

## Diagnostik in der Osteologie

Der Terminus Osteologie und die Bezeichnung Osteologie beschreiben das Fachwissen über Knochenerkrankungen. Das Wissensgebiet, die Patientenversorgung und damit auch die Diagnostik sind interdisziplinär.

Die Anamnese und die Erhebung des körperlichen Befunds werden durch apparative diagnostische Verfahren unterstützt. Da physikalische Kräfte eine Adaptation von Struktur und Masse des Knochens und der Muskulatur bewirken, gehört die Beurteilung der Muskulatur und der neuromuskulären Koordination zur osteologischen Diagnostik. Im Rahmen der Ursachendiagnostik bei pathologischen Veränderungen müssen auch Organerkrankungen mit Auswirkungen auf die Adaptation und Regeneration von Muskel und Knochen in die Diagnostik einbezogen werden.

### Anamnese und Risikoassessment

Die Anamneseerhebung umfasst Gezeiten, Wachstum und Entwicklung in der Kindheit und die Endgröße, sowie die Fähigkeit der Lokomotion und deren Einschränkungen beim Erwachsenen. Zur Erfassung genetischer Einflüsse sollte die Familiengeschichte sorgfältig erhoben werden. Auch Ernährungsgewohnheiten und der Gebrauch von Genussgiften sind abzufragen. Metabolische und chronisch-entzündliche Erkrankungen können metabolische Osteopathien maßgeblich beeinflussen. Daher ist je nach Situation eine weiterführende Diagnostik wichtig, z. B. die Ileokoloskopie.

Die Aufzählung von Risikofaktoren in den Leitlinien zur Diagnostik und The-

rapie der Osteoporose beinhaltet chronische Erkrankungen, die eine Risikoabschätzung für die Krankheitsentstehung erlauben [21]. Eine sorgfältige Medikamentenanamnese ist essenziell, da viele Medikamente Einfluss auf den Knochenstoffwechsel nehmen, allen voran Glukokortikoide, Protonenpumpeninhibitoren und Aromatase-Inhibitoren. Im Rahmen der Osteoporosediagnostik gehört im höheren Lebensalter die Sturzanamnese unabdingbar dazu.

### Körperliche Befunde

Die Erhebung der aktuellen und früheren Körpergröße sowie des Gewichts erlaubt eine grobe Abschätzung der Körperzusammensetzung. Aktuelles und früheres (länger anhaltendes) Untergewicht gelten als Risikofaktor für die Osteoporose. Der Längenverlust im Lauf des Lebens kann ein erster Hinweis auf Wirbelkörperfrakturen sein. Die Mobilität und Laizität der Gelenke sowie die Dehnbarkeit der Haut zu untersuchen, hilft bei der Erfassung erblicher Bindegeweserkrankungen. Striae rubrae deuten auf Hyperkortisolismus oder starke Gewichtsschwankungen bei Essstörungen hin. Kyphosierung, Gibbusbildung und schräg verlaufende Hautfalten („Tannenbaumphänomen“) sind klinische Zeichen für osteoporotische Wirbelkörperfrakturen.

Das Abtasten bzw. Auskultieren der zugänglichen Organe hilft, internistische Begleiterkrankungen zu erfassen. Zur Messung der Muskelkraft und Koordination dienen verschiedene Funktionstests (■ Tab. 1). Der Händedruck und eine grobe Prüfung der einzelnen Muskelgruppen tragen zur Einschätzung bei. Ergänzend sollten im Rahmen der

