

Rehabilitation seltener Erkrankungen: Ochronose/Alkaptonurie

Rehabilitation for Patients with Orphan Diseases: Ochronosis/Alkaptonuria

Autoren

Martin Gehlen¹, Karin Mahn¹, Michael Schwarz-Eywill¹, Lisa Gerß¹, Ulrike Siebers-Renelt², Nuri Önder^{3,4}, Anna Maier⁵

Institute

- 1 Rheumatologie und Osteologie, Klinik DER FÜRSTENHOF, Bad Pyrmont
- 2 Institut für Humangenetik, Universität Münster, Münster
- 3 Orthopädie und Unfallchirurgie, Sana Klinikum Hameln-Pyrmont, Hameln
- 4 Orthopädie und Osteologie, Klinik DER FÜRSTENHOF, Bad Pyrmont
- 5 Abteilung für Rheumatologie, St. Josef Stift Sendenhorst, Sendenhorst

Schlüsselwörter

Ochronose, Alkaptonurie, Rehabilitation, Ernährung, Sozialmedizin

Key words

ochronosis, social medicine, nutrition, rehabilitation, alkaptonuria

Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/a-1058-9738>

Online-Publikation: 10.3.2020

Akt Rheumatol 2020; 45: 237–244

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0341-051X

Korrespondenzadresse

Dr. Martin Gehlen
Rheumatology and Osteology
Klinik DER FÜRSTENHOF
Am Hylligen Born 7
31812 Bad Pyrmont
Tel : 05281-151402, Fax : 05281-151100
m-gehlen@gmx.de

ZUSAMMENFASSUNG

Eine Alkaptonurie ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die zu dem klinischen Bild der Ochronose führt. Durch einen genetisch terminierten Enzymdefekt treten bräunliche Pigmentablagerungen in bradytrophischen Geweben auf. Klinisch stehen schwere degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen, eine Osteoporose und Herzklappenvitien im Vordergrund. Dieser Artikel gibt einen Überblick über klinische Manifestationen und multimodale Therapiemöglichkeiten im Rahmen einer stationären Rehabilitation.

ABSTRACT

Alkaptonuria is an orphan disease leading to ochronosis. The underlying cause is a defect in an enzyme of the phenylalanine/tyrosine metabolism. Ochronotic pigment is deposited in bradytrophic tissue. This causes osteoarthritic joint and spine changes as well as a heart valve defect. This article gives an overview of the clinical manifestations and multimodal treatment options during inpatient rehabilitation.

Einleitung

Eine Alkaptonurie ist eine seltene genetisch bedingte Stoffwechselerkrankung (Prävalenz 1: 200 000). Durch die Dysfunktion des Enzyms Homogentinsäure-1,2-Dioxygenase (HGD) fallen größere Mengen Homogentinsäure (HGA) an. Das Enzym HGD ist in Leber und Niere lokalisiert. Die nicht ausreichend abgebaute Homogentinsäure (HGA) wird über den Urin ausgeschieden, was zu einer Dunkelfärbung des Urins führen kann. Da dieser Kompensationsmechanismus nicht ausreicht, um die anfallende HGA vollständig zu entfernen, kommt es zu Ablagerungen im Gewebe [1].

Die Alkaptonurie kann sich durch 3 klinische Stadien manifestieren, die abhängig von der Krankheitsdauer und somit auch vom Lebensalter auftreten: die Homogentin-Azidurie (nach der Geburt), die Ochronose (meist zwischen 30 und 50 Jahren) und die Ochronose-Arthropathie.

Im Stadium der Homogentin-Azidurie besteht klinische Beschwerdefreiheit. Die einzige klinische Manifestation kann dunkler Urin sein. Die HGA oxidiert zu Benzochinonessigsäure (BQA), das durch Polymerbildung den dunklen Aspekt bedingt. Eine Ochronose entwickelt sich durch die Ablagerungen von Homogentinsäure im Gewebe und in Körperflüssigkeiten. Bei der Ochronose-Arthro-

pathie kommt es durch die HGA Ablagerungen im Gewebe zu irreversiblen Gelenk- und Wirbelsäulenschäden.

Kausale Therapien existieren nicht. Für den Erhalt der Gelenkfunktion und Lebensqualität erscheinen multimodale Therapiestrategien von entscheidender Bedeutung: Bewegungstherapie, Ernährung, psychologische Interventionen, Maßnahmen zum Erhalt der Erwerbsfähigkeit, osteologische Therapie und langfristige Nachsorgeangebote zum Erhalt der körperlichen Funktionsfähigkeit [1, 2]. Solche multimodalen Therapiestrategien sind ein zentrales Aufgabenfeld von spezialisierten rheumatologisch-osteologischen Rehabilitationskliniken.

Ziel dieses Artikels ist es, die klinischen Manifestationen und die Diagnostik darzustellen. Insbesondere sollen aber auch multimodale Therapiemöglichkeiten dargestellt werden, wie sie in modernen Rehabilitationszentren praktiziert werden.

Genetik der Stoffwechselstörung

Bei der Alkaptonurie handelt es sich um eine genetisch bedingte Stoffwechselstörung des Enzyms Homogentinsäure-1,2-Dioxygenase (HGD). Bei mehr als 90 % der betroffenen Patienten finden sich krankheitsursächliche Mutationen in beiden Kopien des HGD-Gens, das auf dem langen Arm von Chromosom 3 (3q13.33) lokalisiert ist. Es gibt in Abhängigkeit von der ethnischen Herkunft bestimmte Mutationen, die sehr häufig vorkommen (sog. founder-Mutationen). Dementsprechend sollte bei der Erhebung der Familienanamnese auch die Herkunft erfragt werden. Beispielsweise ist die Alkaptonurie in der Slowakei 10 mal so häufig wie in Westeuropa [3].

