

Epidemiologie des Morbus Paget

P. Farahmand; J. D. Ringe

Westdeutsches Osteoporose Zentrum, Klinikum Leverkusen, Universität zu Köln

Schlüsselwörter

Morbus Paget des Knochens, Epidemiologie

Zusammenfassung

Der Morbus Paget des Knochens weist eine Reihe von epidemiologischen Besonderheiten auf, die bis heute viele Fragen aufwirft. Das Auftreten des Erkrankungsbildes vor dem 40. Lebensjahr ist sehr selten, erreicht aber in der Altersgruppe > 80 Jahre in einigen Populationen Prävalenzraten von 6,9 bis 10%. Auffällig ist zudem eine sehr ausgeprägte Variation der Prävalenz mit besonders hohen Raten in bestimmten geografischen Regionen Nordenglands, Süditaliens und bestimmten Bezirken Spaniens. Demgegenüber steht das extrem seltene Auftreten in Skandinavien und Afrika. Aktuelle Untersuchungen weisen in einigen Regionen auf eine rückläufige Inzidenz, Prävalenz, Morbidität und Mortalität der Erkrankung hin. Neben dem sporadischen Auftreten der Erkrankung werden auch familiäre Häufungen mit früherem Krankheitsbeginn und einem anderen Befallsmuster beobachtet.

Keywords

Paget's disease of bone, epidemiology

Summary

Paget's disease of bone is a disorder with extraordinary epidemiological aspects, which are partly unresolved up to date. While the disease is very uncommon below the age of 40 years prevalence increases with age in some populations and reaches 6,9 to 10% in the age group > 80 years. There is a marked geographic variation of age and gender-related prevalence rates with for example regions of high prevalence in north-western England, southern Italy and several regions in Spain in contrast to the extreme rarity of the disease in Scandinavia and Africa. Some data show a decline in incidence, prevalence, morbidity and mortality due to Paget's disease of bone. Additionally there are sporadic and familial forms of this localized bone disease with different clinical outcomes.

Korrespondenzadresse

Dr. Parvis Farahmand
Westdeutsches Osteoporose Zentrum
Klinikum Leverkusen, Universität zu Köln
Am Gesundheitspark 11, 51375 Leverkusen
Tel.: +49 (0) 214/13 22 91, Fax: +49 (0) 214/13 22 94
E-Mail: parvis.farahmand@klinikum-lev.de

Epidemiology of Paget's disease of bone

Osteologie 2011; 20: 114–118
eingereicht: 7. April 2011
angenommen: 13. April 2011

teitis deformans“. Sein erster Fall bezog sich auf einen männlichen Patienten, den er erstmals im Jahre 1856 gesehen hatte. Dieser wies bei Erstvorstellung eine Vergrößerung des Schädels sowie eine Deformität beider Beine auf. 16 Jahre später hatte der Patient Sehstörungen, retinale Einblutungen und einen Hörverlust. Bei der schriftlichen Publikation im Jahre 1877 schließlich konnte Paget neben der ausführlichen klinischen Beschreibung auch den Autopsiebefund und biochemische Daten präsentieren und mit anderen Fällen der Literatur vergleichen (26). Es folgte 1882 die Publikation weiterer Fälle (27) und im Jahre 1889 schließlich seine letzten Anmerkungen zu diesem Krankheitsbild (28). Am ehesten durch seine systematische Aufarbeitung des Krankheitsbildes wurde es später nach ihm benannt, obgleich er nicht der Erstbeschreiber war. Nach der ersten Publikation wuchs der Kenntnisstand über das Krankheitsbild stetig an. Die äußerst interessanten und außergewöhnlichen epidemiologischen Aspekte des M. Paget des Knochens gaben der medizinischen Forschung lange Zeit Rätsel auf und sollen im Folgenden dargestellt werden.