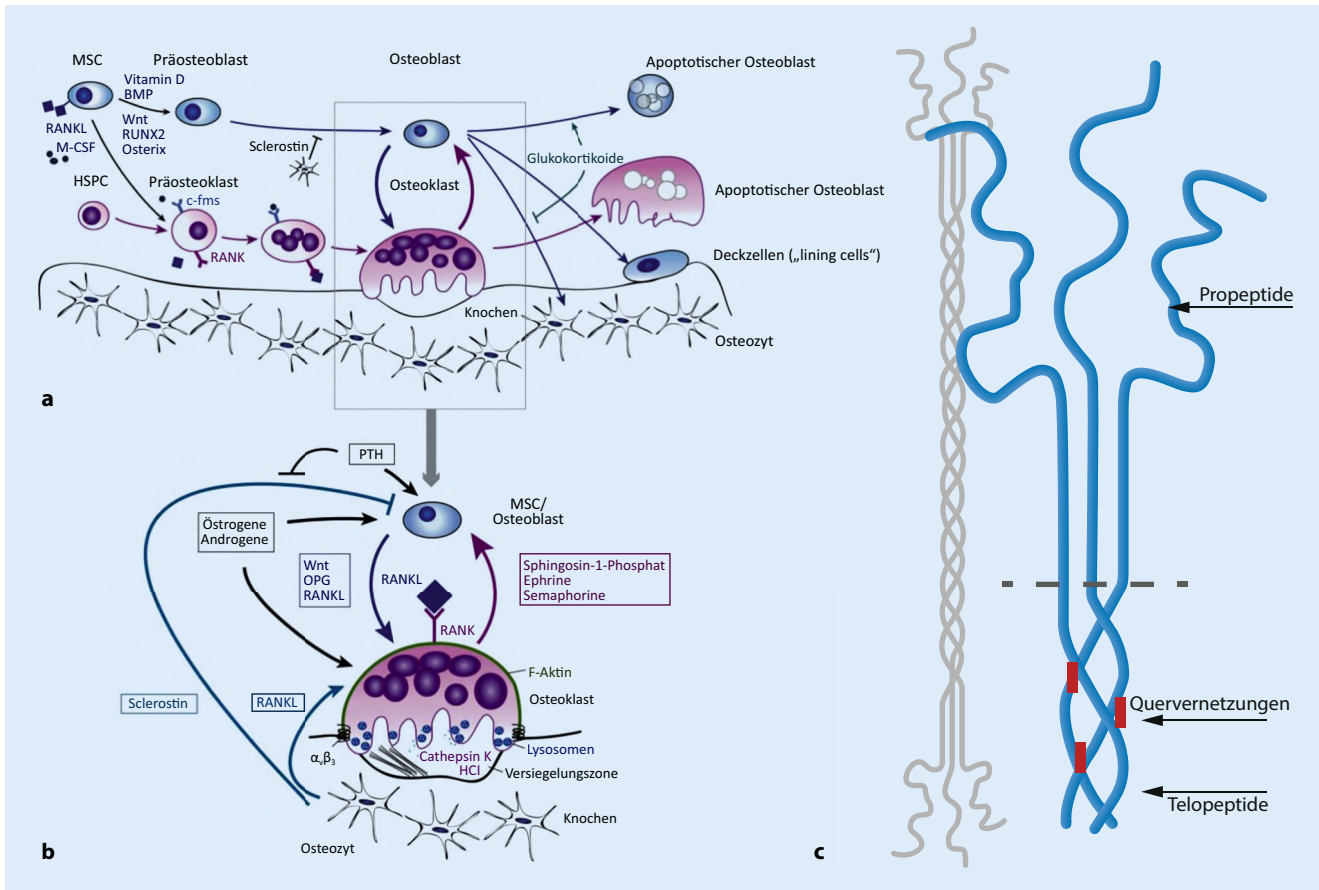
Evaluation des individuellen Sturzrisikos Hör- und Sehfähigkeit beurteilt werden.

### Labordiagnostik

Das Vorgehen bei der Screeningdiagnostik der Osteoporose ist für alle osteologischen Erkrankungen sinnvoll. Die Basislaboruntersuchung unter Einschluss der wichtigen Funktionsparameter für die Leber- und Nierenfunktion, die Hämatopoese und die Diagnostik entzündlicher Krankheiten erlaubt ein Screening zum Ausschluss schwerwiegender Begleiterkrankungen und gibt einen ersten Überblick über den Knochenstoffwechsel (■ Tab. 2).

Die erweiterte Diagnostik beinhaltet unter anderem das endokrine System von Parathormon und Vitamin D. Kalzium- und Vitamin-D-Mangel bedingen einen Anstieg des Parathormons, der alkalischen Phosphatase (AP) und der Phosphatausscheidung. Die Nebenschilddrüsenautonomie bei primärem und tertiärem Hyperparathyreoidismus verursacht zusätzlich eine Erhöhung des Serumkalziums. Die AP-Aktivität im Serum reflektiert die Aktivität von Osteoblasten und damit den „Knochenumsatz“ bei benignen und malignen Erkrankungen. Ebenso dienen Fragmente des Kollagenstoffwechsels als Indikatoren für den Auf- und Abbau des Knochens (■ Abb. 1, ■ Tab. 2; [1–4]). Bei erniedrigter AP-Aktivität hilft die Bestimmung von Substraten der AP wie Pyridoxalphosphat und Phosphoethanolamin bei der Abklärung der Verdachtsdiagnose Hypophosphatasie (■ Tab. 2; [5]).

Spezielle Untersuchungsverfahren kombinieren Hormonmessungen mit



**Abb. 1** ▲ Zusammenspiel der am Knochenstoffwechsel beteiligten Zellen (a und b; aus [3], mit freundl. Genehmigung von Elsevier) und der Synthese und des Abbaus von Kollagen (c). Fragmente von Kollagen 1, wie das N-terminale Peptid von Prokollagen 1, repräsentieren die Knochenformation, da sie beim Aufbau von Kollagenfasern anfallen, andere Fragmente, die mitten im Kollagenmolekül gelegen sind und Vernetzungsstrukturen beinhalten wie Quervernetzungen („crosslinks“) oder aber die spezifischeren N- und C-terminalen Telozeptide des reifen Kollagenmoleküls reflektieren den Abbau von Kollagen (die gestrichelte Linie repräsentiert schematisch die Schnittstelle nach Reifung des Kollagens). *BMP* „Bone morphogenetic proteins“ (knochenmorphogenetische Proteine); *HSPC* „hematopoietic stem/progenitor cells“ (hämatopoetische Stamm- und Vorläuferzellen); *M-CSF* „macrophage colony-stimulating factor“ (Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor); *MSC* „mesenchymal stem cells“ (mesenchymale Stammzellen); *OPG* Osteoprotegerin; *PTH* Parathormon; *RANK* „receptor activator of NF- $\kappa$ B“; *RANKL* „receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand“

einer radiologischen Lokalisationsdiagnostik, z. B. bei der kathetergestützten Etagenblutabnahme mit Parathormonbestimmung zur Lokalisation von Nebenschilddrüsentumoren. Bei Phosphatverlustsyndrom sollte neben der Abklärung einer hypophosphatämischen Rachitis (X-chromosomal-dominant, autosomal-dominant, autosomal-rezessiv [ARHR1, ARHR2]) der Ausschluss einer tumorinduzierten Osteomalazie erfolgen. Meist gutartige mesenchymale Tumoren, selten auch andere Tumorentitäten, produzieren das Phosphatonin „fibroblast growth factor 23“ (FGF23; [6, 7]).

