

Knochendichte und Knochenstoffwechsel von Kindern unter oraler Antikoagulation mit
Marcumar

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Florian Joachim Hack
aus Wetzlar

Gießen 2012

Aus dem Medizinischen Zentrum für Radiologie, Abteilung Kinderradiologie, des
Universitätsklinikums Gießen und Marburg GmbH
Leiter: Prof. Dr. med. Gerhard F. P. Alzen

Gutachter: Prof. Dr. G. Alzen
Gutachter: Prof. Dr. S. Gattenlöhner

Tag der Disputation: 17.07.2013

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund	1
1.2	Fragestellung	1
2	Vitamin K-, deren Antagonisten und Knochenstoffwechsel	2
2.1	Vitamin K	2
2.2	Osteocalcin	5
2.3	Einfluss von Vitamin-K-Antagonisten auf den Knochen	8
3	Osteoporose, ein pädiatrisches Problem	8
3.1	Entwicklung des Knochen und Erreichen der Peak Bone Mass	8
3.1.1	Physiologische Knochenentwicklung	8
3.1.2	Ernährung	11
3.1.3	Aktivität	21
3.1.4	Chronische Erkrankungen und Medikamente	23
3.2	Osteoporose	26
3.2.1	Definitionen	26
3.2.2	Epidemiologie	28
3.2.3	Klassifizierung der Osteoporose	28
3.2.4	Idiopathische juvenile Osteoporose	30
4	Erhebung des Knochenstatus im Kindesalter	30
4.1	Laboruntersuchungen	31
4.1.1	Knochenumbauparameter	31
4.1.2	Kalzium-Phosphat-Homöostase	36
4.2	Knochendichtemessung	36
4.2.1	Methoden	36
5	Material und Methoden	43
5.1	Studiendesign und Rekrutierung des Patientenkollektivs	43
5.2	Untersuchungsablauf	45
5.3	Fragebogen zur Anamnese, Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten.	46
5.3.1	Körperliche Untersuchung und Anamnesebogen	46
5.3.2	Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten	46
5.4	Messung der Knochendichte mittels qCT	48
5.5	Laboruntersuchungen	51
5.5.1	Entnahmebedingungen	52

5.5.2	Osteocalcin	53
5.5.3	Knochenspezifische alkalische Phosphatase	53
5.5.4	Deoxypyridinolin-Crosslinks	53
5.5.5	Parathormon	53
5.5.6	25(OH)-Vitamin D ₃	53
5.5.7	Kalzium	54
5.5.8	Phosphat	54
5.5.9	Alkalische Phosphatase (APH)	54
5.5.10	Gerinnung	54
5.5.11	Weitere Laborparameter	54
5.5.12	Normwerte	55
5.6	Statistische Auswertung	57
5.6.1	Datenaufnahme	57
5.6.2	Deskriptive Statistik	57
5.6.3	Test auf Unterschiede	57
5.6.4	Beurteilung der Aktivität	59
6	Ergebnisse	59
6.1	Deskriptive Statistik der Marcumar-Gruppe	59
6.1.1	Allgemeine anthropometrische und kardiologische Parameter	59
6.1.2	Knochendichte	61
6.1.3	Laborwerte	62
6.1.4	Ernährung und Aktivität	69
6.2	Vergleich Knochendichte zwischen Marcumarpatienten und Gesunden	70
6.3	Vergleich Osteocalcin und Gesunde	73
6.4	Erhöhtes Risiko durch Einflussfaktoren Ernährung und Aktivität	77
6.5	Einzelfallbetrachtung der Patienten mit niedriger Knochendichte	79
6.5.1	Knochendichte	79
6.5.2	Knochenstoffwechsel	80
6.5.3	Kalziumhomöostase	80
7	Diskussion	81
7.1	Bewertung der Ergebnisse und Limitationen der Arbeit	81
7.2	Literaturvergleich	84
8	Zusammenfassung	88
9	Abstract	89

10	Abkürzungsverzeichnis	90
11	Abbildungsverzeichnis	93
12	Tabellenverzeichnis	95
13	Literaturverzeichnis	97
14	Anhang	111
14.1	Einverständniserklärung zur Datenspeicherung	111
14.2	Informationsbogen zur Untersuchung und zum Strahlenschutz	112
15	Ehrenwörtliche Erklärung	113
16	Danksagung	114

1 Einleitung

1.1 Hintergrund

Die Frage nach der möglichen Beeinflussung der Knochendichte bei Kindern unter Marcumar, die zu dieser Arbeit führte, ergab sich bei der Beobachtung des Falles eines Patienten der kinder-kardiologischen Ambulanz der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität Gießen. Der Jugendliche war im Herbst des Jahres 2000 17 Jahre alt. Zu diesem Zeitpunkt traten vermehrt Schmerzen in den Beinen und der rechten Hand auf. Es wurde von einer osteologischen Praxis die Verdachtsdiagnose einer medikamenteninduzierten High-Turnover-Osteoporose gestellt. Diese wurde durch laborchemische Messungen und eine Knochendichtebestimmung bestätigt. Die Knochendichte war vermindert. Dabei wurde an einem Hologic ODR 1000, einem dual-energy X-Ray-Absorptiometry(DXA)-Gerät, an den Lendenwirbeln LWK1-LWK4 mit $0,686 \text{ g/cm}^2$ gemessen, der T-Score-Wert lag bei $-3,68 \text{ SD}$, der Z-Score-Wert bei $-3,24 \text{ SD}$. Das Serum-Vitamin D war erniedrigt und die knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) war leicht erhöht.

Neben der Dauermedikation mit Valoron® (Tillidin + Naloxon) und Zyloric® (Allopurinol) aufgrund einer Hyperurikämie nahm der Patient seit der Implantation eines Aortenklappenersatzes im Februar 1999 regelmäßig Marcumar® (Phenprocoumon) zur oralen Antikoagulation ein. Des Weiteren war der Patient wegen einer postoperativen Fußheberschwäche beidseits in der körperlichen Aktivität stark eingeschränkt.

Nach einer Therapie mit Kalzium-D-forte (Kalzium + Vitamin D) besserte sich die Schmerzsymptomatik und die Dosis von Valoron® konnte reduziert werden.

1.2 Fragestellung

Da für Kinder keine Daten zum Einfluss von oralen Antikoagulanzen, die als Vitamin K-Antagonisten wirken (OAK), auf die Knochendichte oder den Knochenstoffwechsel vorliegen, die Einnahme von OAK, je nach Indikation, meist lebenslang erfolgen muss, ergab sich hieraus folgende Fragestellung:

Hat eine Langzeittherapie mit einem Vitamin K-Antagonisten einen Einfluss auf Knochenstoffwechsel und -dichte, so dass im späteren Leben mit einem erhöhten Frakturrisiko / einer früheren Osteoporose-Manifestation gerechnet werden muss?

2 Vitamin K-, deren Antagonisten und Knochenstoffwechsel

2.1 Vitamin K

Unter dem Begriff Vitamin K sind mehrere lipophile Substanzen mit gleicher spezifischer Wirkung zusammengefasst. In Pflanzen findet sich meist Phyllochinon (Vitamin K₁), Bakterien bilden Menachinone (Vitamin K₂). Beide haben einen identischen 2-Methyl-1,4-Naphtochinon-Ring mit einer aliphatischen Seitenkette an Position 3. Bei Menachinonen wiederholt sich in der Seitenkette eine einfach ungesättigte Einheit aus 5-Kohlenstoff-Atomen (Prenyl-Einheiten) verschieden häufig. Die Anzahl der Wiederholungen wird als Adnex angegeben (Menachinon-n, MK-n). Bei Phyllochinon ist diese Seitenkette einfach ungesättigt und besteht aus vier Prenyl-Resten. Die Vitamine K₃ und K₄ (Menadion und Menadiolester) sind synthetische Substanzen (Shearer 1995).

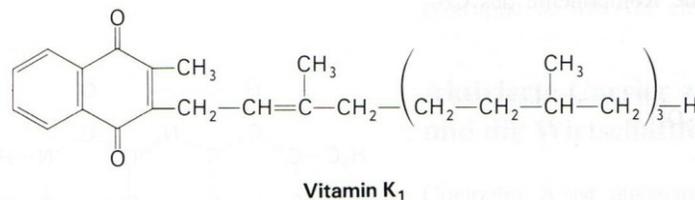


Abbildung 1 – Vitamin K₁ (Phyllochinon) (Stryer 1996)

Phyllochinon kommt hauptsächlich in grünem Blattgemüse, diversen Hülsenfrüchten und einigen Ölen, wie Raps- und Sojaöl vor. Geringere Mengen finden sich in verschiedenen Fischarten, Fleisch, Getreideprodukten und Erfrischungsgetränken (Shearer 1995).

Als fettlösliches Vitamin wird Phyllochinon Gallensäure-abhängig im Jejunum und Ileum resorbiert und in Mizelen gebunden zur Leber transportiert. Ca. 60-80% des zugeführten Phyllochinons werden vom Organismus aufgenommen (Shearer 1995).

In der natürlichen Darmflora des menschlichen Kolons werden von verschiedenen Bakterien Menachinone synthetisiert. Die Resorptionsrate müsste jedoch aufgrund der hohen Lipophilität und der im Kolon fast nicht mehr vorkommenden Gallensalze sehr gering sein. Das Vorkommen von Menachinonen in der menschlichen Leber in nicht irrelevanten Mengen ist jedoch ein indirekter Beweis für die Aufnahme von Menachinonen aus dem Kolon. 90% des gespeicherten Vitamin K sind Menachinone, die

Verteilung schwankt interindividuell, entspricht aber der, welche auch im Darm gefunden wird (Shearer 1995).

Neben der Leber fungiert auch der Knochen als Speicherorgan für Phyllochinon und Menachinone. Ein weiterer Teil zirkuliert zudem im Blutkreislauf (Shearer 1995).

Vitamin K wirkt als Koenzym bei der posttranslationalen Carboxylierung von Glutamat-Seitenketten diverser Proteine mit, deren Bindungsfähigkeit an Kalzium-Ionen dadurch erhöht wird. Abbildung 2 zeigt den Mechanismus der Carboxylierung beim posttranslationalen Durchgang der Vitamin K-abhängigen Proteine durch das endoplasmatische Retikulum. Hier werden die Glutamy(Glu)-Seitenketten durch eine Carboxylase unter der Oxidation des Co-Faktors Hydrochinon (KH₂) zu Vitamin K-Epoxid und unter Einsatz eines CO₂-Moleküls zu γ -Carboxyl-Glutamy(Gla)-Resten carboxyliert (Berkner 2000; Schurgers, Dissel et al. 2001).

Vitamin K-Hydrochinon (KH₂) dient als Koenzym. Das entstandene Vitamin K-Epoxid (KO) wird durch das Enzym KO-Reduktase in die Hydrochinonform zurückgeführt (Berkner 2000).

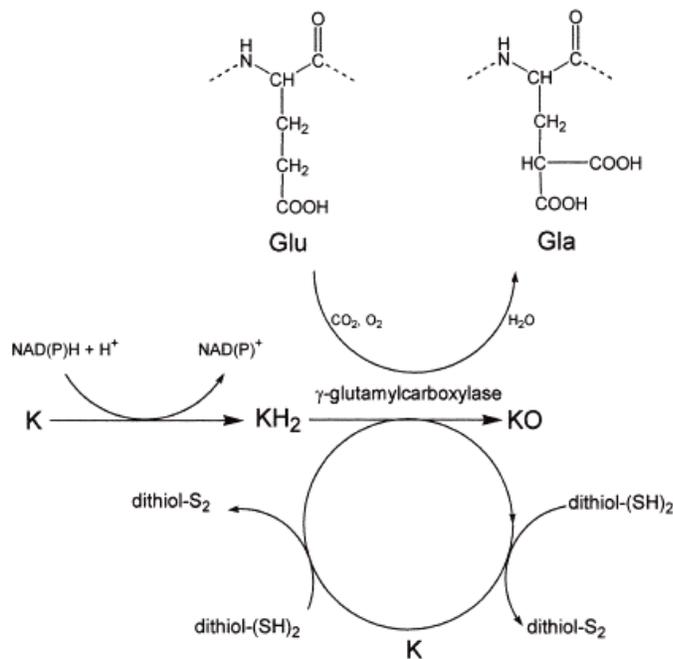


Abbildung 2 - Vitamin K-abhängige Carboxylierung von Glutamat-Seitenketten (Schurgers, Dissel et al. 2001)

Zu den bekanntesten Vitamin K-abhängigen Proteinen gehören die in der Leber synthetisierten Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X. Weitere Proteine spielen eine Rolle im Knochenstoffwechsel. Hierzu zählen Osteocalcin ((OC), auch Bone-Gla-Protein (BGP)) und das Matrix-Gla-Protein (MGP). Andere kommen in den Gefäßwänden (Protein S, MGP, Gas6) vor (Schurgers, Dissel et al. 2001). Auch die γ -Glutamyl-Carboxylase selbst wurde als ein Vitamin K-abhängiges Protein identifiziert (Berkner 2000).

Seit 1975 ist der Zusammenhang zwischen Vitamin K und dem Knochen bekannt. Pettifor und Benson (Pettifor and Benson 1975) erkannten in der Einnahme des Vitamin K-Antagonisten Warfarin während der Schwangerschaft die Ursache für die Chondrodysplasia punctata, die seit dem auch Fetales-Warfarin-Syndrom oder Warfarin-Embryopathie genannt wird. Dieser Fund war der Auslöser für die Suche nach Proteinen mit Gla-Seitenketten im Knochen.

Die genauen Funktionen der Vitamin K-abhängigen Proteine im Knochenstoffwechsel sind noch weitgehend ungeklärt, wahrscheinlich spielen aber Osteocalcin und Matrix-Gla-Protein aufgrund der hohen Bindungsfähigkeit an Kalzium und Hydroxylapatit (das eigentliche Knochenmineral) eine Rolle bei der Mineralisierung der Knochenmatrix. (Vermeer, Knapen et al. 1998).

Aufgrund der hohen Effektivität, mit der die Leber in der Lage ist, Vitamin K aus dem Blutkreislauf zur Bildung von Gerinnungsfaktoren zu extrahieren, ist auch bei niedrigen Vitamin K-Spiegeln im Serum eine ausreichende Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren gewährleistet. Ein ernährungsbedingter Vitamin K-Mangel mit resultierender Gerinnungsstörung ist daher selten. Eine tägliche Zufuhr von 0,5 – 1 μ g/kg Körpergewicht reicht zur Carboxylierung der Gerinnungsfaktoren aus (Vermeer, Knapen et al. 1998).

Sato et al. (Sato, Ohtani et al. 2002) zeigten, dass der Vitamin K-Speicher in der Leber schneller auf einen Mangel reagiert als der im Knochen. Eine optimale Carboxylierung der Vitamin K-abhängigen Proteinen im Knochen benötigt jedoch eine größere Zufuhr. Der Vitamin K-Bedarf für eine ausreichende Carboxylierung ist für jedes Gewebe unterschiedlich.

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass niedrige Phyllochinon- und Menachinon-Spiegel mit osteoporotischen Frakturen assoziiert sind (Hart, Catterall et al. 1984; Hart, Shearer et al. 1985; Hodges, Akesson et al. 1993; Feskanich, Weber et al. 1999).

Eine niedrige Konzentration von zirkulierendem Vitamin K geht mit Frakturen (Hodges, Akesson et al. 1993) und einer niedrigen Knochendichte (Kanai, Takagi et al. 1997)

einher. Feskanich et al. (Feskanich, Weber et al. 1999) fanden im Rahmen der Nurses' Health Studie einen Zusammenhang zwischen einer Verminderung des Hüftfrakturrisikos bei Frauen mittleren und höheren Alters und einer hohen Vitamin K-Zufuhr.

Mittels Supplementierung von Vitamin K konnte der postmenopausale Knochenverlust gebremst werden (Orimo, Shirak et al. 1992).

Die Datenlage zum Einfluss von Vitamin K-Antagonisten wie Warfarin und Phenprocoumon auf den Knochen ist nicht eindeutig. Pathologische Effekte sind für Feten (Pettifor and Benson 1975) und junge Tiere (Howe and Webster 1992; Pastoureau, Vergnaud et al. 1993) belegt. Einflüsse auf den erwachsenen Knochen konnten nicht konstant nachgewiesen werden (s. Kapitel 2.3).

Die Ursache für den Unterschied zwischen der Wirkung eines Vitamin K-Mangels und der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten könne in der zusätzlichen direkten Wirkung von Vitamin K auf den Knochen liegen (Vermeer, Knapen et al. 1998). Menachinon-4, und dessen aliphatische Seitenkette alleine, wirken auch direkt, ohne Vermittlung durch Gla-Proteine, auf den Knochen, wahrscheinlich durch eine Hemmung der Osteoklasten-Aktivität durch Apoptose-Induktion (Hara, Akiyama et al. 1995; Kameda, Miyazawa et al. 1996).

2.2 Osteocalcin

Nach der Beschreibung des fetalen Warfarin-Syndroms 1975 durch Pettifor und Benson (Pettifor and Benson 1975) wurden Proteine mit Gla-Seitenketten im Knochen gesucht. Das dabei gefundene Osteocalcin (OC, 49 Aminosäuren, 5,8 kDa, Chromosom 1) enthält drei Vitamin K-abhängige Gla-Reste (Abbildung 3) an Positionen 17, 21 und 24 und ist das häufigste nicht-kollagene Protein des Knochens. Es wird von reifen Osteoblasten synthetisiert und in die Knochenmatrix abgegeben. Ein Teil gelangt als intaktes Protein in die Zirkulation und kann dort als Marker für den Knochenanbau nachgewiesen werden (Lian and Gundberg 1988; Lee, Hodges et al. 2000) und hat sich im klinischen Alltag etabliert.

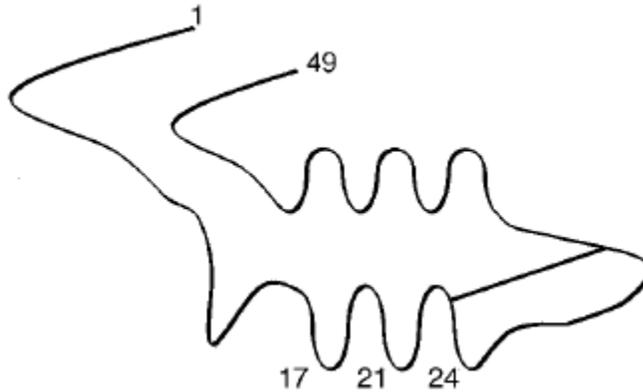


Abbildung 3 – Sekundärstruktur von Osteocalcin. An den Positionen 17, 21 und 24 befinden sich der Gla-Reste, zwischen den Aminosäuren 23 und 29 besteht eine Disulfid-Brücke(Lee, Hodges et al. 2000).

Die Gla-Reste des OC sind mit ihrer hohen Affinität zu Hydroxylapatit wahrscheinlich für dessen Einbau in den Knochen verantwortlich (Price 1988) und spielen damit bei der Mineralisation des Knochens eine Rolle, auch wenn die genaue Funktion von OC noch nicht abschließend geklärt ist (Lian, Stein et al. 1999).

Mit zunehmendem Alter nimmt die Hydroxylapatit-Bindungsfähigkeit von OC ab, parallel dazu auch der Gehalt von OC im Knochen (Lian and Gundberg 1988; Knapen, Hamulyak et al. 1989).

Bei Frauen steigt nach der Menopause der Anteil des minder-carboxylierten Osteocalcins an (Knapen, Hamulyak et al. 1989), was mit einem Verlust an Knochenmasse assoziiert ist (Szulc, Arlot et al. 1994) und einen unabhängigen Risikofaktor für Hüftfrakturen darstellt (Szulc, Chapuy et al. 1993; Szulc, Chapuy et al. 1996).

Eine tägliche Zufuhr von mindestens 1000 µg Vitamin K sei nötig, um eine maximale γ -Carboxylierung des Serum-Osteocalcins zu erreichen (Binkley, Krueger et al. 2002). Diese Ergebnisse haben allerdings noch keine Berücksichtigung in den gemeinsamen Referenzwerten der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V., der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung, der Schweizerischen Gesellschaft für Ernährungsforschung sowie der Schweizerischen Vereinigung für Ernährung (D-A-CH-Referenzwerte) gefunden (Tabelle 1) (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2000).

Tabelle 1 – D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr von Kalzium, Vitamin D₃, Vitamin K und Phosphor (Deutsche Gesellschaft für Ernährung, 2000)

Altersgruppe	Mineralstoff / Vitamin	D-A-C-H-Referenzwert
2-3 Jahre	Kalzium	600 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	15 µg
	Phosphor	500 mg
4-6 Jahre	Kalzium	700 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	20 µg
	Phosphor	600 mg
7-9 Jahre	Kalzium	900 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	30 µg
	Phosphor	800 mg
10-12 Jahre	Kalzium	1100 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	40 µg
	Phosphor	1250 mg
13-14 Jahre	Kalzium	1200 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	50 µg
	Phosphor	1250 mg
15-18 Jahre	Kalzium	1200 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	60(w) / 70(m) µg
	Phosphor	1250 mg
19-22 Jahre	Kalzium	1200 mg
	Vitamin D ₃	5 µg
	Vitamin K	60(w) / 70(m) µg
	Phosphor	700 mg

Auch bei jüngeren Erwachsenen führte eine Vitamin K-Supplementierung zu einem Anstieg des voll carboxylierten Anteils des Osteocalcins (Binkley, Krueger et al. 2000).

Eine unvollständige Carboxylierung der Gla-Reste am OC-Molekül führt zu einer verminderten Knochendichte (Szulc, Arlot et al. 1994). Ein hohes Maß an minder-carboxyliertem OC oder eine zu geringe Aufnahme von Vitamin K durch die Nahrung geht mit einem erhöhten Risiko für Hüftfrakturen einher (Feskanich, Weber et al. 1999).

2.3 Einfluss von Vitamin-K-Antagonisten auf den Knochen

Klinische Studien bei Erwachsenen haben ergeben, dass unter der Therapie mit Vitamin K-Antagonisten wie Phenprocoumon (Marcumar®) oder Warfarin (Coumadin®) der OC-Spiegel im Serum sinkt (Pietschmann, Woloszczuk et al. 1988; van Haarlem, Knapen et al. 1988; Sato, Honda et al. 1997), der relative Anteil des minder-carboxylierten OC hingegen steigt (van Haarlem, Knapen et al. 1988). Fiore et al. (Fiore, Tamburino et al. 1990) und Menon et al. (Menon, Gill et al. 1987) konnten keinen Unterschied für intaktes OC zwischen oral antikoagulierten Patienten und einer Kontrollgruppe finden.

Auch die Ergebnisse hinsichtlich der Knochendichte und der Einnahme von Vitamin K-Antagonisten sind widersprüchlich. In einer Meta-Analyse von neun Originalarbeiten haben Caraballo et al. (Caraballo, Gabriel et al. 1999) gezeigt, dass nur für den distalen Radius ein signifikant-negativer Zusammenhang zwischen oraler Antikoagulation mit Vitamin K-Antagonisten und der Knochendichte besteht. Die Knochendichte an anderen Körperpartien (Wirbelsäule, Hüfte, Oberschenkelhals, Trochanter) zeigte sich vermindert, erreichte aber nicht das in der Meta-Analyse definierte Signifikanzniveau.

Studienergebnisse zum Zusammenhang zwischen oraler Antikoagulation und Knochenstoffwechsel und -dichte bei Kindern lagen bei Beginn der Arbeit noch nicht vor.

3 Osteoporose, ein pädiatrisches Problem

3.1 Entwicklung des Knochen und Erreichen der Peak Bone Mass

3.1.1 Physiologische Knochenentwicklung

Schon vor über 30 Jahren bezeichnete der Endokrinologe Charles Dent die senile Osteoporose als ein pädiatrisches Problem (Dent 1973). Gemeint ist damit die Theorie, dass der menschliche Organismus, während des Wachstums und einer anschließenden Konsolidierung des Knochens, nur bis zu einem gewissen Alter in der Lage ist, Knochenmasse aufzubauen. Daraus resultieren zwei mögliche Strategien, um das Erreichen der Frakturschwelle im Alter zu verzögern: Die Optimierung des Knochenanbaus während der Zeit des Knochenwachstums und der Konsolidierung oder die Reduktion des Knochenabbaus mit zunehmendem Alter (Weaver 2000).

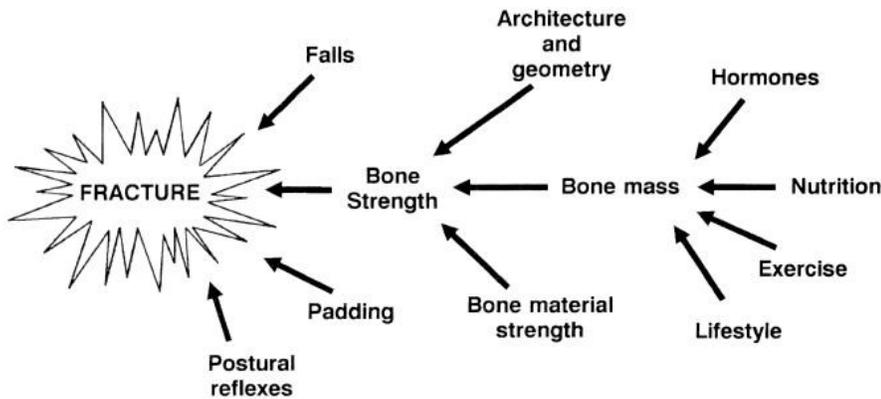


Abbildung 4 – Zusammenspiel der wichtigsten Pathogenitätsfaktoren in der Entwicklung osteoporotischer Frakturen.(Heaney 1996)

Diese Arbeit setzt sich daher mit den wichtigsten Faktoren auseinander, die sich negativ auf den Knochenanbau und die Mineralisierung des Knochens auswirken können und damit das Erreichen der genetisch determinierten, maximalen Knochenmasse erschweren bzw. verhindern (Abbildung 4).

Knochengewebe entwickelt sich bis zum Erwachsenenalter auf zweierlei Art und Weisen. Zum Einen findet ein Längenwachstum und zum Anderen eine Mineralisierung des Gewebes statt. Die Wachstumsgeschwindigkeit bei Mädchen liegt im Alter von 10 Jahren bei 5,5 cm/y und steigt auf einen maximalen Wert von 8,5 cm/y mit ca.12 Jahren. Bei Jungen beginnt der Wachstumsspur etwas später, mit ca. 12 Jahren, bei einem Wachstum von 5 cm/y und steigert sich auf 9,5 cm/y mit 14 Jahren. Im Alter von 16 (Mädchen) bzw. 17 Jahren (Jungen) nähert sich die Wachstumsgeschwindigkeit 0 cm/y an. Während des pubertären Wachstumsschubs – zwischen Pubertätsstadien 2 und 4 nach Tanner - werden zudem ca. 37% der gesamten Knochenmasse erworben. Zwischen 8 und 18 werden pro Jahr ca. 146 g Knochenmineral angebaut, das entspricht im Schnitt ca. 150 mg Kalzium/d. Mit dem Erreichen des 18. Lebensjahres ist das Wachstum weitgehend abgeschlossen, aber erst 85-90% der maximalen Knochendichte erreicht. Nach dem Abschluss der Wachstumsphase erfolgt die „Konsolidierung“ des Knochens, während der kein Größenwachstum mehr stattfindet, wohl aber eine „Reifung“ mit Zunahme des Mineralsalzgehaltes (Heaney, Abrams et al. 2000).

Die Peak Bone Mass (PBM) ist definiert als die Menge an knöchernem Gewebe, die am Ende der Reifephase des Skeletts kumuliert werden konnte (Rizzoli and Bonjour 1999). Zu

diesem Zeitpunkt werden die höchsten Knochendichtewerte gemessen, die ein Mensch erreichen kann (Soyka, Fairfield et al. 2000).

Das Alter, in dem die maximale Knochenmasse erreicht wird, liegt zwischen dritter und vierter Dekade. Neben der Technik der Messung spielt auch die ethnische Zugehörigkeit und das Geschlecht eine Rolle. Schwarze erreichen eine höhere Knochendichte als Weiße (Gilsanz, Roe et al. 1991), Mädchen erreichen die PBM früher als Jungen (Soyka, Fairfield et al. 2000). Teegarden et al. (Teegarden, Proulx et al. 1995) fanden den höchsten Wert des Knochenmineralgehaltes bei jungen Frauen im Alter von 26 Jahren.

Die Höhe der erreichten PBM hängt von zahlreichen Faktoren ab. Im wesentlichen wird sie durch das genetischen Potential bestimmt, also die maximale Dichte und Größe des Skeletts, welche unter optimalen äußeren Bedingungen, d. h. unter Minimierung negativer Einflüsse erreicht werden kann (Abbildung 5).

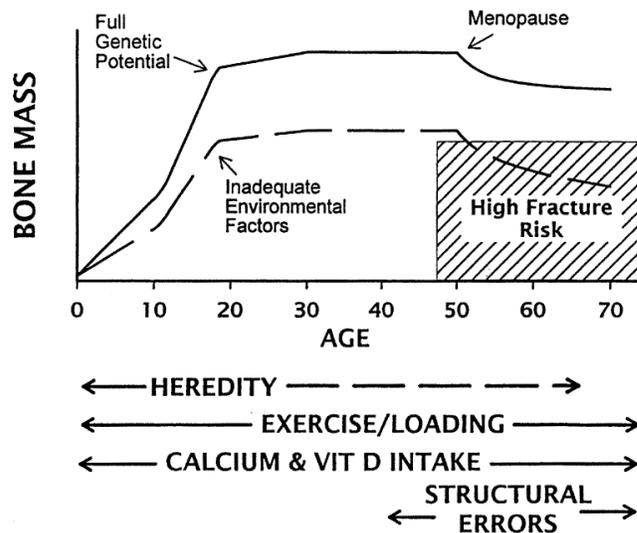


Abbildung 5 - Darstellung der Knochendichte im Verlauf des Lebens. Die obere Linie zeigt den Verlauf bei optimaler Nutzung des genetischen Potentials, die untere Linie den Verlauf, wenn dies nicht gelingt. Unter der Abbildung einige wichtige Einflussfaktoren (Heaney, Abrams et al. 2000).