Inzidenz und Prävalenz hinsichtlich Alter und Geschlecht

Die großen epidemiologischen Studien zur Ermittlung der Prävalenz basieren im Wesentlichen auf der retrospektiven Auswertung von Röntgenbildern des Abdomens und Beckens, da je nach Untersuchung 54% bis 95% der Patienten mit M. Paget skelettale Veränderungen im Bereich des Beckens, des Sakrums, der Femurköpfe und der lumbalen Wirbelsäule aufweisen (3, 4, 10, 35).

Klinisch epidemiologische Untersuchungen beinhalten eine große Dunkelziffer, da nur etwa fünf bis sieben Prozent der Patienten symptomatisch sind (20, 42).

Historischer Hintergrund

Der erste medizinische Fallbericht über einen männlichen Patienten mit einer „Verlängerung der Knochen“ sieben Jahre vor dessen Tod datiert auf das Jahr 1801 und erfolgte durch Saucerotte (16). Es folgten Publikationen im Jahre 1812 durch Rullier (16), 1869 durch Wilks (43) und 1873 durch Czerny, der eine Erkrankung des unteren Teiles der Tibia und Fibula beschrieb, die letztlich zu einer Verbiegung der Knochen führte (27). Er betrachtete dies jedoch

als eine Entzündung und benannte das Krankheitsbild „Osteitis deformans“.

Sir James Paget, der Namensgeber dieses Krankheitsbildes, präsentierte schließlich 1876 vor der „Medizinischen und Chirurgischen Gesellschaft von London“ eine Gruppe von fünf Patienten im mittleren Lebensabschnitt mit einer langsam voranschreitenden Erkrankung vor allem des Schädels und der langen Röhrenknochen (16), wobei er auch die Fallbeschreibungen unter anderem von Saucerotte und Wilks einbezog. Auch er verwendete die Bezeichnung „Os-

Häufig sind Zufallsbefunde in der Röntgendiagnostik bei anderen Fragestellungen, wie zum Beispiel i. v.-Pyelogrammen (32), oder Diagnosestellungen im Rahmen der Abklärung einer erhöhten alkalischen Phosphatase. In vielen Fällen erfolgt die Diagnosestellung erst in fortgeschrittenen Krankheitsstadien.

In allen Untersuchungen ist aber eine Zunahme der Prävalenz mit steigendem Alter zu erkennen. Unterhalb von 55 Jahren ist die Erkrankung äußerst selten, in der Altersgruppe 55–59 Jahre sind die Prävalenzen für Großbritannien im Jahre 1994 mit 0,3% für Männer und ebenfalls 0,3% für Frauen angegeben. In der Altersgruppe >85 Jahre steigt sie deutlich auf 6,9% für Männer und 5,8% für Frauen an (6). Das alterskorrigierte Verhältnis von Männern zu Frauen beträgt 1,6 zu 1 (6). Analog dazu wird in den USA die Prävalenz in der Altersgruppe >40 Jahre auf ein bis drei Prozent geschätzt mit einem Anstieg auf acht bis zehn Prozent bei den über 80-Jährigen (39). In ►Abbildung 1 sind die 1974 und 1994 ermittelten alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenzraten des M. Paget in zehn britischen Städten dargestellt.

Anhand von Daten der zentralen Datenbank der englischen Hausärzte (General Practice Research Database) über den Zeitraum von 1988 bis 1999 wurde die Inzidenz der Erkrankung ermittelt. Demnach steigt die Inzidenz des M. Paget steil mit dem Alter an, sowohl für Männer als auch für Frauen. In der Altersgruppe 55 bis 59 Jahre beträgt sie 0,3 pro 10 000 Patientenjahre für Männer und Frauen gleichermaßen. In der Altersgruppe ≥85 Jahre erreicht sie 5,4 Neuerkrankungen unter den Frauen und 7,6 Neuerkrankungen unter den Männern jeweils pro 10 000 Patientenjahre (42). In ►Abbildung 2 sind die alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenzraten dargestellt. Bemerkenswert ist der in der gleichen Untersuchung für den Zeitraum 1988 bis 1999 festgestellte Rückgang der Inzidenz von 1,1 auf 0,7 Neuerkrankungen pro 10 000 Einwohner (42).