Die Präanalytik der erweiterten osteologischen Labordiagnostik ist sehr anfäl-

lig und weist auch diurnale Rhythmen auf. Sie ist spezialisierten Zentren vorbehalten.

### Muskuloskeletale Performance

Die Funktion von Muskeln, Knochen und Gelenken kann mit verschiedenen klinischen und apparativen Tests erfasst werden. Für eine erweiterte körperliche Untersuchung im Sinne einer Basiseinschätzung stehen die in der geriatrischen Medizin angewendeten Testverfahren zur Verfügung, so etwa die einzelnen Komponenten der „short physical performance battery“ („chair rise test“, Tandemstandtest, Erfassung der Gehgeschwindigkeit) oder auch der „timed up

and go test“ und der 6-Minuten-Gehtest. Die Messung der Handkraft mit einem Handkraftdynamometer ist zunehmend gut erforscht und ein sinnvolles Mittel zur Abschätzung der Muskelkraft und Gebrechlichkeit. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen korrelieren mit der individuellen Muskelmasse. Testverfahren mit Messgeräten für die neuromuskuläre Koordination können in spezialisierten Zentren durchgeführt werden (Tab. 2). Möglicherweise werden sie in Zukunft vermehrt in die Routine übernommen.

### Knochendichtemessungen

Das am weitesten verbreitete Verfahren zur Erfassung der Knochendichte als Sur-

rogatparameter für die Knochenmasse ist die Dualröntgenabsorptiometrie (DXA), die mit der Schwächung von Röntgenstrahlen arbeitet. Ein Schwachpunkt dieser Flächendichtemessung sind falschhohe Ergebnisse an der Lendenwirbelsäule durch Bandverkalkungen, Aortenkalzifizierungen und Osteophyten. In der hüftnahen Region liefert die Messung des Gesamtfemurs und des Schenkelhalses verlässlichere Werte, hier ist die korrekte Lagerung essenziell, damit keine falschen Messwerte generiert werden.

### » CT-gestützte Messverfahren sind weniger gut evaluiert als die Dualröntgenabsorptiometrie

Computertomographie(CT)-gestützte Messverfahren erlauben, die interessierende Region (region of interest, ROI, Bereich von Interesse) besser zu definieren und wirklich auf die Spongiosa und die Kortikalis zu beziehen. Diese Messverfahren haben eine etwas höhere Strahlenbelastung und sind weniger gut evaluiert als die DXA. Immerhin können erfahrene Untersucher damit den Risikofaktor Knochenmasse gut abschätzen.

Ultraschallgestützte Verfahren sind bei richtiger Durchführung ebenfalls geeignet, einen Risikomessparameter für die Frakturresistenz des Knochens zu liefern. Sie sind jedoch noch am wenigsten gut erforscht, besonders auch im Zusammenhang mit Längsschnittanalysen im Verlauf therapeutischer Maßnahmen [8].

Insgesamt ist das klassische Messverfahren die DXA, die in Deutschland flächendeckend verfügbar ist. Gemäß der relativen Trägheit der Mineralisierung und Knochenmasseveränderung beträgt der zeitliche Minimalabstand einer erneuten Messung 6 Monate, z. B. bei einsetzender Menopause oder bei Einsatz von Glukokortikoiden. In der Routine sind es meist 1–2 Jahre. Im Gegensatz zu früheren Vorgehensweisen erbringt die alleinige Messung der Knochendichte nicht die Diagnose. Eine erniedrigte Knochendichte gilt heute als ein starker Risikofaktor neben anderen klinischen Risikofaktoren, die dann in ihrer Gesamtheit das Frakturrisiko widerspiegeln.

F. Jakob · F. Genest · L. Seefried · E. Tsourdi · C. Lapa · L. C. Hofbauer

### Diagnostik in der Osteologie

#### Zusammenfassung

Die osteologische Diagnostik beinhaltet ein breites Spektrum an komplementären Verfahren von der Anamnese und körperlichen Untersuchung bis hin zur molekularen Bildgebung. Entsprechend den vielfältigen Wechselwirkungen des Knochens mit anderen Organsystemen ist die Versorgung der Patienten interdisziplinär. Die Diagnostik der Osteoporose wird unterstützt durch hochwertige Leitlinien. Die Knochendichte hat sich in ihrer Wertigkeit vom bestimmenden Diagnosekriterium zum Risikofaktor gewandelt. Das stellt einen wichtigen Paradigmenwechsel dar und stärkt die klinischen Risikofaktoren im Rahmen des Risikoassessments. Parameter der Muskelmasse, -struktur und -funktion gehen in allen Altersgruppen zunehmend in die Diagnostik ein. Die allgemeine Labordiagnostik dient der Erkennung von Organerkrankungen, die den Knochenstoffwechsel beeinträchtigen. Spezielle Laborparameter sind die Marker für den Knochenanbau und -abbau sowie den Kalzium- und Phosphatstoffwechsel. Die Präanalytik und Interpretation dieser Parameter erfordern Erfahrung und

gehören in die Hand des Spezialisten. Die humangenetische Diagnostik ist in der Diagnostik seltener Knochenerkrankungen mittlerweile gut etabliert, jedoch noch nicht in der Routinediagnostik polygenetischer Krankheiten wie der Osteoporose. Konventionelle radiologische Verfahren haben in der osteologischen Diagnostik einen hohen Stellenwert; sie dienen der Identifizierung von Frakturen, osteolytischen und osteoblastischen Läsionen sowie extraossären Verkalkungen. Zunehmende Bedeutung erlangt die Kombination der Szintigraphie (Einzelphotonenemissionscomputertomographie [SPECT]) und der Positronenemissionstomographie (PET) mit der anatomischen Bildgebung (Computertomographie). Die osteologische Diagnostik verlangt ein breites Wissen und unterliegt einer dynamischen Weiterentwicklung.

