

Yvonne Dupont

Dr. med.

Anorexia Nervosa im Langzeitverlauf und Osteoporose: Somatische Aspekte und Folgen der Magersucht mit Fokussierung des Knochenstoffwechsels.

Geboren am 15.11.1972 in Bruchsal

Reifeprüfung am 22.5.1992 in Bruchsal

Studiengang der Fachrichtung Medizin vom WS 1992/93 bis WS 2000/01

Physikum am 28.8.1995 an der Universität Heidelberg

Klinisches Studium in Heidelberg

Praktisches Jahr in Heidelberg

Staatsexamen am 18.4.2001 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin

Doktorvater: Prof. Dr. med. W. Herzog

Die vorliegende Studie „Anorexia nervosa im Langzeitverlauf und Osteoporose: Somatische Aspekte und Folgen der Magersucht mit Fokussierung des Knochenstoffwechsels“ ist eine klinische Beobachtungsstudie von körperlichen Folgen der Anorexia nervosa (AN), in welcher der Knochenstoffwechsel besondere Beachtung fand: Dafür wurden zum einen die zwischen 1971 und 1980 an der Medizinischen Universitätsklinik Heidelberg behandelten Anorexiepatientinnen 21 Jahre nach ihrer Erstbehandlung untersucht und ihr Outcome dargestellt (Löwe et al. 2001). Ein Vergleich mit Voruntersuchungen (Herzog 1993) ermöglichte die longitudinale Auswertung der Ergebnisse. Zum anderen wurde eine kleinere Stichprobe von Patientinnen mit Anorexia nervosa in einer Kurzzeitkatamnese von 2,5 Jahren nachuntersucht, wichtig für die Evaluation des Ultraschallknochendichtemessgerätes „DBM sonic 1200“ (IGEA®, Carpi/Italy) bei Anorexiepatienten. Bei dieser besonderen Patientenklientel, welche trotz vorwiegend jugendlichen Alters infolge Mangelernährung bereits eine Hochrisikogruppe für Osteoporose darstellt und deren Krankheitsverlauf durch Charaktereigenheiten wie beispielsweise Hyperaktivität oder Perfektionismus negativ beeinflusst wird, kam dieses Ultraschallknochendichtemessgerät bisher noch nicht im Rahmen von Studien zum Einsatz. Ergänzend wurde hierfür auch eine eigene Kontrollgruppe aufgestellt.

Aus der Studie können folgende Ergebnisse abgeleitet werden: Nach einem Verlauf von 21 Jahren war die Hälfte der Patientinnen mit Anorexia nervosa vollständig gesundet, während jeweils ein Viertel der Patientinnen einen mittleren Verlauf mit Residualsymptomen bzw. einen schlechten Verlauf nahm: Gut 10 % der Patientinnen litt weiterhin unter dem Vollbild der Anorexia nervosa mit Funktionseinschränkungen und 16% waren an ihr verstorben. Wie auch in anderen Studien (Crisp et al. 1992, Herzog et al. 2000) nachgewiesen, ergab sich eine stark erhöhte standardisierte Mortalitätsrate (9,8). Prädiktoren eines schlechten Verlaufs wie „Erkrankungsdauer bis zur ersten Hospitalisation“, ein niedriger Body Mass Index (BMI) oder “Anorexia nervosa binge-eating/purging type“ unterstreichen die Bedeutung einer frühen Diagnosestellung und Intervention bei dieser Erkrankung. Therapeutisch sollten soziale und psychologische Symptome genauso Beachtung finden wie die Gewichtszunahme und die Vermeidung somatischer Komplikationen (Zipfel et al. 2000). Da 90% der Langzeitkatamnesepatientinnen nachuntersucht werden konnten, sind diese Ergebnisse für erwachsene, stationär behandelte Patientinnen repräsentativ.

