

Aus der Klinik für Gastroenterologie und gastroenterologische Onkologie

Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie (Komm.)

Direktor Prof. Dr. Volker Ellenrieder

im Zentrum Innere Medizin

der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen

---

**Osteoporose bei Mastozytosepatienten – Zusammenstellung  
universitätsmedizinischer Daten**

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät der

Georg-August-Universität zu Göttingen

vorgelegt von

**Jonas Sebastian Reid**

aus

Hamburg

Göttingen 2015

**Dekan:** Prof. Dr. rer nat. H. K. Kroemer

**I. Berichterstatterin:** Prof. Dr. med. H. Siggelkow

**II. Berichterstatter/in:** PD Dr. Timo Buhl

**III. Berichterstatter/in:** Prof. Dr. Margarete Schön

**Tag der mündlichen Prüfung:** 02.08.2017

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung.....	6
1.1 Osteoporose.....	6
1.1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Knochens .....	6
1.1.2 Definition der Osteoporose .....	8
1.1.3 Epidemiologie .....	9
1.1.4 Klinische Bedeutung der Osteoporose und Klinik von Frakturen.....	10
1.1.5 Diagnostik.....	11
1.1.5 Therapie der Osteoporose.....	13
1.2 Mastozytose .....	15
1.2.1 Definition.....	15
1.2.1.1 Formen der Mastozytose .....	15
1.2.2 Epidemiologie .....	18
1.2.3 Pathologie und Pathophysiologie.....	18
1.2.4 Klinik.....	19
1.2.5 Diagnostik.....	20
1.2.6 Therapie .....	23
1.3 Beteiligung des Knochens bei Mastozytose .....	25
1.3.1 Ursachen für einen Knochendichteverlust bei der Mastozytose .....	26
1.3.2 Diagnostische und prädiktive Parameter zur Abnahme der Knochendichte bei Patienten mit Mastozytose.....	28
1.3.3 Therapie der Osteoporose bei Mastozytose .....	30
1.4 Fragestellung.....	33
2. Material und Methoden.....	34
2.1 Studiendesign.....	34
2.2 Probandenrekrutierungen.....	34
2.2.1 Anzahl der Probanden und Dauer der Studie .....	34
2.2.2 Auswahl der Probanden .....	34
2.3 Medizinisches Screening .....	34
2.3.1 Fragebogen .....	34
2.3.2 Anamnese .....	35
2.3.3 Klinische Untersuchung .....	35
2.3.4 Messparameter, Laborparameter und histologische Untersuchungen.....	36
2.3.4.1 Laborparameter .....	36
2.3.4.2 Messparameter.....	36
2.3.4.3 Untersuchungen von Gewebematerial.....	37

2.4. Biochemische Analysemethoden.....	37
2.5 Osteodensitometrie.....	40
2.5.1 Messprinzip .....	41
2.5.2 Dosis und Strahlenbelastung.....	41
2.5.3 Durchführung.....	41
2.5.4 Referenzdaten .....	42
2.5.5 T-score und Z-score .....	42
2.6 Histologische Untersuchungen .....	42
2.6.1 Histologische Untersuchung der Haut .....	42
2.6.2 Histologische Untersuchung des Knochenmarks.....	43
2.6.3 Molekulare Untersuchung auf eine Mutation im c-Kit-Protoonkogen .....	43
2.7 Aktensichtung .....	43
2.7.1 Alter und Geschlecht .....	44
2.7.2 Größe, Gewicht, BMI .....	44
2.7.3 Form der Mastozytose .....	44
2.7.4 Laborparameter .....	44
2.7.5 Messparameter Knochendichte .....	45
2.7.6 Medikamente .....	45
2.7.7 Frakturen .....	45
2.7.8 Symptome der Mastozytose .....	45
2.7.9 Risikofaktoren der Osteoporose .....	46
2.7.10 Histologische Untersuchungen .....	46
2.8 Statistische Methoden .....	46
3. Ergebnisse.....	48
3.1 Patientenrekrutierungen .....	48
3.2 Patientencharakterisierung .....	48
3.2.1 Basisdaten und Alter.....	48
3.2.2 Formen der Mastozytose .....	49
3.2.3 Kategorien anhand der Knochendichtemessung (DXA) .....	50
3.2.4 Laborparameter .....	52
3.2.5 Symptome der Mastozytose .....	54
3.2.6 Medikamente .....	55
3.2.7 Risikofaktoren für die Osteoporose.....	56
3.2.7 Frakturen .....	57
3.2.8 histologische Untersuchungsbefunde .....	58
3.3 Gruppenvergleich: Unterschiede zwischen den Patienten mit verschiedenen Mastozytoseformen .....	59
3.3.1 Knochendichte nach Formen der Mastozytose.....	59

3.3.2 Symptomverteilung nach Form der Mastozytose.....	62
3.3.3 Laborwerte nach Form der Mastozytose .....	67
3.4 Gruppenvergleich: Unterschiede zwischen Mastozytosepatienten mit Osteoporose, Osteopenie oder Normalbefund in der Knochendichte bezüglich der Laborparameter .....	68
3.5 Unterschiede in der Knochendichte zwischen Patienten mit und ohne fokale Infiltration des Knochenmarks .....	70
3.6 Zusammenhang zwischen Tryptase und Knochendichte.....	71
3.7 Korrelation der Parameter der Mastozytosepatienten.....	73
3.7.1 Zusammenhang zwischen Interleukin-6 und Knochendichte.....	73
3.7.2 Zusammenhang zwischen Knochendichte und Alter der Mastozytosepatienten.....	73
3.7.3 Korrelation von Serum-Tryptase und Alter der Mastozytosepatienten.....	74
3.8 Lineare Regression.....	75
4. Diskussion .....	78
Osteoporose bei Mastozytose .....	84
5. Kritische Anmerkungen zur Studie .....	99
6. Ausblick .....	101
7. Zusammenfassung .....	102
Literaturverzeichnis .....	103
Danksagung .....	119
Curriculum vitae.....	1

## Abkürzungsverzeichnis

♂	männlich
♀	weiblich
♀post	postmenopausal
♀prä	prämenopausal
25-OH-Vit. D3	25-Hydroxy-Vitamin-D3
ASM	aggressiv systemische Mastozytose
BAP	<i>bone alkaline phosphatase</i>
BMI	<i>body-mass-index</i>
Ca	Kalzium
CM	kutane Mastozytose
DCM	diffuse kutane Mastozytose
DPD	Desoxypyridinolin
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	<i>dual-x-ray-absorptiometry</i>
EPOS	<i>European Prospective Osteoporosis Study</i>
EVOS	<i>European Vertebral Osteoporosis Study</i>
IFN- $\alpha$	Interferon- $\alpha$
IgE	Immunglobulin E
IL-1 $\alpha$	Interleukin-1 $\alpha$
IL-6	Interleukin-6
ISM	indolent systemische Mastozytose
kg	Kilogramm
KM	Knochenmark
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
m	Meter
MC	Mastzelle
MCL	Mastzelleukämie
mSv	Millisievert
MW	Mittelwert
NIH	National Institute of Health
OPE	Osteopenie
OPG	Osteoprotegerin

OPO	Osteoporose
PTH	Parathormon
R	Rangkorrelationskoeffizient
RANKL	<i>receptor activator of nuclear factor <math>\kappa</math>B ligand</i>
<i>scf</i>	Stammzellfaktor, <i>stem cell factor</i>
SD	Standardabweichung
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SM	systemische Mastozytose
SM-AHNMD	Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht-mastozytärer Neoplasie
SSM	schwelende ( <i>smouldering</i> ) systemische Mastozytose
TMEP	Teleangiectasia macularis eruptiva perstans
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
UP	Urticaria pigmentosa
WF	Wachstumsfaktor
WHO	World Health Organization

# 1. Einleitung

Die Mastozytose ist eine Erkrankung mit unterschiedlichen Ausprägungen, gekennzeichnet durch eine erhöhte Mastzelllast und Akkumulation von Mastzellen in bestimmten Geweben. Betroffene Gewebe können vor allem Haut und Knochenmark sein, aber auch Leber, Milz, Lymphknoten und die Schleimhaut des gesamten Magen-Darm-Traktes.

Neben dem Befall der verschiedenen Organe mit den jeweiligen, im Folgenden beschriebenen Funktionseinschränkungen können die Patienten zudem an Symptomen leiden, die durch die von Mastzellen sezernierten Mediatoren und Zytokine verursacht werden. Ein solches mögliches Symptom der Mastozytose ist die Osteoporose. Die durch Mastozytose bedingte Osteoporose gehört, im Gegensatz zu der primären Osteoporose, zu den sekundären Osteoporosen mit bekannter Ätiologie.

In der vorliegenden statistischen Studie wurden retrospektiv Daten aus den Patientenakten von Mastozytosepatienten mit und ohne Osteoporose zusammengestellt und statistisch ausgewertet. Das Ziel der Studie ist die Bestandsaufnahme universitätsmedizinischer Daten anhand der Patientenakten zur Charakterisierung eines Patientenkollektivs von Mastozytose-Patienten. Des Weiteren sollten mögliche Zusammenhänge von Mastozytose und Osteoporose überprüft werden. Es wurden hierbei für jeden Patienten zum einen Basisdaten wie Alter, Größe, Gewicht und Geschlecht für die Charakterisierung des Kollektivs aufgenommen; zum anderen wurden eine Vielzahl von Symptomen der Mastozytose, bestimmte Laborwerte (Zytokine, Knochenstoffwechselfparameter), Knochendichtemessungen und histologische Befunde erfasst.

## 1.1 Osteoporose

### 1.1.1 Physiologie und Pathophysiologie des Knochens

Knochengewebe ist sehr fest, aber auch elastisch und stark beanspruchbar (Seeman und Delmas 2006). Seine Flexibilität erlaubt es, einwirkende Energie zu absorbieren, um bei Beanspruchung nicht zu brechen (Seeman 2008). Die Knochenmatrix besteht aus Typ I Kollagen (Seeman und Delmas 2006). Durch Mineralisierung (beim Menschen ca. 60% des Knochens) wird der Knochen gehärtet und gewinnt an Festigkeit (Seeman und Delmas 2006). Die Hauptaufgaben des Knochens sind die

Funktion als Stützgewebe, als Teil des Bewegungsapparates und als Kalziumspeicher. Auch nimmt der Knochen eine Funktion als endokrines Organ ein und spielt eine Rolle im Energie-Metabolismus des Körpers (Feng et al. 2006, Ferron et al. 2008, Ferron et al 2010, Huesa et al. 2014, Wei et al. 2014). Der Knochen besteht aus trabekulären (ca. 20%) und kortikalen (ca. 80%) Anteilen. Er befindet sich im Laufe des Lebens in einem ständigen Vorgang der Knochenbildung (Modeling), des Abbaus und des Knochenumbaus (Remodeling) (Seeman und Delmas 2006). Dabei kommt es zu einem Wechselspiel zwischen Knochen aufbauenden Osteoblasten und für den Knochenabbau zuständigen Osteoklasten. Weiterhin spielen die Osteozyten eine zentrale steuernde Rolle (Feng et al. 2006, Heino et al. 2002, Zhao et al. 2002, Heino et al. 2004, Bonewald 2011). Alle Zellen zusammen bilden die *bone multicellular unit* (BMU) (Frost 1966, 1969; Parfitt 1994), die durch Hormone und Zytokine in ihrer Aktivität beeinflusst wird.

Knochenbrüchigkeit während des Alterns entsteht durch ein Zusammenspiel von hormonellen Störungen und Störungen auf Ebene der zellulären Funktionseinheiten (Seeman 2008), verstärkt und ausgelöst durch metabolische Veränderungen und Erkrankungen sowie die Exposition von Risikofaktoren. Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) scheinen bei der Pathogenese der Osteoporose eine wichtige Rolle zu spielen (Raisz 1999, Siggelkow et al. 2003). Insbesondere der Rezeptor-Aktivator von NF- $\kappa$ B (RANK), sein Ligand RANKL (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand*) und der lösliche Zytokinrezeptor Osteoprotegerin (OPG) haben einen wichtigen Effekt auf die Knochenresorption (Leibbrandt und Penninger 2008). Sie gehören zu den TNF-Molekülen (Leibbrandt und Penninger 2008). Remodeling findet vor allem auf der Oberfläche des trabekulären Knochens, aber auch im kortikalen Knochen statt (Raisz 2005). Dafür ist die Aktivierung von hämatopoetischen Vorläuferzellen und Differenzierung zu Osteoklasten notwendig (Leibbrandt und Penninger 2008). Eine Steigerung des Remodeling-Prozesses kann zu einem Knochenmasseverlust führen. Der Grund hierfür ist, dass die Resorption bei dem Remodeling weniger Zeit benötigt als der Knochenaufbau durch Osteoblasten (Raisz 2007). Eine Verstärkung der Resorption führt nicht zwangsläufig zu einem Knochenmasseverlust (Knochenwachstum in der Pubertät als Beispiel). Eine ungenügende Knochenformation durch Osteoblasten kann in diesem Zusammenhang ebenso eine wichtige Rolle spielen (Raisz 2007).

### 1.1.2 Definition der Osteoporose

Entsprechend der Definition des National Institute of Health (NIH) ist die Osteoporose nach pathologischen Kriterien eine systemische skelettale Erkrankung. Sie ist gekennzeichnet durch Verlust von Knochenmasse, gestörte Mikroarchitektur des Knochens und gesteigerte Fragilität (NIH Consensus Panel on Osteoporosis 2001). Die erhöhte Fragilität entsteht hierbei durch qualitative und quantitative Abnahme im trabekulären und kortikalen Knochen und kann so zu Frakturen ohne adäquates Trauma führen (siehe Kapitel 1.1.1). Nach der Definition der WHO (World Health Organization) liegt dann eine Osteoporose vor, wenn der Knochenmineralgehalt in einer *dual-x-ray-absorptiometry* an der Lendenwirbelsäule, am Femurhals und/oder am Gesamt-Femur um mehr als -2,5 Standardabweichungen vom Mittelwert einer 30-jährigen Frau abweicht (T-score unter -2,5).

In den Leitlinien des Dachverbandes für Osteologie (DVO) wird eine Einteilung über ein berechenbares Gesamtrakturrisiko vorgenommen, bei dem eine Vielzahl von Risikofaktoren, wie beispielsweise ein erhöhtes Sturzrisiko, eine Rolle spielen. Hierbei kommt unter anderem der bereits genannten DXA-Messung, dem Geschlecht und dem Alter die Rolle eines starken Risikofaktors zu. Die Entscheidung zu weiterführender Diagnostik und Therapie ergibt sich nicht allein durch den T-score der DXA-Messung, sondern durch das Gesamtrisiko für Frakturen im klinischen Kontext. Grundsätzlich unterscheidet man bei der Osteoporose zwischen der primären und der sekundären Osteoporose. Zu den primären Osteoporosen gehört die idiopathische Osteoporose bei Kindern und Jugendlichen ohne Gonadendysfunktion. Weiterhin gibt es die Typ-I-Osteoporose (mit dem Synonym postmenopausale Osteoporose), die durch Östrogen-Mangel bedingt ist. Zuletzt gibt es noch die Typ-II-Osteoporose (auch senile Osteoporose). Die Übergänge sind allerdings fließend. Zu den sekundären Osteoporosen zählen diejenigen mit geklärter Ätiologie. Häufig sind diese durch endokrinologische Erkrankungen oder Medikamente bedingt. Aber auch die Osteoporose bei Mastozytose zählt zu den sekundären Osteoporosen. Tabelle 1 zeigt verschiedene Ursachen einer sekundären Osteoporose.

Tabelle 1:

<b>Ursachen einer sekundären Osteoporose</b>
<b>primärer Hyperparathyreoidismus</b>
<b>Cushing-Syndrom</b>
<b>Therapie mit Glukokortikoiden oral</b>
<b>männlicher Hypogonadismus</b>
<b>Hyperthyreose</b>
<b>Akromegalie</b>
<b>Diabetes mellitus</b>
<b>Mastozytose</b>
<b>rheumatoide Arthritis</b>
<b>asekretorisches multiples Myelom</b>
<b>Malnutrition und Malabsorption, Zöliakie, Laktoseintoleranz</b>

Tabelle 1: Beispiele für sekundäre Osteoporosen

Eine weitere Unterteilung der Osteoporose bezieht sich auf den Knochenstoffwechsel. So kann unterteilt werden in die *high-turnover*-Osteoporose mit einem hohen Knochenumsatz, und in die *low-turnover*-Osteoporose mit geringer Knochenabbaurate (Bernstein et al. 2003).

### 1.1.3 Epidemiologie

Die Osteoporose ist eine häufig auftretende Erkrankung von hoher volkswirtschaftlicher Relevanz. In Deutschland leiden nach Häussler et al. 7,8 Millionen Menschen an Osteoporose, davon überwiegend Frauen (Hausssler et al. 2007). Entsprechend der Studie von Hadji et al. 2013 leiden nach Hochrechnungen 6,3 Millionen Menschen in Deutschland an einer Osteoporose (Haji et al. 2013). In dieser Studie wurden Daten von Patienten einer großen Krankenkasse aus den Jahren 2006 bis 2009 retrospektiv ausgewertet. Die Zahl der Neuerkrankungen wurde auf 885000 jährlich geschätzt. Innerhalb von 3 Jahren traten bei 52 % der evaluierten Patienten eine oder mehrere Frakturen auf. Lippuner et al. zeigten in ihrer Studie zu osteoporotischen Frakturen in der Schweiz im Verlauf der Jahre 2000 bis 2008 eine zunehmende Belastung für das Gesundheitswesen (Lippuner et al. 2012). In einer Studie der „European Prospective Osteoporosis Study Group (EPOS-Group)“ wurde gezeigt, dass die Inzidenz vertebraler Frakturen beider Geschlechter

deutlich mit dem Alter ansteigt (DVO-Leitlinie Osteoporose 2014, EPOS 2002). Die Inzidenz lag hier im Alter von 50–79 Jahren für Frauen bei ca. elf pro 1000 Personen pro Jahr, für Männer bei ca. sechs pro 1000 pro Jahr. Die Studie von Ismail et al. zu Frakturen im Bereich der Extremitäten ergab bei steigendem Alter für Frauen ebenfalls eine deutliche Zunahme der Frakturrate (Ismail et al. 2002). Dagegen kam es bei Männern mit steigendem Alter zu keinem deutlichen Anstieg der Frakturrate (Ismail et al. 2002). Die Inzidenz bezüglich der Frakturen an Extremitäten lag für Frauen im Alter von 50–79 Jahren bei ca. 19 bezogen auf 1000 Personen pro Jahr, für Männer im Alter von 50–79 Jahren bei ca. 7 (Ismail et al. 2002). Nach der Studie von Hadji et al. lag die ermittelte Osteoporose-Prävalenz für 2009 bei 14% in Bezug auf die erfassten Versicherten über 50 Jahre (Frauen 24%; Männer 6%) (Haji et al. 2013). Bei der aktuellen demografischen Entwicklung in Deutschland ist zu erwarten, dass die altersassoziierte Osteoporose weiterhin zunehmen wird (Jakob 2007). Rechenmodelle einer Studie ergaben, dass sich die sozioökonomischen Auswirkungen in den kommenden Jahren in Deutschland deutlich verstärken werden (Bleibler et al. 2012).

#### 1.1.4 Klinische Bedeutung der Osteoporose und Klinik von Frakturen

Die klinische Bedeutung der Osteoporose liegt in dem erhöhten Risiko von Frakturen, wobei es bei Patienten mit verminderter Knochendichte zu charakteristischen pathologischen Knochenbrüchen ohne adäquates Trauma kommen kann (Jakob 2007). Wirbelkörperfrakturen können zunächst symptomfrei sein (Darr et al. 2008) oder durch Rückenschmerzen imponieren (Rosen 2005) und einhergehen mit einer Verkürzung der Körpergröße (Darr et al. 2008). So kann es zu Fehlhaltungen, verkürztem Rippen-Becken-Abstand und thorakaler Hyperkyphosierung mit Einengung und Verminderung des Lungenvolumens sowie Behinderung bei der Atmung kommen (Jakob 2007). Distale Frakturen wie die distale Radiusfraktur betreffen oftmals noch relativ mobile Patienten. Sie können typisch als Folge eines Sturzes und des Versuches entstehen, sich abzustützen (Darr et al. 2008). Ein klinisch schwerwiegendes Problem stellen die Oberschenkelhalsfrakturen und andere Frakturen im Hüftbereich dar. Sie gehen mit einer besonders hohen Morbidität und – auch heute noch – relativ hohen Mortalität einher. Die Mortalität liegt bei Frakturen im Bereich des Hüftgelenkes in den ersten sechs Monaten bei 20-25% (Alegre-Lopez et al. 2005, Jakob 2007, Jiang et al. 2005, Smektala et al. 2005). Auch

bei Wirbelkörperfrakturen ist die Mortalitätsrate hoch (Ensrud et al. 2000, Ismail et al. 1998, Johnell et al. 2004b, Kado et al. 1999, Kado et al. 2003, Kanis et al. 2004). In der Studie von Kado et al. an Frauen über 65 Jahre hatten Frauen mit einer Wirbelkörperfraktur ein 32% erhöhtes Mortalitätsrisiko gegenüber Frauen ohne Wirbelkörperfraktur (8 Jahre *follow up*-Untersuchung) (Kado et al. 2003). Neuere Studien zeigen in Zusammenhang mit Frakturen ebenfalls eine erhöhte Mortalität (Haentjens et al 2010). So hatten ältere Patienten in der Studie von Haentjens et al. ein 5-8 fach erhöhtes Risiko innerhalb von 3 Monaten nach einer Fraktur der Hüfte zu sterben. Insbesondere bei Männern fand sich in Studien ein erhöhtes Mortalitätsrisiko nach Frakturen der Hüfte (Abrahamsen et al. 2009). Auch Monate nach der initialen Fraktur bleibt bei vielen Frakturen das Mortalitätsrisiko erhöht (Abrahamsen et al. 2009, Melton et al. 2013).

### 1.1.5 Diagnostik

Nach den Leitlinien der DVO 2014 sollte bei allen Personen, bei denen aus der Summe aller Risikofaktoren eine hohe Frakturgefahr (ab einem 10-Jahres-Fraktur-Risiko von 20%) zu erwarten ist, eine Basisdiagnostik bezüglich einer Osteoporose durchgeführt werden. (Tabelle 2: Risikofaktoren).

Tabelle 2 (mod. nach den DVO-Leitlinien zur Osteoporose 2014)

Risikofaktoren
Niedrigtraumatische Wirbelkörperfraktur mit über 40% Höhenminderung (2-3 Grades)
Klinisch manifeste Wirbelkörperfraktur 1. Grades mit Deckplattenimpression (Niedrigtrauma) ⇔ ohne Klinik nur als Einzelfallentscheidung
Multiple Wirbelkörperfrakturen ohne adäquates Trauma
nicht-vertebrale Frakturen ohne Frakturen von Fingern, Zehen, Schädel und Knöchel
orale Glukokortikoide (ab 3 Monate Therapie mit täglich mindestens 2,5 mg Prednisolonäquivalent)
Cushing-Syndrom oder subklinischer Hyperkortisolismus
Hochdosierte Glukokortikoide inhalativ
proximale Femurfrakturen bei Vater oder Mutter

multiple Stürze oder Sturzneigung
Immobilität
Nikotinkonsum und / oder COPD
Untergewicht
Antidepressiva, Depression
Hyperthyreose
Monoklonale Gammopathie unklarer Signifikanz
rheumatoide Arthritis
Aromatasehemmer als Einzelfallentscheidung
antiandrogene Therapie/männlicher Hypogonadismus: Einzelfallentscheidung
Epilepsie/Antiepileptika
Diabetes mellitus Typ I und II (Typ II bei Frauen ab 60 und Männern ab 70)
BII-Magenresektion oder Gastrektomie
primärer Hyperparathyreoidismus
Wachstumshormonmangel bei Hypophyseninsuffizienz
Spondylitis ankylosans als Einzelfallentscheidung
Therapie mit Glitazonen
Zöliakie
Chronische Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren
Herzinsuffizienz

Tabelle 2: Risikofaktoren für ein erhöhtes 10-Jahres-Frakturrisiko

Ab einem gewissen Alter – bei Frauen über 70 Jahre und Männern über 80 Jahre – sollte auch ohne zusätzliche Risikofaktoren eine Basisdiagnostik durchgeführt werden. Patienten mit sekundären Formen der Osteoporose benötigen zur individuellen Einschätzung und Therapie eine gesonderte Zuwendung durch jeweilige Fachspezialisten.

Die Basisdiagnostik umfasst Anamnese, klinische Befunde einschließlich Messung von Körpergröße und Gewicht, Laborkontrollen sowie eine DXA-Knochendichtemessung. Bei klinischem Anhalt für eine Fraktur (Schmerzen, Größenverlust, Trauma) sollte gegebenenfalls eine Bildgebung zum Frakturausschluss durchgeführt werden.

Tabelle 3: (mod. nach den DVO-Leitlinien zur Osteoporose 2014)

<b>Basislabor</b>
<b>Kalzium, Phosphat, optional Natrium</b>
<b>Blutbild, BSG/CRP</b>
<b>AP, Gamma-GT, Eiweißelektrophorese</b>
<b>TSH</b>
<b>Kreatinin-Clearance</b>
<b>Einzelfallentscheidung: 25-Hydroxy-Vitamin D3, Knochenumbau-marker</b>
<b>fakultativ bei Männern: Testosteron</b>

Tabelle 3: Labor bei Frakturen, klinischem Hinweis oder T-score < -2

Für die Osteodensitometrie gilt, dass eine DXA der Gesamt-LWS, des Gesamtfemur und des Femurhalses empfohlen wird. Dabei wird der niedrigste Gesamtwert berücksichtigt. Nach einer Definition der WHO werden die Ergebnisse der Knochendichtemessung wie folgt interpretiert:

- Normal: T-Wert oberhalb -1 Standardabweichung (SD)
- Osteopenie/verminderte Knochendichte: T-Wert zwischen -1 und -2,5 SD
- Osteoporose: T-Wert unter -2,5 SD

### 1.1.5 Therapie der Osteoporose

Eine spezielle Therapie der Osteoporose bedarf nach DVO-Leitlinien 2014 zweier Grundvoraussetzungen. Zum einen muss das geschätzte Risiko einer Fraktur eines Wirbelkörpers und des proximalen Femur für die nächsten zehn Jahre bei 30% und höher liegen. Zum anderen muss eine Minderung der Knochendichte (T-score) im Bereich der LWS oder des proximalen Gesamtfemur per DXA festgestellt werden (DVO-Leitlinien 2014). Bei den Empfehlungen zur Entscheidung der Diagnostik und Therapie beziehen sich die DVO-Leitlinien hier auf die Daten der European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) und der Rotterdam-Studie. Die wichtigsten beeinflussenden Größen sind das Lebensalter, die Knochendichte und die Prävalenz

von Frakturen (Bagger et al. 2006, De Laet et al. 1998, O'Neill et al. 1996). Weitere spezifische Risikofaktoren, wie z.B. Nikotinkonsum, multiple Stürze, Immobilität und eine proximale Femurfraktur eines Elternteils können hier zu einer Verringerung der Therapieschwelle führen (DVO-Leitlinien 2014). Nach den Leitlinien der DVO gilt für einen T-score von unter -2, dass bei einer leitliniengerechten medikamentösen Therapie eine Fraktursenkung von durchschnittlich 30–40% für Wirbelkörperfrakturen und periphere Frakturen belegt ist (DVO-Leitlinien 2014). Der DVO gründet seine Aussage zur Kosteneffektivität auf die sozioökonomische Studie von Müller et al. (Institut für Gesundheitsökonomie und klinische Epidemiologie der Universität zu Köln) (Mueller et al. 2008). Für die postmenopausale Frau haben nach den Leitlinien Alendronat (Boonen et al. 2005; Cranney et al. 2002; Ensrud et al. 1997; Hochberg et al. 2005) Ibandronat (Chesnut et al. 2004), Östrogene (Rossouw et al. 2002), PTH 1-34 (Neer et al. 2001), Raloxifen (Barrett-Connor et al. 2002, Delmas et al. 2003, Johnell et al. 2004a), Risedronat (Cranney et al. 2003, Kanis et al. 2005a, McClung et al. 2004) Strontium Ranelat (Compston 2005, Meunier et al. 2004, Meunier et al. 2002, Reginster et al. 2005) und Zoledronat (Reid et al. 2002) sowie Denosumab (Boonen et al. 2009, Cummings et al. 2009, McCloskey et al. 2012, McClung et al. 2012) die am besten belegte Wirkung in Bezug auf eine Fraktursenkung. Der RANKL-Antikörper und Inhibitor Denosumab konnte, bezogen auf die Erhöhung der Knochendichte in klinischen Studien, bessere Ergebnisse im Vergleich zu Bisphosphonaten erzielen (Kendler et al. 2010). Für Männer wird eine vergleichbare Wirksamkeit (DVO-Leitlinien 2014) für die Medikamente Alendronat (Orwoll et al. 2000), Zoledronat (Lyles et al. 2007), Risedronat (DVO-Leitlinien 2014) und PTH1-34 (Orwoll et al. 2003) sowie Strontium Ranelat angenommen. Eine Therapie durch Denosumab für Männer mit erhöhtem Frakturrisiko bei Hormonablation zur Therapie eines Prostatakarzinoms ist möglich (Smith et al. 2009). Seit 2014 ist Denosumab auch für Männer zur Therapie der Osteoporose zugelassen. Weitere Möglichkeiten der Therapie bei Zustand nach Fraktur stellen nicht-medikamentöse Ansätze dar, wie zum Beispiel die Durchführung von Physiotherapie und Rehabilitationsmaßnahmen (Binder et al. 2004). In Studien konnte gezeigt werden, dass es Zusammenhänge zwischen einem verminderten Vitamin-D-Spiegel und einem erhöhten Frakturrisiko gibt (Cauley et al. 2008, Cummings et al. 1998). Studien weisen darauf hin, dass zumindest bei defizienten Patienten im Erwachsenenalter eine Supplementierung mit Vitamin D und/oder Kalzium die Frakturinzidenz von nicht-vertebralen Frakturen

senken kann (Komulainen et al. 1998, Reid et al. 1995). Nach den DVO-Leitlinien soll die Supplementierung in der Regel als Basisversorgung durchgeführt werden (DVO-Leitlinien 2014).

## **1.2 Mastozytose**

### 1.2.1 Definition

Die Mastozytose ist eine Erkrankung, ausgehend von hämatopoetischen Stammzellen (Horny et al. 2008) und ist gekennzeichnet durch pathologische Akkumulation von Mastzellen (MC) in bestimmten Geweben (Leitlinien Mastozytose 2008). Es handelt sich um eine Erkrankung mit sehr unterschiedlichem klinischen Erscheinungsbild. Die Organe, die von der Mastozytose betroffen sind, können von Patient zu Patient variieren. Betroffen sind vor allem die Haut und das Knochenmark. Auch Organe wie die Leber, Lymphknoten, Milz und der gesamte Gastrointestinaltrakt können betroffen sein (Metcalf und Akin 2001), (Leitlinien Mastozytose 2008). Die Symptome der Mastozytose sind ebenfalls sehr zahlreich. Sie werden zum einen ausgelöst durch die Infiltration genannter Organe durch MC, zum anderen durch die von den MC freigesetzten Zytokine und Mediatoren. Zu diesen gehören zum Beispiel Histamin und Prostaglandine (Leitlinien Mastozytose 2008).

#### 1.2.1.1 Formen der Mastozytose

Die Mastozytose lässt sich anhand der Klinik und Morphologie in verschiedene Kategorien unterteilen. Tabelle 4 zeigt eine Einteilung des Erkrankungsbildes nach Klassifikation der WHO. Tabelle 5 zeigt Unterformen der kutanen Mastozytose. Zunächst kann man eine Unterteilung in die kutane und die systemische Mastozytose vornehmen. Kinder sind normalerweise von einer kutanen Form der Mastozytose betroffen (Hartmann und Metcalfe 2000), die im Kindesalter vor der Pubertät eine Tendenz zur spontanen Remission hat (Leitlinien Mastozytose 2008). Bei Erwachsenen findet sich meist eine systemische Mastozytose (Hartmann und Metcalfe 2000).

Tabellen 4 und 5 zeigen die Klassifikation und die Subtypen der Mastozytose (Valent et al. 2001).

Tabelle 4: WHO-Klassifikation der Mastozytose (Valent et al. 2001)

<b>Klassifikation der Mastozytose</b>
<b>kutane Mastozytose (CM)</b>
<b>indolent systemische Mastozytose (ISM)</b> <b>Subtypen:</b> <i>smouldering systemic mastocytosis (SSM)</i> <b>isolierte Knochenmarks-Mastozytose ohne Hautbeteiligung</b>
<b>systemische Mastozytose mit assoziierter klonaler, nicht der Mastzelle zuzuordnender, hämatologischer Erkrankung (SM-AHNMD)</b>
<b>aggressive systemische Mastozytose (ASM)</b>
<b>Mastzelleukämie (MCL)</b>
<b>Mastzellsarkom</b>
<b>extrakutanes Mastozytom</b>

Tabelle 4 WHO-Klassifikation der Mastozytose

Tabelle 5: Subtypen der kutanen Mastozytose (Valent et al. 2001)

<b>Formen der kutanen Mastozytose</b>
<b>makulopapulöse kutane Mastozytose/Urticaria pigmentosa:</b> typische Urticaria pigmentosa noduläre Form Plaquetform Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP)
<b>diffuse kutane Mastozytose (DCM)</b>
<b>solitäres Mastozytom der Haut</b>

Tabelle 5: Subtypen der kutanen Mastozytose

Die kutane Mastozytose betrifft nur die Haut. Sie lässt sich in drei Subvarianten aufteilen. Die **Urticaria pigmentosa (UP)** oder makulopapulöse kutane Mastozytose ist die deutlich häufigste der kutanen Formen und imponiert mit kleinen Maculae oder Papulae (Metcalf und Akin 2001). Es können Effloreszenzen in Form von Knoten

oder Plaques auftreten (Brockow et al. 2003; Hartmann und Metcalfe 2000). Eine seltene kutane Variante ist die Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP) mit Teleangiektasien und makulösen Hautveränderungen (Cohn und Mahon 1994, Olafsson et al. 1986, Valent et al. 2001). Hier ist die Zugehörigkeit zur UP jedoch noch nicht vollständig geklärt (Leitlinien Mastozytose 2008). Bei Kindern ist das vereinzelte **Mastozytom der Haut** häufig (Leitlinien Mastozytose 2008). Eine sehr seltene Variante der kutanen Mastozytose ist die **diffuse kutane Mastozytose (DCM)** mit Befall und Verdickung der gesamten Haut (Leitlinien Mastozytose 2008, Metcalfe et Akin 2001).

Systemische Formen der Mastozytose betreffen die Haut und mindestens ein weiteres Organ (Leitlinien Mastozytose 2008). Es gibt zytologische und immunhistochemische Kriterien (Nebenkriterien) zur Diagnose einer systemischen Mastozytose (SM) (Valent et al. 2001). Bei der SM ist zwischen der **indolenten systemischen Mastozytose (ISM)**, der **aggressiven systemischen Mastozytose (ASM)**, **systemischer Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht-mastozytärer Neoplasie** und der **Mastzelleukämie (MCL)** zu unterscheiden (Horny et al. 2008, Valent et al. 2001).

Insbesondere bei der ISM kommt es für gewöhnlich sowohl zu einem Befall der Haut als auch des Knochenmarks (Horny et al. 2007). Sie ist die häufigste Form der SM, bei der es nur sehr selten zu einer spontanen Remission kommt (Horny et al. 2008). Dabei ist bei dem hier chronischen Verlauf (Horny et al. 2008) die Prognose gut (Valent et al. 2001).

Eine Unterform der ISM ist die schwelende (*smouldering*) systemische Mastozytose (SSM) (Valent et al. 2001). Sie ist gekennzeichnet durch Infiltration von Organen, unter anderem klinisch auffällig durch Organomegalie (Horny et al. 2007). Die Serum-Tryptase ist deutlich erhöht (Horny et al. 2007, Valent et al. 2001). Anders als bei der aggressiven systemischen Variante jedoch kommt es noch zu keiner Beeinträchtigung der Organfunktion (Horny et al. 2007, Valent et al. 2001).

Bei der ASM kommt es durch Infiltration pathologischer Mastzellen zu einer Schädigung der betroffenen Organe mit folgender Minderung der Organfunktion (Horny et al. 2007, Valent et al. 2001). Diese Form der SM hat eine sehr schlechte Prognose (Lim et al. 2009, Pardanani 2011).

Bei der systemischen Mastozytose mit assoziierter hämatologischer nicht-mastozytärer Neoplasie (SM-AHNMD), die einhergeht mit einer zusätzlichen

neoplastischen hämatologischen Erkrankung, ist die Begleiterkrankung im Wesentlichen prognostisch ausschlaggebend (Horny et al. 2008, Pardanani et al. 2009).

Wie auch die ASM ist die seltene MCL mit einer ungünstigen Prognose und kurzer Überlebenszeit verbunden (Horny et al. 2008, Lim et al. 2009). Sie ist gekennzeichnet durch eine Vermehrung von Mastzellen im Knochenmarksausstrich (20% und mehr). Zusätzlich findet sich häufig ein Mastzellenanteil von mindestens 10% der Leukozyten im peripheren Blut (Valent et al. 2001).

**Mastzellsarkome** und **extrakutane Mastozytome** sind sehr selten auftretende Neoplasien (Horny et al. 2007).

### 1.2.2 Epidemiologie

Die Mastozytose ist ein seltenes Erkrankungsbild. Man geht davon aus, dass sie eine sporadische Erkrankung ist, da es wenige Daten über eine familiäre Häufung gibt (Valent et al. 2001). Über die genaue Inzidenz ist wenig bekannt und es liegen keine ausreichenden Untersuchungen vor. Schätzungen beziffern die Inzidenzrate auf fünf bis zehn Neuerkrankungen pro eine Million Einwohner pro Jahr (Hartmann und Henz 2001, Horny et al. 2008, Rosbotham et al. 1999). Die Häufigkeitsverteilung zwischen Männern und Frauen ergibt keine Unterschiede (Leitlinien Mastozytose 2008, Golkar und Bernhard 1997). Die Erkrankung wurde vor allem bei Menschen kaukasischer Herkunft diagnostiziert (Hartmann und Henz 2001). Die häufigsten Mastozytoseformen sind die kutane und die indolente systemische Mastozytose (Horny et al. 2008). Schwere Verlaufsformen wie die Mastzelleukämie sind sehr selten (Horny et al. 2008).

### 1.2.3 Pathologie und Pathophysiologie

Mastzellen stammen von pluripotenten CD34+-Stammzellen ab (Kirshenbaum et al. 1991, Metcalfe und Akin 2001). Noch unreife Vorstufen aus Knochenmark und Blut können in die Gewebe auswandern. Im jeweiligen Gewebe differenzieren sie zu reifen Mastzellen (Horny et al. 2007). Mastzellen haben Granula mit proinflammatorischen und vasoaktiven Substanzen (Dvorak 1989, Prussin und Metcalfe 2003, Tefferi und Pardanani 2004). Eine Aktivierung über Bindung von Immunglobulin E (IgE) an den IgE-Rezeptor führt zur Ausschüttung von

Mastzellgranula (Horny et al. 2007, Ishizaka und Ishizaka 1984, Krishnaswamy et al. 2001, Tefferi und Pardanani 2004, Valent et al. 1991).