Unter genetischen Aspekten folgt die Alkaptonurie einem autosomal-rezessiven Erbgang. Bei einer autosomal-rezessiv erblichen Erkrankung muss in beiden Genkopien (Allelen) eine Mutation vorhanden sein, damit es zur Ausprägung der Erkrankung kommt. Die Eltern eines betroffenen Kindes sind in der Regel beide klinisch gesunde Anlageträger (heterozygote Mutationsträger). Die Wiederholungswahrscheinlichkeit der Krankheit bei Geschwistern von Betroffenen beträgt 25 %. Dementsprechend ist die Familienanamnese häufig leer, oder die Krankheit ist bei Geschwistern des Patienten aufgetreten.

Gesunde Geschwister eines Betroffenen sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 2/3 wiederum Anlageträger für die Krankheit. Kinder eines Erkrankten sind obligate Anlageträger, würden jedoch nur dann klinisch erkranken, wenn der zweite Elternteil ebenfalls Anlageträger für die Alkaptonurie wäre. Da es sich um eine seltene Erkrankung handelt, ist die Anlageträgerschaftswahrscheinlichkeit in der Bevölkerung gering, sodass Kinder eines Betroffenen in der Regel nicht erkranken. Bei Blutsverwandtschaft zwischen den Partnern oder in Gegenden mit höherer Prävalenz (s. o.) ist jedoch von einem deutlich höheren Risiko auszugehen. Neumutationen sind selten.

Biochemische Auffälligkeiten finden sich bei praktisch allen Menschen mit biallelischen Mutationen im HGD-Gen. Dies ist jedoch nicht zwangsläufig mit einer klinischen Symptomatik verbunden. Die klinische Symptomatik korreliert u. a. mit der Restaktivität des Enzyms, die bei unterschiedlichen Mutationen sehr unterschiedlich sein kann [2, 4].

In ► **Abb. 1** sind die Abbauprodukte des Phenylalanin- und des Tyrosinstoffwechsels dargestellt.

Klinische Manifestationen

Das zentrale Problem der Alkaptonurie ist der massive Anfall von Homogentinsäure (HGA). Das Stadium der Homogentinsäure-Azidurie kann asymptomatisch sein oder klinisch durch einen sehr dunklen Urin auffallen. Durch das nicht ausreichende Kompensationsvermögen der Nieren kommt es zu Ablagerungen im Gewebe mit konsekutiver Gewebsschädigung. Die meisten Patienten werden zwischen dem dreißigsten und fünfzigsten Lebensjahr symptomatisch.

Die HGA-Ablagerungen können die folgenden Gewebe betreffen:

- Äußerlich sichtbare bradytrophe Gewebe: Augen (Sklera), Fingernägel, Ohrenknorpel, Haut
- Skelettsystem: degenerative Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen, Kalkablagerungen in Sehnen, Osteoporose
- Herz: Klappenbefall mit Stenosen und/oder Insuffizienzen
- Andere Organe: Speicheldrüsen, Schweißdrüsen, Niere, Prostata, Gallenblase, Larynx, Trommelfell

Äußerlich sichtbare bradytrophe Gewebe

Die Pigmentablagerungen an äußerlich sichtbaren bradytrophem Geweben können das erste klinische Symptom einer Ochronose sein.

► **Abb. 2** zeigt typische Ablagerungen an der Sklera, in ► **Abb. 3** sind typische Pigmentablagerungen am Ohr dargestellt und in ► **Abb. 4** typische Ablagerungen an den Fingernägeln.

Skelettsystem

Bei der Ochronose kommt es zu HGA-Ablagerungen am Skelettsystem mit der Folge der Destruktion von Gelenkknorpel und Wirbelsäulenknorpel. Gelenkschädigungen mit Sekundärarthrosen können die Folge sein. Betroffen sind meist die großen Gelenke (Hüfte, Schulter, Knie). An der Wirbelsäule finden sich ausgeprägte Verkalkungen der Bandscheiben, deren Aspekt typisch für die Ochronose ist (► **Abb. 5**). Enthesopathien können bei HGA-Ablagerung im Bereich des Sehnen-Knochenübergangs auftreten [5–7].