Zu den wichtigsten Faktoren für eine Nutzung des gesamten genetischen Potentials gehören eine suffiziente Ernährung (siehe Kapitel 3.1.2) und eine gute mechanische Belastung des Knochens (siehe Kapitel 3.1.3) (Heaney, Abrams et al. 2000).

Hernandez et al. (Hernandez, Beaupre et al. 2003) konnten mittels eines Computermodells zeigen, dass eine Erhöhung der maximalen Knochendichte um 10 % die Entwicklung von Osteoporose um 13 Jahre verzögern kann, wohingegen eine

Beeinflussung des altersbedingten Knochenverlustes und des Verlustes während der Menopause nur einen geringeren Effekt auf den Manifestationszeitpunkt der Osteoporose haben. In Studien an Erwachsenen wurde gezeigt, dass die Verringerung der Knochendichte um eine SD zu einer Verdoppelung des Frakturrisikos führt. Auch bei Kindern, wie bei Erwachsenen, zeigte sich eine höhere Frakturrate, wenn der Knochen-Mineralgehalt verringert war (Chan, Hess et al. 1984).

3.1.2 Ernährung

Knochen benötigt als lebendiges Gewebe Nährstoffe, neben Energie insbesondere Proteine und Spurenelemente. Das Knochenwachstum sistiert bei generalisierter Mangelernährung. Aus Mangel an Protein, Vitamin C, Vitamin D, Fluor, Magnesium, Zink, Kupfer oder Mangan können sich spezifische Knochenerkrankungen entwickeln (Heaney 2000). Die Qualität des Knochengewebes ist aber insbesondere von der Zufuhr der Stoffe abhängig, die in großen Mengen in der extrazellulären Matrix (EZM) vorkommen; neben Protein sind dies Kalzium und Phosphor. Die EZM macht über 95% der Knochensubstanz aus und ist für die strukturellen, damit die mechanischen Eigenschaften des Knochens verantwortlich, die zur Gewährleistung der Stützfunktion des Skelettes notwendig sind. Ca. 50% der EZM besteht aus Protein (90% Kollagen Typ I, 10% Nicht-Kollagen-Proteine) und 50% aus Kalzium-Phosphat-Kristallen in Form von Hydroxylapatit. Stehen diese Stoffe nicht in ausreichendem Maße dem Organismus zur Verfügung, kann es nicht zu einer optimalen Knochenbildung und –mineralisierung kommen (Heaney 2000).

Relevante Faktoren auf den Knochen, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden sind Vitamin D, Kalzium, Phosphat, Vitamin K, Aktivität, weitere Erkrankungen und zusätzliche Medikation.

3.1.2.1 Vitamin D

Vitamin D ist der Oberbegriff einer Gruppe von Steroidhormonen, die ähnliche Wirkung wie Cholecalciferol (=Vitamin D₃) haben. Vitamin D₃ ist das Produkt der UV-abhängigen Umwandlung (Wellenlänge 290-315 nm) von 7-Dehydrocholesterol in der menschlichen Haut zu einer Vitamin D₃-Vorstufe, welche temperaturabhängig zu Vitamin D₃ umgebaut wird. Bei übermäßiger Sonneneinstrahlung entstehen unwirksame Metabolite, so dass es auf diesem Weg nicht zu einer Hypervitaminose kommen kann. Durch zunehmendes Alter, Sonnencreme mit Lichtschutzfaktor >8 und einer zu geringen Lichtexposition, z.B. durch getönte Scheiben oder nahezu vollständiges Bedecken der Haut mit Kleidung (z. B.

Klosterhabit) kommt es zu einem erhöhten Risiko für Mangelerscheinungen (Henry and Norman 1984; Jakob 1999).

Eine tägliche Sonneneinstrahlung von 15-20 Minuten auf die freien oberen Extremitäten und das Gesicht reichen aus, um den Tagesbedarf an Vitamin D zu decken (Jakob 1999).

Nördlich von 40° nördlicher und südlich von 40° südlicher Länge kann es im Winter zu einem Sistieren der endogenen Vitamin D₃-Produktion kommen (Holick 1994).

Das endogen produzierte und biologisch inerte Vitamin D₃ wird an das Vitamin D-bindende Protein (DBP) gebunden und mittels Blutkreislaufs in die Leber transportiert, wo es durch die 25-Hydroxylase in die Speicherform 25(OH)-Vitamin D₃ hydroxyliert wird. Dieser Schritt ist selten limitiert und kaum in klinisch relevantem Ausmaß reguliert. Erst in späten Stadien der Leberinsuffizienz wird die 25-Hydroxylierung eingeschränkt (Jakob 1999).

In tierischen Nahrungsmitteln enthaltenes Vitamin D liegt meist als Vitamin D₃ vor, Pflanzen produzieren dagegen Vitamin D₂ (Ergocalciferol), welches auch hier jeweils durch die Wirkung von UV-Licht gebildet wird. Besonders in den Wintermonaten spielt die Aufnahme von D-Vitaminen mit der Nahrung eine entscheidende Rolle (New 1999). Nahrungsmittel, die Vitamin D in relevanten Mengen enthalten sind Fisch, einige Fischleberöle und Hühnereier. In Pflanzen selbst finden sich nur Spuren von Vitamin D₂, bzw. dessen Vorstufe Ergosterol (New 1999).

Zudem fanden Armas et al. heraus, dass es bei einer Supplementierung mit Vitamin D₂ im Vergleich zu Vitamin D₃ nur zu einem kurzen Anstieg der 25(OH)-Vitamin D-Form kam, auch die relative Wirkstärke betrug nur ein Drittel der von Vitamin D₃ (Armas, Hollis et al. 2004).

Für die aktuellen Empfehlungen zur täglichen Zufuhr von Vitamin D im Kindesalter siehe

Tabelle 1 (S. 7).

Mit der Nahrung zugeführte D-Vitamine werden als fettlösliche Substanz aufgenommen, mittels Chylomikronen zur Leber transportiert und dem weiteren Metabolismus zugeführt (Rasmussen, Hansen et al. 2000).

Durch einen Substratmangel kann es sowohl im Winter als auch bei Mangelernährung und Malabsorptions-/Malassimilations-Syndromen zu einem Mangel an 25(OH)-Vitamin D₃ kommen (Henry and Norman 1984; Jakob 1999). Van der Sluis et al. (Van der Sluis, Hop et al. 2002) konnten zeigen, dass der 25(OH)-Vitamin D₃-Spiegel nicht vom Alter abhängig ist. Der normale Serumspiegel sollte über 10 ng/ml liegen, Kinder mit einer Vitamin D-Mangel-Rachitis haben meist Spiegel unter 8 ng/ml (Kruse 1999).

Im nächsten Schritt wird es in den proximalen Tubuluszellen der Niere durch die 1 α -Hydroxylase unter der direkten Regulation von PTH, Kalzium und Phosphat, in die aktive Form 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ umgewandelt (Peacock 1998; New 1999). Indirekt, mittels Änderung der PTH-Sekretion, beeinflussen auch Östrogen, Calcitonin und Wachstumshormon die 1 α -Hydroxylase (Henry and Norman 1984; Peacock 1998).

Die Inaktivierung von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ erfolgt in der Niere durch das Enzym 24-Hydroxylase, welches zur Produktion von 1,24,25(OH)₃-Vitamin D₃ oder 24,25(OH)₂-Vitamin D₃ führt. Induziert wird die 24-Hydroxylase im Sinne einer negativen Rückkopplung von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ selbst. Eine Hemmung der 1 α -Hydroxylase in der Niere, z. B. bei Niereninsuffizienz, führt zum sekundären Hyperparathyreoidismus (Henry and Norman 1984; Jakob 1999).

Im Knochen stimuliert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ die Knochenzellen im Sinne einer Differenzierung von Vorläuferzellen zu Osteoblasten und Osteoklasten, was zu einer vermehrten Expression von 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-responsiven Genprodukten der extrazellulären Matrix (Osteocalcin, Osteopontin, Typ I-Kollagen, u.a.) und insgesamt zu einem gesteigerten Knochenumbau führt. Durch eine Hemmung der PTH-Sekretion wird ein Überwiegen des Abbaus mit dann negativer Knochenbilanz verhindert (Henry and Norman 1984; Jakob 1999).

Im Dünndarm fördert 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ die schnelle und die verzögerte Aufnahme von Kalzium. Zudem beeinflusst 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ die Differenzierung der Enterozyten positiv, stimuliert die Expression von Bürstensaumenzymen und fördert den aktiven und passiven Transport von Phosphat. In der Niere wird die tubuläre Reabsorption von Kalzium und Phosphat stimuliert (Henry and Norman 1984; Jakob 1999).

Die Produktion und Sekretion von PTH in den Nebenschilddrüsen wird direkt durch 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ gehemmt. Dieser Effekt wird durch den 1,25(OH)₂-Vitamin D₃-vermittelten Anstieg des Serum-Kalziums noch verstärkt (Jakob 1999).

Neben der spezifischen Wirkung in den verschiedenen Zielgeweben wirkt 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ generell antiproliferativ und induziert die Zelldifferenzierung (Jakob 1999).

Ein Mangel an 1,25(OH)₂-Vitamin D₃, aber auch von 25(OH)-Vitamin D₃, führt zu einer reduzierten Kalziumaufnahme und mangelhafter Mineralisation des Knochens. Die Sekretion von PTH wird stimuliert (sekundärer Hyperparathyreoidismus), was zum Abbau von mineralisiertem Knochen führt, um einen ausreichenden Serum-Kalziumspiegel sicherzustellen. Klinisch zeigt sich im Kindesalter das Bild einer Rachitis mit Krümmung der Beine, O-Beinen, „rachitischem Rosenkranz“ (Aufreibungen des costochondralen Übergangs), in ausgeprägten Fällen kommt es zu pathologischen Frakturen. Darüber hinaus resultiert ein verzögertes Wachstum und eine Störung der Dentition. Kommt es trotz sekundärem Hyperparathyreoidismus zu einer Hypokalziämie, können eine gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit, Krampfanfälle, Tetanie und Parästhesien folgen. Radiologische Veränderungen des Knochens müssen nicht zwingend vorliegen. Die Hypovitaminose D/Rachitis ist heute aufgrund der Prophylaxe im Kindesalter selten geworden (Ladhani, Srinivasan et al. 2004).

Im Erwachsenenalter führt ein Mangel an 1,25(OH)₂-Vitamin D₃ zur Osteomalazie mit Knochenschmerzen und Neigung zu Frakturen, selten ist der Mangel so ausgeprägt, dass eine hypokalziämiebedingte Tetanie auftritt. Myopathie und Muskelhypotonie im Rahmen des Krankheitsbildes erhöhen die Sturzgefahr und damit das Risiko, eine Fraktur zu erleiden (Jakob 1999).

Insbesondere ältere Menschen leiden häufig an einem Mangel an 25(OH)-Vitamin D mit einem resultierenden PTH-Anstieg und gesteigertem Knochenabbau. Ursachen liegen in der meist unzureichenden UV-Exposition, der reduzierten Zufuhr von Vitamin D mit der Nahrung und die häufig mit zunehmendem Alter abnehmende Aktivität der beteiligten Enzyme in Haut, Leber und Niere. Eine reduzierte Kalziumzufuhr und -aufnahme unterstützt die Sekretion von PTH (Peacock 1998).

3.1.2.2 **Kalzium**

Bei Geburt beträgt der Gesamtbestand an Kalzium ca. 25 g, bis zum Erwachsenenalter erhöht sich dieser auf über 1000 g. Ca. 99% davon sind in Form von Hydroxylapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) im Knochengewebe und den Zähnen gespeichert, ca. 1% stehen dem Organismus in gelöster Form zur Verfügung (Heaney 1996).

Die Aufnahme von Kalzium aus dem Darm erfolgt sowohl passiv als auch aktiv, die Effektivität beträgt bei jungen Erwachsenen ca. 30%. Der Wert steigt bei erhöhten $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D₃ und verminderter Kalzium-Zufuhr, 100% können jedoch nicht erreicht werden (Peacock 1998).

Der Kalziumspiegel unterliegt im wesentlichen der Regulation durch Parathyrin (PTH, Parathormon), das in der Nebenschilddrüse gebildet wird, Vitamin D₃, welches sowohl endogen produziert, als auch über die Nahrung zugeführt werden kann (s. Kapitel 3.1.2.1) und Calcitonin, ein Peptidhormon aus den C-Zellen der Schilddrüse.

Dabei bewirkt sowohl Vitamin D₃ als auch PTH eine Steigerung, Calcitonin dagegen ein Absinken des Serum-Kalziumspiegels. Ein zu niedriger Kalziumspiegel induziert die Sekretion von PTH, welches in den Tubuluszellen der Niere zur Synthese von $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D₃ führt. Zudem findet unter PTH-Einfluss ein Abbau der Knochensubstanz mittels der Induktion von Umbauvorgängen und eine Hemmung der Phosphatreabsorption in der Niere statt. Es kommt zu einem Anstieg der Kalziumkonzentration durch die Mobilisierung der Kalziumreserven aus dem Knochen sowie der Reduktion der Kalzium- und Steigerung der Phosphatausscheidung. Darüber hinaus führt das dann erhöhte $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D₃ zu einer Steigerung der Kalzium- und Phosphataufnahme im Dünndarm und dessen Reabsorption in der Niere (Jakob 1999).

Im Sinne einer negativen Rückkopplung hemmt $1,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D₃ seine eigene Synthese und reduziert die Sekretion von PTH aus der Nebenschilddrüse. Damit wird die Effektivität der Kalziumaufnahme erhöht und eine positive Bilanz im Knochen erhalten (Heaney 2003).

Ein Absinken des Kalzium-Spiegels wird durch die Sekretion von Calcitonin aus den C-Zellen der Schilddrüse erreicht. Im Knochen kommt es zu einer Hemmung der Osteoklasten-Aktivität, damit überwiegen die Osteoblasten, es kommt zum Einbau von Kalzium in den Knochen. In der Niere führt Calcitonin zu einer vermehrten Ausscheidung von Kalzium und Phosphat (Becker, Nylén et al. 1996).

Neben der Sicherstellung eines ausreichenden Serum-Kalzium-Spiegels führen die verschiedenen Regelmechanismen wahrscheinlich zu einem für die Mineralisation des Knochens idealen Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphat (Holick 1996).

Ca. 100 mg/d gehen dem Körper durch passive endogene Sekretion in dem Darm verloren (Peacock 1998). In der Niere werden 98% des filtrierte Kalziums (9000 mg/d) aus dem Primärharn rückresorbiert, 2% gehen mit dem Urin verloren (Peacock 1998).

An der Knochenoberfläche werden täglich 500 mg Kalzium durch Osteoblasten angebaut, ebensoviel wird durch Osteoklasten abgebaut. Bei Kindern überwiegt der Knochenanbau und es kommt zu einer Nettoaufnahme von Kalzium von ca. 300 mg/d, mit zunehmendem Alter kommt es zu einem Knochenverlust mit negativer Kalziumbilanz (Peacock 1998). Wird also nicht ausreichend neues Kalzium dem Organismus zugeführt kommt es bei ständigem Verlust zu einer negativen Bilanz und Abbau des Speichers (Ensrud, Duong et al. 2000).

Die höchste Kalzium-Aufnahme findet man während der frühen Pubertät, kurz vor und während der Menarche (Abrams, O'Brien et al. 1996).

Barger-Lux et al. (Barger-Lux, Heaney et al. 1995) zeigten, dass das Kalzium-Creatinin-Verhältnis im Urin, der Serum-25(OH)-Vitamin D-Wert und die Mund-Zäkum-Transit-Zeit (MCTT) mit der Kalzium-Absorptionsrate korrelieren. Die Zufuhr von Protein und Phosphor habe dagegen keinen Einfluss auf die Kalzium-Absorption (Heaney 2000).

In einer Studie mit über 5000 Frauen konnte für solche mit niedriger Kalzium-Zufuhr und niedriger Kalzium-Absorptionsrate ein erhöhtes Risiko für Hüftfrakturen nachgewiesen werden (Ensrud, Duong et al. 2000).

Schwankungen in der Kalziumzufuhr können einen Unterschied von fünf bis zehn Prozent der PBM ausmachen (Ilich and Kerstetter 2000).

Matkovic et al. (Matkovic, Kostial et al. 1979) veröffentlichten 1979 eine Arbeit, in der sie den Zusammenhang von Ernährung, Knochenmasse und Frakturrisiko im späteren Leben untersuchten. An zwei verschiedenen Orten im ehemaligen Jugoslawien mit unterschiedlichen Ernährungsgewohnheiten, insbesondere im Hinblick auf die Kalziumzufuhr, wurde die Knochenmasse und die Femur- und die Unterarmfrakturrate der Einwohner bestimmt. Die Kalzium-Zufuhr der Ortschaft mit der kalziumärmeren Ernährung betrug etwa die Hälfte der Zufuhr der Vergleichsgruppe. Es zeigte sich über alle Altersgruppen und beide Geschlechter eine reduzierte Knochenmasse in der kalziumarmen Gegend. Mit zunehmendem Alter wurde der Unterschied größer, die Frakturrate des proximalen Femurs zeigte sich erhöht, die des Unterarmes wurde nicht beeinflusst. Die Autoren schlossen daraus, dass die Knochenmasse neben den genetischen Faktoren auch von der Ernährung abhängig ist. Besonders Kalzium habe

wesentlichen Einfluss auf die Knochenmasse, vorzugsweise in der Jugend, weniger im Alter. Hier sei die Knochenmasse im mittleren Alter von größerer Bedeutung.

Diese Ergebnisse wurden von Hu et al. (Hu, Zhao et al. 1993) in China mit neueren Techniken zur Messung des Knochenmineralgehaltes bestätigt.

Um einen positiven Effekt auf den Knochen zu erhalten, ist allerdings eine dauerhafte Zufuhr von ausreichenden Kalziummengen notwendig. Schon ein Jahr nach Beendigung der Supplementierung mit Kalzium konnte zwischen der Supplement- und der Placebogruppe kein Unterschied der Knochenmasse mehr nachgewiesen werden (Weaver 2000).

Heaney (Heaney 2000) beschreibt eine Übergangsphase nach einer therapeutischen Reduktion der Umbauvorgänge („remodeling transient“) im Knochen. Da zu Beginn des Umbauzyklus Knochen durch Aktivierung der Osteoklasten abgebaut werde, führe jede akute Reduktion des Remodelings zu einem verminderten Abbau. Dies wiederum resultiere in einem messbaren Effekt auf die Knochenmasse. Der Übergangseffekt beruhe auf einer Suppression der PTH-Sekretion durch einen Anstieg des Serum-Kalziums. Dies reduziere die Anzahl von Umbau-Stellen, die bis zur vollständigen Beendigung des Zyklus eine mechanische Schwachstelle darstellen würden. Es komme zu einer erhöhten Knochenstärke. Daher beeinflusse auch eine kurzfristige Erhöhung der Kalzium-Zufuhr den Knochen positiv, auch wenn dieser Effekt auf eine Reduktion des Remodelings beruhe. Da der Großteil der Umbauvorgänge zur Erhaltung der Kalziumhomöostase diene, führe eine erhöhte Kalzium-Zufuhr nicht zu einer Schwächung des Knochens durch einen verminderten Anbau, sondern zur besseren Anpassungsfähigkeit des Knochens an neue Belastungen und einer suffizienteren Beseitigung von Mikroschäden. Der Übergang dauere bei Kindern zwischen drei und sechs, bei Erwachsenen aber bis zu 18 Monate an. Im ersten Jahr einer Kalzium-Intervention mit Wirkung auf die Umbauvorgänge könne ein positiver Effekt auf diese Reaktion zurückgeführt werden.

Heaney (Heaney 2000) hat 139 englischsprachige Studien untersucht, die sich seit dem Ende der 80er Jahre, mit dem Zusammenhang von Kalziumzufuhr und Knochengesundheit befasst haben:

52 dieser Studien waren Interventionsstudien (kontrollierte randomisierte Studien, RCT), Kalzium-Balance-Studien oder Untersuchungen des Knochenmetabolismus), davon 37 bei Erwachsenen, 14 bei Kindern und Heranwachsenden und eine umfasste beide Altersklassen. Alle 15 der RCT und Balance-Studien bei Kindern zeigten eine größere Knochenzunahme in den mit Kalzium supplementierten Gruppen als die Kontrollen,

obwohl die Kalziumzufuhr einiger Kontrollgruppen in der Nähe oder sogar über den zum Erhebungszeitpunkt empfohlenen RDA-Werten (Recommended Daily Allowance) lagen. In vier Studien wurde auf Milchprodukte und in einer auf angereicherte Zwischenmahlzeiten als Supplement zurückgegriffen.

Heaney folgerte, dass die tägliche Kalziumzufuhr bei Kindern und Erwachsenen in der Regel nicht ausreicht, um die genetisch mögliche PBM zu erreichen und die bestehende Knochenmasse zu schützen. Eine höhere Kalziumzufuhr würde helfen, eine bessere Knochenmassenzunahme während des Wachstums zu erreichen, den Knochen anschließend zu stabilisieren und den Verlust im Alter zu minimieren. Auch zeigten diese Studien, dass die zum Zeitpunkt der Durchführung geltenden RDA für die Ernährung in westlichen Industrienationen nicht ausreichend waren.

Neben den Interventionsstudien hat Heaney in der gleichen Arbeit auch 86 Beobachtungsstudien, 69 an Erwachsenen, 17 an Kindern oder Heranwachsenden zusammengefasst. Davon fanden 64 Studien einen Zusammenhang zwischen Kalziumzufuhr und Knochenmasse, Knochenverlust oder Frakturrisiko. 19 konnten keinen Effekt nachweisen, eine tat dies nur bei Männern. Zwölf Untersuchungen mit Kindern zeigten einen positiven Zusammenhang, vier Studien konnten dies nicht. Eine Studie zeigte, dass das Frakturrisiko bei Adoleszenten eine Funktion der Knochenmasse ist, wie bei Älteren.

Vier Meta-Analysen, die von Heaney in dieser Arbeit bewertet wurden, unterstützen seine Schlussfolgerungen: Eine höhere Kalziumzufuhr führt zu Schutz des Skeletts und einer Verminderung der Frakturrate.

Matkovic und Heaney (Matkovic and Heaney 1992) konnten zeigen, dass die Überschreitung eines Grenzwertes keinen weiteren positiven Effekt für den Knochen erbringt und dann die Kalziumausscheidung im Urin steigt. An diesem Grenzwert orientieren sich die aktuellen Empfehlungen für die Kalziumzufuhr (Tabelle 1, S.7)

3.1.2.3 **Phosphor**

Zu Beginn des Lebens enthält der Körper des Menschen ca. 17 g Phosphor, im weiteren Verlauf steigert sich der Gehalt bis auf 600 – 700 g im Erwachsenenalter. 85% des Phosphors sind im Knochen und den Zähnen gebunden, 15% befinden sich in den Weichteilen und 0,1% im Extrazellulärraum (2000). Phosphor spielt in verschiedenen intrazellulären Systemen des Organismus eine große Rolle. Dazu gehörten die

Zellstruktur, die Informationskodierung, der Energietransfer und die funktionelle Aktivierung von Signal- und katalytischen Proteinen (Heaney 2004).

Da das Knochenmineralsalz ca. 50% Phosphor enthält, muss es, im Sinne einer knochengesunden Ernährung, in hinreichender Menge dem Körper zugeführt werden, um den Bestand zu sichern und den Mineralisationsgrad des Knochens zu erhalten (Matkovic, Badenhop et al. 1998).

Man fand in den USA, dass bei weißen Frauen zwischen 30 und 80 Jahren mit Zunahme des Alters der Anteil der Frauen ansteigt, die nur noch 70% der empfohlenen Tagesdosis an Phosphor zu sich nehmen.

Aufgrund der Zusammensetzung der Ernährung geht eine niedrige Phosphorzufuhr in der älteren Bevölkerungsgruppe meist auch mit einem Mangel an Protein und Kalzium einher. Ein erhöhter Bedarf an Phosphor besteht während des Wachstums und im Falle einer knochenaufbauenden Osteoporosetherapie (Heaney 2004).

Phosphor kommt in einer Vielzahl von Lebensmitteln in ausreichender Menge vor, ein Mangel an Phosphor ist daher selten und kommt am ehesten durch extremes Fasten, generelle Mangelernährung oder durch die Einnahme von Phosphatbindern zustande (Sax 2001).

Es gibt Hinweise, dass es durch den vermehrten Konsum von Erfrischungsgetränken mit Phosphat als Geschmacksstabilisator zu einer erhöhten Phosphorzufuhr kommt, die aufgrund des Austauschs von Milch gegen phosphathaltige Erfrischungsgetränke häufig mit einer reduzierten Kalzium-Zufuhr einher geht (Sax 2001).

In den letzten 20 Jahren hat sich die Zufuhr mit Phosphor durch den erhöhten Konsum von Cola-Getränken und den Einsatz als Lebensmittelzusatz um 10 – 15% erhöht (Ilich and Kerstetter 2000). Es wird angenommen, dass beim Menschen der exzessive Konsum von z. B. phosphathaltigen Soft-Drinks wie z. B. Coca Cola® oder Pepsi® einen Risikofaktor für eine verminderte PBM darstellen, man fand bei erhöhtem Konsum kohlenstoffhaltiger Erfrischungsgetränke eine erhöhte Frakturinzidenz. (Matkovic, Badenhop et al. 1998).

Calvo konnte in mehreren Arbeiten zeigen, dass bei hoher Phosphor- und niedriger Ca-Zufuhr aufgrund eines Anstiegs des PTH-Spiegels mit einem negativen Effekt für den Knochen zu rechnen ist (Calvo and Heath 1988; Calvo, Kumar et al. 1988; Calvo, Kumar et al. 1990; Calvo 1993; Calvo 1994; Calvo and Park 1996).

Metz und Kollegen (Metz, Anderson et al. 1993) untersuchten an 38 jungen Frauen (24 – 28 Jahre) den Zusammenhang von Kalzium, Phosphor, Proteinen und körperlicher

Aktivität und dem BMC und der BMD des Radius. Dabei korrelierten Phosphor und Proteine negativ und Kalzium und Aktivität positiv mit den Knochenmessungen.

Neville et al. (Neville, Murray et al. 2002) führten eine prospektive Studie an Jungen und Mädchen durch, die erste Messung mit ca. 15 Jahren und eine weitere im Alter von 20 – 25 Jahren. Hier zeigte sich, dass die Kalzium-Phosphor-Ratio in der Nahrung positiv mit der Knochendichte bei Männern korreliert war.

Auch die Arbeit von Bizik et al. (Bizik, Ding et al. 1996) unterstützt die These, dass weniger die erhöhte Zufuhr von Phosphor als das Verhältnis zwischen Kalzium und Phosphor eine Rolle für den Knochenstoffwechsel spielen. Eine Verdoppelung der Phosphorzufuhr von 800 auf 1600 mg/d bei gleich bleibender Kalziumzufuhr von 1200 mg/d führte zwar zu einem leichten Anstieg des PTH, nicht aber zu einem Anstieg der Knochenabbauparameter im Urin (Deoxypyridinoline). Die Autoren sind der Meinung, dass die leichte, nicht-signifikante Zunahme der PTH-Konzentration die Anpassung der Niere für eine vermehrte Phosphatausscheidung widerspiegelt und nicht im Sinne eines gesteigerten Knochenumbaus zu werten ist.

Heaney (Heaney 2000) konnte keinen Einfluss von Phosphor auf die Kalziumabsorption finden.

3.1.2.4 **Koffein**

Die Studienlage zum Einfluss von Koffein auf den Knochen und die Knochendichte ist nicht eindeutig. Pathophysiologisch scheint ein verstärkter Kalziumverlust aus der Koffeinzufuhr zu resultieren (Barger-Lux and Heaney 1995).

Im Tierversuch führte eine koffeinhaltige Diät jedoch nicht zu einem vermehrten Knochenabbau (Sakamoto, Nishihira et al. 2001).

Bauer et al. (Bauer, Browner et al. 1993), Johansson et al. (Johansson, Mellstrom et al. 1992), Harris und Dawson-Hughes (Harris and Dawson-Hughes 1994) sowie Barrett-Connor et al. (Barrett-Connor, Chang et al. 1994) fanden nur in bestimmten Fällen einen negativen Einfluss von Koffein auf die Knochendichte, nämlich dann, wenn gleichzeitig wenig Kalzium mit der Nahrung zugeführt wurde. Kroger et al. (Kroger, Tuppurainen et al. 1994) wiederum konnten auch Koffein nicht als relevanten Faktor für eine niedrige Knochendichte erkennen.

Auch wenn die Studienlage diesbezüglich nicht einheitlich ist, muss bei hoher Koffeinzufuhr (>2 Tassen Kaffee oder Tee, 1 Flasche koffeinierte Cola) und gleichzeitig

bestehender nicht ausreichender Kalziumzufuhr von einem erhöhten Risiko ausgegangen werden.

3.1.3 **Aktivität**

Die mechanische Belastung ist wichtig bei der Kontrolle der Knochenmasse. Sowohl Muskelkraft als auch Körpergewicht spielen bei der mechanischen Belastung des Knochens eine Rolle, wobei die Muskelkraft im Vordergrund steht. Zwischen Knochen- und Muskelstärke konnte eine hohe Korrelation gefunden werden (Schließl and Willnecker 1998).

Knochen reagiert besonders auf belastungsinduzierte Längenänderungen, wie sie durch Zug der Muskulatur ausgeübt werden. Die Änderung der Knochenlänge wird in der Einheit Strain (E) angegeben. Dabei entspricht eine Änderung um 1% der Originallänge 10000 μE (Schließl and Willnecker 1998).

