, 2005]

Die Vorteile der DXA-Methode sind die schnelle Durchführung (wenige Minuten) und dass sie nicht invasiv ist und somit keine Belastung für den/die Patienten/die darstellt. Sie ist preiswert und hat eine sehr geringe Strahlenbelastung (1 – 3 mRem, dies entspricht nur etwa 1/10 bis 1/100 einer normalen Röntgenaufnahme). Es werden die für Osteoporose am empfindlichsten und frakturgefährdetsten Skelettareale gemessen (Hüfte und Lendenwirbelsäule). Die Genauigkeit der Messung ist sehr groß, weshalb sie für Kontrolluntersuchungen herangezogen wird (die Richtigkeit beträgt 2 – 6%, Präzision 1 – 3%) und sie ist die von der WHO anerkannte Standardmethode zur Definition der Osteoporose. Es gibt einige Faktoren, die die Untersuchung beeinträchtigen können, wie eine verkalkte Aorta,

verkalkte Lymphknoten, Muskelanteile oder andere absorbierende Substanzen (Verschlüsse an Kleidung, Kalziumtabletten, röntgendichte Kontrastmittel). [BARTL, 2001]

2.1.4.2 Durchführung

Die Knochendichte (BMD) wurde an der Hüfte, der Lendenwirbelsäule und am distalen Radius mittels DXA-Methode (Hologic QDR 4500 acclaim, Wedel, Germany) gemessen. Der in vivo Koeffizient der Variation an unserem Institut für die Knochendichte an der Hüfte ist 2,1% und 1,8% für die Lendenwirbelsäule und 3,1% für den distalen Radius. BMD-Messungen werden sowohl in absoluten (g/cm^2) als auch in Z-score Werten ($\pm\text{SD}$) ausgedrückt, welche individuelle Ergebnisse mit einer altersangepassten normativen Datenbank in Beziehung setzen.

2.1.5 Wirbelsäulenröntgen

2.1.5.1 Das konventionelle Skelettröntgen

Das konventionelle Skelettröntgen ist in der Diagnostik der Osteoporose nicht erste Wahl, da es einen Verlust an Knochensubstanz erst zeigt, wenn er bereits bei 30 – 40% liegt. Es ist daher nicht für die Frühdiagnostik der Osteoporose geeignet, sondern eignet sich eher für die Entdeckung bereits abgelaufener Frakturen oder Einbrüche. Mit der Diagnose einer vertebrealen Fraktur lassen sich auch Aussagen über das mögliche Risiko für weitere Frakturen machen, ebenso steigt das Risiko für weitere vertebrale Frakturen und jenes für extravertebrale Frakturen. [LINDSAY et al., 2001]

Auch wenn ein konventionelles Röntgen für die Frühdiagnostik der primären Osteoporose nicht geeignet ist, so ist sie für die Abklärung sekundärer Osteoporosen und unklarer Rückenschmerzen unentbehrlich. Bei Erkrankungen wie Osteomalazie, degenerativ-entzündlichen Gelenkserkrankungen, malignen Knochenläsionen, Fluorose und Hyperparathyreoidismus zeigen sich charakteristische Veränderungen. [BARTL, 2001]

2.1.5.2 Durchführung

Es wurden Röntgenaufnahmen der unteren Brustwirbelsäule und der Lendenwirbelsäule durchgeführt. Die anonymisierten Filme wurden Beobachterverblindet von einem erfahrenen Radiologen befundet. Der Schweregrad der Wirbelkörperfrakturen wurde anhand semi-quantitativer (SQ) visueller Beurteilung und SQ-Scores für jeden einzelnen Wirbel von T4 bis L4 zugeordnet. Eine Reduktion von 20% der vorderen, mittleren oder hinteren Wirbelsäulenhöhe wurde als Wirbelfraktur klassifiziert. [GENANT et al., 1993] Nur eine Höhenreduktion eines früher normalen Wirbels wurde als ein Ereignis bzw. als eine neue Wirbelfraktur eingestuft.

2.1.6 Statistische Analyse

Alle kontinuierlichen Variablen sind als Mittelwert und Standard-Abweichung ausgedrückt. Um die hepatische Osteodystrophie zu definieren, wurden die Fraktur-Inzidenz und die Veränderungen in der Knochendichte herangezogen. Die PatientInnen wurden in zwei Gruppen eingeteilt. Einerseits jene mit Zirrhose der Child-Klassifikation A und B, die für eine Listung evaluiert wurden, aber noch über eine gute Leberfunktion verfügten, andererseits die PatientInnen mit einer Zirrhose des Grades Child C, welche bereits für eine Lebertransplantation gelistet waren.

Alle statistischen Analysen wurden mit SPSS Version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL.) durchgeführt. Die Daten wurden auf Normalverteilung mit dem Kolmogorov-Smirnov und dem Sharpiro-Wilk-Test für die Gesamtpopulation sowie für die beiden Gruppen geprüft. Mögliche Unterschiede zwischen beiden Gruppen wurden mit dem t-Test und, im Fall von kategorialen Variablen, mit dem χ^2 -Test berechnet. P-Werte von $<0,05$ wurden als signifikant betrachtet. Odds Ratios und Fraktur-Inzidenz wurden für beide Gruppen berechnet.

3. Resultate

3.1 PatientInnencharakteristika

Insgesamt 105 PatientInnen wurden in die vorliegende Studie einbezogen. Von diesen Patienten waren 80 (76%) männlich und 25 (24%) weiblich. 47 PatientInnen (45%) litten an einer Zirrhose Child A oder B und 58 (55%) der eingeschlossenen PatientInnen litten an einer Zirrhose Child C. Alle PatientInnen, die an einer Leberzirrhose Child C litten, waren für eine Transplantation gelistet. Das mittlere Alter der PatientInnen war 57 (49-63) Jahre und der mittlere BMI lag bei 25 (15-39). Der mediane MELD der gesamten PatientInnen betrug 13 (6-39) und der mediane MELD Na 16 (6-39). 37 der inkludierten PatientInnen (33%) litten an einer viralen Zirrhose, 68 (67%) an einer alkoholischen Zirrhose.

Aufgeteilt in die Gruppen lag bei 47 (45%) PatientInnen eine stabile Zirrhose vor und 58 (55%) der PatientInnen litten an einer terminalen Lebererkrankung und standen auf der Transplantationsliste. Bei KandidatInnen für eine Lebertransplantation zeigte sich ein signifikant höherer MELD ($p=0,0001$) und MELD Na ($p=0,0001$) im Vergleich zu PatientInnen mit einer stabilen Zirrhose. Das Bilirubin war ebenso beträchtlich erhöht ($p=0,0001$) bei TransplantationskandidatInnen im Vergleich zu jenen mit stabiler Zirrhose. Ebenso wies das Serum-Albumin beträchtlich niedrigere Werte ($p=0,0001$) bei terminalen Patienten auf als bei den stabilen (Tabelle 1).

	Stabile Zirrhose	Transplantationskandidaten	P-Wert
Geschlecht (männlich %)	75% (35/47)	78% (45/58)	n.s.
Zirrhose: Viral (%)	34% (16/47)	40% (23/58)	n.s.
Alkoholisch (%)	66% (31/47)	60% (35/58)	n.s.
Alter (a)	58 (51-67)	57 (39-71)	n.s.
BMI	25 (19-38)	24 (15-35)	n.s.
MELD	11 (9;13)	18 (21;21)	P=0.0001
MELD Na	14 (11;16)	19 (15;24)	P=0.0001
Bilirubin [mg/dL]	1,6 (1,0- 2,3)	3,2 (1,9-4,8)	P=0.001
Kreatinin [mg/dL]	0,5 (0,9-1,2)	0,9 (0,7-1,1)	n.s.
MDRD 4	76 (60;93)	84 (63;108)	n.s.