Osteoporose

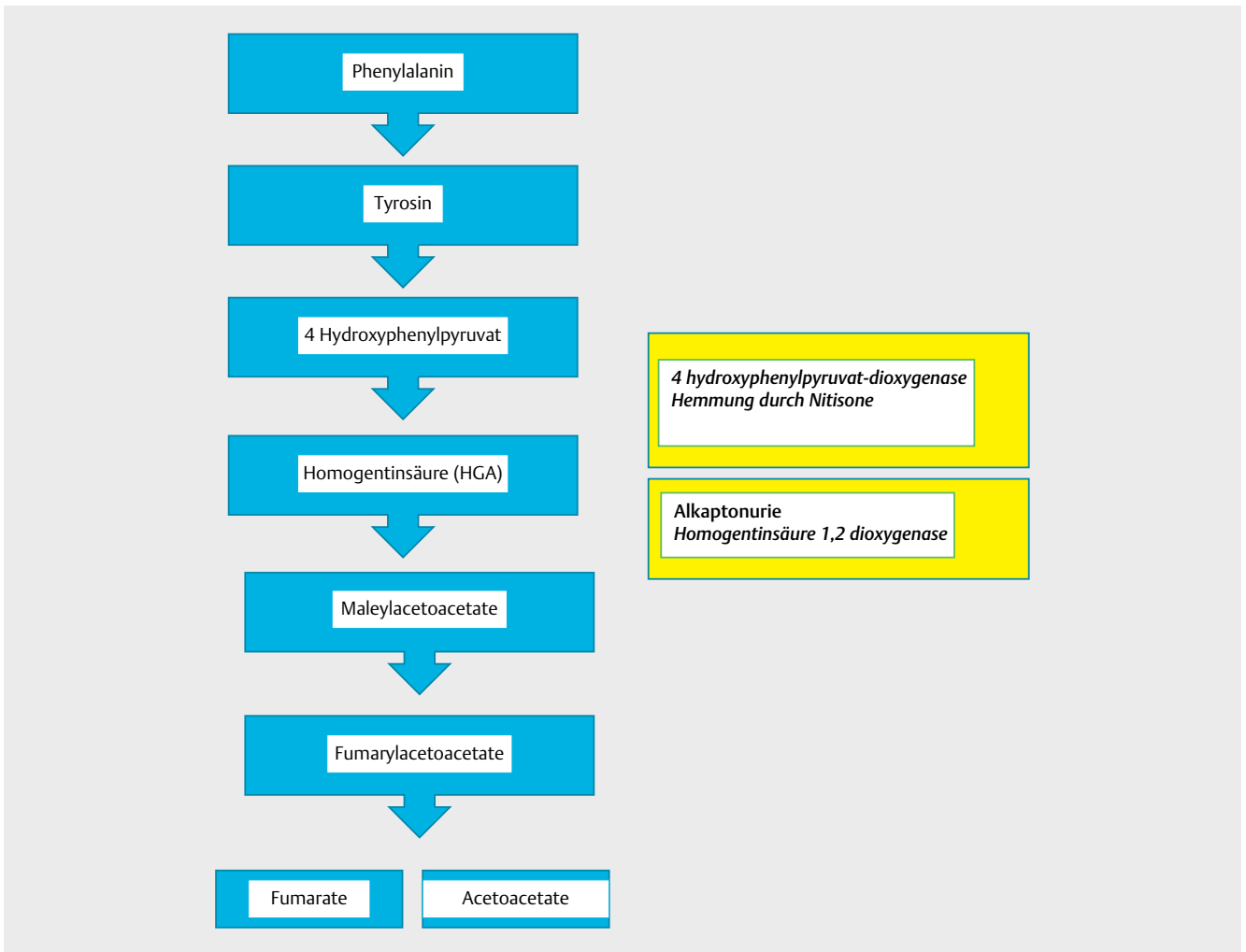
Das Risiko einer Osteoporose scheint bei Patienten mit Ochronose erhöht zu sein. In einer kleinen Fallserie wurden bei 6 von 7 Patienten eine erniedrigte Knochendichte und erhöhte Knochenabbauparameter beschrieben [8, 9]. In weiteren Studien und Kasuistiken wird eine Osteoporose beschrieben [7, 10].

Herz

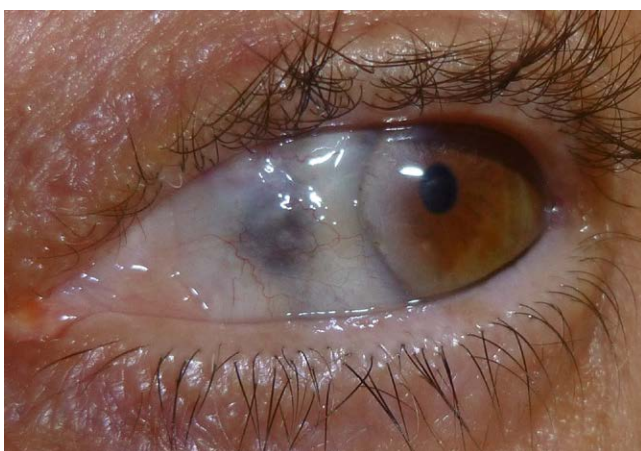
Homogentinsäure-Ablagerungen an den Herzklappen können zu einer Sklerosierung mit konsekutiver Stenose oder Insuffizienz führen. Am häufigsten ist die Aortenklappe, seltener die Mitralklappe betroffen [10].

Andere Organe

Steinbildungen in Niere, Prostata, Gallenblase und Speicheldrüsen können auftreten.



► **Abb. 1** Graphik der Stoffwechselprodukte des Abbaus von Phenylalanin- und des Tyrosin und Darstellung des betroffenen Enzyms.



► **Abb. 2** HGA-Ablagerungen an der Sklera

Diagnostik

Die erste klinische Manifestation einer Alkaptonurie im Kindesalter

kann dunkler Urin sein. Dieses Symptom wird aber nur in etwa der Hälfte der Fälle beschrieben [1].

Der Kliniker sollte bei inadäquaten, degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkveränderungen im Alter von 30 und 50 Jahren auch an eine sekundäre metabolische Ursache denken [11]. In Betracht sollten in diesen Fällen unter anderem eine Ochronose, eine Hämochromatose und eine Chondrocalcinose gezogen werden [12].

Die Diagnose Ochronose wird bei typischen klinischen Manifestationen gestellt. Belegt wird die Diagnose durch den Nachweis exzessiv erhöhter Homogentinsäurespiegel im Urin.

Eine Humangentische Abklärung ist bei eindeutiger klinischer Manifestation weniger für die Diagnosestellung beim betroffenen Individuum als vielmehr für die Abklärung asymptotischer Familienmitglieder von Bedeutung.

Medikamentöse Therapie

Eine wirksame kausale medikamentöse Therapie, wie z. B. eine Enzymersatztherapie, existiert nicht.

Nitisinon (Orfadin®) hemmt das zweite Enzym im Abbau von Tyrosin, die 4-Hydroxyphenylpyruvat-Dioxygenase. Durch die En-



► **Abb. 3** HGA-Ablagerungen am Ohrknorpel



► **Abb. 4** HGA-Ablagerungen an den Fingernägeln.

zymhemmung kommt es zu einer erheblichen Erhöhung der Tyrosinkonzentration im Blut. Nitison ist aktuell nicht für die Behandlung der Alkaptonurie zugelassen. Tierversuche zeigen bei frühzeitigem Einsatz erniedrigte HGA-Serumspiegel und deutlich weniger Pigmentablagerungen im Gewebe [13].