Zwei Grenzwerte entscheiden, ob eine Belastung des Knochens zu einem Knochenanbau oder -abbau führt. Unterhalb einer Belastung von $\sim 800 \mu\text{E}$ kommt es nur Markraumnah zu einem Knochenabbau. Ab $\sim 1600 \mu\text{E}$ führt die Belastung zu einem Knochenanbau. Diese Grenzwerte unterliegen jedoch dem Einfluss von u.a. Hormonen, Zytokinen, Kalzium, Vitaminen und Wachstumsfaktoren. So führen Östrogene zu einer Verringerung dieser Grenzwerte, wodurch bereits geringere Belastungen zu einem Knochenanbau führen (Schließl and Willnecker 1998).

Ein weiterer Einfluss der Muskeln auf den Knochen kommt durch die ständige niedrige Aktivität der Muskeln zustande. Hier kommt es zu einer Amplitude der Belastung von weniger als $5 \mu\text{E}$ bei einer Frequenz von 10 – 30 Hz. Rubin et al. (Rubin, Turner et al. 2001) fanden in einem Tiermodell, in dem Schafe für 20 Minuten, fünf Tage pro Woche, ein Jahr lang mit den Hinterbeinen auf eine Vibrationsplatte, die mit niedriger Amplitude ($5 \mu\text{E}$) aber hoher Frequenz (30 Hz) vibrierte, gestellt wurden, eine um 34% erhöhte Knochendichte des trabekulären Knochens als in der Vergleichsgruppe. Auch die Auswertung anderer Parameter wie Knochenanbauparameter und Mineralisationsoberfläche zeigten einen starken anabolen Effekt der Vibration auf den Knochen.

Ward et al (Ward, Alsop et al. 2004) konnten diese Ergebnisse teilweise bestätigen. In einer randomisierte, Placebo-kontrollierte Studie an einer kleinen Gruppe von Kindern (n=20) mit spastischer Cerebralparase wurde ein Teil der Kinder (n=10) für zehn Minuten

pro Tag, fünf Tage pro Woche, für sechs Monate auf eine Vibrationsplatte (0,3 g, 90 Hz) gestellt. In der Placebogruppe vibrierte die Platte nicht. In der Tibia konnte ein signifikanter Unterschied der Knochendichte, mit einer Nettodifferenz der Verum- gegen Placebogruppe 15,72 mg/ml (17,7%, $p=0,0033$), gefunden werden, in der Wirbelsäule war der Unterschied mit netto 6,72 mg/ml ($p=0,14$) geringer, aber vorhanden. Die Compliance betrug jedoch nur 44%.

Schönau (Schoenau 1998) konnte zeigen, dass Parameter der Knochengeometrie des Radius (Querschnittsfläche des Knochens und der Kortikalis) mit dem Lebensalter und der Muskelstärke der nicht-dominanten Hand assoziiert sind, Spongiosa- und Kortikalisdichte des Radius jedoch nicht.

Die meisten Studien zum Einfluss von körperlicher Aktivität kommen zu dem Ergebnis, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Aktivität und Knochengesundheit existiert. Im Schnitt zeigen die Studien eine Zunahme der Parameter der Knochenqualität zwischen einem und fünf Prozent. Das Ausmaß des Benefit ist jedoch abhängig von der Art der Aktivität und dem Alter, in dem eine Sportart begonnen wurde (Heaney, Abrams et al. 2000).

Übungen mit dem größten Einfluss auf die BMD beinhalten solche, die mit hoher Kraffteinwirkung auf den Knochen einhergehen, wie Turnen oder Tennis. Joggen oder Schwimmen hingegen haben nur einen sehr geringen oder keinen Einfluss auf die Knochenmasse (Heaney, Abrams et al. 2000).

Bei Tennisspielern konnten Unterschiede der BMD zwischen dominantem und nichtdominantem Arm nachgewiesen werden. Nur bei solchen, die bereits seit der Kindheit trainierten, war auch die Knochenmasse erhöht und die Knochengeometrie im Sinne einer Zunahme des Radiusdurchmessers verändert (Haapasalo, Sievanen et al. 1996).

Hara et al. (Hara, Yanagi et al. 2001) fanden in einer Querschnittstudie bei Frauen, die sich schon seit der Teenagerzeit sportlich betätigten, eine höhere Knochendichte (Gesamtkörper und LWS) als bei Frauen, die seit der Jugend nicht mehr aktiv sind.

Auch der Einfluss der Intensität der körperlichen Aktivität auf die Knochendichte konnte in der Studie gezeigt werden. Frauen, die während der Jugendzeit nur eine leichte sportliche Aktivität ausübten, hatten geringere Dichtewerte als solche, die intensiveren Sport ausübten.

Kemper et al. (Kemper, Twisk et al. 2000) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. In einer Longitudinalstudie konnten sie bei ca. 180 Jugendlichen / jungen Erwachsenen einen positiven Zusammenhang zwischen Knochendichte im Alter von 28 Jahren und

körperlicher Aktivität im Alter von 13 – 16 Jahren feststellen. Des Weiteren wurde zwischen kardiopulmonaler und neuromotorischer Fitness differenziert. Dabei konnte nur ein Effekt der neuromotorischen Fitness auf die Knochendichte gefunden werden.

Neville et al. (Neville, Murray et al. 2002) untersuchten die Knochendichte (BMD und BMC) des Schenkelhalses sowie der Lendenwirbelsäule von 242 Männern und 212 Frauen im Alter von 20 – 25 Jahren in Abhängigkeit von sportlicher Aktivität und insbesondere von Sportarten, bei denen hohe Biegekräfte auf den Knochen wirken. Bei Männern konnte ein Zusammenhang zwischen Aktivität und Knochendichte nachgewiesen werden, ca. 10% des Dichtewertes sei auf Aktivität, besonders solche mit hohen Biegekräften auf den Knochen, zurückzuführen. Bei Frauen lag dieser Einfluss im untersuchten Kollektiv unter einem Prozent. Die Autoren führten dies darauf zurück, dass Frauen Sportarten, die mit hoher Biegebeanspruchung des Knochens einhergehen, seltener ausüben.

In einer kontrollierten und randomisierten Interventionsstudie verglichen Fuchs et al. (Fuchs, Bauer et al. 2001) Kinder, die sieben Monate lang drei mal pro Woche während der Schule je 100 mal von einer 61 cm hohen Kiste sprangen. Die Kinder der Verum-Gruppe hatten nach sieben Monaten eine größere Zunahme des BMC und eine höhere BMD in Femur und LWS als die „Nicht-Springer“. Weitere sieben Monate nach Beendigung der Studie konnte nur noch ein erhöhter BMC im Femur, nicht jedoch in der LWS nachgewiesen werden (Fuchs and Snow 2002).

Bei Sportarten, bei denen ein niedriges Körpergewicht Leistungsvorteile oder einen besseren Bewegungsablauf erbringt (Ausdauersportarten, Gymnastik, Tanzsportarten, u.ä.) besteht das Risiko über eine Unterernährung einen Östrogenmangel (mit der Folge einer primären oder sekundären Amenorrhoe) zu entwickeln, welcher ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Osteopenie/Osteoporose mit sich bringt (Marx 1996).

3.1.4 Chronische Erkrankungen und Medikamente

Neben den oben genannten, in dieser Arbeit besonders berücksichtigten Einflüssen, die sich negativ auf die Knochengesundheit im Kindesalter auswirken, gibt es Erkrankungen des Knochens, chronische Erkrankungen und Medikamente, die eine regelrechte Knochenentwicklung behindern können.

Auf die verschiedenen Pathomechanismen kann in dieser Arbeit jedoch nicht weiter eingegangen werden. In einem Teil der Fälle kommt die Wirkung auf den Knochen durch bereits oben beschriebene Mechanismen zustande, wie zum Beispiel Mangel an

1,25(OH)₂-Vitamin D₃ und Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz, Bewegungsmangel und Ernährungsschwierigkeiten bei neurologisch-syndromalen Erkrankungen oder mangelnde Aufnahme fettlöslicher Vitamine bei Malabsorptions-Syndromen (Abrams and O'Brien 2004).

In Tabelle 2 sind Erkrankungen und Medikamente mit negativem Einfluss auf den Knochen zusammengefasst. Tabelle 3 zeigt Erkrankungen des Knochenstoffwechsels selbst.

Tabelle 2 – Erkrankungen, Medikamente und Lifestyle-Faktoren mit negativem Einfluss auf Knochenstoffwechsel und/oder -mineralisierung (Abrams and O'Brien 2004).

Erkrankungen	Neurologische Erkrankungen wie spastische Cerebralparese, Myelomeningozele und verschiedene syndromale Erkrankungen	Ernährungsschwierigkeiten, häufig mit resultierendem Mangel an Energie und Kalzium, eingeschränkte Aktivität.
	Malabsorption-Syndrome (Cystische Fibrose, Kurzdarm-Syndrome (angeboren/iatrogen), chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), einh. Sprue)	mangelnde Fettaufnahme und Aufnahme der fettlöslichen Vitamine D und K
	Metabolische Azidose (auch intermittierend wie z. B. bei Diabetes mellitus, Studienlage aber nicht eindeutig)	Stimulierung des Knochenabbaus, Zunahme der Kalziumausscheidung
	Idiopathische Hyperkalzurie	Stimulierung des Knochenabbaus, Zunahme der Kalziumausscheidung
	Chronische Entzündungen (Cystische Fibrose, CED, juvenile rheumatoide Arthritis, HIV)	Erhöhung von Cytokinen und Entzündungsmediatoren wie Tumor-Nekrose-Faktor α , Interleukin-1, -6 und -11 mit Stimulierung der Osteoklasten und Hemmung der Osteoblasten
	Anorexia nervosa	Niedrige Energie und Ca-Zufuhr
	Frühgeborene und SGA-Neugeborene	Knochenmasse niedriger als zu erwarten wäre, Langzeitstudien fehlen.
	Hypogonadismus	
	Maligne Erkrankungen	
Medikamente	Glukokortikosteroide (systemisch, aber auch nach langjähriger inhalativer Therapie)	Hemmung der Osteoblasten- und Stimulierung der Ostklastenaktivität
	Heparin	
	Antiepileptika	
	Chemotherapie	
Lifestyle	Rauchen	Datenlage zu Zigarettenkonsum im Jugendalter und Knochengesundheit kommen zu keinem einheitlichen Ergebnis, evtl. ist dies auf die kurze Dauer des Rauchens zurückzuführen
	Koffein	Erhöhung der Kalziumausscheidung
	Alkohol	Akut: PTH reduziert, Kalziumausscheidung steigt, chron. Konsum: niedriges Serum-Kalzium, erhöhtes PTH

Tabelle 3 – primäre Erkrankungen des Knochenstoffwechsels (Chesney 2000).

Mit vermehrtem Knochenanbau	Idiopathische Hyperkalzämie (Williams-Syndrom, familiäre hypokalzurische Hyperkalzämie, iatrogen)
	Osteopetrose
Mit Knochenverlust	Osteogenesis imperfecta (Glasknochenkrankheit) (Generalisierte Erkrankungen des Bindegewebes mit Synthese von defektem Typ I Kollagen)
	Idiopathische juvenile Osteoporose
	Hypo-/Hyperphosphatasie (Verminderte / gesteigerte Aktivität der alkalischen Phosphatase in Leber/Niere/Knochen)
	Familiäre Hypophosphatämie (=Vitamin D-restistente Rachitis, X-linked Hypophosphatämie) (Störung der tubulären Phosphatrückresorption)
	Vitamin D-Mangel-Rachitis
	Vitamin D-abhängige Rachitis (=Pseudovitamin D-Mangel, hypokalzämische Vitamin D-abhängige Rachitis) (wahrscheinlich Reduktion der 1 α -Hydroxylase-Aktivität)

3.2 Osteoporose

3.2.1 Definitionen

Osteoporose ist eine Störung des Skelettsystems, die durch eine verminderte Knochenstärke charakterisiert ist, was zu einem erhöhten Frakturrisiko führt. Die Stärke des Knochens wird durch seine Dichte (Masse/Volumen) und seine Qualität bestimmt. Die Knochenqualität beinhaltet Faktoren wie Architektur, Umbauprozesse (turnover, remodeling), Schäden, z. B. Mikrofrakturen, und Mineralisationsgrad. Zu einer Fraktur kommt es, wenn die auf den Knochen einwirkende Kraft die Stärke des Knochens übersteigt. Es steht keine Methode zur Bestimmung der gesamten Knochenstärke zur Verfügung, mittels Osteodensitometrie kann man allerdings ca. 70 % der zur Gesamtknochenstärke beitragenden Faktoren erfassen (NIH, 2001).

Die WHO definiert Osteoporose daher mittels der Messung der Knochendichte: Osteoporose bei einer Frau liegt vor, wenn die Knochendichte mindestens 2,5 Standardabweichung (SD) unter der Knochendichte von jungen, gesunden, weißen

Frauen liegt (T-Score). Diese Definition führt jedoch zu Schwierigkeiten bei der Übertragbarkeit auf Männer, Kinder und Patienten aus anderen ethnischen Gruppen (NIH, 2001).

Auch die unterschiedliche Messgenauigkeit der densitometrischen Methoden, der Übertragbarkeit der zwischen den verschiedenen Methoden und der Messungen an unterschiedlichen Körperstellen führt dazu, dass die Definition der WHO unter Experten nicht unumstritten ist (NIH, 2001).

Risikofaktoren, welche die Entstehung einer Osteoporose im Alter begünstigen, finden sich in Tabelle 4.

Tabelle 4 – Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (Sowers and Galuska 1993) (Kelly 1996) (Passariello, Albanese et al. 1997) (Oppelt and Beckmann 2001)

Merkmal	Risikofaktor
Genetik	<ul style="list-style-type: none"> – Kaukasische oder asiatische Rasse – Weibliches Geschlecht – Genetische Veränderungen/Defekte (z. B. im Östrogen-Rezeptor-Gen, im Transformations-Wachstumsfaktor-β-Gen, im Vitamin D-Rezeptor-Gen, im Prokollagen-Gen)
Ernährung	<ul style="list-style-type: none"> – Niedrige Kalzium-/ Vitamin D-/ Vitamin K-Aufnahme – Hohe Phosphat-Aufnahme – Proteinarme Kost, mit relativ hohem Anteil an tierischen Proteinen – Salzreiche Kost – Hohe Koffein-Zufuhr – Hohe Alkohol-Zufuhr – Oxalsäure – Phytinsäure
Lebensstil	<ul style="list-style-type: none"> – Niedriges Körpergewicht / Untergewicht – Rauchen von Zigaretten – Bewegungsmangel / Immobilisation – Exzessives körperliches Training / Leistungssport – Wenig Sonnenlichtexposition
Medikamente	<ul style="list-style-type: none"> – Kortikosteroide – Antikoagulanzen (Bsp. Heparin) – Weitere
Endokrinologie / Menstruationsstatus	<ul style="list-style-type: none"> – Frühe Menopause – Späte Menarche

3.2.2 Epidemiologie

In den Leitlinien des Dachverbandes deutschsprachiger wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (DVO) für die Osteoporose des älteren Menschen, postmenopausale und glukokortikoid-induzierten Osteoporose sind folgende Aussagen zur Epidemiologie der Osteoporose zu finden (Baum, Dören et al. 2003):

- Mit 75 Jahren liegt das Risiko für eine hüftgelenksnahe Fraktur im weiteren Leben für Frauen bei 20%, für Männer bei 9%, bei einem Mortalitätsrisiko für hüftgelenksnahe Frakturen von 20 – 25% in den ersten sechs Monaten. Bedeutend sind im Anschluss zudem die häufige Einweisung in Pflege- und Altenheime, die funktionalen Defizite, damit verbunden eine erhöhte Pflegebedürftigkeit und starke Einschränkung der Lebensqualität.
- Bei weißen, postmenopausalen Frauen jenseits des 65.Lebensjahres sind 80 - 90% der Oberschenkelhals- und Wirbelkörperfrakturen und 70% aller distalen Radiusfrakturen auf Osteoporose zurückzuführen.
- In der deutschen EVOS-Studienpopulation (Europäische Studie zur vertebrealen Osteoporose) berichteten insgesamt 10% der Männer und 19% der Frauen über „osteoporoseverdächtige“ periphere Frakturereignisse.
- In der EPOS-Studie (Europäische prospektive Osteoporosestudie) wurde ein exponentieller Anstieg der Inzidenz der Wirbelkörperfrakturen gefunden, sie stieg von 5,8 im Alter von 50-54 Jahren auf 29,3 /1000 Personenjahren im Alter von 75-79 bei Frauen und von 3,3 auf 13,6 / 1000 Personenjahren in den entsprechenden Altersklassen bei Männern.

Auf die Kosten, die durch osteoporotische Frakturen und deren Folgen entstehen, soll an dieser Stelle nicht eingegangen werden.

3.2.3 Klassifizierung der Osteoporose

Die Osteoporose wird in eine primäre und eine sekundäre Form unterteilt. Im klinischen Alltag spielt neben der primären Form die durch Kortikosteroide ausgelöste Osteoporose die wichtigste Rolle (Tabelle 5).

Tabelle 5 – Einteilung in primäre und sekundäre Osteoporose (Cakir, Odabasi et al. 2002)

Primär (75%)		
Sekundär (25%)	Endokrine Erkrankungen	Hyperparathyroidismus Cushing-Syndrom Hypogonadismus Hyperthyroidismus Prolactinom
	Hämatopoetische Erkrankungen	Plasmozytom Leukämien Lymphome Sichelzell-Anämie Myeloproliferative Erkrankungen
	Bindegewebserkrankungen	Osteogenesis imperfecta Ehlers-Danlos-Syndrom Marfan-Syndrom Homocystinurie Menke-Syndrom Skorbut
	Medikamenten-induziert	Glukokortikoide (auch inhalativ) Heparin Antikonvulsiva Methotrexat Cyclosporin A Aluminiumhaltige Antazida Therapie mit LHRH-Agonisten oder –Antagonisten
	Immobilisierung	
	Nierenerkrankungen	Chronisches Nierenversagen Renal tubuläre Azidose
	Ernährungsbedingte / gastrointestinale Erkrankungen	Malabsorption/-assimilation Totale parenterale Ernährung Z. n. Gastrektomie Hepatobiliäre Erkrankungen Chronische Hypophosphatämie
	Andere Ursachen	Riley-Day-Syndrom Sympathische Reflex-Dystrophie
Weniger eindeutiger Zusammenhang	Ankylosierende Spondylitis Rheumatoide Arthritis Endometriose Perniziöse Anämie Idiopathische Skoliose	

3.2.4 Idiopathische juvenile Osteoporose

Die idiopathische juvenile Osteoporose (IJO) ist eine sehr seltene Erkrankung, die meist kurz vor der Pubertät auftritt, sich aber auch schon im Kleinkindesalter manifestieren kann. Häufig tritt nach 3-5 Jahren, mit dem Einsetzen der Pubertät eine spontane Remission ein, wobei häufig Knochendeformitäten zurückbleiben. Während der Erkrankung kommt es zur Bildung von kallusartiger Knochensubstanz. Es resultieren Frakturen der Wirbelkörper oder der Metaphysen der langen Röhrenknochen (Kauffman, Overton et al. 2001).

Die Schwere der Erkrankung reicht von wenigen Frakturen bis hin zu hochgradiger Behinderung mit bleibenden Deformierungen der Wirbelsäule und Extremitäten. Im Alter von 20 Jahren hat die Knochendichte der Wirbelkörper in fast allen Fällen wieder Normalwerte erreicht. Ehemals erkrankte Kinder haben keinerlei Defizite in der Lebenserwartung, der Intelligenz oder Fertilität. Eine vererbte genetische Mutation konnte bislang nicht identifiziert werden (Kauffman, Overton et al. 2001).

Die Pathogenese der IJO ist unklar, die Veränderungen der Laborwerte des Knochenmetabolismus sind unspezifisch, die veröffentlichten Ergebnisse in der Literatur widersprüchlich (Kauffman, Overton et al. 2001).

Die Therapie beinhaltet im wesentlichen den Schutz vor weiteren Frakturen bis zum Einsetzen der Befundbesserung während des natürlichen Verlaufes. Zahlreiche Versuche mit verschiedenen Therapieregime, die auf pathophysiologischen Überlegungen basieren, wurden beschrieben. Dazu gehören Vitamin D-Supplementierung, subkutane Calcitonin-Injektionen, Gabe von Natrium-Fluorid, Therapie mit rekombinantem, menschlichem Wachstumshormon. Der Einsatz von Bisphosphonaten ist Gegenstand der Forschung, die Präparate scheinen gut verträglich und sicher zu sein und die Therapieergebnisse sind vielversprechend (Kauffman, Overton et al. 2001).

Weitere Erkrankungen des Knochens und Zustände mit negativem Einfluss auf den Knochen finden sich in Kapitel 3.1.4.

4 Erhebung des Knochenstatus im Kindesalter

Zur Erhebung des Knochenstatus im Kindesalter müssen Parameter erfasst werden, die einen möglichen Einfluss auf den Knochen haben. Dazu gehören Faktoren des Lebensstils, wie Ernährung, Koffein und körperliche Aktivität, akute und chronische Erkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten. Diese Parameter können in einem

Anamnesegespräch oder mit Hilfe eines Fragebogens erfasst, dokumentiert und ausgewertet werden. Dieses Instrument wurde auch in dieser Arbeit verwendet.

Mittels der Osteodensitometrie kann der Ist-Zustand der Knochenmineralisierung erfasst werden. Eine niedrige Knochendichte im Altersvergleich, bzw. eine niedrige PBM, stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer Osteoporose dar.

Verschiedene laborchemische Parameter, die den Knochenstoffwechsel direkt widerspiegeln oder Hinweise auf Zustände mit reduzierter Knochenmineralisation geben können, stehen heute im klinischen Alltag zur Verfügung.

4.1 Laboruntersuchungen

4.1.1 Knochenumbauparameter

In der klinischen Routine gibt es verschiedene Parameter, welche die Vorgänge des Knochenan- und -abbaus widerspiegeln. Es handelt sich meist um Proteine oder deren Fragmente, die während der Produktion der EZM bzw. deren Abbau in die Blutzirkulation freigesetzt werden. Die meisten Knochenabbaumarker werden im Urin bestimmt. Bei der Aussagekraft dieser Werte im Kindesalter muss man immer die technischen Schwierigkeiten bei der Probengewinnung berücksichtigen. Insbesondere versucht man, die fehleranfällige 24 h-Urinsammlung zu vermeiden. Mit dem Bezug der gemessenen Konzentrationen auf die Kreatinin-Konzentration im Urin, das Körpergewicht oder die Körperoberfläche hat man Referenzen entwickelt, die gut mit der Knochenmasse und der zum Umbau verfügbaren Knochenoberfläche korrelieren (Rauch, Schonau et al. 1994; Szulc, Seeman et al. 2000).

4.1.1.1 Knochenanbau

Zu den gängigen Parametern des Knochenanbaus, die in dieser Arbeit berücksichtigt wurden, gehören die alkalische Phosphatase (AP) mit dem knochenspezifischen Isoenzym (BAP) sowie Osteocalcin. Darüber hinaus kann auch Prokollagen I-carboxyterminales Propeptid als Knochenaufbaumarker bestimmt werden.

Die AP liegt in verschiedenen Isoenzymen vor. Es existieren drei verschiedenen Genorte, die für Proteine mit AP-Aktivität codieren: unspezifische Gewebe-AP, intestinale AP, plazentare AP. Die AP des Knochens und die der Leber sind Produkte der unspezifischen Gewebe-AP, unterliegen aber unterschiedlichen post-translationalen Modifizierungen.

Dieses führt zu einer geringen Kreuzreaktivität zwischen den beiden Isoenzymen in den handelsüblichen Immunoassays mit monoklonalen Antikörpern (Griffiths und Black 1987).

Während der Phasen des schnellen Wachstums in Kindheit und Adoleszenz steigt die BAP an, bis sie in der späten Pubertät, bzw. bei Mädchen nach der Menarche, wieder abfällt (Magnusson, Hager et al. 1995; Tobiume, Kanzaki et al. 1997). Bei Erwachsenen ist der BAP ein sensitiverer Knochenmarker als die AP (Calvo, Eyre et al. 1996).

Osteocalcin ist ein sehr sensibler und spezifischer Marker des Knochenbaus. Es wird von Osteoblasten und Odontoblasten synthetisiert und ist in High-turnover-Situationen (z. B. Thyreotoxikose und Hyperparathyroidismus) erhöht und in Low-turnover-Situationen (z. B. Hypothyroidismus und –parathyroidismus) vermindert. Es wird intrazellulär Vitamin K-abhängig γ -carboxyliert und anschließend direkt in die EZM abgegeben (Shearer 1995). Ein Teil des neu gebildeten Osteocalcins wird dabei in die Blutzirkulation abgegeben und ist hier nachweisbar. Die Konzentration variiert mit Alter und Pubertätsstadium, korreliert mit Größe und Wachstumsgeschwindigkeit (Johansen, Giwercman et al. 1988; Kanzaki, Hosoda et al. 1992), und sie unterliegt einer zirkadianen Rhythmik mit einem Maximum am Morgen (Heuck, Skjaerbaek et al. 1998). Während des Wachstums ist die Konzentration 10 – 20 mal höher als im Erwachsenenalter. Der Abbau und die Ausscheidung von Osteocalcin erfolgt renal (Szulc, Seeman et al. 2000).

4.1.1.2 **Knochenabbau**

Die Marker des Knochenabbaus entstammen bis auf die Tartrat-resistente saure Phosphatase (TRAP) dem Abbau von Kollagen Typ I und werden meist im Urin bestimmt. Dazu gehören Hydroxyprolin (HPro, post-translationale Hydroxylierung von Prolin der Prokollagenkette) (Uebelhart, Gineyts et al. 1990), die Pyridinium-Crosslinks, weitere an Peptide gebundene Teile der Crosslinks wie das N-Telopeptid der Kollagen-Helix (NTX), das C-Telopeptid-1 der Kollagen-Helix (ICTP) im Serum oder das C-Telopeptid-2 (CTX) (Szulc, Seeman et al. 2000). Des Weiteren stehen mit Hydroxylysin und der glycosylierten Form Galctosyl-Hydroxylysin (Gal-Hyl) weitere Abbauprodukte des Kollagen als Knochenabbaumarker im Urin zur Verfügung (Szulc, Seeman et al. 2000).

In dieser Arbeit wurde die DPyr-Kreatinin-Ratio im Urin als Marker des Knochenabbaus bestimmt. Pyridinolin (Pyr) und Deoxypyridinolin (DPyr) werden zusammengenommen als Pyridinium-Crosslinks bezeichnet. Es handelt sich dabei um Verbindungen zwischen den Ketten des Kollagenmoleküls, die für eine erhöhte Stabilität sorgen. DPyr ist spezifischer für den Knochen als Pyr, auch wenn DPyr in geringen Mengen in anderen Geweben

vorkommt. Während der Resorption der EZM durch die Osteoklasten werden die Crosslinks in den Kreislauf abgegeben und über die Niere ausgeschieden. Sie werden nicht wiederverwendet, nicht aus der Nahrung im Darm resorbiert oder vor der Ausscheidung verstoffwechselt (Calvo, Eyre et al. 1996; Szulc, Seeman et al. 2000).

Neugeborene und Pubertierende haben erhöhte Crosslinks-Konzentrationen (Bollen and Eyre 1994; Mora, Prinster et al. 1997). Bis zum Alter von drei Jahren stabilisieren sich die Werte (Bollen and Eyre 1994), sind aber im Vergleich zu Erwachsenen erhöht (Bollen and Eyre 1994; Marowska, Kobylinska et al. 1996). Sie steigen dann in Abhängigkeit von Geschlecht und Pubertätstadium wieder an und fallen nach dem Wachstumsspur der Pubertät auf die Werte von Erwachsenen ab (Bollen and Eyre 1994; Kubo, Tanaka et al. 1995).

Die post-translationale Hydroxylierung von Lysin ist ein wichtiger Schritt in der Typ I-Kollagen-Synthese. Des Weiteren kann Hydroxylysin in zwei Formen glycosiliert werden: Galctosyl-Hydroxylysin (Gal-Hyl) und Glucoyl-Galactosyl-Hydroxylysin (Glu-Gal-Hyl). Die nicht-glycosylierten Hydroxylysin-Reste scheinen bei der Bildung von Crosslinks beteiligt, Hyl und Gal-Hyl spezifische Marker des Kollagen-Abbaus zu sein, wobei Gal-Hyl knochenspezifischer ist. Es wird weder bei der Synthese von Kollagen wiederverwandt, noch vor der Ausscheidung verstoffwechselt oder von der Zufuhr mit der Nahrung beeinflusst. Im Kindesalter ist die Urin-Konzentration von Gal-Hyl größer als bei Erwachsenen, abhängig von Alter und Pubertätsabschnitt, sie unterliegt einer zirkadianen Rhythmik und korreliert mit Wachstumsgeschwindigkeit und anderen Markern der Knochenresorption im Urin (Rauch, Schnabel et al. 1995).

4.1.1.3 **Verlauf der Knochenmarker während des Wachstums**

Direkt nach der Geburt sind die Knochenparameter im Vergleich zu Erwachsenen erhöht, die Variabilität der Marker ist wahrscheinlich aufgrund des unterschiedlichen Gestationsalters sehr hoch. Aufgrund eines vorübergehenden sekundären Hyperparathyroidismus kommt es in den ersten Tagen zu einem weiteren Anstieg von OC, HPro und NTX. Nach einem Anstieg der Knochenmarker bis zum Ende des ersten Lebensmonat kommt es zu einem Absinken bis zum dritten Lebensjahr, was mit langsamerem Größenwachstum einhergeht. Nach dem dritten Lebensjahr bleiben die Marker des Knochenanbaus und die kreatininnormalisierten Marker des Knochenabbaus im Urin bis zum Einsetzen der Pubertät konstant oder fallen nur noch leicht. Die leichte

Abnahme der Abbaumarker ist möglicherweise auf die Zunahme der fettfreien Körpermasse und einen Anstieg der Kreatininkonzentration im Urin zurückzuführen (Szulc, Seeman et al. 2000).