Bei den Knochendichtemessungen sowie der MRT-Untersuchung wird allerdings schnell deutlich, welche Schwierigkeiten der somatische Teil dieser Studie war: Die mit 43% sehr viel geringere Teilnahme an den Knochendichteuntersuchungen kam bei schwieriger Motivation der Patientinnen¹ und durch nicht mobile Knochendichtemessgeräte zustande; allerdings erhöhte sich mit den zusätzlich durchgeführten Heimkatamnesen die Zahl der direkt nachuntersuchten Patientinnen auf 65% (s.u.). Nicht zufriedenstellend, aber bei aus Sicht der Patientinnen nicht nachzuvollziehendem Nutzen verständlich, war dagegen die geringe Teilnahme an den MRT-Untersuchungen zur Klärung der Reversibilität einer Hirnatrophie bei Anorexia nervosa: Selbst nach 21 Jahren konnte bei zwei von neun untersuchten Patientinnen noch eine Hirnatrophie festgestellt werden, wobei eine Zuordnung zu einer Verlaufsgruppe deskriptiv nicht möglich war. Zur Klärung dieser Frage bedarf es daher weiterer Studien.

Die Kurzzeitkatamnese zeigte ein typisches Bild mit Diagnosewechsel und geringen Heilungsraten. Bei dieser insgesamt kränkeren Patientinnenstichprobe, bei welcher der Anteil der akut an AN erkrankten Patientinnen im Vergleich zur Langzeitkatamnese sehr viel höher lag, erlaubte „Leptin“ exaktere Rückschlüsse auf das Körperfett als der Body Mass Index (BMI): Während „Leptin“ bei den 21-Jahres-Katamnese-Patientinnen auf gleichem Niveau wie der BMI mit dem nach DXA² bestimmten Körperfettgehalt korrelierte, ergab sich für die

¹ Zusätzliche Strahlenbelastung durch röntgenologische Knochendichtemessungen, zeitlicher Aufwand einer Reise nach Heidelberg und der sich über einen gesamten Tag erstreckenden Nachuntersuchung ohne die Möglichkeit, eigene Kinder unterzubringen, erneute Konfrontation mit der z.T. überwundenen Krankheit, aber auch bei langjähriger Anorexia nervosa schwerstkranken Patientinnen, die zu einer Reise körperlich wie psychisch nicht in der Lage waren.

² Duale Röntgenabsorptiometrie zur Knochendichtemessung

Patientinnen der 2,5-Jahres-Katamnese eine Korrelation mit dem Körperfett auf höherem Niveau für „Leptin“.

Die Untersuchungen zur Knochendichte bei Anorexia nervosa ergaben mit den herkömmlichen Verfahren wie DXA-Ganzkörper oder -Lendenwirbelsäule und Ultraschallmessung des Calcaneus in der Kurz- und der Langzeitkatamnese verminderte Dichten im Vergleich zu Gesunden. Für die verschiedenen psychologischen Verlaufsgruppen³ der 21-Jahres-Katamnese „gut“, „mittel“ und „schlecht“ war 21 Jahre nach der Erstuntersuchung eine steigende Tendenz bei besserem Verlauf auszumachen. Bei einer Teilnahme von 43% an den Knochendichteuntersuchungen war dies nur deskriptiv möglich; die mehrfach signifikanten Unterschiede dieser Verlaufsgruppen in der Varianzanalyse knochenspezifischer Laborparameter aller direkt nachuntersuchten Patientinnen (65%) stützten die Ergebnisse jedoch wie folgt: Für das knochenprotektive „Vitamin D3“, das in der vorliegenden Studie mit einer guten Knochendichte einherging, ergaben sich die höchsten Werte in der guten Verlaufsgruppe, während bei den Patientinnen mit schlechtem Verlauf die für den Knochenabbau stehenden „DPD-Crosslinks“ und die mit einem erhöhten Knochenumsatz einhergehende „Alkalischen Phosphatase“ (AP) erhöht waren. Neben den „DPD-Crosslinks“ und der „AP“ zeigte auch das „Parathormon“ einen Knochendichteverlust an, während die Untersuchungen zum Knochenaufbauparameter „Osteocalcin“ am ehesten darauf hinweisen, dass ein Knochenaufbau bei Anorexia nervosa gekoppelt mit Auf- bzw. Umbauprozessen abläuft.