Geografische Prävalenz

Die Prävalenz weist ausgeprägte geografische Unterschiede auf (6), mit den höch-

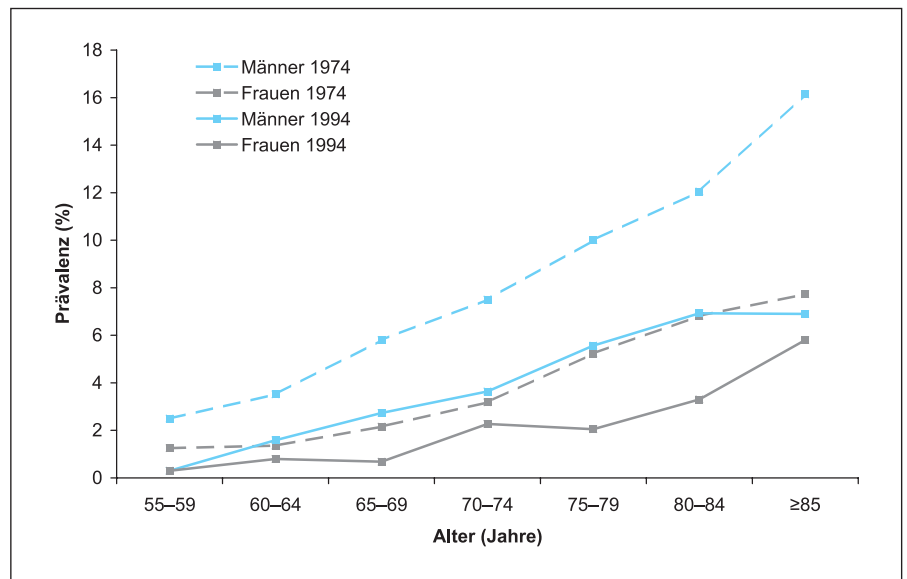


Abb. 1 Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz des Morbus Paget des Knochens in zehn britischen Städten 1974 und 1994 (4, 6)

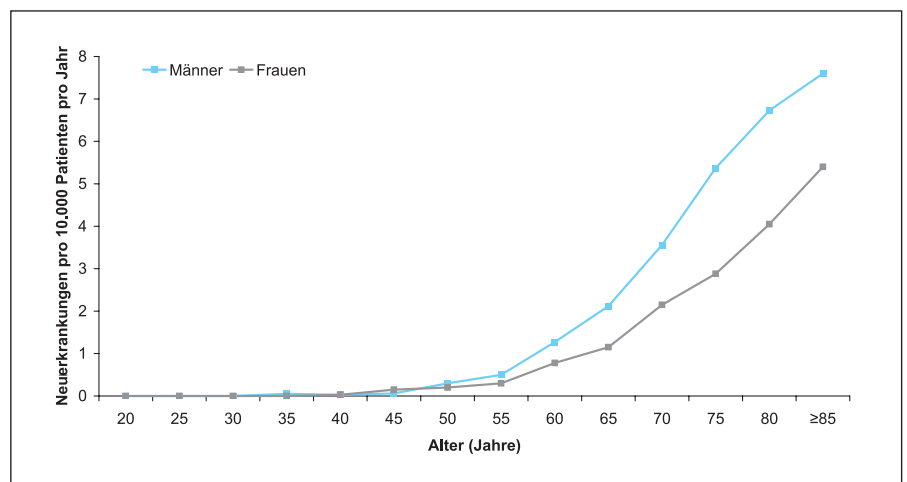


Abb. 2 Alters- und geschlechtsspezifische Inzidenz des Morbus Paget des Knochens unter fünf Millionen britischen Männern und Frauen (42)

ten Raten in Großbritannien (3, 4), Australien (13) und Nordamerika (15), gefolgt von Westeuropa. Hingegen ist die Erkrankung sehr selten in Skandinavien, Irland, Südeuropa (2) und Afrika (33). Allerdings muss hier weiter differenziert werden: Innerhalb Großbritanniens wurde eine auffällige Variation der Prävalenzen festgestellt mit den höchsten Werten (8,3%) im Nordwesten der Insel (sogenannter Lancashire-Focus) und den niedrigsten Werten im Süden (4,6%) (3).