#### Schlüsselwörter

Knochendichte · Humangenetik · Einzelphotonenemissionscomputertomographie · Positronenemissionstomographie · Knochenbiopsie

### Diagnostics in osteology


#### Abstract

Clinical diagnostics in metabolic bone diseases cover a broad spectrum of conventional and state of the art methods ranging from the medical history and clinical examination to molecular imaging. Patient treatment is carried out in an interdisciplinary team due to the multiple interactions of bone with other organ systems. Diagnosis of osteoporosis is supported by high level national guidelines. A paradigm shift concerning the clinical relevance of bone mineral density measurement renders this now to be a strong risk factor rather than a diagnostic parameter, while strengthening the value of other clinical factors for risk assessment. The impact of parameters for muscle mass, structure and function is steadily increasing in all age groups. In order to identify underlying diseases that influence bone metabolism a panel of general laboratory diagnostic parameters is recommended. Markers for bone formation and resorption and specific parameters for the regulation of calcium

and phosphate metabolism should be evaluated by specialists because they require diligence in preanalytics and experience in interpretation. Genetic diagnosis is well established for rare bone diseases while diagnostic panels are not yet available for routine diagnostics in polygenetic diseases such as osteoporosis. Conventional radiology is still very important to identify, e. g. fractures, osteolytic and osteoblastic lesions and extraosseous calcifications; however tomography-based methods which combine, e. g. scintigraphy or positron emission technologies with anatomical imaging are of increasing significance. Clinical diagnostics in osteology require profound knowledge and are subject to a dynamic evolution.

#### Keywords

Bone density · Human genetics · Single photon emission computed tomography · Positron emission tomography · Bone biopsy

Tab. 1 Basislabor und spezielle Diagnostik. (Adaptiert nach [21])	
Laborparameter	Aussage/Fragestellung
<b>Basislabor</b>	
Serumkalzium	↑ Primärer Hyperparathyreoidismus, Osteolysen, seltene angeborene Ursachen ↓ z. B. sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hypokalzämie als Kontraindikation für mehrere Osteoporosemedikamente
Serumphosphat	↑ Niereninsuffizienz Stadium IV ↓ Malabsorption, Phosphatdiabetes
Serumnatrium (optional)	↓ Risikofaktor für vertebrale und nichtvertebrale Frakturen
AP-Aktivität im Serum	↑ Angehobener Knochenstoffwechsel, z. B. bei sekundärem Hyperparathyreoidismus/Osteomalazie, Osteolysen, Morbus Paget u. a. ↓ Hypophosphatasie
γ-Glutamyltransferase (GGT)	Zur Differenzialdiagnose einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung, Hinweis auf Zöliakie oder Alkoholabusus (Sturzrisiko und eingeschränkte Knochenregeneration)
Kreatininclearance	↓ Renale Osteopathie, höhergradige Niereninsuffizienz als Kontraindikation für verschiedene Medikamente, Risikofaktor für Osteoporose
Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit/C-reaktives Protein	↑ Differenzialdiagnose entzündlicher Ursachen von Wirbelkörperfrakturen, chronisch-entzündliche Erkrankungen als Risikofaktor für Knochenverlust (rheumatoide Arthritis, Morbus Crohn, chronisch-obstruktive Lungenerkrankung)
Blutbild	Hinweise auf entzündliche und maligne Erkrankungen
Serumeiweißelektrophorese	Hinweise auf monoklonale Gammopathie/multiples Myelom
Thyreoideastimulierendes Hormon (TSH)	< 0,3 mU/l als Hinweis auf Hyperthyreose oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingte Suppression als Risikofaktor für Frakturen
<b>Fakultative Bestimmungen</b>	
Testosteron bei Männern	Hypogonadismus als Risikofaktor für Osteoporose
25-Hydroxy-Vitamin D <sub>3</sub>	Vitamin-D-Mangel/Osteomalazie
Knochenresorptionsparameter (inkonsistente Daten beim Mann) (Quervernetzungen [„crosslinks“], Telo peptide;  Abb. 1c)	Angehobener Knochenstoffwechsel als Frakturrisiko, osteolytische Aktivität
Kalziumausscheidung im 24-h-Urin	Hyperkalzurie, Gefahr von Nierensteinbildung
Phosphatausscheidung im 24-h-Urin	Phosphatverlustsyndrome

## Bildgebende Diagnostik

### Röntgenuntersuchung

Die Radiologie ist für die osteologische Diagnostik nach wie vor unverzichtbar. Die Indikation zur Röntgenuntersuchung der Wirbelsäule und der Röhrenknochen ist durch die Symptomatik und durch klinische Befunde gegeben. Eine Kyphosierung, ein Körperlängenverlust von > 4 cm und Schmerzen der Wirbelsäule geben Anlass, in 2 Ebenen zu röntgen. In den Osteoporoseleiti-

nien werden als Hauptindikation neu aufgetretene starke oder unverändert über Tage anhaltende umschriebene Rückenschmerzen genannt [21, 9].