Eine prospektive Studie mit 40 Patienten aus dem Jahr 2011 hatte zwar eine starke Reduktion der HGA im Urin und Serum ge-



► **Abb. 5** Röntgen der Brustwirbelsäule seitlich. Typisches Bild einer Ochronose mit ausgeprägten Verkalkungen der Bandscheiben und ausgeprägten multisegmentalen degenerativen Wirbelsäulenveränderungen.

zeigt, eindeutige klinische Effekte konnten aber nicht nachgewiesen werden. Von den Autoren wurde auf die Schwierigkeit, klinische Veränderungen in dem relativ kurzen Zeitraum von 3 Jahren zu erfassen, hingewiesen [10].

In einer kürzlich publizierten Studie des „United Kingdom National Alkaptonuria Centre“ (Liverpool) wurde erstmalig eine positive klinische Wirkung des Nitisonons bei Menschen beschrieben. 39 Patienten mit Alkaptonurie wurden mit 2 mg Nitisonon pro Tag behandelt und über einen Zeitraum von 3 Jahren beobachtet. Der klinische Schweregrad wurde durch einen Score erfasst (Alkaptonuria Severity Score Index), und die verschiedenen Zeitpunkte wurden miteinander verglichen. Die Autoren folgerten, dass durch das Medikament der klinische Progress aufgehalten werden kann [14]. Eine weitere Arbeit untersuchte tierexperimentell und in einer Fallserie von 10 Patienten die Kombination aus der Therapie mit Nitisonon mit einer phenylalanin- und tyrosinfreien Diät. Die vorher exzessiv erhöhten Tyrosinpiegel konnten dadurch gesenkt werden.

Die Autoren folgerten, dass eine medikamentöse Therapie mit Nitisinon mit einer derartigen Diät kombiniert werden sollte. Eine der Hauptgefahren der medikamentös induzierten Hypertyrosinämie sind Nebenwirkungen am Auge (Keratopathie) [15].

Eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) des Nitisinon sind bekannt: Zytopenien (Leukozyten, Thrombozyten, Granulozyten), UAW an den Augen (Konjunktivitis, Keratitis, Hornhauttrübung, Photophobie), Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Erbrechen etc. Eine zusätzliche phenylalanin- und tyrosinfreie Diät ist als sehr belastend einzuschätzen. Im Moment ist noch nicht klar, wie der Stellenwert und die Risiko-Nutzen-Abwägung der medikamentösen Langzeittherapie zu sehen sind. Daher sollte eine Therapie nur in Spezialambulanzen und im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

Multimodale Therapie der Ochronose im Rahmen einer stationären Rehabilitation

Von vielen Autoren werden Physiotherapie, Sporttherapie und Physikalische Medizin als die entscheidenden Maßnahmen zur Beeinflussung der Skelettmanifestationen der Ochronose eingeschätzt [1, 2, 16].

Im Rahmen einer Rehabilitation werden multimodale Anwendungen durchgeführt, die aufeinander abgestimmt sind und sich gegenseitig in ihrer Wirkung positiv beeinflussen. Die Maßnahmen einer 3-wöchigen Rehabilitation dürfen dabei nicht isoliert gesehen werden. Eine sinnvolle Rehabilitation ist ein mehrjähriger Prozess, in dem die 3-wöchige stationäre Rehabilitation nur der Anfang ist, der dann im Sinne einer „Reha-Nachsorge“ über die nächsten Monate ambulant weitergeführt wird. Die stationäre Rehabilitation ist als ein intensives „stationäres Trainingszentrum“ zu verstehen, das am Anfang des Rehabilitations-Prozesses steht. Da im Rahmen der Ochronose ein Herzklappenbefall auftreten kann, sollte vor einer Rehabilitation eine Echokardiografie erfolgen. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass keine kardialen Komplikationen durch ein unentdecktes Vitium auftreten.

Im Folgenden werden die einzelnen Maßnahmen im Rahmen eines übergeordneten Therapiekonzeptes dargestellt und bewertet. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes gibt es keine spezifischen Leitlinienempfehlungen für die Ochronose. Für die Folgen des Krankheitsbildes am Skelettsystem (Arthrose, degenerative Wirbelsäulenveränderungen) können viele der Therapieprinzipien aus den S2k-Leitlinien „Gonarthrose“ und „Coxarthrose“ und aus der Nationalen-Versorgungs-Leitlinie „Nicht-spezifischer Kreuzschmerz“ für eine evidenzbasierte Therapieplanung genutzt werden. Dieses ist auch in Bezug auf die „Reha-Therapiestandards“ „Chronischer Rückenschmerz“ der Deutschen Rentenversicherung möglich [17–20].

Bewegungstherapie/Sporttherapie

Nordic Walking, Walking, Ergometer-Training und Wassergymnastik werden eingesetzt. Die Wirkung dieser Anwendungen zur Beeinflussung von chronischen Wirbelsäulensyndromen ist gut belegt.

Durch die Anwendungen wird die Koordination verschiedener Muskelgruppen trainiert. Auf die Muskelkraft haben diese Anwendungen meist nur wenig Wirkung. Beim Nordic Walking werden

gegenläufige Bewegungen von Armen und Beinen durchgeführt. Auf die einzelnen Wirbelsäulensegmente wirken so repetitiv kleine Rotationsbewegungen, was zum Anspannen und Entspannen der tiefen monosegmentalen Muskeln im Bereich der gesamten Wirbelsäule führt. Dadurch sollen sowohl Faszien als auch oberflächliche multisegmental verlaufende Muskelgruppen der Wirbelsäule positiv beeinflusst werden. Bewegungstherapie ist zentrales Element aller Therapiekonzepte bei chronischen Wirbelsäulenschmerzen [20].

Krafttraining

Um einen Kraftzuwachs zu erreichen, müssen Muskelkontraktionen im Belastungsbereich der „Maximalkraft“, „Submaximalkraft“ oder mindestens im Bereich von „Kraftausdauer“ erfolgen. Das bedeutet, dass Muskelkontraktionen von mindestens 60–70% der Maximalkraft erfolgen müssen. Bei der Planung der Therapien muss berücksichtigt werden, dass viele ältere Patienten nicht in der Lage sind, Muskelkontraktionen dieser Stärke durchzuführen.