Detheridge et al. veröffentlichten 1982 eine europäische Analyse von an Radio-

logen versendeten Fragebögen und von Auswertungen von Röntgenbildern aus 13 europäischen Städten zur Häufigkeit der Diagnose M. Paget. Außerhalb Großbritanniens wurden die höchsten Prävalenzen in den französischen Städten Bordeaux, Rennes und Nancy mit 2,0 bis 2,7% ermittelt. Diese Werte entsprechen in etwa den britischen Städten außerhalb des Lancashire-Focus. Es folgten Dublin (1,7%), Valencia (1,3%), Essen (1,3%), Palermo (0,5%) und Malmö (0,4%) (9). Eine niederländische Fall-Kontroll-Untersuchung im Rahmen der Rotterdam-Studie aus dem

Jahre 2004 ergab eine Prävalenz von 3,6 % (11).

Die Tatsache, dass die Erkrankung nicht nur in Großbritannien regional unterschiedliche Verteilungsmuster aufweist, führte zu einer Reihe von regionalen Untersuchungen, die die Daten von Detheridge et al. zum Teil in Frage stellen. Auch sind der Nordosten der USA, die zentrale (Sierra de la Cabrera) und nordwestliche (Salamanca) Region Spaniens sowie der Süden Italiens (Campania) als Areale mit hoher Prävalenz des M. Paget zu nennen (1, 14, 22, 24). Nach der Erhebung von Detheridge beträgt die Prävalenz des M. Paget in Italien 0,5 bis 1 % (9). Wird eine Kombination von Röntgenbildauswertung, Knochenszintigrafiefunden und laborchemischen Analysen zur Ermittlung der Prävalenz verwendet, so beträgt diese zumindest 1 % bei einer Varianz von 0,7 bis 2,4 % (14).

Die Prävalenz für Spanien wurde auf 0,9 bis 1,3 % kalkuliert (9), erreicht aber in der Region Salamanca im Nordwesten Spaniens 5,7 % bei der Bevölkerung > 40 Jahre (24).

Neben lokalen Häufungen in einigen ländlichen Gebieten zum Beispiel in Süditalien und einigen Regionen Spaniens (24, 31) beeinflussen auch Migrationseffekte in Großstädten die regional unterschiedlichen Prävalenzen (14). Zudem führten Migrationsstudien zum M. Paget, wonach die Prävalenz der Erkrankung bei in England geborenen Einwanderern in Australien mit 4,0 % zwischen der Prävalenz in England (5,0 %) und der Prävalenz der australischen Ureinwohner (3,2 %) liegt, auch zu der Diskussion, ob Umweltfaktoren bei der Pathogenese des M. Paget eine Rolle spielen könnten (2).

In Nordamerika ist die Prävalenz der Erkrankung in der weißen Bevölkerung deutlich höher als in der afroamerikanischen Bevölkerung, und nördlich gelegene Städte weisen höhere Prävalenzen auf als südlich gelegene Städte: New York 3,9 %, Atlanta 0,9 % (15). Bei nordamerikanischen Indianern ist die Prävalenz des M. Paget sehr gering, wenngleich Untersuchungen an prähistorischen indianischen Skeletten auch M.-Paget-Läsionen aufwiesen (21).

Die ersten Daten zur Prävalenz der Erkrankung in Deutschland wurden von Schmorl im Jahre 1932 erhoben, der in

Dresden bei 4614 Autopsien nicht selektierter Patienten über 40 Jahre in 138 Fällen einen M. Paget diagnostizierte, so dass sich eine Prävalenz von 3 % ergab (36). Spätere Untersuchungen ergaben eine Prävalenz in Essen von 1,3 % (9) und 1,83 % für Hamburg (32).