Ein wichtiger Wachstumsfaktor (WF) betreffend die Proliferation, die Differenzierung und das Überleben ist der Stammzellefaktor (*stem cell factor, scf*) (Mekori et al. 1993, Metcalfe und Akin 2001, Tsai et al. 1991, Valent et al. 1992). Mittels der Aktivierung des Kit-Rezeptors (CD 117) durch *scf* kommt es zur Verstärkung von Aktivität und Mediatorfreisetzung (Mekori et al. 1993, Tsai et al. 1991)

Bei der Mastozytose als klonaler Erkrankung kommt es zu einer autokrinen Dysregulation (Horny et al. 2008). Die Folgen sind eine vermehrte Aktivität und Proliferation. Ursächlich findet sich oftmals eine somatische Mutation des codierenden Kit-Gens in Exon 17, Kodon 816 (Furitsu et al. 1993, Garcia-Montero et al. 2006, Horny et al. 2008, Longley et al. 1999, Nagata et al. 1995, Sotlar et al. 2003). Kit gehört zu der Untergruppe der transmembranen Rezeptortyrosinkinasen (Horny et al. 2008). Die meisten Patienten – mehr als 90 % bei der SM – weisen eine Punktmutation des Kit-Gens in Kodon 816 auf. Die Veränderungen auf molekularer Ebene bei c-Kit sind für die Mastozytose spezifisch (Leitlinie Mastozytose 2008, Maric et al. 2007). Bei Kindern mit Mastozytose ist die Mutation nicht so häufig wie bei Erwachsenen (Sotlar et al. 2003, Yanagihori et al. 2005). Hier finden sich unter anderem untypische Mutationen.

Die Pathogenese der Mastozytose ist noch nicht vollständig geklärt. Zum einen lassen sich nicht bei allen Patienten die oben beschriebenen Kit-Mutationen nachweisen, zum anderen stellt sich die Frage nach anderen Faktoren, die die Unterschiede in der Klinik und im Verlauf erklären könnten (Leitlinien Mastozytose 2008).

#### 1.2.4 Klinik

Die Klinik des Krankheitsbildes Mastozytose ist sehr variabel und unter anderem abhängig von der jeweiligen Form der Mastozytose. Sie wird verursacht durch vermehrte Mastzellaktivität und Proliferation, vermehrt freigesetzte Mastzellmediatoren (Castells und Austen 2002) und Befall verschiedener Organsysteme (Metcalfe und Akin 2001, Valent et al. 2001).

Ein Großteil der Patienten leidet an makulopapulösen braunrötlichen Läsionen (Brockow et al. 2003, Hartmann und Metcalfe 2000), die sowohl bei rein kutanen als auch systemischen Formen der Mastozytose auftreten können (Leitlinien Mastozytose 2008). Die Läsionen sind bei Erwachsenen mit einem Durchmesser

unter 0,5 cm meist kleiner als bei Kindern (Brockow et al. 2003, Hartmann und Metcalfe 2000). Die Effloreszenzen bilden sich bei Erwachsenen zumeist initial am Oberschenkel aus, um sich von dort auszubreiten (Leitlinien Mastozytose 2008). Oftmals zeigt sich bei Patienten mit Hautbeteiligung ein klinisch wegweisendes Phänomen, das Darier-Zeichen genannt wird. Hier kommt es nach Druck und Reibung zur urtikariellen Quaddelbildung, Schwellung und Rötung (Hartmann und Henz 2002, Leitlinien Mastozytose 2008, Valent et al. 2007).

Zu weiteren Symptomen gehören Synkopen, Hypotonie, Diarrhö, abdominaler Schmerz, gastrointestinale Beschwerden, Kopf- und Knochenschmerzen, Flush-Symptomatik (Valent et al. 2001), Schwindel und anaphylaktische Reaktionen (Dodd und Bond 1979, Muller et al. 1983, Wagner et al. 2008), asthmaähnliche Symptome, Juckreiz der Haut, Urtikaria, (Tefferi und Pardanani 2004), Erschöpfung, Symptome verursacht durch eine Störung der Hämatopoese (Metcalfe und Akin 2001), Tachykardie, Hypertension, Übelkeit und Erbrechen, Arthralgien sowie Gewichtsabnahme und Osteoporose (Travis et al. 1988). Die genannten durch Mastzellmediatorfreisetzung verursachten Symptome können bei jeder der genannten Formen der Mastozytose auftreten (Valent et al. 2007). Ein Beispiel dafür sind gastrointestinale Beschwerden (Horny et al. 2008, Valent et al. 2007), welche vermutlich Folge eines erhöhten Histamingehalts sind (Valent et al. 2001). So kann es zu einer Gastritis oder einem Magenerkrankung kommen (Metcalfe und Akin 2001), vermutlich über die Aktivierung von H<sub>2</sub>-Rezeptoren.

Bei den schwerwiegenderen Formen der Erkrankung, so zum Beispiel bei der ASM, kommt es zu weiteren Symptomen durch eine Organinfiltration. So kann es zur Infiltration der gastrointestinalen Schleimhäute mit Gewichtsverlust und Malabsorption bis hin zur Kachexie kommen. Auch Beeinflussung der Milz- und Leberfunktion sind mögliche Folgen (Metcalfe und Akin 2001).

Der Knochen ist bei den systemischen Mastozytosen häufig betroffen (Rafii et al. 1983). Pathologische Frakturen können zum einen durch eine sekundäre Osteoporose (Metcalfe und Akin 2001), zum anderen durch von Mastzellinfiltrationen bedingten Osteolysen verursacht sein (Horny et al. 2008).

### 1.2.5 Diagnostik

Bei der Diagnosestellung und Verifizierung ist insbesondere wichtig, ob es sich um eine kutane und/oder systemische Form der Mastozytose handelt. Ziel muss auch

der Ausschluss einer der aggressiven Formen wie der ASM oder einer hämatoonkologischen Begleiterkrankung sein. Bei der kutanen Mastozytose sind die Anamnese, das klinische Bild der Hauteffloreszenzen und das Darier-Zeichen zunächst von großer Bedeutung (Leitlinien Mastozytose 2008). Bei der Anamnese spielen die Dauer der Beschwerden und das Auftreten von Symptomen wie Pruritus, Urtikaria, Flush, gastrointestinalen Beschwerden, anaphylaktischen Reaktionen und Abgeschlagenheit sowie Knochen- und Gelenkschmerzen eine Rolle (Leitlinien Mastozytose 2008). Bei der klinischen Untersuchung ist auf die Dokumentation der Hauteffloreszenzen, die Prüfung des Darier-Zeichens und die Palpation von Lymphknoten, Leber und Milz zu achten (Leitlinien Mastozytose 2008). Für die Diagnosesicherung ist oftmals eine Hautbiopsie entscheidend. Spezielle Färbung des histologischen Präparates (Toluidinblau, Giemsa, Antikörper gegen Tryptase) erlauben hier eine Markierung der Mastzellen (Leitlinien Mastozytose 2008). Bei der kutanen Mastozytose zeigen sich Mastzellvermehrungen im oberen Bereich der Lederhaut (Korium), die sich bis zum Stratum reticulare der Dermis erstrecken können und häufig perivaskulär vorkommen (Soter 2000, Wolff et al. 2001). Bei der Bewertung der Mastzellanzahl sollte man nicht vergessen, dass eine Vermehrung von Mastzellen oftmals fokal auftritt und je nach Hautlocus unterschiedlich ist. So könnte eine Biopsie bei einer kutanen Mastozytose nur eine geringe Anzahl an Mastzellen aufzeigen, weil die massiven Infiltrate nicht getroffen wurden (Garriga et al. 1988, Leitlinien Mastozytose 2008, Weber et al. 2003). Eine geringe Mastzellvermehrung ist zudem nicht pathognomonisch (Leitlinie Mastozytose 2008). Daher gibt es in den Leitlinien zur Mastozytose die Empfehlung, die histopathologische Untersuchung einer Biopsie nicht als alleiniges Kriterium der Diagnostik zu sehen (Leitlinien Mastozytose 2008). Weiterhin ist die Bestimmung der Tryptase ein wichtiges diagnostisches Mittel. Auch die Bestimmung von Histamin-Abbauprodukten (Methylhistamin, 1,4-Methylimidazolessigsäure) im 24-h-Urin hat eine gewisse, wenn auch geringere, Bedeutung bei der Diagnostik der Mastozytose (Oranje et al. 2002, Van Gysel et al. 1996). Sowohl bei der Tryptase als auch bei Histamin-Abbauprodukten gilt, dass es bei systemischen Formen in der Regel zu deutlichen Erhöhungen der Laborparameter kommt, bei kutanen Formen hingegen eine Erhöhung dieser Parameter gering sein kann (Leitlinien Mastozytose 2008). Bei geringen Tryptase-Werten (unter 20 µg/l) und diskreter Klinik wird in den Leitlinien bei Verdacht auf kutane Formen zu klinischen Kontrollen und Verlaufskontrollen der

Tryptase geraten und von einer Knochenmarksbiopsie abgesehen. Bei ausgeprägten Befunden gibt es die Empfehlung zur zusätzlichen Kontrolle von Gerinnungsstatus, Differentialblutbild und Routinelabor.

Die leitliniengerechte Diagnostik der systemischen Mastozytoseformen beinhaltet eine Anamnese und klinische Untersuchung wie auch bei der Diagnostik der kutanen Mastozytose (Leitlinien Mastozytose 2008). Die Laboruntersuchung soll zusätzlich neben der Tryptase und optional Histamin-Metaboliten noch ein Routinelabor und Differentialblutbild beinhalten. Bei kutaner Beteiligung sollte nach den Leitlinien ebenfalls eine Hautbiopsie gewonnen und wie bereits beschrieben untersucht werden. Hinzu kommen eine histologische und immunhistochemische Untersuchung des Knochenmarks und/oder eines anderen Gewebes (Biopsie der Darmschleimhaut durch Koloskopie) und eine molekulare Untersuchung des Gewebes auf eine aktivierende Kit-Mutation im Exon 17 (Leitlinien Mastozytose 2008). Die Untersuchung beinhaltet immunhistologische Färbungen mit Antikörpern gegen Tryptase, Kit (CD117) sowie CD2 und CD25. Auch die Empfehlung zur durchflusszytometrischen Analyse eines Knochenmarkspirates auf Koexpression von Kit mit CD2 und CD25 ist gegeben (Leitlinie Mastozytose 2008). Bei Verdacht auf eine SM-AHNMD kämen weitere molekulare Untersuchungen im Rahmen der Diagnostik einer assoziierten klonalen hämatologischen Erkrankung hinzu. Bildgebende Verfahren wie ein Ultraschall des Abdomens oder radiologische Bildgebung (Röntgen oder eine Computertomografie) können einen Hinweis auf einen Organbefall geben. Eine DXA-Untersuchung dient dem Ausschluss oder der Bestätigung einer Mastozytose-assoziierten Osteoporose oder Osteopenie. Symptombezogen sind nach den Leitlinien auch Gastro- und Koloskopien empfohlen, bei Hinweisen auf eine Allergie oder Überempfindlichkeit (zum Beispiel Reaktion nach Bienenstich) sollte auch an eine allergologische Diagnostik gedacht werden (Leitlinien Mastozytose 2008).

Für die Diagnose der systemischen Mastozytose gibt es in Haupt- und Nebenkriterien unterteilte WHO-Konsensus-Kriterien (Valent et al. 2001) (siehe Tabelle 6). Die Diagnose *systemische Mastozytose* ist zu stellen, wenn mindestens ein Haupt- und ein Nebenkriterium oder aber drei Nebenkriterien erfüllt sind (Horny et al. 2007).

Tabelle 6: (Valent et al. 2001, Leitlinien Mastozytose 2008)

histologische Kriterien einer systemischen Mastozytose	
<b>Hauptkriterium</b>	multifokale, dichte Mastzellinfiltrate (ab 15 Zellen) im Knochenmark oder in extrakutanen Organen. Nachgewiesen durch z.B. immunhistochemische Tryptase-Färbung
<b>Nebenkriterien</b>	über 25% der Mastzellen in histologischen Schnitten (KM, extrakutanes Organ) sind spindelförmig bzw. haben eine atypische Morphologie <b>oder</b> 25% der Mastzellen im KM-Ausstrich sind unreif/atypisch
	Nachweis einer Kit-Mutation in Kodon 816 (KM, Blut, extrakutanes Organ)
	Koexpression von Kit mit CD2/CD25 (KM, Blut, extrakutanes Organ)
	Tryptase im Serum dauerhaft über 20 µg/l erhöht (nicht bei SM-AHNMD)

Tabelle 6: histologische Kriterien einer systemischen Mastozytose

### 1.2.6 Therapie

Die Studienlage zur Therapie der Mastozytose ist nicht ausreichend. Die Therapie ist im Allgemeinen symptomatisch (Metcalf 1991). Symptome, die auf verstärkte Mediatorfreisetzung beruhen, können durch den Einsatz von H1-Antihistaminika, H2-Antihistaminika (Blockierung des Effektes von Histamin) und Cromoglicinsäure als Mastzellstabilisator behandelt werden (Friedman et al. 1993, Frieri et al. 1985, Leitlinien Mastozytose 2008).

H1-Antihistaminika werden auch bei kutanen Symptomen eingesetzt (Leitlinien Mastozytose 2008). Der Mastzellstabilisator Cromoglicinsäure findet seinen Einsatz insbesondere bei gastrointestinalen Beschwerden (Leitlinien Mastozytose 2008). H2-Antihistaminika finden ihren Einsatz bei Mastozytose-assoziiierter Gastritis und Magenulzera (Hartmann und Henz 2001, Metcalfe 1991).

Kortikosteroide wie Prednisolon können zu der Reduktion von Malabsorptionssymptomen bei Infiltration der Schleimhäute des Gastrointestinaltraktes und zu der Reduktion von Aszites angewandt werden (Metcalf 1991). Auch

bei schwerer anaphylaktischer Komponente ist die Therapie mit Kortikosteroiden sinnvoll (Leitlinien Mastozytose 2008, Metcalfe 1991).

Interferon- $\alpha$  kann bei aggressiveren Formen der Mastozytose angewandt werden (Hauswirth et al. 2004, Kluin-Nelemans et al. 1992, Lippert und Henz 1996, Worobec 2000): Der Einsatz von Interferon- $\alpha$  2b in möglicher Kombination mit Kortikosteroiden kann bei Patienten mit aggressiveren Formen im Sinne einer Verminderung der Mastzelllast positiv wirken (Hauswirth et al. 2004). Hier fehlt es allerdings an ausreichend umfassenden Studien (Hauswirth et al. 2004). Für die Verwendung von zytoreduktiven Substanzen ist nach den Leitlinien bei systemischen Formen der Mastozytose kein Nutzen belegt (Worobec AS 2000, Leitlinien Mastozytose 2008). Bei SM-AHNMD kommen als Therapie Zytostatika zum Einsatz (Metcalfe 1991), wobei die assoziierte hämatologische Neoplasie bei der SM-AHNMD nach onkologischen Leitlinien unabhängig von der Mastozytose therapiert werden muss (Valent et al. 2007, Horny et al. 2008, Leitlinien Mastozytose 2008).

Der Wirkstoff Imatinib als Tyrosinkinase-Inhibitor hat die Eigenschaft, Mastzellen zu inhibieren, ist jedoch nur bei Mastzellen ohne die KitD816V-Mutation wirksam (Ma et al. 2002). Neuere Ansätze in der Phase der klinischen Testung sind Tyrosinkinase-Inhibitoren, die *in vitro* auch auf Mastzellen mit der KitD816V-Mutation wirken (Shah et al. 2006, Schittenhelm et al. 2006, Gabillot-Carre et al. 2006).

Bei Patienten mit kutanen Symptomen zeigt eine PUVA-Therapie (Fotochemotherapie) eine Linderung der Beschwerden und einen geringen Rückgang der Effloreszenzen (Vella Briffa et al. 1983). Jedoch wurde kein dauerhafter Effekt beschrieben.

Durch die vermehrte Mastzelllast ist die Gefahr einer schweren anaphylaktischen Reaktion bei starker Mastzellmediatorfreisetzung gegeben (Dodd et Bond 1979, Müller et al. 1983, Wagner et al. 2008). In der Studie von Brockow et al. an 120 Mastozytosepatienten waren vor allem Erwachsene von anaphylaktischen Reaktionen betroffen. Bei Kindern hingegen zeigte sich, dass das Risiko einer Anaphylaxie vor allem bei ausgeprägter Hautbeteiligung erhöht ist (Brockow et al. 2008). Es ist wichtig, bezüglich der Gefahr einer Anaphylaxie (durch Insektenstiche, Medikamente, Nahrungsmittel (Brockow et al. 2008, Leitlinien Mastozytose 2008) aufzuklären und gegebenenfalls ein Notfall-Set zu rezeptieren (Hartmann et Henz 2001, Leitlinien Mastozytose 2008).

### 1.3 Beteiligung des Knochens bei Mastozytose

Mediatoren und Zytokine, die von Mastzellen sezerniert werden, können den Knochenstoffwechsel beeinflussen (Brumsen et al. 2002). Daher ist es nicht verwunderlich, dass Veränderungen am Knochen bei der SM häufig vorkommen. Der Anteil an Patienten mit SM, die an einer Osteopenie/Osteoporose erkranken, liegt nach Horny et al. bei 10 bis 30% (Horny et al. 2008). In einer Studie von 58 Fällen mit SM hatten 59% der Patienten durch eine Bildgebung darstellbare Knochenläsionen. Bei 16% der Patienten wurden Knochenbrüche zum Zeitpunkt der Diagnose festgestellt und 28% der Patienten hatten eine symptomatische Manifestation der Mastozytose am Knochen (Travis et al. 1988). In einer weiteren Studie wurden zur retrospektiven Analyse Beckenkammbiopsien von 158 Patienten histologisch untersucht (Delling et al. 2001). Dabei waren die 158 Patienten mit SM Teil eines Kollektivs von 12.698 Patienten mit Osteoporose, bei denen eine histologische Untersuchung an Knochenbiopsien durchgeführt wurde (Delling et al. 2001). Zudem wurden die Biopsien mit 10.000 Biopsien von Patienten mit einer primären Osteoporose verglichen. 1,25% des Gesamtkollektivs hatten eine Mastozytose. Bei der Betrachtung nur der Patienten unter 45 Jahren ergab sich eine Prävalenz von 2,25%. Hierbei hatten 64% der Mastozytosepatienten histologische Zeichen einer Osteopenie zum Zeitpunkt der Biopsie. Bei 40% der 158 Fälle mit Mastozytose war die Osteoporose das erste Symptom einer Mastozytose. Obwohl die Mastozytose eine seltene Erkrankung ist, stellt sie nach Delling et al. im Vergleich die zweithäufigste Ursache einer sekundären Form der Osteoporose dar (Delling et al. 2001). Nur die durch Glukokortikoide verursachte sekundäre Osteoporose tritt häufiger auf. In der klinischen Studie von Rossini et al., in der ein Kollektiv von 79 Patienten mit indolent systemischer Mastozytose untersucht wurde, zeigte sich ein Anteil von 20% der Patienten mit Osteoporose. 28% der Patienten hatten eine Knochendichte (T-score) unter zwei. Dabei waren mehr Männer als Frauen betroffen. Die Patienten hatten tendenziell schlechtere Knochendichtewerte im Bereich der Lendenwirbelsäule als im Bereich der Gesamt-Hüfte (Rossini et al. 2011). In einer weiteren Studie an Patienten mit indolent systemischer Mastozytose und Frakturen zeigte sich, dass insbesondere Männer – mehr als Frauen – von osteoporotischen Frakturen betroffen sind und ein hohes Frakturrisiko haben (van der Veer et al.

2012). In dieser Studie hatten 28% der Patienten eine Osteoporose und 37% eine pathologische Fraktur (van der Veer et al. 2012). Ein besonders hoher Anteil an Patienten mit einer verminderten Knochendichte im Sinne einer Osteoporose (20%) oder Osteopenie (33%) fand sich in der Studie von Guillaume et al. an 45 Erwachsenen mit Mastozytose mit einem mittleren Alter von 51 Jahren (Guillaume et al. 2013). In der Studie von Rabenhorst et al., in der 56 erwachsene Patienten mit Mastozytose untersucht wurden, zeigte sich bei 60,7% der Patienten eine Osteopenie und bei 10,7% der Patienten eine Osteoporose (Rabenhorst et al. 2013). In einer weiteren Studie zeigte sich bei 39 von 145 Patienten mit einer Mastozytose ein Progress der Erkrankung (klinisch oder laborchemisch). Von diesen 39 Patienten hatten 22 (56%) eine Osteoporose und 4 (10%) eine pathologische Fraktur (Escribano et al. 2009). In der Studie von Barete et al. fand sich eine Osteoporose bei 31% der 75 Patienten mit einer systemischen Mastozytose (Barete et al. 2010).

### 1.3.1 Ursachen für einen Knochendichteverlust bei der Mastozytose

Über die genauen Abläufe der Pathogenese von Knochendichteverlust und Osteoporose bei Mastozytose ist wenig bekannt (Lim et al. 2005). Es wird angenommen, dass es zu einer Verstärkung der Knochenresorption kommt (Chines et al. 1993). In Studien zeigte sich ein vermehrtes Remodeling (Chines et al. 1993, Lidor et al. 1990). Bemerkbar macht sich nach Chines et al. das Wirken von Mastzellen bei der Erkrankung durch das vermehrte Vorhandensein von Osteoklasten. Es finden sich verstärkt arrodierete Oberflächen (Chines et al. 1993). Die Knochenformationsrate ist weder gesteigert noch vermindert (Chines et al. 1993). In der Studie von Delling et al. ließ sich bei der Untersuchung von 57 Biopsien von Patienten mit SM jedoch keine Vermehrung von Osteoklasten gegenüber den Kontrollbiopsien feststellen (Delling et al. 2001). Die Resorptionsoberfläche in ihrer Gesamtheit war jedoch entsprechend der Beobachtungen von Chines et al. verstärkt. Hier zeigte sich eine signifikante Abnahme des Knochenvolumens und der trabekulären Vernetzung, vor allem bei den Patienten unter 45 Jahren (Delling et al. 2001). Eine andere Studie von Fallon et al., in der vereinzelte Beckenkammbiopsien von Patienten mit systemischer Mastozytose untersucht wurden, zeigte verstärkte Knochenumbauvorgänge (Fallon et al. 1981). Hier waren ebenfalls Resorptionsflächen in größerer Anzahl vorhanden. Im Sinne einer *high-turn-over* Osteoporose waren sowohl Osteoklasten als auch Osteoblasten vermehrt (Fallon et

al. 1981). Die Studie von Guillaume et al. legt ebenfalls nahe, dass Patienten mit Mastozytose einen erhöhten Knochenstoffwechsel haben – und zwar in Abhängigkeit von der Mastzelllast (Guillaume et al. 2013). Auch die histopathologische Studie von Seitz et al. an 159 Knochenmarks-Biopsaten von Mastozytosepatienten ohne vorherige Therapie gibt Grund zu der Annahme, dass die Erkrankung Mastozytose mit einem erhöhten Knochenstoffwechsel einhergehen kann (Seitz et al. 2013). So fand sich in den Knochen-Biopsaten der Patienten eine erhöhte Anzahl an Osteoklasten und Osteoblasten (Seitz et al. 2013). Die trabekuläre Knochensubstanz war erniedrigt (Seitz et al. 2013).

Wie bereits erwähnt, kommt es bei der Mastozytose durch gesteigerte Proliferation zu einer vermehrten Anzahl von Mastzellen (Chiappetta und Gruber 2006). Mastzellgranula enthalten verschiedene Substanzen, die den Knochenmetabolismus beeinflussen können (Burd et al. 1989, Marshall et al. 1997, Silberstein et al. 1991). Das Zytokin Interleukin-6 (IL-6) spielt zum einen eine Rolle bei der Mastzellreifung und Differenzierung, wird zum anderen aber auch von Mastzellen selbst freigesetzt (Grabbe et al. 1994). IL-6 spielt eine Rolle bei der Stimulation während der Genese von Osteoklasten, zumindest bei pathologisch verändertem Knochenmetabolismus (Ishimi et al. 1990, Manolagas und Jilka 1995). Es konnte *in vitro* gezeigt werden, dass IL-6 allein und in Verbindung mit IL-1 $\alpha$  die Knochenresorption stimuliert (Ishimi et al. 1990). In der Studie von Theoharides et al. zeigte sich bei Patienten mit Mastozytose ein direkter Zusammenhang von Interleukin-6 und Osteoporose und/oder Knochenschmerzen (Theoharides et al. 2002). Nach Chines et al. können auch Mediatoren wie Heparin zu einem Knochenverlust führen (Chines et al. 1993) und sowohl Heparin als auch Histamin vermutlich die Knochenzellen beeinflussen (Crisp 1984, Crisp et al. 1986). Es konnte für den wichtigen Mastzellmediator Histamin im Rattenmodell *in vivo* gezeigt werden, dass das Ausschalten von Histamin (Blockierung von Rezeptoren und genetische Histamin-Defizienz) eine Reduzierung der Osteoklasten-Anzahl und -Aktivität bewirkt (Dobigny und Saffar 1997, Fitzpatrick et al. 2003). Im Umkehrschluss ist das ein Hinweis darauf, dass Histamin eine Bedeutung bei einer erhöhten Osteoklastenaktivierung und Knochenresorption haben könnte, wie sie bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose zu finden ist (siehe oben).

Es gibt Hinweise darauf, dass Osteoklasten, wie es auch bei den Mastzellen der Fall ist, Kit exprimieren (Gattei et al. 1996) und auf den dazugehörigen Liganden *scf*

reagieren (van't Hof et al. 1997). Chiappetta und Gruber stellen in ihrem Review die Überlegung an, dass Mastzellen möglicherweise mittels Freisetzung von *scf* eine direkte beeinflussende Wirkung auf Osteoklasten haben könnten (Chiappetta und Gruber 2006). Es gibt auch Hinweise auf die Interaktion von Osteoblasten und Mastzellen. In der Studie von Blair et al. zeigte sich, dass im Zusammenhang mit einem Hyperparathyreoidismus durch PTH stimulierte Osteoblasten den Mastzellaktivierenden Faktor *scf* bilden (Blair et al. 1999). Es konnte in vitro gezeigt werden, dass ein Kontakt von Zellen mit osteoblastischen Eigenschaften mit Mastzellen aus Ratten eine Erhöhung der Lebensfähigkeit und Aktivität der Mastzellen bewirkt (Levi-Schaffer und Bar-Shavit 1990). Die oben genannten Überlegungen lassen vermuten, dass bezüglich des Knochenmetabolismus und dessen Pathologie eine gegenseitige Beeinflussung zwischen der Mastzelle, Osteoklasten und Osteoblasten eine entscheidende Rolle spielt. Hier könnten Erkenntnisse aus der Studie von Ali et al. eine Rolle spielen, in der bei immunhistochemischen Analysen von atherosklerotischen Plaques und anderen Geweben Mastzellen mit RANKL (*receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand*) in ihren Granula gefunden wurden (Ali et al. 2006). RANKL spielt eine wichtige Rolle beim Zusammenspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten im Zusammenhang mit Knochenumbauvorgängen (siehe Kapitel 1.1.1). Dies ist ein weiterer Hinweis auf eine beeinflussende Rolle, die die Mastzelle in dem Zusammenspiel zwischen Osteoblasten und Osteoklasten sowohl bei der Osteoporose als auch der Osteopenie haben könnte.

### 1.3.2 Diagnostische und prädiktive Parameter zur Abnahme der Knochendichte bei Patienten mit Mastozytose

Diagnostische Mittel zum Erfassen einer Knochenbeteiligung bei Mastozytose sind die DXA-Knochendichte-Messung und die Knochenbiopsie (siehe Kapitel 1.2.5) sowie die Bestimmung von Laborwerten einschließlich Knochenaufbau- und Knochenabbauparametern (Knochen Alkalische Phosphatase, Osteocalcin, Crosslinks-DPD).

Aussagen über prädiktive Parameter in der Literatur betreffen insbesondere die Mastzellmediatoren Interleukin-6 (IL-6) und die Serum-Tryptase. Die Serum-Tryptase setzt sich aus  $\alpha$ - und  $\beta$ -Tryptase zusammen. Das Serum-Tryptase-Level ist ein Indikator für das Ausmaß der Belastung durch Mastzellen (Schwartz et al. 1995). Die  $\beta$ -Tryptase steigt punktuell durch vermehrte Aktivierung von Mastzellen an (Schwartz

et al. 1987, Schwartz et al. 1995). In einer Studie von Kushnir-Sukhov et al. mit einem Kollektiv von 21 Patienten wurde beobachtet, dass bei Patienten mit Symptomen wie hypotensiven Entgleisungen und gastroösophagealem Reflux eine Korrelation mit geringer Knochendichte festzustellen ist. In dieser Studie wurden keine signifikanten Zusammenhänge von Knochendichte einerseits und Faktoren wie erniedrigtem *Body-Mass-Index* (BMI), Nikotinkonsum sowie einer Therapie mit Kortikosteroiden andererseits gefunden. In der bereits erwähnten Studie von Theoharides et al. (siehe Kapitel 1.3.1) ging ein erhöhtes Serum-IL-6 bei einem Großteil der ISM-Patienten mit einer schweren Ausprägung der Erkrankung einher. Weiterhin war bei allen sieben Patienten mit Mastozytose-assoziiierter Osteoporose und/oder Knochenschmerzen eine Serum-IL-6-Erhöhung laborchemisch nachzuvollziehen (Theoharides et al. 2002). In einer Studie von Brumsen et al. wurde in Bezug auf Mastzellen bei einer primären Osteoporose herausgefunden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen Mastzelllast, erhöhten N-Methylhistamin-Werten (Abbauprodukt von Histamin) im 24-h-Urin und einer verminderten Knochendichte (LWS) besteht (Brumsen et al. 2002). In der Fallberichtstudie von Krüger et al. zeigten sich bei einem 36-jährigen Mann mit Osteoporose bei systemischer Mastozytose über das dreifache gegenüber der Norm erhöhte Serum-Tryptase-Werte und erhöhte Histamin-Werte im 24-h-Urin (Kruger et al. 2009). In der Studie von Guillaume et al. zeigten sich sowohl Zusammenhänge zwischen erhöhten biochemischen Parametern des Knochenstoffwechsels und Serum-Tryptase-Werten als auch der Schwere der jeweiligen Ausprägung der Mastozytose. So konnten bei den Patienten erhöhte Osteoprotegerin-Spiegel sowie erhöhte Werte alkalischer Phosphatase des Knochens und erhöhte Serum-Tryptase-Werte festgestellt werden (Guillaume et al. 2013). Sclerostin-Level, welche in der Studie von Rabenhorst et al. 2013 bei Patienten mit einer Mastozytose und verminderten Knochendichte erhöht waren (Rabenhorst et al. 2013), könnten eine Rolle als prädiktiver Marker haben.

### 1.3.3 Therapie der Osteoporose bei Mastozytose

Bei sekundären Osteoporosen ist es vor allem wichtig, die Grunderkrankung zu behandeln (Jakob 2007). Ebenso ist der Ausschluss anderer Ursachen einer Osteoporose wie hormoneller Störungen (primärer Hyperparathyreoidismus, postmenopausale Osteoporose oder Cushing-Syndrom) und/oder einer Vitamin-D-Mangelsituation essenziell. Dann sollte eine an die Mastozytose angepasste Therapie eingeleitet werden. Da die Mastozytose eine seltene Erkrankung ist, bezieht sich das Wissen über die Therapie bei damit assoziierter Osteoporose auf Fallberichte und lediglich Studien mit geringen Fallzahlen (Marshall et al. 1997).

Einen wichtigen Teil der Therapie machen Bisphosphonate aus, die die Osteoklastenaktivität hemmen und so die Knochenresorption verringern (Delling et al. 2001, Laroche et al. 2007). In Publikationen wurde berichtet, dass Bisphosphonate wie Pamidronat und Clodronat bei Patienten mit Mastozytose und Osteoporose zu einer Reduktion klinischer Schmerzsymptomatik führen können (Lim et al. 2005). In weiteren Studien wurde beobachtet, dass eine Kombination aus Interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) zur Inhibierung von Mastzellen (Laroche et al. 2007) und einem Bisphosphonat zu einem deutlich besseren Ergebnis in Bezug auf den Knochen führte als eine Mono-Therapie mit einem Bisphosphonat (Laroche et al. 2007, Lehmann et al. 1996). Erfolge der kombinierten Therapie waren die Verhinderung weiterer Knochenbrüche, ein Zugewinn an Knochendichte (Laroche et al. 2007, Lehmann et al. 1996) und eine Senkung von Knochenumsatzmarkern wie Osteocalcin und DPD (Laroche et al. 2007). Zusätzlich kam es in zwei Fallberichten durch eine Therapie mit IFN- $\alpha$  in Kombination mit Kortikosteroiden (Delaporte et al. 1995) oder Bisphosphonaten zu einer histologisch gesicherten Minderung der Mastzelllast im Knochenmark (Delaporte et al. 1995, Lehmann et al. 1996). Bei Nichtansprechen auf IFN- $\alpha$  könnte eine Therapie mit Cladribine, einem Purinanalogen, eine Verringerung von mediatorassoziierten Symptomen und eine Reduktion der Knochenmarksinfiltration bewirken (Kluin-Nelemans et al. 2003, Tefferi et al. 2001).

Weitere medikamentöse Ansätze zur Reduktion der Mastzelllast im Knochenmark könnte der Tyrosinkinase-Inhibitor Imatinib bieten (Pardani et al. 2003). Eine Voraussetzung dafür ist jedoch die Abwesenheit der Kodon D816V Kit-Mutation (Akin et al. 2004). In Kapitel 1.1.1 und 1.3.1 wurde bereits auf die Rolle von RANK und RANKL für den Knochenstoffwechsel bei Osteoporose eingegangen und mögliche

Zusammenhänge zwischen Mastzellen, RANKL und Osteoporose dargestellt. Wie in Kapitel 1.3.5 erwähnt, wurden neue Medikamente wie RANKL-Inhibitoren (Denosumab) zur Therapie der Osteoporose zugelassen. Die Verwendung dieser RANKL-Inhibitoren könnte einen Ansatz zur Therapie der Osteoporose bei Mastozytose liefern, indem durch die Hemmung von RANKL die Knochenresorption vermindert werden kann, was zu einer Besserung der Knochendichte führt.

Abbildung 1 zeigt eine schematische Darstellung möglicher Interaktion bei Mastozytose-assoziiierter Osteoporose auf zellulärer Ebene sowie mögliche Ansätze der Therapie mit RANKL-Inhibitoren (Denosumab). Dargestellt wird RANK, welcher sich unter anderem auf der Oberfläche von Osteoklasten-Vorläufer-Zellen befindet und bei Aktivierung durch RANKL die Differenzierung und Aktivität von Osteoklasten fördert. RANKL kommt in Mastzellen vor, welche somit ebenfalls Osteoklasten beeinflussen können (Ali et al. 2006). Osteoprotegerin ist ein Antagonist für RANKL an seinem Rezeptor RANK. Der Stammzellefaktor ist ein Ligand für KIT und führt bei Mastzellen zur Stimulation von Proliferation und Aktivität (Kirshenbaum et al. 1992, Tkaczyk et al. 2004). KIT ist auch auf Osteoklasten und ihren Vorläuferzellen zu finden und könnte so die Knochenresorption nach Bindung durch Stammzellefaktor steigern (Gattei et al. 1996). Interleukin 6 bindet sich über Glykoprotein 130 an Mastzellen und Osteoklasten. Nach Kinoshita et al. kommt es durch die Bindung von IL-6 an GP 130 bei Mastzellen zu einer Suppression von Proliferation und KIT-Exprimierung, aber einer Zunahme an Aktivität (Kinoshita et al. 1999). In Bezug auf Osteoklasten wird die Knochenresorption durch Bindung von IL-6 verstärkt (Horowitz 1993, Jilka et al. 1992). Denosumab könnte über die Antagonisierung an dem Rezeptor RANK die Knochenresorption hemmen.

## Osteoporose bei Mastozytose mögliche Interaktionen auf zellulärer Ebene

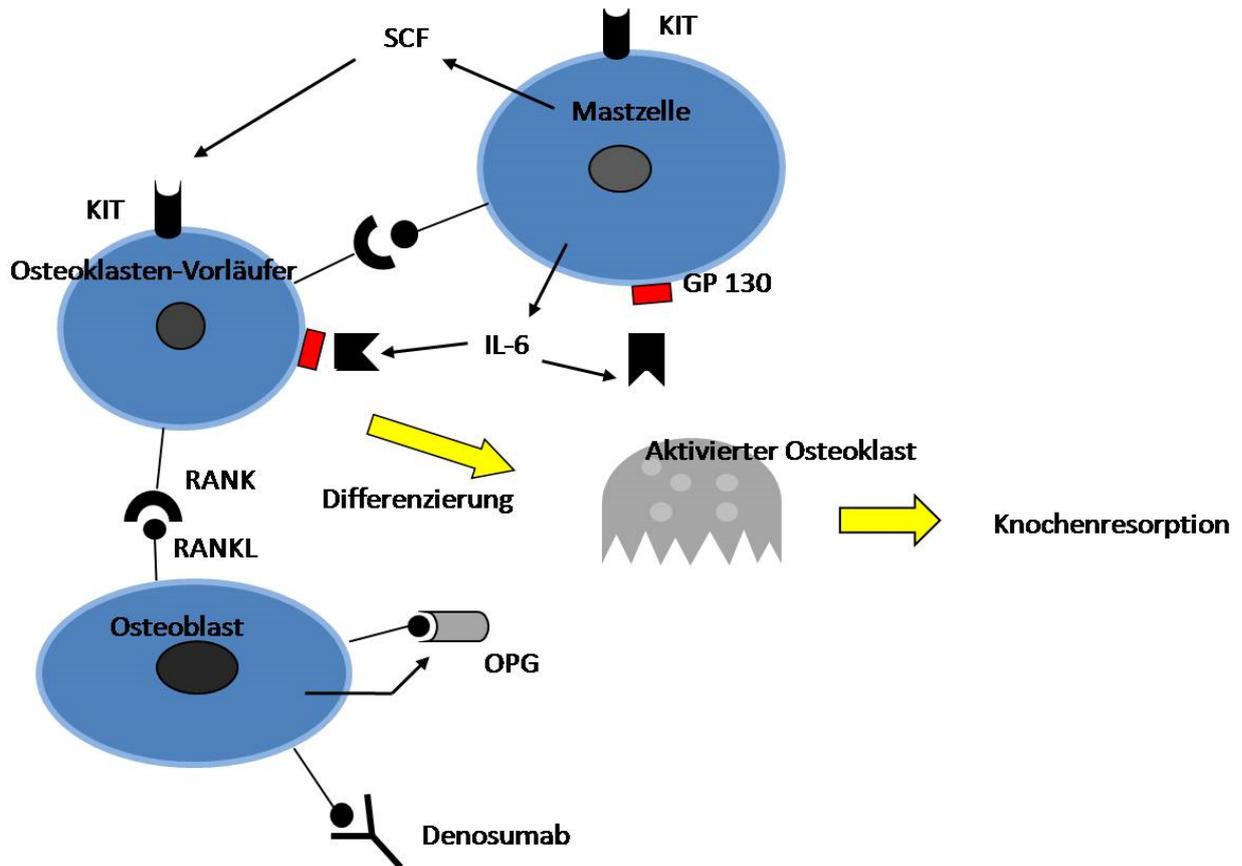


Abbildung 1: Schematische Darstellung möglicher Interaktionen bei Mastozytose-assoziiierter Osteoporose auf zellulärer Ebene

Abkürzungen:

RANK: *Receptor Activator of NF- $\kappa$ B*

RANKL: *Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand*

OPG: Osteoprotegerin

GP 130: Glykoprotein 130

KIT: Tyrosinkinase KIT, Familie der Rezeptor-Tyrosinkinasen. Stammzellfaktor-Rezeptor

scf Stammzellfaktor (*stem cell factor*)

## 1.4 Fragestellung

Die Mastozytose wird in der Auswertung von Knochenbiopsien als häufige Ursache für eine sekundäre Osteoporose beschrieben (Delling et al. 2001). Nicht alle Patienten mit einer Mastozytose leiden an einer Osteoporose/Osteopenie. Die Ausprägung der Erkrankung, bezogen auf den Knochen, ist vielschichtig. So kann es bei Mastozytose ebenfalls zu einer Osteosklerose kommen.