Krafttraining erfolgt im Rahmen eines Gerätetrainings (Medizinische Trainingstherapie). Die meisten Wirbelsäulengymnastik-Programme beinhalten sowohl Elemente des Krafttrainings als auch der Koordination [17–20].

Physiotherapie

Schwere degenerative Veränderungen peripherer Gelenke sind eine der typischen Manifestationen der Ochronose. Die gelenkführende Muskulatur reagiert relativ einformig auf degenerative und entzündliche Gelenkveränderungen. Eine Gonarthrose bei Ochronose führt über eine Abschwächung des Musculus Quadriceps und eine Verkürzung der ischiokruralen Muskulatur zu einer Beugekontraktur. Dieses hat sowohl für das Gelenk selber als auch für die weiter kranial liegenden Skelettanteile negative Auswirkungen in Bezug auf die Statik. Solche Fehlhaltungen sind von besonderer Bedeutung, da die Wirbelsäule bei der Ochronose auch häufig selber zu deutlichen degenerativen Veränderungen neigt und somit nicht in der Lage ist, solche Fehlhaltungen auszugleichen.

Aufgabe der Physiotherapie ist es, muskuläre Dysbalancen und Störungen der Statik zu identifizieren und individuelle Lösungen zu erarbeiten. Die Physiotherapeuten vermitteln dem Patienten Übungen, die er selbstständig täglich weiter durchführt. Bei schwer destruierten Gelenken reicht eine alleinige Physiotherapie häufig nicht aus, um die Störung der Statik zu beheben. In diesen Fällen ist eine endoprothetische Versorgung indiziert. Für die Physiotherapie im Rahmen der Anschlussrehabilitation (AHB) gelten die genannten Grundsätze ebenfalls [17–20].

Information über die Erkrankung

In den letzten Jahren wurden für viele rheumatologische Krankheitsbilder Schulungen etabliert. Selbst wenn es gelingt, Patienten mit Ochronose gezielt bundesweit einzelnen spezialisierten Rehabilitationszentren zuzuweisen, so ist das Krankheitsbild insgesamt so selten, dass regelmäßige Schulungen in Gruppen kaum denkbar sind. Die Autoren dieses Artikels nutzen einen Übersichtsartikel [1] als Informationsschreiben für Patienten und führen individuelle Einzelschulungen durch.

Psychologische Interventionen

Die stark fortschreitenden degenerativen Veränderungen des Skelettsystems bei geringem Alter können bei Patienten zu Zukunftsängsten, einer eingeschränkten Lebensqualität oder zu reaktiven Depressionen führen. Es ist wichtig, die psychischen Probleme in die Planung mit einzubeziehen. Um diese nicht zu übersehen, empfiehlt es sich, ein wissenschaftlich validiertes 2-stufiges Verfahren anzuwenden: Screening-Test und nachgeschaltete Exploration. Ein häufig eingesetzter Screening-Test für Angst und Depression ist der PHQ-4. Vier Fragen werden auf einer vierstufigen Skala bewertet. Der Test ist sehr zeit-ökonomisch einzusetzen [21].

Psychologische Interventionen können im Rahmen von Gruppenanwendungen oder Einzelgesprächen erfolgen. Grundsätzlich führen viele rheumatologische Rehabilitationskliniken psychologische Gruppenanwendungen zur Krankheitsverarbeitung und zu krankheitsbedingten beruflichen Problemen durch. Gruppeneffekte werden dabei therapeutisch genutzt, der Kontakt von Patienten untereinander hergestellt. Aufgrund der Seltenheit des Krankheitsbildes sind krankheitsspezifische Gruppenanwendungen nicht denkbar. Psychische Probleme, die aus Einschränkungen in Beruf und Alltag resultieren, können aber durchaus in Gruppen bearbeitet werden, da dabei nicht das spezifische Krankheitsbild, sondern die sozialen Folgen im Vordergrund stehen. Es geht darum, Ziele zur beruflichen Reintegration zu erarbeiten und Strategien zu entwickeln, mit Stress umzugehen. Psychologische Einzelgespräche sollten idealerweise durch einen Therapeuten geführt werden, der spezifische Kenntnisse über das vorliegende Krankheitsbild hat. Hierfür ist es wichtig, dass das gesamte Rehabilitationsteam regelmäßig auch in Bezug auf seltene Krankheitsbilder geschult wird.

Ernährungstherapie

Bei der Alkaptonurie kumuliert HGA im Körper. Die HGA ist ein Stoffwechselprodukt der Aminosäure Tyrosin (TYR), welche wiederum aus Phenylalanin (PHE) entsteht (► **Abb. 1**). Daher kann die Hypothese aufgestellt werden, dass eine verringerte Aufnahme von Tyrosin und Phenylalanin über die Ernährung zu einer vermindernden Produktion von HGA führt und somit auch die Symptome der Erkrankung lindern könnte.

Von vielen Autoren wird eine phenylalanin- und tyrosinarme Diät zwar als plausibler Ansatz zur Therapie der Alkaptonurie/Ochronose beschrieben, allerdings nicht empfohlen, da ein eindeutiger wissenschaftlicher Beleg für diesen Ansatz bislang fehlt. Es konnte bisher nicht nachgewiesen werden, dass eine konsequente Diät den Progress der degenerativen Gelenk- und Wirbelsäulenveränderungen im Rahmen der Ochronose aufhalten kann [3, 10]. Vor dem Hintergrund geringer Fallzahlen von Patienten mit Ochronose, Effekten, die nur im Langzeitverlauf über viele Jahre zu beobachten sind, und möglichen Compliance-Problemen einer solchen Diät erscheint der fehlende wissenschaftliche Beweis nicht verwunderlich.

Da die Aminosäuren PHE und TYR Bestandteil aller pflanzlichen und tierischen Proteine sind, führt eine proteinarme Ernährung auch zu einer PHE- und TYR-armen Ernährung. Allerdings sollte kein kompletter Verzicht der beiden Aminosäuren erfolgen, da diese essentiell sind. Eine Reduktion der Aminosäuren kann erfolgen, indem die Zufuhr gering gehalten wird. Dazu lassen sich die Lebensmittel in 3 Gruppen einteilen.