Albumin [mg/dL]	3,9 (3,4-3,8)	3,2 (3,0-3,8)	P=0.0001
INR	1,2 (1,1-1,3)	1,4 (1,3-1,7)	n.s.

Tabelle 1 setzt sich zusammen aus Baseline-Charakteristika der eingeschlossenen PatientInnen nach den unterschiedlichen Gruppen. Bei signifikanten Unterschieden zwischen stabiler und terminaler Leberzirrhose sind die exakten P-Werte angegeben. Prinzipiell waren beide PatientInnengruppen hinsichtlich ihrer Basischarakteristika nicht signifikant unterschiedlich, außer im Hinblick auf Laborparameter, durch welche die Schwere der Lebererkrankung definiert werden konnte.

3.2 Schilddrüsenfunktion

3.2.1 Gesamte PatientInnen

Das mittlere TSH der teilnehmenden PatientInnen lag bei 2 (0,1 – 9,6). Ein/e Patient/in litt an einer Hyperthyreose (1%) und weitere 12 PatientInnen (11%) an einer Hypothyreose, wohingegen 87 PatientInnen (88%) eine völlig normale Schilddrüsenfunktion aufwiesen.

3.2.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose

Der mittlere TSH-Wert bei PatientInnen mit einer stabilen Zirrhose lag bei 2,4 (0,4 – 9,6). Sechs von 47 PatientInnen (12%) litten an einer Hypothyreose und 41 (88%) zeigten normale TSH-Werte.

3.2.3 TransplantationskandidatInnen

Das mittlere TSH bei jenen Patienten, die für eine Transplantation gelistet waren, lag bei 1,8 (0,1 – 6,3). Einer von 58 Patienten litt an einer Hyperthyreose und 7 Patienten (12%) an einer Hypothyreose. Fünfzig Patienten wiesen eine normale Schilddrüsenfunktion auf.

Die Prävalenz der Hyperthyreose bei PatientInnen mit einer stabilen Zirrhose unterscheidet sich nicht signifikant von der bei gelisteten PatientInnen.

3.3 Vitamin D und Hyperparathyreoidismus

3.3.1 Gesamte PatientInnen

Der mittlere Vitamin D-Spiegel der gesamten PatientInnenpopulation lag bei 14 (8 – 22), 65% (68/105) wiesen einen schweren Vitamin D-Mangel auf mit Werten unter 20 ng/dl, 24% (25/105) der PatientInnen zeigten einen Vitamin D-Mangel mit Werten zwischen 20 und 30 ng/ml und 11% (13/105) hatten Vitamin D-Spiegel im normalen Bereich. 36 (34%) der teilnehmenden PatientInnen litten an einem Hyperparathyreoidismus und 67 (64%) hatten normale Werte für Parathormon.

Vitamin D und Parathormon korrelierten miteinander, diese Korrelation war aber nicht signifikant ($r=0,6$; $p=0,2$).

3.3.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose

Die mittleren Vitamin D-Spiegel bei diesen PatientInnen lagen bei 16 (6 - 44), 49 % (23/47) dieser PatientInnen zeigten einen schwerwiegenden Vitamin D-Mangel mit Werten unter 20 ng/ml, 28% der PatientInnen zeigten einen Vitamin D-Mangel mit Werten zwischen 20 und 30 ng/ml und weitere 4% (2/47) wiesen normale Vitamin D-Spiegel auf. 19 (40%) der PatientInnen litten an Hyperparathyreoidismus und 28 (60%) hatten normales Parathormon. Vitamin D und Parathormon korrelierten signifikant miteinander ($r=0,9$; $p=0,001$).

3.3.3 TransplantationskandidatInnen

Die mittleren Vitamin D-Spiegel bei Patienten, die auf eine Transplantation warteten, lag bei 14 (3/50), 71% (41/58) der Patienten zeigten einen schwerwiegenden Vitamin

D-Mangel mit Werten unter 20 ng/ml, 21% (12/58) PatientInnen zeigten einen Vitamin D-Mangel mit Werten zwischen 20 und 30 ng/ml und 8% (5/58) der PatientInnen hatten normale Vitamin D-Werte. 19 PatientInnen (33%) litten unter einem Hyperparathyreoidismus und 39 PatientInnen (67%) wiesen normale Parathormonspiegel auf. Vitamin D und Parathormon korrelierten signifikant miteinander ($r=0,9$; $p=0,001$).

Die Vitamin D-Spiegel von PatientInnen mit stabiler Leberzirrhose unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der für Transplantation gelisteten PatientInnen. Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels war signifikant höher ($p=0,001$) bei PatientInnen mit einer terminalen Leberzirrhose als bei jenen mit einer stabilen Zirrhose. Die Prävalenz des Hyperparathyreoidismus war gleich bei PatientInnen mit terminaler Zirrhose und bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose.

3.4 Knochenresorption und Knochenbildungsmarker

3.4.1 Gesamte PatientInnen

Die Knochenbildungsmarker Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bone specific alkaline phosphatase, bALP) und Osteocalcin (OC) zeigten Werte im Normbereich (bALP: 9-90 U/L; OC: 3-14 $\mu\text{g/L}$) in der gesamten PatientInnenpopulation (bALP: 38 U/L [10-80]; OC: 17 $\mu\text{g/L}$ [4-39]). Die Mittelwerte der Knochenresorptionsmarker wie die Tartat resistenten alkalische Phosphatase 5b (TRAP 5b) und die beta cross laps (βctx) lagen nicht innerhalb normaler Werte (TRAP 5b: 2,5 – 5,7 U/L; βctx : 1 – 3,4 nmol/L) (TRAP 5b: 3,5 U/L [1,5 – 7,3]; βctx : 0,5 nmol/L [0,02 – 1,4]).

3.4.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose

Die mittlere bALP-Werte lagen bei 41 U/L (13-80) und die mittleren Werte von OC lagen bei 19 $\mu\text{g/L}$ (9-66). Daher ist eine normale Knochenbildung sogar mit einer

leichten Erhöhung der Knochenbildungsmarker bei einigen PatientInnen vorhanden. Die mittlere TRAP 5b lag innerhalb normaler Werte (3,6 U/L [1,5 – 5,7]), während die mittleren β ctx-Werte leicht rückläufig waren (0,5 nmol/L [0,1 – 1,2]).

3.4.3 TransplantationskandidatInnen

Die mittlere Werte der Knochenspezifischen alkalischen Phosphatase (bALP) und von Osteocalcin (OC) lagen im normalen Bereich (bALP: 9-90 U/L; OC 3-14 μ g/L) bei Patienten, die für eine Transplantation gelistet waren (bALP: 35 U/L; [10-78]; OC: 14 μ g/L [4-93]). Auch die mittleren Werte der Knochenresorptionsmarker lagen im normalen Bereich (TRAP 5b: 2,5 – 5,7 U/L; β ctx: 1 – 3,4 nmol/L), ebenso die mittleren Werte von TRAP 5b mit 3,6 U/L (1,5 – 5,7) und die mittleren Werte von β ctx mit 0,5 nmol/L (0,02 – 1,4).

Die mittleren Werte der Knochenbildungs- und Knochenresorptionsmarker bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose unterschieden sich nicht sehr von jenen mit einer schweren Leberzirrhose (Tabelle 2).