Zu Beginn der Pubertät steigt die Bildung von Wachstumshormon (GH), Insulin-like growth factor I (IGF-I) und Insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3) an und der Wachstumsspurts der Pubertät setzt ein. Die zirkadiane Rhythmik der Knochenparameter folgt der von GH, was einen Zusammenhang zwischen der Freisetzung von GH und der Steigerung der Umbauvorgängen im Knochen nahe legt.

Zudem stimuliert GH die Freisetzung von 17β -Östradiol und Testosteron, die, wenn sie von außen dem Organismus zugeführt werden, zu einem Anstieg des GH-Spiegels führen. Testosteron, 17β -Östradiol und nicht-aromatisierte Androgene führen zu einer Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit. Der Peak der Wachstumsgeschwindigkeit bei Jungen wird durch einen Anstieg der 17β -Östradiol eingeleitet, gefolgt von einem Testosteronanstieg (Szulc, Seeman et al. 2000).

In der späten Pubertät ist ein steigender 17β -Östradiol-Spiegel der Reiz für den Schluss der knorpeligen Epiphysenfugen (Szulc, Seeman et al. 2000).

Im Blick auf den Knochen während der Pubertät kann man diese in zwei Stadien einteilen, die Phase des Längenwachstums und die der Konsolidierung mit zunehmender Mineralisierung des Knochens, wobei es keinen biochemisch nachweisbaren Wert gibt, der einen Wechsel anzeigt. In Querschnittsstudien konnte die höchste Mineralisierungsrate im Pubertätsstadium 3 nach Tanner (P3) gefunden werden. Dieses stimmt mit einem Spitzenwert in den Knochenstoffwechselfparametern überein, woraus sich schließen lässt, dass diese die Höhe der Mineralisierungsrate widerspiegeln (Hertel, Stoltenberg et al. 1993; Blumsohn, Hannon et al. 1994).

In prospektiven Studien wurde das größte Längenwachstum während P1-P3, also der frühen Pubertät, gefunden, die höchste Zunahme des Knochenmineralgehaltes in P3-P4, also der späteren Pubertät, bzw. zum Zeitpunkt der Menarche (Cadogan, Blumsohn et al. 1998).

Nach dem Wachstumsspurts sinken die Marker des Kollagenstoffwechsels (PICP, ICTP) was mit dem Sinken der Wachstumsgeschwindigkeit korreliert (Cadogan, Blumsohn et al. 1998).

Bei Mädchen konnte nicht in allen Studien ein Anstieg der Knochenparameter während des Wachstumsspurtes im Vergleich zu präpubertären Werten gefunden werden. In

einigen Studien kam es zu einem Anstieg nur von OC (Cole, Carpenter et al. 1985; Delmas, Chatelain et al. 1986; Hokken-Koelega, De Ridder et al. 1995), andere Autoren fanden einen Anstieg von NTX oder ICTP (Blumsohn, Hannon et al. 1994; Bollen and Eyre 1994; Kubo, Tanaka et al. 1995; Mora, Prinster et al. 1998), aber nicht der freien Formen von Pyr und DPyr, TRAP oder Gal-Hyl (Wharton, Gough et al. 1972; Blumsohn, Hannon et al. 1994; Fujimoto, Kubo et al. 1995; Marowska, Kobylinska et al. 1996). Nach dem Wachstumsspurts kommt es zu einem Abfall der Knochenmarker auf die Werte von Erwachsenen (Johansen, Giwercman et al. 1988; Hertel, Stoltenberg et al. 1993; Blumsohn, Hannon et al. 1994; Marowska, Kobylinska et al. 1996).

Bei Jungen dagegen ist das Einsetzen des Wachstumsspurtes mit einem Anstieg sowohl der Aufbauparameter (OC, BAP) als auch der Resorptionsmarker (Pyr, DPyr, Gal-Hyl) verbunden (Wharton, Gough et al. 1972; Johansen, Giwercman et al. 1988; Kanzaki, Hosoda et al. 1992; Fujimoto, Kubo et al. 1995; Magnusson, Hager et al. 1995; Marowska, Kobylinska et al. 1996). Nach dem Wachstumsschub sinken die Werte ab, bleiben aber über den Werten von gleichaltrigen Mädchen (Blumsohn, Hannon et al. 1994; Hokken-Koelega, De Ridder et al. 1995).

Der Anstieg der Knochenparameter folgt dem Anstieg der Geschlechtshormone (Blumsohn, Hannon et al. 1994; Hokken-Koelega, De Ridder et al. 1995). Dem Anstieg der Knochenmarker folgt eine Zunahme der Knochenmineralisierung (Riis, Krabbe et al. 1985). Das unterschiedliche Verhalten der Knochenparameter erklärt wahrscheinlich auch den Geschlechtunterschied in der PBM. Die Unterschiede des Gesamtkörper-BMC zwischen den Geschlechtern treten erst während und nach der Pubertät auf. Dabei ist die Aktivierung des Knochenstoffwechsels in der Pubertät bei Jungen ausgeprägter als bei Mädchen, die tägliche Aufnahme von Mineralstoffen für den Knochen ist bei Jungen größer. Zudem dauert die Phase der gesteigerten Knochenmineralzunahme länger an. Der Unterschied des Gesamt-BMC nach der Pubertät beträgt im Schnitt 500g (Bonjour, Theintz et al. 1991; Martin, Bailey et al. 1997).

Spongioser und kortikaler Knochen an den verschiedenen Stellen des Körpers unterliegen in Ihrer Reifungs- und Konsolidierungsphase verschiedenen altersabhängigen Raten an Knochenmineral- und Größenzunahme (Yu, Qin et al. 1999). Das Erreichen eines ausgeglichenen Verhältnisses zwischen Knochenauf- und abbau, das mit dem Erreichen der PBM einhergeht, findet so in den verschiedenen Knochen zu verschiedene Zeiten statt (Matkovic, Jelic et al. 1994).

4.1.2 Kalzium-Phosphat-Homöostase

Neben der Erfassung der Zufuhr von Kalzium und Phosphat mit der Nahrung kann man im Labor eine Momentaufnahme der Regulierungsmechanismen anfertigen. Um mögliche Störungen in der Kalzium-Phosphat-Regulation zu erkennen, können verschiedenen Parameter bestimmt werden. Dies sind neben den Serum- und Urinwerten für Kalzium und Phosphat auch die verschiedenen Formen von Vitamin D₃ (25(OH)-Vitamin D₃, 1,25(OH)₂-Vitamin D₃) und PTH. Auf die Bestimmung des aktiven Hormons wurde in dieser Arbeit aufgrund der hohen intraindividuellen Streuung verzichtet.

Zudem wurde aufgrund der Schwierigkeiten beim korrekten Sammeln eines 24h-Urins die Kalzium-Kreatinin-Ratio bestimmt, die eine Aussage über mögliche Kalzium-Verluste auch mittels Messung im Spontanurin erlaubt (Kruse 1999), des weiteren lässt sich aus den Phosphat- und Kreatininwerten in Serum und Spontanurin die tubuläre Phosphat-Rückresorption bestimmen (Kruse 1999).

4.2 Knochendichtemessung

4.2.1 Methoden

Es sind zahlreiche Methoden entwickelt worden, um die Struktur und den Mineralsalzgehalt des Knochens zu untersuchen. Neben der Standardröntgenaufnahme stehen heute Spezialmethoden zur Strukturuntersuchung und zur Dichtemessung zur Verfügung. Ein Überblick über Methoden der Densitometrie und Morphometrie des Knochens zeigt Tabelle 6. Auf konventionellen Röntgenaufnahmen kann eine Demineralisierung des Knochens ab einem Verlust von ca. 40% erkannt und eine Osteoporose anhand von Wirbelkörperbrüchen oder anderer pathologischer Frakturen diagnostiziert werden. Eine Objektivierung der Dichtemessung brachte die Einführung photodensitometrischer Untersuchung des Knochens mittels des Vergleichs der Schwärzung eines Röntgenfilms hinter dem zu untersuchenden Gewebe und eines mitaufgenommenen Referenzkörpers, meist in Form einer Treppe oder eines Keils. Bei der linearen Absorptionsdensitometrie wird die über die Abschwächung eines γ - oder Röntgenstrahls der Knochenmineralsalzgehalt bestimmt. Mittels Computertomographie (CT) hingegen ist eine echte Bestimmung des Mineralsalzgehaltes pro Volumen möglich. Hier wird die Abschwächung des Röntgenstrahls pro Volumeneinheit, dem Voxel, in Hounsfield-Einheiten (HU), erfasst und ebenfalls mittels Vergleich mit einem

Referenzphantom mit definiertem Hydroxylapatit-Wert der wahre Knochenmineralsalzgehalt pro Volumen bestimmt. (Schoenau 1998)

Bei der Radiomorphometrie wird die Dicke der Kortikalis von Röhrenknochen (z. B. Finger) gemessen und zu anderen Parametern der Knochengometrie in Beziehung gesetzt (Schoenau 1998).

Mit den linearen Messmethoden wird immer auch eine Abschwächung durch das zu durchdringende Weichteilgewebe mit erfasst, was zu einem ungenauen Ergebnis führt. Die Verwendung von Strahlen zweier verschiedener Grenzenergien hatte eine Verbesserung der Messergebnisse zur Folge.

Dies beruht auf der spezifischen Schwächung von Strahlen mit unterschiedlicher Energie beim Durchgang durch verschiedene Gewebe. Mineralisiertes Knochengewebe schwächt Röntgenstrahlen mit niedriger Energie stärker als Strahlen mit hoher Energie. Beim Durchgang durch Weichteilgewebe kommt es dagegen nicht zu einem relevanten Unterschied zwischen hoch- und niederenergetischer Strahlung. Das Schwächungsprofil von Weichteilgewebe bei verschiedenen Energiespektren ist also different zu dem von Knochenmineral (Felsenberg and Gowin 1999).

Das Knochenkompartiment besteht sogar aus drei Komponenten, dem Mineralsalz, dem gelben und dem roten Knochenmark. Das gelbe Mark (Fettmark) hat nur eine geringe Dichte und schwächt den Röntgenstrahl daher weniger als das rote Knochenmark, welches weichteil- bzw. wasseräquivalente Dichte besitzt. Die Absorption von Röntgen- bzw. Gammastrahlen ist abhängig von der Energie und von der Ordnungszahl des durchstrahlten Materials. Fettgewebe hat eine niedrigere mittlere Ordnungszahl als Weichteilgewebe und dieses wiederum eine niedrigere mittlere Ordnungszahl als Knochen. Je höher die Energie der Strahlung, umso weniger fallen die Unterschiede der mittleren Ordnungszahlen ins Gewicht. Wenn man ein Gewebe mit Strahlung zweier unterschiedlicher Wellenlängen untersucht, so kann anhand der Differenz der Schwächungswerte der beiden Messungen auf die Zusammensetzung des durchstrahlten Gewebes geschlossen werden. Der Einfluss des Weichteilmantels kann dadurch mit der Zwei-Spektren-Methode reduziert werden. Dieses Problem besteht bei der qCT nicht, da eine räumliche Zuordnung der Dichtewerte zum kortikalen und trabekulären Knochen oder zum Weichteilmantel möglich ist. Allerdings kann innerhalb des trabekulären Knochenkompartimentes keine Differenzierung nach den drei Gewebearten (rotes und gelbes Knochenmark und trabekuläre Bälkchen) erfolgen. Dieses Problem ist mit der Doppelenergie-qCT lösbar, die bei der Messung allerdings eine deutlich höhere

Strahlenexposition verursacht als die qCT und daher nur zu wissenschaftlichen Zwecken eingesetzt wird. (Felsenberg and Gowin 1999).

Tabelle 6 – Übersicht über verschiedene Methoden der Densitometrie und Morphometrie und ihre Wertigkeit für die Klinik (Heuck 1989; Adams 1997).

Methoden	Art der Messung	Messorte	Wert für die Klinik
Radiologische Morphometrie	Kompaktadicke	Röhrenknochen	5-10 % Variation – keine Berücksichtigung von intrakortikaler Resorption oder endostaler Erosion
Radiologische Bildanalyse	Visuelle Beurteilung	Wirbelsäule, spongiöse Knochen, Röhrenknochen	28-40% Abweichung!
Radiologische Photodensitometrie	Vergleich mit Referenztreppe	Spongiöse Knochen	5-10% Abweichung (Variationskoeffizient)
Isotopenabsorptiometrie	Monoenergie (^{125}J)	Peripheres Skelett (v. a. Röhrenknochen)	3-5% Variation – Messung nur an der oberen Extremität möglich
Isotopenabsorptiometrie	Doppel-Energie-Methode ($^{125}\text{J} + 241\text{AM} - ^{153}\text{Gd} 44\text{KeV} + 100\text{KeV}$)	Wirbelsäule	2-5% Variation – Messung vorwiegend der WS-Spongiosa
Quantitative Computertomographie	Monoenergie – quantitative CT (80 KVP, 120 KVP) Doppelenergie – quantitative CT (80 + 140 KVP, 85+125 KVP)	Wirbelsäule, Femurhals, Unterarm, Calcaneus	2-5% Variation – Messung vorwiegend der Spongiosa. Relativ hohe Strahlenexposition Genauere Messung der organischen und mineralischen Bestandteile, höchste Strahlenexposition, 0,8% Variation.
Single- und Dual-Energy-X-Ray Absorbtometry (SXA/DXA)	Mono- und Doppelenergymethoden mit einem polychromatischem Spektrum von Röntgenstrahlen	Wirbelsäule, Femurhals, Unterarm, Calcaneus	Präzision 0,5-2% (an der Lendenwirbelsäule), die Dual-Energy-Methode kann im gemessenen Volumen organische und mineralische Bestandteile differenzieren. Niedrige Strahlenexposition.

Die Vorteile der Zwei-Spektren-Methode sind (Heuck 1989):

- unabhängige und genaue Berechenbarkeit sowohl des Hydroxylapatit-Gehaltes als auch der Weichteil- und Fettgewebkonzentration im durchstrahlten Volumen.
- Verringerung des Einflusses des Knochendicke-Messfehlers.
- in erster Näherung Wegfall des Einflusses des Weichteilmantels und dessen Dickenmessfehlers.

Für die linearen Absorptionsdensitometrie-Methoden, mit Röntgenröhre oder γ -Strahler als Strahlenquelle, wie auch für die qCT besteht technisch die Möglichkeit der Zwei-Spektren-Messung (Tabelle 6, S. 39).

Aktuell werden zur Messung der Knochenqualität im Kindesalter im klinischen Alltag im wesentlichen drei Verfahren angewandt: die Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA), der quantitative Ultraschall (qUS) und die quantitative Computertomographie (qCT), deren Messprinzipien und Vor- und Nachteile im folgenden vorgestellt werden.

4.2.1.1 **Lineare Absorption – DXA**

Die DXA ist weltweit die am weitesten verbreitete Methode zur Bestimmung des Knochenmineralsalzgehaltes. Die Methode ist eine Weiterentwicklung anderer Methoden, bei denen entweder monochromatische Röntgenstrahlen (single energy x-ray absorptiometry, SXA) oder andere monoenergetische (single-photon absorptiometry, SPA) Strahlenquellen verwandt wurden. Bei der DXA werden Röntgenstrahlen zweier verschiedener Grenzenergien von einer Röntgenröhre abgegeben (zwei-Spektren-Methode, s. o.) und durchdringen das Messobjekt. Werden als Strahlenquelle zwei Isotope mit spezifischer Grenzstrahlung verwandt, spricht man von dual-photon absorptiometry. Hinter dem Objekt wird die Abschwächung der Energie detektiert und per Computer mittels Vergleich mit einem Kalibrierungsmaterial eine Knochenflächendichte (areal Bone Mineral Density, aBMD, [g/cm²]) berechnet (Gilsanz 1998).

Mittels DXA sind Messungen des gesamten Körpers, der LWS, des proximalen Femurs, des Unterarms und der Hand möglich. Es werden immer die Dichten der Spongiosa und der Kompakta gemeinsam gemessen (Gilsanz 1998). Die Untersuchung dauert zwischen zwei und 15 Minuten. Die Strahlenbelastung ist sehr gering, die effektive Strahlendosis beträgt zwischen 1 μ Sv für Messungen der LWS und 4 μ Sv bei der Untersuchung des gesamten Körpers, es kann der gesamte Knochengehalt des Körpers als Bone Mineral Content (BMC, [g/cm]) erfasst werden (Gilsanz 1998).

Da bei dieser Methode eine zweidimensionale Projektion eines dreidimensionalen Körpers erfolgt, sind die Ergebnisse immer eine Funktion der Masse und der Größe des Knochens (Gilsanz 1998). Bei Erwachsenen spielt der Einfluss der Größe des Knochens keine Rolle, da er in der Regel konstant bleibt, bei Kindern jedoch kann die Änderung der Knochengröße bei wiederholten Messungen, z. B. im Rahmen von Longitudinalstudien, zu erheblichen Fehlern führen. Auch die Zusammensetzung der Weichteile um den Knochen herum, die vom Strahl durchdrungen werden müssen, können einen Einfluss auf die Ergebnisse haben. Des Weiteren führen Bewegungsartefakte zu inkorrekten Messresultaten (Gilsanz 1998).

Vorteile der DXA dagegen liegen in den niedrigen Kosten, der guten Verfügbarkeit und der niedrigen Strahlenbelastung. Daher wurde die DXA von der WHO zur Methode der Wahl zur Messung der Knochenmineralisierung im Erwachsenenalter bestimmt (Gilsanz 1998).

4.2.1.2 Quantitativer Ultraschall (qUS)

Bei dem quantitativen Ultraschall werden Änderungen in Schallgeschwindigkeit und -energie von Ultraschall-Wellen beim Durchtritt durch den Knochen gemessen. Messpunkt für die qUS ist hauptsächlich der Calcaneus, aber auch in der Patella, der Tibia und den Phalangen sind Messungen möglich. Die Ultraschall-Transmissionsgeschwindigkeit (ultrasound transmission velocity, auch „speed of sound“ (SOS) genannt) erhält man, indem man die Tiefe der „region of interest“ (ROI) durch die Durchtrittszeit teilt. Die Einheit ist m/s (Gilsanz 1998).

Die Abschwächung der Amplitude, die eine Ultraschallwelle beim Durchtritt durch den Knochen erfährt, wird Breitband-Ultraschallabschwächung (broadband ultrasound attenuation, BUA) genannt. Die BUA ist eine Funktion der Frequenz und verläuft im Bereich von 200 – 600 kHz in biologischem Weichteilgewebe linear (Gilsanz 1998).

Es wird angenommen, dass die BUA- und SOS-Werte durch die Anzahl, die Dicke, den Mineralgehalt und die dreidimensionale Ausrichtung der Trabeculae bestimmt werden. Die Ultraschall-Messung wird zudem durch die Menge und die Zusammensetzung des Knochenmarks und des umgebenden Weichteilmantels beeinflusst. [2](Gilsanz 1998)

Die Vorteile dieser Methode liegen in den niedrigen Kosten, der Mobilität der Apparatur, der einfachen Bedienung und dem Fehlen von ionisierender Strahlung. Bei Erwachsenen mit Osteoporose konnte mittels Ultraschall das Frakturrisiko unabhängig von sonstigen Messungen der Knochenmasse vorhergesagt werden [52], was auf einen Zusammenhang

der Messgrößen mit der Knochenqualität hinweist. Die Messgrößen sind jedoch von einer Vielzahl struktureller Faktoren abhängig, dass es schwierig ist, mit dieser Methode aussagekräftige Werte im Kindesalter zu erheben. Eine Aussage über die Dichte oder den Mineralsalzgehalt des Knochens kann nicht gemacht werden (Gilsanz 1998).

4.2.1.3 Quantitative Computertomographie (qCT)

Mit der qCT steht eine Schnittbildmethode zur Verfügung, um die Dichte von Spongiosa und Kortikalis getrennt voneinander und unabhängig vom umgebenden Weichteilgewebe zu bestimmen. Zudem wird in guter Qualität ein Topogramm angefertigt, das eine Frakturdiagnostik zulässt und die Indikation zur Knochendichtmessung beeinflusst (Gilsanz 1998; Felsenberg and Gowin 1999). Analog zu den linearen Absorptionsmethoden gibt es sowohl single-energy (SEqCT) als auch dual-energy QCT (DEqCT) (Schoenau 1998).

Dichtemessungen mittels qCT sind an allen Lokalisationen des Skelettes möglich. Standardmäßig wird der Knochenmineralsalzgehalt des spongiösen Knochens meist in den Lendenwirbelkörpern oder im distalen Radius gemessen. Die Kortikalis zeigt sich aufgrund der geringeren Oberfläche lange von Stoffwechselfvorgängen unbeeinflusst und spielt daher in der klinischen Knochendichteuntersuchung zur Osteoporosediagnostik nur eine untergeordnete Rolle (Gilsanz 1998).

Da die qCT nur die Gesamtabschwächung pro Voxel, dem kleinsten Bildpunkt, misst, kann es bei einem hohen Fettanteil pro Voxel im spongiösen Knochen mit der SEqCT zu falsch-niedrigen Ergebnissen kommen. Da aber der „Fettfehler“ durch die Zunahme des gelben Knochenmarkes mit zunehmendem Alter bei Kindern noch keine Rolle spielt, kann im Kindesalter auf die strahlungsärmere SEqCT zurückgegriffen werden (Gilsanz 1998).

Der Variationskoeffizient der SEqCT-Knochendichte im Kindesalter liegt zwischen 0,6 und 2% (Gilsanz 1998). Prevrhal und Genant (Prevrhal and Genant 1999) gehen von einer Genauigkeit der SEqCT von 5-15% und einer Präzision von 2-4 % bei Erwachsenen aus. Die Genauigkeit der Messung ist abhängig vom Fettgehalt des Knochenmarks und daher im Kindesalter genauer als bei Erwachsenen.

Die Strahlenexposition der qCT-Messung beträgt in der Schicht ca. 1,5 mSv, bei einer Körperequivalentsdosis von 40 – 90 µSv. Dies ist eine, im Vergleich zu anderen CT-Untersuchungen, geringe Dosis; bei einem Transkontinentalflug (Hin- und Rückflug) wird ein Kind einer Belastung von 60 – 80 µSv ausgesetzt (Gilsanz 1998). Tabelle 7 zeigt verschiedene Effektivdosen im Vergleich.

Tabelle 7 - Vergleich typischer Werte der Effektivdosis verschiedener Quellen (Kalender 1992)

Art der Strahlung	Effektiv-Dosis [μSv]
Natürliche Hintergrundstrahlung / Jahr	2400
Seitliche Röntgenaufnahme der LWS	700
Knochendichtemessung mit DXA	1
Seitliches Topogramm der LWS	30
Knochendichtemessung mit (SE)qCT	30
AP-Röntgenaufnahme des Thorax	50
4-wöchiger Aufenthalt in 2000 m Höhe	50
Transatlantikflug (Hin- und Rückflug)	80
CT-Untersuchung der Leber (20 Schichten)	4000
Herzkatheter-Untersuchung	10000

Die Vorteile liegen darin, dass mittels qCT die Dichte von axialen und peripheren Knochen bestimmt werden kann, ohne dass die Knochengröße einen Einfluss auf die Ergebnisse hat. Eine getrennte Bestimmung der Spongiosa- und Kortikalisdichte wird vorgenommen. Daher wird die Methode als Goldstandard zur Bestimmung der Knochendichte angesehen (Masala, Tarantino et al. 2003). Nachteile sind die hohen Kosten, die geringere Verfügbarkeit der CT-Geräte im Vergleich zu den anderen Methoden und die höhere Belastung mit ionisierender Strahlung (Gilsanz 1998).

In dieser Arbeit wurde aufgrund der Verfügbarkeit der Technik, von am gleichen Gerät erhobenen Werten von knochengesunden Kindern sowie der genauesten Aussage über den Mineralsalzgehalt des spongiösen Knochens die Messung mittels SEqCT durchgeführt.

5 Material und Methoden

5.1 Studiendesign und Rekrutierung des Patientenkollektivs

In dieser prospektiven Querschnittsstudie wurde bei Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen unter Marcumarbehandlung die Knochendichte gemessen, Knochenstoffwechselfparameter des Knochenauf- und -abbaus bestimmt und die Versorgung mit wichtigen, knochenrelevanten Nährstoffen untersucht. Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Messung in der kinder-kardiologischen Abteilung der Universitätskinderklinik Gießen ambulant oder stationär in Behandlung und wurden seit

mindestens zwei Monaten mit einem Vitamin K-Antagonisten behandelt, z. B. Marcumar® oder Coumadin®.

Zunächst wurden alle Patienten gesucht, die mit einem Vitamin K-Antagonisten behandelt werden. Dies geschah an Hand von Informationen der behandelnden Ärzte der kinder-kardiologischen Abteilung, einer Liste der Patienten, die in Gießen eine Herzklappenersatz- oder TCPC-Operation (total cavopulmonary connection) erhalten haben sowie einer Liste mit Patienten, die bis zu diesem Zeitpunkt wegen pulmonalem Hochdrucks behandelt werden.

Im Anschluss wurden alle Patienten kontaktiert, die noch in Gießen in Behandlung waren und die nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 8) anhand der Krankenakten für die Studie in Frage kommen.

Mit den Patienten, die sich bei der Kontaktaufnahme mit der Untersuchung einverstanden erklärten, wurde ein Termin vereinbart. Letztendlich kamen die Patienten zur Untersuchung, welche nach erneuter Überprüfung die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und nach Aufklärung über Nutzen und Risiken die Untersuchungen vornehmen lassen wollten. Bei minderjährigen Patienten wurde diese Entscheidung nach Rücksprache mit den Patienten von den Erziehungsberechtigten getroffen.

Die Patienten wurden in Altersklassen von 2-3 Jahren, 4-6 Jahren, 7-9 Jahren, 10-12 Jahren, 13-15 Jahren, 16-18 Jahren und 19-22 Jahren stratifiziert, mit N=10 pro Altersklassen.

Zur Bewertung der Knochendichte der Marcumar-Patienten wurden die Werte mit denen von knochengesunden Kindern und Jugendlichen verglichen, die in der Abteilung für Kinderradiologie der Justus-Liebig-Universität Gießen erhoben wurden (Berthold, Moritz et al. 2006).

Da sich die Osteocalcin-Werte im Vergleich zu einer am gleichen Gerät erhobenen Normalgruppe deutlich unterschieden (Seydewitz, Henschen et al. 2001), wurde im Anschluss an die Messung der Marcumar-Patienten bei herz- und knochengesunden Kindern, die sich in stationärer Behandlung in der Kinderklinik der Justus-Liebig-Universität befanden, zum Ausschluss eines systemischen Fehlers im Rahmen einer Routine-Blutentnahme Osteocalcin im Serum bestimmt. Für die Durchführung der Untersuchung liegt die Zustimmung der Ethikkommission der Universitätsklinik Gießen vor. Die Auswahl der Patienten erfolgte nach Überprüfung der Diagnosen auf Ausschlusskriterien und nach Einteilung zu einer Altersgruppe. Ziel war es, in dieser Gruppe in jeder Altersklasse pro Geschlecht zwei Probanden zu gewinnen. Dieses Ziel

wurde nicht erreicht, da insbesondere ab dem Adoleszentenalter die Anzahl der in Frage kommenden Patienten zu gering war. Es erfolgte auch hier die Einteilung in die unten beschriebenen Pubertätsstufen. Vor der Probenentnahme wurde eine erziehungsberechtigte Person über die Ziele der Untersuchung aufgeklärt und deren Zustimmung eingeholt.

Tabelle 8 – Ein- und Ausschlusskriterien für Marcumarpatienten

Einschluss	Ausschluss
Therapie mit einem Vitamin K-Antagonist \geq 2 Monate	Systemische oder inhalative Kortisontherapie
Alter \geq 3 Jahre	Heparintherapie
	Osteoporosetherapie mit Bisphosphonaten
	Antikonvulsive-Therapie
	Unbehandelte chronische Erkrankungen mit Malassimilation
	Schilddrüsenüberfunktion

5.2 Untersuchungsablauf

Die Messung der Knochendichte fand im Rahmen einer kardiologischen Untersuchung der kinderkardiologischen Ambulanz statt. Zunächst wurden die Patienten oder deren Erziehungsberechtigte ausführlich, sowohl schriftlich als auch mündlich, über das Ziel der Untersuchung, die Untersuchung selber und die Höhe und Risiken der Strahlenbelastung, der die Patienten ausgesetzt wurden, aufgeklärt (s. schriftliches Infoblatt im Anhang). Es wurde schriftlich das Einverständnis zur Speicherung der Daten im Sinne des Datenschutzes eingeholt (s. Anhang). Anschließend erfolgte die Blutentnahme sowie die Urinprobengewinnung. Aufgrund der tageszeitlichen Schwankungen von Osteocalcin erfolgte die Blutentnahme standardisiert nüchtern zwischen acht und neun Uhr morgens. Im Anschluss konnte die Nahrungskarenz beendet werden. Es folgten entweder die kardiologischen Untersuchungen inkl. Echokardiographie, Ermittlung der biometrischen Daten und Ausfüllen des Anamneseprotokolls oder die Osteodensitometrie, die nicht an eine bestimmte Uhrzeit gebunden war. Ziel war, die Wartezeit der Kinder möglichst kurz zu halten.

Des weiteren wurde von den Patienten oder den begleitenden Erziehungsberechtigten während des Besuchs ein Fragebogen zur Medikation, Krankengeschichte, Einfuhr knochenstoffwechselrelevanter Nährstoffe und zur körperlichen Aktivität ausgefüllt.

Die Messung der Knochendichte der Normalpatienten erfolgte im Rahmen einer aus anderen Gründen indizierten CT-Untersuchung. Nach Information über die Studie und die Risiken wurde die Zustimmung mindestens eines Erziehungsberechtigten eingeholt. Für die Messung des Normalkollektivs liegt die Zustimmung der Ethikkommission der Justus-Liebig-Universität Gießen vor (Berthold, Haras et al. 2006; Berthold, Moritz et al. 2006).