Die Diagnostik der Wirbelsäule kann bei entsprechender Erfahrung auch mit anderen Verfahren durchgeführt werden, beispielsweise unter Anwendung des vertebralen Frakturassessments mittels DXA (VFA). Dieses Verfahren geht mit einer geringeren Strahlenexposition einher, ist aber in Bezug auf die Differenzialdiagnose anderer Ursachen der Wirbelverformungen nicht leis-

tungsstark. Ein neues Verfahren ist der „trabecular bone score“ (TBS), der die Knochenstruktur auf Basis einer etwas verfeinerten Darstellung bewertet. Er kann in Ergänzung zur oben diskutierten Knochendichtemessung Zusatzinformationen zur Feinstruktur liefern, die einen unabhängigen Risikofaktor beschreiben [10].

### Computertomographie

Die CT von Wirbelkörpern und Röhrenknochen ist indiziert, wenn die konventionelle Diagnostik ungewöhnliche oder schwer interpretierbare Befunde geliefert hat. Osteolytische und osteoblastische Läsionen lassen sich so gut darstellen. Screeninguntersuchungen werden bei malignen Erkrankungen wie dem multiplen Myelom eingesetzt. Wichtig ist die CT auch bei der computertomographisch gesteuerten Biopsie in der Differenzialdiagnose von Knochenläsionen.

### Magnetresonanztomographie

Die Darstellung des Knochens mithilfe der Magnetresonanztomographie (MRT) ist eine Negativdarstellung. Die subtraktiven Methoden und die 3-dimensionale Rekonstruktion erlauben dennoch eine Abbildung der Knochenstruktur und auch eine Aussage über die Feinstruktur des Knochens. Die Verfahren werden ständig weiterentwickelt [11, 12].

Häufig wird die MRT bei ungeklärten muskuloskeletalen Schmerzen eingesetzt, wobei sich nicht selten Ödembezirke innerhalb des Knochens darstellen, die so beispielsweise als frische Sinterfrakturen der Wirbelkörper oder beginnende Insuffizienzfrakturen demaskiert werden. Die Ödembildung ist in der Regel noch 2–4 Monate nach einer Fraktur sichtbar [13], im Einzelfall, zumal bei zwischenzeitlicher Nachsinterung, aber auch deutlich länger.

### Szintigraphie

Die Szintigraphie ist eine gute Screeningmethode zur Beurteilung von Läsionen mit angehobenem Knochenstoffwechsel. Dargestellt wird eine erhöhte Osteoblastenaktivität. Die Untersuchungen

Tab. 1 Basislabor und spezielle Diagnostik. (Adaptiert nach [21]) (Fortsetzung)	
Laborparameter	Aussage/Fragestellung
<b>Erweitertes Labor (zum Nachweis spezieller seltener Erkrankungen und zur Differenzialdiagnose von Knochenmanifestationen bei anderen Erkrankungen)</b>	
Parathormon	Primärer und sekundärer Hyperparathyreoidismus, Hypoparathyreoidismus
„Fibroblast growth factor 23“ (FGF23)	Phosphatverlustsyndrome
Knochenspezifische AP (BAP)	Zur Differenzierung der AP-Erhöhung im Serum
Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP)	Zur Differenzialdiagnose bei hoher Knochenmasse (Osteopetrose)
Pyridoxalphosphat	Substratstau bei Hypophosphatasie
Kadmiumbestimmung im Urin	Bei unklaren Fällen von Osteoporose
Parameter des Mikromilieus im Knochen (z. B. RANKL, Sclerostin, Interleukin-6) und muskelassoziierte Parameter (Myostatin, Activin)	Für wissenschaftliche Fragestellungen in der Hand des Spezialisten, zukünftiges Potenzial für die Routine vorhanden
Mastzelltryptase	Bei Verdacht auf Mastozytose
Ferritin, Transferrinsättigung	Bei Verdacht auf Hämochromatose
AP Alkalische Phosphatase; RANKL „receptor activator of NF-κB ligand“	

Tab. 2 Klinische Testbatterien und gerätebasierte Untersuchung der muskuloskeletalen Performance		
	Klinische Routine	Wissenschaft (additiv)
Muskelmasse	Dualröntgenabsorptiometrie (DXA) Bioimpedanzanalyse (BIA)	Magnetresonanztomographie (MRT) Computertomographie (CT)
Kraft	Handkraftdynamometrie	Beinpresse „Peak expiratory flow“
Leistung/ Koordination	„Short physical performance battery“: – Gehgeschwindigkeit – Balance/Tandemstandtest – Aufstehetest („chair rise test“)  „Timed up and go“	Leonardo Balance X 6-Minuten-Gehtest „Stair climb power test“

werden mit Technetium-markierten Bisphosphonaten durchgeführt. Weiterentwicklungen mit Tracern, die eine funktionelle Aussage erlauben, werden wahrscheinlich zukünftig eine größere Rolle spielen. Szintigraphisch lassen sich degenerative Veränderungen, Frakturen, Umbauzonen (Metastasen, Morbus Paget) und auch tumoröse Veränderungen darstellen (Abb. 2; [14, 15]). Die Differenzialdiagnose zu malignen Läsionen ist ausgesprochen wichtig. Im Falle der myelomassozierten Knochenerkrankung ist die Szintigraphie meist negativ, da das Myelom die Aktivität der Osteoblasten komplett inhibieren kann.