	<i>Stabile Zirrhose</i>	<i>TransplantationskandidatInnen</i>	<i>p-Wert</i>
TSH	2,4 (1,1-3,6)	1,8 (1,1-3,0)	n.s.
Hypothyreose (%)	12% (6/47)	12% (7/58)	n.s.
Vitamin D3	15,4 (10,2- 20,9)	13,7 (7,4-23,1)	n.s.
1,25 Vitamin D3	61 (31-86)	44 (23-66)	n.s.
Vitamin D3 Defizit (%)(<20ng/ml)	49% (23/47)	71% (41/58)	p=0,001
Insuffizienz (%) (20- 30ng/ml)	28% (13/47)	21% (12/58)	n.s.
iPTH	71 (59-81)	44 (36-78)	n.s.
Hyperparathyreoidismus (%)	40% (19/47)	33% (19/58)	n.s.
bALP	40,7 (28-50)	34 (26,8-50,7)	n.s.
OC	19 (14,5-24,9)	13,9 (8,9-19,7)	n.s.
TRAP 5b	3,6 (2,7-4,5)	3,4 (2,4-4,6)	n.s.
β ctx	0,5 (0,3-0,8)	0,7 (0,3-0,8)	n.s.
Test	2,3 (0,8-5,4)	0,8 (0,4-2,3)	p=0,003
DXA LWS (%)			
Normal	36,2% (17/47)	39,7% (23/58)	n.s.

Osteopenie	38,3% (18/47)	25,8% (15/58)	p=0,03
Osteoporose	19,1% (9/47)	29,3% (17/58)	p=0,001
DXA Fem (%)			
Normal	31,9% (15/47)	39,7% (23/58)	n.s.
Osteopenie	36,2% (17/47)	29,3% (17/58)	p=0,03
Osteoporose	19,1% (9/47)	31% (18/58)	p=0,001
DXA Rad (%)			
Normal	45,5% (11/24)	43,8% (7/16)	n.s.
Osteopenie	37,5% (9/24)	43,8% (7/16)	p=0,03
Osteoporose	16,6% (4/24)	12,5% (2/16)	p=0,04
DXA FA (%)			
Normal	41% (10/24)	37,5% (6/16)	n.s.
Osteopenie	29% (7/24)	37,5% (6/16)	p=0,03
Osteoporose	29% (7/24)	25% (4/16)	n.s.

Knochenbildungs- und Knochenresorptionsmarker sind bei den eingeschlossenen PatientInnen ermittelt worden. In Tabelle 2 sind die Mittelwerte dieser Parameter dargestellt. Beide Gruppen, PatientInnen mit stabiler Zirrhose und PatientInnen mit terminaler Leberzirrhose, unterschieden sich nicht bezüglich Knochenbildungs- und Knochenresorptionsmarker oder der Prävalenz von sekundärem Hyperparathyreoidismus. Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels war bei PatientInnen in der Warteliste für eine Leber im Vergleich zu PatientInnen mit einer stabilen Zirrhose deutlich erhöht ($p=0,001$). Die Knochenmineraldichtemessung zeigte bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose eine deutlich höhere Prävalenz für Osteopenie ($p=0,003$) am Schenkelhals und der Lendenwirbelsäule als bei PatientInnen in der Warteliste für eine Transplantation. LebertransplantationskandidatInnen hatten eine deutlich erhöhte Prävalenz für Osteoporose am Schenkelhals und der Lendenwirbelsäule ($p=0,001$). PatientInnen mit stabiler Zirrhose zeigte höhere Werte bei Knochendichtemessungen am distalen Radius und dem unteren Unterarm im Vergleich zu PatientInnen mit terminaler Leberzirrhose aber eine deutlich erhöhte Prävalenz für Osteoporose.

3.5 Knochendichtemessung

Knochenmineraldichtemessungen der Lendenwirbelsäule und des Schenkelhalses waren von allen PatientInnen verfügbar. Die Knochenmineraldichte des unteren Unterarms und des distalen Radius waren von 40 der 105 PatientInnen verfügbar (38%). 24 dieser 40 PatientInnen (60%) litten an einer stabilen Zirrhose und 16 (40%) waren auf der Warteliste für eine Leber.

3.5.1 Gesamte PatientInnen

Osteoporose war bei 24,8% (26/105) der PatientInnen in der Lendenwirbelsäule vorherrschend, bei 16,2% (17/105) am Schenkelhals, bei 27,5% (11/40) am unteren Unterarm und bei 15% (6/40) am distalen Radius. Osteopenie fand sich bei 31,5% (33/105) der PatientInnen in der Lendenwirbelsäule, bei 32,4% (34/105) am Schenkelhals, bei 40% (16/40) am distalen Radius und bei 32,5% (13/40) am unteren Unterarm.

3.5.2 PatientInnen mit stabiler Zirrhose

Osteoporose lag bei 19,1% (9/47) der teilnehmenden PatientInnen mit stabiler Zirrhose an der Lendenwirbelsäule vor und bei 8,5% (4/47) am Schenkelhals. 16,6% (4/24) der PatientInnen mit stabiler Zirrhose litten an Osteoporose am distalen Radius und 29% (7/24) der PatientInnen an Osteoporose am unteren Unterarm.

3.5.3 TransplantationskandidatInnen

Bei 29,3% (17/58) der PatientInnen lag Osteoporose an der Lendenwirbelsäule vor, bei 31% (18/58) am Schenkelhals, bei 25% (4/16) am unteren Unterarm und bei 12,5% (2/16) der teilnehmenden PatientInnen zeigte sich die Osteoporose am distalen Radius. Osteopenie zeigte sich bei 25,8% (15/58) an der Lendenwirbelsäule, bei 29,3% (17/58) am Schenkelhals, bei 43,8% (7/16) der PatientInnen am distalen Radius und in 37,5% (6/16) am unteren Unterarm.

3.6 Vergleich zwischen PatientInnen mit stabiler Zirrhose und TransplantationskandidatInnen

Die Prävalenz der Osteoporose war bei TransplantationskandidatInnen, im Vergleich zu PatientInnen mit stabiler Zirrhose, signifikant höher an der Lendenwirbelsäule und am Schenkelhals (Lendenwirbelsäule: 29,3% vs. 19,1%, $p=0,001$, Schenkelhals: 31% vs. 19,1%, $p=0,001$) (Tabelle 2). Auf beiden Seiten war Osteopenie bei TransplantationskandidatInnen ($p=0,03$) signifikant mehr prävalent als bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose. Die Knochenmineraldichtemessungen waren im distalen Radius von TransplantationskandidatInnen, im Vergleich zu PatientInnen mit stabiler Zirrhose, deutlich reduziert (Osteopenie: 43,8% vs. 37,5% $p=0,03$).

4. Diskussion

In die vorliegende Studie wurden 105 PatientInnen mit einbezogen, die an Abteilung für Transplantationschirurgie der Universitätsklinik für Chirurgie behandelt wurden oder werden.

Das Ziel dieser Studie war, den Knochenstatus dieser PatientInnen zu beurteilen, die aufgrund einer nicht-Malignität-assoziierten und nicht-cholestatischen Lebererkrankung für eine Transplantation gelistet waren.

Alle PatientInnen mit einer nicht-cholestatische Lebererkrankung, die an der Abteilung für Transplantationschirurgie für eine Transplantation evaluiert wurden, waren auch berechtigt an der Studie teilzunehmen. PatientInnen mit gegenwärtiger Osteoporosetherapie mit Kalzium und Vitamin D und cholestatische Lebererkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen. Ebenso das Vorliegen eines malignen Geschehens und die fehlende Einwilligung seitens der /des Patienten/in waren Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie.

Die PatientInnen, die in die Studie teilnahmen, wurden prospektiv über 2 Jahre, gemäß dem Protokoll für TransplantationskandidatInnen, im Zuge der Routinekontrollen an der Abteilung für Transplantationschirurgie, verfolgt. Die Resultate – vor allem den Knochenstatus betreffend - jener PatientInnen, die sich in zu guter Verfassung für eine Transplantation befanden (Child A und B) wurden mit PatientInnen mit einer Zirrhose der Klasse Child C, die bereits für einer Transplantation gelistet waren, verglichen.