Der Ablauf der Probenentnahme der Vergleichsgruppe Osteocalcin erfolgte einem identischen Ablauf wie bei den Marcumar-Patienten (nüchtern, zwischen acht und neun Uhr morgens, sofortige Lagerung auf Eis, zentrifugieren bei 4°C und einfrieren des Heparin-Plasmas bei -80°C bis zur Analyse).

5.3 Fragebogen zur Anamnese, Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten.

5.3.1 Körperliche Untersuchung und Anamnesebogen

Die körperliche Untersuchung beinhaltete zunächst die Erfassung der anthropometrischen Daten (Alter, Geschlecht, Körpergewicht und -größe und BMI), der aktuellen O₂-Sättigung und des Pubertätsstadiums nach Tanner. Diese wurde bei Mädchen anhand der Brustentwicklung und bei Jungen anhand der Hodengröße, gemessen mittels Orchidometer nach Tanner, vorgenommen. Auf einen weiteren Gebrauch des Tanner Stadiums musste im weiteren Verlauf der Auswertung verzichtet werden, da diese Daten in den Vergleichsgruppen nicht zur Verfügung stehen.

Anamnestisch wurde eine mögliche Belastungseinschränkung nach NYHA, das Auftreten von Zyanoseanfällen bei körperlicher Belastung und die Indikation für die Marcumar-Therapie erfasst.

Der Bogen zur standardisierten Erhebung der weiteren knochenrelevanten Anamnese enthielt Fragen nach der Medikation mit OAK (Dauer, Dosis), Begleiterkrankungen, Gewichtsverlust oder künstliche Ernährung im letzten halben Jahr, Einnahme weiterer Medikamente, insbesondere Steroide, Hormone oder Vitamin D, dem Vorkommen von Osteoporose in der Familie und nach der Alltagstätigkeit.

5.3.2 Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten

Zur Erhebung der Menge an Kalzium, Phosphat, Vitamin K und Vitamin D, die mit der Nahrung pro Tag zugeführt wird, und dem Ausmaß der körperlichen Aktivität im Alltag des einzelnen Kindes wurde in Zusammenarbeit mit dem Institut für Ernährung des Menschen der JLU Gießen ein Fragebogen entwickelt (Neubert 2003). Dieser fragt die Häufigkeit ab,

mit der Lebensmittel, die reich an den interessierenden Nährstoffen sind, von den Befragten zu sich genommen wurden (food frequency questionnaire). Darüber hinaus wurde die Zeit erfragt, die von den Kindern im Freien verbracht wird sowie die Zeit, die mit schwerer, mittlerer und leichter Aktivität verbracht wird. Die Variable „Zeit im Freien“ bezieht sich dabei auf die endogene Vitamin D-Produktion.

Die Mengen wurden in den verschiedenen Einheiten in einen Standardplan des Computerprogramms „DGE-PC professional“ Version 2.9.1.007 eingegeben. Dieses errechnet anhand einer Datenbank mit dem Gehalt der einzelnen Nährstoffe in den verzehrten Nahrungsmitteln die zugeführte Menge pro Tag als Absolutwert und als Prozent der empfohlenen alters- und geschlechtsbezogenen täglichen Zufuhr. Diese entsprechen den D-A-CH-Referenzwerten aus Tabelle 1 (S. 7).

Die Eingabe der Daten erfolgte nach Anonymisierung und Verschlüsselung, so dass der Datenschutz bei Speicherung gewahrt wurde.

Die körperliche Aktivität wurde in leichte, mittlere und starke Belastung eingeteilt, dann summiert und die Zeit pro Woche der Betätigung erfasst.

Zur Auswertung wurden die Daten zusammengefasst, um das persönliche Risiko für eine nicht optimale Mineralisierung aufgrund einer möglichen Mangelernährung zu erheben (Tabelle 9). Aufgrund der in allen Fällen deutlich über der empfohlenen Zufuhr liegenden Werten wurde Vitamin K nicht in die Risikostratifizierung mit aufgenommen.

Tabelle 9 – Risikostratifizierung für ein Verfehlen der Spitzenknochenmasse aufgrund mangelnder Nahrungszufuhr.

Nährstoff	Risiko, wenn ...
Kalzium	<100 % der empfohlenen Tagesdosis
Phosphor	<100 % der empfohlenen Tagesdosis
Ca:P	<0,5
Koffein	>=1 und Kalzium<100% der empfohlen Tagesdosis
Vitamin D	
Vitamin D	<100 % der empfohlenen Tagesdosis
<i>und</i>	
Zeit im Freien / Sommer [h/d]	<0,33
<i>oder</i>	
Zeit im Freien / Winter [h/d]	<0,33

Ein hohes Risiko durch mangelnde Ernährung wird angenommen, wenn drei bis fünf Risikofaktoren erreicht werden, ein geringes Risiko bei einem oder zwei Risikofaktoren sowie kein Risiko bei null Risikofaktoren.

Zur Risikoabschätzung eines Aktivitätsmangel wurde die Summe der sportlichen Aktivität herangezogen. Hier war geplant, als Grenzwert einen Wert unter der 30. Perzentile des im Rahmen einer Diplomarbeit am Institut für Ernährungswissenschaften der JLU Giessen als Pretest befragten Kollektivs in Abhängigkeit des Alters einzusetzen (Neubert 2003).

5.4 Messung der Knochendichte mittels qCT

Die Knochendichte wurde mittels SEqCT am Somatom Balance, Fa. Siemens, Baujahr 1999, in der kinderradiologischen Abteilung der Kinderklinik Gießen bestimmt (Abbildung 6).



Abbildung 6 – Siemens Somatom Balance der Kinderradiologie, Gießen.

Die Kalibrierung des Gerätes erfolgte einmal täglich vor der Durchführung der Messung. Bei Knaben wurde zunächst ein Gonadenschutz angelegt. Die Positionierung der Patienten über dem Referenzphantom und die Durchführung der Messung erfolgte durch einen erfahrenen und am Gerät geschulten MRTA unter Aufsicht eines Kinderradiologen. Nach der Aufnahme eines Topogramms der Lendenwirbelsäule wurden die Schnittebenen in den Lendenwirbelkörpern (LWK) eins bis drei für die Knochendichtemessung festgelegt (Abbildung 7). Nach der Aufnahme der Schichten mit 80 keV Röhrenspannung und 114

mAS, später zur Dosisreduktion 81 mAs während einer einsekündigen Rotation, wurden innerhalb der Wirbelkörper die Messfelder zur Bestimmung des Mineralsalzgehaltes von Spongiosa und Kortikalis von der Software vorgeschlagen und bei Bedarf durch einen Kinderradiologen modifiziert (Abbildung 8). Im Vergleich zu dem mit aufgenommenen Referenzphantom, das aus wasseräquivalentem Polyethylenglykol besteht, und in dessen Mitte eine Hälfte 200 mg/ml Ca-Hydroxylapatit eingebettet ist, wurde die spongiöse und kortikale Knochendichte des Patienten errechnet und sowohl die Werte der einzelnen LWK als auch der Mittelwert aus den drei Messungen bestimmt (Abbildung 9, Abbildung 10). Relevant für den möglichen Einfluss von Marcumar auf die Knochendichte ist einzig der Mineralgehalt der Spongiosa, daher wurde auf eine Auswertung der Kortikalsdichte verzichtet.



Abbildung 7 – Topogramm mit Linien der Messebenen

OSTEO- Auswertungszusammenfassung

Männlich, 20 Jahre
19-Oct-2002, 10:33:45

Knochen-Mineral-Dichte [mg Ca-HA /cm³] (und Pixel Standard Abweichung) :

Wirbelkörper	Scannummer	Trabekulär	Kortikal
L3	4	132.5 (38.3)	341.1 (105.6)
L2	3	136.9 (41.1)	306.6 (85.7)
L1	2	137.7 (45.7)	289.6 (79.0)
Durchschnitt		135.7 (41.7)	312.4 (90.1)

Abbildung 10 – Darstellung der gemessenen Werte der Spongiosa- und Kortikalis-Dichte

5.5 Laboruntersuchungen

Im Rahmen der Studie wurden bei den Marcumar-Patienten zahlreiche Parameter aus venösem Blut sowie Urin bestimmt (Tabelle 10).

Tabelle 10 – Laborparameter, die im Rahmen der Studie erhoben wurden

Heparin-Plasma	Serum	EDTA	Gerinnung	Urin
Osteocalcin	BAP PTH AP Kalzium Phosphat Kreatinin Kalium Magnesium im Erythrozyten Gesamteiweiß Albumin CRP 25(OH)-Vitamin D ₃	Blutbild Differentialblutbild	TPZ PTT TZ / INR Fibrinogen	Deoxypyridinolin-Crosslinks U-Status Kalzium anorg. Phosphat Kreatinin Gesamteiweiß Albumin

Für die deskriptive Beschreibung der Marcumar-Patienten wurden Osteocalcin, BAP, PTH, AP, Deoxypyridinolin-Crosslinks, Kalzium und Phosphat im Serum und Urin, 25(OH)-Vitamin D₃ herangezogen. Die Bestimmung des Kreatinin im Urin diente darüber hinaus

als Bezugsgröße für die Normierung der Kalzium und Deoxypyridinolin-Crosslinks, um auf eine fehleranfällige 24h-Urinmessung verzichten zu können. Darüber hinaus wurde aus den Kreatinin- und Phosphat-Werten im Serum und Urin nach der Gleichung 1 die tubuläre Phosphat-Rückresorption bestimmt.

$$TRP[\%] = 100 * 1 - \left(\frac{UrinP}{UrinCr} - \frac{SerumCr}{SerumP} \right)$$

Gleichung 1 – tubuläre Phosphat-Rückresorption [%] (Kruse 1999)

Die weiteren Parameter wurden zur Einzelfallbetrachtung und weiteren Diagnostik im Falle einer reduzierten Knochendichte bestimmt.

5.5.1 Entnahmebedingungen

Eine venöse Blutentnahme erfolgte zwischen acht und neun Uhr morgens, nach einer nächtlichen Nahrungskarenz und im Rahmen des regulären Ambulanztermins oder eines geplanten stationären Aufenthalts. Die Entnahmemenge betrug zwischen 12 und 15 ml Blut, verteilt auf die benötigten Probenbehältnisse.

Die Proben für Osteocalcin (OC), Parathormon (PTH) und knochenspezifische alkalische Phosphatase (BAP) wurden nach Entnahme für max. 45 Minuten auf Eiswasser gelagert und anschließend bei 2800 Umdrehungen pro Minute zehn Minuten lang bei vier Grad Celsius zentrifugiert, das Serum (PTH, BAP) bzw. Plasma (OC) abpipettiert und anschließend bis zur Bestimmung bei -80° C eingefroren.

Alle anderen Proben wurden nach Entnahme zur sofortigen Bestimmung in die Probenannahme des Labors der Universitäts-Kinderklinik Gießen gebracht, von wo aus das Untersuchungsmaterial in die entsprechenden Labore des Klinikums gemäß der klinischen Routine weitergeleitet wurden.

Der Urin wurde aus einer Probe Spontanurin gewonnen, welcher als Nüchternurin im Laufe der Untersuchung zeitnah zur Blutentnahme gewonnen wurde. Die Urinprobe wurde ebenfalls zur weiteren Bearbeitung in der Probenannahme des Labors der Kinderklinik abgegeben und im Rahmen der Laborroutine analysiert.

5.5.2 **Osteocalcin**

Die Proben für Osteocalcin wurden nach der Entnahme des venösen Blutes in Heparin-Röhrchen und Zentrifugierung, wie oben beschrieben, bei -80°C bis zur Analyse am Immulite®-Analyzer des endokrinologischen Labors der Universitätsklinik Gießen eingefroren. Die Bestimmung erfolgte automatisiert mittels Immunometrie. Es wird ausschließlich die intakte Form des Proteins erfasst, eine Kreuzreaktion zu Molekülfragmenten bestand nicht. Die Analyse erfolgte einmal pro Woche, vor jeder Durchführung erfolgte die Kalibrierung des Analyse-Gerätes gemäß den Empfehlung des Herstellers.

5.5.3 **Knochenspezifische alkalische Phosphatase**

Die Proben für das knochenspezifische Isoenzym der alkalischen Phosphatase (BAP) wurden identisch den Proben für Osteocalcin verarbeitet, mit der Ausnahme, dass Serum anstelle von Heparin-Plasma gewonnen wurde.

Es erfolgte eine quantitative Bestimmung der BAP-Aktivität mittels Metra®-Immunoassay im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Gießen.

5.5.4 **Deoxypyridinolin-Crosslinks**

Als Parameter für den Knochenabbau wurden Crosslinks im Spontanurin bestimmt, welcher während des Untersuchungstermins gewonnen wurde. Die Bestimmung erfolgte mittels kompetitiver Chemilumineszenz-Immunoassay am ASC 180 der Firma Bayer. Die Darstellung erfolgt als Quotient aus Crosslinks [nmol] pro Kreatinin [mmol] im Urin.

5.5.5 **Parathormon**

Nach der Probenentnahme und sofortigen Kühlung mittels Eiswasser und weiterer Verarbeitung, wie oben beschrieben, erfolgte die quantitative Bestimmung von intaktem Parathormon mittels eines Chemilumineszenzverfahren am Elecsys 2010 der Firma Roche im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik Gießen.

5.5.6 **25(OH)-Vitamin D₃**

Die Bestimmung von 25(OH)-Vitamin D erfolgte mittels kompetitivem Vitamin D-Bindungsprotein-Assay. Dabei konkurriert radioaktiv markiertes Vitamin D mit dem Vitamin D der Probe um die Bindungsstellen an Vitamin D-bindendem-Protein. Nach Entfernen

des überschüssigen Tracers werden die Emissionen im γ -Zähler gemessen. Die Emission ist umgekehrt proportional zu der gemessenen Strahlung.

5.5.7 **Kalzium**

Die Kalziumbestimmung im Urin und im Serum erfolgte mittels Photometrie am Hitachi 917. Es wurde die Farbintensität eines Ca-Kresolphtaleinkomplexes (Testkit der Firma Roche) bestimmt, die Intensität ist direkt proportional zur Kalzium-Konzentration.

5.5.8 **Phosphat**

Das anorganische Phosphat im Urin und im Serum und im Urin wurde mittels photometrischer Bestimmung der Intensität eines P-Ammoniummolybdat-Komplexes (Testkit der Firma Roche) am Hitachi 917 gemessen.

5.5.9 **Alkalische Phosphatase (APH)**

Die Gesamt-Aktivität der APH wurde photometrisch mittels des Testkits „Alkalische Phosphatase opt.“ der Firma Roche am Hitachi 917 bestimmt.

5.5.10 **Gerinnung**

Die Parameter der Blutgerinnung, die Thromboplastinzeit (TPZ), die partielle Thromboplastinzeit (PTT), die Thrombinzeit (TZ) und das Fibrinogen wurden entweder am STA- oder am BCS-Gerinnungsanalysegerät bestimmt. Am STA erfolgte eine automatische, mechanische Messung der Gerinnungszeiten, am BCS eine automatische, photometrische Messung. Für die verschiedenen Zeiten wurden dem Citratplasma verschiedene Reagenzien zugesetzt.

5.5.11 **Weitere Laborparameter**

Die Bestimmung des Blutbildes mit Erythrozytenzahl, Hämoglobin-Wert und Hämatokrit erfolgte automatisch und gemäß der klinischen Routine. Ebenso die Zählung der Thrombozyten, die Bestimmung des Differentialblutbildes, des Serum-Kaliums, des Magnesiums im Erythrozyten, des CrP, des Kreatinins in Urin und Serum sowie des Gesamteiweißes und des Albumins im Urin und Serum.

Der Urin-Status (U-Status) wurde mittels halbquantitativer in-vitro-Messung eines Harnstreifens durch ein halbautomatisches Reflektionsphotometer (Miditron Junior)

erhoben. Getestet wurde der klinischen Routine entsprechend auf spezifisches Gewicht, pH, Leukozyten, Nitrit, Protein, Glucose, Keton, Urobilinogen, Bilirubin, Blut sowie Hämoglobin.

5.5.12 **Normwerte**

Zum Vergleich, insbesondere im Rahmen der Einzelfallbetrachtung, wurden Referenzwerte aus Arbeiten, welche im klinischen Alltag verfügbar sind, verwandt. Ausgenommen hiervon sind die Normwerte für OC, für das pädiatrische Normwerte am gleichen Gerät vorliegen. Die Normwerte, die dieser Arbeit zugrunde liegen, sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Tabelle 11 – Normwerte der bestimmten Laborparameter

Parameter	Alter	Geschlecht	Wert
Osteocalcin [$\mu\text{g/l}$] (Seydewitz, Henschen et al. 2001)	0-1	beide	12-123
	1-10	beide	10-64
	10-12	beide	13-81
	12-14	beide	16-90
	14-16	weibl.	9-28
	16-18	männl. weibl. männl.	15-103 5-21 14-67
BAP [U/l] (Oster 2003)	5-9	beide	95 (± 26)
	10-14	männl. weibl.	87 (± 36) 124 (± 38)
	15-19	männl. weibl.	23 (± 11) 22 (± 6)
PTH (intakt) [pg/ml] (Oster 2003)	4 Wochen-40 Jahre	beide	12-55
Deoxypyridinolin- Creatinin-Ratio [nmol/mmol] (Agbenu and Kruse 1997) (Median (5%, 95%))	0-6 Monate	beide	32 (17-80)
	7-12 Monate	beide	23 (17-45)
	1-5 Jahre	beide	24 (9-58)
	6-11 Jahre	beide	22 (12-44)
	12-15 Jahre	beide	18 (6-33)
	Erwachsene	beide	5 (3-7)
25(OH) Vitamin D ₃ [ng/ml] (Oster 2003)	schwerer Mangel	beide	< 5
	subklinischer Mangel	beide	5-10
	Intoxikation	beide	>100
Kalzium [mmol/l] (Oster 2003)	Alle	beide	2,1-2,65
Phosphat [mmol/l] (Oster 2003)	Säuglinge	beide	1,6-2,6
	ältere Kinder	beide	1,3-1,9
	Erwachsene	beide	0,6-1,5
Kalzium-Creatinin- Ratio [$\mu\text{g/mg}$] (Kruse 1999)	1/2-1	Beide	30-810
	1-2	beide	30-560
	2-3	beide	20-500
	3-5	beide	40-410
	5-7	beide	10-300
	>7	beide	5-174
TPR [%] (Kruse 1999)	Kinder	Beide	85-97
	Erwachsene	beide	80-95

5.6 Statistische Auswertung

5.6.1 Datenaufnahme

Die Aufnahme der Daten erfolgte durch manuelle Übertragung der ausgefüllten Fragebogen, Anamnesprotokolle, Laborausdrucke sowie der CT-Filme in Microsoft-Excel. Nach Anonymisierung der Daten und Formatierung der Tabelle zur Sicherstellung eines fehlerfreien Exports erfolgte der Transfer nach SPSS 12.0 sowie SAS zur statistischen Auswertung unter Mitarbeit der Arbeitsgruppe Statistik der JLU-Gießen.

5.6.2 Deskriptive Statistik

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels SPSS 12.0. Als erster Schritt erfolgte die Deskription der an den Marcumar-Patienten erhobenen Daten. Die nominalen Variablen wurden als Häufigkeiten mit Prozentwert wiedergegeben, metrische Variablen wurden mittels Verteilungsparameter beschrieben. Diese umfassten in jedem Fall den Minimal- und Maximalwert, das erste und dritte Quartil (Interquartilenintervall, IQI) sowie den Median. Stimmt Median und Mittelwert ungefähr überein und fand sich eine akzeptable Symmetrie der Verteilungskenngrößen, wurde der Mittelwert und die Standardabweichung in den Übersichtstabellen mit aufgenommen. Ein statistischer Test auf Normalverteilung wurde bei Variablen, die nicht auf einen miteinander verglichen werden sollten, nicht durchgeführt.

Die grafische Darstellung erfolgte mittels Streudiagrammen, Boxplots und Fehlerbalkendiagrammen. Die Diagramme wurden ebenfalls mit SPSS 12.0, bzw. mit Microsoft Excel 2000 erstellt.

5.6.3 Test auf Unterschiede

Auf Unterschiede wurden die Variablen „Spongiosa-Mittelwert“ und „Osteocalcin“ getestet.

Hierzu wurden die entsprechenden Gruppen zunächst zur Überprüfung der Strukturgleichheit anhand des Alters und des Geschlechts in „prä-“, „intra-“ und „postpubertär“ eingeteilt (Tabelle 12). Da nicht nur eine sondern mehrere Vergleichsgruppen notwendig wurden, war dieser Schritt für jede Gruppe notwendig.

Tabelle 12 – Gruppeneinteilung zum Test auf Strukturgleichheit

	Alter	Pubertät
Knaben	<12 Jahre	präpubertär
	12-17 Jahre	intrapubertär
	≥18 Jahre	postpubertär
Mädchen	<10 Jahre	präpubertär
	10-15 Jahre	intrapubertär
	≥ 16 Jahre	postpubertär

Diese Einteilung orientiert sich an den physiologischen Wachstumsphasen und dem mittleren Pubertätsalter (Needlman 2000), welches bei Mädchen niedriger ist als bei Knaben. Diese Einteilung musste vorgenommen werden, da für die Vergleichsgruppen, welche bereits im Vorfeld dieser Studie untersucht wurde, keine exakten Pubertätsstadien nach Tanner erhoben wurden. Aus diesem Grund konnten zur Überprüfung auf Strukturgleichheit auch keine weiteren Variablen wie Körpergröße und -gewicht herangezogen werden. Diese Variablen fehlen auch in der Vergleichsgruppe der Osteocalcin-Werte.

Die Überprüfung auf Strukturgleichheit nach Zuordnung zu den Gruppen wurde mit dem Fisher's Exact Test durchgeführt. Da der Test die relevanten Gruppen auf Gleichheit und nicht auf Unterschiede überprüft, wurde bei $p > 0,4$ Strukturgleichheit angenommen.

Im nächsten Schritt wurden die zu vergleichenden Variablen auf Normalverteilung geprüft. Dies erfolgte mittels Kolmogorov-Smirnov- und Shapiro-Wilk-Test (horizontale und vertikale Abweichung von der errechneten Normalverteilungskurve). Da es sich auch hier um einen Test auf Gleichheit handelt, wurde ab einem $p > 0,4$ Normalverteilung angenommen. Über die statistischen Tests hinaus wurde manuell durch Begutachtung der Verteilungsparameter (Median vs. Mittelwert, Symmetrie der Quartilen, Extremwerte) und anhand von Diagrammen (Boxplot inkl. Mittelwert) die Annahme der Normalverteilung überprüft.

Konnte Normalverteilung angenommen werden, wurde der T-Test für zwei unabhängige Stichproben durchgeführt (Differenz der Mittelwerte und Varianzanalyse); konnte Normalverteilung nicht angenommen werden, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt (Vergleich der Rangsumme).

Aufgrund der insgesamt niedrigen Fallzahlen und der nur eingeschränkt überprüfaren Strukturgleichheit wird auf die Definition eines „Signifikanzniveaus“ verzichtet und ausschließlich der p-Wert deskriptiv dargestellt.

5.6.4 **Beurteilung der Aktivität**

Initial war zur Beurteilung der körperlichen Aktivität die Bildung eines Referenzwertes anhand der im Fragebogen zur Ernährung enthaltenen Daten von gesunden Kindern geplant. Ziel war es, einen Wert fest zu legen, unterhalb dem ein Risiko für eine reduzierte Knochenmasse wahrscheinlich ist. In der Literatur ist der positive Einfluss von körperlicher Aktivität für den Knochen belegt (Kapitel 3.1.3).

Aufgrund der auch im Normalkollektiv bestehenden zu geringen Fallzahl für die Berechnung von Normwerten für leichte, mittlere und schwere körperliche Belastung, wurde zur Beurteilung, ob ein Risiko für eine Knochenmineralisationsstörung aufgrund mangelnder körperlicher Aktivität besteht, eine Dichotomisierung der Werte der Patienten am Median des Normalkollektives vorgenommen.

6 **Ergebnisse**

6.1 **Deskriptive Statistik der Marcumar-Gruppe**

6.1.1 **Allgemeine anthropometrische und kardiologische Parameter**

Insgesamt wurden 31 Kinder und Jugendliche mit Marcumar-Therapie in die Studie eingeschlossen, darunter 16 Jungen und 15 Mädchen. Das Alter betrug im Median 12,3 Jahre (Interquartilenintervall (IQI) [7,6; 15,9]). Die Patienten waren im Median 1,47 m groß (IQI [1,27; 1,66]) und wogen 39,5 kg (IQI [21,0; 61,4]). Der Median des BMI betrug 17,29 kg/m² (IQI [14,14; 22,01]). Die weiteren Verteilungsparameter sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

Tabelle 13 – Anthropometrische Daten der Marcumarpatienten

N=31	Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Alter [y]	3,1	7,6	12,1	15,9	22,5	12,3	5,1
Größe [m]	0,95	1,27	1,47	1,66	1,82	1,44	0,25
Gewicht [kg]	12,0	21,0	39,5	61,4	75,9	40,2	19,9
BMI [kg/m ²]	11,4	14,1	17,3	22,0	24,8	17,3	4,0

13 Patienten (41,9%) befanden sich noch nicht in der Pubertät, in Stadium I befanden sich zwei (6,5%), in Stadium II und III befanden sich je drei (9,7%), in Stadium IV befand sich ein Patient (3,2%) und in Stadium V (postpubertär) waren neun Patienten (29%).

Die Sauerstoffsättigung am Tag der Untersuchung in Ruhe betrug im Median 98% (IQI [96; 99] Min. 84, Max. 100). Sieben Patienten (22,6%) gaben an, bei körperlicher Belastung unter einer Zyanose zu leiden. 19 Kinder (61,3%) wurden nach der NYHA-Klassifizierung in NYHA I eingeteilt, acht (25,8 %) in NAHY II und vier (12,9%) in NYHA III. Kein Patient war so wenig belastbar, dass er in NYHA IV eingruppiert werden musste.

Zur Verteilung der Indikationen für die Marcumar-Therapie siehe Tabelle 14, wobei die meisten (14 Patienten) aufgrund der Implantation eines mechanischen Klappenersatzes marcumarisiert wurden.

Tabelle 14 – Indikationen zur Marcumar-Therapie

Indikation für Marcumar	Häufigkeit	Prozent
Pulmonale Hypertonie	4	12,9
Kawasaki-Syndrom mit Koronaraneurysmen	4	12,9
Mechanischer Herzklappenersatz	14	45,2
Z. n. TCPC-Operation	6	19,4
Andere	3	9,7

Die Dauer der Medikation mit Marcumar betrug im Median 28 Monate (IQR [13,0; 53,0]) bei einer Marcumar-Dosis von im Median 10,5 mg/Woche (IQI [6,8; 15,09]). Hierunter wurde im Median ein Quick-Wert von 21% [IQI [18; 23] erreicht, dies entspricht einer INR von 2,0 [IQI [1,7; 2,3] (s. Tabelle 15).

Tabelle 15 – Parameter der Marcumartherapie

	Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert	Standard-abweichung
Therapiedauer [Monate]	2,0	13,0	28,0	53,0	185,0	-	-
Wochendosis [mg/w] (n=24)	2,6	6,8	10,5	14,4	26,3	11,6	6,28
INR	1,1	1,7	2,0	2,3	3,9	2,1	0,63
Quick-Wert [%]	17	18	21	23	120	-	-

20 Patienten mussten zum Zeitpunkt der Untersuchung weitere Medikamente neben Marcumar einnehmen, darunter zwei Patientinnen mit oralen Kontrazeptiva. Eine Patientin wurde zudem noch mit Vitamin D behandelt, eine Substitution mit Kalzium erfolgte nicht. Zum Zeitpunkt der Messung war bei drei Patienten eine Osteoporose-Erkrankung in der Familienanamnese bekannt. 10 Patienten litten bei der Vorstellung unter einer Erkältung, bei einer weiteren war in der Vorgeschichte eine Schilddrüsenerkrankung bekannt, welche jedoch nicht behandlungspflichtig war. Zudem war bei einem Patienten eine diätetisch gut behandelte Zöliakie bekannt.

Eine künstliche Ernährung im letzten halben Jahr, eine Steroidtherapie sowie eine Hormontherapie (außer der oben genannten oralen Kontrazeptiva) lag bei keinem Patienten vor.

6.1.2 Knochendichte

Der Median der Knochendichte der Spongiosa der Lendenwirbelkörper (LWK) betrug für den LWK 1 148,4 mg/ml (IQI [132,4; 172,9]), für den LWK 2 141,3 mg/ml (IQI [128,9; 167,0]) und für den LWK 3 139,4 mg/ml (IQI [129,1; 164,5]). Der vom Gerät errechnete Patienten-Mittelwert (LWK1, -2, -3, im Folgenden LWK123) lag im Median bei 146,2 mg/ml (IQI [131,8; 168,2]).

Der Median der Kortikalisdichte des LWK 1 betrug 260,30 mg/ml (IQI [238,60; 306,50]), des LWK 2 273,40 mg/ml (IQI [239,18; 319,90]), des LWK 3 274,85 mg/ml (IQI [241,90; 333,38]) und der Mittelwert Kortikalis von LWK 123 lag bei 273,70 mg/ml (IQI [239,30; 312,40]).

Eine Übersicht über die Dichtewerte der einzelnen Wirbelkörper zeigt Tabelle 16.

Tabelle 16 – Knochendichte der LWK-Spongiosa der Marcumarpatienten [mg/ml]

	Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
LWK 1	105,6	132,4	148,4	172,9	219,9	152,4	26,1
LWK 2	92,2	128,9	141,3	167,0	213,2	146,8	25,8
LWK 3	93,1	129,1	139,4	164,5	204,7	145,0	26,0
LWK 123	97,0	131,8	146,2	168,2	211,6	148,4	25,2

6.1.3 Laborwerte

6.1.3.1 Osteocalcin und weitere Knochenstoffwechselfparameter

Der Median des Gesamt-Osteocalcin im Serum der Marcumar-Patienten lag bei 86,6 ng/ml [IQI [43,0; 99,0]). In Abbildung 11 ist in Form eines Streudiagramms die Verteilung des Serum OC gegen das Alter aufgetragen. Für die weiteren Knochenumbauparameter siehe Tabelle 17 sowie die Abbildung 12 und Abbildung 13 als spezifische An- und Abbauparameter des Knochens.