Neben sporadischem Auftreten besteht auch eine familiäre Häufung. Für Großbritannien wurde eine zehnfach erhöhte Prävalenz des M. Paget bei Eltern und Geschwistern von betroffenen Patienten ermittelt verglichen mit den Eltern und Geschwistern des jeweiligen Ehepartners (41). In einem amerikanischen Patientengut wurde eine positive Familienanamnese mit erkrankten Eltern oder Geschwistern bei 12,3 % der betroffenen Patienten gefunden verglichen mit 2,1 % in der Kontrollgruppe (40). Zudem zeigte sich das Risiko für Verwandte ersten Grades von M.-Paget-Patienten siebenfach erhöht, ebenfalls zu erkranken. Das kumulative Risiko für Verwandte war am höchsten, wenn der Erkrankte bei Diagnosestellung unter 55 Jahre alt war und eine Knochendeformität vorlag. Eine spanische Untersuchung an 35 Familien aus dem Großraum Madrid ergab mit 14 betroffenen Verwandten eine Prävalenz von 40 % innerhalb der erstgradigen Verwandtschaft (25). Aus den Untersuchungen wurde zudem festgestellt, dass das Erkrankungsalter bei den familiären Formen niedriger und die Anzahl der betroffenen Knochen höher ist als bei den sporadischen Formen (41). Die familiäre Häufung von Fällen führte letztlich zum Nachweis einer ganzen Reihe von genetischen Polymorphismen (17, 38).

Auch an historischen Knochenfunden wurde die Diagnose M. Paget vermutet. So weisen das Os parietale eines Schädels aus einer altägyptischen Grabstätte und ein Femur aus dem Neolith radiologische Zeichen des M. Paget auf (18, 29). Des Weiteren ergaben Röntgenuntersuchungen von insgesamt 2770 Skeletten aus Ausgrabungsstätten in Barton on Humber, Großbritannien, die auf den Zeitraum 900 bis 1850 nach Christus datiert werden, eine Prävalenz des M. Paget von durchschnittlich 2,1 % in der Altersgruppe > 40 Jahre. Allerdings wurde die Schlussfolgerung der Autoren, dass sich in dem Zeitraum von 900 bis 1850 eine Änderung der Prävalenz

entwickelte – für die Zeit vor 1500 wurden 1,7 % angegeben, nach 1500 hingegen 3,1 % – kontrovers diskutiert (34).

Aktuelle Daten lassen aber die Folgerung zu, dass sich die Prävalenz des M. Paget innerhalb der letzten Dekaden verändert hat (6): In einer Neuauflage der Untersuchung zur Prävalenz des M. Paget von Barker aus dem Jahre 1974 wurden 1994 in zehn britischen Städten erneut Röntgenaufnahmen des Abdomens auf radiologische Zeichen des M. Paget überprüft. In allen zehn Zentren war die Prävalenz deutlich geringer als noch 20 Jahre zuvor und betrug nur 40 % der Prävalenz von 1974. Die Werte reduzierten sich von 6,2 % auf 2,5 % für Männer und von 3,9 % auf 1,6 % für Frauen. Insbesondere die Regionen mit besonders hohen Prävalenzraten im Jahre 1974 wiesen nun deutlich niedrigere Werte auf. Regionale Unterschiede waren aber weiterhin zu erkennen, nur nicht mehr so ausgeprägt wie 1974. In ►Abbildung 1 sind die unterschiedlichen Prävalenzraten für Männer und Frauen von 1974 und 1994 gegenübergestellt. Analog zu den Prävalenzentwicklungen wurde auch der Rückgang der Inzidenzraten des M. Paget nach den Daten der zentralen Datenbank der englischen Hausärzte (General Practice Research Database) für den Zeitraum 1988 bis 1999 dokumentiert. Demnach ging die Zahl der Neuerkrankungen von 1,1 auf 0,7 pro 10 000 Patientenjahre zurück (42). Daten aus Neuseeland über den Zeitraum 1973 bis 2002 weisen auch auf eine geringere Prävalenz der Erkrankung und einen Rückgang der durchschnittlichen Krankheitsschwere hin – gemessen an der Höhe der alkalischen Phosphatase im Serum bei Erstvorstellung und der Aktivität in der Knochenszintigrafie (7, 8). Diese Entwicklung wird jedoch nicht von den Zentren in Südeuropa beobachtet (14).