Alle Blutproben wurden im Zuge der Routinekontrollen zwischen 8 und 10 Uhr morgens entnommen und die PatientInnen mussten dabei nüchtern sein. Sämtliche Analysen wurden mit Kits der gleichen Seriennummern durchgeführt. Die Proben wurden doppelt gemessen und die Messungen dann gemittelt, falls eine Abweichung zwischen den Messungen auftrat. In die Laboranalyse wurden TSH, Vitamin D3, 1,25 Vitamin D3, PTH, bALP, OC, TRAP 5b, β ctx, Testosteron, Bilirubin, Kreatinin, MDRD, Albumin und INR untersucht.

Des Weiteren wurden Knochendichtemessungen an der unteren Lendenwirbelsäule, der Hüfte und des distalen Radius durchgeführt und Beobachter-verblindet von einem/einer erfahrenen Radiologen/in befundet.

80 (76%) Patienten waren männlich und 25 (24%) weiblich. 47 (45%) PatientInnen litten an einer Zirrhose Child A oder B und 58 (55%) der PatientInnen litten an einer Zirrhose Child C. Diese PatientInnen waren für eine Lebertransplantation gelistet. Das mittlere Alter der eingeschlossenen Patienten lag bei 57 (49-63) und der mittlere BMI bei 25 (15-39). Der mediane MELD aller PatientInnen lag bei 13 (6-39) und der mediane MELD Na bei 16 (6-39) – was den Gesundheitszustand der PatientInnen widerspiegelt. Da die Studiengruppe homogen war, spiegeln der mediane MELD und der mediane MELD Na den Durchschnitts – MELD der Krankenhausbevölkerung wieder. 37 PatientInnen (33%) litten an einer viralen Zirrhose und 68 PatientInnen (67%) an einer Alkohol-induzierten Zirrhose.

Unterteilt man die PatientInnen in Gruppen mit stabiler Zirrhose und terminaler Lebererkrankung, so lag die Verteilung bei 47(45%)/58(55%).

Die PatientInnen mit terminaler Lebererkrankung standen auf der Transplantationsliste und zeigten einen signifikant höheren MELD ($p=0,0001$) und MELD Na ($p=0,0001$) im Vergleich zu jenen PatientInnen mit einer stabilen Zirrhose. Das Bilirubin zeigte ebenso beträchtlich erhöhte Werte bei TransplantationskandidatInnen im Vergleich zu den PatientInnen mit stabiler Zirrhose. Die Werte lagen bei 1,6 mg/dl bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose und bei 3,2 mg/dl bei PatientInnen mit terminaler Lebererkrankung.

Bei PatientInnen mit cholestatischer Lebererkrankung fand man heraus, dass das gesteigerte Vorhandensein von Bilirubin die Proliferationskapazität von Osteoblasten verringert. [STELLON et al., 1985]

Das Kreatinin wies im Vergleich zwischen den Gruppen keinen signifikanten Unterschied auf. Ebenso MDRD 4-Werte waren bei beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Das Serum Albumin hingegen zeigte signifikant ($p=0.001$) niedrigere Werte bei TransplantationskandidatInnen (3,2 mg/dl) als bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose (3,9 mg/dl). Der INR-Wert war wiederum nicht signifikant.

Die Beurteilung der Schilddrüsenfunktion zeigte, dass das mittlere TSH bei den teilnehmenden PatientInnen bei 2 (0,1-9,6) lag. Es zeigte sich, dass die Prävalenz der Hypothyreose bei den PatientInnen mit stabiler Zirrhose nicht sehr von jener der TransplantationskandidatInnen unterschied und somit auch nicht signifikant unterschiedlich war. Daraus kann geschlossen werden, dass das „low T3“ Syndrom, welches sehr oft bei IntensivpatientInnen mit Leberversagen beobachtet werden kann [MEBIS und VAN DE BERGHE, 2011] in der vorliegenden Studienpopulation nicht vorkam. Die mit diesem einhergehenden negativen Auswirkungen auf den Knochenmetabolismus – durch eine chronische Hypothyreose und Suppression der metabolischen Knochenfunktionen – können für die vorliegende Population ausgeschlossen werden [MAZZIOTTI, 2010]

Die Messungen des Vitamin D und Parathormonspiegels zeigten, dass 65% der teilnehmenden PatientInnen einen schweren Vitamin D-Mangel mit Werten unter 20 ng/ml aufwiesen. 24% zeigten einen Vitamin D-Mangel mit Werten zwischen 20 und 30 ng/ml und 11% zeigten Werte im normalen Bereich. Die medianen Vitamin D-Spiegel von PatientInnen mit stabiler Zirrhose unterschieden sich nicht sehr von denen der TransplantationskandidatInnen. Die Prävalenz eines Vitamin D Mangels war aber bei den PatientInnen, die für die Transplantation gelistet waren signifikant höher als bei jenen mit stabiler Zirrhose.

Bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose und bei TransplantationskandidatInnen korrelierten Vitamin D und Parathormon signifikant miteinander. Die Prävalenz des Hyperparathyreoidismus war in beiden PatientInnengruppen gleich.

Eine Studie von Duarte et al. untersuchte die Knochendichte bei 100 Patienten mit viraler Hepatitis. Sie kamen zu dem Schluss, dass sich keine Hinweise auf einen Vitamin D-Mangel zeigten, aber eine Beteiligung von PTH am hohen Knochenumsatz und Knochenschwund bei PatientInnen mit chronischer Hepatitis nicht auszuschließen ist. [DUARTE et al., 2001]

George et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass ein Vitamin D-Mangel bei PatientInnen mit Zirrhose sehr weit verbreitet ist (92%) wohingegen die PTH Spiegel bei 87% der PatientInnen physiologisch waren. Sie schlossen sekundäre und andere metabolische Ursachen für Osteoporose aus. Es zeigte sich, dass PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung eine niedrigere Knochenmasse haben

als gesunde Probanden. Bei ZirrhosikerInnen kommt erschwerend die verminderte körperliche Aktivität, Vitamin D-Mangel, Hypogonadismus und niedrige fettfreie Körpermasse hinzu. [GEORGE et al., 2009]

Die Knochenbildungs- und resorptionsmarker wurden bei den eingeschlossenen PatientInnen ermittelt. Bei näherer Untersuchung der Knochenbildungsmarkern bALP und OC zeigten sich Werte im Normbereich bei allen teilnehmenden PatientInnen. Die Werte der beiden Gruppen unterschieden sich nicht sehr von einander.

Bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose fand sich eine Erhöhung der Knochenbildungsmarker, die Knochenresorptionsmarker lagen im Normbereich

Bei TransplantationskandidatInnen lagen die bALP und OC auch im Normbereich. Ebenso lagen die mittleren Werte der TRAP 5b und β ctx im Normbereich und unterschieden sich somit nicht sehr von den Werten der PatientInnen mit stabiler Zirrhose.

Bei den im Zuge der Studie durchgeführten Knochendichtemessungen waren die Messungen von Schenkelhals und Lendenwirbelsäule von allen PatientInnen verfügbar, die des distalen Radius jedoch nur von 40 PatientInnen. 24 (60%) dieser PatientInnen litten an einer stabilen Zirrhose und 16 (40%) der PatientInnen standen auf der Warteliste für eine Lebertransplantation.

Bei Beurteilung aller Patienten war bei 26 von 105 (24,8%) der PatientInnen die Osteoporose an der Lendenwirbelsäule vorherrschend und bei 17 (16,2%) PatientInnen am Schenkelhals. Bei den 40 PatientInnen, deren Knochendichtemessungen des distalen Radius und unteren Unterarms verfügbar waren, zeigten sich bei 11 (27,5%) am unteren Unterarm und bei 6 (15%) am distalen Radius Osteoporose. Osteopenie fand sich bei Betrachtung der gesamten PatientInnen bereits bei 33 (31,5%) an der Lendenwirbelsäule, bei 34 (32,4%) PatientInnen am Schenkelhals, bei 16 (40%) PatientInnen am distalen Radius und bei 13 (32,5%) am unteren Unterarm.