Tabelle 17 – Knochenstoffwechselfparameter im Serum / Urin der Marcumar-Patienten

N=31	Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert	Standard- abweichung
Osteocalcin [ng/ml]	13,6	43,0	86,6	99,0	178,0	-	-
BAP [U/l]	8,9	41,4	90,5	126,0	194	-	-
Gesamt-AP [U/l]	71,0	112,0	243,0	315,0	557,0	-	-
Urin-Deoxypyridinolin-Crosslinks [nmol/mmol Kreatinin]	5,4	10,4	27,7	37,4	50,3	25,8	14,4

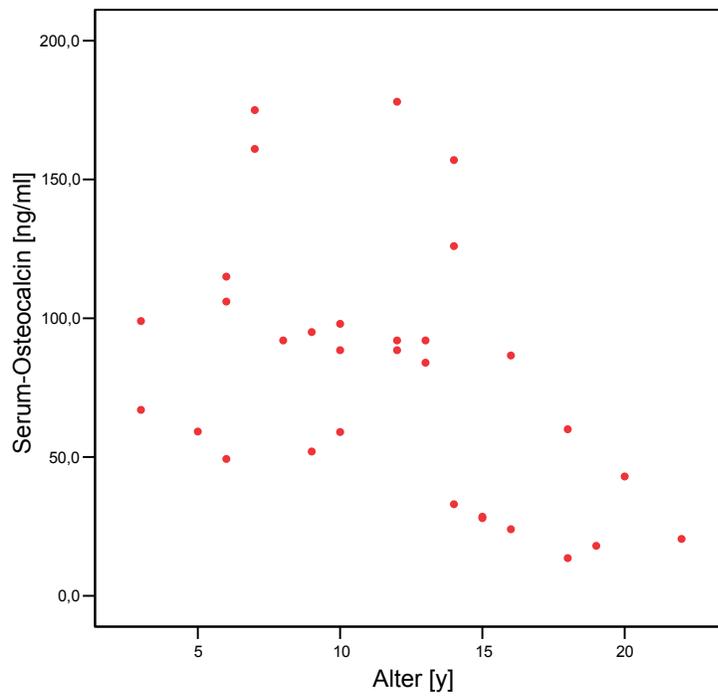


Abbildung 11 – Serum-Osteocalcin der Marcumar-Patienten

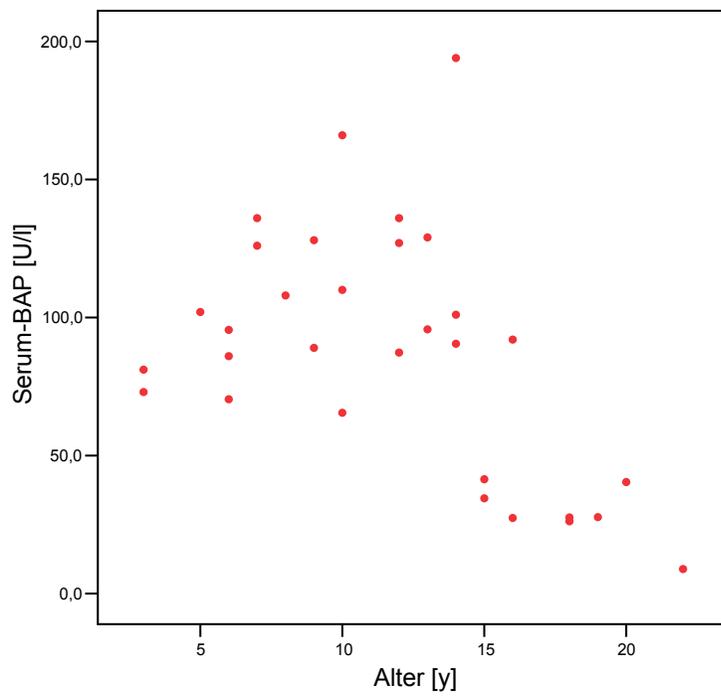


Abbildung 12 – Serum-BAP der Marcumar-Patienten

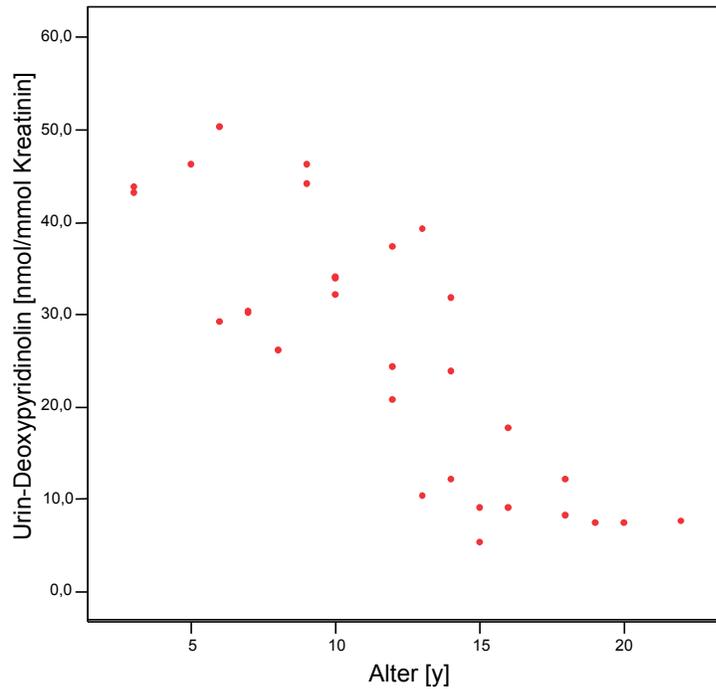


Abbildung 13 – Urin-Deoxypyridinolin-Crosslinks der Marcumar-Patienten

6.1.3.2 Kalziumstoffwechsel

Zu den Parametern der Kalziumhomöostase gehören neben dem Serum-Kalzium noch Serum-Phosphat, -PTH und -25(OH)-Vitamin D₃ und im Urin die Kalzium-Kreatinin-Ratio und die tubuläre Phosphat-Rückresorption. Die Verteilung der Mediane dieser Parameter zeigt Tabelle 18.

Tabelle 18 – Parameter des Kalzium-Stoffwechsels der Marcumar-Patienten

Kalzium-Stoffwechsel	Minimum	1. Quartil	Median	3. Quartil	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
S-PTH [pg/ml]	6,7	23,8	37,3	61,7	228	-	-
S-25(OH)-Vitamin D ₃ [ng/ml]	3,2	8,0	17,0	27,0	53,0		
S-Kalzium [mmol/l]	2,3	2,4	2,5	2,6	2,8	2,48	0,12
U-Ca-Crea-Ratio [µmol/mmol]	13,5	94,6	220,4	352,2	1648,4	-	-
S-Phosphat [mmol/l]	1,1	1,2	1,3	1,5	1,7	1,36	0,16
Tubuläre Phosphat-Rückresorption [%]	75,0	86,1	90,2	94,2	100	89,8	5,8

Die Abbildungen Abbildung 14, Abbildung 15, Abbildung 16 und Abbildung 17 zeigen die Variablen S-PTH, S-25(OH)-Vitamin D₃, Kalzium-Kreatinin-Verhältnis im Urin als Marker des Kalzium-Verlustes sowie die tubuläre Phosphat-Rückresorption als Streudiagramm gegen das Alter der Marcumar-Patienten aufgetragen. In den Kästchen innerhalb des Diagramms befindet sich die Patienten-ID zur Rückverfolgung der Ausreißer.

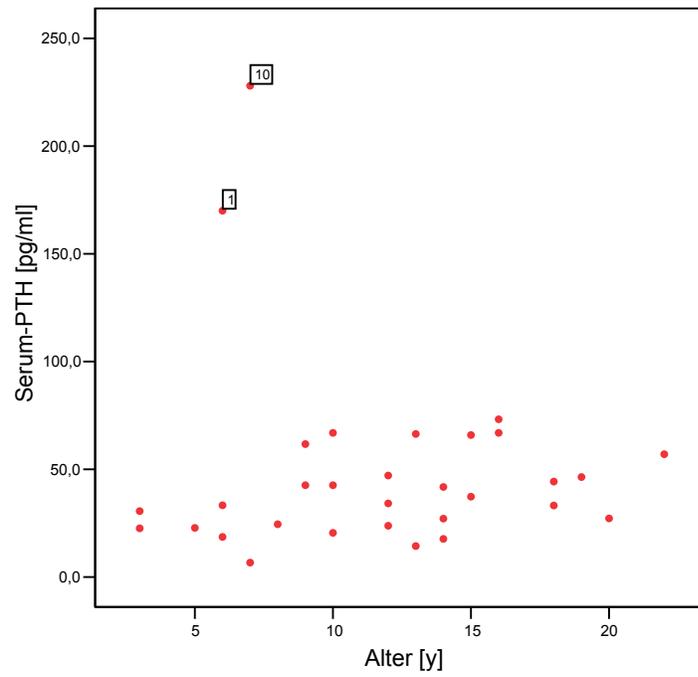


Abbildung 14 – S-PTH der Marcumar-Patienten. Kästchen: Patienten-ID zur Identifikation der Ausreißer

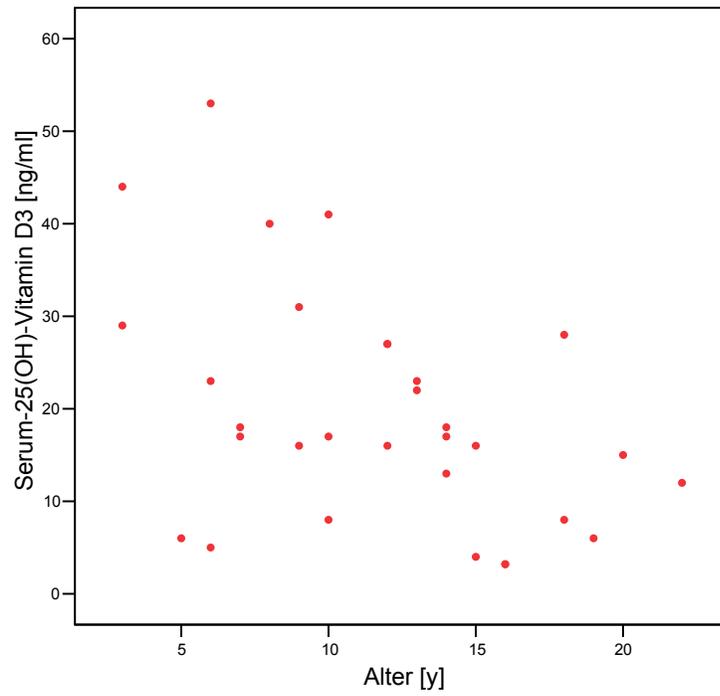


Abbildung 15 – S-25(OH)-Vitamin D₃ der Marcumarpatienten

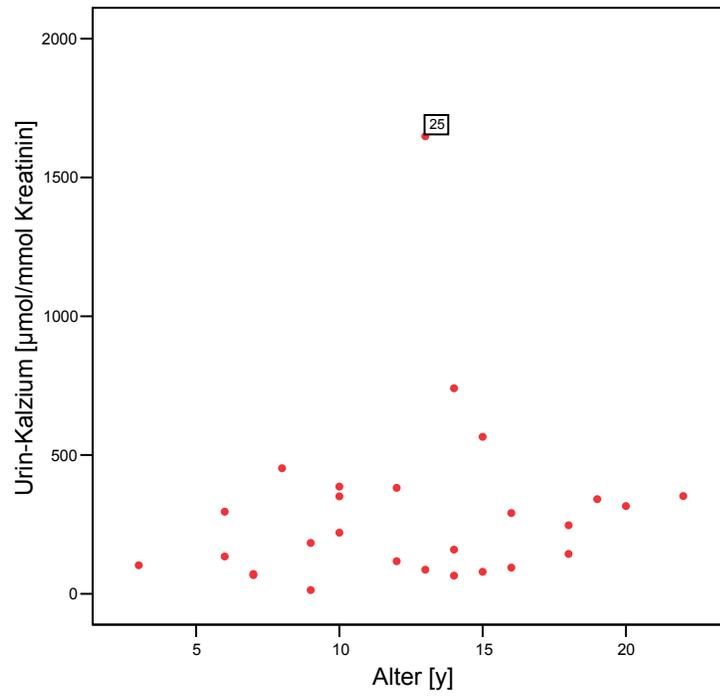


Abbildung 16 – Kalzium-Kreatinin-Verhältnis im Urin. Kästchen: Patienten-ID zur Identifikation der Ausreißer

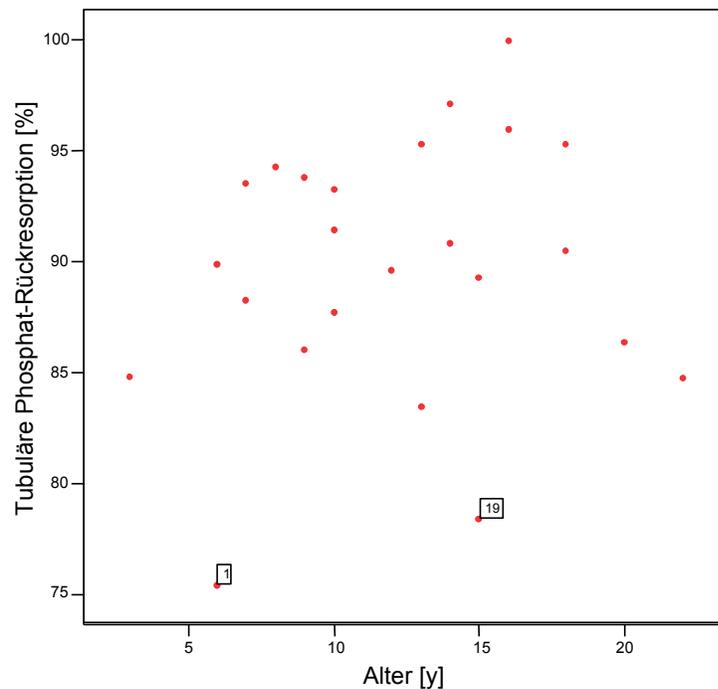


Abbildung 17 – Tubuläre Phosphat-Rückresorption der Marcumar-Patienten. Kästchen: Patienten-ID zur Identifikation der Ausreißer

6.1.4 Ernährung und Aktivität

29 der 31 Marcumar-Patienten haben den Fragebogen zu den Ernährungs- und Aktivitätsgewohnheiten ausgefüllt. Im Median enthält die Nahrung der Marcumar-Patienten 1,24 g Kalzium pro Tag (IQI [0,8;1,52]), umgerechnet auf die altersabhängige empfohlen Tageszufuhr wurden im Median 111% dieses Wertes erreicht (IQI [77; 169]). Für Phosphat lag die tägliche Zufuhr bei 1,04 g/d (IQI [0,79; 1,24]), womit im Median 104% der empfohlenen Tagesdosis (IQI [74; 149]) erreicht wurde. Das Verhältnis von Kalzium zu Phosphat in der zugeführten Nahrung lag im Median bei 1,1 (IQI [0,9; 1,4]).

Die mediane Tageszufuhr von Vitamin D (Calciferol) lag bei 1,5 µg/d [IQI [1,1; 2,6]) bei einem Prozentsatz von 30% der empfohlenen Tagesdosis im Median (IQI [22; 52]).

Hinsichtlich der Zufuhr von Vitamin K wurden im Median 535% der empfohlenen Tagesdosis zugeführt (IQI [415; 710]), absolut bedeutet dies eine Zufuhr von 213 µg/d im Median (IQI [136; 306]).

Die kompletten Streuungsparameter der erhobenen Nährstoffe als Absolutwerte und in Prozent der alters- und geschlechtsspezifischen, empfohlenen Tagesdosis sind in Tabelle 19 aufgeführt.

Tabelle 19 – Zufuhr der erhobenen Nährstoffe der Marcumar-Patienten

N=29		Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Kalzium	[g/d]	0,48	0,80	1,24	1,52	3,53
	%	53	77	111	169	324
Phosphat	[g/d]	0,45	0,79	1,04	1,24	2,82
	%	42	76	104	149	281
Ca:P		0,6	0,9	1,1	1,4	2,8
Vitamin D	[µg/d]	0,2	1,1	1,5	2,6	9,1
	%	4	22	30	52	182
Vitamin K	[µg/d]	73,4	136,0	213,0	306,0	1060
	%	120	415	535	710	2900

Die Patienten verbrachten im Winter im Median 2 h/d (IQI [1; 3]) im Freien, im Sommer waren dies 5 h/d (IQI [4; 6]) (Tabelle 20).

Tabelle 20 – Zeit im Freien der Marcumarpatienten pro Tag

		Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Zeit im Freien [h/d]	Winter	0,5	1,0	2,0	3,0	8,0
	Sommer	2,0	4,0	5,0	6,0	14,0

6.2 Vergleich Knochendichte zwischen Marcumarpatienten und Gesunden

Das Gruppe zum Vergleich der Knochendichte umfasste 17 männliche und 20 weibliche herz- und knochengesunde Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene. Das Alter betrug im Median 12,0 Jahre (IQI [7,0; 20,0], Minimum 2, Maximum 24).

Die Dichte des spongiösen Knochens wurde in 36 von 37 nicht-marcumarisierten Kindern ausschließlich im LWK 1 bestimmt. Da nach Berthold et al. (Berthold, Moritz et al. 2006) der Unterschied zwischen dem Mittelwert der Messung der LWK 1-3 nur ein nicht-signifikanter Unterschied besteht, erfolgte der Vergleich zwischen den beiden Gruppen sowohl nach LWK 1 (N=36) als auch LWK123 (identisch mit LWK1, wenn nur ein Wirbelkörper gemessen wurde). Eine Gegenüberstellung der beiden Gruppen findet sich in Tabelle 21.

Tabelle 21 – Knochendichte der Marcumar- und nicht-Marcumar-Gruppe

Gruppe	Messort	Min.	1.Quartil	Median	3. Quartil	Max.	Mittelwert	Standard- abweichung
Marcumar	LWK 1	105,6	132,4	148,4	172,9	219,9	152,4	26,1
	LWK 123	97,0	131,8	146,2	168,2	211,6	148,4	25,2
Kein Marcumar	LWK 1	104,6	137,3	153,4	174,9	219,1	156,0	25,7
	LWK 123	104,3	137,9	151,3	174,5	219,1	155,6	25,5

Die Aufteilung in die im Methodenteil beschriebenen Gruppen nach den Pubertätsstadien im Vergleich zu den Marcumar-Patienten kann der Tabelle 22 entnommen werden.

Tabelle 22 – Zuordnung der Marcumar-Patienten und der gesunden Probanden zu den Pubertätsstadien

	Gesunde	Marcumar
präpubertär	16	11
intrapubertär	9	14
postpubertär	12	6
N	37	31

Im Test auf Strukturgleichheit mittels Fisher's Exact Test konnte bei einem $p=0,43$ Strukturgleichheit bezüglich der Verteilung nach Pubertätsstadium angenommen werden.

Mittels Kolmogorov-Smirnov- (KS) und Shapiro-Wilk-Test (SW) wurde die Variable „Spongiosa LWK123“ und „Spongiosa LWK1“ auf Normalverteilung geprüft. Für beide Variablen zeigte sich ein Unterschied in beiden Tests, im KS-Test konnte mit $p<0,02$ für beide Variablen keine Normalverteilung angenommen werden, wohl aber im SW-Test mit $p=0,71$ für „Spongiosa LWK123“ und $p=0,74$ für „Spongiosa LWK1“. In beiden sprechen sowohl die Histogramme als auch die Boxplots (Symmetrie und Ausreißer) für das Vorliegen einer Normalverteilung (s. Anhang).

Daher wurde beim Test auf Unterschiede auf den T-Test für zwei unabhängige Stichproben zurückgegriffen. Mit $p=0,25$ für die Variable „Spongiosa LWK123“ und $p=0,57$ für die Variable „Spongiosa LWK1“ konnte kein Unterschied gefunden werden (Abbildung 18 und Abbildung 19).

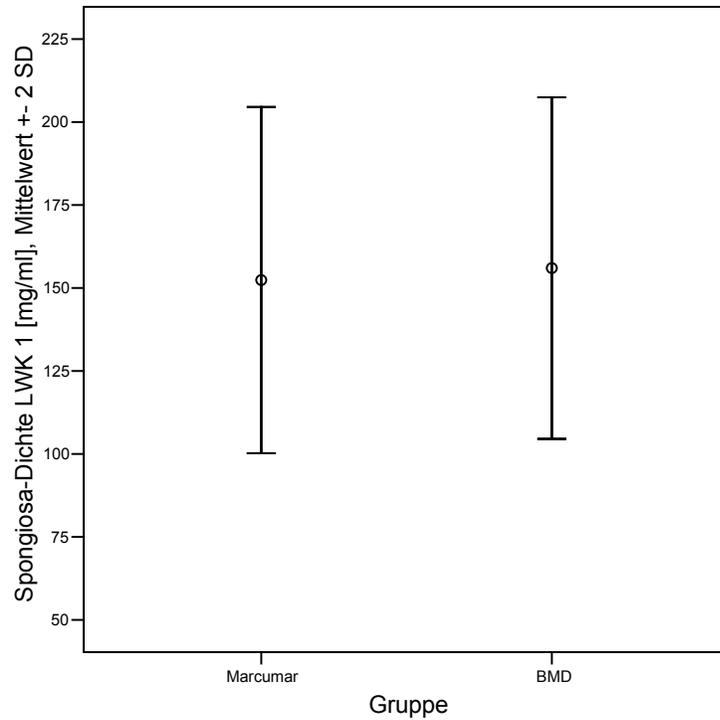


Abbildung 18 – Fehlerbalken-Diagramm der Spongiosa-Dichte LWK1 (p=0,57)

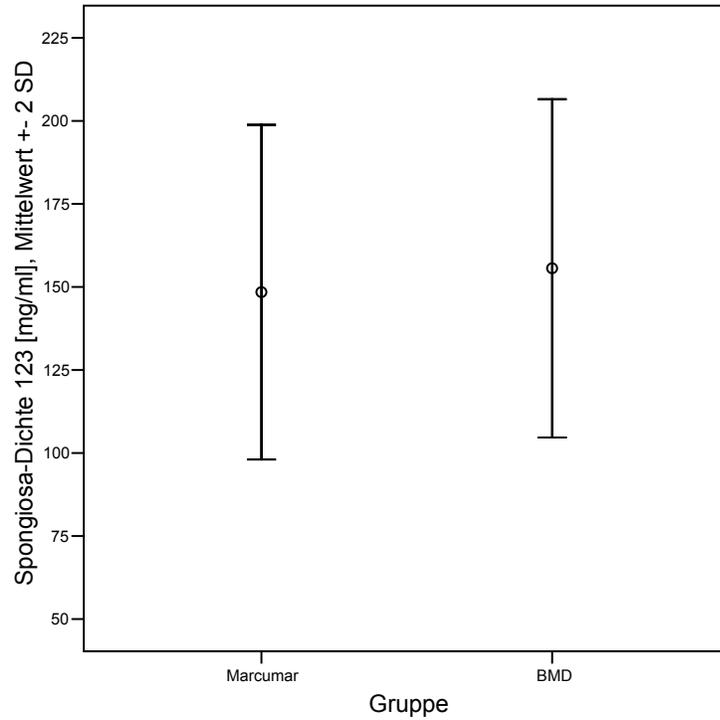


Abbildung 19 – Fehlerbalken-Diagramm der Spongiosa-Dichte LWK 123 (p=0,25)

6.3 Vergleich Osteocalcin und Gesunde

Zur Untersuchung der im Vergleich zu den Referenzwerten von Seydewitz et al. (Seydewitz, Henschen et al. 2001) erhöhten Osteocalcin-Werten wurde bei insgesamt 18 herz- und knochengesunden Kindern das intakte Serum-Osteocalcin bestimmt. Gemessen wurden jeweils 9 Knaben und Mädchen, das Alter lag im Median bei 9,0 Jahren (IQI [6,0; 13,3]). Der Osteocalcin-Wert lag im Median bei 37,0 ng/ml (IQI [26,8; 45,7]) (Tabelle 23).

Tabelle 23 – Verteilung der Variablen Alter und Osteocalcin der Marcumar- und Nicht-Marcumar-Patienten

Variable	Gruppe	Minimum	1.Quartil	Median	3. Quartil	Maximum
Osteocalcin [ng/ml]	Marcumar	13,6	43,0	86,6	99,0	178,0
	Kein Marcumar	5,2	26,8	37,0	45,7	91,1
Alter [y]	Marcumar	3	7,0	12,0	15,0	22
	Kein Marcumar	2	6,0	9,0	13,3	17

Davon konnten elf Kinder in die Gruppe „präpubertär“ und sieben in die Gruppe „intrapubertär“ eingeteilt werden. Dem gegenüber standen in der Marcumar-Gruppe ebenfalls elf „präpubertär“, jedoch 14 „intra-“ und sechs „postpubertär“. Bei $p=0,14$ im Fisher's Exact Test konnte für die beiden Gruppen bezüglich der Zuweisung zu diesen Gruppen nach Alter und Geschlecht keine Strukturgleichheit angenommen werden.

Auch eine Normalverteilung konnte bei $p=0,2$ im KS-Test und $p=0,08$ im SW-Test nicht angenommen werden. Dies wird auch aus den Boxplots (Abbildung 18 und Abbildung 19) und den Histogrammen mit errechneter Normalverteilungskurve (Anhang) deutlich.

Aus diesem Grunde wurde zum Vergleich der beiden Gruppen, der auf Grund dieser Ergebnisse nur eine eingeschränkte Aussagekraft besitzen kann (siehe 7.1), der Mann-Whitney-U-Test (MWU) für unabhängige Stichproben gewählt. Hier zeigte sich mit $p=0,002$ ein deutlicher Unterschied. Dieser wird auch aus den Boxplots und Streudiagrammen deutlich.

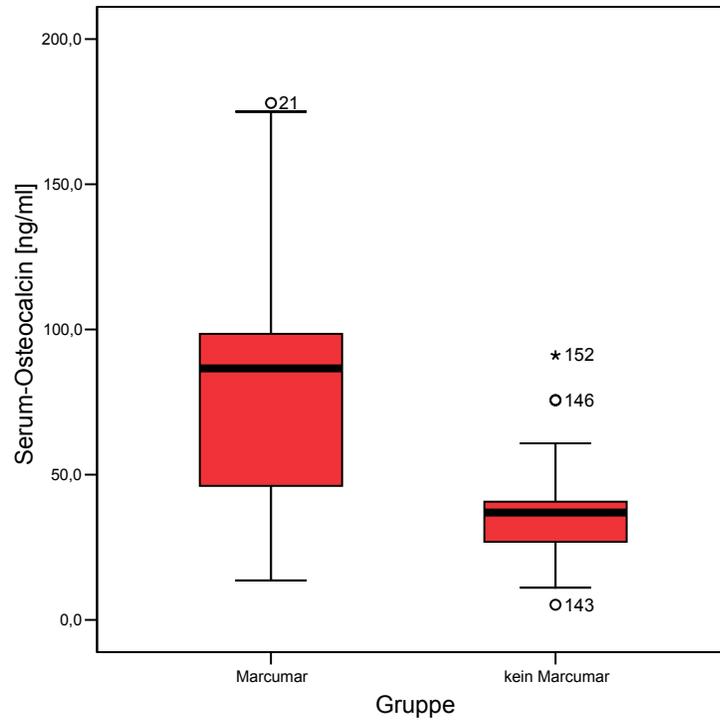


Abbildung 20 – Boxplot der Osteocalcin-Werte ($p=0,002$), Kringel: Ausreißer, Sternchen: Extremwert

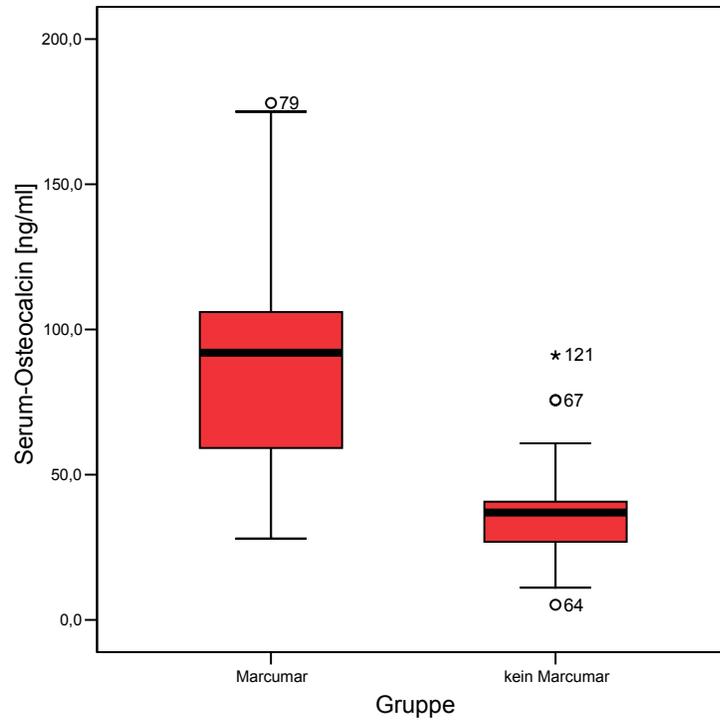


Abbildung 22 – Osteocalcin-Werte der Gruppen „prä-“ und „intrapubertär“ ($p=0,001$)

In Abbildung 23 sind die Osteocalcin-Werte der einzelnen Pubertätsgruppen in Boxplots dargestellt. Der Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen war deutlich (präpubertär $p<0,001$, intrapubertär $p=0,03$).