Morbidität

Der größte Teil der Patienten wird als asymptomatisch beschrieben, wobei der Anteil der symptomatischen Patienten auf etwa fünf bis sieben Prozent geschätzt wird (20, 42). Van Staa und Mitarbeiter untersuchten in ihrer Analyse von Daten der General Practice Research Database (GPRD)

neben Inzidenzraten auch Komplikationen des M. Paget im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (42). Durch Vergleich der durch niedergelassene Hausärzte kodierten Diagnose mit den Daten der radiologischen Prävalenzstudien zum M. Paget wird gefolgert, dass bei etwa sieben Prozent der Patienten mit einem radiologischen Befund eines M. Paget auch klinisch M. Paget diagnostiziert wird.

Als skeletale Komplikationen sind Frakturen, Taubheit, Beeinträchtigung anderer Hirnnerven, Osteoarthritis, sarkomatöse Entartung und das Auftreten von Riesenzelltumoren zu nennen (23, 31, 42). Damit verbunden sind häufigerer Gelenkersatz an Hüften und Knien, Gelenk-, Rücken- und Kopfschmerzen sowie die vermehrte Rezeptierung von Analgetika. Zudem wird bei M. Paget häufiger die Entwicklung einer Herzinsuffizienz beobachtet. Vergleichende Untersuchungen zwischen sporadischen und familiären Erkrankungsfällen von M. Paget zeigten eine höhere Komplikationsrate für die familiären Fälle (35). ► Tabelle 1 zeigt die relativen Risiken für eine Reihe von Erkrankungen bei M. Paget im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Mortalität

In der genannten Analyse von GPRD-Daten, die 2465 Patienten mit M. Paget und 7395 Kontrollpatienten umfasste, wurde eine 5-Jahres-Sterblichkeitsrate von 32,7% ab der Diagnosestellung des M. Paget angegeben, verglichen mit 28,0% für die Kontrollgruppe (42). Als Haupttodesursachen bei über 80% der M.-Paget-Patienten werden in absteigender Reihenfolge Erkrankungen des Herzkreislaufsystems, Neoplasien und Erkrankungen des Respirationstraktes angegeben. Die relativen Risiken betragen jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe 1,5, 1,8 und 1,3 respektive. Für die Entwicklung einer Herzinsuffizienz lag das relative Risiko bei 1,2, für ein vermehrtes Auftreten einer arteriellen Hypertonie, für kardiovaskuläre oder zerebrale ischämische Ereignisse ergab sich in dieser Untersuchung kein Hinweis. Der größte Teil der malignen Knochentumoren im Erwachsenenalter wird dem M. Paget zugeschrieben

Tab. 1 Erkrankungen bei Morbus Paget und relatives Risiko im Vergleich zur Kontrollgruppe (42)

Erkrankung	RR
Rückenschmerzen	2,1
Osteoarthritis	1,7
prothetischer Gelenkersatz Hüfte	3,1
prothetischer Gelenkersatz Knie	1,6
Frakturen	1,2
Oberschenkelfrakturen	1,4
Rezeptierung von Analgetika	2,1
Taubheit	1,6
Tinnitus	1,5
Beeinträchtigung von Hirnnerven	1,2
Herzinsuffizienz	1,2

(5). Epidemiologische Untersuchungen zur Inzidenz und Prävalenz des M. Paget und von malignen Knochentumoren zeigten, dass die Mortalitätsraten beider Erkrankungen seit dem Geburtsjahrgang 1880 in gleichem Maße kontinuierlich rückläufig sind (12). Hinsichtlich des Auf-