PatientInnen mit stabiler Zirrhose zeigten eine deutlich höhere Prävalenz für Osteopenie am Schenkelhals und an der Lendenwirbelsäule als TransplantationskandidatInnen, wohingegen die Prävalenz für Osteoporose bei den für eine Transplantation vorgesehenen PatientInnen am Schenkelhals und an der

Lendenwirbelsäule deutlich erhöht war. Die Knochendichtemessungen am distalen Radius und unteren Unterarm zeigten bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose deutlich höhere Werte.

Die Studie zeigt, dass beide PatientInnengruppen, sowohl PatientInnen die an einer stabilen Zirrhose leiden, als auch TransplantationskandidatInnen, ein erhöhtes Risiko haben an hepatischer Osteodystrophie zu erkranken. Die Prävalenz von Osteoporose und Osteopenie war allerdings bei TransplantationskandidatInnen deutlich höher als unter PatientInnen mit stabiler Leberzirrhose – trotz Gleichheit der Serumparameter der beiden PatientInnengruppen.

Monegal et al. beschrieben in ihrer Studie einen signifikanten Verlust an Knochenmasse, vor allem an der Lendenwirbelsäule, bei PatientInnen mit einer terminalen Lebererkrankung. Daran waren eine verminderte Knochenbildung, Störungen im Knochenstoffwechsel, wie Vitamin D-Mangel, reduzierte Parathormin-Spiegel und Hypogonadismus beteiligt. Als hauptsächlichen Risikofaktoren gelten aber weiterhin die Schwere und Ätiologie der Lebererkrankung bei TransplantationskandidatInnen. [MONEGAL, 1997]

Dies deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie, dass bei Patienten mit einer terminalen Lebererkrankung, die bereits für eine Transplantation gelistet waren, die Prävalenz der Osteoporose signifikant erhöht war.

Dies bestätigten die Studien von George et al. und Choundhary et al., welche ebenso eine erhöhte Prävalenz der hepatischen Osteodystrophie bei PatientInnen mit Leberzirrhose feststellten. [GEORGE et al., 2009; CHOUNDHARY et al., 2011]

Idilman et al. kamen in ihrer Studie ebenso zu dem Schluss, dass PatientInnen mit fortgeschrittener Lebererkrankung besonderes Augenmerk hinsichtlich der Entwicklung einer hepatischen Osteodystrophie geschenkt werden sollte und eine besondere Betreuung um dieser vorzubeugen. [IDILMAN, 1997]

Goel und Kar kommen in ihrer Studie zu dem gleichen Schluss, dass die hepatische Osteodystrophie eine sehr häufige, aber leider auch oft übersehene und unterschätzte Komplikation bei PatientInnen mit einer chronischen Lebererkrankung darstellt. Es zeigt sich, dass die hepatische Osteodystrophie sowohl in Verbindung mit cholestatischer als auch mit nicht-cholestatischer Lebererkrankung auftritt. Goel

und Kar sind der Ansicht, dass PatientInnen mit hepatischer Osteodystrophie besonderer Aufmerksamkeit zu Teil werden muss, da die Krankheit schwer zu behandeln ist und die Lebensqualität schwer beeinträchtigt. Die individuellen Risikofaktoren für Osteoporose müssen abgeklärt werden, eine Knochendichtemessung und Krankheit-spezifische Therapie müssen durchgeführt werden. [GOEL und KAR, 2010]

Es ist also notwendig PatientInnen, die für eine Transplantation evaluiert werden, hinsichtlich einer Osteopenie oder Osteoporose zu untersuchen. Dabei ist nicht wichtig, ob es sich um eine stabile Zirrhose oder eine terminale Lebererkrankung handelt – das bestätigen und unterstreichen auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie.

Auch Carey et al. kamen in ihrer Studie zu dem Schluss, dass PatientInnen, unabhängig der Ursache der Zirrhose, auf Osteopenie hin untersucht werden sollten, insbesondere vor einer orthotopen Lebertransplantation. [CAREY et al., 2003]

Aufgrund der Immunsuppressiva, die PatientInnen nach der Transplantation erhält kommt es zu einem Ungleichgewicht von Knochenbildung und –resorption und damit zu einer massiven Erhöhung der Prävalenz der Osteoporose. [HAMBURG et al., 2000; CAREY et al., 2003]

Aus diesem Grund ist es wichtig der hepatischen Osteodystrophie besonderes Augenmerk zu schenken. Die Therapie gestaltet sich aufgrund der unterschiedlich schweren Ausprägung und Verlaufsformen der Lebererkrankung schwierig und wird durch die vorrangige Behandlung mit Immunsuppressiva nach einer Transplantation zusätzlich erschwert.

5. Zusammenfassung

Hintergrund: Die hepatische Osteodystrophie ist eine Komplikation der chronischen Lebererkrankung mit einer multifaktoriellen Genese. Mangelernährung, die verminderte Kalziumaufnahme, Mobilität und Sonnenexposition, Hyperbilirubinämie, bestehender Hypogonadismus, höheres Alter und postmenopausaler Status bei Frauen können in die Entstehung der Osteoporose und damit der hepatischen Osteodystrophie mit einfließen. Bereits transplantierte PatientInnen haben aufgrund der Immunsuppressiva ein noch größeres Risiko für Frakturen. Deshalb ist die Bestimmung des Knochenstatus bei PatientInnen mit chronischer Lebererkrankung sehr wichtig.

Ziel: Das Ziel dieser Studie war es, den Knochenstatus von PatientInnen zu bewerten, welche aufgrund einer nicht-cholestatischen und nicht-Malignität-assoziierten Lebererkrankung für eine Transplantation gelistet waren.

PatientInnen und Methoden: An Studie nahmen 105 PatientInnen teil, die an der Abteilung für Transplantationschirurgie behandelt werden. Alle PatientInnen wurden aufgeklärt und im Rahmen der Routinekontrollen gemäß dem Protokoll für TransplantationskandidatInnen begleitet. Als Einschlusskriterien wurden die PatientInnen zuerst einer Klassifizierung durch den Child-Pugh-Score und den MELD-Score unterzogen. PatientInnen mit einer alkoholischen Leberzirrhose mussten 6 Monate vor der Blutabnahme und Evaluierung Alkohol-abstinent sein und gemäß der EALS Richtlinien für TransplantationskandidatInnen erhielten diese PatientInnen keine antivirale Therapie mehr. Als Ausschlusskriterien wurden eine frühere oder gegenwärtige Osteoporosetherapie mit Kalzium und Vitamin D, eine cholestatische Lebererkrankung, das Vorliegen eines malignen Geschehens und keine Einwilligung seitens des/der Patienten/in gewertet. Im Zuge der Routinekontrollen wurden den nüchternen PatientInnen Blut abgenommen. Alle Analysen wurden mit Kits derselben Seriennummer durchgeführt, doppelt gemessen und dann gemittelt. Es wurden Vitamin D3, PTH, bALP, OC, TRAP 5b, β ctx, Testosteron, Bilirubin, Kreatinin, MDRD, Albumin und INR untersucht. Ebenso wurden Knochendichtemessungen der Lendenwirbelsäule, der Hüfte (Schenkelhals), des distalen Radius und des unteren Unterarms durchgeführt.