Spezielle Szintigraphieverfahren wie zur Diagnostik von Nebenschilddrüsenadenomen sind sehr hilfreich für die Lokalisationsdiagnostik. Die Szintigraphie der Nebenschilddrüse wird mit

speziellen Tracern durchgeführt. Liganden für Somatostatinrezeptoren werden zur Tumorsuche in der Diagnostik von tumorinduzierten Phosphatverlustsyndromen eingesetzt.

### Positronenemissionstomographie-Computertomographie, funktionelle Bildgebung

Der Einsatz der Positronenemissionstomographie (PET) in der Diagnostik osteologischer Syndrome ist meist auf die Diagnostik von gutartigen und bösartigen tumorösen Läsionen beschränkt. In der PET-Untersuchung mit radioaktiv markierter Glukose (<sup>18</sup>F-Fluorodesoxyglukose) lassen sich hypermetabole Bezirke identifizieren, die Tumoren und Metastasen entsprechen können. Andererseits können auch andere Stoffwech-

selprozesse wie der Aminosäuremetabolismus (<sup>11</sup>C-Methionin-PET) oder der Oberflächenrezeptorbesatz von Zellen visualisiert werden (<sup>68</sup>Ga-DOTATOC/DOTATATE für Somatostatinrezeptoren; <sup>68</sup>Ga-Pentixafor für den Chemokinrezeptor CXCR4). Die Kombination mit der CT erlaubt dann zusätzlich die Darstellung der umgebenden Anatomie.

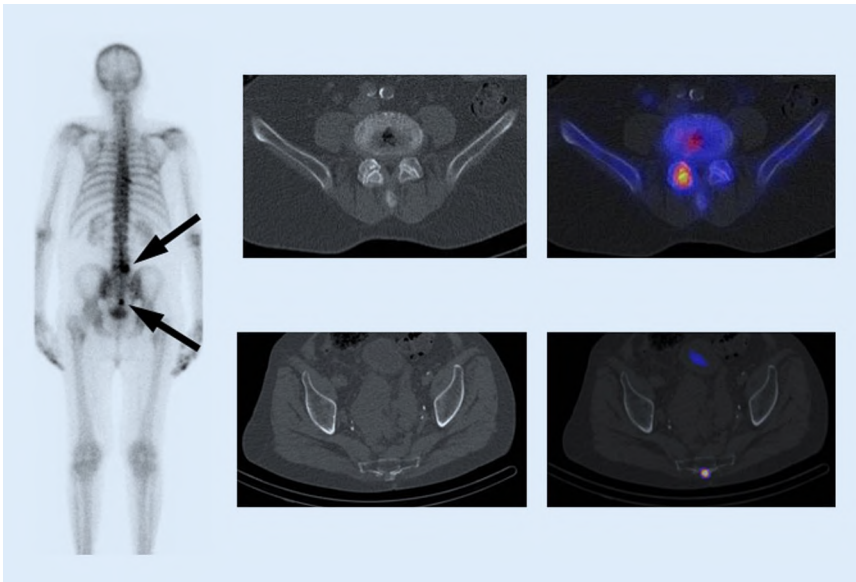
In der Diagnostik der onkogenen Osteomalazie haben solche Untersuchungsgänge eine besondere Bedeutung, da diese Tumoren häufig sehr klein sind und keine klinischen Lokalsymptome verursachen (Abb. 3). Möglicherweise werden sie mit der Charakterisierung neuer Liganden für die funktionelle Darstellung auch in der Diagnostik der Myelomkrankung des Knochens an Bedeutung gewinnen [16, 17].

## Knochenbiopsie

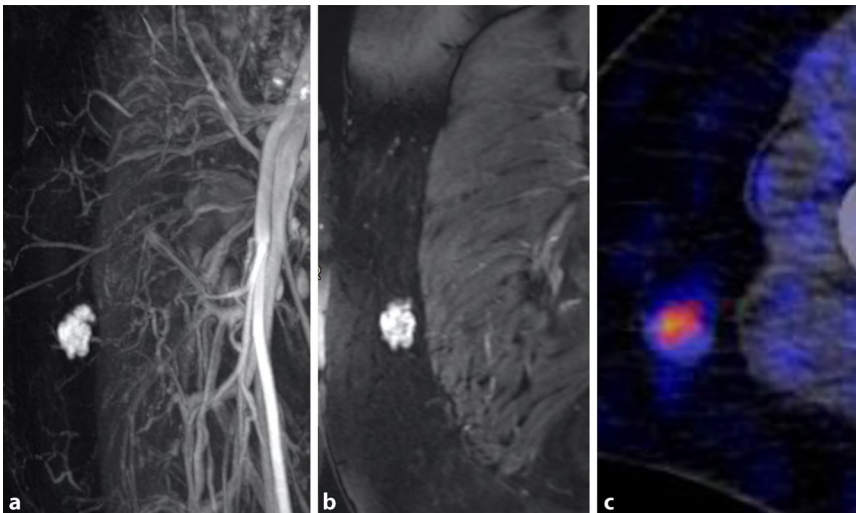
Die Knochenbiopsie wird zur Charakterisierung metabolischer Osteopathien und zum Ausschluss von Knochenmarkerkrankungen durchgeführt. Die gezielte Biopsie von Läsionen, die in der bildgebenden Diagnostik aufgefallen sind, dient der Artdiagnose. Für erstere Diagnostik werden Jamshidi-Verfahren verwendet oder es wird eine transiliakale Biopsie durchgeführt. Hauptindikationen sind die Abklärung einer Osteoidose bei Rachitis oder Osteomalazie und der Ausschluss hämatologischer Erkrankungen (Mastozytose, multiples Myelom). Die Diagnose einer Osteoporose wird nicht mit der Biopsie gesichert. Eine spezielle Fragestellung ist die nach dem Vorliegen einer renalen Osteopathie, für die eine Klassifikation von der adynamen bis zur High-turnover-Osteopathie erarbeitet wurde [18].