Fazit

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass der Morbus Paget des Knochens eine Erkrankung des fortgeschrittenen Lebensalters ist, deren Inzidenz und Prävalenz mit steigendem Alter deutlich zunimmt. Es bestehen zudem erhebliche Unterschiede in der Prävalenz der Erkrankung, sowohl länderübergreifend als auch regional. Aktuelle Studien weisen auf einen Rückgang der Inzidenz und der Prävalenz der Erkrankung hin, verbunden mit einem Rückgang der Krankheitsschwere. Der größte Teil der Patienten ist asymptomatisch, so dass Zufallsbefunde nicht selten sind. Dennoch können Erkrankte über Gelenk-, Rücken- oder Kopfschmerzen, Hörverlust oder Störungen anderer Hirnnerven klagen, neigen häufiger zu Frakturen und benötigen deutlich häufiger prothetischen Gelenkersatz. Außerdem besteht ein höheres Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln. Familiäre Fälle sind in der Regel durch ein früheres Alter bei Diagnosestellung und durch einen ungünstigeren klinischen Verlauf gekennzeichnet.

tretens maligner Tumoren findet sich allerdings eine auffällige Häufung bei bestimmten familiären Formen des M. Paget in Campania im südlichen Italien (19, 31, 44). Bei diesen Fällen wurde zudem ein schwerer Verlauf der Erkrankung verbunden mit einem früheren Alter bei Diagnosestellung beobachtet (30).

Literatur

- Altman RD, Bloch DA, Hochberg MC, Murphy WA. Prevalence of pelvic Paget's disease of bone in the United States. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 461–465.
- Barker DJ. The epidemiology of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1984; 40: 396–400.
- Barker DJ, Chamberlain AT, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone: the Lancashire focus. *Br Med J* 1980; 280: 1105–1107.
- Barker DJ, Clough PW, Guyer PB, Gardner MJ. Paget's disease of bone in 14 British towns. *Br Med J* 1977; 1: 1181–1183.
- Boyd JT, Doll R, Hill GB, Sissons HA. Mortality from primary tumours of bone in England and Wales. *Br J Prev Soc Med* 1969; 23: 12–22.
- Cooper C, Schafheutle K, Dennison E et al. The epidemiology of Paget's disease in Britain: Is the prevalence decreasing? *J Bone Miner Res* 1999; 14: 192–197.
- Cundy T. Is the prevalence of Paget's disease of bone decreasing? *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 2): 9–13.
- Cundy T, McAnulty K, Wattie D et al. Evidence for secular change in Paget's disease. *Bone* 1997; 20: 69–71.
- Detheridge FM, Guyer PB, Barker DJ. European distribution of Paget's disease of bone. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 285: 1005–1008.
- Dickson DD, Camp JD, Ghormley RK. Osteitis deformans: Paget's disease of bone. *Radiology* 1945; 44: 449–470.
- Eekhoff ME, van der Klift M, Kroon HM et al. Paget's disease of bone in The Netherlands: a population-based radiological and biochemical survey – the Rotterdam Study. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 556–570.
- Gardner MJ, Barker DJ. Mortality from malignant tumours of bone and Paget's disease in the United States and in England and Wales. *Int J Epidemiol* 1978; 7: 121–130.
- Gardner JM, Guyer PB, Barker DJ. Radiological prevalence of Paget's disease of bone in British migrants to Australia. *Br Med J* 1978; 1: 1655–1657.
- Gennari L, Merlotti D, Martini G, Nuti R. Paget's disease of bone in Italy. *J Bone Miner Res* 2006; 21 (Suppl 2): P14–P21.
- Guyer PB, Chamberlain AT. Paget's disease of bone in two American cities. *Br Med J* 1980; 280: 985.
- Hamdy RC. Paget's disease of bone. Eastbourne, New York: Praeger Publishers 1981.
- Haslam SI, Thompson JMG, Haites NES, Ralston SH. Genetic mapping in Paget's disease of bone: Evidence for a susceptibility locus on chromosome 18q. *J Bone Miner Res* 1996; 11 (Suppl 1): S369.
- Hutchinson J. On Osteitis deformans. *Illustrated Medical News* 1889; 2: 169–179.