- **Gruppe 1:** Lebensmittel mit geringem Phenylalanin- und Tyrosinanteil
Öle, Butter, Margarine, Zucker (wie Haushaltszucker, Marmelade, Süßigkeiten, Honig), Kaffee, Tee, Trinkwasser
- **Gruppe 2:** Lebensmittel mit moderatem Phenylalanin und Tyrosinanteil
Obst, Obstsaften, Gemüse, Kartoffeln, Reis, Sahne, Crème fraîche, eiweißarme Brot- und Gebäckwaren, spezielle eiweißarme Milch
- **Gruppe 3:** Lebensmittel mit hohem Gehalt an Phenylalanin und Tyrosin
Fleisch- und Wurstwaren, Fisch, Milch- und Milchprodukte, Eier, Hülsenfrüchte, Schalenfrüchte, Getreide- und Getreideerzeugnisse, Schokolade, Süßstoff Aspartam [22].

Die Autoren dieses Artikels sind der Meinung, dass den Patienten mit Ochronose eine moderate Protein-reduzierte Diät empfohlen werden sollte (z. B. vegetarische Ernährung). Eine für die Patienten sehr belastende phenylalanin- und tyrosinfreie Diät ist aus Sicht der Autoren beim aktuellen wissenschaftlichen Stand nicht zu rechtfertigen.

Medizinisch-Berufliche-Orientierung der Rehabilitation (MBOR)

Die meisten Patienten mit Ochronose werden zwischen dem 30. und 50. Lebensjahr symptomatisch. Sie befinden sich somit in einem Lebensalter, in dem die Erwerbstätigkeit ein zentraler Lebensinhalt und für die Lebensqualität und materielle Sicherheit von entscheidender Bedeutung ist. Der Fokus des ärztlichen Handelns darf sich nicht nur auf die physischen und psychischen Folgen der Ochronose richten, sondern muss auch die daraus resultierenden beruflichen Probleme erfassen und in die Therapieplanung mit einbeziehen. Im Rahmen jeder Rehabilitation über die Deutsche Rentenversicherung erfolgt eine Sozialmedizinische Leitungsbeurteilung im Rentenrecht (Sozialgesetzbuch/SGB VI).

Das qualitative (Arbeitsschwere) und quantitative Leistungsvermögen (Arbeitszeit) wird eingeschätzt und die Deutsche Rentenversicherung so in die Lage versetzt, über Rechtsfolgen aus dieser Einschätzung (teilweise oder vollständige Erwerbsminderungsrente) zu entscheiden. Wenn die letzte Tätigkeit aufgrund der Ochronose nicht mehr möglich ist, eine andere Tätigkeit auf dem „allgemeinen Arbeitsmarkt“ noch durchgeführt werden kann, so können Maßnahmen von der Rehaklinik empfohlen werden, die den Patienten im Erwerbsleben halten. Dieses können Qualifizierungsmaßnahmen oder Umgestaltungen des Arbeitsplatzes sein, die über die Rentenversicherung finanziert werden (LTA/Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben). Eine innerbetriebliche Umsetzung, Einschränkungen von Hebelbelastungen und Überwachung der Maßnahmen durch einen Betriebsarzt können angeregt werden. Durch solche Maßnahmen gelingt es in vielen Fällen, Patienten mit rheumatologischen und osteologischen Erkrankungen im Erwerbsleben zu halten [23–24].

Für die sozialmedizinische Beurteilung von Patienten mit Ochronose sind in der Regel die degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkveränderungen und eine Ochronose-assoziierte Osteoporose von Bedeutung. Selbst bei schweren degenerativen Wirbelsäulen- und Gelenkveränderungen kann in der Regel zwar die Arbeitsschwere eingeschränkt werden, nicht jedoch die Arbeitszeit. Somit

ist durch diese Manifestationen der Ochronose eine Erwerbsminderungsrente in der Regel nicht begründbar. Die Voraussetzung für eine Erwerbsminderungsrente ist ein aufgehobenes quantitatives Leistungsvermögen auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt (Leistungsfähigkeit < 3 Stunden leichte Arbeit pro Tag).

Eine häufige sozialmedizinische Konstellation bei Patienten mit Ochronose ist ein aufgehobenes Leistungsvermögen für die letzte Tätigkeit bei erhaltenem vollschichtigem Leistungsvermögen für leichte Arbeit auf dem „allgemeinen Arbeitsmarkt“. Diese Konstellation trifft z. B. zu, wenn die letzte Arbeit in der Krankenpflege (= mittelschwere Arbeit) oder als Maurer (= schwere Arbeit) durchgeführt wurde und jetzt durch Schmerzen und Bewegungseinschränkungen an der Wirbelsäule, den Knien und der Hüfte nicht mehr möglich ist. In solchen Fällen werden die o.g. LTA's von der Rehabilitationsklinik befürwortet, damit der Patient für eine leistungsgerechte Arbeit qualifiziert werden kann.

Bei einer manifesten Osteoporose im Rahmen der Ochronose mit Wirbelkörperfrakturen oder einer Femurfraktur ist die Hebelbelastung in der Regel auf 5 kg zu limitieren, eine behandlungsbedürftige Osteoporose ohne Frakturen meist auf 10 kg [23–24].