Resultate: Die Werte aller PatientInnen konnten für die Studie verwendet werden. 80 waren männlich und 25 weiblich. 47 PatientInnen litten an einer stabilen Zirrhose (Child A oder B) und 58 an einer terminalen Lebererkrankung (Child C). Das mittlere Alter war 57, BMI 25, der MELD 13 und der MELD Na bei 16, wobei der MELD ($p=0,0001$) und MELD Na ($p=0,0001$) bei TransplantationskandidatInnen signifikant höher war. Das Bilirubin war auch signifikant ($p=0,0001$) höher. Das Albumin war hingegen signifikant niedriger ($p=0,0001$) bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose. Ein/e Patient/in (1%) litt an einer Hyperthyreose, 12 (11%) an einer Hypothyreose, 87 (88%) hatten normale Werte und das mittlere TSH lag bei 2 (0,1-9,6). Die Prävalenz der Hyperthyreose unterscheidet nicht signifikant bei beiden Gruppen ebenso der

Vitamin D-Spiegel. Die Prävalenz des Vitamin D-Mangels war bei TransplantationskandidatInnen signifikant höher ($p=0,001$). Die Prävalenz des Hyperparathyreoidismus war bei beiden Gruppen gleich hoch, ebenso wie die mittleren Werte der Knochenbildungs- und Knochenresorptionsmarker. Die Knochendichtemessung zeigte bei PatientInnen mit stabiler Zirrhose eine deutliche höhere Prävalenz ($p=0,003$) für und eine signifikant höhere Prävalenz ($p=0,001$) für Osteoporose bei TransplantationskandidatInnen.

Diskussion: Die Bestimmung der Knochendichte bei PatientInnen, die für eine Transplantation gelistet sind, ist sehr wichtig, da die hepatische Osteodystrophie eine weit verbreitete und nicht zu unterschätzende Komplikation darstellt. Die Schwere der Erkrankung korreliert mit der Schwere der Zirrhose. Die PatientInnen sollten hinsichtlich ihres Knochenstatus regelmäßig kontrolliert und entsprechend therapiert werden.

6. Summary

Introduction: Hepatic osteodystrophy is a serious complication in patients with liver cirrhosis. There is not one complication in patients with end stage liver diseases alike. The ethology of metabolic bone disease in liver cirrhosis is multifactorial. Malnutrition, decreased calcium intake, decreased sun exposure, immobility, hyperbilirubinemia, hypogonadism, seniority and postmenopausal status in women cause changes in bone metabolism which finally lead to the development of osteopenia and osteoporosis.

Objective: The aim of the presented study was to compare the bone status of patients with non-cholestatic liver diseases. The study compared the prevalence of metabolic bone disease in patients with stable liver cirrhosis to those in patients with end-stage liver disease.

Patients and methods: 105 patients were included. They were subjected to classification by the Child-Pugh-Score and the MELD-Score. Patients with Child A or B, whose liver function was too good for liver transplantation, were compared to those with end-stage liver disease with Child class C, who were on the liver transplant waiting list. Patients with cholestatic liver diseases, malignancies or an already present osteoporosis therapy with calcium or vitamin D or those, who gave no consent, were excluded from the study. Blood samples were collected in course of routine inspections at the Department of Transplantation Surgery. The samples were examined with kits with the same lot number and measured in duplicate and averaged. Parameters which were examined were vitamin D, PTH, bALP, TRAP 5b, β ctx, testosterone, bilirubin, creatinin, MDRD, serum albumin and INR. Bone density measurements were performed at the lumbar spine, the femoral neck, the distal radius and the lower forearm.

Results: 105 patients (80 male, 25 female) were included. 47 had a stable cirrhosis (child A or B) and 58 suffered from an end-stage liver disease (child C). The median age was 57 a, BMI 25 kg/m², MELD 13 and MELD Na 16. MELD ($p=0.0001$), MELD Na ($p=0.0001$) and bilirubin ($p=0,0001$) were significant higher in transplant candidates. Albumin was significant lower ($p=0.0001$) in patients with stable cirrhosis. The thyroid values were quite similar in both groups and the prevalence of hyperthyroidism didn't differ in both groups. The prevalence of vitamin D deficiency was significant higher ($p=0.001$) in patients listed for transplantation. The prevalence of hyperparathyroidism was the same in both groups, like the median values of bone formation and resorption markers. BDM showed significant higher prevalence ($p=0.003$) for osteopenia in patients with stable cirrhosis and a significant higher prevalence ($p=0.001$) of osteoporosis in patients with end-stage liver disease.

Discussion: The determination of bone density and bone status in patients with liver disease seems of utmost importance. The metabolic changes and the disease related medication in liver diseases seem to the development of hepatic osteodystrophy. The severity and the duration of the liver disease seem to be associated to the severity of the hepatic osteodystrophy.

7. Literaturverzeichnis

7.1 Rational

CHOUNDHARY N.S. TOMAR M., CHAWLA Y.K., BHADADA S.K., KHANDELWAL N., DHIMAN R.K., DUSEJA A. und BHANSALI A.: Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. Dig Dis Sci. 2011 Nov; 56(11): 3323-7. Epub 2011 May 15

POKARYO M.K. et al.. Bone disease in liver transplant recipients: Incidence, timing and risk factors. Transplant Proc 1991; 23: 1462-1465

BONKOVSKY H.L. et al: Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. Hepatology 1990; 12: 273-280

ROUILLARD S. et al.: Hepatic osteodystrophy. Hepatology 2001; 33:1-13

BERNSTEIN C.N. et al.: AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. Gastroenterology 2003; 124: 795-841

GEORGE J., GANESH H.K., ACHARY S., BANDGAR T.R., SHIVANE V., KARVAT A., BHATIA S.J., SHAH S., MENON P.S. und SHAH N.: Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. World J Gastroenterol 2009 July 28; 15(28): 3516-3522

BAGUR A. et al.: Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. Cakcuf Tissue Int 1998; 63:385-390

STELLON A.J. et al.: Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. An Int Med 1985; 103: 855-860

HAY J.E. et al.: The metabolic bone disease of primary sclerosing cholangitis. Hepatology 1991; 14:257-261

FREEMAN R.B. Jr.: Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. Hepatology 2008; 47:1052-1057

MELLS G. und NEUBURGER J.: Long-term care of the liver allograft recipient. Semin Liver Dis. 2009 Feb; 29(1):102-20. Epub 2009 Feb 23. Review.

HAMBURG S.M. et al.: Bone mineral density in the long term after liver transplantation. Osteoporos Int. 2000; 11:600-606

CAREY E.J., BALAN V., KREMERS W.K. and HAY J.E.: Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. Liver Transpl. 2003; Nov 9(11): 1166-73

LEIDIG-BRUCKNER G. et al.: Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation. Lancet 2001; 342-347

WAGNER D. und FAHRLEITNER-PAMMER A.: Levels of osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for nuclear factor kappa B ligand (RANKL) in serum: are they of any help? Wien Med Wochenschr. 2010 Sep; 160(17-18):452-7. Epub 2010 Aug 16. Review.

7.2 Leberzirrhose

LAËNNEC R.: Traité d'auscultation medial, Paris, 1836, S.196

KUNTZ E., H.-D. KUNTZ and SpringerLink (Online Service): Hepatology Textbook and Atlas History – Morphology Biochemistry – Diagnostics Clinic – Therapy, Springer Berlin Heidelberg, 2008

HEROLD G. et al.: Innere Medizin, 2011

BÖCKER W., DENK H. und HEITZ Ph.U.: Pathologie, 3.Auflage, 2004; Urban und Fischer, München; 782-783

D'AMICO G., GARCIA-TSAO G. and PAGLIARO L.: Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol, 2006; 44(1): 217-231

DE FRANCHIS R.: Portal hypertension IV : proceedings from the Fourth Baveno International Consensus Workshop, 2006; Malden, Mass. ; Oxford: Blackwell Pub. xix, 397 p., [2] p. of plates SCHIFF E.R., SORRELL M.F. and MADDREY W.C.: Schiff's disease of the liver. Lippincott Williams & Wilkins, 2006

BRUNO S. et al.: Low Rate of One-Year Mortality in Patients with Stage 4 Cirrhosis: The Italian Association for The Study of Liver (A.I.S.F.)-EPASCP Prospective Multicenter Study. Journal of Hepatology, 2010; 52(1)

SCHIFF E.R., SORRELL M.F. and MADDREY W.C.: Schiff's disease of the liver. Lippincott Williams & Wilkins, 2007