19. Jacobs TP, Michelsen J, Polay JS et al. Giant cell tumor in Paget's disease of bone: Familial and geographic clustering. *Cancer* 1979; 44: 742–747.
20. Kanis JA. Pathophysiology and treatment of Paget's disease of bone, 2. Auflage. London: Martin Dunitz 1998.
21. Lawrence JS. Paget's disease in population samples. *Ann Rheum Dis* 1970; 29: 562.
22. Lopez-Abente G, Morales-Piga A, Bachiller-Corral FJ et al. Identification of possible areas of high prevalence of Paget's disease of bone in Spain. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 635–638.
23. Melton LJ III, Tiegs RD, Atkinson EJ, O'Fallon WM. Fracture risk among patients with Paget's disease: A population-based cohort study. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2123–2128.
24. Miron-Canelo JA, Del Pino-Montes J, Vicente-Arroyo M, Saenz-Gonzalez MC. Epidemiological study of Paget's disease of bone in a zone of the Province of Salamanca (Spain). The Paget's disease of the bone study group of Salamanca. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 801–805.
25. Morales-Piga AA, Rey-Rey JS, Corres-González J et al. Frequency and characteristics of familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 663–670.
26. Paget J. On a form of chronic inflammation of bone. *Medico-chirurgical Transactions, London* 1877; 60: 37–63.
27. Paget J. Additional cases of osteitis deformans. *Medico-chirurgical Transactions, London* 1882; 65: 225–236.
28. Paget J. Remarks on osteitis deformans. *The Illustrated Medical News* 1889; 2: 181–182.
29. Pales L. Maladie de Paget préhistorique. *Anthropologie* 1929; 39: 263–270.
30. Rendina D, Gennari L, De Filippo G et al. Evidence for increased clinical severity of familial and sporadic Paget's disease of bone in Campania, southern Italy. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 1828–1835.
31. Rendina D, Mossetti G, Soscia E et al. Giant cell tumor and Paget's disease of bone in one family: Geographic clustering. *Clin Orthop* 2004; 421: 218–224.
32. Ringe JD, Jend HH, Becker H. Epidemiologie der Osteitis deformans Paget. *MMW* 1984; 126: 683–686.
33. Robertson MM, Thomas AF. Osteitis deformans in the South African Negro. *S Afr Med J* 1978; 53: 183–185.
34. Rogers J, Jeffrey DR, Watt I. Paget's disease in an archeological population. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1127–1134.
35. Rosenkrantz JA, Wolf J, Kaicher JJ. Paget's disease (osteitis deformans); review of one hundred eleven cases. *AMA Arch Intern Med* 1952; 90: 610–633.
36. Schmorl G. Über Ostitis deformans Paget. *Virchows Arch Path Anat* 1932; 283: 694–751.
37. Seton M, Choi HK, Hansen MF et al. Analysis of environmental factors in familial versus sporadic Paget's disease of bone – The New England Registry for Paget's Disease of Bone. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1519–1524.
38. Siris ES. Epidemiological aspects of Paget's disease: Family history and relationship to other medical conditions. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 222–225.
39. Siris ES, Canfield RE. Paget's disease of bone. In: Becker KL, Hrsg. Principles and practice of endocrinology and metabolism. Philadelphia: JB Lippincott 1990.
40. Siris ES, Ottman R, Flaster E, Kelsey JL. Familial aggregation of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 495–500.
41. Sofaer JA, Holloway SM, Emery AE. A family study of Paget's disease of bone. *J Epidemiol Community Health* 1983; 37: 226–231.
42. van Staa TP, Selby P, Leufkens HGM et al. Incidence and natural history of Paget's disease of bone in England and Wales. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 465–471.
43. Wilks S. Case of osteoporosis or spongy hypertrophy of bones. *Transactions of the Pathological Society of London* 1869; 20: 273–277.
44. Wu RK, Trumble TE, Ruwe PA. Familial incidence of Paget's disease and secondary osteogenic sarcoma: A report of three cases from a single family. *Clin Orthop* 1991; 265: 306–309.