Patienten werden im Rahmen der „Medizinisch-Beruflich-Orientierten Rehabilitation/ MBOR“ in 3 Risikogruppen eingeteilt, um auf diese Weise die krankheitsbedingten beruflichen Probleme gezielt bearbeiten zu können:

- Risikogruppe 1: keine berufliche Problematik
- Risikogruppe 2: berufliche Belastungssituation bei noch erhaltener Arbeit (MBOR-BB). Es besteht bei diesen Patienten häufig eine starke Stressbelastung beim Ausüben des Berufes, durch die die Erwerbsfähigkeit mittelfristig gefährdet ist. Die berufliche Problematik soll identifiziert werden und gezielt bearbeitet werden, um auf diese Weise die Patienten im Erwerbsleben zu halten.
- Risikogruppe 3: schwere berufliche Problemlage (MBOR-BB-PL). Bei diesen Patienten besteht meist schon mehr als 6 Monate Arbeitsunfähigkeit. Die Erwerbsfähigkeit ist stark bedroht. Bei vielen Patienten fehlen Perspektiven aufgrund der krankheitsbedingten Einschränkungen, wieder eine Arbeit aufnehmen zu können. In der Rehabilitation werden diese Perspektiven wieder erarbeitet.

Entspannungsverfahren

Entspannungsverfahren wie Autogenes Training und Progressive Muskelentspannung werden regelhaft in der Rehabilitation bei allen rheumatischen und orthopädischen Erkrankungen eingesetzt. Äußere Faktoren wie beruflicher und privater Stress können zu muskulärem Hartspann der Muskulatur des Schulter-Nackengebieten, der Kaumuskelatur und des Zwerchfells führen. Bei degenerativen Wirbelsäulen-Veränderungen im Rahmen einer Ochronose können diese äußeren Einflüsse zusätzlich die Schmerzsymptomatik verstärken. Die Patienten sollen möglichst ein Entspannungsverfahren während der Rehabilitation erlernen, um dieses selbstständig fortsetzen zu können [19–20].

Balneologie und physikalische Therapie

Alle Formen aktiver sportlicher Anwendungen stellen Reize dar, die eine Reaktion im Körper hervorrufen sollen. Die Reaktion des Körpers (z. B. Synthese von Myofibrillen) ist das eigentliche Ziel des

Trainings. Sie findet in den Ruhephasen statt. Die strukturierte Planung von Ruhephasen ist daher ein entscheidendes Therapieelement in der rheumatologischen Rehabilitation.

Ortsgebundene natürliche Heilmittel wie Moor, Sole, Schwefel und Kohlendioxid verbessern die Durchblutung im Gewebe und somit den lokalen Stoffwechsel in den Ruhephasen zwischen den Trainingseinheiten [25].

Osteoporose

Das Risiko für eine Osteoporose ist bei bekannter Ochronose erhöht. Alle Patienten mit Ochronose sollten ein strukturiertes osteologisches Assessment durchlaufen. Die Patienten mit einem Frakturrisiko von mehr als 30 % in den nächsten 10 Jahren sollten eine spezifische Medikation erhalten. Im Rahmen der Rehabilitation geht es darum, die proximale Rumpfmuskulatur zu kräftigen und die Koordination der tiefen Muskulatur zu verbessern. Hierdurch können Stürze verhindert werden [26].

Nachsorge

Bereits während der Rehabilitation werden Nachsorgemaßnahmen geplant, die den Erfolg der Rehabilitation verstetigen sollen. Das IRENA-Programm (Intensivierte Reha-Nachsorge) für Patienten der Deutschen Rentenversicherung ist multimodal aufgebaut und läuft über 6 Monate nach der Rehabilitation. Es beinhaltet in der Regel Bewegungstherapie (z. B. Funktionsgymnastik und Wassergymnastik), Muskelaufbau (z. B. Medizinische Trainingstherapie) und Entspannungstherapie. Auch wenn das Programm nicht indikationspezifisch ist, gelingt es so häufig, die Funktionseinschränkungen langfristig positiv zu beeinflussen. Alternativ können Funktionstraining oder Rehabilitationssport empfohlen werden.

Selbsthilfegruppen

Es hat sich bewährt, den Kontakt zu anderen betroffenen Patienten herzustellen. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung, gibt es nur wenige Selbsthilfegruppen. Patienten, die sich als Ansprechpartner für einen ersten telefonischen Kontakt zur Verfügung stellen, können für die Krankheitsbewältigung eine Lösung sein. Vor einigen Jahren wurde die DSAKU (Deutschsprachige Selbsthilfegruppe für Alkaptonurie e.V.) in Schweinfurt gegründet (<http://www.dsaku.de>).

Kontraindikationen

Für die dargestellten Rehabilitationsmaßnahmen gibt es relativ wenige Kontraindikationen. Im Falle einer hochgradigen Aortenklappen- oder Mitralklappenstenose ist die körperliche Belastung dem Vitium anzupassen. Bei klinisch manifester Osteoporose mit Wirbelkörperfrakturen sind Anwendungen kontraindiziert, bei denen mehr als 5 kg Hebelbelastung stattfindet [24].

Evidenzlage, Zentrumsbildung

Zu den hier dargestellten Rehabilitationsmaßnahmen gibt es bislang keine systematischen Auswertungen. Die Autoren dieses Artikels sind der Meinung, dass die Rehabilitation von Patienten mit Ochronose/Alkaptonurie in wenigen ausgewählten rheumatologisch/osteologischen Zentren erfolgen sollte. Nur so kann sichergestellt werden, dass alle Berufsgruppen des Rehabilitationsteams (Ärzte, Physiotherapeuten, Ergotherapeuten, Psychologen, Öko-

trophologen und Sozialarbeiter) fundierte Kenntnisse über das Krankheitsbild haben. Die Zentrumsbildung ist Grundvoraussetzung für eine systematische Evaluation von Rehabilitationskonzepten seltener Erkrankungen. Für andere, ähnlich seltene Erkrankungen wurde eine Zentrumsbildung mit systematischer Evaluation im Rehabilitationsbereich bereits erfolgreich umgesetzt [27].