CHILD C.G. and TURCOTTE J.G.: Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg, 1964, 1: 1-85

BIRCHER J.: Oxford textbook of clinical hepatology. 2nd ed. Oxford medical publications. 1999, Oxford; New York: Oxford University Press. 2 v. (xxiv, 2148, S.81)

DIETEL M., SUTTORP N., ZEITZ M. und HARRISON T.R.: Harrison's Innere Medizin, 16. Aufl., 2005

SEBASTIANI G. and ALBERTI A.: Non invasive fibrosis biomarkers reduce but not substitute the need for liver biopsy. World J Gastroenterol, 2006; 12(23): 3682-3694

ANGERMAYR B., CEJNA M., KARNEL F., GSCHWANTLER M., KOENIG F. und PIDLICH J. et al.: Child-Pugh versus MELD Score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 2003 Jun;52(6): 879-885

KAMATH P.S., WIESNER R.H., MALINCHOC M.L., KREMERS W., THERNEAU T.M., KOSBERG C.L., D'AMICO G., DICKSON E.R., und KIM W.R.: A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease, Hepatology 2001;33: 464-470

MARTIN A.P., BARTELS M., HAUSS J. und FANGMANN J.: Overview of the MELD Score and the UNOS Adult Liver Allocation System, Transplantation proceedings 2007;39:3169-3174

HEROLD G. et al.: Innere Medizin, 2011, S.535

7.3 Lebertransplantation

NEUHAUS P., PFITZMANN R. et al.: Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation; UNI-MED 2005

KÖNIGSRÄINER I., JUN LI, LADURNER R., WITTE M., NADALIN S., KÖNIGSRÄINER A.: Lebertransplantation – Indikationen, Ergebnisse und aktuelle Entwicklungen; Klinikarzt 2011: 40(2): 92-95

TILLMANN H.L. und MANN S.M.P.: Indikation zur Lebertransplantation, Dtsch Med Wochenschr 2003; 128: 104-106; S.104

OOSTRELEEE A. und RAHMEL A.: Annual Report / Eurotransplant International Foundation.-Leiden, 2007

FREEMANN RB., WIESER RH., HARPER A., McDIARMID SV., LAKE J., und EDWARDS E.: The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver Transpl 2002 Sep;8(9): 851-858

KAMATH P.S., WIESNER R.H., MALINCHOC M.L., KREMERS W., THERNEAU T.M., KOSBERG C.L., D'AMICO G., DICKSON E.R., und KIM W.R.: A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease, Hepatology 2001;33: 464-470

ANGERMAYR B., CEJNA M., KARNEL F., GSCHWANTLER M., KOENIG F. und PIDLICH J. et al.: Child-Pugh versus MELD Score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. Gut 2003 Jun;52(6): 879-885

SCHLUGER L.K. und KLION F.M.: The Indications for and Timing of Liver Transplantation Intensiv Care Med 1999; 14:109-117

HAUSS J., FANGMANN J.: Kurzfassung: „Lebertransplantation: Wen wann listen?“ Z Gastroenterol 2002; 40:36-38

BOYER N. und MARCELLIN P.: Pathogenesis, diagnosis and mangement od hepatitis C, 2000; J. Hepatol; 32(1): 98-112

BURRA P.: Hepatitis C Sem Liver Dis; 32: S. 53-65

LOK A. S. F. und MCMAHON B.J.: Chronic Hepatitis B; Hepatologie, 2001; 34,6: 1225-1241

ROMANO D.R., JIMENEZ C., RODRIGUEZ F., LOINAZ C., COLINA F., URENA M.A., GARCIA I. und MORENO E.: Orthotopic Liver Transplantation in Alcoholic Liver Cirrhosis; Transplantation Proceedings 1999; 31: 2491-2493

LOPEZ P. und MARTIN P.: Update to a Liver Transplantation: Indications, Organ Allocation, and Long-Term Care the Mount Sinai Journal of Medicine 2006; 73: S.1056-1066

SOLANO E., KHAKHA A., BLOCH M., . QUAN D, McALISTER V., GHENT C., WALL W., und MAROTTA P. Liver Transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis, Transplantation Proceedings 2003; 35: 2431–2434

HOLSTEGE A.: Indikation zu Lebertransplantation beim chronischen Leberversagen, Z Gastroenterol 2002; 40: 891-902

ICHAH P. und SAMUEL D.: Etiology and Prognosis of Fulminant Hepatitis in Adults, Liver transplantation 2008; 14(S2): 67-79

LLOVET J.M., BURROUGHS A. und BRUIX J.: Hepatocellular carcinoma, THE LANCET• Vol 362 December 6, 2003; 1907-1917

MAZZAFERRO V.: Results of Liver Transplantation: With or Without Milan Criteria? Liver Transpl 2007; 13(11/2): 44-47

YAO F.Y. et al.: Hepatology 2001; 33: 1394-1403

MAZZAFERRO et al.: Lancet Oncol 2009; 10: 35-43

BECHSTEIN W.O. und WULLSTEIN C.: Transplantation abdominaleller Organe – Was gibt es neues?, 1. Auflage, UNI-MED Verlag 2005

KRUKENMEYER M.G. und LISON A.E.: Transplantationsmedizin – ein Leitfaden für den Praktiker, 2006, Walter de Gruyter GmbH & Co. KG

SCHMIED B.M., SAUER P. und MÜLLER S.A.: Probleme nach Lebertransplantation, Intensivmedizin up2date 3 2007, 217-277

SHIO S., YAZUMI S., OGAWA K., HASEGAWA K., TSUJI K. und KIDA M.: Biliary Tract Complications: The Most Common Postoperative Complications in Living Liver Donors , Am J Gastroenterol 2008; 103: 1393–1398

HAIDENHAIN C, HEISE M, JONAS S, BLU - ASSEUR M, PUHL G, MITLER J, THELEN A, SCHMIDT S, LANGENREHR J und NEUHAUS P; Retrograde reperfusion via vena cava lowers the risk for initial non function but increases the risk for ischaemic type lesions in liver transplantation – a randomized controlled trial; Transpl. Int. 2006 Sept; 19(9):738-48

BECHSTEIN W.O. und WULLSTEIN C.: Transplantation abdomineller Organe – Was gibt es neues?, 1. Auflage, UNI-MED Verlag 2005; S.68

NEUHAUS P., PFITZMANN R. et al.: Aktuelle Aspekte der Lebertransplantation; UNI-MED 2005; S.46

7.4 Osteoporose

HEROLD G. et al.: Innere Medizin, 2011, S.749

BARTL R.: Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie, 2001, S.15, S.3, S.6, S.12, S.29

BARTL R.: Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie, 2001

POLLHÄHNE W., GRIESER T., PFEIFER M. und MINNE H.W.: Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen. Georg Thieme Verlag, 1996

KUDLACEK S.: Diagnostik der Osteoporose. Journal für Mineralstoffwechsel 1998; 5: 21-26

PALLAMAR M. und FRIEDRICH M.: Aktuelle Diagnose der Osteoporose. Journal für Mineralstoffwechsel 2005; 12: 94-100

TANNENBAUM C., CLARK J., SCHARTZMAN K., WALLENSTEIN S., LAPINSKI R., MEIER D. und LUCKEY M.: Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87: 4431-4437

7.5 Hepatische Osteodystrophie

GUNDLING F., SEIDL H., LÖFFLER N., STRASSEN I. und SCHEPP W.: Metabolische Störungen bei Leberzirrhose (Teil1): Hepatische Osteopathie und Malnutrition, Aktueller Stand der Diagnostik und Therapie; Dtsch Med Wochenschr 2009; 134: 2461-2464

LESLIE W.D., BERNSTEIN C.N. und LEBOFF M.S.: American Gastroenterological Association Clinical Practice Committee, AGA technical review an osteoporosis in hepatic disorders. Gastroenterology 2003; 125: 941-966