## Genetische Diagnostik

Eine gezielte genetische Diagnostik wird vor allem bei den seltenen Knochenerkrankungen durchgeführt. So ist die Hypophosphatasie eine klassische Indikation, deren Diagnose auf einer erniedrigten Aktivität der alkalischen Phosphatase basiert und die dann genetisch bestätigt wird. Die Osteogenesis imperfecta wird durch Mutationen des Kollagens



**Abb. 2** ▲ Wertigkeit der kombinierten szintigraphischen (SPECT) und anatomischen (CT) Bildgebung bei der Skelettszintigraphie am Beispiel eines Patienten mit Zustand nach Lungenkarzinom und zunehmenden Beschwerden im Bereich der unteren LWS und des Steißbeins. In der planaren Ganzkörperaufnahme von dorsal zeigen sich zwei fokale Anreicherungen im Bereich der unteren LWS (*oberer Pfeil*) und des Os coccygeum (*unterer Pfeil*). Mithilfe der kombinierten SPECT/CT kann die Stoffwechselsteigerung im Bereich der LWS einer aktivierten Arthrose zugeordnet werden (*obere Reihe rechts*), im Bereich der Anreicherung des Coccygeums findet sich eine Osteolyse mit Metastasenverdacht. CT Computertomographie; LWS Lendenwirbelsäule; SPECT „single photon emission computed tomography“ (Einzelfotonenemissionscomputertomographie)



**Abb. 3** ▲ Wertigkeit der Somatostatinrezeptor-PET in Kombination mit der CT ( $^{68}\text{Ga}$ -DOTATATE-PET/CT) und der Angiographie bei einer Patientin mit onkogenen Osteomalazie. Die Patientin präsentierte sich mit myopathischen Beschwerden und erhöhten FGF23-Spiegeln im Blut. Bei Verdacht auf eine tumorinduzierte Osteomalazie war die konventionelle Abklärung mit CT und Skelettszintigraphie zunächst ohne wegweisenden Befund. In der PET/CT mit einem radioaktiv markierten Somatostatinanalogon zeigte sich jedoch eine subkutane Läsion im Bereich der rechten Glutealregion (c), die dann auch mit Angiographie und Magnetresonanztomographie darstellbar war (a und b) und histologisch als phosphaturischer mesenchymaler Tumor gesichert werden konnte. CT Computertomographie; FGF23 „fibroblast growth factor 23“ (Fibroblastenwachstumsfaktor 23); PET Positronenemissionstomographie [6]

selbst und durch Mutationen in Genen, die mit der Kollagenprozessierung assoziiert sind, verursacht. Hier liefert die genetische Diagnostik sogar Informationen für differenzielle therapeutische Strategien [19, 20]. Weitere seltene Erkrankungen sind der Hypoparathyreoidismus und die Syndrome der erhöhten Knochendichte. Auch beim Morbus Paget werden immer mehr Mutationen identifiziert, die in Genen der Osteoklastendifferenzierung und -aktivierung lokalisiert sind.

### » Die genetische Diagnostik hat in der Osteologie an Bedeutung gewonnen

Für sog. polygenetische Erkrankungen wie die Osteoporose oder die Arthrose gibt es nach wie vor keine „Panel-Diagnostik“, die für den routinemäßigen Einsatz geeignet wäre und einen Beitrag zur individualisierten Therapie leisten könnte. Auch hier ist jedoch damit zu rechnen, dass in den nächsten Jahren neue Loci mit größeren Auswirkungen entdeckt werden [19]. Insgesamt hat die genetische Diagnostik in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen. Mit zunehmender Verfügbarkeit von Geräten zur Sequenzierung des gesamten Exoms bei vertretbaren Kosten werden sich hier in nächster Zeit weitere Entwicklungen ergeben.

### Fazit für die Praxis

- Die osteologische Diagnostik berücksichtigt die vielfältigen Interaktionen des Knochens mit anderen Organsystemen und deren Krankheiten.
- Neben einer gründlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung umfasst das diagnostische Spektrum apparative und bildgebende Verfahren sowie ein basales Laborprofil.
- Je nach Befundkonstellation kann sich dann eine spezielle Labordiagnostik zur Identifizierung seltener Knochenerkrankungen anschließen. Typischerweise liegt sie in der Hand des osteologischen Spezialisten.
- Für die Osteoporose ist die alleinige Knochendichtemessung kein Diagnosekriterium mehr, sondern

ein Risikofaktor im Kontext anderer Faktoren.