Ziel der hier vorliegenden Studie war es, durch eine retrospektive Analyse anhand von Daten der Dermatologischen Poliklinik der Universität Göttingen und des Endokrinologikums Göttingen ein Kollektiv von Mastozytosepatienten zu charakterisieren und weiter zu analysieren. Dabei ging es auch um die statistische Auswertung der Zusammenhänge zwischen Mastozytose und Osteoporose mit dem Hintergrund folgender Fragen:

- A) Gibt es Unterschiede in der Verteilung der Symptome zwischen kutaner und systemischer Mastozytose?
- B) Wie viele Patienten mit einer kutanen Form der Mastozytose haben eine Osteoporose/Osteopenie? Wie viele der Patienten mit systemischer Mastozytose haben im Vergleich dazu eine Osteoporose/Osteopenie?
- C) Gibt es eine Korrelation zwischen Knochenmarksbefall bei Mastozytose und Osteoporose/Osteopenie?
- D) Inwiefern spielen Faktoren wie beispielsweise das Alter, die bei einer primären Osteoporose wichtig sind, eine abweichende oder vergleichbare Rolle bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose?
- E) Gibt es eine Korrelation zwischen der Knochendichte oder dem Knochenumsatz und Parametern der Mastozytose (Tryptase, Interleukin-6, allgemeine Laborparameter)?
- F) Lassen sich aus den Daten dieses Kollektivs Hinweise für die Mechanismen gewinnen, welche bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose eine Rolle spielen?
- G) Lassen sich Hinweise finden, welche Patienten ein so stark erhöhtes Frakturrisiko haben, dass sie bezüglich der Osteoporose behandelt werden sollten?

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Analyse der Daten von Patienten, die sich in der Universitätsklinik Göttingen entweder aufgrund der Diagnose einer Mastozytose, zur diagnostischen Abklärung oder zur weiteren Therapie einer Mastozytose oder aber im Endokrinologikum Göttingen zur Abklärung einer Osteoporose bei Mastozytose vorstellten.

### **2.2 Probandenrekrutierungen**

#### 2.2.1 Anzahl der Probanden und Dauer der Studie

Die in dieser Studie im Rahmen der endokrinologischen und dermatologischen Patientenuntersuchung erhobenen Daten wurden über einen Zeitraum von 28 Jahren (1980–2008) gesammelt und archiviert. Es wurden insgesamt 65 Patienten mit Mastozytose in der Hautklinik der Universität Göttingen oder mit der Fragestellung der Osteoporose bei Mastozytose im Endokrinologikum Göttingen vorstellig. Zusätzlich stellten sich 28 Patienten mit der Verdachtsdiagnose oder fraglichen Diagnose einer Mastozytose in der Hautklinik Göttingen vor. Ein Antrag auf ein Votum durch die Ethik-Kommission musste bei dieser Arbeit, einer retrospektiven epidemiologischen Studie ohne personenbezogene Daten, nicht gestellt werden.

#### 2.2.2 Auswahl der Probanden

Für die Auswertung wurden alle Daten aus den Patientenakten von den Patienten verwendet, die sich in der Hautklinik wegen einer Mastozytose und im Endokrinologikum Göttingen wegen einer Osteoporose bei Mastozytose vorstellten. Da bei den Patienten nicht immer sämtliche Daten erhoben wurden, gehen unterschiedliche Patientenzahlen in die verschiedenen Auswertungen ein.

### **2.3 Medizinisches Screening**

#### 2.3.1 Fragebogen

Patienten, die sich im Endokrinologikum Göttingen vorstellten, erhielten im Rahmen der Aufnahmeuntersuchung zwei Fragebögen zum selbstständigen Durcharbeiten.

Sie enthielten Fragen zu den aktuellen Beschwerden, Vorerkrankungen, Lebensgewohnheiten, Medikamenten und Risikofaktoren für eine Osteoporose und osteoporotisch bedingte Frakturen. Der Fragebogen wurde anschließend mit dem Arzt besprochen, und bestehende Fragen wurden geklärt.

### 2.3.2 Anamnese

Bei den Patienten des Endokrinologikums Göttingen wurde zusätzlich und begleitend zum Fragebogen eine detaillierte Anamnese erhoben mit folgendem Inhalt:

- aktuelles und subjektives Befinden
- Schmerzanamnese
- Vorerkrankungen und frühere Operationen
- frühere und aktuelle Medikation
- Sturzanamnese
- Anamnese zu den Lebensgewohnheiten
- vegetative Anamnese
- Familienanamnese
- Risikofaktoranamnese bezüglich einer Osteoporose entsprechend der Leitlinien für Osteoporose 2009
- bei Frauen eine gynäkologische Anamnese

Bei Patienten, die sich in der Hautklinik vorstellten, wurde weiterhin bei der Anamnese auf Symptome der Mastozytose geachtet. Folgende Parameter wurden insbesondere abgefragt:

- erlebte anaphylaktische Reaktionen oder Unverträglichkeiten nach Genuss von Nahrungsmitteln, Einnahme von Medikamenten und/oder erlebten Insektenstichen
- Hautveränderungen im Sinne einer kutanen Ausprägung der Mastozytose (Urticaria pigmentosa, Juckreiz der Haut, Flush-Symptomatik)
- Kreislaufbeschwerden
- gastrointestinale Beschwerden wie gastroösophagealer Reflux und Durchfall
- Kopf-, Gelenk- und Knochenschmerzen

### 2.3.3 Klinische Untersuchung

Bei der klinischen Untersuchung wurden Größe, Gewicht und Blutdruck ermittelt. Im Bereich des Abdomens wurden Untersuchungen in Hinblick auf Abwehrspannung

und Vergrößerung von Leber und Milz durchgeführt. In der Hautklinik wurde zudem auf Hauteffloreszenzen und ein eventuell bei kutanen Formen der Mastozytose vorhandenes Darier-Zeichen untersucht. Im Endokrinologikum Göttingen wurde bei der Untersuchung zusätzlich auf Zeichen einer pathologischen Veränderung des Knochens geachtet, so auf Knochenklopfeschmerzen, Fehlhaltungen durch Schäden an der Wirbelsäule und Einschränkungen der Mobilität.

### 2.3.4 Messparameter, Laborparameter und histologische Untersuchungen

#### 2.3.4.1 Laborparameter

Im Rahmen der Diagnostik wurde den Patienten Blut für verschiedene Laboruntersuchungen abgenommen, die in der folgenden Tabelle beschrieben werden:

Tabelle 7:

<b>allgemeine Laborparameter</b>	<b>Differenzialblutbild, Entzündungsparameter (CRP, Blutsenkungsgeschwindigkeit) und Klinische Chemie (Serum-Kreatinin, Gesamtprotein im Serum, Albumin, anorganisches Phosphat, Ca im Serum, AST, ALT, AP, gamma-GT)</b>
<b>Spezial-Analytik</b>	<b>IL-6, Serum-Tryptase, TSH basal, PTH, 25-Hydroxyvitamin D3</b>
<b>Knochenstoffwechselfparameter</b>	<b>Knochenaufbau (BAP, Osteocalcin), Knochenabbau (DPD im 24h Urin)</b>

Tabelle 7: Laboruntersuchungen

Für die Bestimmung der Serum-Tryptase wurde sowohl bei den Patienten der Hautklinik Göttingen als auch bei denen des Endokrinologikums Göttingen der Assay UniCAP® Tryptase (Fluoroenzymimmunoassay, Phadia GmbH, Freiburg; Normbereich: < 11,4 µg/l) angewandt.

#### 2.3.4.2 Messparameter

Bei fehlenden Vorbefunden und bei zutreffender Indikation wurde zusätzlich eine apparative Diagnostik in der Universitätsklinik durchgeführt:

Tabelle 8

Sonografie des Abdomens	Ausschluss einer Hepatomegalie oder Splenomegalie
Knochendichtemessung	DXA-Messung von Femur und LWS
Röntgen	Bildgebung von der Wirbelsäule (in zwei Ebenen) oder peripheren Knochen

Tabelle 8: apparative Diagnostik

### 2.3.4.3 Untersuchungen von Gewebematerial

Bei gegebener Indikation wurden folgende Biopsien von den Patienten entnommen und histologisch, histochemisch sowie immunhistochemisch untersucht:

- Hautbiopsie
- Biopsie der Magenschleimhaut (im Rahmen einer Gastroskopie)
- Biopsie der Dickdarmschleimhaut (im Rahmen einer Koloskopie)
- Knochenmarksbiopsie (im Rahmen einer Knochenmarksstanze)

Auf die Methoden der laborchemischen Messung, der apparativen Diagnostik und auf die Untersuchungen von durch Biopsien gewonnenem Gewebematerial wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

## 2.4. Biochemische Analysemethoden

Je nach Indikation wurden für Patienten der Hautklinik Laborparameter von dem Zentrallabor der Universitätsklinik Göttingen nach den dafür üblichen Standardmethoden bestimmt.

Folgende Laborparameter wurden im Hormonlabor der Universitätsklinik Göttingen nach den dort üblichen Standardmethoden bestimmt: TSH basal, PTH sowie Osteocalcin und das DPD im 24-h-Urin. Laborwerte von Patienten des Endokrinologikums Göttingen wurden bei zutreffender Indikation von den Laboreinrichtungen *Endokrinologikum Labore Hamburg* bestimmt. Die folgenden Parameter wurden hierbei nach den dort üblichen Standardmethoden ermittelt: Allgemeine Laborparameter, *bone alkaline phosphatase* (BAP), Vit. D3, Osteocalcin, DPD im 24-h-Urin, Tryptase, IL-6 sowie Hormone (TSH basal, PTH), Kreatinin-Clearance und

Urinalanalytik (Menge, Phosphat, Kalzium und Kreatinin). Es kam vor, dass sich Patienten sowohl im Endokrinologikum Göttingen als auch in der Hautklinik vorgestellt hatten. Hierbei wurden Laborwerte zum Teil von dem Zentrallabor der Universität Göttingen, dem Hormonlabor der Universität Göttingen und selten von den Laboreinrichtungen Endokrinologikum Labore Hamburg ermittelt. In Tabelle 9 sind die für die Spezialanalytik bezüglich des Knochens verwendeten Assays für die Universitätsmedizin Göttingen zusammengefasst. In Tabelle 10 diejenigen Daten für die Assays des Endokrinologikums Göttingen. Wichtige Angaben und Daten zu den Laborparametern der Universitätsmedizin Göttingen und des Endokrinologikums Göttingen sind in Tabelle 11 zusammengefasst.

Anmerkung:

Der Großteil der Laborwerte aus diesem Patientenkollektiv stammt aus dem Labor der Universitätsmedizin Göttingen. Bei den wenigen Laborwerten aus anderen Laboren wurde bei abweichenden Einheiten eine Umrechnung, wie im Folgenden beschrieben, durchgeführt.

Kalzium im Serum: mg/dl / Faktor 4,01 = mmol/l

Phosphat: im Serum: mg/dl / Faktor 3,097 = mmol/l

Albumin im Serum: g/l x 10 = g/dl

Tabelle 9

Parameter	Assay	Methode	Material	Normwerte	Intra-Assay-Präzision (Varianzkoeffizient)	Inter-Assay-Präzision (Varianzkoeffizient)
BAP	Immunotech, A Beckman Coulter Company, Prag, Tschechische Republik	Immuno-Radiometrischer-Test	Serum	2,3-20 (µg/l)	<=10,9%	<= 8,4%
Osteocalcin	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	Elektro-Chemie-Luminiszenz-Immunoassay	Serum	♀: prämenopausal (> 20 Jahre): 11-43 (ng/ml)	1,2-4,0%	1,7-6,5%
				♀ postmenopausal: 15-46 (ng/ml)		
				Osteoporosepatienten: 13-48 (ng/ml)		
				♂ (18-29 Jahre): 24-70 (ng/ml)		

				♂ (30-50 Jahre): 14-42 (ng/ml)		
				♂ (51-70 Jahre): 14-46 (ng/ml)		
PTH	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim Deutschland	Elektro-Chemie-Luminiszenz-Immunoassay	Serum	15-65 (pmol/l)	1,5-4,1%	2,6-6,5%
Vit. D3	Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH, München, Deutschland	HPLC (high performance liquid chromatography) mit Fluoreszenzspektroskopischer Detektion	Serum	20-100 (µg/l)	0,8-3,0%	1,9-4,6%
TSH	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland	Elektro-Chemie-Luminiszenz-Immunoassay	Serum	0,27-4,2 (µIU/ml)	1.5-8,6%	1,8-8,7%

Tabelle 9: Darstellung von Assays, Verwendung in der Universitätsmedizin Göttingen

Tabelle 10:

Parameter	Assay	Methode	Material	Normwerte	Intra-Assay-Präzision (Varianzkoeffizient)	Inter-Assay-Präzision (Varianzkoeffizient)
BAP	Osteomedical ELISA (BAP)	Quantitativer Enzymimmunoassay	Serum	♂ (≥ 25 Jahre): 15,0-41,3 (U/l)	<= 10,9%	<= 8,4%
				♀ (prämenopausal): 11,6-29,6 (U/l)		
				♀ (postmenopausal): 14,2-42,7 (U/l)		
Osteocalcin	Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Wien, Österreich	Elektro-Chemie-Luminiszenz-Immunoassay	Serum	altersabhängige Referenzintervalle		
PTH	Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Wien, Österreich	Elektro-Chemie-Luminiszenz-Immunoassay	Serum	15-65 (pmol/l)		
Vit. D3	Chromsystems Instruments and Chemicals GmbH, München, Deutschland	HPLC (high performance liquid chromatography) mit Fluoreszenzspektroskopischer Detektion	Serum	20-100 (µg/l)	0,8-3,0%	1,9-4,6%
TSH	Cobas, Roche Diagnostics GmbH, Wien, Österreich	Elektro-Chemie-Luminiszenz-Immunoassay	Serum	0,27-4,2 (µIU/ml)		

Tabelle 10: Darstellung von Assays, Verwendung im Endokrinologikum Göttingen

Tabelle 11:

Laborwerte	Normwerte	
Basislabor	Universitätsmedizin Göttingen	Endokrinologikum
Ca/Serum (mmol/l)	2,2-2,65	2,15-2,55
Phosphat/Serum (mmol/l)	0,7-1,4	0,87-1,45
AP (U/l)	m: 40-129 w: 35-104	35-104
Kreatinin/Serum (mg/dl)	m: 0,72-1,18 w: 0,55-1,02	0,5-0,9
Albumin (g/dl)	3,5-5,2	3,5-5
Albumin (%)	60-72	55,3-68,9
Protein/Serum (g/dl)	6,4-8,1	6,4-8,3
Leukozyten ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ )	4-11	4,6-10,2
CRP (mg/l)	$\leq 8$	0-5
TSH ( $\mu\text{U/l}$ )	0,45-3,2	0,27-2,5
knochenspezifisches Labor		
BAP	2,3- 20 ( $\mu\text{g/l}$ )	m:15,0-41,3 (U/l) wprä:11,6-29,6 (U/l) wpost:14,2-42,7 (U/l)
25-OH-Vit. D3 (nmol/l)	20-100	63-175
Osteocalcin ( $\mu\text{g/l}$ )	m: altersabhängige Referenzintervalle wprä: 11-43 wpost: 15-46	4-12
Cross-Links-DPD/24-h-Urin		m (>25 Jahre): 2,3-5,4 (nmol/l) w (>25 Jahre): 3,0-7,4 (nmol/l)
PTH	15-65 (ng/l)	1,8-7,7 (pmol/l)
Ca im 24-h-Urin 1. Tag (mmol/24h)	2,5-7,5	2,5-8,0
Ca im 24-h-Urin 2. Tag (mmol/24h)	2,5-7,5	2,5-8,0
mastozytosespezifisches Labor		
Tryptase ( $\mu\text{g/l}$ )	$\leq 11,4$	$\leq 11,4$

Tabelle 11: Normwerte

## 2.5 Osteodensitometrie

Die Knochendichtemessung durch Dual-X-Ray-Absorptiometry (DXA) erfolgte in der Universitätsklinik und im Endokrinologikum Göttingen. Die Knochendichtemessung mittels DXA ist eine international anerkannte, standardisierte Methode. Das Gerät zur Messung der Knochendichte mittels DXA in der Universitätsmedizin Göttingen war

das HOLOGIC QDR 1000 der Firma Siemens. Das Gerät zur Messung der Knochendichte im Endokrinologikum Göttingen war das Lunar Prodigy GE.

### 2.5.1 Messprinzip

Eine Knochendichtemessung mittels DXA erlaubt die Berechnung des Knochenmineralsalzgehaltes in g/cm<sup>2</sup>. Das Messprinzip bei diesem Verfahren ist, dass Röntgenstrahlung in Form von Photonen sowohl durch eine Kalibrierscheibe mit verschiedenen absorbierenden Materialien als auch durch den Patienten geschickt wird, um dann von einem Detektor wieder erfasst zu werden. Dabei wird die Strahlung vom organischen Material des Patienten sowie den Materialien der Kalibrierscheibe charakteristisch absorbiert. Die Informationen über die detektierte Strahlung werden einem angeschlossenen Computer zugeleitet, der den Mineralgehalt des zu untersuchenden Knochens errechnet und abbildet. Hierbei wird anderes organisches Gewebe dank seiner differierenden Absorptionseigenschaften für Röntgenstrahlung durch den Computer subtrahiert. Als Ergebnis entsteht eine Darstellung der Knochenmineraldichte in Gramm Kalzium-Hydroxylapatit/cm<sup>2</sup>.

### 2.5.2 Dosis und Strahlenbelastung

Die Strahlenbelastung ist mit ca. 0,02 bis 0,05 mSv unter Einhaltung der normalen Betriebsbedingungen gering (Hologic QDR 100). Die Strahlenbelastung durch das Lunar Prodigy der Firma GE liegt bei einem Sicherheitsabstand von 1 Meter unter 0,3 µSv Ortsdosis und unter 0,3 mSv Jahresdosis für die Mitarbeiter.

### 2.5.3 Durchführung

Der Patient wird so auf den Scannertisch gelegt, dass die jeweiligen zu untersuchenden Abschnitte optimal gemessen werden können. Die Untersuchung in dieser Studie beinhaltet die Messung des Schenkelhalses und der Lendenwirbelkörper (LWK) eins bis vier, da die Messungen der UMG die Messung des Gesamtfemur nicht enthielten. In Abhängigkeit von Gerät und Messort dauert eine Untersuchung zwischen sechs und zehn Minuten.

#### 2.5.4 Referenzdaten

Die bei der Untersuchung berechneten Daten werden mit Referenzdaten verglichen. So werden die Referenzwerte zum Beispiel für das Gerät von Siemens auf der Basis von Referenzmessungen an ca. 1000 gesunden Männern und Frauen für die LWS gebildet (für die Hüftregion auf der Basis von Messungen an ca. 1400 gesunden Personen).

#### 2.5.5 T-score und Z-score

Zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse der Knochendichtemessungen wurden der T-score und der Z-score eingeführt. Der T-score vergleicht die Ergebnisse eines Patienten mit denen eines Kontrollkollektivs gesunder 30-Jähriger gleichen Geschlechts. Der Z-score bezieht sich auf gleichaltrige gesunde Personen von gleichem Geschlecht.

Formel für die Berechnung des Z-score:  $Z\text{-score} = P - MAM / SDAM$ ,

Formel für die Berechnung des T-score:  $T\text{-score} = P - MY / SDY$ ,

Dabei ist

P = Ergebnis Messung Patient

MAM = Mittelwert (Vergleichsgruppe von gleichem Alter und Geschlecht)

SDAM = Standardabweichung vom Mittelwert (gleiches Alter und Geschlecht)

MY = Mittelwert (Vergleichsgruppe von gesunden, 30-40-jährigen Personen)

SDY = Standardabweichung vom Mittelwert (gesunde, 30–40-jährige Personen)

## 2.6 Histologische Untersuchungen

### 2.6.1 Histologische Untersuchung der Haut

Bei 70 der 93 Patienten wurde eine Hautbiopsie vorgenommen. Davon wurde bei 39 Patienten eine histologische sowie histochemische und immunhistochemische Untersuchung der Biopsie zur Klärung einer kutanen Beteiligung im Rahmen einer Mastozytose in der Universitätsklinik Göttingen vorgenommen. Die restlichen 31 Untersuchungen wurden von anderen Instituten vorgenommen.

### 2.6.2 Histologische Untersuchung des Knochenmarks

Bei 50 der 94 Patienten wurde eine Biopsie des Knochenmarks vorgenommen. In sechs Fällen war nur der Befund einer externen Klinik vorhanden. 47 der Biopsien waren Knochenmarksstanzen, während in drei Fällen nur eine Knochenmarkszytologie vorlag. Eine der Biopsien war aufgrund von Artefaktbildungen im Präparat nicht zu bewerten.

### 2.6.3 Molekulare Untersuchung auf eine Mutation im c-Kit-Protoonkogen

Eine molekulare Untersuchung eines Gewebes auf eine aktivierende Punktmutation vom Typ D816V im c-Kit-Protoonkogen wurde in acht Fällen an einem extrakutanen Organ (Knochenmark, Kolon) und in vier Fällen in Hautbiopsien durchgeführt.

## **2.7 Aktensichtung**

Die im Rahmen dieser retrospektiven Studie verwendeten Daten stammen aus Patientenakten, die aus dem Zentralarchiv der Universität Göttingen zur Einsicht angefordert wurden. Auch wurden die Daten von vier Patienten aus einer Datenbank des Endokrinologikums Göttingen abgerufen. Bei Patienten, die sich sowohl in der Hautklinik als auch im Endokrinologikum Göttingen vorgestellt hatten, wurden die Daten aus den Akten mit den Daten des Endokrinologikums Göttingen ergänzt. Von den insgesamt 101 Patienten mit Mastozytose standen acht Akten nicht zur Verfügung, sodass die Daten von insgesamt 93 Patienten bearbeitet wurden. 65 Patienten davon hatten die gesicherte Diagnose einer Mastozytose. Nach sorgsamem Durcharbeiten der Akten wurden die Daten in eine Excel-Tabelle übertragen. Dabei wurde jedem Patienten zum Zwecke der Anonymisierung eine Nummer von eins bis 93 zugewiesen und der Name, das Geburtsdatum sowie die Patientennummer damit verschlüsselt, um nicht für Dritte einsehbar zu sein. Verwendung fanden persönliche Daten, Daten aus dem Fragebogen des Endokrinologikums Göttingen, Daten aus der Anamnese und der klinischen Untersuchung sowie Laborparameter, Messparameter und die Ergebnisse histologischer Untersuchungen. Auf für diese Studie besonders wichtige Daten und deren Codierung wird in den folgenden Abschnitten eingegangen:

### 2.7.1 Alter und Geschlecht

Es wurde das Alter des jeweiligen Patienten in Jahren bei der ersten Vorstellung in der Hautklinik oder bei der Vorstellung im Endokrinologikum Göttingen zur Abklärung einer Knochenveränderung bei Mastozytose angegeben. Zusätzlich wurde das Alter bei Auswertung der Daten vermerkt. Das Geschlecht wurde wie folgt verschlüsselt:

1 = weiblich, 2 = männlich

### 2.7.2 Größe, Gewicht, BMI

Es wurde die Größe in Meter (m) und das Körpergewicht in Kilogramm (kg) in die Excel-Tabelle eingetragen. Der Body-Mass-Index (BMI) wurde, falls nicht in den Akten vermerkt, berechnet nach der Formel:

$BMI = \text{Körpergewicht in kg} / (\text{Größe in m})^2$

### 2.7.3 Form der Mastozytose

Die Unterteilung und Verschlüsselung der Formen der Mastozytoseerkrankung wurde wie folgt festgelegt:

0 = kutane Mastozytose, 1 = systemisch indolente Mastozytose, 2 = systemisch aggressive Form der Mastozytose und 3 = systemische Mastozytose mit assoziierter lymphoproliferativer Erkrankung oder Mastzelleukämie, 4 = gesicherte Mastozytose, aber Subtyp unsicher. Bei fraglicher Diagnose einer Mastozytose wurde dies gesondert eingetragen.

### 2.7.4 Laborparameter

Die Laborparameter, die in den Akten hinterlegt waren, wurden in die Excel-Tabelle übertragen. Dabei wurde jeweils unterschieden, ob es Laborwerte des Zentrallabors der Universitätsklinik Göttingen, Laborwerte aus den Laboreinrichtungen Endokrinologikum Labore Hamburg oder Laborwerte aus anderen Einrichtungen waren. Zur besseren Unterscheidung wurden Laborwerte verschiedener Einrichtungen mit unterschiedlichen Einheiten separat in die Excel-Tabelle eingetragen, um später zur besseren Vergleichbarkeit mit Hilfe von Umrechnungstabellen des Zentrallabors der Universität Göttingen vereinheitlicht zu werden.

### 2.7.5 Messparameter Knochendichte

Bei der Knochendichtemessung wurden jeweils Werte für den Bereich der Hüfte und der Lendenwirbelsäule getrennt in die Excel-Tabelle eingetragen. Erfasst wurden jeweils der Knochenmineralgehalt in g/cm<sup>2</sup>, der Z-score und der T-score. Wenn bei Patienten der Universität Göttingen noch keine Knochendichte bestimmt wurde und der Patient Untersuchungsbefunde von fremden Einrichtungen mitgebracht hatte, wurden diese eingetragen und gesondert gekennzeichnet.

### 2.7.6 Medikamente

Wurden zur Zeit der letzten Konsultation Medikamente eingenommen, wurden diese eingetragen. Die Verschlüsselung wurde mit 0 = nein und 1 = ja festgelegt. Folgende Medikamente wurden in die Excel-Tabelle aufgenommen: orale Kortikosteroide, Kalzium, Vitamin D3, Hormone zur Substitution bei postmenopausalen Frauen, Interferon- $\alpha$  2b, Bisphosphonate, Imatinib, H1-Antagonisten, H2-Antagonisten und Cromoglicinsäure.

### 2.7.7 Frakturen

Wenn bei den Patienten anamnestisch oder durch radiologische Bildgebung gesicherte Knochenfrakturen auftraten, wurden diese in die Excel-Tabelle eingetragen. Dabei wurde für die Wirbelsäule und das periphere Skelettsystem getrennt verschlüsselt nach 0 = keine Fraktur, 1 = Fraktur.

### 2.7.8 Symptome der Mastozytose

Symptome der Mastozytose wurden mit 0 = der Patient weist das Symptom nicht auf und 1 = der Patient weist das Symptom auf oder war davon betroffen in die Excel-Tabelle eingetragen. Im Fall des Symptoms Darier-Zeichen wurde zusätzlich vermerkt, ob auf dieses klinische Symptom getestet wurde (2 = nicht geprüft). Als Symptome wurden folgende Parameter aufgenommen:

Anaphylaktische Reaktionen, Tachykardie, Hypotonie, Arrhythmien, Arthralgien, Hauteffloreszenzen, Flush, Darier-Zeichen, Knochenschmerzen, Kopfschmerzen, Osteoporose/Osteopenie nach Befund der Abteilung, Osteolysen, Gewichtsabnahme, Übelkeit, Erbrechen sowie Diarrhöen und gastroösophagealer Reflux.

### 2.7.9 Risikofaktoren der Osteoporose

Als Risikofaktoren der Osteoporose wurden im Rahmen der Studie zusätzlich zu einem erniedrigten BMI ( $\text{BMI} < 20$ ) und einer eventuell bestehenden Kortisonmedikation die folgenden Faktoren in die Excel-Tabelle aufgenommen: Osteoporose und/oder eine pathologische Fraktur bei einem Elternteil, Nikotinkonsum, multiple Stürze und Immobilität. Die Codierung erfolgte mit 0 = nein, 1 = ja und 2 = nicht erfragt oder nicht vom Patienten erinnert.

### 2.7.10 Histologische Untersuchungen

Histologische Untersuchungen von Hautbiopsien wurden verschlüsselt mit 0 = keine Biopsie, 1 = Biopsie bestätigt die Beteiligung der Haut im Rahmen der Mastozytose, 2 = Biopsie bestätigt die Beteiligung der Haut im Rahmen der Mastozytose nicht. War bei einer Hautbiopsie die Diagnose fraglich, so wurde dies gesondert vermerkt. Weiterhin wurde bezüglich der c-Kit-Mutation und dem Vorkommen von CD-25-positiven Mastzellen untersucht, verschlüsselt mit: 0 = untersucht und nicht vorhanden, 1 = vorhanden und 2 = nicht auf das Kriterium hin untersucht. Bei den histologischen, histochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen des Knochenmarks wurde in die Excel-Tabelle eingetragen, ob eine solche Untersuchung stattgefunden hat (0 = nein, 1 = ja). Es wurde weiterhin verschlüsselt mit 0 = negativ, 1 = positiv und 2 = nicht untersucht, ob folgende Kriterien erfüllt waren: fokale Infiltration, c-Kit-Mutation, CD-25-positive Mastzellen und spindelförmiger Phänotyp der Mastzellen. Für die histologischen, histochemischen und immunhistochemischen Untersuchungen der Schleimhäute nach Biopsie im Rahmen einer Gastroskopie, Duodenoskopie und/oder Koloskopie wurde verschlüsselt, ob eine Mastzellinfiltration festgestellt werden konnte (0 = nein, 1 = ja).

## 2.8 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung der Studie erfolgte in Absprache mit der Abteilung für Medizinische Statistik der Universität Göttingen. Die Ergebnisse wurden als Mittelwerte (MW) und Standardabweichung angegeben. Vergleiche der Parameter zwischen den Patienten verschiedener definierter Gruppen wurden mittels Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Dies gilt auch für Vergleiche zwischen Patienten mit und ohne fokale Infiltration des Knochenmarks.

Für den Vergleich der Verteilung von Symptomen zwischen Patienten mit SM und ISM wurde der Chi-Quadrat-Test benutzt. Für den Vergleich von nach T-score der Knochendichtemessung eingeteilten Patienten bezüglich der Laborparameter erfolgte der Kruskal-Wallis-Test. Zusammenhänge zwischen den folgenden Parametern wurden mittels Spearman-Rangkorrelation untersucht: der Einfluss des Alters der Patienten auf die Knochendichte, der Einfluss des Alters der Patienten auf die Tryptase und der Zusammenhang zwischen Tryptase und Knochendichte-Parametern. Zur Untersuchung der Einflüsse von Alter und Serum-Tryptase auf die Knochendichte wurden lineare Regressionsmodelle angewandt. In der vorliegenden Arbeit wurde zu einem Niveau von 5 % getestet. Der p-Wert stellt die Signifikanzprüfung dar und ist wie im Folgenden beschrieben verschlüsselt:

- $p \leq 0,001$  = hochsignifikant
- $p \leq 0,01$  = sehr signifikant
- $p \leq 0,05$  = signifikant
- $p < 0,1$  = Tendenz zur Signifikanz
- $p > 0,05$  = nicht signifikant

In den Ergebnisteilen wurden signifikante p-Werte ( $p \leq 0,05$ ) grün markiert. Die p-Werte mit einer Tendenz zur Signifikanz ( $p < 0,1$ ) wurden gelb markiert.

Weiterhin wurde die deskriptive Statistik angewandt.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Patientenrekrutierungen

Insgesamt wurden 93 Patienten aufgrund einer Mastozytose in der Hautklinik der Universität Göttingen oder im Endokrinologikum Göttingen aufgrund einer Osteoporose (OPO) bei Mastozytose vorgestellt. Die Daten der Patienten wurden den Akten des Zentralarchivs der Universität Göttingen oder der Datenbank des Endokrinologikums entnommen.

#### 3.2 Patientencharakterisierung

##### 3.2.1 Basisdaten und Alter

In diese Studie wurden 93 Patienten unterschiedlichen Alters aufgenommen. Von diesen 93 Patienten waren 64 Frauen und 29 Männer, sodass der Anteil Frauen zu Männern in diesem Kollektiv 2:1 beträgt. Das Alter bei Erstuntersuchung aufgrund einer Mastozytose oder fraglichen Mastozytose lag zwischen 0,2 und 69 Jahren. In den nachfolgenden Tabellen 12 und 13 wird eine Übersicht über Alter und Basisdaten des Patientenkollektivs gezeigt. Weiterhin verglichen wir die Basisdaten der Frauen und Männer und prüften die Signifikanz der Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test. Die p-Werte sind in Tabelle 13 angegeben.

Tabelle 12

Alter	Gesamt n= 93	Frauen n= 64	Männer n= 29
	MW ± SD	MW ± SD	MW ± SD
Alter	34,53 ± 19,87	35,32 ± 19,50	32,79 ± 20,90

Tabelle 12: Alter der Patienten bei Erstuntersuchung. Darstellung von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD), Anzahl der Patienten (n)

Tabelle 13

Basisdaten*	Frauen n= 37	Männer n= 18	p-Wert	Gesamt n= 55
	MW ± SD	MW ± SD		MW ± SD
BMI	25,49 ± 4,85	26,15 ± 5,08	0,542	25,71 ± 4,89
Größe	1,64 ± 0,13	1,68 ± 0,32	<0,001	1,66 ± 0,21
Gewicht	70,30 ± 14,55	79,28 ± 27,15	<0,01	73,25 ± 19,78

Tabelle 13: Basisdaten des Patientenkollektivs. Darstellung von Mittelwerten (MW) und Standardabweichungen (SD), Anzahl der Patienten (n).

\*Die Basisdaten wurden unabhängig davon in die Betrachtung mit einbezogen, ob die Wachstumsfugen bei den Patienten bereits geschlossen waren.

Die Männer in diesem Kollektiv waren signifikant größer und signifikant schwerer als die Frauen. Ein signifikanter Unterschied für den Body-Mass-Index (BMI) ergab sich hier nicht.

### 3.2.2 Formen der Mastozytose

Anhand der klinischen Symptomatik, der Tryptase-Untersuchung im Serum und der Befunde der Biopsien der Patienten lässt sich die Form der Mastozytose bestimmen. Bei den Patienten dieses Kollektivs wurde die in der Abbildung 2 dargestellte Verteilung von Mastozytoseformen festgestellt. Bei 22 Patienten war die Diagnose zum Zeitpunkt der Datenerhebung nicht vollständig geklärt oder fraglich. Gründe hierfür waren nicht eindeutige oder fehlende Ergebnisse histologischer Untersuchungen. Bei fünf jungen Patienten mit kutaner Mastozytose wurde auf eine biopsische Sicherung der Mastozytose leitliniengerecht verzichtet. Denn bei eindeutiger Klinik ist in speziellen Fällen, beispielsweise bei Kindern, der Verzicht auf eine Biopsie möglich (Leitlinien Mastozytose 2008). Innerhalb des Kollektivs von 71 Patienten mit Diagnose einer Mastozytose war die kutane Mastozytose mit 41 Patienten (58%) die häufigste Form. Die zweithäufigste Form der Mastozytose war die indolent systemische Mastozytose mit 26 Patienten (37%). Bei zwei Patienten stand die Diagnose Mastozytose fest – es war aufgrund nicht eindeutiger oder fehlender Knochenmarksbiopsien jedoch nicht sicher, ob es sich um eine kutane oder indolent systemische Form handelt.

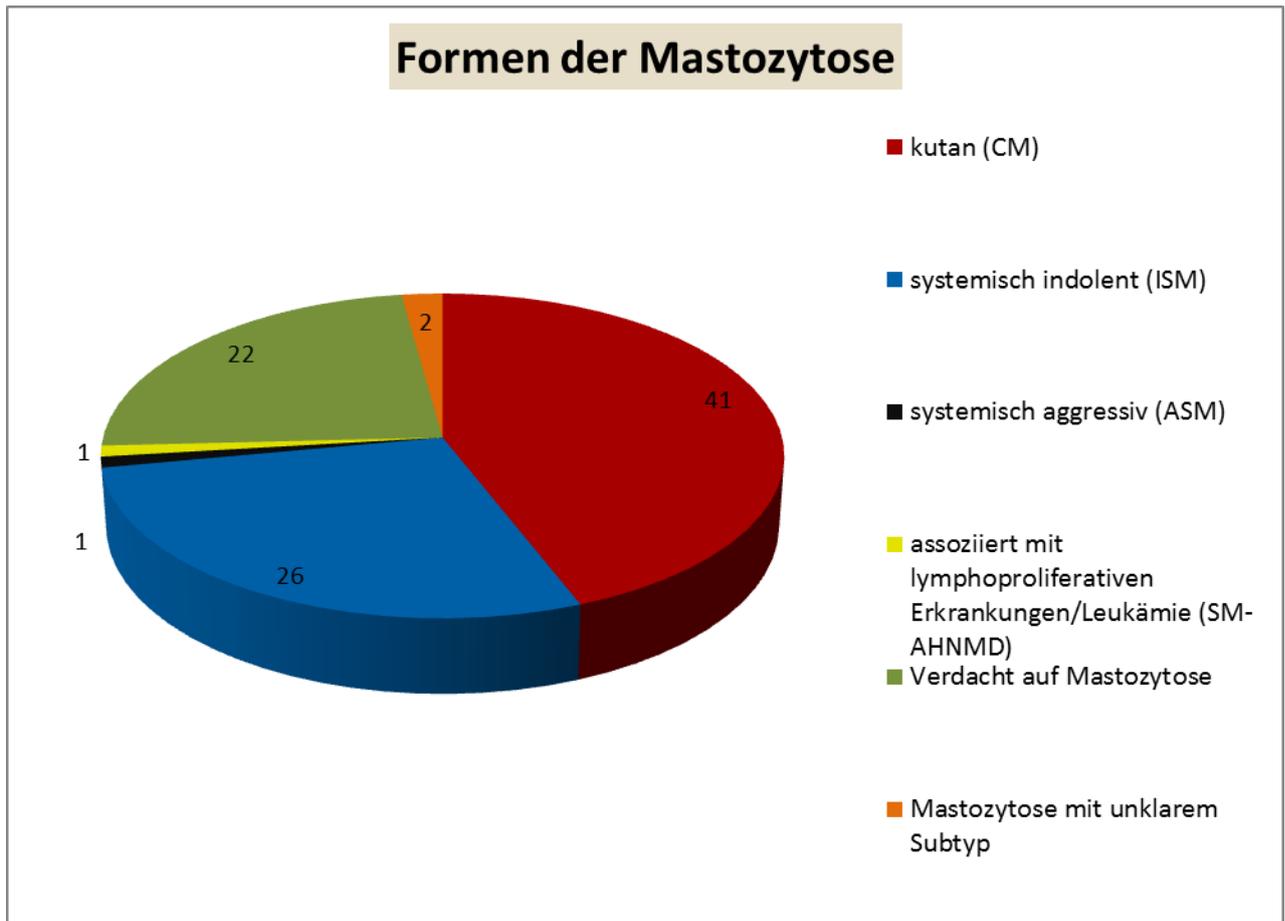


Abbildung 2: Absolute Häufigkeiten der Formen der Mastozytose

Für weiterführende statistische Vergleiche zwischen den Gruppen der Patienten wurden die 71 Patienten mit gesicherter Diagnose einbezogen. Von diesen 71 Patienten waren 52 weiblichen (73%) und 19 männlichen (27%) Geschlechtes. Zum Zeitpunkt der Auswertung betrug das mittlere Alter dieser Patienten 40 Jahre.

### 3.2.3 Kategorien anhand der Knochendichtemessung (DXA)

Befunde von Knochendichtemessungen ließen sich bei 37 der 71 Patienten finden. Für die Abbildung 3 wurden die Patienten anhand des T-score ihres DXA-Befundes von Lendenwirbelsäule und Femur in Gruppen mit Normalbefund, Osteopenie (OPE) oder Osteoporose (OPO) eingeteilt. Dabei lag eine Osteoporose vor, wenn der T-score der LWS oder des proximalen Femur  $< -2,5$  Standardabweichung (SD) betrug. Eine Osteopenie war gegeben, wenn der T-score zwischen  $-1$  SD und  $-2,5$  SD lag. Diese Einteilung entspricht den Kriterien der WHO und des Dachverbandes Osteologie (DVO) (DVO-Leitlinie Osteoporose 2009). Abbildung 4 zeigt den prozentualen Anteil von Patienten mit OPO, OPE oder Normalbefund, zusammen-

gefasst für Frauen und Männer. Patienten, die keine DXA-Knochendichtemessung erhalten hatten, wurden für diese Betrachtung ausgeschlossen. Bei einem Patienten mit interner DXA-Knochendichtemessung fehlte die Angabe des T-score in beiden Regionen. Bei normaler Knochendichte und Z-score wurde dieser Patient zu den Patienten mit Normalbefund gezählt. Bei sieben der Patienten mit DXA-Untersuchung waren nur Befunde von Untersuchungen vorhanden, die die Patienten von überweisenden Ärzten oder anderen Kliniken mitgebracht hatten, oder die Herkunft des Untersuchungsergebnisses ging nicht aus der Akte des Patienten hervor. Da in diesen Fällen mit externer DXA-Untersuchung die Qualitätssicherung der Untersuchungsgeräte nicht bekannt ist, wurden sie von den die Knochendichte betreffenden statistischen Analysen ausgeschlossen.