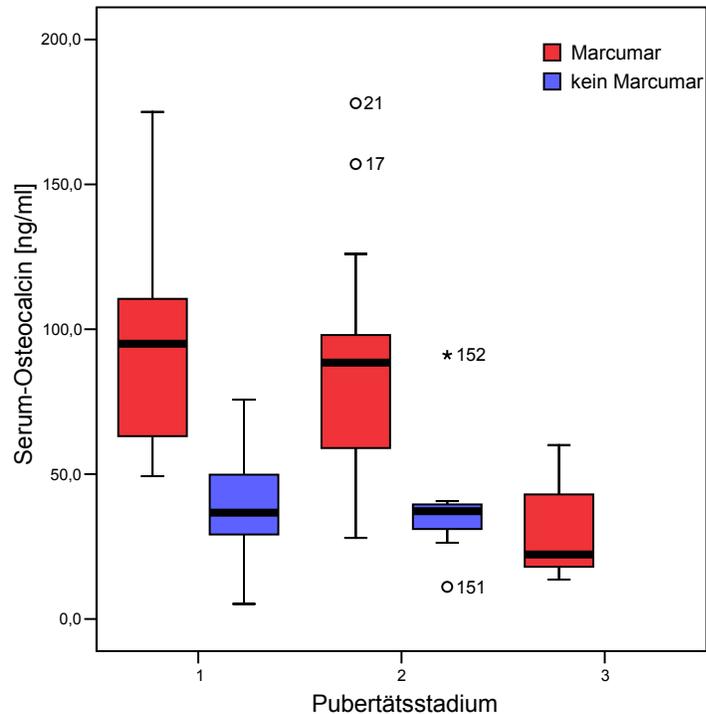


Abbildung 23 – Unterschied des Serum-OC innerhalb der einzelne Pubertätsstadien, 1=präpubertär (p=0,001), 2=intrapubertär (p=0,031), 3=postpubertär

6.4 Erhöhtes Risiko durch Einflussfaktoren Ernährung und Aktivität

Zur Stratifizierung des Risikos aufgrund der Ernährung wurde die Anzahl der einzelnen Risikofaktoren „mangelhafte Kalziumzufuhr“, „mangelhafte Phosphatzufuhr“, „ungünstiges Kalzium-Phosphat-Verhältnis“, „hohe Koffeinzufuhr“ sowie „mangelhafte Vitamin D-Zufuhr und endogene Produktion“ summiert und mit dem Risikoprofil der im Pretest des Fragebogens gewonnenen Werte gesunder Kinder verglichen.

Auch diese Gruppe wurde zunächst auf Strukturgleichheit bezüglich Pubertätsstadium untersucht, hier war aber darüber hinaus noch eine Überprüfung anhand von Körpergröße, -Gewicht und Body Mass Index (BMI) möglich (Tabelle 24). Es konnte für alle vier Variablen Strukturgleichheit angenommen werden.

Tabelle 24 – Test auf Normalverteilung und Strukturgleichheit

Variable	Gruppe	Normalverteilung			Strukturgleichheit	
		KS	SW	Ja/nein	Test	p
Pubertät	-	-	-	-	Fisher's Exact Test	1,00
Körpergewicht	Marcumar	0,097	0,037	Nein	MWU	0,912
	Pretest	0,032	0,012	Nein		
Körpergröße	Marcumar	0,108	0,149	Nein	MWU	0,854
	Pretest	0,001	0,001	Nein		
BMI	Marcumar	0,200	0,058	Nein	MWU	0,757
	Pretest	0,032	0,058	Nein		

In Tabelle 25 ist die Anzahl der Kinder aufgeführt, für die ein Risiko aufgrund der jeweiligen Variable vorliegt.

Tabelle 25 – Anzahl der Kinder, die mit einem Risiko aufgrund der Ernährung rechnen müssen

Gruppe	Kalzium	Phosphat	Ca-P-Verhältnis	Koffein	Vitamin D		
					Ernährung	Sommer <0,5h/d	Winter <1h/d
Marcumar (N=29)	13	14	0	3	28	2	4
Pretest (N=70)	29	16	1	2	58	0	4

In der Zusammenschau zeigte sich, dass sechs Marcumar-Patienten genau einen Risikofaktor aufwiesen, bei sieben lagen zwei und bei vier sogar drei Risikofaktoren vor. Der Vergleich ergibt sich aus Tabelle 26.

Tabelle 26 – Verteilung der Anzahl der Risikogruppen unter den Marcumar-Patienten und den Pretest-Probanden

		1 RF	2 RF	3 RF	Total
Marcumar	Anzahl	6	7	4	17
	Prozent	35,29	41,18	23,53	100
Pretest	Anzahl	23	12	1	36
	Prozent	63,89	33,33	2,78	100

Mittels Fisher's Exact Test konnte hier mit einem $p=0,035$ ein Unterschied aufgezeigt werden. Insbesondere gibt es unter den Marcumarpatienten verhältnismäßig mehr Kinder mit mehreren Risikofaktoren.

Anhand der gleichen Gruppe wurde auch untersucht, ob ein Risiko für die Marcumar-Patienten aufgrund mangelnder Bewegung vorliegt. Hierzu wurde aufgrund des zum

Bilden von validen, altersabhängigen Referenzwerten zu geringen Stichprobenumfanges von dem geplante Prozedere abgewichen. Es erfolgte der Vergleich der Anzahl der Kinder, die über dem gemeinsamen Median der Summe der täglichen Aktivität in [h/d] lagen. Hierbei konnte ein Unterschied nicht nachgewiesen werden (Fisher's Exact Test $p=0,513$) (Tabelle 27).

Tabelle 27 – Verteilung der Marcumar-Patienten und der Pretest-Probanden anhand des Medians „Summe der täglichen Aktivität“ der gesamten Gruppe

	<Median	>=Median	
Marcumar	13 (44,83%)	16 (55,17%)	29
Pretest	37 (52,86%)	33 (47,14%)	70
	50	49	

6.5 Einzelfallbetrachtung der Patienten mit niedriger Knochendichte

6.5.1 Knochendichte

Die niedrigste Knochendichte der Marcumar-Patienten hatte der Patient mit der ID 19, die Spongiosa-Mittelwert betrug 97 mg/ml. Dabei handelte es sich um einen zum Zeitpunkt der Messung 12 Jahre alten Jungen, der aufgrund einer TCPC-Operation marcumarisiert wurde, die Ziel-INR liegt hier bei 2-2,5, dieses wurde erreicht mit einer Dosierung von einer Tablette Marcumar pro Tag. Bei Belastung zeigte der Patient eine Zyanose, die O₂-Sättigung in Ruhe betrug 95%. Die Co-Medikation bestand aus Lasix®, Aspirin®, Kalinor® und Ritalin®.

Die Parameter des Knochen- als auch des Kalzium-Stoffwechsels waren im Vergleich mit den Normwerten aus der Literatur nicht pathologisch. Seitens der Ernährung zeigte sich kein Risikofaktor, die Zeit im Freien lag sowohl im Winter als auch im Sommer über einer Stunde.

Ursachen für die niedrige Knochendichte liegen in diesem Fall am ehesten in einer Einschränkung der körperlichen Aktivität aufgrund der schweren Herzerkrankung und dadurch reduzierten körperlichen Belastbarkeit. Eine starke Belastung erfolgte gar nicht, eine mittlere und leichte Belastung wurde mit zehn, bzw. vier bis fünf Stunden pro Woche angegeben. Da die Marcumar-Therapie erst seit zwei vollen Monaten bestand, ist eine Wirkung von Marcumar hier eher unwahrscheinlich.

Die zweitniedrigste Knochendichte fanden wir bei dem Patient mit der ID 16, der Spongiosa-Mittelwert betrug 110,1 mg/ml. Die Marcumarisierung erfolgte mit einer Ziel-

INR von 2,5-3,0 mit einer Dosierung von einer viertel Tablette pro Tag seit 19 Monaten zum Zeitpunkt der Messung. Die Indikation zur Marcumar-Therapie wurde bei dem jungen Erwachsenen aufgrund von Vorhofflattern nach TCPC 1993 bei univentrikulärem Herz gestellt. Die Co-Medikation bestand aus Magnesium, Captopril und Cordarex®, worunter sich die Schilddrüsenfunktion jedoch normal zeigte.

Normwertig waren ebenfalls die Parameter des Knochenstoffwechsels inklusive Osteocalcin. Auffällig war jedoch ein verringertes Serum-Vitamin D, obwohl die Zeit im Freien sowohl im Sommer als auch im Winter ausreichend war und die Zufuhr mit der Nahrung im Vergleich zu den Mitpatienten eher im oberen Bereich lag.

Die körperliche Aktivität zeigte sich jedoch auch bei diesem Patienten niedrig mit einer halben Stunde starker körperlicher Aktivität sowie drei Stunden mittlerer und vier Stunden leichter Aktivität pro Woche.

Auch hier ist die fehlende Aktivität, wahrscheinlich auch während der Pubertät, aufgrund der schweren Herzerkrankung die wahrscheinliche Ursache für die niedrige Knochendichte.

6.5.2 **Knochenstoffwechsel**

Bei zehn der Marcumar-Patienten war die BAP im Vergleich zur Literatur erhöht (ID 5, 9, 10, 11, 21, 24, 25, 26, 27, 29). Bei fünf dieser Patienten zeigten sich die Osteocalcin-Werte erhöht (5, 9, 11, 24, 26), bei einem darüber hinaus auch die Deoxypyridinolin-Ausscheidung leicht erhöht (11).

Bei dem Patient mit der ID 11 handelt es sich um einen 12-jährigen Patienten, der aufgrund einer pulmonaler Hypertonie marcumarisiert wurde. Die Therapie bestand zum Zeitpunkt der Messung seit sechs Monaten. Die Knochendichte lag trotz der High-turnover-Situation des Knochenstoffwechsels bei 132,4 mg/ml im Bereich des 1. Quartils. Das Serum-Kalzium sowie die Kalzium-Ausscheidung lagen innerhalb der altersentsprechenden Norm. Ebenso die Werte für PTH und Vitamin D₃. Die körperliche Aktivität zeigte sich bei NYHA II-III eingeschränkt (2 h mittlere und 6 h leichte körperliche Belastung/Woche).

6.5.3 **Kalziumhomöostase**

Ein Hyperparathyreoidismus lag bei neun Patienten vor (1, 6, 17, 18, 21, 22, 24, 27, 30), ein gleichzeitig verminderter 25(OH)-Vitamin D-Spiegel bei fünf dieser Patienten (1, 6, 21,

24, 27). Zusätzlich erhöhte Deoxyypyridinoline im Urin waren nur in zwei Fällen messbar (1, 21).

Bei Patient 1 handelte es sich um einen zum Zeitpunkt der Messung sechs Jahre alten Jungen, welcher seit bereits 66 Monaten aufgrund eines Klappenersatzes mit Marcumar behandelt werden musste. Zum Erreichen der Ziel-INR von 2,5-3 war eine Dosierung von einer viertel Tablette Marcumar jeden zweiten Tag notwendig. Als Co-Medikation nahm der Patient Lasix® und Aldactone® ein. Der Spongiosa-Mittelwert zeigte sich mit 173,8 mg/ml nicht vermindert (oberhalb des dritten Quartils der Marcumar-Patienten). Eine niedrige Vitamin D-Zufuhr mit der Nahrung (12% der altersabhängigen, empfohlenen Tagesdosis) sollte mit der angegebenen Zeit im Freien (jeweils mehr als eine Stunde pro Tag) ausgeglichen sein.

Eine Ursache für den Mangel an 25(OH)-Vitamin D könnte der Zeitpunkt der Messung im April sein, mit einem Aufbrauch der Vitamin D-Speicher während der Wintermonate.

Patient 21 war ein zum Zeitpunkt der Messung 16-jähriger Jugendlicher, der aufgrund eines Aortenklappenersatzes nach Endokarditis seit 122 Monaten marcumarisiert war. Neben dem Hyperparathyreoidismus zeigte sich wie oben vorbeschrieben ein schwerer 25(OH)-Vitamin D-Mangel sowie eine erhöhte knochenspezifische alkalische Phosphase und erhöhtes Deoxyypyridinolin im Urin, der Osteocalcin-Spiegel war normwertig. Über die Genese des Vitamin D-Mangels lässt sich bei fehlendem Ernährungsfragebogen leider keine weitere Aussage treffen.

Der Spongiosa-Mittelwert des Patienten lag bei 128,2 mg/ml und damit unter dem ersten Quartil der Marcumar-Patienten. Aufgrund dieser Konstellation ist keine Aussage über die Genese (Vitamin D-Mangel vs. Marcumar) der niedrigen Knochendichte möglich.

7 Diskussion

7.1 Bewertung der Ergebnisse und Limitationen der Arbeit

In dem von uns untersuchten Kollektiv an marcumarisierten Kindern und Jugendlichen konnte kein Unterschied bezüglich der Knochendichte gefunden werden. Allerdings konnte aufgrund der Studienplanung keine komplette Strukturgleichheit zwischen den beiden untersuchten Gruppen überprüft werden, da wichtige Variablen wie Körpergröße und Körpergewicht in den in einer früheren Studie untersuchten Vergleichsgruppen für die Knochendichte und das Serum-Osteocalcin nicht erhoben worden sind.

Angelegt war die Studie als Thesenfindungsstudie. Da der Mineralsalzgehalt der Vergleichsgruppe „Knochendichte“ zur Erhebung von Normwerten am Siemens Somatom Balance bereits vor Beginn der Messungen der Marcumar-Patienten vorlag, wurde auf die Erstellung einer neuen Vergleichsgruppe aus ethischen und Strahlenschutzgründen verzichtet. Die oben erwähnte Einschränkung der Aussagekraft (durch fehlende Möglichkeit der Stratifizierung nach Größe, Gewicht, Tannerstadium) wurde dafür in Kauf genommen.

Die erneute Bildung eines Vergleichskollektivs hätte bei deutlich reduzierten Knochendichtewerten diskutiert werden müssen. Dies geschah im Fall der Variable Osteocalcin. Hier zeigten sich die Werte im Vergleich zu veröffentlichten Referenzwerten (Seydewitz, Henschen et al. 2001) von knochengesunden Kindern in zahlreichen Fällen deutlich erhöht (Abbildung 24).

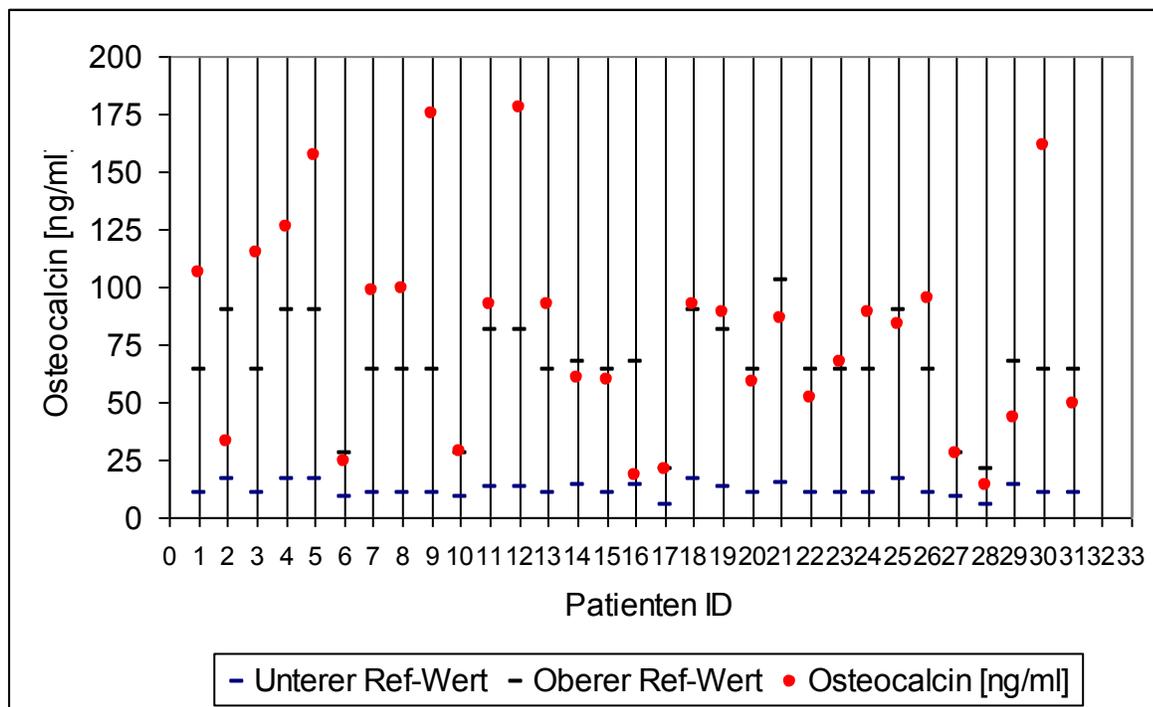


Abbildung 24 – Darstellung der Osteocalcin-Werte der Marcumar-Patienten in Bezug auf die von Seydewitz et al. (Seydewitz, Henschen et al. 2001) veröffentlichten Referenzwerte für Kinder am Immulite Analyzer

Daraufhin wurde entschieden, zum Ausschluss eines systematischen Fehlers, ebenfalls bei knochen- und herzgesunden Kindern und Jugendlichen die Osteocalcin-Werte zu bestimmen. Hier gelang es jedoch nicht eine ausreichende Anzahl von Jugendlichen und jungen Erwachsenen zu erreichen, so dass keine Werte für die Gruppe „postpubertär“ bestimmt werden konnten.

Des Weiteren stellte sich bei der Auswertung der Daten heraus, dass keine Strukturgleichheit zwischen dem Normkollektiv und den Marcumar-Patienten bezüglich der zuvor beschriebenen drei Altersgruppen angenommen werden konnte. Darüber hinaus fehlten auch hier die Variablen Körpergröße und Körpergewicht, was auch bei der Beurteilung der Variable Osteocalcin zu einer deutlich eingeschränkten Aussagekraft des gefundenen Unterschiedes führte.

Beim Einzelvergleich der beiden Gruppen „prä-“ und „intrapubertär“ konnte bei den jüngeren Kindern ein deutlicher Unterschied gefunden werden, welcher in der „intrapubertären“ Gruppe abnahm, aber immer noch deutlich ($p < 0,05$) war.

Zur Untersuchung, ob ein erhöhtes Risiko in der Gruppe der Marcumar-Patienten durch mangelhafte Ernährung oder Aktivität bestand, wurde auf die Verwendung eines „food frequency questionnaire“ zurückgegriffen. Die genauere Methode wäre die Führung eines Ernährungsprotokolls über mindestens drei repräsentative Tage einschließlich eines Tages am Wochenende gewesen, wobei jedoch mit Einbußen bezüglich der Mitarbeit zu rechnen gewesen wäre. Der Fragebogen wurde an 70 Kindern und Jugendlichen im Rahmen eines „Pretest“ untersucht. Die erhobenen Werte wurden mit den Daten von anderen Studien zur Zufuhr von Nährstoffen verglichen und kam zu ähnlichen Ergebnissen (Neubert 2003).

Zur Abschätzung eines Risikos bezüglich dem Nicht-Erreichen des möglichen Knochen-Spitzen-Wertes wurden die entsprechenden Variablen (Aktivität, Calcium-, Vitamin D-, Vitamin K- und Phosphor-Zufuhr und weitere (s.o.)) nach dem im Methoden-Teil beschriebenen Score bewertet und deren Verteilung mit dem Risiko der im Pretest befragten Probanden auf Gleichheit untersucht. In dieser Gruppe lagen neben der Zuteilung zu den Altersgruppen auch Körpergewicht und -größe sowie der BMI vor, eine Strukturgleichheit konnte angenommen werden.

In der Auswertung zeigte sich, dass die Marcumar-Patienten im Vergleich zu diesem Normkollektiv ein schlechteres Risikoprofil aufwiesen. Der Anteil, bei denen zwei oder drei Risikofaktoren vorlagen, war erhöht.

Hinsichtlich der Bewertung der körperlichen Aktivität musste aufgrund des für eine valide Referenz-Wert-Berechnung pro Altersgruppe zu geringen Stichprobenumfanges (N=10/Gruppe) eine Änderung des initial geplanten Vorgehens vorgenommen werden. Es erfolgte eine Dichotomisierung am Median der gesamten Gruppe und der Vergleich des Anteils der Kinder, die den einzelnen Gruppen zugeordnet wurden (Vierfeldertafel). Ein Unterschied konnte hier nicht gefunden werden. Die Marcumarpatienten hatten also kein Defizit in der Dauer der körperlichen Aktivität.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass trotz eines erhöhten Risikos durch Ernährungsfaktoren und trotz der Einnahme von Marcumar keine verminderte Knochendichte gefunden wurde. Dabei ist jedoch auf die nur eingeschränkt zu überprüfende Strukturgleichheit hinzuweisen.

Neben der Problematik der Strukturgleichheit wird aus der Einzelfallbetrachtung deutlich, bei der hohen Anzahl der Einflussfaktoren auf die Knochendichte die Fallzahl zu gering ist. Bei den Patienten mit der niedrigsten Knochendichte scheint am ehesten eine Einschränkung der körperlichen Aktivität bei schwerer Herzerkrankung zu sein.

Darüber hinaus lagen bei fünf der 31 Marcumar-Patienten eine Konstellation mit niedrigem 25(OH)-Vitamin D₃-Spiegel und erhöhtem PTH-Wert vor, was einem sekundären Hyperparathyreoidismus entspricht. Diese Ergebnisse sind nur zum Teil durch jahreszeitliche Schwankungen erklärbar. Eine relevante Niereninsuffizienz lag bei keinem der Patienten vor. Ob in den Vergleichsgruppen bezüglich eines Vitamin D-Mangels eine Strukturgleichheit besteht, konnte aufgrund der fehlenden Daten nicht untersucht werden.

Ob ein Unterschied zwischen marcumarisierten und nicht-marcumarisierten herzkranken Kinder besteht, sowohl bezüglich der Knochendichte als auch der körperlichen Aktivität, der Ernährung sowie der weiteren Parameter des Knochen- und Kalziumstoffwechsels (insbesondere Vitamin D-Mangel), bedarf weiterer Untersuchung.

7.2 Literaturvergleich

Dass Marcumar einen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel zu haben scheint, ist an dem deutlichen Unterschied zwischen den Osteocalcin-Werten der Marcumar-Patienten und der nicht behandelten Gruppe zu erkennen, wobei auch hier auf die eingeschränkte Strukturgleichheit hingewiesen werden muss.

Hier liegt ein deutlicher Unterschied zu Studien im Erwachsenenalter vor. In verschiedenen Arbeiten zeigte sich der Osteocalcin-Spiegel unter der Therapie mit Vitamin

K-Antagonisten entweder reduziert oder ohne Unterschied im Vergleich zu Erwachsenen ohne eine solche Therapie.

Van der Linden et al. (Van der Linden, Houvenagel et al. 1991) fanden bei 12 untersuchten Patienten unter 60 Jahren einen deutlich reduzierten Plasma-Osteocalcin-Spiegel als in der Vergleichsgruppe.

Knapen et al. (Knapen, Hellemons-Boode et al. 2000) untersuchten in einer die Veränderungen des Osteocalcin-Spiegels nach zwölf Monaten der Behandlung mit Vitamin K-Antagonisten mit verschiedener Ziel-INR. Als Vergleich diente eine Gruppe, in der die Blutgerinnung mit Acetylsalicylsäure (ASS) gehemmt wurde. In der ASS-Gruppe kam es erwartungsgemäß zu keinem Unterschied in den beiden Gruppen, während es in beiden Gruppen mit Vitamin K-Antagonisten zu einer signifikanten Reduktion des Osteocalcin-Wertes kam. Darüber hinaus zeigten sich die übrigen Knochenumsatzparameter (Alkalische Phosphatase, knochenspezifische alkalische Phosphatase, Deoxypyridinolin im Urin) von der Einnahme von Coumarinen unbeeinflusst. Diese Funde konnten aufgrund des Studiendesigns in unserer Arbeit nicht überprüft werden, hier sind weitere Untersuchungen notwendig, die den gesamten Knochenstoffwechsel im Vergleich zwischen antikoagulierten und nicht-antikoagulierten Patienten untersuchen.

In der zuletzt genannten Arbeit wurde zudem der Grad der Carboxylierung von Osteocalcin bestimmt. Dieser zeigte sich in beiden Gruppen mit Vitamin K-Antagonisten vermindert. In einer Arbeit von Szulc et al. (Szulc, Chapuy et al. 1996) zeigte sich ein sechsfach erhöhtes Fraktur-Risiko bei Personen mit einem hohen Anteil minder-carboxylierten Osteocalcins.

Auch Pietschmann et al. (Pietschmann, Woloszczuk et al. 1988) fanden bei Patienten mit einem Durchschnittsalter von 51 Jahren unter Therapie mit Phenprocoumon ein erniedrigtes Serum-Osteocalcin sowie ein erhöhter Anteil des nicht-carboxylierten Osteocalcins, welches nicht an Hydroxylapatit bindet.

In unserer Arbeit wurde der Anteil an minder- oder nicht-carboxyliertem Osteocalcin nicht bestimmt. Auch dieses sollte Gegenstand weiterer Untersuchungen sein. Vergleichbare Arbeiten für Kinder liegen nicht vor.

Bezüglich der Knochendichte als direktester Marker für die Knochengesundheit konnte in unserer Arbeit, bei den oben genannten Einschränkungen, kein negativer Einfluss von Vitamin K-Antagonisten gefunden werden. In einigen Studien, die den Zusammenhang zwischen einer Therapie mit Vitamin K-Antagonisten zur oralen Antikoagulation und dem

Knochenstoffwechsel bei Erwachsenen untersuchten, konnte ein negativer Effekt auf den Knochen im Sinne einer reduzierten Knochendichte gezeigt werden, allerdings konnte dieser nicht in allen Arbeiten nachgewiesen werden. In ihrer Metaanalyse von neun Studien fanden Caraballo et al. (Caraballo, Gabriel et al. 1999) nur für den distalen Radius eine signifikante Abnahme der Knochendichte durch eine Therapie mit Vitamin K-Antagonisten.

Für Kinder, welche mit dieser Substanzgruppe behandelt werden mussten, wurde im Jahre 2005 eine Arbeit aus Australien veröffentlicht (Barnes, Newall et al. 2005). In der Querschnittsstudie wurden 17 Kinder mit Warfarin-Therapie untersucht, und es zeigte sich im Vergleich zum gesunden Kollektiv ein deutlich verminderter Z-Score. Die Messung erfolgte mittels DXA. Die Dauer der Marcumarisierung lag im Mittel bei 8,2 Jahre (1,0-14,0), wurde aber nicht als Einflussfaktor berücksichtigt. 14 der 17 Patienten litten zudem unter einem zyanotischen Herzfehler. Welchen Einfluss zyanotische Herzfehler auf die Knochendichte haben, ist insbesondere im Kindesalter noch nicht untersucht.

Rusche et al. (Rusche, Kienast et al. 1990) fanden bei Säuglingen sowohl in der Größe der Fontanelle als auch im Zeitpunkt des Fontanellenschlusses einen Unterschied zwischen Kindern mit zyanotischen Herzfehlern und gesunden Kindern.

In einer kleinen Studie konnte bei Säuglingen mit zyanotischen Herzfehlern eine verringerte Knochendichte nachgewiesen werden (Lenk, Okutan et al. 2002).

Hinweise, dass es durch eine Hypoxämie zu einer Affektion des Knochenstoffwechsels kommt, liefert auch die Arbeit von Fujimoto et al. (Fujimoto, Fujimoto et al. 1999). Bei Erwachsenen zeigte sich bei Patienten mit chronischer Atemwegsinsuffizienz mit und ohne Heim-O₂-Therapie ein Unterschied sowohl in der Ausgangsknochendichte (mit DXA bestimmt) als auch im täglichen Knochenmasseverlust über 2 Jahre. Die Autoren konnten ebenfalls zeigen, dass bei Ratten, welche über 4 Wochen in sauerstoffarmer Umgebung gehalten wurden die Knochendichte vermindert war.

Weitere Untersuchungen, ob und wie zyanotische Herzfehler im Vergleich mit gesunden Kindern und mit Kindern mit nicht-zyanotischen Herzfehlern einen Einfluss auf die Knochendichte und den Knochenstoffwechsel haben, bedarf weiterer Studien, um die in der Arbeit von Barnes et al. (Barnes, Newall et al. 2005) gewonnen Erkenntnisse interpretieren zu können.

Neben dem direkten Einfluss der Hypoxämie wäre auch eine verminderte körperliche Belastbarkeit als Genese einer verminderten Knochendichte bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler denkbar.

Ein Versuch, die Aktivität und die Ernährungsgewohnheiten zu erheben, wurde bei Barnes et al. (Barnes, Newall et al. 2005) nicht unternommen.

Neben dem direkten Einfluss der Hypoxämie ist auch eine verminderte körperliche Belastung als Genese einer verminderten Knochendichte bei Kindern mit zyanotischem Herzfehler denkbar.

In unserem Patientenkollektiv konnte keine verminderte Knochendichte von marcumarisierten Kindern im Vergleich zu gesunden Kindern mittels qCT gemessen werden. Der Anteil der Patienten mit noch bestehendem (nicht operierten) zyanotischem Herzfehler wurden in unserem Kollektiv nicht untersucht, da dieses als Ausschlusskriterium galt, allerdings litten sieben von 31 Patienten unter einer Belastungszyanose.

8 Zusammenfassung

Ziel dieser Untersuchung war es, Hinweise auf einen, für Erwachsene beschriebenen Einfluss einer oralen Antikoagulation mit einem Vitamin K-Antagonisten auf den Knochen im Kindes- und Jugendalter nachzuweisen, insbesondere bezüglich des Erreichens der maximalen Knochenmasse (Peak Bone Mass) gegen Ende der dritten Lebensdekade.

Wir untersuchten 31 Kinder (16 Jungen, 15 Mädchen, im Median 12,3 Jahre alt) mit einer Mindestdauer der oralen Antikoagulation von zwei Monaten (im Median 28 Monate), ob eine therapiebedingte Verminderung der Knochendichte im Vergleich mit einem zuvor erhobenen Normalkollektiv vorlag, oder ob Parameter des Knochenstoffwechsels außerhalb der Normwerte lagen. Zur Interpretation der Ergebnisse wurden zudem die bekannten Einflussfaktoren Ernährung (Kalzium, Phosphat, Vitamin D, Vitamin K) und körperliche Aktivität erhoben. Zuletzt erfolgte eine Einzelfallbetrachtung der Extremwerte.