GUICHELAAR M.M., SCHMOLL J., MALINCHOC M. et al.: Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. Hepatology 2007; 46: 1198-1207

HAY J.E.: Bone disease in cholestatic liver disease. Gastroenterology 1995; 276-283

SCHIEFKE I., FACH A., WIEDEMANN M. et al.: Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. World J Gastroenterol 2005; 11: 1843-1847

ORMARSDÓTTIR S., LJUNGGREN O., MALLMIN H. et al.: Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. J Hepatol 1999; 31: 84-90

MOSCHEN A.R., KASER A., STADLMANN S. et al.: The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. J Hepatol 2005; 43: 973-983

MENON K.V., ANGULO P., BOE G.M. et al.: Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing loss in primary biliary cirrhosis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 889-892

CHOUNDHARY N.S. TOMAR M., CHAWLA Y.K., BHADADA S.K., KHANDELWAL N., DHIMAN R.K., DUSEJA A. und BHANSALI A.: Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. Dig Dis Sci. 2011 Nov; 56(11): 3323-7. Epub 2011 May 15

7.6 Patienten und Methoden

TANNENBAUM C., CLARK J., SCHARTZMAN K., WALLENSTEIN S., LAPINSKI R., MEIER D. und LUCKEY M.: Yield of laboratory testing to identify secondary contributors to osteoporosis in otherwise healthy women. J Clin Endocrinol Metab, 2002; 87: 4431-4437

BARTL R.: Osteoporose: Prävention – Diagnostik – Therapie, 2001

GARNERO P. und DELMAS P.D.: New developments in biochemical markers for osteoporosis. Calcif Tissue Int Suppl, 1996 1: 2-9

RIIS B.J., HANSEN M.A., JENSEN A.M., OVERGAARD K. und CHRISTIANSEN C.: Low bone mass and fast rate of bone loss at menopause: equal risk factors for future fracture: a 15-year follow-up study. BONE 1996; 19: 9-12

ROBBINS J.A., SCHOTT A.M., GARNERO P., DELMAS P.D., HANS D. und MEUNIER P.J.: Risk factors for hip fracture in women with high BMD: EPIDOS study Osteoporosis Int, 2005; 16: 149-154

GARNERO P., SORNAY-RENDU E., CLAUSTRAT B. und DELMAS P.D.: Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. J Bone Miner Res, 2000; 15: 1526-1536

MEIER C., TUAN V.N., CENTER J.R., SEIBEL M.J. und EISMAN J.A.: Bone resorption an osteoporotic fractures in elderly men: the dubbo osteoporosis epidemiology study. J Bone Miner Res, 2005; 20: 579-587

POLLHÄHNE W., GRIESER T., PFEIFER M. und MINNE H.W.: Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen. Georg Thieme Verlag, 1996

BARTL R.: Antiosteoporotika – Osteologische Grundlagen, Pharmakologie und klinische Anwendung, 1.Auflage. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft GmbH, Stuttgart, 2006

KUDLACEK S.: Bedeutung einer Supplementation bei Osteoporose mit einer Kombination aus Kalzium und Vitamin D. Journal für Mineralstoffwechsel, 2005; 12: 101-104

PALLAMAR M. und FRIEDRICH M.: Aktuelle Diagnose der Osteoporose. Journal für Mineralstoffwechsel 2005; 12: 94-100

LINDSAY R., SILVERMAN S.L., COOPER C., HANLEY D.A., BARTON I., BROU S.B., LICATA A., BENHAMOU L., GEUSENS P., FLOWERS K., STRACKE H. und SEEMAN E.: Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. JAMA 2001; 285: 320-323

GENANT H.K., WU C.Y., VAN KUIJK C. and NEVITT M.C.: Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. J Bone Miner Res., 1993; 8(9): 1137-1348; Epub 1993/09/01

7.7 Diskussion

STELLON A.J. et al.: Low bone turnover state in primary biliary cirrhosis. *An Int Med* 1985; 103: 855-860

MEBIS L. und VAN DE BERGHE G.: Thyroid axis function and dysfunction in critical illness. *Best Pract Clin Endocrinol Metab.* 2011 Oct; 25(5): 745-57

MAZZIOTTI G., PORCELLI T., PATELLI I., VESCOVI PP. und GIUSTINA A.: Serum TSH values and risk of vertebral fractures in euthyroid post-menopausal women with low bone mineral density. *Bone.* 2010 Mar; 46(3): 747-51 Epub 2009 Nov 3.

DUARTE M.P., FARIAS M.L., COELHO H.S., MENDONÇA L.M., STABNOY L.M. DO CARMO D OLIVIERA M., LAMY R.A. und OLIVIERA D.S.: Calcium-parathyroid hormone-vitamin D axis and metabolic bone disease in chronic viral liver disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001 Sept; 16(9): 1022-7

GEORGE J., GANESH H.K., ACHARY S., BANDGAR T.R., SHIVANE V., KARVAT A., BHATIA S.J., SHAH S., MENON P.S. und SHAH N.: Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009 July 28; 15(28): 3516-3522

MONEGAL A., NAVASA M., GUAÑABENS N., PERIS P., PONS F., MARTINEZ DE OSABA M.J., RIMOLA A., RODÉS J. Und MUÑOZ-GÓMEZ J.: Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997 Feb; 60(2): 148-54

CHOUNDHARY N.S. TOMAR M., CHAWLA Y.K., BHADADA S.K., KHANDELWAL N., DHIMAN R.K., DUSEJA A. und BHANSALI A.: Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2011 Nov; 56(11): 3323-7. Epub 2011 May 15

IDILMAN R., DE MARIA N., UZUNALIMOGLU O. Und VAN THIEL D.H.: Hepatic osteodystrophy: a review. *Hepatogastroenterology.* 1997 Mar-Apr; 44(14): 574-81

GOEL V. und KAR P.: Hepatic osteodystrophy. Trop Gastroenterol. 2010 Apr-Jun; 31(2): 82-6

HAMBURG S.M. et al.: Bone mineral density in the long term after liver transplantation. Osteoporos Int. 2000; 11:600-606

CAREY E.J., BALAN V., KREMERS W.K. and HAY J.E.: Osteopenia and osteoporosis in patients with end-stage liver disease caused by hepatitis C and alcoholic liver disease: not just a cholestatic problem. Liver Transpl. 2003; Nov 9(11): 1166-73

8. Internetadressen

8.1 Leberzirrhose

WHO EUROPE: Comparisons between countries for one selected (group of) cause (s) of death: <http://data.euro.who.int/dmdb/>

NATIONAL VITAL STATISTICS REPORT:

JIAQUAN XU M.D., KENNETH D., KOCHANNEK M.A., SHERRY L. MURPHY B.S. and BETZAIDA TEJADA-VERA, B.S.; Division of Vital Statistics, :

http://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr58/nvsr58_19.pdf

WHO: *Global Estimates for Health Situation. Assesment and Projections*, 1990

http://whqlibdoc.who.int/hq/1990/WHO_HST_90.2.pdf

8.2 Lebertransplantation

COLLABORATIVE TRANSPLANT STUDY: <http://www.ctstransplant.org>

EUROPEAN LIVER TRANSPLANT REGISTRY: <http://www.eltr.org>

KNIEPEISS D., 2010:

http://www.medunigraz.at/gastroenterologie/pdf/HCC_16112010_Kniepeiss.pdf

8.3 Osteoporose

Prävalenz Osteoporose: <http://www.osteoporose.co.at/haeufigkeit.html>

DVO-Leitlinie 2003: <http://www.uniklinikum-giessen.de/med3/leitlinien/osteologie>

DVO-Leitlinie 2006: http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/archiv/Leitlinien-2006

8.4 Patienten und Methoden

WHO Diagnosekriterien für Osteoporose: Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie

e.V.: http://dgrh.de/qualitaetsmanual3_35.html