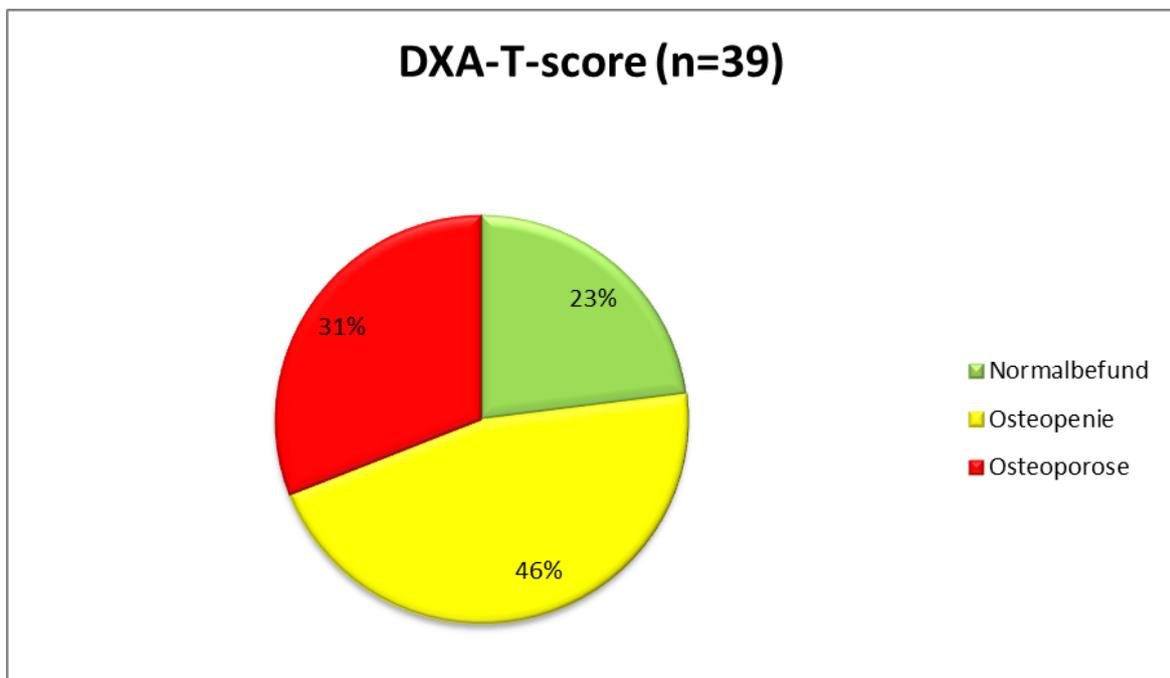


Abbildung 3: Darstellung der Verteilung der Knochenbefunde nach T-score in der DXA. Gesamtanzahl n=39

Von den in die Betrachtung einbezogenen 39 Patienten (Alter im Mittel 47 Jahre  $\pm$  15 SD) mit DXA-Messung hatten insgesamt 31% eine OPO, 46% eine OPE und 23% einen Normalbefund, sodass eine Schädigung des Knochens in Form einer OPO oder OPE bei ca. 77% der Patienten mit Knochendichtemessung vorkam. Patienten mit einer Osteoporose oder Osteopenie waren zum Zeitpunkt der DXA-Messung im Mittel 49 Jahre alt (n=30, Standardabweichung SD:  $\pm$ 15,1). Von den acht Patienten mit externer DXA-Messung hatten drei Patienten eine Osteoporose, zwei Patienten eine Osteopenie und drei Patienten einen Normalbefund. Diese Patienten

miteinbezogen, ergibt sich bei 47 Patienten eine Verteilung von 32% Patienten mit Osteoporose, 43% Patienten mit Osteopenie und 26% Patienten mit Normalbefund.

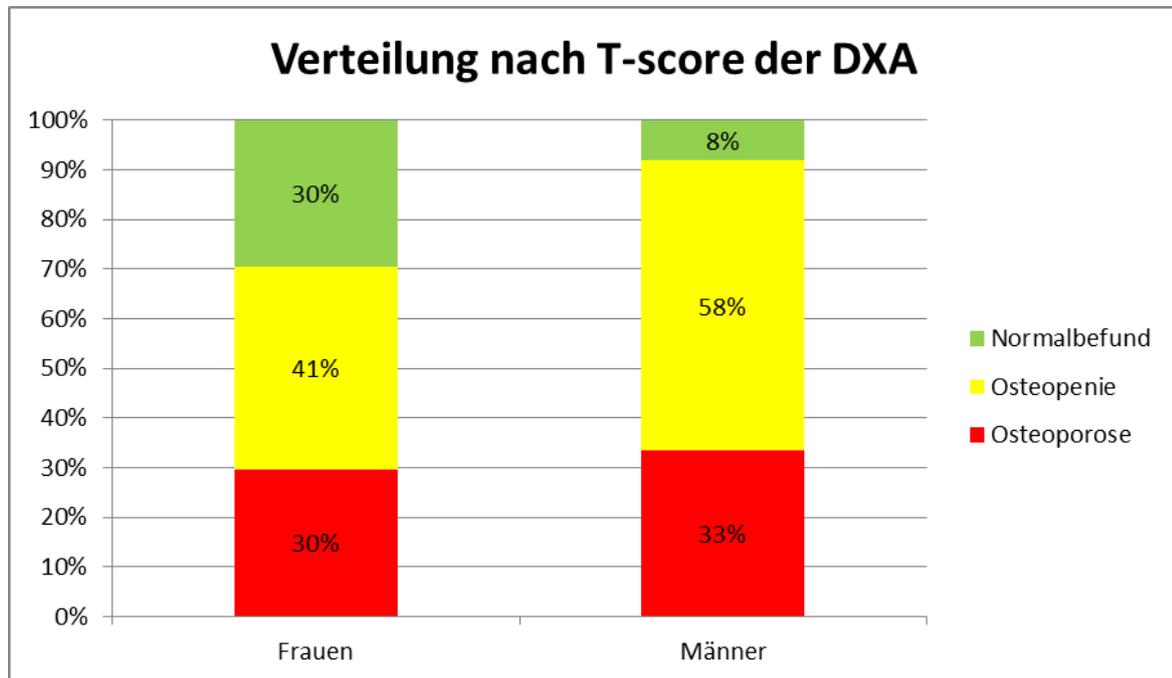


Abbildung 4: prozentualer Anteil der Patienten nach T-score der internen DXA-Untersuchungen getrennt nach dem Geschlecht. Für diese Abbildung wurden die 39 Patienten gleich 100% gesetzt.

Betrachtet man von den insgesamt 39 Patienten nur die Männer (n=12) getrennt als Subkollektiv, zeigt sich hier ein Osteopenie-Anteil von 58% und ein Osteoporose-Anteil von 33%. Die hier betrachteten männlichen Patienten waren im Mittel 44 Jahre alt ( $\pm 17,7$  SD).

### 3.2.4 Laborparameter

Um in unserem Kollektiv einen Überblick über die Anzahl der Patienten mit Laborwertbestimmungen für die einzelnen Laborparameter zu gewinnen, wurden diese in der Tabelle 14 dargestellt. Angegeben sind für die jeweiligen Laborparameter die Gesamtanzahl von Patienten, bei denen diese bestimmt wurden (n), der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD).

Tabelle 14

Laborwerte	Normwerte		n	MW	SD
<b>Basislabor</b>	Universitätsmedizin Göttingen	Endokrinologikum			
<b>Ca/Serum (mmol/l)</b>	2,2-2,65	2,15-2,55	50	2,4	± 0,1
<b>Phosphat/Serum (mmol/l)</b>	0,7-1,4	0,87-1,45	37	1,22	± 0,38
<b>AP (U/l)</b>	♂: 40-129 ♀: 35-104	35-104	47	102	± 70,1
<b>Kreatinin/Serum (mg/dl)</b>	♂: 0,72-1,18 ♀: 0,55-1,02	0,5-0,9	56	0,7	± 0,3
<b>Albumin (g/dl)</b>	3,5-5,2	3,5-5	13	4,7	± 0,3
<b>Albumin (%)</b>	60-72	55,3-68,9	10	63,5	± 3,4
<b>Protein/Serum (g/dl)</b>	6,4-8,1	6,4-8,3	28	7,5	± 0,5
<b>Leukozyten (x 10<sup>3</sup>/µl)</b>	4-11	4,6-10,2	61	7,5	± 2,2
<b>CRP (mg/l)</b>	≤ 8	0-5	6	3,8	± 1,8
<b>TSH (µU/l)</b>	0,45-3,2	0,27-2,5	21	1,1	± 0,9
<b>knochenspezifisches Labor</b>					
<b>BAP</b>	2,3- 20 (µg/l)	♂:15,0-41,3 (U/l) ♀prä: 11,6-29,6 (U/l) ♀post: 14,2-42,7 (U/l)	10	15,6	± 9,4
<b>Osteocalcin (µg/l)</b>	♂: altersabhängige Referenzintervalle ♀prä: 11-43 ♀post: 15-46	4-12	13	12,1	± 10,3
<b>Cross-Links-DPD/24-h-Urin</b>		♂ (>25 Jahre): 2,3-5,4 (nmol/l) ♀ (>25 Jahre): 3,0-7,4 (nmol/l)	6	7,1	± 4,6
<b>Ca im 24-h-Urin 1. Tag (mmol/24h)</b>	2,5-7,5	2,5-8,0	9	5,89	±3,3
<b>Ca im 24-h-Urin 2. Tag (mmol/24h)</b>	2,5-7,5	2,5-8,0	3	7,5	±1,7
<b>mastozytosespezifisches Labor</b>					
<b>Serum-Tryptase (µg/l)</b>	≤11,4		66	42,5	± 48,3

Tabelle 14: Bei den Patienten abgenommene Laborwerte. Darstellung von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD). ♂= männlich, ♀= weiblich, ♀prä= prämenopausal, ♀post= postmenopausal

Am häufigsten wurden hier die Serum-Tryptase (n=65), die Anzahl der Leukozyten (n= 61) und das Serum-Kreatinin (n= 56) bestimmt. Nur selten wurden hingegen Interleukin-6 (n= 3) und den Knochenstoffwechsel betreffende Marker wie Cross-Links-DPD im 24-h-Urin (n= 6), Osteocalcin (n= 13) und BAP (n= 10) bestimmt. Bei insgesamt 36 (51 %) der Patienten mit einer Bestimmung der Tryptase konnte eine

Erhöhung über 20 µg/l festgestellt werden. Eine über 20 µg/l erhöhte Serum-Tryptase ist ein auch von der WHO aufgenommenes wichtiges Kriterium in der Diagnostik der Mastozytose (Proelss et al. 2007; Valent et al. 2007).

### 3.2.5 Symptome der Mastozytose

Die folgende Abbildung zeigt eine Übersicht über die Verteilung der Symptome, an denen die 71 Patienten des Kollektivs litten.

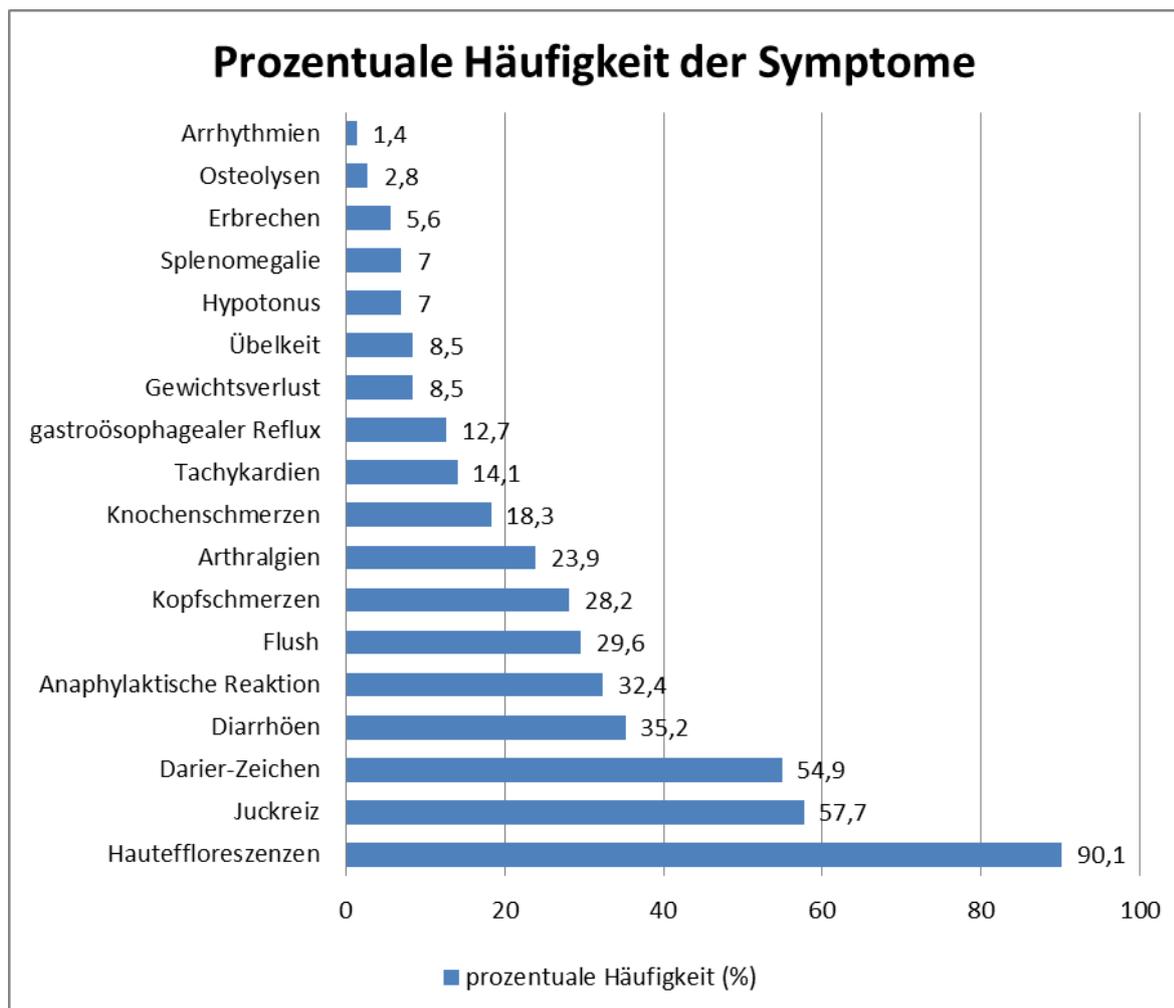


Abbildung 5: Darstellung der prozentualen Häufigkeit der Symptome im Kollektiv

Die bei Weitem häufigsten Symptome in diesem Kollektiv von Mastozytosepatienten waren hier Symptome an der Haut im Sinne von Hauteffloreszenzen (n= 64 bzw. 90,1%), Juckreiz (n= 41 bzw. 57,7%) und das positive Darier-Zeichen (n= 39 bzw. 54,9%). Alle drei sind kutane Manifestationen der Mastozytose. Für das Symptom Hauteffloreszenzen wurden sowohl Patienten mit einer gesicherten Histologie einer

Hautbiopsie als auch mit klinischem Bild ohne Hautbiopsie zu den Symptomträgern gezählt.

### 3.2.6 Medikamente

In dieser Studie wurde für jeden Patienten vermerkt, welche Klasse von Medikamenten zur Zeit der letzten Vorstellung in der Hautklinik oder im Endokrinologikum zur Therapie der Mastozytose eingenommen wurde. Zum einen handelte es sich hierbei unter anderem um Pharmaka zur Blockierung der Histaminwirkung am Histaminrezeptor (H1- und H2-Rezeptoren) und um Mastzellstabilisatoren (Cromoglicinsäure). Diese Medikamente wurden eingesetzt zur Therapie von Symptomen der Mastozytose wie Durchfall und Juckreiz der Haut. Zum anderen handelte es sich um Medikamente, die im Zusammenhang mit der Therapie einer OPO und OPE eingesetzt wurden. Zur Übersicht über die medikamentöse Therapie in unserem Patientenkollektiv sind in Abbildung 6 und 7 die absoluten Häufigkeiten (n) der Patienten, die diese Medikamente eingenommen hatten, dargestellt. Dabei kam es vor, dass ein Patient gleichzeitig mehrere Medikamente eingenommen hatte.

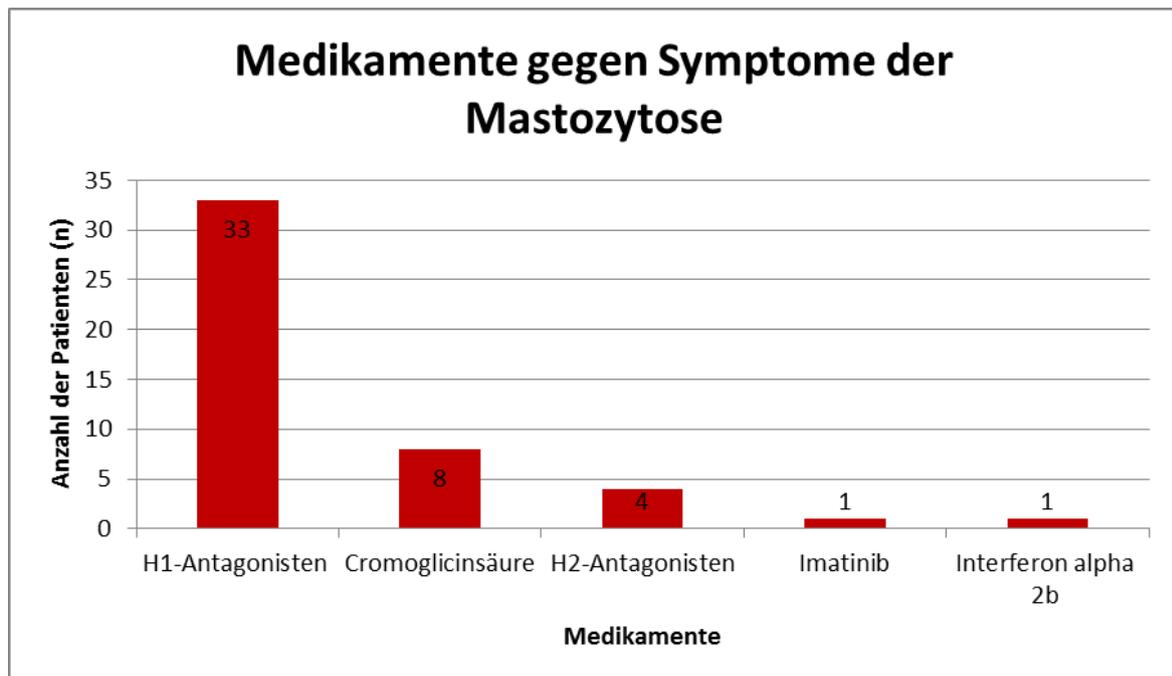


Abbildung 6: Anzahl der Patienten (n), die H1-Antagonisten, H2-Antagonisten, Cromoglicinsäure, Imatinib oder Interferon alpha 2b einnehmen.

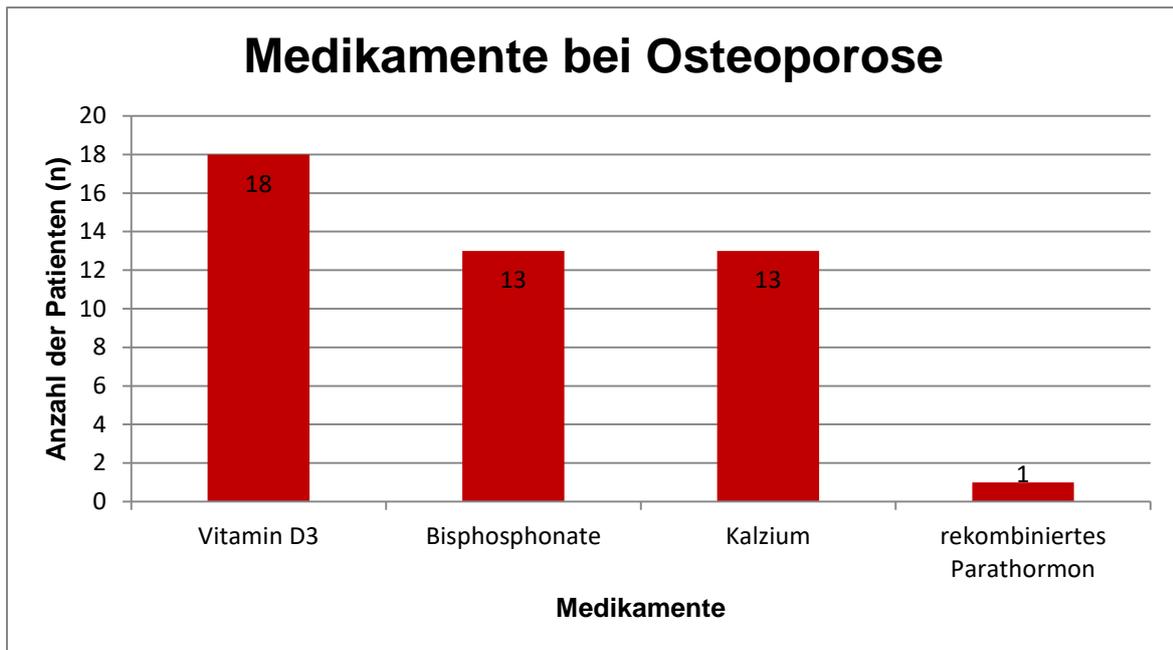


Abbildung 7: Anzahl der Patienten (n), die Medikamente bei Osteoporose einnehmen.

### 3.2.7 Risikofaktoren für die Osteoporose

Tabelle 15 zeigt eine Übersicht der Anzahl der Patienten mit Risikofaktoren für eine Osteoporose. Dabei ist es möglich, dass ein Patient mehrere Risikofaktoren aufwies.

Tabelle 15

Risikofaktoren Osteoporose	Risikofaktor vorhanden n	Risikofaktor nicht vorhanden n	keine Informationen über den Risikofaktor n
Kortison systemisch in relevanten Dosen	0	71	0
Immobilität	1	6	64
multiple Stürze	1	5	65
Nikotinkonsum	5	8	58
pathologische Frakturen bei Eltern	3	2	66
BMI <20	5	35	31

Tabelle15: absolute Häufigkeiten (n) von Risikofaktoren der Osteoporose. 71 Patienten

Der Risikofaktor systemische Kortikosteroid-Therapie wurde nach Leitlinien der DVO definiert als Therapie mit Kortison oral oder parenteral über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten (DVO-Leitlinien Osteoporose 2009). Keiner der Patienten erfüllte dieses Kriterium. Die Informationen in den Akten der Patienten der

Universitäts-Hautklinik bezüglich der Risikofaktoren für OPO waren gering. So ließen sich beispielsweise bei 58 der 71 Patienten keine Informationen über einen möglicherweise vorhandenen Nikotinkonsum finden.

### 3.2.7 Frakturen

Anamnestisch ermittelte oder durch konventionelle Radiologie bestätigte Frakturen in dem Gesamtkollektiv von Mastozytosepatienten wurden in Tabelle 16 zusammengefasst dargestellt. Bei neun unserer Patienten mit Mastozytose, davon sieben Frauen und zwei Männer, traten Frakturen auf. In zwei Fällen, davon ein Patient mit CM und ein Patient mit ISM, bestanden sowohl eine periphere Fraktur als auch eine Fraktur im Bereich der Wirbelkörper. Tabelle 16a vergleicht die Mittelwerte der T-scores von Patienten mit und ohne Fraktur. Die Signifikanz (p-Wert) wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Tabelle 16

Frakturen	n	%
Fraktur Wirbelsäule	8	11,3
Fraktur peripher	3	4,2

Tabelle 16: Frakturen. Darstellung von absoluten Häufigkeiten (n) und prozentuaalem Anteil vom Kollektiv (%)

Tabelle 16a

interne Messung bei Patienten mit und ohne Frakturen	DXA- bei Patienten mit und ohne Frakturen	T-score der LWS			p- Wert	T-score des Femurhalses			p- Wert
		n	MW	SD		N	MW	SD	
Patienten mit Frakturen	mit	8	-2,64	1,46	<0,01	7	-1,93	0,9	0,304
Patienten ohne Frakturen	ohne	30	-1,5	1,12		30	-1,35	1,26	

Tabelle 16a: DXA-Messung bei Patienten mit und ohne Frakturen. Häufigkeit der Untersuchung (n), Mittelwert von T-score der LWS und des Femur (MW), p-Wert

Patienten mit einer Fraktur hatten im Bereich der Lendenwirbelsäule signifikant schlechtere Knochendichtewerte (MW T-score = -2,64) als Patienten ohne Fraktur (MW T-score = -1,5). Der Mittelwert der T-scores bei den Patienten mit Fraktur lag im Bereich des Femurhals bei -1,93 ( $\pm$  0,9 SD) gegenüber einem mittleren T-score von

-1,35 bei Patienten ohne Fraktur (siehe Abbildung 8). Die Unterschiede waren hier jedoch nicht signifikant. Die Patienten mit einer oder mehreren Frakturen waren im Mittel zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung 51 Jahre alt.

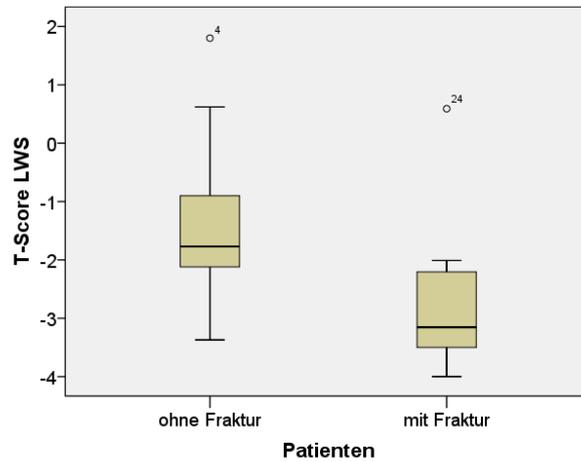


Abbildung 8: Vergleich des T-Score der LWS zwischen Patienten mit und ohne Fraktur. Patienten mit einer Fraktur haben einen signifikant niedrigeren T-Score (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,01$ ).

### 3.2.8 histologische Untersuchungsbefunde

Knochenmarksbiopsien wurden aufgrund des Verdachts einer Mastozytose bei 50 der insgesamt 93 Patienten zwecks Diagnosesicherung durchgeführt. Davon waren zwei Biopsate aus technischen Gründen nicht verwertbar. Hautbiopsien wurden bei 70 der 93 Patienten durchgeführt. Dabei waren die Häufigkeiten der durchgeführten Untersuchungsmethoden sowohl an Knochenmarks- als auch an Hautbiopsien verschieden. Tabelle 17 gibt eine Übersicht über die Anzahl der Knochenmarksbiopsien und Ergebnisse der Gewebeuntersuchungen des Knochens. In Tabelle 18 sind die Anzahl und Ergebnisse der Hautbiopsien dargestellt.

Tabelle 17

Knochenmarksbiopsie	Gesamt bestimmt	Positiv	Negativ
	N	n	N
fokale Knochenmarkinfiltration	47	29	18
CD-25-positive Mastzellen	6	4	2
c-Kit-Mutation	7	2	5

Tabelle 17: Knochenbiopsien. Darstellung der absoluten Häufigkeiten (n) von Untersuchungen und Untersuchungsergebnissen an den Biopsiematerialien

Bei 29 histologischen Untersuchungen konnte eine fokale Infiltration des Knochenmarks durch Mastzellen gezeigt werden. 26 Patienten davon gehörten zu der Gruppe mit gesicherter ISM. Bei den beiden Patienten des Kollektivs mit aggressiv systemischer Mastozytose bzw. mit einer mit lymphoproliferativer Erkrankung assoziierten systemischen Mastozytose fand sich ebenfalls jeweils eine fokale Infiltration des Knochenmarks. Bei einem Patienten mit fokaler Infiltration des Knochenmarks fehlte ein zusätzliches Nebenkriterium zur Diagnose systemische Mastozytose. Die immunhistochemische Darstellung von CD-25-positiven Mastzellen (n=6) erfolgte nur selten. Die molekulare c-Kit-Untersuchung anhand einer Knochenmarks- (n=7) oder Darmbiopsie (n=1) wurde in acht Fällen durchgeführt und war in zwei Fällen davon positiv. Bei 17 der Knochenbiopsien fand sich ein typischer spindeliger Phänotyp der Mastzellen.

Tabelle 18

Hautbiopsie	Gesamt bestimmt N	Negativ N	Positiv n	Fraglich positiv n
Verdacht auf kutane Mastozytose	70	3	60	7
CD-25-positiv	3	0	3	0

Tabelle 18: Hautbiopsie. Darstellung der absoluten Häufigkeiten von Untersuchungen an dem Biopsiematerial der Haut

Bei 60 der 70 Patienten mit einer Hautbiopsie konnte eine kutane Beteiligung bei Mastozytose nachgewiesen werden. 36 dieser Patienten hatten eine rein kutane Mastozytose, 18 eine systemische Form der Mastozytose mit Hautbeteiligung und bei zwei Patienten war die Diagnose Mastozytose gesichert, aber der Subtyp unsicher. Die Bestimmung von CD-25-positiven Mastzellen (n=3) erfolgte selten. Die Bestimmung einer c-Kit-Mutation anhand der Hautbiopsie erfolgte in nur vier Fällen, wobei lediglich eine Bestimmung positiv ausfiel.

### 3.3 Gruppenvergleich: Unterschiede zwischen den Patienten mit verschiedenen Mastozytoseformen

#### 3.3.1 Knochendichte nach Formen der Mastozytose

Wir verglichen die Knochendichte von Patienten bezüglich der gesicherten Diagnose CM oder ISM. Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) sind in folgender

Tabelle (Tabelle19) dargestellt. Die Signifikanz (p-Werte) wurde mittels Mann-Whitney-U-Test ermittelt.

Tabelle 20 zeigt eine Übersicht über die Anzahl von Patienten mit Osteopenie und Osteoporose sowie das mittlere Alter bei der DXA-Untersuchung und das Auftreten von Frakturen, getrennt für die Gruppe der Patienten mit CM und ISM.

Tabelle 19

Knochendichte	CM			ISM			p-Wert
	N	MW	SD	n	MW	SD	
g/cm <sup>2</sup> LWS	15	0,926	0,138	22	0,841	0,110	<0,1
Z-score LWS	15	-0,38	1,333	20	-0,969	1,027	0,217
T-score LWS	15	-1,138	1,37	21	-2,063	1,017	<0,05
g/cm <sup>2</sup> Femurhals	15	0,787	0,147	21	0,770	0,107	0,797
Z-score Femurhals	13	-0,267	1,325	20	-0,278	1,104	0,956
T-score Femurhals	15	-1,163	1,46	20	-1,553	0,946	0,484

Tabelle19: Ergebnisse der DXA-Messung und Vergleich zwischen Patienten mit ISM und CM. Darstellung von absoluten Häufigkeiten der Ergebnisse (n), Mittelwerten (MW) und Signifikanz (p-Werte).

Tabelle 20:

pathologische Knochendichte bei Patienten mit kutaner und indolent systemischer Mastozytose	Patienten mit CM	Patienten mit ISM
Patienten mit Osteopenie nach DXA (n)	6 (40%)	11 (50%)
Patienten mit Osteoporose nach DXA (n)	4 (27%)	7 (32%)
Patienten mit Knochendichtemessung	15	22
Alter MW* (SD)	45,4 (±17,0)	48,5 (±13,9)
Fraktur der Wirbelsäule (n)	1 (10%)	6 (33,3%)
Fraktur peripher (n)	1	2

Tabelle 20: Darstellung der Anzahl von Patienten mit Osteoporose und Osteopenie (n), getrennt für die Patienten mit kutaner und indolent systemischer Mastozytose. Angabe des Alters bei der DXA-Untersuchung als Mittelwert (MW) mit Standardabweichung (SD) und Darstellung der Patienten mit Frakturen (n).

\*Alter der Patienten zum Zeitpunkt der DXA-Untersuchung

Die Ergebnisse zeigen, dass in diesem Kollektiv Patienten mit indolent systemischer Form der Mastozytose im Vergleich zu den Patienten mit kutaner Form der Mastozytose im Bereich der LWS eine signifikant niedrigere Knochendichte hatten (MW = -2,063 gegenüber MW = -1,138). Abbildung 9 stellt diese signifikanten Zusammenhänge dar. Für den Femurhals waren die Werte nicht signifikant unterschiedlich. Sowohl für den Bereich der LWS als auch für den Bereich des Femurhals lagen die Mittelwerte (T-score) beider Gruppen im Bereich einer Osteopenie. Der Patient unseres Kollektivs mit ASM hatte mit einem T-score der LWS von -4 und des Femurhalses von -3,5 eine schwere OPO. Ein Vergleich mittels statistischer Tests war dabei für einen einzelnen Patienten nicht sinnvoll. Patienten mit einer indolent systemischen Mastozytose hatten häufiger Frakturen der Wirbelsäule.

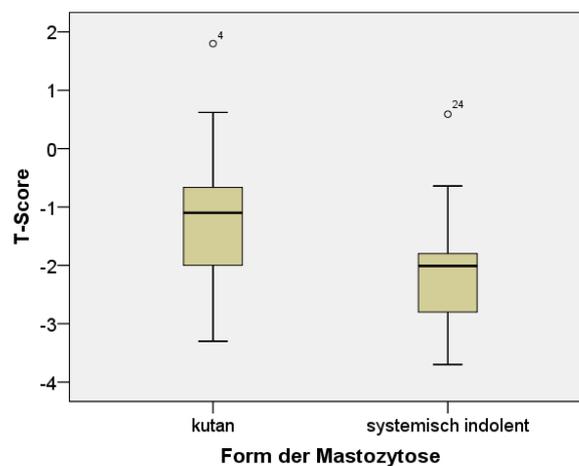


Abbildung 9: Vergleich des T-Score der LWS zwischen Patienten mit systemischer und mit kutaner Form der Mastozytose. Patienten mit einer systemischen Form haben eine signifikant niedrigere Knochendichte (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ).

Bei 22 von 26 der Patienten mit gesicherter indolent systemischer Mastozytose in unserem Kollektiv wurden interne DXA-Messungen mit Bestimmung des T-score durchgeführt. Von den 22 Patienten hatten 50% eine Osteopenie und 32% eine Osteoporose. Von 15 Patienten mit gesicherter kutaner Mastozytose und DXA-Messung hatten 40% eine Osteopenie und 27% eine Osteoporose. Von den untersuchten Patienten hatten 4 (18%) Patienten mit indolent systemischer Mastozytose und 5 (33%) mit kutaner Mastozytose keine verminderte Knochendichte.

### 3.3.2 Symptomverteilung nach Form der Mastozytose

Auf die Symptomverteilung in unserem Patientenkollektiv ist bereits in Abschnitt 3.2.5 dieser Studie eingegangen worden. Die Abbildung 10 zeigt die absolute Häufigkeit von Patienten mit den verschiedenen Symptomen der Mastozytose jeweils getrennt für Patienten mit einer sicher diagnostizierten CM und ISM. Patienten mit fraglicher Form der Mastozytose wurden von der Betrachtung ausgeschlossen.

Zur deskriptiven Übersicht sind die absoluten Anzahlen an vorhandenen bzw. nicht vorhandenen Symptomen in den Subkollektiven der Patienten mit CM und ISM je Symptom in Tabelle 21 dargestellt. Die relativen Häufigkeiten der Symptome (n) wurden zwischen den beiden Subkollektiven unter Verwendung von Chi<sup>2</sup>-Tests statistisch verglichen. Aufgrund der wiederholten Testdurchführung liegt hier ein multiples Testproblem vor, sodass das Signifikanzniveau adjustiert werden muss. Da hier explorative Ergebnisse, also Auffälligkeiten, diskutiert werden, wird auf die Fehlerkorrektur verzichtet. Die p-Werte sind ebenfalls in Tabelle 20 aufgelistet.

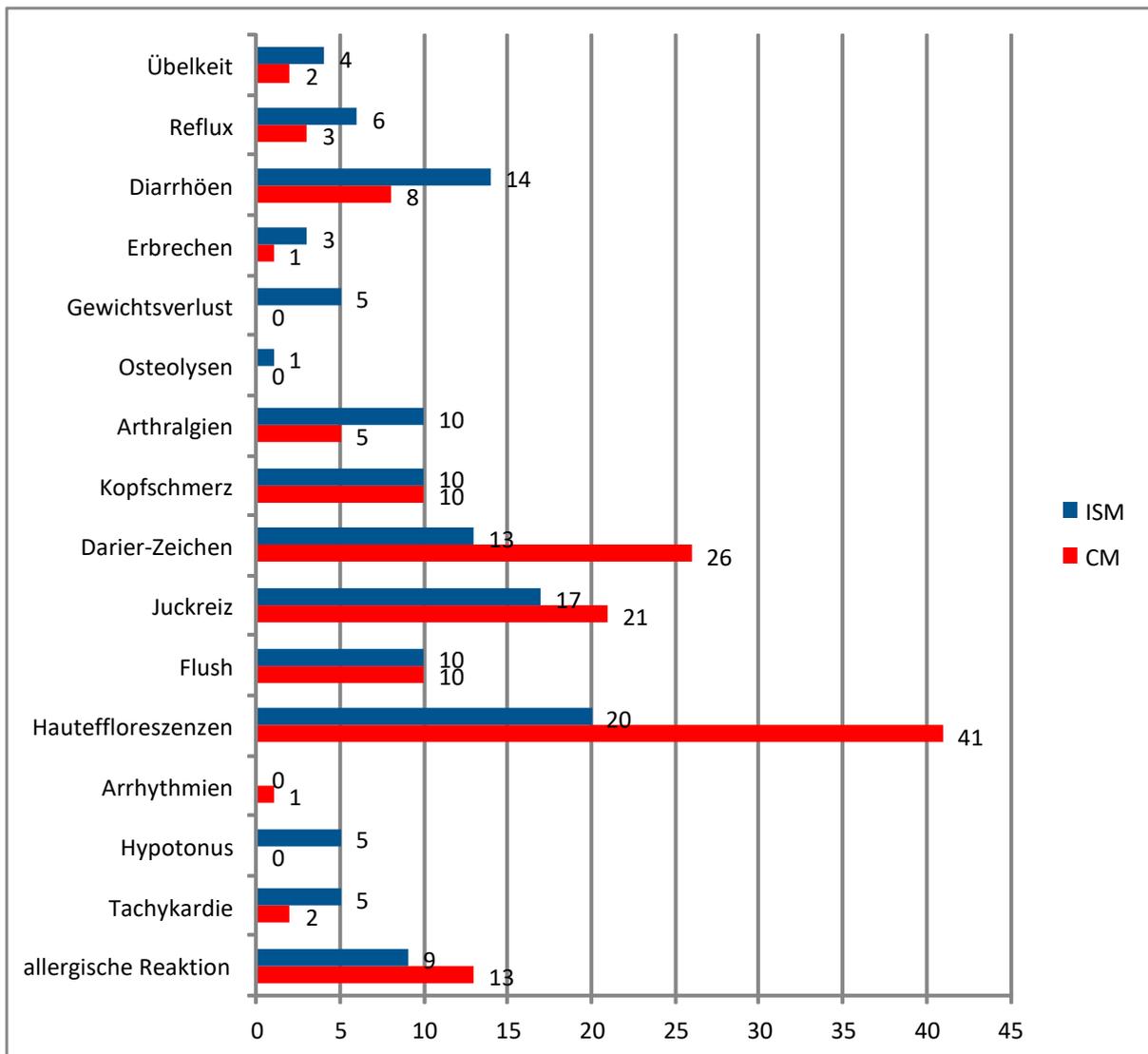


Abbildung 10: Darstellung der Symptom-Häufigkeiten bei Patienten mit kutaner und indolent systemischer Mastozytose

Tabelle 21

Symptome	CM	CM	ISM	ISM	p-Wert
	n= Symptom nicht vorhanden	n= Symptom vorhanden	n= Symptom nicht vorhanden	n= Symptom vorhanden	
allergische Reaktion	28	13	17	9	0,805
Arthralgien	36	5	16	10	<0,05
Flush	31	10	16	10	0,220
Juckreiz	20	21	9	17	0,254
Kopfschmerz	31	10	16	10	0,220
OPO/OPE*	29	12	5	21	<0,001
Diarrhöen	33	8	12	14	<0,01

Tabelle 21: Verteilung von Symptomen bei Patienten mit CM und ISM. Darstellung von absoluten Häufigkeiten von vorhandenen und nicht vorhandenen Symptomen (n) und p-Werten

\* Osteoporose/Osteopenie in der DXA (interne und externe DXA-Messung).