FAZIT FÜR DIE PRAXIS

Eine Ochronose ist ein sehr seltenes Krankheitsbild, das mit schweren degenerativen Veränderungen in peripheren Gelenken und an der Wirbelsäule einhergeht. In den letzten Jahren kristallisieren sich neue medikamentöse Optionen heraus, klare Empfehlungen können aber noch nicht ausgesprochen werden. Die multimodal aufgebaute stationäre Rehabilitation mit konsequenterer Rehabilitationsnachsorge ist die entscheidende Therapiemaßnahme. Solche Rehabilitationen sollten in spezialisierten rheumatologisch-osteologischen Zentren erfolgen, in denen die Patienten nach spezifischen Therapiekonzepten behandelt werden.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich für die Unterstützung bei Herrn Kurdirektor Dr. M. Fischer, Dr. U. Schendel (Bad Münders), Ch. Hinz und S. Balasingam für die Unterstützung bei der Erstellung des Artikels. Alle Patienten, die über Bildmaterial oder anderweitige Angaben innerhalb des Manuskripts zu identifizieren sind, haben hierzu ihre schriftliche Einwilligung gegeben.

Interessenskonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenskonflikt besteht. Die Arbeit enthält keine Studien an Menschen und Tieren.

Literatur

- [1] Dischereit G, Lange U. Rheumatism and Ochronosis (Alkaptonuria). *Akt Rheumatol* 2018; 43: 228–230
- [2] Introne WJ, Gahl WA. Alkaptonuria. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2019. 2003 May 9
- [3] Mistry JB, Bukhari M, Taylor M. Alkaptonuria. *Rare Diseases* 1:1, 1–7; January–December 2013
- [4] Gallagher JA, Dillon JP, Sireau N et al. Alkaptonuria: An example of a "fundamental disease" – A rare disease with important lessons for more common disorders. *Semin Cell Dev Biol* 2016; 52: 53–57
- [5] Laktasic-Zerjavic N, Curkovic B, Babic-Naglic D et al. Acute bilateral shoulder pain as initial presentation of ochronosis: a case report and literature review. *Z Rheumatol* 2010; 69: 443–446
- [6] Lange U, Müller-Ladner U, Dischereit G. Severe osteoarthritic manifestations of ochronosis. *Z Rheumatol* 2014; 73: 420–423
- [7] Simianer S, Krause D, Rau R. Concomitant manifestation of ochronosis and chronic polyarthritis in a patient. *Z Rheumatol* 1998; 57: 50–52
- [8] Aliberti G, Pulignano I, Pisani D et al. Bisphosphonate treatment in ochronotic osteoporotic patients. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 729–735
- [9] Aliberti G, Pulignano I, Schiappoli A et al. Bone metabolism in ochronotic patients. *J Intern Med* 2003; 254: 296–300
- [10] Introne WJ, Perry MB, Troendle J et al. A 3-year randomized therapeutic trial of nitisinone in alkaptonuria. *Mol Genet Metab* 2011; 103: 307–314
- [11] Lal M, Thakur M, Kashyap S. Alkaptonuric ochronosis. *Orthopedics* 2014; 37: e1141–e1149
- [12] Zwerina J, Dallos T. Osteoarthritis in hereditary metabolic diseases. *Z Rheumatol* 2010; 69: 227–235
- [13] Preston AJ, Keenan CM, Sutherland H et al. Ochronotic osteoarthropathy in a mouse model of alkaptonuria, and its inhibition by nitisinone. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 284–289
- [14] Ranganath LR, Khedr M, Milan AM et al. Nitisinone arrests ochronosis and decreases rate of progression of Alkaptonuria: Evaluation of the effect of nitisinone in the United Kingdom National Alkaptonuria Centre. *Mol Genet Metab* 2018; 125: 127–134
- [15] Hughes JH, Wilson PJM, Sutherland H et al. Dietary restriction of tyrosine and phenylalanine lowers tyrosinaemia associated with nitisinone therapy of alkaptonuria. *J Inher Metab Dis* 2019; 10. doi: 10.1002/jimd.12172. [Epub ahead of print]
- [16] Arnoux JB, Le Quan Sang KH, Brassier A et al. Old treatments for new insights and strategies: proposed management in adults and children with alkaptonuria. *J Inher Metab Dis* 2015; 38: 791–796
- [17] Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). S2k-Leitlinie: Gonarthrose 2018. AWMF Registernummer: 033-004
- [18] Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC). S2k-Leitlinie: Koxarthrose 2019. AWMF-Registernummer: 033-001
- [19] Deutsche Rentenversicherung Bund. Reha-Therapiestandards Chronischer Rückenschmerz. 1. Auflage (01/2011)
- [20] Programm für Nationale Versorgungs Leitlinien. Nationale Versorgungs Leitlinie Nicht-spezifischer Kreuzschmerz. 2. Auflage, 2017 Version 1
- [21] Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB et al. An ultra-brief screening scale for anxiety and depression: the PHQ-4. *Psychosomatics* 2009; 50: 613–621
- [22] Höfler E, Sprengart P. *Praktische Diätetik Grundlagen, Ziele und Umsetzung der Ernährungstherapie*. (2. Auflage) Stuttgart, Deutschland: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft
- [23] Gehlen M, Pfeifer M, Lazarescu AD et al. The law of severely disabled persons and its assessment of patients with osteoporosis. *Osteologie* 2019; 28: 2002–2009
- [24] Gehlen M, Pfeifer M, Lazarescu AD et al. Socio-medical assessment of patients suffering from osteoporosis. *Osteologie* 2019; 28: 2010–2017
- [25] Lange U, Uhlemann C, Berg W et al. *Physical Medicine in Rheumatology – Differential Indicative Prescription in Collagen Diseases and Vasculitides*. *Akt Rheumatol* 2007; 32: 281–286
- [26] Dachverband der deutschsprachigen wissenschaftlichen osteologischen Gesellschaften eV./ DVO. S3-Leitlinie: Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und Männern 2017. AWMF-Registernummer 183 – 001
- [27] Gehlen M, Lazarescu AD, Ch Hinz et al. Long-term outcome of patients with pregnancy and lactation associated osteoporosis (PLO) with a particular focus on quality of life. *Clin Rheumatol* 2019; 38: 3575–3583