- Parameter der Muskelfunktion und klinische Risikofaktoren erlangen eine zunehmende prädiktive Bedeutung für Stürze und Frakturen.
- Bei pathologischen Frakturen ist vor allem der Ausschluss maligner Läsionen eine diagnostische Herausforderung. Hier hat die histologische Abklärung einen hohen Stellenwert. Konventionelle radiologische Verfahren bilden unverändert die Basisdiagnostik. Die moderne szintigraphische Bildgebung und Schnittbildverfahren, welche die Funktion und Anatomie kombiniert darstellen (PET-CT), eröffnen neue Möglichkeiten der differenziellen Charakterisierung von Knochenläsionen.

---

## Korrespondenzadresse

---

### Prof. Dr. F. Jakob

Experimentelle und Klinische Osteologie,  
Lehrstuhl Orthopädie und Orthopädische  
Klinik König-Ludwig-Haus  
Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland  
f-jakob.klh@uni-wuerzburg.de

---

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E. Tsourdi, F. Genest und C. Lapa geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

F. Jakob erhielt Vortragshonorare und Beratungshonorare von den Firmen Amgen, Alexion, Lilly, MSD, Servier, medi und Novartis. Er erhielt Mittel für Forschungsprojekte von den Firmen medi, Novotec, Novartis und Alexion, sowie Mittel zur Durchführung klinischer Studien zur Prüfung Knochen-/Muskel-spezifischer Medikamente der Firmen Amgen, Alexion, Lilly, Servier und Novartis.

L. Seefried erhielt Vortragshonorare und Beratungshonorare von den Firmen Amgen, Alexion, Lilly, MSD, Servier, Novartis. Er erhielt Mittel für Forschungsprojekte von Novartis und Alexion, sowie Mittel zur Durchführung klinischer Studien zur Prüfung Knochen-/Muskel-spezifischer Medikamente der Firmen Amgen, Alexion, Lilly, Servier und Novartis.

L. Hofbauer erhielt Forschungsförderung von Amgen und Novartis sowie Honorare für Vorträge oder Beratungen von Alexion, Amgen, Eli Lilly, Merck, Novartis und UCB.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Hlaing TT, Compston JE (2014) Biochemical markers of bone turnover – uses and limitations. *Ann Clin Biochem* 51(Pt2):189–202
2. Ferreira A et al (2015) Bone remodeling markers and bone metastases: from cancer research to clinical implications. *Bonekey Rep* 4:668
3. Hofbauer LC et al (2014) Endocrine aspects of bone metastases. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(6):500–512
4. Jakob F (2007) Metabolic bone diseases. *Internist (Berl)* 48(10):1101–1117
5. Whyte MP (2016) Hypophosphatasia – aetiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 12:233 doi:10.1038/nrendo.2016.14
6. Lapa C et al (2014) Diagnostic findings and treatment in a 51-year-old woman with oncogenic osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 99(2):385–386
7. Lee JY, Imel EA (2013) The changing face of hypophosphatemic disorders in the FGF-23 era. *Pediatr Endocrinol Rev* 10(Suppl 2):367–379
8. Thomsen K et al (2015) Is calcaneal quantitative ultrasound useful as a prescreen stratification tool for osteoporosis? *Osteoporos Int* 26(5):1459–1475
9. Kainberger F et al (2016) Musculoskeletal imaging in preventive medicine. *Wien Med Wochenschr* 166(1–2):9–14
10. Bousson V et al (2015) Trabecular bone score: where are we now? *Joint Bone Spine* 82(5):320–325
11. Chang G et al (2015) 7 Tesla MRI of bone microarchitecture discriminates between women without and with fragility fractures who do not differ by bone mineral density. *J Bone Miner Metab* 33(3):285–293
12. Alizai H, Chang G, Regatte RR (2015) MRI of the musculoskeletal system: advanced applications using high and ultrahigh field MRI. *Semin Musculoskelet Radiol* 19(4):363–374
13. Cuenod CA et al (1996) Acute vertebral collapse due to osteoporosis or malignancy: appearance on unenhanced and gadolinium-enhanced MR images. *Radiology* 199(2):541–549
14. O'Sullivan GJ, Carty FL, Cronin CG (2015) Imaging of bone metastasis: An update. *World J Radiol* 7(8):202–211
15. Agrawal K et al (2015) Pitfalls and limitations of Radionuclide planar and hybrid bone imaging. *Semin Nucl Med* 45(5):347–372
16. Lapa C et al (2016) (11)C-Methionine-PET in multiple myeloma: correlation with clinical parameters and bone marrow involvement. *Theranostics* 6(2):254–261
17. Philipp-Abbrederis K et al (2015) In vivo molecular imaging of chemokine receptor CXCR4 expression in patients with advanced multiple myeloma. *EMBO Mol Med* 7(4):477–487
18. Kann PH et al (2006) Transiliac bone biopsy in osteoporosis: frequency, indications, consequences and complications. An evaluation of 99 consecutive cases over a period of 14 years. *Clin Rheumatol* 25(1):30–34
19. Boudin E et al (2015) Genetic control of bone mass. *Mol Cell Endocrinol*. doi:10.1016/j.mce.2015.12.021
20. Shaker JL et al (2015) Recent developments in osteogenesis imperfecta. *F1000Res* 4:681
21. DVO (2014) DVO Leitlinie Osteoporose. [http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014)