Sehr auffällig war der Unterschied für die Symptome Arthralgien, Diarrhöen und Minderung der Knochendichte in der DXA. Bei allen Dreien war die Häufigkeit für Patienten mit ISM höher. Die Wahrscheinlichkeit, als Patient mit ISM an diesem Symptom zu leiden, ist daher höher als für Patienten mit CM. Für die Symptome Juckreiz und Kopfschmerz war interessanterweise in der Verteilung zwischen den beiden Mastozytoseformen kein Unterschied festzustellen. Die Betrachtung für das Symptom Hauteffloreszenzen war mit dem Chi<sup>2</sup>-Test aus statistischen Gründen nicht möglich.

Da die Häufigkeiten von Diarrhöen und OPO/OPE nach DXA-Befund ähnlich und die Unterschiede in beiden Fällen statistisch auffällig waren, untersuchten wir, ob ein Unterschied in der Knochendichte zwischen Patienten mit und ohne dem Symptom „rezidivierende Diarrhöen“ besteht. In Tabelle 22 sind Mittelwerte und Standardabweichungen sowie mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmte p-Werte dargestellt.

Tabelle 22

Knochendichte für Patienten mit kutaner und indolent systemischer Mastozytose	keine rezidivierenden Diarrhöen			rezidivierende Diarrhöen			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
<b>g/cm<sup>2</sup> LWS</b>	19	0,862	0,107	20	0,890	0,148	0,877
<b>Z-score</b>	17	-0,839	1,007	20	-0,600	1,354	0,831
<b>T-score</b>	18	-1,884	1,021	20	-1,472	1,439	0,884
<b>g/cm<sup>2</sup> Femurhals</b>	18	0,789	0,118	20	0,765	0,132	0,209
<b>Z-score</b>	16	-0,309	1,272	19	-0,241	1,116	0,974
<b>T-score</b>	17	-1,362	1,124	20	-1,409	1,281	0,464

Tabelle 22: Ergebnisse der DXA-Untersuchung bei Patienten mit und Patienten ohne Diarrhöen. Darstellung von absoluten Häufigkeiten (n), Mittelwerten (MW) und der Standardabweichung (SD)

Es ergaben sich hier keine signifikanten Unterschiede. Somit ergibt sich kein Hinweis darauf, dass die rezidivierenden Diarrhöen eine Ursache für die Knochendichteveränderungen darstellen könnten. Tabelle 23 vergleicht die Phosphat-Werte der Patienten mit und ohne rezidivierende Diarrhöen. Dargestellt

sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmte p-Werte.

Tabelle 23

Patienten mit kutaner und systemischer Mastozytose	keine Diarrhöen			Diarrhöen			p-Wert
	n	MW	SD	N	MW	SD	
Phosphat (mmol/l)	21	1,25	0,33	14	1,08	0,22	<0,1

Tabelle 23: Vergleich der Phosphat-Werte für Patienten mit bestehenden und nicht bestehenden rezidivierenden Diarrhöen. Darstellung der Häufigkeit der Bestimmungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert.

Der Vergleich der Phosphat-Werte bei Patienten mit oder ohne chronische Diarrhö ergab nur eine Tendenz zur Signifikanz.

Um einen möglichen Einfluss von chronisch rezidivierenden Diarrhöen auf die Knochendichte in dem Subkollektiv von Patienten mit Osteoporose und Osteopenie zu untersuchen, verglichen wir die Knochendichte von Patienten mit und ohne Diarrhö. Tabelle 24 zeigt die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Knochendichte von Patienten mit und ohne chronisch rezidivierende Diarrhö. Die Bestimmung der Signifikanz (p-Werte) erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 24

Knochendichte von Patienten mit Osteoporose oder Osteopenie	keine rezidivierenden Diarrhöen			rezidivierende Diarrhöen			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
g/cm <sup>2</sup> LWS	15	0,836	0,105	15	0,803	0,082	0,361
Z-score	13	-1,251	0,708	15	-1,315	1,152	0,908
T-score	15	-2,112	0,962	15	-2,319	0,752	0,494
g/cm <sup>2</sup> Femur	14	0,755	0,106	15	0,701	0,093	0,106
Z-score	12	-0,834	0,883	14	-0,784	1,071	0,607
T-score	14	-1,663	0,93	15	-2,078	0,743	0,162

Tabelle 24: Ergebnisse der DXA-Untersuchung bei Patienten mit und ohne Diarrhöen in der Gruppe der Patienten mit Osteoporose und/oder Osteopenie. Darstellung von absoluten Häufigkeiten (n), Mittelwerten (MW) und der Standardabweichung (SD).

Es ergaben sich hier ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in der Knochendichte zwischen Patienten mit und ohne Diarrhöen.

In Kapitel 3.6 wird auf den Zusammenhang zwischen Serum-Tryptase und Knochendichte eingegangen. Wir wollten untersuchen, ob es statistische Zusammenhänge zwischen dem Symptom chronische Diarrhö und der Höhe der Serum-Tryptase gibt. Daher verglichen wir die Serum-Tryptase-Werte zwischen der Gruppe der Patienten mit und der Patienten ohne Diarrhö. Die Bestimmung der Signifikanz (p-Werte) erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test. Die Ergebnisse (Mittelwerte, Standardabweichung und p-Werte) sind in Tabelle 25 dargestellt.

Tabelle 25

Patienten mit Mastozytose	keine Diarrhöen			Diarrhöen			p-Wert
	n	MW	SD	N	MW	SD	
Serum-Tryptase (µg/l)	42	34,1	44,6	24	57,2	51,9	<0,01

Tabelle 25: Vergleich der Serum-Tryptase-Werte für Patienten mit bestehenden und nicht bestehenden rezidivierenden Diarrhöen. Darstellung der Häufigkeit der Bestimmungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert.

Es zeigte sich hier, dass das Symptom chronische Diarrhö mit einer erhöhten Serum-Tryptase einhergeht. Der signifikante Unterschied ist in folgendem Boxplot dargestellt.

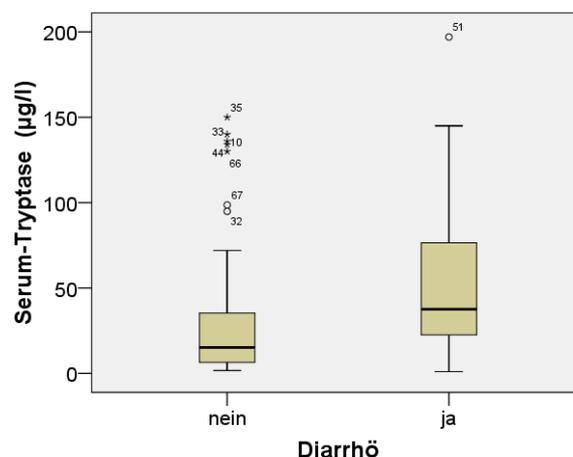


Abbildung 11: Vergleich der Serum-Tryptase zwischen Patienten mit und ohne Diarrhö. Bei Patienten mit Diarrhö ist die Serum-Tryptase signifikant höher (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,01$ ).

### 3.3.3 Laborwerte nach Form der Mastozytose

Um einen Überblick über die Laborwerte in den beiden Patientengruppen zu erhalten, wurden die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) errechnet und die Signifikanz (p-Werte) mit dem Mann-Whitney-U-Test ermittelt. In der folgenden Tabelle sind die Laborparameter enthalten, bei denen die Anzahl der Patienten mit Bestimmungen ausreichte, um einen Vergleich anzustellen. Bei den Laborwerten CRP, Cross-links-DPD, BAP, Osteocalcin und PTH war dies nicht gegeben.

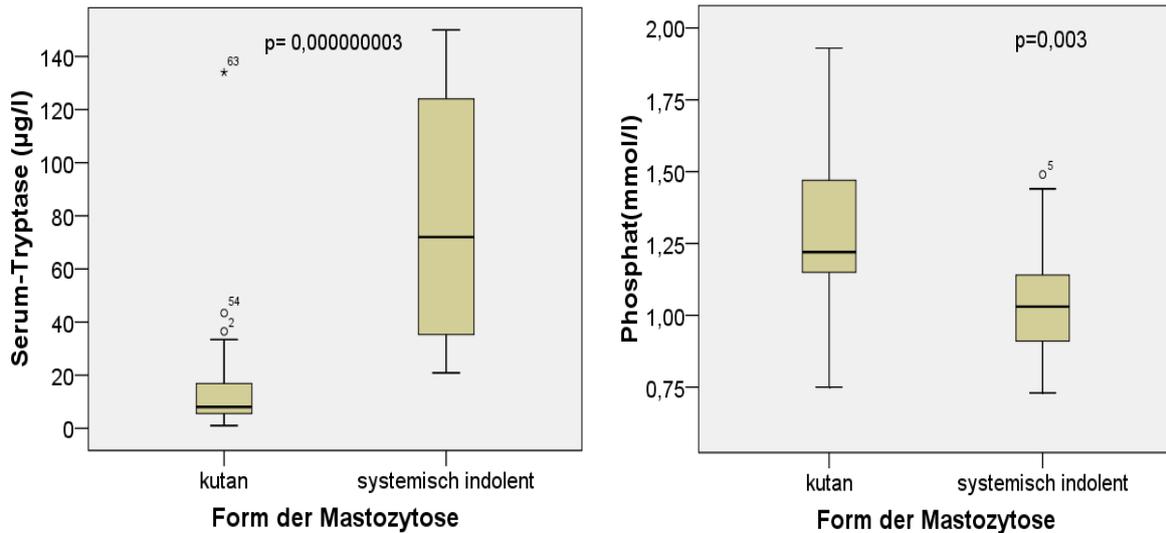
Tabelle 26

Parameter	CM			ISM			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Serum-Tryptase (µg/l)	37	15,4	22,4	25	78,3	45,4	<0,00000001
AP (U/l)	25	119,7	90,6	18	81,1	25,9	0,740
Ca (mmol/l)	23	2,4	0,11	23	2,37	0,1	0,403
Phosphat (mmol/l)	1	1,32	0,31	17	1,04	0,22	<0,01
Kreatinin (mg/dl)	28	0,7	0,33	24	0,77	0,16	0,391
TSH (µU/ml)	7	1,38	1,43	12	0,94	0,66	0,800
Albumin (g/dl)	4	4,76	0,32	8	4,71	0,33	0,610
Albumin (%)	3	61,9	1,76	6	65,2	2,95	<0,1
Gesamteiweiß (g/dl)	12	7,28	0,53	13	7,61	0,47	0,144
Leukozyten	34	7,63	2,17	23	7,16	2,26	0,494

Tabelle 26: Vergleich der Laborparameter zwischen Patienten mit CM und ISM. Darstellung von Häufigkeit der Bestimmungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert.

Normwerte siehe Tabelle 11, Seite 38.

Ein signifikanter Unterschied in den beiden Gruppen zeigte sich bei den Werten des Serum-Phosphats und der Serum-Tryptase der Patienten. Die Tryptase war bei den Patienten mit ISM signifikant höher als bei Patienten mit CM. Das Phosphat war hingegen bei den Patienten mit CM signifikant höher als bei den Patienten mit ISM. Signifikante Werte sind im Folgenden als Boxplots dargestellt.



Abbildungen 12 und 13: Vergleich der Serum-Tryptase und des Serum-Phosphat zwischen Patienten mit systemischer und mit kutaner Form der Mastozytose. Patienten mit einer systemischen Form der Mastozytose haben signifikant höhere Serum-Tryptase-Werte (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,00000001$ ) und signifikant niedrigere Serum-Phosphat-Werte (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,01$ ).

### 3.4 Gruppenvergleich: Unterschiede zwischen Mastozytosepatienten mit Osteoporose, Osteopenie oder Normalbefund in der Knochendichte bezüglich der Laborparameter

Zum Vergleich der für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborwerte in den verschiedenen über die Knochendichte definierten Gruppen von Patienten wurden die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) berechnet und die Signifikanz mittels Kruskal-Wallis-Test überprüft. Da in der Gruppe der Patienten mit Normalbefund in der Knochendichte keine Laborwerte für BAP abgenommen worden waren, wurde hier die Signifikanz zwischen Patienten mit OPO und OPE mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. Auch im Falle des Laborparameters Osteocalcin wurde die Signifikanz mittels Mann-Whitney-U-Test nur zwischen Patienten mit OPO und OPE bestimmt, da der Parameter bei nur einem Patienten mit Normalbefund bestimmt worden war. Aufgrund fehlender Werte konnte für PTH und 25-OH-Vit. D3 keine Signifikanzprüfung erfolgen. Das Verhalten der Laborparameter innerhalb der verschiedenen Ausprägungsformen der nach dem T-score unterteilten Knochendichtebefunde ist in Tabelle 27 dargestellt.

Tabelle 27

Parameter	Normalbefund			OPE			OPO			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	N	MW	SD	
AP (U/l)	5	74,4	15,09	14	74	20,41	10	82,6	29,27	0,658
Ca (mmol/l)	7	2,44	0,15	14	2,39	0,07	12	2,31	0,18	0,213
Phosphat (mmol/l)	4	1,11	0,25	10	1,12	0,18	11	1,25	0,51	0,899
Osteocalcin (µg/l)	1	19,7		3	12,23	10,21	8	12,33	11,34	0,707
BAP (µg/l)	-	-	-	3	6,83	1,04	7	19,29	8,85	<0,05
TSH (µU/ml)	2	1,9	1,0	7	1,2	1,34	7	0,77	0,59	0,325

Tabelle 27: Vergleich der Laborparameter zwischen Patienten mit Normalbefund, Osteopenie und Osteoporose. Darstellung von absoluter Anzahl der Bestimmungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert. Normwerte Tabelle 11, Seite 38.

Die Werte für BAP waren bei den Patienten mit OPO signifikant höher als die Werte der Patienten mit OPE.

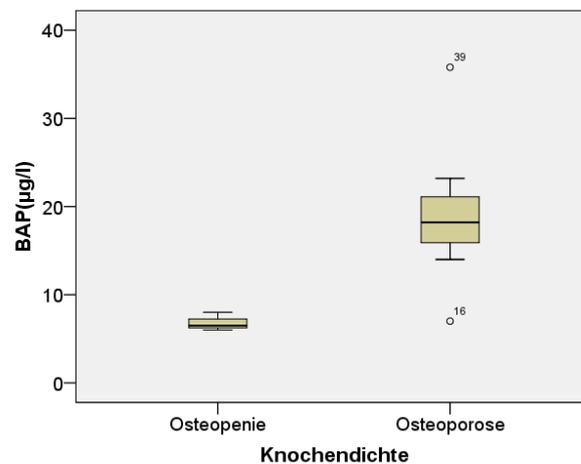


Abbildung 14: Vergleich der BAP-Werte zwischen Patienten mit Osteoporose und Osteopenie. Patienten mit einer Osteoporose hatten signifikant höhere BAP-Werte (Mann-Whitney-U-Test;  $p < 0,05$ ).

Wir wollten untersuchen, ob bei den Patienten mit OPO und OPE in Abhängigkeit von dem Symptom Diarrhö ein Unterschied in den Kalzium- und Phosphat-Werten besteht. In den Tabellen 28 und 29 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen sowie die mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmten p-Werte angegeben.

Tabelle 28

Patienten mit OPO und OPE	keine Diarrhöen			Diarrhöen			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Serum-Kalzium (mmol/l)	11	2,38	0,09	15	2,33	0,16	0,483

Tabelle 28: Vergleich der Kalzium-Werte für Patienten mit Osteopenie/Osteoporose bei bestehenden und nicht bestehenden Diarrhöen. Darstellung der Häufigkeit der Bestimmungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert.

Tabelle 29:

Patienten mit OPO und OPE	keine Diarrhöen			Diarrhöen			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
Serum-Phosphat (mmol/l)	9	1,12	0,24	12	1,24	0,47	0,749

Tabelle 29: Vergleich der Phosphat-Werte für Patienten mit Osteopenie/Osteoporose bei bestehenden und nicht bestehenden Diarrhöen. Darstellung der Häufigkeit der Bestimmungen (n), Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert.

In der Patientengruppe ergaben sich keine Signifikanzen in den Kalzium- und Phosphat-Werten in Abhängigkeit von dem Symptom rezidivierende Diarrhöen.

### 3.5 Unterschiede in der Knochendichte zwischen Patienten mit und ohne fokale Infiltration des Knochenmarks

Wir wollten weiterhin ermitteln, ob ein Zusammenhang zwischen den unterschiedlichen Ergebnissen der Knochenbiopsie in Bezug auf eine fokale Infiltration des Knochenmarks und der Knochendichte in unserem Kollektiv besteht. Die Patienten wurden jeweils in Gruppen mit positivem und negativem Ergebnis für die einzelnen Untersuchungen aufgeteilt.

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte (MW) und Standardabweichungen (SD) der Knochendichte für die Untersuchung nach fokaler Infiltration des Knochenmarks durch Mastzellen aufgeführt. Die Bestimmung der Signifikanz (p-Werte) erfolgte mittels Mann-Whitney-U-Test.

Tabelle 30

Knochendichte	mit fokaler Infiltration			ohne fokale Infiltration			p-Wert
	n	MW	SD	n	MW	SD	
g/cm <sup>2</sup> LWS	23	0,831	0,118	8	0,904	0,120	0,136
Z-score LWS	21	-1,108	1,188	8	-0,384	1,515	0,262
T-score LWS	22	-2,151	1,075	8	-1,369	1,331	<0,1
g/cm <sup>2</sup> Femur	22	0,760	0,115	8	0,748	0,103	0,833
Z-score Femur	21	-0,417	1,251	8	-0,476	1,134	0,961
T-score Femur	21	-1,646	1,015	8	-1,634	0,906	1,0

Tabelle 30: Vergleich der Ergebnisse der DXA-Untersuchung zwischen Patienten mit und ohne fokale Infiltration des Knochenmarks. Darstellung der Häufigkeit der bestimmten Werte (n), von Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD) und p-Wert.

Die Knochendichte im Vergleich zwischen Patienten mit fokaler Infiltration und Patienten ohne fokale Infiltration des Knochenmarks zeigte keine signifikanten Unterschiede. Für den Bereich des T-score der Lendenwirbelsäule bestand eine Tendenz zur Signifikanz. So ist es möglich, dass bei einer höheren Patientenzahl eine statistisch signifikante Aussage zu treffen wäre.

### 3.6 Zusammenhang zwischen Tryptase und Knochendichte

Wir untersuchten mögliche Zusammenhänge zwischen der Serum-Tryptase und der Knochendichte in unserem Kollektiv. Jeweils dargestellt sind der Rangkorrelationskoeffizient (R), die Signifikanz (p-Wert) und die Anzahl der Patienten (n). Die Berechnungen erfolgten mittels Spearman-Rangkorrelation.

Tabelle 31

Serum-Tryptase (µg/l)	LWS								
	DXA			Z-score			T-score		
	n	R	p	n	R	p	n	R	p
	38	-0,34	<0,05	37	-0,38	<0,05	37	-0,35	<0,05

Tabelle 31: Zusammenhang zwischen Serum-Tryptase und Knochendichte der LWS

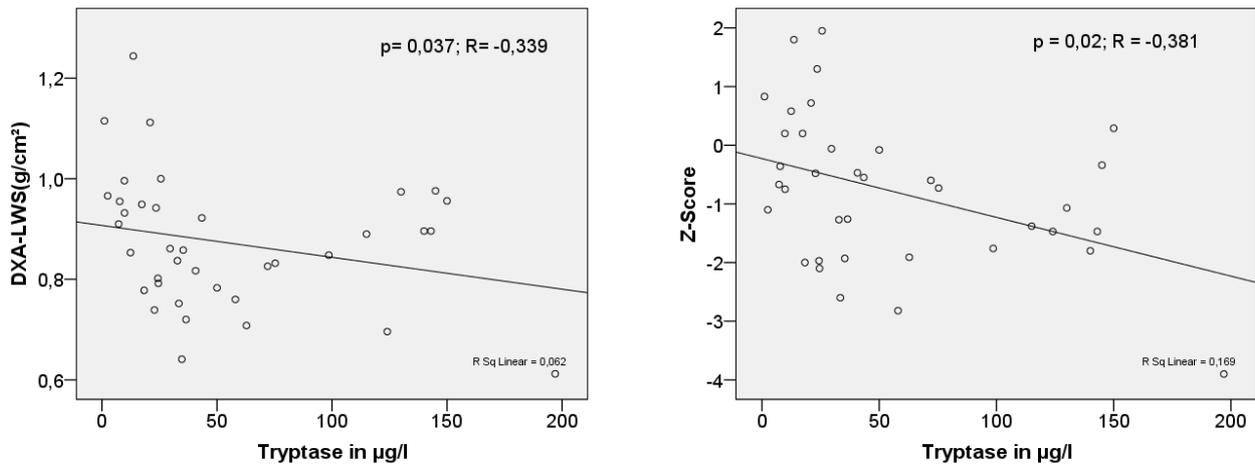
Tabelle 32

		Femurhals								
		DXA			Z-score			T-score		
Serum-Tryptase (µg/l)		n	R	p	n	R	p	n	R	p
			38	-0,151	0,365	35	-0,105	0,549	37	-0,183

Tabelle 32: Zusammenhang zwischen Serum-Tryptase und Knochendichte des Femurhalses

Hier zeigte sich eine Signifikanz für den Zusammenhang (negative Korrelation) zwischen Serum-Tryptase und Knochendichte im Bereich der LWS für Knochendichte ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), Z- und T-score. Dies bedeutet, dass die Knochendichte umso niedriger ist, umso höher die Tryptase gemessen wurde. Anhand der folgenden Abbildungen sind die signifikanten Korrelationen dargestellt.

Abbildung 15 und 16: Zusammenhang zwischen Serum-Tryptase und Ergebnis der DXA-Untersuchung



für die LWS. Es besteht eine negative Korrelation zwischen Serum-Tryptase und Knochendichte (Spearman-Rangkorrelation;  $p < 0,05$ ) sowie zwischen Serum-Tryptase und Z-Score (Spearman-Rangkorrelation;  $p < 0,05$ ).

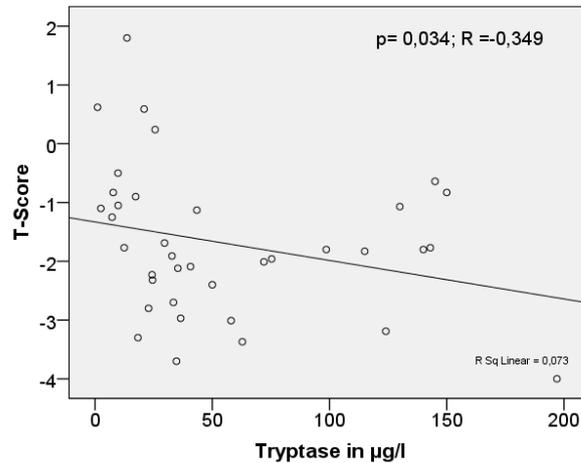


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Serum-Tryptase und Ergebnis der DXA-Untersuchung für die LWS. Es besteht eine negative Korrelation zwischen Serum-Tryptase und T-Score (Spearman-Rangkorrelation;  $p < 0,05$ ).

### 3.7 Korrelation der Parameter der Mastozytosepatienten

#### 3.7.1 Zusammenhang zwischen Interleukin-6 und Knochendichte

Da nur drei Patienten mit einer Untersuchung der Knochendichte eine Bestimmung des Laborwertes Interleukin-6 (IL-6) erhalten hatten, lässt sich in diesem Kollektiv kein Zusammenhang zwischen IL-6 und Knochendichte bei Patienten mit Mastozytose untersuchen.

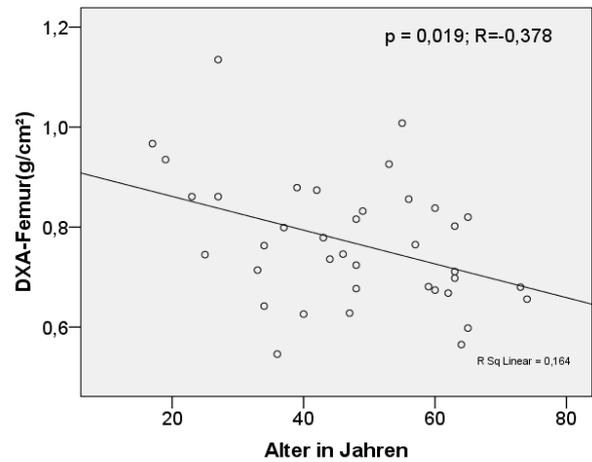
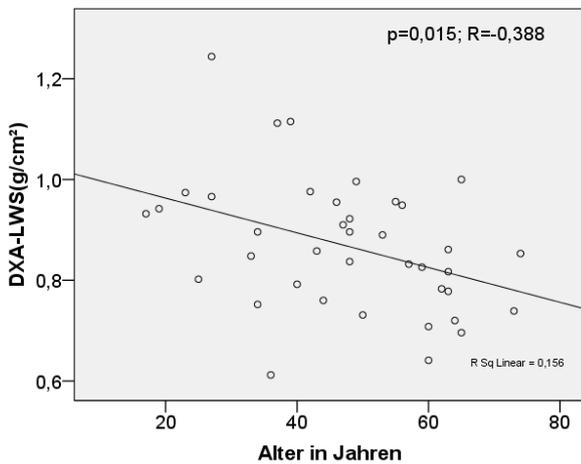
#### 3.7.2 Zusammenhang zwischen Knochendichte und Alter der Mastozytosepatienten

Tabelle 33 sowie Abbildung 18 und 19 zeigen die Korrelationsanalyse vom Alter der Patienten bei Untersuchung zur Knochendichte in  $\text{g}/\text{cm}^2$  für LWS und Femur. Jeweils dargestellt sind der Rangkorrelationskoeffizient (R), die Signifikanz (p-Wert) und die Anzahl der Patienten (n). Die Berechnungen erfolgten mittels Spearman-Rangkorrelation.

Tabelle 33

	DXA LWS			DXA Femur		
	n	R	p	n	R	p
<b>Alter bei Untersuchung</b>	39	-0,388	<0,05	38	-0,378	<0,05

Tabelle 33: Korrelation von Alter und Knochendichte. Darstellung der Anzahl der Patienten (n), Rangkorrelationskoeffizient (R) und p-Wert.



Abbildungen 18 und 19: Zusammenhang zwischen Lebensalter und Ergebnis der DXA-Untersuchung für die LWS und den Femur. Es besteht eine negative Korrelation zwischen Lebensalter und Knochendichte (Spearman-Rangkorrelation;  $p < 0,05$ ).

Für den bekannten Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten bei Untersuchung und der Knochendichte in  $g/cm^2$  der LWS und des Femurhalses konnte eine negativ signifikante Korrelation zwischen Alter und Knochendichte in  $g/cm^2$  auch in unserem Kollektiv von Mastozytosepatienten festgestellt werden (siehe Abbildung 18 und 19).

### 3.7.3 Korrelation von Serum-Tryptase und Alter der Mastozytosepatienten

Um zu untersuchen, inwiefern das Alter bei der Untersuchung einen Einfluss auf die Höhe der Tryptase haben könnte, wurde mittels Spearman-Rangkorrelation der Rangkorrelationskoeffizient (R) und die Signifikanz (p-Wert) berechnet. Das Verhalten zueinander ist in folgendem Scatterplot dargestellt. Angegeben sind der R- und p-Wert sowie die Anzahl der Patienten (n).

Tabelle 34

Alter bei Abnahme	Tryptase im Serum (µg/l)		
	n	R	p
	66	0,508	<0,0001

Tabelle 34:Zusammenhang zwischen Alter und Serum-Tryptase

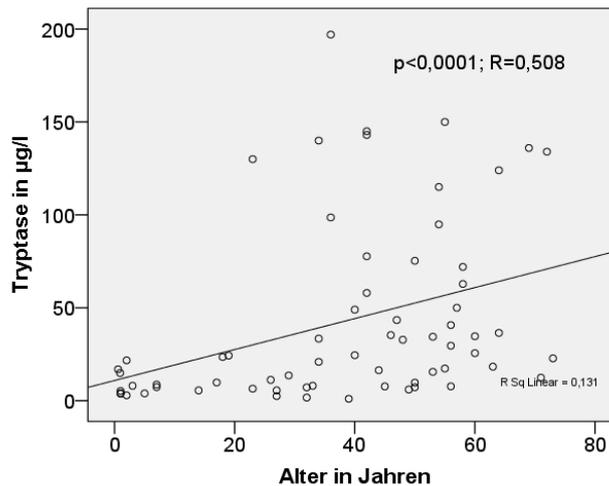


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen Lebensalter und Serum-Tryptase. Es besteht eine Korrelation zwischen Lebensalter und Höhe der Serum-Tryptase (Spearman-Rangkorrelation;  $p < 0,05$ ).

Es konnte eine signifikante Korrelation zwischen dem Alter der Patienten bei Blutentnahme und der Höhe der Tryptase ermittelt werden.

### 3.8 Lineare Regression

Wir führten eine lineare Regression durch, um die Größe des Einflusses der Faktoren Alter und Serum-Tryptase auf die Knochendichte in der DXA-Untersuchung in diesem Kollektiv zu analysieren. Tabelle 35 zeigt die Signifikanz (p-Werte) sowie den standardisierten Koeffizienten  $\beta$  an.

Tabelle 35

Patienten mit gesicherter Diagnose	g/cm <sup>2</sup> LWS		Z-score LWS		T-score LWS	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Alter	-0,407	<0,05	0,110	0,485	-0,363	<0,05
Serum-Tryptase	-0,267	<0,1	-0,407	<0,05	-0,299	<0,1

Tabelle 35: lineare Regression: Einfluss von Serum-Tryptase und Alter auf die Knochendichte der LWS

Es zeigte sich in Bezug auf die Serum-Tryptase eine signifikant negative Korrelation für den Z-score, jedoch nicht für den T-score. Da es sich bei dem Z-score bereits um die alterskorrigierte Messung handelt, sprechen diese Ergebnisse gegen einen Einfluss der Tryptase auf die Altersveränderungen der DXA Messung. Wir führten im Weiteren die statistische Prüfung unseres Kollektives inklusive der Patienten mit Verdacht auf Mastozytose anhand der Fragestellung durch, ob ein Effekt der Tryptase unabhängig vom Alter besteht. Die folgende Tabelle zeigt die Signifikanz (p-Werte) sowie den standardisierten Koeffizienten  $\beta$  an.

Tabelle 36

Patienten mit gesicherter Diagnose und Verdachtsdiagnose	g/cm <sup>2</sup> LWS		Z-score LWS		T-score LWS	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Alter	-0,296	<0,05	0,192	0,139	-0,280	<0,05
Serum-Tryptase	-0,306	<0,05	-0,363	<0,05	-0,317	<0,05

Tabelle 36: lineare Regression: Einfluss von Serum-Tryptase und Alter auf die Knochendichte der LWS. Patienten mit gesicherter Diagnose und mit Verdachtsdiagnose.

Bis auf den Zusammenhang zwischen Z-score, welcher für das Alter korrigiert ist, und dem Alter der Patienten waren die Ergebnisse signifikant. Weiterhin konnte mittels linearer Regression nachgewiesen werden, dass der Effekt der Tryptase unabhängig vom Alter bestehen bleibt. Um einen Überblick über weitere Faktoren zu gewinnen, die die Knochendichte beeinflussen könnten, stellten wir die Häufigkeiten dieser Faktoren für die Patienten, eingeteilt in Gruppen nach Patienten mit Normalbefund, Osteopenie und Osteoporose, dar. Erfasst ist, ob ein Faktor vorhanden war (+) oder nicht (-). Ebenfalls angegeben sind die Mittelwerte und Standardabweichungen für das Alter bei der DXA-Untersuchung und für die Serum-Tryptase. Tabelle 37 zeigt die Ergebnisse für Patienten mit gesicherter Mastozytose.

Tabelle 37

Patienten mit Mastozytose	Patienten mit Normalbefund (n= 9)	Patienten mit Osteopenie (n=18)	Patienten mit Osteoporose (n=12)
Alter MW $\pm$ SD	43,2 $\pm$ 14,7	45,7 $\pm$ 16,2	53,0 $\pm$ 12,8
Serum-Tryptase MW $\pm$ SD	45,2 $\pm$ 58,5	59,0 $\pm$ 47,4	56,3 $\pm$ 56,4
Serum-Tryptase über 20 ( $\mu$ g/l)	-4 + 5	-4 + 14	-2 + 9
Serum-Tryptase über 11,4 $\mu$ g/l	-2 + 7	-3 + 15	-1 + 10
chronisch rezidivierende Diarrhöen	-4 + 5	-9 + 9	-6 + 6

Tabelle 37: Mittelwerte und Standardabweichung von Serum-Tryptase und Alter sowie Darstellung der Häufigkeiten eines Merkmals (-n= nicht vorhanden, n=vorhanden).

In diesem Kollektiv von Patienten mit gesicherter Diagnose einer Mastozytose zeigte sich für die Patienten mit einer Osteopenie oder Osteoporose häufig eine sowohl über 11,4  $\mu$ g/l als auch über 20  $\mu$ g/l erhöhte Serum-Tryptase. Patienten mit einer Osteoporose/Osteopenie hatten im Vergleich durchschnittlich höhere Werte für die Serum-Tryptase und waren älter als Patienten mit einem Normalbefund nach T-score in der DXA.

## 4. Diskussion

Die Mastozytose ist eine seltene und vielschichtige Erkrankung. Nicht nur der mögliche Befall verschiedener Organe, sondern auch die durch höhere Anzahl von Mastzellen bedingte vermehrte Sekretion von Mediatoren und Zytokinen, führen zu einer Vielfalt von Symptomen. Die Erkrankung kann sich daher in unspezifischen Beschwerden äußern wie zum Beispiel rezidivierenden Diarrhöen oder Knochenschmerzen, die nicht direkt an dieses Krankheitsbild denken lassen. Es können auch schwerwiegende Folgen auftreten wie eine anaphylaktische Reaktion oder eine sekundäre Osteoporose. Weiterhin besteht bei Subtypen der Mastozytose eine Assoziation zu hämatoonkologischen Erkrankungen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung gibt es zu diesem Thema nur wenige Studien, und es existieren vornehmlich Publikationen in Form von Case Reports oder Studien mit einer sehr kleinen Patientenzahl. Eine uns bekannte größere Studie zur Mastozytose befasste sich mit der Rolle von biochemischen Markern als Prädiktor für eine Knochenmarkbeteiligung nur bei Patienten mit einer Symptom-Konstellation, die zu einer systemischen Mastozytose passt (Donker et al. 2008). In umfassenderen Studien zur retrospektiven Analyse von Biopsien am Knochen von Patienten mit Osteoporose stellte sich die Mastozytose als häufige Ursache einer sekundären Osteoporose dar (Delling und Amling 1995, Delling et al. 1990, Delling et al. 2001, Ritzel et al. 1997). Radiologisch sichtbare Knochenläsionen treten bei über der Hälfte der Patienten mit systemischer Mastozytose auf (Chines et al. 1993, Travis et al. 1988). Eine weitere Studie zur Analyse von Osteoporose bei Mastozytose an einem Kollektiv von 79 Patienten mit indolent systemischer Mastozytose zeigte, dass die Osteoporose eine häufige Komplikation bzw. Begleiterkrankung ist (Rossini et al. 2011). Zusätzlich zeigte sich eine deutliche Tendenz zu schlechteren Knochendichtewerten für den Bereich der Lendenwirbelsäule als für den Bereich der Hüfte (Rossini et al. 2011).

Unsere retrospektive Studie hat das Ziel, ein Kollektiv von Patienten mit Mastozytose bezüglich einer Knochenbeteiligung in Form einer Osteopenie oder Osteoporose genauer zu untersuchen. Es handelt sich allerdings um eine retrospektive Analyse. Es konnten nur jene Daten ausgewertet werden, die im Rahmen der routinemäßigen Vorstellung erhoben wurden. Da die für die Studie verwendeten Daten über einen

Zeitraum von 28 Jahren reichen, konnte nicht erwartet werden, dass für jeden Patienten standardisierte Informationen erfasst wurden. So standen in früheren Zeiten manche Untersuchungen nicht zur Verfügung oder wurden nicht routinemäßig durchgeführt. Die Daten dieser Studie sollen als Basis für die Entwicklung des Weiteren prospektiven klinischen Prozederes bei Patienten mit Mastozytose und dem Verdacht einer Osteoporose dienen.

Von den 71 Patienten des hier beschriebenen Kollektivs von Mastozytosepatienten waren 73% Frauen. Im Verhältnis zu Angaben in der Literatur ist der Anteil der Männer mit 27% in unserem Kollektiv gering, da Männer und Frauen zum gleichen Anteil an der Mastozytose erkranken (Golkar und Bernhard 1997).

Bei der Verteilung der Mastozytose-Subgruppen waren unter den 71 Patienten mit gesicherter Form der Mastozytose nach WHO-Kriterien die häufigsten Formen die kutane Mastozytose (CM) mit 58% und die indolent systemische Mastozytose (ISM) mit 37%. In der Literatur finden sich zu der Verteilung der Mastozytoseformen ähnliche Ergebnisse. In einer Studie von Brockow et al. fanden sich bei einem Kollektiv von 120 Patienten 59 mit CM und 59 mit ISM (Brockow et al. 2003). Mit einem Anteil von 49% waren Patienten mit einer kutanen Mastozytose prozentual weniger vertreten als in dem Kollektiv unserer Studie. Ein Grund für diese Verteilung ist wahrscheinlich, dass der Anteil an jungen Patienten mit einem Alter von unter 17 Jahren bei der Auswertung mit 13 von 71 Patienten in dem von uns untersuchten Kollektiv gering ist. Die CM in Abgrenzung zu der ISM tritt vor allem bei Kindern auf (Hartmann und Metcalfe 2000; Horny et al. 2007). In einer Studie an 13 erwachsenen Patienten zeigte sich, dass bei diesen Patienten mit einer kutanen Beteiligung bei Mastozytose in fast jedem Fall auch eine Beteiligung des Knochenmarks zu finden war (Fearfield et al. 2001). Häufig findet sich bei Erwachsenen mit zunächst kutaner Manifestation bei diagnostischem Vorgehen unter Vorgaben der WHO-Kriterien eine systemische Mastozytose (Valent et al. 2007). Daher sollte zumindest bei Erwachsenen mit Mastozytose eine systemische Form mittels Durchführung einer Knochenbiopsie immer ausgeschlossen werden (Horny et al. 2007, Valent et al. 2007). Zum Zeitpunkt unserer Auswertung war bei ca. 74% der Patienten mit einem Alter über 40 Jahre eine Knochenmarksbiopsie durchgeführt worden. Dabei lagen keine Daten vor, ob bei den restlichen Patienten eine Biopsie des Knochenmarks verweigert wurde oder in der Zukunft geplant ist.