Mit dem Vergleich zur Vormessung neun Jahre zuvor lagen zum ersten Mal longitudinale Knochendichteverlaufsdaten bei Anorexia nervosa vor: Es ergab sich bei allen drei Verlaufsgruppen eine Verminderung der kompakten Knochendichte des Radius. Darüber hinaus nahmen die Differenzen zur Vergleichsbevölkerung am proximalen Radius jeweils weiter zu, blieben aber bei der schlechten/mittleren Verlaufsgruppe am distalen Radius gleich und nahmen bei der guten Verlaufsgruppe hier sogar ab. Da sich die Knochendichte mit zunehmenden Alter verringert, die Diskrepanz der distalen Knochendichte am Radius bei Patientinnen mit gutem Verlauf gegenüber der Normalbevölkerung aber verkleinert hat, kann man bei ihnen von einer relativen Besserung sprechen. Ebenfalls scheint sich die trabekuläre Knochendichte der Lendenwirbelsäule aller drei Verlaufsgruppen gebessert zu haben - konkrete Aussagen dazu bedürfen aber weiterer, genauerer Untersuchungen.

Sowohl in der Kurz- wie auch in der Langzeitkatamnese ergaben sich signifikante Korrelationen der Knochendichte mit den klinischen Variablen „sekundäre Amenorrhoe“ und

³ Einteilung erfolgte nach der PSR-Skala (Psychiatric Status Rating Scale für Anorexia nervosa) von Herzog DB et al. (1993)

„relative Östrogenexposition“ bzw. „primäre Amenorrhoe“. Davon kann der immense Einfluss des Östrogens auf die Knochendichte abgeleitet werden: Seine protektive Rolle ist in jungen Jahren, wenn sich die Knochendichte noch weiter verstärkt, von äußerster Wichtigkeit und man kann von einem erheblichen Osteoporoserisiko bei Östrogenmangel ausgehen.- Als Prädiktoren der Knochendichte im Langzeitverlauf bei Patientinnen mit Anorexia nervosa konnten mittels multipler schrittweiser Regressionsanalyse „Parathormon“ und „Vitamin D3“ identifiziert werden: Neun Jahre zuvor gemessen sagten ein höheres „Parathormon“ und eine niedrigere „Vitamin D3“ eine verminderte Knochendichte zum aktuellen Untersuchungszeitpunkt vorher.

Trotz guter Reproduzierbarkeit der Ultraschallknochendichtemessungen an den Phalangen mittels „DBM sonic 1200“ (IGEA®/Carpi, Italy) - gewährleistet bei entsprechender Intra-observer-Präzision - zeigten sich in dieser Studie von Anorexiepatientinnen abweichende Ergebnisse in Bezug auf die oben erwähnten, üblichen Messmethoden: Es ergaben sich einerseits negative Korrelationen zu den mit DXA gemessenen Knochendichtewerten des Ganzkörpers und der Lendenwirbelsäule, andererseits blieben die erwarteten Korrelationen zu den Ultraschallknochendichtewerten des Calcaneus aus. Plausibelste Ursache hierfür ist der nur minimal vorhandene Störfaktor „Weichteilgewebe“ bei Anorexia nervosa: Im Sinne der negativen Korrelation zum DXA-Körperfettgehalt ist die Ultraschallgeschwindigkeit um so höher je magerer die Patientin. Entsprechend dieser Ergebnisse muss zu Vorsicht bei phalangealer Ultraschallknochendichtemessung von Anorexiepatienten geraten werden, und eine Messung sollte nicht ausschließlich an diesem Gerät erfolgen, das mit großer Wahrscheinlichkeit ein zu positives Bild der Knochendichte ergibt. Diesen Patientinnen kann es daher nicht erspart bleiben, sich häufigen Knochendichtemessungen nach DXA zu unterziehen und eine Bestrahlung in Kauf zu nehmen.

Schlussfolgerung: Auch heute noch ist die Anorexia nervosa eine sehr ernst zu nehmende Erkrankung mit hoher psychischer und somatischer Komorbidität, die bei vielen Patientinnen chronifiziert und mit einer stark erhöhten Mortalität einhergeht. Wichtige Vorhersagen zum Verlauf sind mit dem Body-Mass-Index möglich, ein hohes Parathormon und ein niedriges Vitamin D3 machen eine verminderte Knochendichte in der Zukunft wahrscheinlich. Da sich ein deutliches Osteoporoserisiko bei Patientinnen mit Anorexia nervosa insbesondere bei schlechtem Verlauf abzeichnet, sollte die Knochendichte häufig kontrolliert werden, am besten mit radiologischen Verfahren. Neben einer Calcium- und Vitamin D-Substitution zum Schutz des Knochens ist eine stationäre Psychotherapie grundlegend für eine erfolgreiche Therapie, die möglichst früh eingeleitet werden sollte.