Ein für die Mastozytose wichtiger diagnostischer Parameter ist die Serum-Tryptase. Insgesamt wurde die Serum-Tryptase bei 66 Patienten bestimmt. Sie war bei 35 der 66 Patienten über 20 µg/l erhöht. Eine Bestimmung des Laborparameters Interleukin-6 (n=3) ist leider sehr selten durchgeführt worden. So konnten wir keine Aussagen zu diesem Parameter treffen. In einer Studie von Theoharides zeigte sich Interleukin-6 bei Mastozytose als wertvoller Marker in Bezug auf die Schwere der Erkrankung und das Vorhandensein einer Osteoporose (Theoharides et al. 2002). Obwohl ein erhöhtes Interleukin-6 als WHO-Kriterium für die Diagnostik der Mastozytose keine Rolle spielt, wäre es interessant, den diagnostisch prädiktiven Wert dieses Laborparameters in weiteren klinischen Studien zu prüfen. Wichtig für die Diagnose und Unterscheidung zwischen einer systemischen und kutanen Mastozytose ist das Ergebnis der histologischen Untersuchungen von Biopsie-Materialien (Horny et al. 2008, Valent et al. 2007). Biopsie-Orte sind die Haut und im Falle der systemischen Mastozytose insbesondere das Knochenmark, aber auch die Schleimhaut des Gastrointestinaltraktes (Horny et al. 2008, Sotlar et al. 2004, Valent et al. 2007). Dabei sollte beachtet werden, dass für eine Hautbeteiligung bei Mastozytose neben der histologischen Untersuchung natürlich auch das Vorhandensein typischer Hauteffloreszenzen von großer diagnostischer Bedeutung ist (Horny et al. 2008). Bei den histologischen Untersuchungen wurden insbesondere die Hautbiopsien (n=70) zur Klärung der Diagnose einer Mastozytose oder Hautbeteiligung bei systemischer Mastozytose in unserem Kollektiv häufig durchgeführt. Bei 60 der 70 histologischen Untersuchungen war der Befund positiv und in drei Fällen negativ. Die restlichen sieben Untersuchungen konnten die Diagnose nicht bestätigen, aber auch nicht ausschließen. Der immunhistochemische Nachweis von CD-25-positiven Mastzellen wurde, wie auch die molekulare Untersuchung auf die c-Kit-Mutation, nur in wenigen Fällen durchgeführt. Ein Grund dafür kann sein, dass sich die Studie retrospektiv über 28 Jahre erstreckt und viele der Biopsien zu Zeiten durchgeführt wurden, in denen diese Untersuchungen noch nicht angewandt wurden. Auch heute wird diese molekulare Untersuchung nur in speziellen Zentren durchgeführt. Eine fokale Infiltration des Knochenmarks an einer Biopsie nach Knochenstanze wurde in 29 der Fälle festgestellt. In 17 der Fälle hatten die Mastzellen einen spindeligen Phänotyp. Die für die Diagnostik und Abgrenzung zwischen kutaner und systemischer Mastozytose ebenfalls wichtigen Untersuchungen auf eine c-Kit-Mutation und auf CD-25-positivität Mastzellen im Knochenmark wurden ebenfalls nur sehr selten durchgeführt.

Eine Bestimmung dieser Marker ist insbesondere bei Patienten mit Verdachtsdiagnose bzw. fraglicher Diagnose einer systemischen Form wichtig. Auch bei einem Fehlen des Hauptkriteriums nach WHO ist die Diagnose anhand drei zutreffender Nebenkriterien möglich (siehe Kapitel 1.2.5, Diagnostik bei Mastozytose). Die c-Kit-Mutationsanalyse wurde eventuell nur dann an einer Knochenbiopsie durchgeführt, wenn sich eine therapeutische Konsequenz im Sinne der möglichen Verwendung des Tyrosinkinase-Inhibitors Imatinib ergab (Imatinib-Resistenz bei vorhandener D816V-c-Kit-Mutation (Ma et al. 2002)). In jedem Fall sollte in Zukunft darauf geachtet werden, dass vor allem bei adulten Patienten mit einer Mastozytose der Ausschluss einer systemischen Form nach Kriterien der WHO gegeben ist (siehe Kapitel 1.2.5).

Symptome bei Patienten mit Mastozytose können sehr vielfältig sein (Leitlinien Mastozytose 2008, Horan und Austen 1991). Die in unserem Kollektiv häufigsten Symptome waren klinisch imponierende Hauteffloreszenzen (90,1%) im Sinne einer Urticaria pigmentosa, einem Mastozytom der Haut oder einer Teleangiectasia macularis eruptiva perstans (TMEP). In der Literatur finden sich vergleichbare Zahlen. So bestehen Hautveränderungen bei ca. 80% der Patienten (Horny et al. 2008). Ebenfalls häufig festzustellen waren in unserem Kollektiv Juckreiz (57,7%) und das positive Darier-Zeichen (54,9%). Symptome der Haut können im Zuge von Mastzellinfiltration und Mastzellmediator-Freisetzung sowohl bei Patienten mit kutanen als auch mit systemischen Formen auftreten (Castells und Austen 2002). So ist die Haut das am häufigsten beteiligte Organ (Hartmann und Henz 2001). In einer retrospektiven Studie an 21 Patienten mit indolent systemischer Mastozytose wurde gezeigt, dass eine Erstmanifestation auch bei systemischen Formen oftmals die Haut betrifft (Horan und Austen 1991). Die häufigsten Symptome in dieser Studie betrafen hier ebenfalls die Haut und den Gastrointestinaltrakt. Obwohl die Studie von Horan et al. vor der Etablierung der WHO-Klassifikationen durchgeführt wurde, sind für die Diagnose einer Mastozytose auch hier histologische Kriterien berücksichtigt worden, sodass eine Vergleichbarkeit zu unserem Kollektiv besteht. Auffällig ist, dass bei keinem der Patienten in der Studie von Horan et al. eine Osteoporose bzw. Osteopenie als Symptom angegeben war. Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass das Kollektiv in dieser Studie mit 21 Patienten kleiner als unser Kollektiv war. Weiterhin handelt es sich um eine 1991 veröffentlichte retrospektive Studie, die sich mit klinischen Daten aus dem Zeitraum von 1980 bis 1990 befasst. Eine gezielte Osteo-

porose-Diagnostik wurde damals bei den Patienten dieses Kollektivs nach unserem Wissen nicht durchgeführt. In der Studie von Theoharides et al. waren von 26 Patienten mit Mastozytose oder der Verdachtsdiagnose einer systemischen Mastozytose sieben Patienten von einer Knochenbeteiligung im Sinne einer Osteoporose und/oder Knochenschmerzen betroffen (Theoharides et al. 2002).

Zur genaueren Betrachtung der Symptome unserer Patienten wollten wir untersuchen, in welchem Ausmaß Unterschiede in den Häufigkeiten zwischen der Gruppe der Patienten mit gesicherter ISM und der Gruppe mit CM bestehen. Die in beiden Gruppen häufigsten Symptome waren Hauteffloreszenzen. Hautläsionen kamen bei 100% (n= 41) der Patienten mit gesicherter CM und bei 77% (n= 20) der Patienten mit gesicherter ISM vor. Auffällige Unterschiede in der Wahrscheinlichkeit, an einem Symptom zu leiden, ergaben sich für die Symptome Arthralgien, Durchfall und Osteoporose/Osteopenie – abhängig davon, ob ein Patient von einer kutanen oder systemischen Form betroffen ist. Alle diese Symptome traten bei Patienten mit ISM häufiger auf als bei Patienten mit CM. Ein Grund dafür kann eine höhere systemische Mastzelllast bei den Patienten mit ISM sein. Patienten mit einer ISM hatten im Vergleich zu Patienten mit CM eine signifikant höhere Serum-Tryptase. Der Anteil von Patienten mit einer über 20 µg/l erhöhten Tryptase war bei Patienten mit ISM deutlich höher als bei Patienten mit CM. Da die Serum-Tryptase ein Parameter ist, der die Mastzellaktivierung widerspiegelt (β-Tryptase) und mit der Mastzelllast korreliert (alpha- und beta-Tryptase) (Proelss et al. 2007), lässt sich erklären, dass ein Zusammenhang zwischen Symptomen und der Höhe der Serum-Tryptase existiert.

Beim Vergleich der Laborparameter zwischen den Patienten mit ISM und CM fanden sich nur für die Serum-Phosphat- und die Serum-Tryptase-Werte signifikante Ergebnisse. Auf das Serum-Phosphat wird ebenfalls im Abschnitt Osteoporose bei Mastozytose weiter eingegangen. Die Serum-Tryptase war bei Patienten mit ISM im Mittel deutlich höher. Unsere Ergebnisse entsprechen den Resultaten einer Studie, in der die Serum-Tryptase von 16 Patienten mit systemischen Symptomen und 17 Patienten mit kutaner Mastozytose verglichen wurde (Proelss et al. 2007). Bei diesem Kollektiv von insgesamt 33 Patienten hatten Patienten mit systemischen Symptomen ebenfalls im Vergleich zu Patienten mit kutanen Symptomen höhere Serum-Tryptase-Werte. Während in dieser Studie die Serum-Tryptase bei Patienten mit systemischen Symptomen zwei bis drei Mal höher war als bei Patienten mit einer

kutanen Mastozytose, war in unserem Kollektiv die Serum-Tryptase bei den Patienten mit gesicherter ISM um den Faktor 5 höher. Die Höhe der Serum-Tryptase korreliert mit der Mastzelllast (Akin et al. 2007, Proelss et al. 2007).

Wir sind bereits darauf eingegangen, dass die Serum-Tryptase für die Diagnostik der Subgruppen einer Mastozytose nach WHO-Klassifikation eine Rolle spielt. Auffällig ist, dass bei den Patienten unseres Kollektivs mit ISM sowohl die Serum-Tryptase häufiger über 20 µg/l erhöht war als auch Symptome wie Durchfälle und Osteoporose/Osteopenie häufiger auftraten als bei den Patienten mit kutaner Mastozytose. Es fand sich weiterhin ein Zusammenhang von Serum-Tryptase und dem Auftreten von chronischer Diarrhö. In einer Studie mit an chronischer therapierefraktärer Diarrhö erkrankten Patienten konnte bei 70% der Patienten eine erhöhte Mastzellzahl in den Biopsaten des Magen-Darm-Traktes nachgewiesen werden (Jakate et al. 2006). In einer weiteren Studie fand sich bei 22% von 100 Patienten mit einer Serum-Tryptase  $\geq 11,4$  ng/ml Diarrhö als ein Symptom. In der Kontrollgruppe von 100 Menschen ohne erhöhte Serum-Tryptase war das nur bei 8% der Fall (Fellinger et al. 2014). Hingegen fand sich bei 32% der Patienten mit einer Serum-Tryptase über 20 ng/ml Diarrhö als ein Symptom (Fellinger et al. 2014). In der Studie von Akin et al. zeigte sich eine Korrelation zwischen der Schwere der Erkrankungsvariante der Mastozytose und der Serum-Tryptase (Akin et al. 2007). Auf den Zusammenhang zwischen Tryptase und Osteoporose wird in dem Abschnitt Osteoporose bei Mastozytose eingegangen.

Die medikamentöse Therapie einer Mastozytose ist in erster Linie symptomatisch (Metcalf 1991) und richtet sich daher nach den Symptomen der Patienten. Im Fall von durch Mastzell-Mediatoren verursachten Symptomen sollten aufgrund des Nebenwirkungsspektrums zytoreduktive Substanzen nur bei schwerwiegenden Krankheits-Folgen Verwendung finden (Valent et al. 2003). Die in unserem Kollektiv am häufigsten verwendeten Medikamente waren die Histamin-Rezeptor-Antagonisten mit Wirkung am H1-Rezeptor. Dieser Typ von Medikamenten wird sowohl zur Therapie von systemischen als auch kutanen Symptomen eingesetzt (Horny et al. 2008; Wedi 2008), was die häufige Verwendung (n = 33) erklärt. Weiterhin kam es am zweithäufigsten zur Verwendung von Vitamin-D3-Präparaten als Vorbeugung und Therapie einer Osteopenie oder Osteoporose (n = 18). Eine

Therapie mit Kalzium wurde bei 15 Patienten durchgeführt. Da wir in unserem Kollektiv genauere Daten zu Therapiedauer, Dosis und Wirkstoff der Medikamente nicht in unsere Datentabelle aufgenommen hatten, konnten wir dahin gehend keine weiteren Analysen durchführen. Studien zu Verteilung und Therapieerfolg an vergleichbar großen oder größeren Kollektiven gibt es unseres Wissens nicht. Die Therapieempfehlungen stützen sich vor allem auf Fallberichte und Fallserien (Leitlinien Mastozytose 2008).

### **Osteoporose bei Mastozytose**

In unserem Kollektiv zeigte sich eine signifikant negative Korrelation von Tryptase und Knochendichte in der Lendenwirbelsäule (T-score). Dies bedeutet, dass die Patienten mit einer hohen Tryptase signifikant niedrigere Knochendichtewerte zeigten.

In der Studie von Brockow et al. konnte ein Zusammenhang zwischen einer erhöhten Tryptase und der Schwere der Erkrankung in Bezug auf Hautsymptome gezeigt werden (Brockow et al. 2003). Sperr et al. stellten in einer Studie eine signifikante Korrelation zwischen Serum-Tryptase und Stärke der Infiltration des Knochenmarks durch Mastzellen fest (Sperr et al. 2002). Somit erscheint es möglich, dass die Höhe der Tryptase zur Knochendichte korreliert. In unseren Daten blieb die Signifikanz auch nach Korrektur für Alter und BMI bestehen.

Für den Femurhals fand sich keine signifikante Korrelation zur Tryptase. Ein Grund dafür könnte in dem unterschiedlichen Aufbau von Lendenwirbelsäule und Femur liegen. So besteht der Knochen der LWS vor allem aus trabekulären Knochen (Spongiosa), während der Femur eher aus Kompakta besteht. Zum Vergleich steht bei der postmenopausalen Osteoporose, welche mit Östrogenmangel assoziiert ist, der trabekuläre Knochenverlust ebenfalls im Vordergrund (Herold 2010b). Andere Studien, in denen die Auswirkungen der Mastozytose vor allem am trabekulären Knochen der Lendenwirbelsäule zu finden waren, entsprechen unseren Ergebnissen (Rossini et al. 2011, Seitz et al. 2013).

Unsere Daten widersprechen anderen Ergebnissen bei Mastozytosepatienten. In einer vergleichsweise kleinen Gruppe von 21 an Mastozytose Erkrankten ergaben

sich bei denjenigen Patienten mit einer schwereren Erkrankung signifikant bessere Knochendichte-Werte (Lendenwirbelsäule) für den Z-score als bei Patienten mit einer leichteren Form der Erkrankung und niedrigeren Tryptase-Werten (Kushnir-Sukhov et al. 2006). Die Einteilung nach schwereren und leichteren Erkrankungen wurde in dieser Studie anhand von klinischen und laborchemischen Markern vorgenommen ohne Durchführung eine Knochenbiopsie. In einer Vielzahl von Fallstudien wurde jedoch von Mastozytosepatienten mit einer Osteoporose und zum Teil sehr stark erhöhten Tryptase-Werten berichtet (Kruger et al. 2009, Mathew et al. 2009, Pusl et al. 2004, Stein et al. 2008). In dem untersuchten Kollektiv von Rossini et al. (79 Patienten mit indolent systemischer Mastozytose) zeigte sich bei den Patienten zu über 60% eine über 20 µg/l erhöhte Serum-Tryptase. Dabei lag für das niedrige Durchschnittsalter des Kollektivs ein relativ hoher Anteil von 20% an Patienten mit Osteoporose vor (Rossini et al. 2011). In der Studie von Guillaume et al. fand sich ein Zusammenhang zwischen knochenspezifischen biochemischen Serum-Markern und Serum-Tryptase. So zeigten sich Korrelationen mit der Serum-Tryptase und der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase sowie Osteoprotegerin (Guillaume et al. 2013). Dies ist ein weiterer Hinweis dafür, dass bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose eine enge Verknüpfung und Interaktion zwischen Mastzellen und Osteoblasten/Osteoklasten besteht.

In dem hier analysierten Kollektiv wurde bei 39 Patienten eine DXA-Messung in der Universitätsmedizin Göttingen oder dem Endokrinologikum Göttingen durchgeführt. Bei ca. 77% der so untersuchten Patienten lag eine pathologische Veränderung des Knochens im Sinne einer Osteoporose (31%) oder Osteopenie (46%) vor. Wir gehen davon aus, dass es sich bei den Patienten um ein vorselektioniertes Patientengut innerhalb dieses Kollektivs handelte. Da nicht alle Patienten eine DXA-Messung erhalten hatten, ist es wahrscheinlich, dass diese Untersuchung nur bei klinischen Anhaltspunkten für eine Knochenbeteiligung durchgeführt wurde. Somit ist die Prävalenz in dem Gesamtkollektiv wahrscheinlich geringer. Ginge man davon aus, dass keiner der Patienten ohne DXA-Messung eine Osteopenie oder Osteoporose hatte, ergibt sich für das Kollektiv von 71 Patienten bei 49% eine Knochendichteminderung im Sinne einer Osteopenie (28%) oder Osteoporose (21%). Die Patienten mit externer DXA-Messung sind hierbei berücksichtigt. Betrachtet man jene Patienten mit ISM in unserem Kollektiv, bei denen eine DXA-

Untersuchung durchgeführt wurde (n=22), so ergeben sich bei 50% eine Osteopenie und bei 32% eine Osteoporose bei einem Durchschnittsalter der betroffenen Patienten von 51 Jahren (siehe Kapitel: 3.3.1). Eine alternative Vergleichsmöglichkeit bietet die Rotterdam-Studie. In dieser prospektiven Studie zur Osteoporose mit über 7.000 Probanden fand sich eine Osteoporose-Prävalenz bei Männern mit einem mittleren Alter von 67,5 Jahren von 12,1%. Für Frauen ergab sich eine Prävalenz von 29,1% bei einem mittleren Alter von 68,3 Jahren (Schuit et al. 2004). Für die Prävalenz der Osteoporose bei Patienten beider Geschlechter (>55 Jahre) wurden ca. 22% angegeben (Schuit et al. 2004). In den Leitlinien der DVO wird für die Prävalenz der Osteoporose nach T-score in der DXA-Untersuchung bei postmenopausalen Frauen (55 Jahre) sieben Prozent angegeben (DVO-Leitlinien 2009). Bei Patienten unseres Kollektivs mit einer DXA-Messung ergab sich zum Vergleich ein Anteil von 31% mit Osteoporose bei einem mittleren Alter von 53 Jahren. Somit ist die Prävalenz einer Osteoporose bei Patienten mit einer Mastozytose höher als in der Normalbevölkerung. Dabei lag der Wert bei Patienten mit CM bei 27% und bei Patienten mit ISM bei 32%, also bei beiden Gruppen höher als in der Allgemeinbevölkerung. Delling et al. geben für das Durchschnittsalter bei Patienten mit Osteoporose  $58,1 \pm 11$  Jahre an (Delling et al. 2001). So ergab sich eine hohe Prävalenz von pathologischen Knochenveränderungen in unserem relativ jungen Kollektiv. Es lässt sich daraus folgern, dass Mastozytosepatienten ein erhöhtes Risiko für eine Osteoporose haben bzw. die Osteoporose in einem jüngeren Alter auftritt. In der Studie von Rossini et al. zeigte sich die Osteoporose häufig (Patienten mit einer systemischen Form der Mastozytose; mittleres Alter 48 Jahre) (Rossini et al. 2011). Es waren 20% der Patienten betroffen. Dabei hatten in diesem Kollektiv mehr Männer als Frauen eine Osteoporose. Auch andere Studien zeigen einen hohen Anteil von Patienten mit einer Minderung der Knochendichte im Sinne einer Osteoporose mit 20% im jeweils untersuchten Kollektiv (mittleres Alter 51 Jahre) und 31% (Barete et al. 2010, Guillaume et al. 2013). In unserem Kollektiv fanden sich bei 9 Patienten (12,7%) Informationen über eine Fraktur der Wirbelsäule oder anderer Knochen. Acht Patienten mit einer Fraktur hatten eine DXA-Untersuchung. Der Mittelwert für den T-score bei diesen Patienten betrug für die LWS -2,64 und für den Femurhals -1,93. Im Mittel hatten die Patienten mit einer oder mehreren Frakturen also eine nach Definition von WHO und DVO erniedrigte Knochendichte bzw. eine im Vergleich zu denen ohne Fraktur verminderte

Knochendichte- zumindest im Bereich der Wirbelsäule. Patienten in der Gruppe mit ISM hatten im Vergleich zu Patienten mit CM häufiger Frakturen der Wirbelsäule. Das könnte bedeuten, dass das Frakturrisiko bei den Patienten mit ISM insbesondere für die Wirbelsäule tendenziell erhöht ist. Bei den peripheren Frakturen konnten wir keinen Hinweis dafür finden. Die Zahl der Patienten mit Frakturen ist allerdings gering. Die Daten können am ehesten als Hinweise verstanden werden und müssen prospektiv bestätigt werden.

Es stellte sich die Frage, welche Patienten in unserem Kollektiv eine erhöhte Gefahr für eine Fraktur aufweisen. Der höchste T-score bei einem Patienten mit einer Fraktur der Wirbelsäule betrug in der DXA-Messung für die Lendenwirbelsäule -1,8. Dabei handelte es sich um einen Patienten mit ISM. Der einzige Patient mit CM und einer Fraktur der Wirbelsäule hatte einen T-score von -3,3 für den Bereich der LWS in der DXA-Messung. Patienten mit einer Fraktur hatten signifikant schlechtere Knochendichte-Werte (T-score LWS) als Patienten ohne Fraktur. Von den Patienten mit einer Fraktur der Wirbelsäule hatte ein Patient einen Serum-Tryptase-Wert von unter 20 µg/l. Ein Patient hatte einen Serum-Tryptase-Wert von 20 bis 30 µg/l. Alle übrigen Patienten (n=5) hatten eine Serum-Tryptase über 30 µg/l. Der Mittelwert der Serum-Tryptase von Patienten mit einer Fraktur der Wirbelsäule betrug 75,6 (SD 67,1). Patienten ohne eine bekannte Fraktur der Wirbelsäule hatten im Mittel eine Serum-Tryptase von 38,5 (SD 44,7). Die Unterschiede waren jedoch nicht signifikant, was jedoch an der geringen Größe der Stichproben-Gruppen liegen kann. So scheint eine stark erhöhte Serum-Tryptase bei Patienten mit einer Mastozytose ein Indikator für eine Frakturgefahr zu sein.

Die Diagnose einer Osteoporose wird häufig über eine Messung der Knochendichte verifiziert (Kanis et al. 2005b) und eine erniedrigte Knochendichte ist ein vom Alter unabhängiger Risikofaktor für Frakturen (Siris et al. 2004). Das Risiko für Frakturen ergibt sich also aus einer verminderten Knochendichte und klinischen Risikofaktoren (Cummings et al. 2002, Nevitt et al. 2005, van der Klift et al. 2004). Unsere Daten sprechen dafür, dass diejenigen Mastozytosepatienten, die eine niedrigere Knochendichte haben, auch eher Frakturen erleiden. Dies würde eher den primären Osteoporoseformen entsprechen. Im Gegensatz dazu ist bei der Glukokortikoid-induzierten Osteoporose oder bei Diabetes das Frakturrisiko unabhängig von der Knochendichte erhöht (Giangregorio et al. 2012).

Bei den Frakturen unseres Kollektivs konnte retrospektiv nicht mehr zwischen Fragilitätsfrakturen und traumatisch bedingten Frakturen unterschieden werden. Eine prospektive Kohortenstudie an 8.022 Frauen und 5.995 Männern konnte jedoch zeigen, dass eine verminderte Knochendichte auch bei Hochenergetrauma-Frakturen eine Rolle spielt und daher Frakturen mit adäquatem Trauma in Studien zur Osteoporose berücksichtigt werden sollten (Mackey et al. 2007). Somit ist die Differenzierung zwischen einer traumatischen oder atraumatischen Fraktur bei der hier durchgeführten Auswertung nicht entscheidend.

In der Rotterdam-Studie waren nur 44% der peripheren Frakturen bei Frauen (bei Männern lediglich 21%) mit einer Osteoporose assoziiert (Schuit et al. 2004). Es wurde in der Untersuchung gezeigt, dass die Osteopenie aufgrund der höheren Inzidenz (im Vergleich zur Osteoporose) ebenfalls für die Entstehung einer Fraktur eine große Rolle spielt (Schuit et al. 2004). In unserem Gesamt-Kollektiv sowie unter den Patienten mit ISM und CM hatten noch mehr Patienten eine Osteopenie als eine Osteoporose. Das zeigt, wie wichtig eine hinreichende Diagnostik bei Patienten mit Mastozytose in Bezug auf die Knochendichte ist.

Da viele Faktoren eine Rolle für das Frakturrisiko spielen, haben wir versucht, den Akten retrospektiv Daten zu den folgenden Risikofaktoren für einen Knochenbruch zu entnehmen: eine osteoporotische Fraktur der Eltern in der Anamnese, multiple Stürze, Nikotinkonsum, BMI unter 20 kg/m<sup>2</sup>, Immobilität und Therapie mit systemischen Glukokortikoiden. Die in den Patientenakten vorliegenden Informationen waren leider begrenzt. Das liegt mit großer Wahrscheinlichkeit daran, dass die meisten Patienten unseres Kollektivs in der Hautklinik der Universität Göttingen diagnostiziert und behandelt wurden, wobei der Fokus von Diagnose und Therapie nicht auf dem Aspekt der Osteoporose gelegen hat. Ein standardisiertes diagnostisches Vorgehen bei Mastozytose-assoziiierter Osteoporose, beispielsweise mittels standardisierter Fragebögen für eine Osteoporose, ist bislang nicht eingeführt worden. Diese retrospektive Studie bezieht sich weiterhin auf einen Zeitraum von 28 Jahren. Die Relevanz der Risikofaktoren ist erst seit den DVO-Leitlinien zur Osteoporose 2006 und 2009 aufgrund einer Vielzahl von Studien zu den Faktoren in der klinischen Routine anerkannt worden (Albrand et al. 2003, Bachrach-Lindstrom et al. 2000, Cummings et al. 1995, Geusens et al. 2002, Hagino et al. 2004, Hillier et al.

2000, Johnell et al. 1995, Kanis et al. 2005c, Margolis et al. 2000, Meyer et al. 1995, Michaelsson et al. 1995, Nevitt et al. 2005, Nguyen et al. 1996, Porthouse et al. 2004, Suzuki et al. 1997, Vogt et al. 2002, Wei et al. 2001).

Wir sind bereits darauf eingegangen, dass die Verteilung der Symptome Durchfall und Osteopenie/Osteoporose bei den Patienten mit ISM auffällig war. In einer Studie konnte ein Zusammenhang von Laktoseintoleranz mit verminderter Kalziumaufnahme und verminderter Knochendichte in der DXA-Untersuchung bei postmenopausalen Frauen gezeigt werden (Obermayer-Pietsch et al. 2004). Unsere Überlegungen gingen deshalb dahin, dass rezidivierende Diarrhöen einen Einfluss auf das im Darm resorbierte Kalzium bei Patienten in unserem Kollektiv haben könnten. Es ergab sich jedoch kein signifikanter Unterschied für die Knochendichteparameter in Abhängigkeit vom Symptom Durchfall. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass trotz ähnlicher Verteilung der Symptome zwischen den beiden Gruppen nicht zwangsläufig dieselben Patienten beide Symptome gleichzeitig aufwiesen bzw. die beiden Symptome unabhängig voneinander auftraten. Jedoch zeigte sich sowohl für Diarrhö als auch für die Knochendichte, dass ein Zusammenhang zur Serum-Tryptase besteht. Die medikamentöse Therapie mit Kalzium (oral) kann Durchfälle verursachen. In unserem Kollektiv hatten 24% der Patienten mit einer gesicherten Form der Mastozytose und Durchfällen eine orale Kalzium-Substitution. Alternativ zur Durchfallauslösung durch die hohe Krankheitsaktivität gemessen an der Tryptase könnte also das Symptom Diarrhö eine Folge der medikamentösen Therapie mit Kalzium *per os* sein. Jedoch hatte die Hälfte der Patienten mit einer Kalzium-Therapie Diarrhö und die andere Hälfte keine Diarrhö, so dass die Kalzium-Therapie hier eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Bestimmungen des Vitamin-D-Spiegels wurden bei unseren Patienten nur selten durchgeführt. In Zukunft wären hier Bestimmungen sinnvoll, da das den Serum-Kalzium-Spiegel beeinflussende Vitamin D ebenfalls durch chronische Diarrhöen vermindert aufgenommen werden kann (Herold 2010a). Weiterhin hatten wir bei der Aufnahme der Daten keine Unterscheidung in Schweregrade der rezidivierenden Diarrhöen getroffen. So ist es möglich, dass die Störung der Kalziumresorption im Darm durch Diarrhöen nicht konstant und schwerwiegend genug war, um einen deutlichen Effekt auf die Knochendichte von Patienten unseres Kollektivs zu haben. Patienten in der Studie von Obermayer-Pietsch et al. mit einer mit Laktoseintoleranz assoziierten Genvariante hatten eine signifikant verminderte Kalzium-Zufuhr durch Vermeidung

von Milchprodukten, aber keine signifikanten Unterschiede in der gastrointestinalen Kalziumabsorption gegenüber Patienten in Vergleichsgruppen dieser Studie (Obermayer-Pietsch et al. 2004). Bei den Patienten konnte eine Minderung der Knochendichte für den Bereich der Lendenwirbelsäule und der Hüfte gezeigt werden. Dabei wurden hier nur Patienten ohne andere sekundäre Ursachen einer Knochenerkrankung (außer Laktoseintoleranz) aufgenommen.

Dass die Erkrankung Mastozytose eine Ursache einer sekundären Osteopenie und Osteoporose sein kann, wurde bereits erwähnt und bestätigte sich in unserem Kollektiv. Patienten mit einer gesicherten indolent systemischen Mastozytose hatten für den Bereich der LWS einen Mittelwert des T-score von -2,063. Im Vergleich zu dem Mittelwert des T-score im Bereich der LWS bei den Patienten mit kutaner Form der Mastozytose (T-score = -1,138) war dieser Wert signifikant schlechter. Für den Bereich Femurhals waren die Unterschiede jedoch nicht signifikant. Obwohl in der Literatur vor allem ein Zusammenhang zwischen Osteoporose und systemischer Mastozytose erwähnt wird, hatten die Patienten mit einer kutanen Mastozytose in unserem Kollektiv ebenfalls eine verminderte Knochendichte. So schreiben Horny et al. in ihrer Übersichtsarbeit zur Mastozytose von einem ungefähren Anteil von 10% bis 30% Knochenbeteiligung im Sinne einer Osteopenie oder Osteoporose bei Patienten mit systemischer Mastozytose (Horny et al. 2008), im Vergleich zu unseren Daten, die wie erwähnt bei 50% Osteopenie und 32% Osteoporose liegen. Ein Zusammenhang zwischen Osteoporose oder Osteopenie bei Patienten mit kutaner Mastozytose findet hingegen keine Erwähnung (Horny et al. 2008, Valent et al. 2007). Auch bei der kutanen Mastozytose kommt es zu einer vermehrten Mastzelllast. Wenn man nun davon ausgeht, dass verschiedene Substanzen und Mediatoren in Mastzellgranula den Knochenmetabolismus beeinflussen können (Marshall et al. 1997), kann dies ein möglicher Grund für die in unserem Kollektiv auch bei Patienten mit CM bestehende Verminderung der Knochendichte sein. Es ist jedoch auffällig, dass von insgesamt neun Patienten mit einer oder mehreren Frakturen sieben zu der Gruppe der Patienten mit ISM und nur einer zu der Gruppe der Patienten mit CM gehörte. Die Serum-Tryptase als Korrelat zur Mastzelllast war allerdings in der ISM-Gruppe auch 5-mal so hoch wie in der CM-Gruppe. So ist eine erhöhte Frakturrate bei der Mastozytose möglicherweise als eine Folge einer erhöhten Krankheitsaktivität zu werten. Die Arbeit von Seitz et al., in der Biopsate

von 159 Patienten mit systemischer Mastozytose ohne vorherige Therapie untersucht worden sind, zeigt interessanterweise, dass das Frakturrisiko bei Patienten mit ISM ohne Hautbeteiligung im Vergleich zu den Patienten mit ISM und Hautbeteiligung höher ist (Seitz et al. 2013). Die Höhe des Frakturrisikos scheint nach dieser Studie in Abhängigkeit zu der Verteilung der Mastzellen im Knochenmark und der Höhe der Mastzelllast zu stehen (Seitz et al. 2013). Da es um sich in der Studie von Seitz et al. um eine Untersuchung von Biopsaten handelt, wurden keine Serum-Tryptase-Werte bestimmt. Es wäre daher interessant zu wissen, ob bei den Patienten der Studie von Seitz et al. ein Zusammenhang zwischen Serum-Tryptase und Knochenbeteiligung bestünde. Ergänzende Untersuchungen an Knochenbiopsien in unserem Kollektiv analog zu den Untersuchungen in der Studie von Seitz et al. wären daher für die Zukunft sinnvoll. In letzterer Studie fand sich, wie in unserer Studie angedeutet, eine hohe Prävalenz von Frakturen der Wirbelsäule (39%) (Seitz et al. 2013).

In der Studie von Seitz et al. wurde eine Verringerung der Knochenmasse bei erhöhter Anzahl von Osteoklasten und Osteoblasten (Seitz et al. 2013) passend zu einer Osteoporose mit erhöhtem Knochenumsatz festgestellt (Seitz et al. 2013). In einer Studie an 57 Biopsien von Patienten mit einer systemischen Mastozytose hingegen konnte keine Vermehrung von Osteoklasten und Osteoklastenoberflächen, jedoch eine signifikante Abnahme des Knochenvolumens und der trabekulären Vernetzung gezeigt werden (Delling et al. 2001). Der Zusammenhang von erhöhtem Knochenumsatz und einer Osteoporose bei Mastozytose scheint somit noch nicht klar nachgewiesen zu sein. Zum Knochen turnover liegen aus dieser Studie nur fragmentarisch Daten vor, die aber auf einen erhöhten Knochenumsatz bei Patienten mit Osteoporose hinweisen. Patienten in unserem Kollektiv mit einer Osteoporose hatten gegenüber Patienten mit einer Osteopenie signifikant höhere BAP-Werte. Es zeigten sich keine Unterschiede in der AP. Für die Patienten mit Normalbefund lagen keine ausreichenden BAP-Bestimmungen vor. Insgesamt spricht das in unserem Kollektiv für eine Osteoporose mit erhöhtem Knochenumsatz.

Warum in unserer Untersuchung die Patienten mit einer kutanen Mastozytose auch eine Minderung der Knochendichte aufweisen, wird durch andere Publikationen nicht bestätigt und auch nicht erklärt. Die genauen Mechanismen der Pathogenese bei Mastozytose sind nicht geklärt (Delling et al. 2001; Lim et al. 2005). Faktoren wie

RANKL und Osteoprotegerin könnten auch hier eine Rolle spielen. Bei der Mastozytose kommt es zu vermehrter Knochenresorption mit resultierender Verminderung der Knochendichte (Jakob et al. 2008). Die Kopplung zwischen Knochenformation und Knochenresorption wird wesentlich durch den Ligand RANKL, seinen Rezeptor RANK und Osteoprotegerin (OPG) beeinflusst (Jakob et al. 2008, Leibbrandt und Penninger 2008). Dabei werden RANKL und OPG zur Erhaltung einer ausgewogenen Knochenbilanz von Osteoblasten sezerniert. Während RANK und RANKL bei der Osteoklastendifferenzierung eine Rolle spielen, kann OPG den Differenzierungsstimulus durch Hemmung von RANKL inhibieren (Jakob et al. 2008). Die Produktion von RANKL wiederum kann unter anderem durch chronische Entzündungen oder chronisch erhöhte PTH-Spiegel verstärkt werden (Jakob et al. 2008). Da die Balance zwischen RANKL und OPG entscheidende Bedeutung für Erkrankungen mit Störungen des Knochenmetabolismus hat (Vega et al. 2007), wäre es sinnvoll zu untersuchen, inwieweit diese Mechanismen auch bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose relevant sind. So gibt es Studien, die auf eine gegenseitige Beeinflussung von Osteoblasten, Osteoklasten und Mastzellen hinweisen (siehe Kapitel 1.3.1). Studien an Frauen mit postmenopausaler Osteoporose haben gezeigt, dass hohe Level von RANKL und OPG bei Patientinnen mit verringerter Knochendichte zu finden sind (Jabbar et al. 2011). Ali et al. fanden in ihrer Studie Hinweise dafür, dass Mastzellen „eine potente Quelle von löslichen RANKL“ sind (Ali et al. 2006). RANKL-positive Mastzellen konnten in anderen Geweben als atherosklerotischen Plaques gefunden werden. Hier stellt sich die Frage, ob man RANKL-positive Mastzellen auch im Knochen bei der Mastozytose finden kann. Da RANK und RANKL, wie bereits beschrieben, eine wichtige Rolle bei Knochenumbauvorgängen und insbesondere bei der Osteoklastendifferenzierung einnehmen, könnte RANKL die Ursache der Osteoporose bei Mastozytose sein. Nach Chiappetta und Gruber können Mastzellen vermutlich über die Freisetzung von *scf* eine beeinflussende Wirkung auf Osteoklasten haben (Chiappetta und Gruber 2006). Als Theorie könnten die Osteoklasten durch Mastzellen direkt über c-KIT stimuliert werden. Das würde dann bedeuten, dass Denosumab mit dem Ansatz als RANKL-Inhibitor nur eine geringe oder keine Wirkung hat, da eine Stimulation der Osteoklasten direkt über Mastzellen mittels *scf* erfolgen würde.

In der Studie von Rabenhorst et al. wurden Hinweise dafür gefunden, dass bei der Osteoporose in Zusammenhang mit der Mastozytose ein weiterer Signalweg eine

Rolle spielt. So fand sich in ihrer Studie bei Patienten mit einer verminderten Knochendichte zum einen erhöhte Serum-Tryptase- und IL-6-Level sowie signifikant erhöhte Serum-Level von RANKL und OPG (Rabenhorst et al. 2013). Darüber hinaus jedoch zeigten sich erhöhte SOST/Sclerostin-Level (Rabenhorst et al. 2013). Bereits im Jahre 1988 wurde die Erkrankung Osteosklerose, eine genetische Erkrankung mit einer erhöhten Knochenformation beschrieben (Beighton 1988): Patienten mit einem SOST-Gen-Defekt haben eine vermehrte Knochenformation und Knochenmasse. Sclerostin hemmt Osteoblasten über eine Hemmung des Wnt-Signalweges (Li et al. 2005, Semenov et al. 2005, Ellies et al. 2006). Daher kommt es bei einem Gen-Defekt aufgrund einer verminderten Hemmung des Knochenaufbaus zu einem überschüssigen Knochenwachstum. Tierstudien haben gezeigt, dass das Ausschalten des SOST-Genes eine Zunahme an Knochendichte (Lin et al. 2009) und eine vermehrte Expression des Genes eine verminderte Knochendichte zur Folge haben (Kramer et al. 2010). Ein erhöht Serum-Konzentration an Sclerostin lässt vermuten, dass eine hier vermehrte Hemmung des Knochenaufbaus bei Mastozytose-Patienten eine Rolle bei der Entstehung einer Osteoporose spielt und das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenresorption in Richtung Resorption verschiebt.

Die Untersuchung von Knochenbiopsien von Mastozytose-Patienten in Bezug auf Sclerostin, RANK und RANKL -expression bzw. -protein würde hierzu weitere Hinweise liefern. Folglich wäre neben der bisherigen Therapie mit Bisphosphonaten der Therapieansatz mit Inhibitoren von Sclerostin und RANKL (Denosumab) bei der Therapie der Mastozytose-assoziierten Osteoporose sinnvoll.

Wie bereits erwähnt, spielt die fokale Infiltration des Knochenmarks als Hauptkriterium nach WHO bei der Diagnose einer systemischen Mastozytose eine große Rolle (Proelss et al. 2007, Valent et al. 2007). Pathologische Veränderungen am Knochen finden vor allem im Zusammenhang mit einer systemischen Mastozytose in der Literatur Erwähnung (Horny et al. 2008). Zumindest bei einem Teil der Patienten mit einer Osteoporose ist die Infiltration des Knochenmarks durch pathologische Mastzellen zu beobachten (Brumsen et al. 2002) oder ein Zusammenhang zwischen Knochenmarksbefall durch Mastzellen und verminderter Knochendichte oder Frakturen beschrieben (Fallon et al. 1983, Seitz et al. 2013). In unserem Kollektiv scheint eine fokale Infiltration als Definitions-Kriterium einer ISM

nicht allein entscheidend für eine verminderte Knochendichte zu sein, da bei Patienten mit und ohne fokaler Infiltration des Knochenmarks die Knochendichte erniedrigt war. Allerdings sprechen auch unsere grenzwertig signifikanten Daten dafür, dass bei ausreichend großen Untersuchungszahlen Ergebnisse mit signifikant unterschiedlicher Knochendichte der LWS die Folge sein könnten. Hier sind weitere Untersuchungen an einem größeren Kollektiv mit ausreichend vielen Knochenmarksbiopsien sinnvoll.

Die einzelnen Laborparameter wurden sehr unterschiedlich häufig bestimmt. Vor allem die Bestimmung von knochenspezifischen Laborparametern wie BAP (n=10), 25-OH-Vitamin D3 (n=9), Cross-Links-DPD (n=6), PTH (n=4) und Kalzium im 24-h-Urin wurde selten durchgeführt. Hier besteht die Vermutung, dass zum einen eine fehlende Standardisierung im Vorgehen bei Patienten mit Osteoporose der Grund sein kann. Zum anderen sind Laborparameter wie das Kalzium im 24-h-Urin aufwendige Untersuchungen, deren Durchführung in der allgemeinen klinischen Routine nicht erwartet werden kann. Das Auftreten von Frakturen wird im Allgemeinen nicht mit einer Osteoporose in Zusammenhang gebracht. Daher nahm die knochenspezifische Diagnostik eventuell keinen sehr hohen Stellenwert ein. Es finden sich Aussagen in der Literatur darüber, dass zumindest viele Frakturen der Wirbelsäule klinisch inapparent verlaufen und lange unerkant bleiben (Darr et al. 2008). Somit muss man auch bei Mastozytosepatienten bezüglich Wirbelkörperfrakturen von einer hohen Dunkelziffer ausgehen.

Die Laborparameter betreffend war in diesem Kollektiv auffällig und signifikant, dass das Serum-Phosphat bei den Patienten mit ISM im Vergleich zu den Patienten mit CM signifikant erniedrigt war. Das Serum-Phosphat war für beide Patientengruppen in diesem Kollektiv weder pathologisch erniedrigt noch erhöht. In einer katabolen Stoffwechsellage kann die Phosphat-Konzentration im Plasma jedoch bei Verlust von Phosphat lange Zeit konstant bleiben, da Phosphat zum Ausgleich aus den Zellen in Richtung des Extrazellulärraumes transportiert wird (Thomas 2005b). Das Phosphat ist zu ca. 75% - 85% im menschlichen Skelett gespeichert (Thomas 2005b, Fliser und Ritz 1998). Der Phosphatstoffwechsel ist mit dem Kalziumhaushalt verbunden (Jakob et al. 2008). So sind 5% des Gesamtkalziums im Serum an Anionen wie vor allem Phosphat gebunden (Thomas 2005a). Das Serum-Kalzium wie auch das

Albumin waren bei den Patienten mit einer ISM gegenüber den Patienten mit einer CM jedoch nur wenig und nicht signifikant erniedrigt. Kalzium-Werte lagen bei beiden Gruppen im Mittel innerhalb der Norm. Änderungen in der Phosphatkonzentration in Form einer Hypophosphatämie sind vor allem durch Umverteilungsprobleme zwischen Extrazellulär- und Intrazellulärraum, verminderte gastrointestinale Resorption (wie zum Beispiel bei Diarrhö), erniedrigte renale Rückresorption oder Störungen im Vitamin-D-Stoffwechsel begründet (Fliser und Ritz 1998). So kann es zum Beispiel bei intestinaler Malabsorption mit verminderter Vitamin-D-Wirkung und geringer Absorption von Kalzium zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus und Hypophosphatämie kommen (Fliser und Ritz 1998). Zusätzlich zu dem bereits erwähnten Effekt von Parathormon auf die Mastzellen kann ein erhöhtes PTH die Ausscheidung von Phosphat über die Nieren verstärken (Thomas 2005b). Wie bereits erwähnt, wurden sowohl das PTH als auch das Vitamin D<sub>3</sub>, welche beide die Phosphatkonzentration im Serum beeinflussen können, in unserem Kollektiv leider nur selten bestimmt. Das Gleiche gilt für Marker des Knochenstoffwechsels wie Osteocalcin, Cross-Links-DPD und Kalzium im 24-h-Urin, sodass der signifikante Unterschied im Phosphat schlecht eingeordnet werden konnte. Einen signifikanten Zusammenhang zwischen Phosphat-Spiegeln und chronischen Diarrhöen sowie chronischen Diarrhöen und der Knochendichte, konnten wir in unserem Kollektiv von Patienten mit Mastozytose nicht nachweisen. Es wäre interessant in der Zukunft die Phosphatparameter systematischer zu bestimmen um der Ursache des Phosphatwertes auf den Grund zu gehen. Dafür wären auch die phosphaturischen Parameter wie z.B: das FGF23 relevant.

Innerhalb der nach T-score eingeteilten Ausprägungsformen der DXA-Untersuchungen (Osteoporose, Osteopenie und Normalbefund) wollten wir das Verhalten der für den Knochenstoffwechsel relevanten Laborparameter bestimmen. Unterschiede in den Phosphat-Spiegeln zeigten sich hier nicht. Wir fanden signifikant höhere Werte für den Laborparameter BAP in der Gruppe der Patienten mit Osteoporose (Mittelwert 19,3 µg/l) im Vergleich zu den Patienten mit Osteopenie (Mittelwert 6,83 µg/l). Es existieren Studien, bei denen Frauen mit einer Osteoporose im Vergleich zu gesunden signifikant erhöhte BAP-Werte aufwiesen (Garnero und Delmas 1993, Gonnelli et al. 1996). In einer anderen Studie an 77 Frauen konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Osteoporose gefunden werden (Yilmaz et al. 1999). Die BAP ist ein Marker einer

erhöhten Knochenformation (Seibel 2005), der bei erhöhter Osteoblastenaktivität ansteigt (Drees et al. 2005). Eine Erhöhung der BAP bedeutet jedoch nicht zwangsläufig, dass sich bei diesen Patienten zum Beispiel durch medikamentöse Therapie mit Vitamin D die Knochendichte verbessert hat. Es ist wahrscheinlich, dass es sich um eine *high-turnover*-Osteoporose handelt, bei der ein vermehrter Knochenabbau einen vermehrten Aufbau übersteigt. Hier wäre es für die Einordnung unserer Ergebnisse wichtig gewesen, Laborbestimmungen von Knochenabbauparametern wie die *cross-links*-DPD im Urin und die Werte des Hormons Vitamin D für diese Patienten zu kennen. In der Studie von Ross et al. waren in einem Kollektiv von 512 Frauen Serum-BAP-Spiegel initial signifikant höher bei Patientinnen, die zu einem späteren Zeitpunkt eine Fraktur erlitten hatten (Ross et al. 2000). In alterskorrigierten logistischen Regressionsmodellen zeigte sich hier eine signifikante Assoziation zu neuen Frakturen (Odds ratio: 1,53) (Ross et al. 2000). In der Studie von Garnero et al. an postmenopausalen Frauen war das relative Risiko, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, für Patientinnen mit hohen Serum-BAP-Werten ebenfalls signifikant erhöht (Garnero et al. 2000). Aufgrund fehlender Werte konnten wir keinen Vergleich mit Patienten mit Normalbefund durchführen. Jedoch war dieser Marker der Knochenformation in unserem Kollektiv mit einer stark verminderten Knochendichte assoziiert. Das ist ein Hinweis darauf, dass für Mastozytosepatienten eine erhöhte BAP möglicherweise einen prädiktiven Wert für das Risiko einer Osteoporose bzw. einer osteoporotisch bedingten Fraktur hat. Bei Patienten mit Mastozytose wurde ein Zusammenhang im Sinne einer positiven Korrelation zwischen BAP und Serum-Tryptase gefunden (Guillaume et al. 2013). Für die Zukunft wäre zu diskutieren, ob bei Patienten mit einer verminderten Knochendichte Marker der Knochenformation und der Resorption bestimmt werden sollten, da sie bei der Abschätzung des Frakturrisikos als Zusatz zur Bestimmung der Knochendichte hilfreich sein können (Johnell et al. 2002). In den Leitlinien Mastozytose der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft finden sich diesbezüglich keine Empfehlungen (Leitlinien Mastozytose 2008).

Das Serum-Kalzium war sowohl im Vergleich zwischen Patienten mit Osteoporose und Patienten mit Normalbefund als auch im Vergleich zwischen Patienten mit Osteopenie und Patienten mit Normalbefund signifikant niedriger für die Gruppe mit Osteoporose bzw. Osteopenie. Die Serum-Kalzium-Werte lagen für alle drei Gruppen durchschnittlich im Normbereich. Die Höhe des Serum-Kalziums hängt von vielen

Faktoren ab (Arnaud und Sanchez 1990), wie zum Beispiel von der Ernährung, der intestinalen Kalziumresorption und dem Parathormon-Spiegel. 99% des Kalziums befindet sich im Knochen (Arnaud und Sanchez 1990). Gründe für einen niedrigen Kalzium-Spiegel können zum Beispiel in verminderter Resorption durch den Darm oder in einer die Knochenresorption übersteigenden Knochenformation liegen. Da in diesem Fall bei den Patienten mit Osteoporose und Osteopenie eine verminderte Knochendichte bestand – das heißt, die Knochenresorption generell die Knochenformation übertraf – überprüften wir, ob hier ein Zusammenhang mit einer verminderten Resorption im Darm bestehen kann. Wir verglichen das Serum-Kalzium bei Patienten mit und ohne Durchfälle innerhalb der Gruppen der Patienten mit Osteoporose und Osteopenie getrennt. Die Kalzium-Spiegel waren sowohl in der Osteoporose- als auch in der Osteopenie-Gruppe nicht unterschiedlich bei den Patienten mit oder ohne Durchfall. Wir konnten also nicht zeigen, dass der Durchfall eine Ursache für die veränderten Kalzium-Spiegel darstellt. An dieser Stelle muss angemerkt werden, dass für die Interpretation unserer Ergebnisse wichtige Parameter nicht zur Verfügung standen. Nur selten wurde das Parathormon (PTH) bestimmt. Das Parathormon bewirkt eine Steigerung des Kalzium-Spiegels über mehrere Mechanismen (Thomas 2005a). So fördert es die Kalzium-Reabsorption in den Nieren und die Bildung von Vitamin D3 sowie eine vermehrte Knochenresorption. Auch das Vitamin D3 wurde, wie bereits erwähnt, nur selten bestimmt. Es führt unter anderem über eine Erhöhung der Kalzium-Absorption im Darm zu einem Anstieg des Serum-Kalziums (Herold 2010c). Da einige Patienten eine medikamentöse Therapie mit Vitamin D3 und auch Kalzium erhielten, ist es möglich, dass die Kalzium-Spiegel zum Teil bereits beeinflusst waren. Weiterhin handelt es sich bei den Kalzium-Werten um das nicht für Albumin korrigierte Gesamtkalzium. Eine selektivere Erfassung des biologisch aktiven Kalziums ist über die Bestimmung des ionisierten oder für Albumin korrigierten Kalziums möglich (Fliser und Ritz 1998). Da die Bestimmung des ionisierten Kalziums zu aufwendig ist (Thomas 2005a), sollte in Zukunft das für Albumin korrigierte Kalzium angegeben werden. Keine signifikanten Unterschiede zeigten die Werte für den Laborparameter TSH in der Gruppe der Patienten mit Osteoporose im Vergleich zu der Gruppe mit Normalbefund. Da die peripheren Schilddrüsenhormone nicht in unsere Daten aufgenommen wurden, können hier nur Aussagen zum TSH erfolgen. Supprimierte TSH-Spiegel haben in anderen Untersuchungen relevante Effekte auf den Knochen

gezeigt (Abe et al. 2007, Morris 2007). Diese Effekte konnten vor allem bei Östrogenmangel in der Menopause gezeigt werden (Morris 2007), während zumindest der Effekt durch TSH-supprimierende Therapie mit L-Thyroxin im Vergleich bei prämenopausalen Frauen gering zu sein scheint (Gyulai et al. 2001). Ob der Knochen möglicherweise empfindlicher auf andere Einflüsse wie ein supprimiertes TSH oder erniedrigte Kalzium-Spiegel reagiert, wenn zusätzlich eine Mastozytose besteht, könnte man in zukünftigen prospektiven Studien mit Mastozytosepatienten untersuchen.

## 5. Kritische Anmerkungen zur Studie

Die Interpretation der innerhalb dieser Studie durchgeführten Analysen ist durch den retrospektiven Ansatz und die Datenanalyse über 28 Jahre erschwert. Zum Zeitpunkt der Datensammlung lagen jedoch nahezu keine veröffentlichten Auswertungen von Mastozytosepatienten bezüglich des Knochens vor, so dass die Analyse außerordentlich interessant erschien und man Möglichkeiten zur besseren prospektiven Datensammlung evaluieren sollte. Der Stichprobenumfang des Patientenkollektivs war mit einer Anzahl von 93 bzw. 71 Patienten im Vergleich zur damaligen Literatur sogar gut. Allerdings standen bei Subgruppenanalysen nur kleine Patientenzahlen zur Verfügung, da die in dieser Studie untersuchten Parameter nicht für alle Patienten vorlagen. Zum Beispiel sind nicht bei allen Patienten Bestimmungen der Knochendichte vorgenommen worden. Dies ist zum Teil gut begründet, z.B. waren 16 Patienten unseres Kollektivs zum Zeitpunkt der Auswertung unter 17 Jahre alt. Zu Recht ist bei keinem dieser jungen Patienten (aus strahlenhygienischen Gesichtspunkten) bis zum Zeitpunkt der Auswertung eine DXA-Untersuchung durchgeführt worden. Ebenfalls sind die verschiedenen immunhistochemischen Untersuchungen der Biopsie-Materialien nicht immer durchgeführt worden. Hier ist zu berücksichtigen, dass sich diese Studie retrospektiv über 28 Jahre erstreckt und erst seit 2001 Kriterien der WHO zur Diagnose einer Mastozytose etabliert sind. Auf die Wichtigkeit dieser Untersuchungen zumindest bei erwachsenen Patienten zum Ausschluss einer systemischen Mastozytose nach WHO-Kriterien wurde bereits eingegangen. Eine nachträgliche Aufarbeitung von Biopsien könnte Gegenstand weiterer Studien sein. Angaben zu den Risikofaktoren der Osteoporose waren sehr selten aus den Akten zu gewinnen, da sich die Bedeutung der Risikofaktoren für die Osteoporose-Therapie erst seit 2006 klar etabliert hat. Die klinische Untersuchung vieler Patienten wurde z.T. noch vor dieser Etablierung durchgeführt. Eine große Rolle spielt allerdings ein fehlendes standardisiertes diagnostisches Vorgehen bei Patienten mit möglicher Osteoporose bei Mastozytose, da das Bewusstsein für diese Komplikation erst in den letzten Jahren zugenommen hat. Das erklärt auch das Fehlen wichtiger für den Knochenstoffwechsel essentieller Parameter des Calcium- und Vitamin D-Stoffwechsels. Bei Angaben zu den Frakturen blieb oft unklar, ob es sich um eine

Fraktur nach Trauma oder um eine Fragilitätsfraktur handelte, ein großer Anteil der häufig klinisch stummen Wirbelkörperfrakturen wird gar nicht diagnostiziert worden sein. Bei einem Teil der Analysen ergab sich die Signifikanz erst durch eine höhere Zahl von Patienten, somit sollten prospektive Studien alle relevanten Parameter von den untersuchten Patienten umfassen.

## 6. Ausblick

Es gibt Hinweise aus anderen Studien, dass das Zytokin Interleukin-6, welches in unserem Kollektiv sehr selten bestimmt worden ist, sowohl mit der Knochen-Beteiligung als auch mit der Schwere der Erkrankung korreliert. Da das Patientenkollektiv der vorliegenden Studie zur Mastozytose vergleichsweise groß ist, könnte durch nachträgliche Kontrollen von Interleukin-6 überprüft werden, ob diese Zusammenhänge auch in unserem Kollektiv zu erkennen sind. So könnte das Zytokin für die Diagnostik und den Verlauf von Mastozytose-Erkrankungen eine Rolle spielen. Zusätzlich stellt sich die Frage, ob bei Patienten mit niedriger Serum-Tryptase, wie beispielsweise bei der kutanen Mastozytose, die Bestimmung von Interleukin-6 sinnvoll sein könnte oder ob das Interleukin-6 in diesen Fällen ebenfalls nicht erhöht ist.

Zudem wäre eine Bestimmung der Knochendichte bei Mastozytose-Patienten mit einer kutanen Form sinnvoll, um unsere Beobachtungen zu prüfen, dass auch eine kutane Mastozytose eine Verminderung der Knochendichte zumindest begünstigt. Da viele der Knochenhistologien nicht hinreichend auf die immunhistochemischen Kriterien der WHO zur Diagnostik einer systemischen Mastozytose hin untersucht worden sind, könnte man die erforderlichen Untersuchungen wie z.B. c-Kit-Mutationsanalysen bei den vorhandenen histologischen Präparaten nachholen. Weiterhin stellt sich die Frage, ob sich histologische Kriterien, wie in der Studie von Delling et al. 2001 angegeben, auch an den Präparaten des Knochens der Patienten in unserem Kollektiv anwenden lassen. Es könnten weitere immunhistochemische Untersuchungen zur Rolle der Mastzelle bei der Osteoporose Sinn machen. So ließe sich untersuchen, inwieweit Mastzellen als Quelle von RANKL in unserem Kollektiv eine Rolle bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose spielen. Im Weiteren ist zu prüfen, ob und in welchem Ausmaß bei dieser Form der sekundären Osteoporose eine gegenseitige Beeinflussung von Mastzellen, Osteoblasten und Osteoklasten besteht. Es stellt sich die Frage, welche Rolle Sclerostin bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose spielt.

## 7. Zusammenfassung

Die Mastozytose wird als Ursache einer sekundären Osteoporose häufig unterschätzt. Die Osteoporose ist mit einem erhöhten Risiko für Frakturen assoziiert, welche die Morbidität und Mortalität steigern. So stellt die Osteoporose als Teil des Erkrankungsbildes Mastozytose eine schwere Belastung von Gesundheit und Lebensqualität der Patienten dar.

Es handelt sich um eine retrospektive Studie mit Informationen aus Akten der Hautklinik der Universitätsmedizin Göttingen sowie des Endokrinologikums Göttingen. Insgesamt gehörten zu unserem Kollektiv 71 Patienten mit einer Mastozytose und 22 Patienten mit dem klinischen Verdacht einer Mastozytose.

Von den 71 Patienten mit der Diagnose Mastozytose waren 26 Patienten an einer indolent systemischen Mastozytose und 41 Patienten an einer kutanen Form erkrankt. 30 (77%) der Patienten mit einer DXA-Messung hatten eine Osteopenie oder Osteoporose. Diese Patienten waren im Mittel 49 Jahre alt (SD  $\pm$  15,1). Es fand sich in unserem Kollektiv in Bezug auf den Bereich der Lendenwirbelsäule eine signifikant negative Korrelation zwischen Serum-Tryptase-Werten und T-score ( $p < 0,05$ ). Allerdings fand sich ebenfalls eine signifikante Korrelation zwischen Alter und Knochendichte ( $p < 0,05$ ). Sowohl Patienten mit einer kutanen als auch indolent systemischen Mastozytose wiesen eine verminderte Knochendichte auf – insbesondere im Bereich der Lendenwirbelsäule (trabekulärer Knochen).

In unserem Kollektiv zeigte sich, dass eine verminderte Knochendichte insbesondere – aber nicht nur – bei den männlichen Patienten eine wichtige Komplikation der Mastozytose ist. Eine verminderte Knochendichte scheint auch bei Patienten mit einer kutanen Mastozytose eine wichtige Rolle zu spielen. Insbesondere scheint der trabekuläre Knochen betroffen zu sein. In unserem Kollektiv korreliert die Tryptase mit der Knochendichte unabhängig von Alter und BMI. Die Serum-Tryptase kann somit als Indikator für eine Beteiligung des Knochens bei Mastozytose klinischen Nutzen finden. Auch gibt es Hinweise dafür, dass eine hohe Serum-Tryptase ein Indikator für eine erhöhte Frakturgefahr ist. Es stellt sich die Frage, ob weitere laborchemische Parameter wie BAP komplementär zur Knochendichtebestimmung für die Einschätzung eines Osteoporose-Risikos bei Mastozytosepatienten genutzt werden könnten. Die Rolle von Sclerostin, RANK und RANKL bei der Mastozytose-assoziierten Osteoporose sollte in weiteren Studien untersucht werden.

## Literaturverzeichnis

- Abe E, Sun L, Mechanick J, Iqbal J, Yamoah K, Baliram R, Arabi A, Moonga BS, Davies TF, Zaidi M (2007): "Bone loss in thyroid disease: role of low TSH and high thyroid hormone." *Ann N Y Acad Sci* 1116: 383-391.
- Abrahamsen B, van Staa T, Ariely R, Olson M, Cooper C (2009): "Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review." *Osteoporos Int* 20(10): 1633-1650.
- Akin C, Fumo G, Yavuz AS, Lipsky PE, Neckers L, Metcalfe DD (2004): "A novel form of mastocytosis associated with a transmembrane c-kit mutation and response to imatinib." *Blood* 103(8): 3222-3225.
- Akin C, Soto D, Brittain E, Chhabra A, Schwartz LB, Caughey GH, Metcalfe DD (2007): "Tryptase haplotype in mastocytosis: relationship to disease variant and diagnostic utility of total tryptase levels." *Clin Immunol* 123(3): 268-271.
- Albrand G, Munoz F, Sornay-Rendu E, DuBoeuf F, Delmas PD (2003): "Independent predictors of all osteoporosis-related fractures in healthy postmenopausal women: the OFELY study." *Bone* 32(1): 78-85.
- Alegre-Lopez J, Cordero-Guevara J, Alonso-Valdivielso JL, Fernandez-Melon J (2005): "Factors associated with mortality and functional disability after hip fracture: an inception cohort study." *Osteoporos Int* 16(7): 729-736.
- Ali AS, Lax AS, Liljestrom M, Paakkari I, Ashammakhi N, Kovanen PT, Kontinen YT (2006): "Mast cells in atherosclerosis as a source of the cytokine RANKL." *Clin Chem Lab Med* 44(5): 672-674.
- Allolio B, Dambacher M, Dreher R, Felsenberg D, Franke J, Kruse HP, Leidig-Bruckner G, Ringe JD, Semler J, Willvonseder R et al. (2000): "[Osteoporosis in the male]." *Med Klin (Munich)* 95(6): 327-338.
- Andrew SM, Freemont AJ (1993): "Skeletal mastocytosis." *J Clin Pathol* 46(11): 1033-1035.
- Arnaud CD, Sanchez SD (1990): "The role of calcium in osteoporosis." *Annu Rev Nutr* 10: 397-414.
- Bachrach-Lindstrom M, Johansson T, Unosson M, Ek AC, Wahlstrom O (2000): "Nutritional status and functional capacity after femoral neck fractures: a prospective randomized one-year follow-up study." *Aging (Milano)* 12(5): 366-374.
- Bagger YZ, Tanko LB, Alexandersen P, Hansen HB, Qin G, Christiansen C (2006): "The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study." *Osteoporos Int* 17(3): 471-477.
- Barete S, Assous N, de Gennes C, Grandpeix C, Feger F, Palmerini F, Dubreuil P, Arock M, Roux C, Launay JM et al. (2010): "Systemic mastocytosis and bone involvement in a cohort of 75 patients." *Ann Rheum Dis* 69(10): 1838-1841.
- Barrett-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson PW, Cox DA, Hozowski K, Rautaharju P, Harper KD, Investigators M (2002): "Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial." *JAMA* 287(7): 847-857.
- Beighton P (1988): "Sclerosteosis." *J Med Genet* 25(3): 200-203.
- Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS (2003): "AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases." *Gastroenterology* 124(3): 795-841.

- Binder EF, Brown M, Sinacore DR, Steger-May K, Yarasheski KE, Schechtman KB (2004): "Effects of extended outpatient rehabilitation after hip fracture: a randomized controlled trial." *JAMA* 292(7): 837-846.
- Blair HC, Dong SS, Julian BA (1999): "Expression of stem cell factor by osteoblasts in normal and hyperparathyroid bone: relation to ectopic mast cell differentiation." *Virchows Arch* 435(1): 50-57.
- Bleibler F, Konnopka A, Benzinger P, Rapp K, König HH (2013): "The health burden and costs of incident fractures attributable to osteoporosis from 2010 to 2050 in Germany--a demographic simulation model." *Osteoporos Int* 24(3): 835-847.
- Bonewald LF (2011): "The amazing osteocyte." *J Bone Miner Res* 26(2): 229-238.
- Boonen S, Laan RF, Barton IP, Watts NB (2005): "Effect of osteoporosis treatments on risk of non-vertebral fractures: review and meta-analysis of intention-to-treat studies." *Osteoporos Int* 16(10): 1291-1298.
- Brockow K, Akin C, Huber M, Metcalfe DD (2003): "Assessment of the extent of cutaneous involvement in children and adults with mastocytosis: relationship to symptomatology, tryptase levels, and bone marrow pathology." *J Am Acad Dermatol* 48(4): 508-516.
- Brumsen C, Papapoulos SE, Lentjes EG, Kluin PM, Hamdy NA (2002): "A potential role for the mast cell in the pathogenesis of idiopathic osteoporosis in men." *Bone* 31(5): 556-561.
- Burd PR, Rogers HW, Gordon JR, Martin CA, Jayaraman S, Wilson SD, Dvorak AM, Galli SJ, Dorf ME (1989): "Interleukin 3-dependent and -independent mast cells stimulated with IgE and antigen express multiple cytokines." *J Exp Med* 170(1): 245-257.
- Castells M, Austen KF (2002): "Mastocytosis: mediator-related signs and symptoms." *Int Arch Allergy Immunol* 127(2): 147-152.
- Cauley JA, Lacroix AZ, Wu L, Horwitz M, Danielson ME, Bauer DC, Lee JS, Jackson RD, Robbins JA, Wu C et al. (2008): "Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations and risk for hip fractures." *Ann Intern Med* 149(4): 242-250.
- Chesnut IC, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC et al. (2004): "Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis." *J Bone Miner Res* 19(8): 1241-1249.
- Chiappetta N, Gruber B (2006): "The role of mast cells in osteoporosis." *Semin Arthritis Rheum* 36(1): 32-36.
- Chines A, Pacifici R, Avioli LA, Korenblat PE, Teitelbaum SL (1993): "Systemic mastocytosis and osteoporosis." *Osteoporos Int* 3 Suppl 1: 147-149.
- Cohn MS, Mahon MJ (1994): "Telangiectasia macularis eruptiva perstans." *J Am Osteopath Assoc* 94(3): 246-248.
- Compston J (2005): "Prevention of vertebral fractures by strontium ranelate in postmenopausal women with osteoporosis." *Osteoporos Int* 16 Suppl 1: S4-6.
- Cranney A, Wells G, Willan A, Griffith L, Zytaruk N, Robinson V, Black D, Adachi J, Shea B, Tugwell P et al. (2002): "Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. II. Meta-analysis of alendronate for the treatment of postmenopausal women." *Endocr Rev* 23(4): 508-516.
- Cranney A, Waldegger L, Zytaruk N, Shea B, Weaver B, Papaioannou A, Robinson V, Wells G, Tugwell P, Adachi JD et al. (2003): "Risedronate for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis." *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD004523.
- Crisp AJ (1984): "Studies of histamine in the rheumatoid joint." *Rheumatol Int* 4(3): 125-128.

- Crisp AJ, Wright JK, Hazleman BL (1986): "Effects of heparin, histamine, and salmon calcitonin on mouse calvarial bone resorption." *Ann Rheum Dis* 45(5): 422-427.
- Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM (1995): "Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *N Engl J Med* 332(12): 767-773.
- Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud K, Jamal S, Ettinger B (1998): "Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *N Engl J Med* 339(11): 733-738.
- Cummings SR, Bates D, Black DM (2002): "Clinical use of bone densitometry: scientific review." *JAMA* 288(15): 1889-1897.
- Darr R, Ziller V, Hadji P, Hofbauer LC (2008): "[Clinical presentation and diagnosis of osteoporosis and osteomalacia]." *Internist (Berl)* 49(10): 1170, 1172-1177.
- De Laet CE, Van Hout BA, Burger H, Weel AE, Hofman A, Pols HA (1998): "Hip fracture prediction in elderly men and women: validation in the Rotterdam study." *J Bone Miner Res* 13(10): 1587-1593.
- Delaporte E, Pierard E, Wolthers BG, Desreumaux P, Janin A, Cortot A, Piette F, Bergoend H (1995): "Interferon-alpha in combination with corticosteroids improves systemic mast cell disease." *Br J Dermatol* 132(3): 479-482.
- Delling G, Amling M (1995): "Biomechanical stability of the skeleton--it is not only bone mass, but also bone structure that counts." *Nephrol Dial Transplant* 10(5): 601-606.
- Delling G, Dreyer T, Hahn M, Roser K, Vogel M, Welkerling H, Wolf E (1990): "[The pathomorphology of metabolic osteopathies--the information potentials of iliac crest biopsies, the pathophysiology and the latest ideas on the structure of the spongiosa]." *Internist (Berl)* 31(12): 737-744.
- Delling G, Ritzel, H Werner M (2001): "[Histological characteristics and prevalence of secondary osteoporosis in systemic mastocytosis. A retrospective analysis of 158 cases]." *Pathologe* 22(2): 132-140.
- Delmas PD, Genant HK, Crans GG, Stock JL, Wong M, Siris E, Adachi JD (2003): "Severity of prevalent vertebral fractures and the risk of subsequent vertebral and nonvertebral fractures: results from the MORE trial." *Bone* 33(4): 522-532.
- Dobigny C, Saffar JL (1997): "H1 and H2 histamine receptors modulate osteoclastic resorption by different pathways: evidence obtained by using receptor antagonists in a rat synchronized resorption model." *J Cell Physiol* 173(1): 10-18.
- Dodd NJ, Bond MG (1979): "Fatal anaphylaxis in systemic mastocytosis." *J Clin Pathol* 32(1): 31-34.
- Donker ML, van Doormaal JJ, van Doormaal FF, Kluin PM, van der Veer E, de Monchy JG, Kema IP, Kluin-Nelemans HC (2008): "Biochemical markers predictive for bone marrow involvement in systemic mastocytosis." *Haematologica* 93(1): 120-123.
- Drees P, Decking J, Ghezel-Ahmadi V, Delank KS, Wilhelm B, Eckardt A (2005): "[The common occurrence of osteoarthritis and osteoporosis and the value of markers of bone turnover]." *Z Rheumatol* 64(7): 488-498.
- Dvorak AM (1989): "Human mast cells." *Adv Anat Embryol Cell Biol* 114: 1-107.
- Ellies DL, Viviano B, McCarthy J, Rey JP, Itasaki N, Saunders S, Krumlauf R (2006): "Bone density ligand, Sclerostin, directly interacts with LRP5 but not LRP5G171V to modulate Wnt activity." *J Bone Miner Res* 21(11) 1738-1749.

- Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB (1997): "Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial." *Arch Intern Med* 157(22): 2617-2624.
- Ensrud KE, Thompson DE, Cauley JA, Nevitt MC, Kado DM, Hochberg MC, Santora AC, 2nd Black DM (2000): "Prevalent vertebral deformities predict mortality and hospitalization in older women with low bone mass. Fracture Intervention Trial Research Group." *J Am Geriatr Soc* 48(3): 241-249.
- Escribano L, Alvarez-Twose I, Sánchez-Muñoz L, García-Montero A, Núñez R, Almeida J, Jara-Acevedo M, Teodósio C, García-Cosío M, Bellas C et al. (2009): "Prognosis in adult indolent systemic mastocytosis: a long-term study of the Spanish Network on Mastocytosis in a series of 145 patients." *J Allergy Clin Immunol* 124(3): 514-521.
- Fallon MD, Whyte MP, Teitelbaum SL (1981): "Systemic mastocytosis associated with generalized osteopenia. Histopathological characterization of the skeletal lesion using undecalcified bone from two patients." *Hum Pathol* 12(9): 813-820.
- Fallon MD, Whyte MP, Craig RB, Teitelbaum SL (1983): "Mast-cell proliferation in postmenopausal osteoporosis." *Calcif Tissue Int* 35(1): 29-31.
- Fearfield LA, Francis N, Henry K, Costello C, Bunker CB (2001): "Bone marrow involvement in cutaneous mastocytosis." *Br J Dermatol* 144(3): 561-566.
- Fellinger C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F (2014): "Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase." *Allergol Immunopathol (Madr)* 42(6): 544-552.
- Feng JQ, Ward LM, Liu S, Lu Y, Yuan B, Yu X, Rauch F, Davis SL, Zhang S, Rios H et al. (2006): "Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism." *Nat Genet* 38(11): 1310-1315.
- Ferron M, Hinoi E, Karsenty G, Ducy P (2008): "Osteocalcin differentially regulates beta cell and adipocyte gene expression and affects the development of metabolic diseases in wild-type mice." *Proc Natl Acad Sci U S A* 105(13): 5266-5270.
- Ferron M, Wei J, Yoshizawa T, Fattore AD, DePinho RA, Teti A, Ducy P, Karsenty P (2010): "Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism." *Cell* 142(2):296-208.
- Fitzpatrick LA, Buzas E, Gagne TJ, Nagy A, Horvath C, Ferencz V, Mester A, Kari B, Ruan M, Falus A et al. (2003): "Targeted deletion of histidine decarboxylase gene in mice increases bone formation and protects against ovariectomy-induced bone loss." *Proc Natl Acad Sci U S A* 100(10): 6027-6032.
- Fliser D, Ritz E (1998): "[Disorders of calcium and phosphate homeostasis]." *Internist (Berl)* 39(8): 825-830.
- Friedman BS, Santiago ML, Berkebile, C Metcalfe DD (1993): "Comparison of azelastine and chlorpheniramine in the treatment of mastocytosis." *J Allergy Clin Immunol* 92(4): 520-526.
- Frieri M, Alling DW, Metcalfe DD (1985): "Comparison of the therapeutic efficacy of cromolyn sodium with that of combined chlorpheniramine and cimetidine in systemic mastocytosis. Results of a double-blind clinical trial." *Am J Med* 78(1): 9-14.
- Frost HM (1966): "Bone dynamics in metabolic bone disease." *J Bone Joint Surg Am* 48(6): 1192-1203.
- Frost HM (1969): "Tetracycline-based histological analysis of bone remodeling." *Calcif Tissue Res* 3(3): 211-237.

- Furitsu T, Tsujimura T, Tono T, Ikeda H, Kitayama H, Koshimizu U, Sugahara H, Butterfield JH, Ashman LK, Kanayama Y et al. (1993): "Identification of mutations in the coding sequence of the proto-oncogene c-kit in a human mast cell leukemia cell line causing ligand-independent activation of c-kit product." *J Clin Invest* 92(4): 1736-1744.
- Gabillot-Carré M, Lepelletier Y, Humbert M, de Sepuvelde P, Hamouda NB, Zappulla JP, Liblau R, Ribadeau-Dumas A, Machavoine F, Letard S (2006): "Rapamycin inhibits growth and survival of D816V-mutated c-kit mast cells." *Blood* 108(3): 1065-1072.
- Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, Sanchez ML, Nunez R, Prados A, Aldanondo I, Sanchez L, Dominguez M, Botana LM et al. (2006): "KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients." *Blood* 108(7): 2366-2372.
- Garnero P, Delmas PD (1993): "Assessment of the serum levels of bone alkaline phosphatase with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone disease." *J Clin Endocrinol Metab* 77(4): 1046-1053.
- Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD (2000): "Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study." *J Bone Miner Res* 15(8): 1526-1536.
- Garriga MM, Friedman MM, Metcalfe DD (1988): "A survey of the number and distribution of mast cells in the skin of patients with mast cell disorders." *J Allergy Clin Immunol* 82(3 Pt 1): 425-432.
- Gattei V, Aldinucci D, Quinn JM, Degan M, Cozzi M, Perin V, Iuliiis AD, Juzbasic S, Improta S, Athanasou NA et al. (1996): "Human osteoclasts and preosteoclast cells (FLG 29.1) express functional c-kit receptors and interact with osteoblast and stromal cells via membrane-bound stem cell factor." *Cell Growth Differ* 7(6): 753-763.
- Geusens P, Autier P, Boonen S, Vanhoof J, Declerck, K Raus J (2002): "The relationship among history of falls, osteoporosis, and fractures in postmenopausal women." *Arch Phys Med Rehabil* 83(7): 903-906.
- Giangregorio LM, Leslie WD, Lix LM, Johansson H, Oden A, McCloskey E, Kanis JA (2012): "FRAX underestimates fracture risk in patients with diabetes." *J Bone Miner Res* 27(2): 301-308.
- Golkar L, Bernhard JD (1997): "Mastocytosis." *Lancet* 349(9062): 1379-1385.
- Gonnelli S, Cepollaro C, Montagnani A, Monaci G, Campagna MS, Franci MB, Gennari C (1996): "Bone alkaline phosphatase measured with a new immunoradiometric assay in patients with metabolic bone diseases." *Eur J Clin Invest* 26(5): 391-396.
- Grabbe J, Welker P, Moller A, Dippel E, Ashman LK, Czarnetzki BM (1994): "Comparative cytokine release from human monocytes, monocyte-derived immature mast cells, and a human mast cell line (HMC-1)." *J Invest Dermatol* 103(4): 504-508.
- Guillaume N, Desoutter J, Chandesris O, Merlusca L, Henry I, Georgin-Lavialle S, Barete S, Hirsch I, Bouredji D, Royer B et al. (2013): "Bone complications of mastocytosis: a link between clinical and biological characteristics." *Am J Med* 126(1): 75 e71-77.
- Gyulai L, Bauer M, Garcia-Espana F, Hierholzer J, Baumgartner A, Berghofer A, Whybrow PC (2001): "Bone mineral density in pre-and post-menopausal

- women with affective disorder treated with long-term L-thyroxine augmentation." *J Affect Disord* 66(2-3): 185-191.
- Hadji P, Klein S, Gothe H, Häussler B, Kless T, Schmidt T, Steinle T, Verheyen F, Linder R (2013): "The epidemiology of osteoporosis--Bone Evaluation Study (BEST): an analysis of routine health insurance data." *Dtsch Arztebl Int* 110(4): 52-57.
- Haentjens P, Magaziner J, Colón-Emeric CS, Vanderschueren D, Milisen K, Velkeniers B, Boonen S (2010): "Meta-analysis: excess mortality after hip fracture among older women and men." *Ann Intern Med* 152(6): 380-390.
- Hagino H, Fujiwara S, Nakashima E, Nanjo, Y Teshima R (2004): "Case-control study of risk factors for fractures of the distal radius and proximal humerus among the Japanese population." *Osteoporos Int* 15(3): 226-230.
- Hartmann K, Metcalfe DD (2000): "Pediatric mastocytosis." *Hematol Oncol Clin North Am* 14(3): 625-640.
- Hartmann K, Henz BM (2001): "Mastocytosis: recent advances in defining the disease." *Br J Dermatol* 144(4): 682-695.
- Hartmann, K Henz BM (2002): "Cutaneous mastocytosis -- clinical heterogeneity." *Int Arch Allergy Immunol* 127(2): 143-146.
- Hausssler B, Gothe H, Gol D, Glaeske G, Pientka L, Felsenberg D (2007): "Epidemiology, treatment and costs of osteoporosis in Germany--the BoneEVA Study." *Osteoporos Int* 18(1): 77-84.
- Hauswirth AW, Simonitsch-Klupp I, Uffmann M, Koller E, Sperr WR, Lechner K, Valent P (2004): "Response to therapy with interferon alpha-2b and prednisolone in aggressive systemic mastocytosis: report of five cases and review of the literature." *Leuk Res* 28(3): 249-257.
- Heino TJ, Hentunen TA, Väänänen HK (2002): "Osteocytes inhibit osteoclastic bone resorption through transforming growth factor-beta: enhancement by estrogen." *J Cell Biochem* 85(1): 185-197.
- Heino TJ, Hentunen TA, Väänänen HK (2004): "Conditioned medium from osteocytes stimulates the proliferation of bone marrow mesenchymal stem cells and their differentiation into osteoblasts." *Exp Cell Res* 294(2): 458-468.
- Herold G : Malassimilationssyndrom; *Innere Medizin*; Gerd Herold; Köln, 2010 (a), 450-451.
- Herold G : Osteoporose; *Innere Medizin*; Gerd Herold; Köln, 2010 (b), 738-741
- Herold G : Vitamin D-Stoffwechsel und Nebenschilddrüsenfunktion; *Innere Medizin*; Gerd Herold; Köln, 2010 (c), 732-733.
- Hillier S, Cooper C, Kellingray S, Russell G, Hughes, H Coggon D (2000): "Fluoride in drinking water and risk of hip fracture in the UK: a case-control study." *Lancet* 355(9200): 265-269.
- Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D, Group FITR (2005): "Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures." *J Bone Miner Res* 20(6): 971-976.
- Horan RF, Austen KF (1991): "Systemic mastocytosis: retrospective review of a decade's clinical experience at the Brigham and Women's Hospital." *J Invest Dermatol* 96(3 Suppl): 5S-13S; discussion 13S-14S, 60S-65S.
- Horny HP, Sotlar K, Valent P (2007): "Mastocytosis: state of the art." *Pathobiology* 74(2): 121-132.
- Horny HP, Sotlar K, Valent P, Hartmann K (2008): "Mastocytosis: a disease of the hematopoietic stem cell." *Dtsch Arztebl Int* 105(40): 686-692.

- Horowitz MC (1993): "Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects." *Science* 260(5108): 626-627.
- Huesa C, Zhu D, Glover JD, Ferron M, Karsenty G, Milne EM, Millan JL, Ahmed SF, Farquharson C, Morton NM et al. (2014): "Deficiency of the bone mineralization inhibitor NPP1 protects mice against obesity and diabetes." *Dis Model Mech* 7(12): 1341-1350.
- Ishimi Y, Miyaura C, Jin CH, Akatsu T, Abe E, Nakamura Y, Yamaguchi A, Yoshiki S, Matsuda T, Hirano T et al. (1990): "IL-6 is produced by osteoblasts and induces bone resorption." *J Immunol* 145(10): 3297-3303.
- Ishizaka T, Ishizaka K (1984): "Activation of mast cells for mediator release through IgE receptors." *Prog Allergy* 34: 188-235.
- Ismail AA, O'Neill TW, Cooper C, Finn JD, Bhalla AK, Cannata JB, Delmas P, Falch JA, Felsch B, Hoszowski K et al. (1998): "Mortality associated with vertebral deformity in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)." *Osteoporos Int* 8(3): 291-297.
- Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J, Banzer D, Benevolenskaya LI, Bhalla A, Bruges Armas J et al. (2002): "Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS)." *Osteoporos Int* 13(7): 565-571.
- Jabbar S, Drury J, Fordham JN, Datta HK, Francis RM, Tuck SP (2011): "Osteoprotegerin, RANKL and bone turnover in postmenopausal osteoporosis." *J Clin Pathol* 64(4): 354-357.
- Jakate S, Demeo M, John R, Tobin M, Keshavarzian A (2006): "Mastocytic enterocolitis: increased mucosal mast cells in chronic intractable diarrhea." *Arch Pathol Lab Med* 130(3): 362-367.
- Jakob F (2007): "[Metabolic bone diseases]." *Internist (Berl)* 48(10): 1101-1117.
- Jakob F, Seefried L, Ebert R (2008): "[Pathophysiology of bone metabolism]." *Internist (Berl)* 49(10): 1159-1160, 1162, 1164 passim.
- Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, Johnston DW (2005): "Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fractures." *J Bone Miner Res* 20(3): 494-500.
- Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC (1992): "Increased osteoclast development after estrogen loss: mediation by interleukin-6." *Science* 257(5066): 88-91.
- Johnell O, Gullberg B, Kanis JA, Allander E, Elffors L, Dequeker J, Dilsen G, Gennari C, Lopes Vaz A, Lyritis G et al. (1995): "Risk factors for hip fracture in European women: the MEDOS Study. Mediterranean Osteoporosis Study." *J Bone Miner Res* 10(11): 1802-1815.
- Johnell O, Oden A, De Laet C, Garnero P, Delmas PD, Kanis JA (2002): "Biochemical indices of bone turnover and the assessment of fracture probability." *Osteoporos Int* 13(7): 523-526.
- Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I (2004a): "Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Study." *J Bone Miner Res* 19(5): 764-772.
- Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, De Laet C, Jonsson B (2004b): "Mortality after osteoporotic fractures." *Osteoporos Int* 15(1): 38-42.
- Kado DM, Browner WS, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Cummings SR (1999): "Vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study. Study

- of Osteoporotic Fractures Research Group." *Arch Intern Med* 159(11): 1215-1220.
- Kado DM, Duong T, Stone KL, Ensrud KE, Nevitt MC, Greendale GA, Cummings SR (2003): "Incident vertebral fractures and mortality in older women: a prospective study." *Osteoporos Int* 14(7): 589-594.
- Kanis JA, Oden A, Johnell O, De Laet C, Jonsson B (2004): "Excess mortality after hospitalisation for vertebral fracture." *Osteoporos Int* 15(2): 108-112.
- Kanis JA, Barton IP, Johnell O (2005a): "Risedronate decreases fracture risk in patients selected solely on the basis of prior vertebral fracture." *Osteoporos Int* 16(5): 475-482.
- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, Oden A, Zethraeus N, Pfleger B, Khaltsev N (2005b): "Assessment of fracture risk." *Osteoporos Int* 16(6): 581-589.
- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D et al. (2005c): "Smoking and fracture risk: a meta-analysis." *Osteoporos Int* 16(2): 155-162.
- Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, Man HS, San Martin, J Bone HG (2010): "Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy." *J Bone Miner Res* 25(1): 72-81.
- Kinoshita T, Sawai N, Hidaka E, Yamashita T, Koike K (1999): "Interleukin-6 directly modulates stem cell factor-dependent development of human mast cells derived from CD34(+) cord blood cells." *Blood* 94(2): 496-508.
- Kirshenbaum AS, Kessler SW, Goff JP, Metcalfe DD (1991): "Demonstration of the origin of human mast cells from CD34+ bone marrow progenitor cells." *J Immunol* 146(5): 1410-1415.
- Kirshenbaum AS, Goff JP, Kessler SW, Mican JM, Zsebo KM, Metcalfe DD (1992): "Effect of IL-3 and stem cell factor on the appearance of human basophils and mast cells from CD34+ pluripotent progenitor cells." *J Immunol* 148(3): 772-777.
- Kluin-Nelemans HC, Jansen JH, Breukelman H, Wolthers BG, Kluin PM, Kroon HM, Willemze R (1992): "Response to interferon alfa-2b in a patient with systemic mastocytosis." *N Engl J Med* 326(9): 619-623.
- Kluin-Nelemans HC, Oldhoff JM, Van Doormaal JJ, Van 't Wout JW, Verhoef G, Gerrits WB, van Dobbenburgh OA, Pasmans SG, Fijnheer R (2003): "Cladribine therapy for systemic mastocytosis." *Blood* 102(13): 4270-4276.
- Komulainen MH, Kroger H, Tuppurainen MT, Heikkinen AM, Alhava E, Honkanen R, Saarikoski S (1998): "HRT and Vit D in prevention of non-vertebral fractures in postmenopausal women; a 5 year randomized trial." *Maturitas* 31(1): 45-54.
- Kramer I, Loots GG, Studer A, Keller H, Kneissel M (2010): "Parathyroid hormone (PTH)-induced bone gain is blunted in SOST overexpressing and deficient mice." *J Bone Miner Res* 25(2): 178-189.
- Krishnaswamy G, Kelley J, Johnson D, Youngberg G, Stone W, Huang SK, Bieber J, Chi DS (2001): "The human mast cell: functions in physiology and disease." *Front Biosci* 6: D1109-1127.
- Kruger A, Hamann C, Brendel C, Ramaswamy A, Schnabel M, Neubauer A, Hofbauer LC (2009): "Multimodal therapy for vertebral involvement of systemic mastocytosis." *Spine (Phila Pa 1976)* 34(17): E626-628.
- Kushnir-Sukhov NM, Brittain E, Reynolds JC, Akin C, Metcalfe DD (2006): "Elevated tryptase levels are associated with greater bone density in a cohort of patients with mastocytosis." *Int Arch Allergy Immunol* 139(3): 265-270.

- Laroche M, Bret J, Brouchet A, Mazieres B (2007): "Clinical and densitometric efficacy of the association of interferon alpha and pamidronate in the treatment of osteoporosis in patients with systemic mastocytosis." *Clin Rheumatol* 26(2): 242-243.
- Lehmann T, Beyeler C, Lammle B, Hunziker T, Vock P, Olah AJ, Dahinden C, Gerber NJ (1996): "Severe osteoporosis due to systemic mast cell disease: successful treatment with interferon alpha-2B." *Br J Rheumatol* 35(9): 898-900.
- Leibbrandt A, Penninger JM (2008): "RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology." *Ann N Y Acad Sci* 1143: 123-150.
- Levi-Schaffer F, Bar-Shavit Z (1990): "Osteoblast-like cell line maintains in vitro rat peritoneal mast cell viability and functional activity." *Immunology* 69(1): 145-149.
- Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D (2005): "Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling." *J Biol Chem* 280(20): 19883-19887.
- Lidor C, Frisch B, Gazit D, Gepstein R, Hallel T, Mekori YA (1990): "Osteoporosis as the sole presentation of bone marrow mastocytosis." *J Bone Miner Res* 5(8): 871-876.
- Lim AY, Ostor AJ, Love S, Crisp AJ (2005): "Systemic mastocytosis: a rare cause of osteoporosis and its response to bisphosphonate treatment." *Ann Rheum Dis* 64(6): 965-966.
- Lim KH, Tefferi A, Lasho TL, Finke C, Patnaik M, Butterfield JH, McClure RF, Li CY, Pardanani A (2009): "Systemic mastocytosis in 342 consecutive adults: survival studies and prognostic factors." *Blood* 113(23): 5727-5736.
- Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo X, Weng T, Wang J, Li Y, Feng G, Gao X, He L (2005): "Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing Wnt/beta-catenin signaling." *J Bone Miner Res* 24(10): 1651-1661.
- Lippert U, Henz BM (1996): "Long-term effect of interferon alpha treatment in mastocytosis." *Br J Dermatol* 134(6): 1164-1165.
- Lippuner K, Grifone S, Schwenkglenks M, Schwab P, Popp AW, Senn C, Perrelet R (2012): "Comparative trends in hospitalizations for osteoporotic fractures and other frequent diseases between 2000 and 2008." *Osteoporos Int* 23(3): 829-839.
- Longley BJ, Jr., Metcalfe DD, Tharp M, Wang X, Tyrrell L, Lu SZ, Heitjan D, Ma Y (1999): "Activating and dominant inactivating c-KIT catalytic domain mutations in distinct clinical forms of human mastocytosis." *Proc Natl Acad Sci U S A* 96(4): 1609-1614.
- Lowik CW, van der Pluijm G, Bloys H, Hoekman K, Bijvoet OL, Aarden LA, Papapoulos SE (1989): "Parathyroid hormone (PTH) and PTH-like protein (PLP) stimulate interleukin-6 production by osteogenic cells: a possible role of interleukin-6 in osteoclastogenesis." *Biochem Biophys Res Commun* 162(3): 1546-1552.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, Hyldstrup L, Recknor C, Nordsletten L, Moore KA et al. (2007): "Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture." *N Engl J Med* 357(18): 1799-1809.
- Ma Y, Zeng S, Metcalfe DD, Akin C, Dimitrijevic S, Butterfield JH, McMahon G, Longley BJ (2002): "The c-KIT mutation causing human mastocytosis is resistant to STI571 and other KIT kinase inhibitors; kinases with enzymatic site

- mutations show different inhibitor sensitivity profiles than wild-type kinases and those with regulatory-type mutations." *Blood* 99(5): 1741-1744.
- Mackey DC, Lui LY, Cawthon PM, Bauer DC, Nevitt MC, Cauley JA, Hillier TA, Lewis CE, Barrett-Connor E, Cummings SR (2007): "High-trauma fractures and low bone mineral density in older women and men." *JAMA* 298(20): 2381-2388.
- Manolagas SC, Jilka RL (1995): "Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis." *N Engl J Med* 332(5): 305-311.
- Margolis KL, Ensrud KE, Schreiner PJ, Tabor HK (2000): "Body size and risk for clinical fractures in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." *Ann Intern Med* 133(2): 123-127.
- Maric I, Robyn J, Metcalfe DD, Fay MP, Carter M, Wilson T, Fu W, Stoddard J, Scott L, Hartsell M et al. (2007): "KIT D816V-associated systemic mastocytosis with eosinophilia and FIP1L1/PDGFRA-associated chronic eosinophilic leukemia are distinct entities." *J Allergy Clin Immunol* 120(3): 680-687.
- Marshall A, Kavanagh RT, Crisp AJ (1997): "The effect of pamidronate on lumbar spine bone density and pain in osteoporosis secondary to systemic mastocytosis." *Br J Rheumatol* 36(3): 393-396.
- Mathew R, Dhillon V, Shepherd P (2009): "Systemic mastocytosis presenting as osteoporosis--a case report." *Clin Rheumatol* 28(7): 865-866.
- McClung MR, Wasnich RD, Hosking DJ, Christiansen C, Ravn P, Wu M, Mantz AM, Yates J, Ross PD, Santora AC, 2nd et al. (2004): "Prevention of postmenopausal bone loss: six-year results from the Early Postmenopausal Intervention Cohort Study." *J Clin Endocrinol Metab* 89(10): 4879-4885.
- Mekori YA, Oh CK, Metcalfe DD (1993): "IL-3-dependent murine mast cells undergo apoptosis on removal of IL-3. Prevention of apoptosis by c-kit ligand." *J Immunol* 151(7): 3775-3784.
- Melton LJ 3rd, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM, Amin S (2013): "Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study." *Osteoporos Int* 24(5): 1689-1696.
- Metcalfe DD (1991): "The treatment of mastocytosis: an overview." *J Invest Dermatol* 96(3 Suppl): 55S-56S; discussion 56S-59S, 60S-65S.
- Metcalfe DD, Akin C (2001): "Mastocytosis: molecular mechanisms and clinical disease heterogeneity." *Leuk Res* 25(7): 577-582.
- Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C, Lorenc R, Pors-Nielsen S, De Vernejoul MC, Roces A et al. (2002): "Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial." *J Clin Endocrinol Metab* 87(5): 2060-2066.
- Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S et al. (2004): "The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis." *N Engl J Med* 350(5): 459-468.
- Meyer HE, Henriksen C, Falch JA, Pedersen JI, Tverdal A (1995): "Risk factors for hip fracture in a high incidence area: a case-control study from Oslo, Norway." *Osteoporos Int* 5(4): 239-246.
- Michaelsson K, Holmberg L, Mallmin H, Sorensen S, Wolk A, Bergstrom R, Ljunghall S (1995): "Diet and hip fracture risk: a case-control study. Study Group of the Multiple Risk Survey on Swedish Women for Eating Assessment." *Int J Epidemiol* 24(4): 771-782.

- Morris MS (2007): "The association between serum thyroid-stimulating hormone in its reference range and bone status in postmenopausal American women." *Bone* 40(4): 1128-1134.
- Mueller D, Weyler E, Gandjour A (2008): "Cost effectiveness of the German screen-and-treat strategy for postmenopausal osteoporosis." *Pharmacoeconomics* 26(6): 513-536.
- Muller UR, Horat W, Wuthrich B, Conroy M, Reisman RE (1983): "Anaphylaxis after Hymenoptera stings in three patients with urticaria pigmentosa." *J Allergy Clin Immunol* 72(6): 685-689.
- Nagata H, Worobec AS, Oh CK, Chowdhury BA, Tannenbaum S, Suzuki Y, Metcalfe DD (1995): "Identification of a point mutation in the catalytic domain of the protooncogene c-kit in peripheral blood mononuclear cells of patients who have mastocytosis with an associated hematologic disorder." *Proc Natl Acad Sci U S A* 92(23): 10560-10564.
- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsman AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK et al. (2001): "Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis." *N Engl J Med* 344(19): 1434-1441.
- Nevitt MC, Cummings SR, Stone KL, Palermo L, Black DM, Bauer DC, Genant HK, Hochberg MC, Ensrud KE, Hillier TA et al. (2005): "Risk factors for a first-incident radiographic vertebral fracture in women > or = 65 years of age: the study of osteoporotic fractures." *J Bone Miner Res* 20(1): 131-140.
- Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN (1996): "Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men." *Am J Epidemiol* 144(3): 255-263.
- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ (1996): "The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study." *J Bone Miner Res* 11(7): 1010-1018.
- Obermayer-Pietsch BM, Bonelli CM, Walter DE, Kuhn RJ, Fahrleitner-Pammer A, Berghold A, Goessler W, Stepan V, Dobnig H, Leb G et al. (2004): "Genetic predisposition for adult lactose intolerance and relation to diet, bone density, and bone fractures." *J Bone Miner Res* 19(1): 42-47.
- Olafsson JH, Roupe G, Enerback L (1986): "Dermal mast cells in mastocytosis: fixation, distribution and quantitation." *Acta Derm Venereol* 66(1): 16-22.
- Oranje AP, Mulder PG, Heide R, Tank B, Riezebos P, van Toorenenbergen AW (2002): "Urinary N-methylhistamine as an indicator of bone marrow involvement in mastocytosis." *Clin Exp Dermatol* 27(6): 502-506.
- Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P et al. (2000): "Alendronate for the treatment of osteoporosis in men." *N Engl J Med* 343(9): 604-610.
- Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, Kaufman JM, Clancy AD, Gaich GA (2003): "The effect of teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis." *J Bone Miner Res* 18(1): 9-17.
- Pardanani A (2011): "Systemic mastocytosis in adults: 2011 update on diagnosis, risk stratification, and management." *Am J Hematol* 86(4): 362-371.
- Pardanani A, Elliott M, Reeder T, Li CY, Baxter EJ, Cross NC, Tefferi A (2003): "Imatinib for systemic mast-cell disease." *Lancet* 362(9383): 535-536.
- Pardanani A, Lim KH, Lasho TL, Finke C, McClure RF, Li CY, Tefferi A (2009): "Prognostically relevant breakdown of 123 patients with systemic mastocytosis associated with other myeloid malignancies." *Blood* 114(18): 3769-3772.

- Parfitt AM (1994): "Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone." *J Cell Biochem* 55(3): 273-286.
- Pfeilschifter J, German Specialist Organisation for Osteology (2006): "2006 DVO-guideline for prevention, diagnosis, and therapy of osteoporosis for women after menopause, for men after age 60 executive summary guidelines." *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 114(10): 611-622.
- Pluijm SM, Koes B, de Laet C, Van Schoor NM, Kuchuk NO, Rivadeneira F, Mackenbach JP, Lips P, Pols HA, Steyerberg EW (2009): "A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies." *J Bone Miner Res* 24(5): 768-774.
- Porthouse J, Birks YF, Torgerson DJ, Cockayne S, Puffer S, Watt I (2004): "Risk factors for fracture in a UK population: a prospective cohort study." *QJM* 97(9): 569-574.
- Proelss J, Wenzel J, Ko Y, Bieber T, Bauer R (2007): "Tryptase detection in bone-marrow blood: a new diagnostic tool in systemic mastocytosis." *J Am Acad Dermatol* 56(3): 453-457.
- Prussin C, Metcalfe DD (2003): "4. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils." *J Allergy Clin Immunol* 111(2 Suppl): S486-494.
- Pusl T, Kenngott S, Bartl R, Baur A, Ludolph-Hauser D, Juengst D (2004): "A case of systemic mastocytosis associated with severe osteoporosis and pathologic fractures." *Eur J Intern Med* 15(8): 537-539.
- Rabenhorst A, Christopheit B, Leja S, Gerbaulet A, Kleiner S, Förster A, Raap U, Wickenhauser C, Hartmann K (2013): "Serum levels of bone cytokines are increased in indolent systemic mastocytosis associated with osteopenia or osteoporosis." *J Allergy Clin Immunol* 132(5): 1234-1237.
- Rafii M, Firooznia H, Golimbu C, Balthazar E (1983): "Pathologic fracture in systemic mastocytosis. Radiographic spectrum and review of the literature." *Clin Orthop Relat Res*(180): 260-267.
- Raisz LG (1999): "Physiology and pathophysiology of bone remodeling." *Clin Chem* 45(8 Pt 2): 1353-1358.
- Raisz LG (2005): "Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects." *J Clin Invest* 115(12): 3318-3325.
- Raisz LG (2007): "The osteoporosis revolution marches on." *J Orthop Sci* 12(4): 405-412.
- Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C, Devogelaer JP, Curiel MD, Sawicki A, Goemaere S et al. (2005): "Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study." *J Clin Endocrinol Metab* 90(5): 2816-2822.
- Reid IR, Ames RW, Evans MC, Gamble GD, Sharpe SJ (1995): "Long-term effects of calcium supplementation on bone loss and fractures in postmenopausal women: a randomized controlled trial." *Am J Med* 98(4): 331-335.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P et al. (2002): "Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density." *N Engl J Med* 346(9): 653-661.
- Ritzel H, Amling M, Posl M, Hahn M, Delling G (1997): "The thickness of human vertebral cortical bone and its changes in aging and osteoporosis: a histomorphometric analysis of the complete spinal column from thirty-seven autopsy specimens." *J Bone Miner Res* 12(1): 89-95.

- Rockoff SD, Armstrong JD, Jr. (1970): "Parathyroid hormone as a stimulus to mast cell accumulation in bone." *Calcif Tissue Res* 5(1): 49-55.
- Rosbotham JL, Malik NM, Syrris P, Jeffery S, Bedlow A, Gharraie S, Murday VA, Holden CA, Carter ND (1999): "Lack of c-kit mutation in familial urticaria pigmentosa." *Br J Dermatol* 140(5): 849-852.
- Rosen CJ (2005): "Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis." *N Engl J Med* 353(6): 595-603.
- Ross PD, Kress BC, Parson RE, Wasnich RD, Armour KA, Mizrahi IA (2000): "Serum bone alkaline phosphatase and calcaneus bone density predict fractures: a prospective study." *Osteoporos Int* 11(1): 76-82.
- Rossini M, Zanotti R, Bonadonna P, Artuso A, Caruso B, Schena D, Vecchiato D, Bonifacio M, Viapiana O, Gatti D et al. (2011): "Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with indolent systemic mastocytosis." *Bone* 49(4): 880-885.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC et al. (2002): "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial." *JAMA* 288(3): 321-333.
- Schittenhelm MM, Shiraga S, Schroeder A, Corbin AS, Griffith D, Lee FY, Bokemeyer C, Deininger MW, Druker BJ, Heinrich MC (2006): "Dasatinib (BMS-354825), a dual SRC/ABL kinase inhibitor, inhibits the kinase activity of wild-type, juxtamembrane, and activation loop mutant KIT isoforms associated with human malignancies." *Cancer Res* 66(1): 473-481.
- Schuit SC, van der Klift M, Weel AE, de Laet CE, Burger H, Seeman E, Hofman A, Uitterlinden AG, van Leeuwen JP, Pols HA (2004): "Fracture incidence and association with bone mineral density in elderly men and women: the Rotterdam Study." *Bone* 34(1): 195-202.
- Schwartz LB (2006): "Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis." *Immunol Allergy Clin North Am* 26(3): 451-463.
- Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T (1987): "Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis." *N Engl J Med* 316(26): 1622-1626.
- Schwartz LB, Sakai K, Bradford TR, Ren S, Zweiman B, Worobec AS, Metcalfe DD (1995): "The alpha form of human tryptase is the predominant type present in blood at baseline in normal subjects and is elevated in those with systemic mastocytosis." *J Clin Invest* 96(6): 2702-2710.
- Seeman E (2008): "Bone quality: the material and structural basis of bone strength." *J Bone Miner Metab* 26(1): 1-8.
- Seeman E, Delmas PD (2006): "Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility." *N Engl J Med* 354(21): 2250-2261.
- Seibel MJ (2005): "Biochemical markers of bone turnover: part I: biochemistry and variability." *Clin Biochem Rev* 26(4): 97-122.
- Seitz S, Barvencik F, Koehne T, Priemel M, Pogoda P, Semler J, Minne H, Pfeiffer M, Zustin J, Puschel K et al. (2013): "Increased osteoblast and osteoclast indices in individuals with systemic mastocytosis." *Osteoporos Int* 24(8): 2325-2334.
- Seménov M, Tamai K, He X (2005): "SOST is a ligand for LRP5/LRP6 and a Wnt signaling inhibitor." *J Biol Chem* 280(29): 26770-26775.
- Shah NP, Lee FY, Luo R, Jiang Y, Donker M, Akin C (2006): "Dasatinib (BMS-354825) inhibits KITD816V, an imatinib-resistant activating mutation that

- triggers neoplastic growth in most patients with systemic mastocytosis." *Blood* 108(2): 286-291.
- Siggelkow H, Eidner T, Lehmann G, Viereck V, Raddatz D, Munzel U, Hein G, Hufner M (2003): "Cytokines, osteoprotegerin, and RANKL in vitro and histomorphometric indices of bone turnover in patients with different bone diseases." *J Bone Miner Res* 18(3): 529-538.
- Silberstein R, Melnick M, Greenberg G Minkin C (1991): "Bone remodeling in W/W<sup>v</sup> mast cell deficient mice." *Bone* 12(4): 227-236.
- Siminoski K, Leslie WD, Frame H, Hodsman A, Josse RG, Khan A, Lentle BC, Levesque J, Lyons DJ, Tarulli G et al. (2007): "Recommendations for bone mineral density reporting in Canada: a shift to absolute fracture risk assessment." *J Clin Densitom* 10(2): 120-123.
- Siris ES, Brenneman SK, Miller PD, Barrett-Connor E, Chen YT, Sherwood LM, Abbott TA (2004): "Predictive value of low BMD for 1-year fracture outcomes is similar for postmenopausal women ages 50-64 and 65 and Older: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA)." *J Bone Miner Res* 19(8): 1215-1220.
- Smektala R, Ohmann C, Paech S, Neuhaus E, Rieger M, Schwabe W, Debold P, Deimling A, Jonas M, Hupe K et al. (2005): "[On the prognosis of hip fractures. Assessment of mortality after hip fractures by analyzing overlapping segments of longitudinal data]." *Unfallchirurg* 108(11): 927-928, 930-937.
- Smith MR, Egerdie B, Hernández Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, Heracek J, Szwedowski M, Ke C, Kupic A et al. (2009): "Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer." *N Engl J Med* 361(8): 745-755.
- Soter NA (2000): "Mastocytosis and the skin." *Hematol Oncol Clin North Am* 14(3): 537-555, vi.
- Sotlar K, Escribano L, Landt O, Mohrle S, Herrero S, Torrelo A, Lass U, Horny HP, Bultmann B (2003): "One-step detection of c-kit point mutations using peptide nucleic acid-mediated polymerase chain reaction clamping and hybridization probes." *Am J Pathol* 162(3): 737-746.
- Sotlar K, Horny HP, Simonitsch I, Krokowski M, Aichberger KJ, Mayerhofer M, Printz D, Fritsch G, Valent P (2004): "CD25 indicates the neoplastic phenotype of mast cells: a novel immunohistochemical marker for the diagnosis of systemic mastocytosis (SM) in routinely processed bone marrow biopsy specimens." *Am J Surg Pathol* 28(10): 1319-1325.
- Sperr WR, Jordan JH, Fiegl M, Escribano L, Bellas C, Dirnhofer S, Semper H, Simonitsch-Klupp I, Horny HP, Valent P (2002): "Serum tryptase levels in patients with mastocytosis: correlation with mast cell burden and implication for defining the category of disease." *Int Arch Allergy Immunol* 128(2): 136-141.
- Stein JA, Kamino H, Walters RF, Pomeranz MK (2008): "Mastocytosis with urticaria pigmentosa and osteoporosis." *Dermatol Online J* 14(10): 2.
- Suzuki T, Yoshida H, Hashimoto T, Yoshimura N, Fujiwara S, Fukunaga M, Nakamura T, Yoh K, Inoue T, Hosoi T et al. (1997): "Case-control study of risk factors for hip fractures in the Japanese elderly by a Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS) questionnaire." *Bone* 21(5): 461-467.
- Tefferi A, Pardanani A (2004): "Clinical, genetic, and therapeutic insights into systemic mast cell disease." *Curr Opin Hematol* 11(1): 58-64.
- Tefferi A, Li CY, Butterfield JH, Hoagland HC (2001): "Treatment of systemic mast-cell disease with cladribine." *N Engl J Med* 344(4): 307-309.

- Theoharides TC, Boucher W, Spear K (2002): "Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients." *Int Arch Allergy Immunol* 128(4): 344-350.
- Thomas L : Calcium (Ca); in: Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik; Lothar Thomas; TH-Books-Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/M. 2005 (a), 333-347.
- Thomas L : Anorganisches Phosphat (P<sub>1</sub>); in: Labor und Diagnose – Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik; Lothar Thomas; TH-Books-Verlagsgesellschaft mbH, Frankfurt/M. 2005 (b), 347-354.
- Tkaczyk C, Horejsi V, Iwaki S, Draber P, Samelson LE, Satterthwaite AB, Nahm DH, Metcalfe DD, Gilfillan AM (2004): "NTAL phosphorylation is a pivotal link between the signaling cascades leading to human mast cell degranulation following Kit activation and Fc epsilon RI aggregation." *Blood* 104(1): 207-214.
- Travis WD, Li CY, Bergstralh EJ, Yam LT, Swee RG (1988): "Systemic mast cell disease. Analysis of 58 cases and literature review." *Medicine (Baltimore)* 67(6): 345-368.
- Tsai M, Takeishi T, Thompson H, Langley KE, Zsebo KM, Metcalfe DD, Geissler EN, Galli SJ (1991): "Induction of mast cell proliferation, maturation, and heparin synthesis by the rat c-kit ligand, stem cell factor." *Proc Natl Acad Sci U S A* 88(14): 6382-6386.
- Tsakalos ND, Theoharides TC, Kops SK, Askenase PW (1983): "Induction of mast cell secretion by parathormone." *Biochem Pharmacol* 32(2): 355-360.
- Vella Briffa D, Eady RA, James MP, Gatti S, Bleehen SS (1983): "Photochemotherapy (PUVA) in the treatment of urticaria pigmentosa." *Br J Dermatol* 109(1): 67-75.
- Valent P, Sillaber C, Bettelheim P (1991): "The growth and differentiation of mast cells." *Prog Growth Factor Res* 3(1): 27-41.
- Valent P, Spanblochl E, Sperr WR, Sillaber C, Zsebo KM, Agis H, Strobl H, Geissler K, Bettelheim P, Lechner K (1992): "Induction of differentiation of human mast cells from bone marrow and peripheral blood mononuclear cells by recombinant human stem cell factor/kit-ligand in long-term culture." *Blood* 80(9): 2237-2245.
- Valent P, Horny HP, Escribano L, Longley BJ, Li CY, Schwartz LB, Marone G, Nunez R, Akin C, Sotlar K et al. (2001): "Diagnostic criteria and classification of mastocytosis: a consensus proposal." *Leuk Res* 25(7): 603-625.
- Valent P, Akin C, Sperr WR, Horny HP, Arock M, Lechner K, Bennett JM, Metcalfe DD (2003): "Diagnosis and treatment of systemic mastocytosis: state of the art." *Br J Haematol* 122(5): 695-717.
- Valent P, Akin C, Escribano L, Fodinger M, Hartmann K, Brockow K, Castells M, Sperr WR, Kluijn-Nelemans HC, Hamdy NA et al. (2007): "Standards and standardization in mastocytosis: consensus statements on diagnostics, treatment recommendations and response criteria." *Eur J Clin Invest* 37(6): 435-453.
- van't Hof RJ, von Lindern M, Nijweide PJ, Beug H (1997): "Stem cell factor stimulates chicken osteoclast activity in vitro." *FASEB J* 11(4): 287-293.
- van der Klift M, de Laet CE, McCloskey EV, Johnell O, Kanis JA, Hofman A, Pols HA (2004): "Risk factors for incident vertebral fractures in men and women: the Rotterdam Study." *J Bone Miner Res* 19(7): 1172-1180.
- van der Veer E, van der Goot W, de Monchy JG, Kluijn-Nelemans HC, van Doormaal JJ (2012): "High prevalence of fractures and osteoporosis in patients with indolent systemic mastocytosis." *Allergy* 67(3): 431-438.

- van Gysel D, Oranje AP, Vermeiden I, de Lijster de Raadt J, Mulder PG, van Toorenenbergen AW (1996): "Value of urinary N-methylhistamine measurements in childhood mastocytosis." *J Am Acad Dermatol* 35(4): 556-558.
- Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K (2007): "CLINICAL Review #: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications." *J Clin Endocrinol Metab* 92(12): 4514-4521.
- Vogt MT, Cauley JA, Tomaino MM, Stone K, Williams JR, Herndon JH (2002): "Distal radius fractures in older women: a 10-year follow-up study of descriptive characteristics and risk factors. The study of osteoporotic fractures." *J Am Geriatr Soc* 50(1): 97-103.
- Wagner N, Fritze D, Przybilla B, Hagedorn M, Rueff F (2008): "Fatal anaphylactic sting reaction in a patient with mastocytosis." *Int Arch Allergy Immunol* 146(2): 162-163.
- Weber A, Knop J, Maurer M (2003): "Pattern analysis of human cutaneous mast cell populations by total body surface mapping." *Br J Dermatol* 148(2): 224-228.
- Wedi B (2008): "Urticaria." *J Dtsch Dermatol Ges* 6(4): 306-317.
- Wei TS, Hu CH, Wang SH, Hwang KL (2001): "Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly." *Osteoporos Int* 12(12): 1050-1055.
- Wei J, Hanna T, Suda N, Karsenty W, Ducy P (2014): "Osteocalcin Promotes  $\beta$ -Cell Proliferation During Development and Adulthood Through Gprc6a." *Diabetes* 63(3): 1021-1031.
- Wolff K, Komar M, Petzelbauer P (2001): "Clinical and histopathological aspects of cutaneous mastocytosis." *Leuk Res* 25(7): 519-528.
- Worobec AS (2000): "Treatment of systemic mast cell disorders." *Hematol Oncol Clin North Am* 14(3): 659-687, vii.
- Yanagihori H, Oyama N, Nakamura K, Kaneko F (2005): "c-kit Mutations in patients with childhood-onset mastocytosis and genotype-phenotype correlation." *J Mol Diagn* 7(2): 252-257.
- Yilmaz N, Bayram M, Erbagci AB, Kilincer MS (1999): "Diagnostic value of biochemical markers of bone turnover and postmenopausal osteoporosis." *Clin Chem Lab Med* 37(2): 137-143.
- Zhao S, Zhang YK, Harris S, Ahuja SS, Bonewald LF (2002): "MLO-Y4 osteocyte-like cells support osteoclast formation and activation." *J Bone Miner Res* 17(11): 2068-2079.

#### Online-Quellen:

DVO (Dachverband Osteologie): DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen. Essen 2009 ([www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie 2009 Langfassung\\_Druck.pdf](http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/DVO-Leitlinie_2009_Langfassung_Druck.pdf))

DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft): Mastozytose

ICD-10: D47.0, Q82.2, C94.3, C96.2. Berlin 2008

([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/013-058l\\_S1\\_Mastozytose.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/013-058l_S1_Mastozytose.pdf))

## **Danksagung**

Die hier vorliegende Dissertation wurde unter der Betreuung und Anleitung von Frau Professor Heide Siggelkow aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie durchgeführt. Zu allererst möchte ich daher Frau Prof. Dr. med. Heide Siggelkow, ohne die diese Arbeit so nicht existierte, meinen Dank aussprechen.

Ebenfalls möchte ich mich bei Frau PD Dr. med. Undine Lippert für die Kritik und Anregungen auf dem Gebiet der Mastozytose sowie Herrn Dr. Frank Konietschke und dem Institut für Medizinische Statistik der Georg-August-Universität Göttingen für die Unterstützung bei all den statistischen Fragen, die sich im Laufe der Entstehung dieser Doktorarbeit entwickelt haben, in aller gebotener Form bedanken.

## **Curriculum vitae**

Ich, Jonas Sebastian Reid, wurde am 13.12.1983 als dritter Sohn von Dr. med. Wolfgang Reid und Beate Reid in Hamburg geboren.

Ich besuchte die Grundschule Turmweg in Hamburg. Meine weitere schulische Ausbildung führte mich an die Gelehrtenschule des Johanneums zu Hamburg. In den Jahren 2000/01 nahm ich an einem „Academic Year In America“-Programm in den Vereinigten Staaten von Amerika (Brownsville, Texas) teil und hatte so die Möglichkeit, sowohl die amerikanische als auch die mexikanische Kultur kennen zu lernen. In der Oberstufe interessierte ich mich im Besonderen für die Fächer Biologie, Englisch und Latein. Meine Hochschulreife erhielt ich im Jahre 2003. Das Hauptthema meiner mündlichen Prüfung im Fach Biologie war „Botenstoffe und ihre Regulationsmechanismen am Beispiel Insulin“. Nach der Schulzeit stellte sich für mich die Frage nach meinem weiteren Werdegang. Zum einen hatte ich ein großes Interesse an fremden Kulturen und Sprachen, zum anderen wollte ich die Möglichkeit haben, Menschen zu helfen. Als dritter Sohn wurde ich vom Wehrdienst freigestellt. Daher bewarb ich mich für ein Pflegepraktikum in Köln, besuchte einen Spanisch-Sprachkurs und organisierte gleichzeitig einen Auslandsaufenthalt in Granada (Spanien). Nicht zuletzt aufgrund der positiven Erfahrungen während meines Pflegepraktikums in Köln entschied ich mich dafür, eine medizinische Ausbildung zu erhalten. Daher bewarb ich mich über die Zentrale Vergabestelle von Studienplätzen und wurde in Göttingen angenommen. Dabei war es mir wichtig, nicht in Hamburg zu studieren, da ich eine kleinere Studentenstadt bevorzugte und aus Gründen der Selbständigkeit in einer anderen Stadt leben wollte.

Während meiner Studienzeit in Göttingen vertiefte sich mein Interesse für das Fach Endokrinologie. Zusätzlich wurde aufgrund des exzellenten Unterrichtes mein Interesse an der Gynäkologie geweckt. Daher wählte ich Gynäkologie als mein Wahlfach in Bezug auf das Praktische Jahr und mein Examen aus. Meine Doktorarbeit begann ich aufgrund meines Interesses auf dem Gebiet der Endokrinologie bei Frau Prof. Dr. med. Heide Siggelkow aus der Klinik für Gastroenterologie und Endokrinologie.

Nach Bestehen des Examens im Dezember 2010 bewarb ich mich am Städtischen Klinikum Lüneburg um eine Assistenzarzt-Stelle in der Abteilung für Gynäkologie und Geburtshilfe. Im Laufe der Arbeit wurde mir jedoch schnell klar, dass ein operatives

Fach nicht meinen Stärken entspricht und sich die Verbindung aus Gynäkologie und Endokrinologie erst sehr spät in meinem Werdegang realisieren lassen würde. Zudem empfand ich persönlich die Zeit, die einem Stationsarzt während einer Visite für die Patienten zur Verfügung steht, als zu gering. So stellte sich für mich die Frage, welches andere Fachgebiet der Medizin interessant sein könnte. Außerdem wollte ich wieder in Hamburg leben. Kurzfristig ergab sich die Möglichkeit, im Oktober 2011 eine zunächst auf ein Jahr befristete Schwangerschafts-Vertretungsstelle in der Radiologie im Marienkrankenhaus in Hamburg anzutreten. Ich nahm diese Stelle an und arbeite bis heute in der Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Marienkrankenhauses in Hamburg.