Die Knochendichte wurde mittels quantitativer CT gemessen. Die Bestimmungen der Laborwerte erfolgte nüchtern und gemäß einer standardisierten weiteren Verarbeitung oder gemäß der klinischen Routine.

Ein Unterschied bezüglich der Knochendichte fand sich nicht. Die Osteocalcin-Werte der Marcumar-Patienten zeigten sich deutlich erhöht ($p=0,002$), was den Ergebnissen bei Erwachsenen widerspricht, bei denen meist erniedrigte oder gleiche Osteocalcin-Werte gefunden wurden. Eine verminderte körperliche Aktivität fand sich nicht. Ernährungsbedingte Risikofaktoren lagen in der Marcumargruppe jedoch häufiger vor.

Die Ergebnisse weisen auf einen Einfluss von Marcumar auf den Knochenstoffwechsel hin auch wenn diese in unserem Kollektiv noch keinen relevanten Einfluss auf die Knochendichte zu haben scheinen. Aufgrund des geringen Stichprobenumfangs und der zahlreichen Einflussfaktoren auf den Knochen im Kindes- und Jugendalter sowie des nicht geklärten Einflusses der kardiologischen Grunderkrankung auf den Knochen (meist verbunden mit körperlichen Einschränkungen) sind weitere Studien notwendig.

9 Abstract

The aim of this work was to find an influence of oral anticoagulation with vitamin K-antagonists on the bone density in childhood and adolescence that is described in adults, especially respecting the achievement of the peak bone mass at the end of the third life-decade.

We examined 31 children (16 boys, 15 girls, in the median 12,3 years old) with a minimum-duration of oral anticoagulation of two months (median 28 months) whether a difference in bone density compared with a healthy collective exists and whether parameters of the bone metabolism lay outside the normal values. The known influential factors nutrition (calcium, phosphate, vitamin D, vitamin K) and physical activity are examined as well for the interpretation of the results. Finally, an individual case consideration of the extreme values took place.

The bone-density was measured by quantitative CT. The regulations of the laboratory-values took place soberly and in accordance with a standardized further processing (Osteocalcin, bone-specific alkaline phosphatase) or in accordance with the clinical practice.

A difference in bone density couldn't be found. The osteocalcin values of the patients with oral anticoagulation were increased ($p=0,002$) what is not confirm with the results of adults, where the values are mostly decreased or equal to the compared collective.

The results point out an influence of oral anticoagulation on the bone metabolism even if this seems to have no relevant influence in our collective on the bone density. On the basis of the small sampling value and the many factors of influence on the bone in childhood and adolescence as well as the not examined influence of the cardiac disease on bone development (usually associated with physical restrictions) further follow up studies are necessary.

10 Abkürzungsverzeichnis

aBMD	Flächenmineraldichte
AP	Alkalische Phosphatase
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase
BGP	Bone-Gla-Protein
BMC	Bone mineral content = Knochenmineralgehalt
BMD	Bone mineral density = Knochendichte
BMI	Body Mass Index
	Broadband ultrasound attenuation = Breitband Ultraschall-
BUA	Abschwächung
ca.	circa
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computer-Tomographie
CTX	C-Telopeptid-2 der Kollagen-Helix
DBP	Vitamin D-bindendes Protein
DEqCT	Dual-energy qCT
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung
DPyr	Deoxypyridinolin-Crosslinks
DXA	Dual-energy X-Ray Absorptiometry
et al.	et alteri, lat. „und andere“
EZM	Extrazelluläre Matrix
Gal-Hyl	Galactosyl-Hydroxylysin
GH	Growth-hormone = Wachstumshormon
Gla-	Gamma-Carboxyl-Glutamyl-
Glu-	Glutamyl-
Glu-Gal-Hyl	Glucosyl-Galactosyl-Hydroxylysin
HPro	Hydroxyprolin
HU	Hounsfield-Einheiten
ICTP	C-Telopeptid-1 der Kollagen-Helix
IGF-1	Insulin-like-growth-factor 1

IGFBP-3	Insulin-like-growth-factor-binding protein 3
INR	International normalized Ratio
IQI	Interquartilenintervall
JLU	Justus-Liebig-Universität
KDa	Kilodalton
KH2	Vitamin K-Hydrochinon
KO	Vitamin K-Epoxid
KS	Kolmogorov-Smirnov-Test
LWK	Lendenwirbelkörper
LWS	Lendenwirbelsäule
MCTT	Mund-Zäkum-Transitzeit
MGP	Matrix-Gla-Protein
MK-n	Menachinon-n
N	Größe einer Stichprobe
NTX	N-Telopeptid der Kollagen-Helix
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulanzen/orale Antikoagulation
OC	Osteocalcin
P1-5	Pubertätsstadium nach Tanner 1-5
PBM	Peak Bone Mass
PTH	Parathormon, Parathyrin
PTT	partielle Thromboplastinzeit
Pyr	Pyridinolin-Crosslinks
QCT	quantitative Computer-Tomographie
QUS	quantitativer Ultraschall
RCT	randomisierte und kontrollierte Studien
RDA	Recommended Daily Allowance = empfohlene tägliche Zufuhr
ROI	Region of Interest
SD	Standardabweichung
SEqCT	Single-energy qCT
SOS	Speed of Sound = Ultraschall-Transmissionsgeschwindigkeit
SPA	Single-photon Absorptiometry

SW	Shapiro-Wilk-Test
SXA	Single-energy X-Ray Absorptiometry
TCPC	total cavopulmonary connection
TPZ	Thromboplastinzeit
TRAP	Tartrat-resistente saure Phosphatase
TRP	tubuläre Phosphatrückresorption
TZ	Thrombinzeit
u. ä.	und ähnliche
u. a.	unter anderem
U-Ca-Crea-Rati	Verhältnis Kalzium zu Kreatinin im Urin
z. B.	zum Beispiel

11 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 – Vitamin K ₁ (Phyllochinon) (Stryer 1996).....	2
Abbildung 2 - Vitamin K-abhängige Carboxylierung von Glutamat-Seitenketten (Schurgers, Dissel et al. 2001)	3
Abbildung 3 – Sekundärstruktur von Osteocalcin. An den Positionen 17, 21 und 24 befinden sich der Gla-Reste, zwischen den Aminosäuren 23 und 29 besteht eine Disulfid-Brücke(Lee, Hodges et al. 2000).	6
Abbildung 4 – Zusammenspiel der wichtigsten Pathogenitätsfaktoren in der Entwicklung osteoporotischer Frakturen.(Heaney 1996)	9
Abbildung 5 - Darstellung der Knochendichte im Verlauf des Lebens. Die obere Linie zeigt den Verlauf bei optimaler Nutzung des genetischen Potentials, die untere Linie den Verlauf, wenn dies nicht gelingt. Unter der Abbildung einige wichtige Einflussfaktoren (Heaney, Abrams et al. 2000).....	10
Abbildung 6 – Siemens Somatom Balance der Kinderradiologie, Gießen.	48
Abbildung 7 – Topogramm mit Linien der Messebenen	49
Abbildung 8 – Tomogramm mit festgelegten Messfeldern für Kortikalis- und Spongiosa-Dichte.....	50
Abbildung 9 – Zusammenfassung der gemessenen Werte als Darstellung in Bezug auf die altersabhängigen Normwerte	50
Abbildung 10 – Darstellung der gemessenen Werte der Spongiosa- und Kortikalis-Dichte	51
Abbildung 11 – Serum-Osteocalcin der Marcumar-Patienten.....	63
Abbildung 12 – Serum-BAP der Marcumar-Patienten	63
Abbildung 13 – Urin-Deoxypyridinolin-Crosslinks der Marcumar-Patienten.....	64
Abbildung 14 – S-PTH der Marcumar-Patienten. Kästchen: Patienten-ID zur Identifikation der Ausreißer	66
Abbildung 15 – S-25(OH)-Vitamin D ₃ der Marcumarpatienten.....	67
Abbildung 16 – Kalzium-Kreatinin-Verhältnis im Urin. Kästchen: Patienten-ID zur Identifikation der Ausreißer.....	68
Abbildung 17 – Tubuläre Phosphat-Rückresorption der Marcumar-Patienten. Kästchen: Patienten-ID zur Identifikation der Ausreißer	69
Abbildung 18 – Fehlerbalken-Diagramm der Spongiosa-Dichte LWK1 (p=0,57)	72
Abbildung 19 – Fehlerbalken-Diagramm der Spongiosa-Dichte LWK 123 (p=0,25)	72

Abbildung 20 – Boxplot der Osteocalcin-Werte ($p=0,002$), Kringel: Ausreißer, Sternchen: Extremwert.....	74
Abbildung 21 – Streudiagramm der Osteocalcin-Werte nach Alter.....	75
Abbildung 22 – Osteocalcin-Werte der Gruppen „prä-“ und „intrapubertär“ ($p=0,001$).....	76
Abbildung 23 – Unterschied des Serum-OC innerhalb der einzelne Pubertätsstadien, 1=präpubertär ($p=0,001$), 2=intrapubertär ($p=0,031$), 3=postpubertär	77
Abbildung 24 – Darstellung der Osteocalcin-Werte der Marcumar-Patienten in Bezug auf die von Seydewitz et al. (Seydewitz, Henschen et al. 2001) veröffentlichten Referenzwerte für Kinder am Immulite Analyzer.....	82

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 – D-A-CH-Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr von Kalzium, Vitamin D ₃ , Vitamin K und Phosphor (2000)	7
Tabelle 2 – Erkrankungen, Medikamente und Lifestyle-Faktoren mit negativem Einfluss auf Knochenstoffwechsel und/oder -mineralisierung (Abrams and O'Brien 2004).....	25
Tabelle 3 – primäre Erkrankungen des Knochenstoffwechsels (Chesney 2000).	26
Tabelle 4 – Risikofaktoren für die Entstehung einer Osteoporose (Sowers and Galuska 1993) (Kelly 1996) (Passariello, Albanese et al. 1997) (Oppelt and Beckmann 2001)	27
Tabelle 5 – Einteilung in primäre und sekundäre Osteoporose (Cakir, Odabasi et al. 2002)	29
Tabelle 6 – Übersicht über verschiedene Methoden der Densitometrie und Morphometrie und ihre Wertigkeit für die Klinik (Heuck 1989; Adams 1997).	39
Tabelle 7 - Vergleich typischer Werte der Effektivdosis verschiedener Quellen (Kalender 1992).....	43
Tabelle 8 – Ein- und Ausschlusskriterien für Marcumarpatienten	45
Tabelle 9 – Risikostratifizierung für ein Verfehlen der Spitzenknochenmasse aufgrund mangelnder Nahrungszufuhr.	47
Tabelle 10 – Laborparameter, die im Rahmen der Studie erhoben wurden.....	51
Tabelle 11 – Normwerte der bestimmten Laborparameter	56
Tabelle 12 – Gruppeneinteilung zum Test auf Strukturgleichheit.....	58
Tabelle 13 – Anthropometrische Daten der Marcumarpatienten.....	60
Tabelle 14 – Indikationen zur Marcumar-Therapie	60
Tabelle 15 – Parameter der Marcumartherapie	61
Tabelle 16 – Knochendichte der LWK-Spongiosa der Marcumarpatienten [mg/ml]	62
Tabelle 17 – Knochenstoffwechselfparameter im Serum / Urin der Marcumar-Patienten ..	62
Tabelle 18 – Parameter des Kalzium-Stoffwechsels der Marcumar-Patienten	65
Tabelle 19 – Zufuhr der erhobenen Nährstoffe der Marcumar-Patienten.....	70
Tabelle 20 – Zeit im Freien der Marcumarpatienten pro Tag	70
Tabelle 21 – Knochendichte der Marcumar- und nicht-Marcumar-Gruppe	71
Tabelle 22 – Zuordnung der Marcumar-Patienten und der gesunden Probanden zu den Pubertätsstadien	71

Tabelle 23 – Verteilung der Variablen Alter und Osteocalcin der Marcumar- und Nicht-Marcumar-Patienten.....	73
Tabelle 24 – Test auf Normalverteilung und Strukturgleichheit.....	78
Tabelle 25 – Anzahl der Kinder, die mit einem Risiko aufgrund der Ernährung rechnen müssen	78
Tabelle 26 – Verteilung der Anzahl der Risikogruppen unter den Marcumar-Patienten und den Pretest-Probanden	78
Tabelle 27 – Verteilung der Marcumar-Patienten und der Pretest-Probanden anhand des Medians „Summe der täglichen Aktivität“ der gesamten Gruppe	79

13 Literaturverzeichnis

- Abrams, S. A. and K. O. O'Brien (2004). "Calcium and bone mineral metabolism in children with chronic illnesses." Annu Rev Nutr **24**: 13-32.
- Abrams, S. A., K. O. O'Brien, et al. (1996). "Changes in calcium kinetics associated with menarche." J Clin Endocrinol Metab **81**(6): 2017-20.
- Adams, J. E. (1997). "Single and dual energy absorptiometry." Eur Radiol **7**(Supplement 2): S20-S31.
- Agbenu, J. and K. Kruse (1997). "Ausscheidung von Kollagen-Crosslinks im Morgenurin." Monatsschr Kinderheilkd **145**: 822-8.
- Armas, L. A., B. W. Hollis, et al. (2004). "Vitamin D2 is much less effective than vitamin D3 in humans." J Clin Endocrinol Metab **89**(11): 5387-91.
- Barger-Lux, M. J. and R. P. Heaney (1995). "Caffeine and the calcium economy revisited." Osteoporos Int **5**(2): 97-102.
- Barger-Lux, M. J., R. P. Heaney, et al. (1995). "An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency." J Clin Endocrinol Metab **80**(2): 406-11.
- Barnes, C., F. Newall, et al. (2005). "Reduced bone density in children on Long-Term Warfarin." Pediatr Res **57**(4): 578-81.
- Barrett-Connor, E., J. C. Chang, et al. (1994). "Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The Rancho Bernardo Study." Jama **271**(4): 280-3.
- Bauer, D. C., W. S. Browner, et al. (1993). "Factors associated with appendicular bone mass in older women. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Ann Intern Med **118**(9): 657-65.
- Baum, E., M. Dören, et al. (2003). DVO-Leitlinie, Osteoporose bei postmenopausalen Frauen.

- Becker, K. L., E. S. Nylén, et al. (1996). Calcitonin: structure, molecular biology, and actions. Principles of bone biology. J. P. Bilezikian, L. G. Raisz and G. A. Rodan, San Diego. **1**: 471-94.
- Berkner, K. L. (2000). "The vitamin K-dependent carboxylase." J Nutr **130**(8): 1877-80.
- Berthold, L. D., G. Haras, et al. (2006). "[Trabecular bone mineral density measured by quantitative CT of the lumbar spine in children and adolescents: reference values and peak bone mass]." Rofo **178**(12): 1235-42.
- Berthold, L. D., J. D. Moritz, et al. (2006). "[Assessment of bone density in children and adolescents by quantitative CT of one lumbar vertebra only]." Rofo **178**(3): 292-7.
- Binkley, N. C., D. C. Krueger, et al. (2000). "Vitamin K supplementation reduces serum concentrations of under- γ -carboxylated osteocalcin in healthy young and elderly adults." Am J Clin Nutr **72**: 1523-8.
- Binkley, N. C., D. C. Krueger, et al. (2002). "A high phyloquinone intake is required to achieve maximal osteocalcin γ -carboxylation." Am J Clin Nutr **76**: 1055-60.
- Bizik, B. K., W. Ding, et al. (1996). "Evidence that bone resorption of young men is not increased by high dietary phosphorus obtained from milk and cheese." Nutr Res **16**(7): 1143-6.
- Blumsohn, A., R. A. Hannon, et al. (1994). "Biochemical markers of bone turnover in girls during puberty." Clin Endocrinol (Oxf) **40**(5): 663-70.
- Bollen, A. M. and D. R. Eyre (1994). "Bone resorption rates in children monitored by the urinary assay of collagen type I cross-linked peptides." Bone **15**(1): 31-4.
- Bonjour, J. P., G. Theintz, et al. (1991). "Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence." J Clin Endocrinol Metab **73**: 555-63.
- Cadogan, J., A. Blumsohn, et al. (1998). "A longitudinal study of bone gain in pubertal girls: anthropometric and biochemical correlates." J Bone Miner Res **13**(10): 1602-12.

- Cakir, B., E. Odabasi, et al. (2002). "Secondary osteoporosis in women. A retrospective analysis." Arch Gynecol Obstet **266**: 214-7.
- Calvo, M. S. (1993). "Dietary phosphorus, calcium metabolism and bone." J Nutr **123**(9): 1627-33.
- Calvo, M. S. (1994). "The effects of high phosphorus intake on calcium homeostasis." Adv Nutr Res **9**: 183-207.
- Calvo, M. S., D. R. Eyre, et al. (1996). "Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover." Endocrine Reviews **17**(4): 333-68.
- Calvo, M. S., D. R. Eyre, et al. (1996). "Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover." Endocr Rev **17**(4): 333-68.
- Calvo, M. S. and H. Heath, 3rd (1988). "Acute effects of oral phosphate-salt ingestion on serum phosphorus, serum ionized calcium, and parathyroid hormone in young adults." Am J Clin Nutr **47**(6): 1025-9.
- Calvo, M. S., R. Kumar, et al. (1990). "Persistently elevated parathyroid hormone secretion and action in young women after four weeks of ingesting high phosphorus, low calcium diets." J Clin Endocrinol Metab **70**(5): 1334-40.
- Calvo, M. S., R. Kumar, et al. (1988). "Elevated secretion and action of serum parathyroid hormone in young adults consuming high phosphorus, low calcium diets assembled from common foods." J Clin Endocrinol Metab **66**(4): 823-9.
- Calvo, M. S. and Y. K. Park (1996). "Changing phosphorus content of the U.S. diet: potential for adverse effects on bone." J Nutr **126**(4 Suppl): 1168S-80S.
- Caraballo, P. J., S. E. Gabriel, et al. (1999). "Changes in bone density after exposure to oral anticoagulants: a meta-analysis." Osteoporos Int **9**(5): 441-8.
- Chan, G., M. Hess, et al. (1984). "Bone mineral status in childhood accidental fractures." Am J Dis Child **138**: 569-570.

- Chesney, R. W. (2000). Metabolic Bone Disease. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Edition. R. E. Behrman, R. M. Kliegman and H. B. Jenson. Philadelphia, London, New York, St. Louis, Sidney, Toronto, Saunders Company: 2132-8.
- Cole, D. E., T. O. Carpenter, et al. (1985). "Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease." J Pediatr **106**(5): 770-6.
- Delmas, P. D., P. Chatelain, et al. (1986). "Serum bone GLA-protein in growth hormone deficient children." J Bone Miner Res **1**(4): 333-8.
- Dent, C. (1973). Keynote address: problems in metabolic bone disease. Clinical aspects of metabolic bone disease. B. Frame and H. Duncan. Amsterdam, Excerpta medica: 1-7.
- Deutsche Gesellschaft für Ernährung (2000). DACH Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. Frankfurt/Main, Verlag Umschau/Braus.
- Ensrud, K. E., T. Duong, et al. (2000). "Low fractional calcium absorption increases the risk for hip fracture in women with low calcium intake. Study of Osteoporotic Fractures Research Group." Ann Intern Med **132**(5): 345-53.
- Felsenberg, D. and W. Gowin (1999). "[Bone densitometry by dual energy methods]." Radiologe **39**(3): 186-93.
- Feskanich, D., P. Weber, et al. (1999). "Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study." Am J Clin Nutr **69**(1): 74-9.
- Fiore, C. E., C. Tamburino, et al. (1990). "Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant." South Med J **83**(5): 538-42.
- Fuchs, R. K., J. J. Bauer, et al. (2001). "Jumping improves hip and lumbar spine bone mass in prepubescent children: a randomized controlled trial." J Bone Miner Res **16**(1): 148-56.
- Fuchs, R. K. and C. M. Snow (2002). "Gains in hip bone mass from high-impact training are maintained: a randomized controlled trial in children." J Pediatr **141**(3): 357-62.

- Fujimoto, H., K. Fujimoto, et al. (1999). "Hypoxemia is a risk factor for bone mass loss." J Bone Miner Metab **17**(3): 211-6.
- Fujimoto, S., T. Kubo, et al. (1995). "Urinary pyridinoline and deoxypyridinoline in healthy children and in children with growth hormone deficiency." J Clin Endocrinol Metab **80**(6): 1922-8.
- Gilsanz, V. (1998). "Bone density in children: a review of the available techniques and indications." Eur J Radiol **26**(2): 177-82.
- Gilsanz, V., T. F. Roe, et al. (1991). "Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty." N Engl J Med **325**(23): 1597-600.
- Griffiths, J. and J. Black (1987). "Separation and identification of alkaline phosphatase isoenzymes and isoforms in serum of healthy persons by isoelectric focusing." Clin Chem **33**(12): 2171-7.
- Haapasalo, H., H. Sievanen, et al. (1996). "Dimensions and estimated mechanical characteristics of the humerus after long-term tennis loading." J Bone Miner Res **11**(6): 864-72.
- Hara, K., Y. Akiyama, et al. (1995). "The inhibitory effect of vitamin K₂ (menatetrenone) on bone resorption may be related to its side chain." Bone **16**: 179-84.
- Hara, S., H. Yanagi, et al. (2001). "Effect of physical activity during teenage years, based on type of sport and duration of exercise, on bone mineral density of young, premenopausal Japanese women." Calcif Tissue Int **68**(1): 23-30.
- Harris, S. S. and B. Dawson-Hughes (1994). "Caffeine and bone loss in healthy postmenopausal women." Am J Clin Nutr **60**(4): 573-8.
- Hart, J. P., A. Catterall, et al. (1984). "Circulating vitamin K₁ levels in fractured neck of femur." Lancet II: 283.
- Hart, J. P., M. J. Shearer, et al. (1985). "Electrochemical detection of depressed circulating levels of vitamin K₁ in osteoporosis." J Clin Endocrinol Metab **60**(6): 1268-9.

- Heaney, R. P. (1996). Calcium. Principles of bone biology. J. P. Bilezikian, L. G. Raisz and G. A. Rodan. San Diego, London, Boston, New York, Sydney, Tokyo, Toronto, Academic press. **1**: 1007-18.
- Heaney, R. P. (1996). "Pathophysiology of Osteoporosis." Am J Med Sci **312**(6): 251-6.
- Heaney, R. P. (2000). "Calcium, dairy products and osteoporosis." J Am Coll Nutr **19**(2 Suppl): 83S-99S.
- Heaney, R. P. (2000). "Dietary protein and phosphorus do not affect calcium absorption." Am J Clin Nutr **72**(3): 758-61.
- Heaney, R. P. (2003). "Long-latency deficiency disease: insights from calcium and vitamin D." Am J Clin Nutr **78**(5): 912-9.
- Heaney, R. P. (2004). "Phosphorus nutrition and the treatment of osteoporosis." Mayo Clin Proc **79**(1): 91-7.
- Heaney, R. P., S. Abrams, et al. (2000). "Peak bone mass." Osteoporos Int **11**(12): 985-1009.
- Henry, H. L. and A. W. Norman (1984). "Vitamin D: metabolism and biological actions." Annu Rev Nutr **4**: 493-520.
- Hernandez, C. J., G. S. Beaupre, et al. (2003). "A theoretical analysis of the relative influences of peak BMD, age-related bone loss and menopause on the development of osteoporosis." Osteoporos Int **14**(10): 843-7.
- Hertel, N. T., M. Stoltenberg, et al. (1993). "Serum concentrations of type I and III procollagen propeptides in healthy children and girls with central precocious puberty during treatment with gonadotropin-releasing hormone analog and cyproterone acetate." J Clin Endocrinol Metab **76**(4): 924-7.
- Heuck, C., C. Skjaerbaek, et al. (1998). "Diurnal rhythm of serum osteocalcin with normal children." Acta Paediatr **87**: 930-2.
- Heuck, F. (1989). Qualitative und quantitative radiologische Analyse des Knochens. Radiologische Diagnostik in Klinik und Praxis. W. Frommhold, W. Dihlmann, H.-S.

Stender and P. Thurn. Stuttgart, New York, Thieme. **4 Knochen-Gelenke-Weichteile I**: 151-215.

- Hodges, S. J., K. Akesson, et al. (1993). "Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture." J Bone Miner Res **8**(10): 1241-5.
- Hokken-Koelega, A. C., M. A. De Ridder, et al. (1995). "Children born small for gestational age: do they catch up?" Pediatr Res **38**(2): 267-71.
- Holick, M. F. (1994). "Vitamin D: new horizons for the 21st century." Am J Clin Nutr **60**: 619-30.
- Holick, M. F. (1996). "Vitamin D and bone health." J Nutr **126**(4 Suppl): 1159S-64S.
- Howe, A. M. and W. S. Webster (1992). "The warfarin embryopathy: a rat model showing maxillofacial hypoplasia and other skeletal disturbances." Teratology **46**: 379-90.
- Hu, J. F., X. H. Zhao, et al. (1993). "Dietary calcium and bone density among middle-aged and elderly women in China." Am J Clin Nutr **58**(2): 219-27.
- Ilich, J. Z. and J. E. Kerstetter (2000). "Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium." J Am Coll Nutr **19**(6): 715-37.
- Jakob, F. (1999). "1,25(OH)₂-Vitamin D₃ - Das Vitamin D-Hormon." Internist **40**: 414-30.
- Johansen, J. S., A. Giwercman, et al. (1988). "Serum bone Gla-protein as a marker of bone growth in children and adolescents: correlation with age, height, serum insulin-like growth factor I, and serum testosterone." J Clin Endocrinol Metab **67**(2): 273-8.
- Johansson, C., D. Mellstrom, et al. (1992). "Coffee drinking: a minor risk factor for bone loss and fractures." Age Ageing **21**(1): 20-6.
- Kalender, W. A. (1992). "Effective dose values in bone mineral measurements by photon absorptiometry and computed tomography." Osteoporos Int **2**(2): 82-7.
- Kameda, T., K. Miyazawa, et al. (1996). "Vitamin K₂ inhibits osteoclastic bone resorption by inducing osteoclast apoptosis." Biochem Biophys Res Commun **220**: 515-19.

- Kanai, T., T. Takagi, et al. (1997). "Serum vitamin K level and bone mineral density in post-menopausal women." Int J Gynaecol Obstet **56**(1): 25-30.
- Kanzaki, S., K. Hosoda, et al. (1992). "Serum propeptide and intact molecular osteocalcin in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker of bone growth and response to GH therapy." J Clin Endocrinol Metab **75**(4): 1104-9.
- Kauffman, R. P., T. H. Overton, et al. (2001). "Osteoporosis in children and adolescent girls: case report of idiopathic juvenile osteoporosis and review of the literature." Obstet Gynecol Surv **56**(8): 492-504.
- Kelly, P. J. (1996). "Is osteoporosis a genetically determined disease?" Br J Obstet Gynaecol **103 Suppl 13**: 20-6; discussion 26-7.
- Kemper, H. C., J. W. Twisk, et al. (2000). "A fifteen-year longitudinal study in young adults on the relation of physical activity and fitness with the development of the bone mass: The Amsterdam Growth And Health Longitudinal Study." Bone **27**(6): 847-53.
- Knapen, M. H., K. Hamulyak, et al. (1989). "The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion." Ann Intern Med **111**(12): 1001-5.
- Knapen, M. H., B. S. Hellemons-Boode, et al. (2000). "Effect of oral anticoagulant treatment on markers for calcium and bone metabolism." Haemostasis **30**(6): 290-7.
- Kroger, H., M. Tuppurainen, et al. (1994). "Bone mineral density and risk factors for osteoporosis--a population-based study of 1600 perimenopausal women." Calcif Tissue Int **55**(1): 1-7.
- Kruse, K. (1999). Calcium-Phosphat-Stoffwechselstörungen. Pädiatrische Endokrinologie, 2. Auflage. K. Kruse. Stuttgart, Thieme: 111-166.
- Kubo, T., H. Tanaka, et al. (1995). "Serum levels of carboxyterminal propeptide of type I procollagen and pyridinoline crosslinked telopeptide of type I collagen in normal

children and children with growth hormone (GH) deficiency during GH therapy." Bone **17**(4): 397-401.

Ladhani, S., L. Srinivasan, et al. (2004). "Presentation of vitamin D deficiency." Arch Dis Child **89**(8): 781-4.

Lee, A. J., S. Hodges, et al. (2000). "Measurement of osteocalcin." Ann Clin Biochem **37** (Pt 4): 432-46.

Lenk, M., V. Okutan, et al. (2002). "Evaluation of bone mineral density in infants with cyanotic congenital heart disease." 37th Annual Meeting of the AEPC. Poster Presentations.: 49.

Lian, J. B. and C. M. Gundberg (1988). "Osteocalcin. Biochemical considerations and clinical applications." Clin Orthop(226): 267-91.

Lian, J. B., G. S. Stein, et al. (1999). "Regulated expression of the bone-specific osteocalcin gene by vitamins and hormones." Vitam Horm **55**: 443-509.

Magnusson, P., A. Hager, et al. (1995). "Serum osteocalcin and bone and liver alkaline phosphatase isoforms in healthy children and adolescents." Pediatr Res **38**(6): 955-61.

Marowska, J., M. Kobylinska, et al. (1996). "Pyridinium crosslinks of collagen as a marker of bone resorption rates in children and adolescents: normal values and clinical application." Bone **19**(6): 669-77.

Martin, A. D., D. A. Bailey, et al. (1997). "Bone mineral and calcium accretion during puberty." Am J Clin Nutr **66**: 611-5.

Marx, K. (1996). Sport-Risiko für die endokrine Entwicklung von Adolescentinnen. Die essgestörte Athletin. D. Clasing, F. Damm, K. Marx and P. Platen. Köln, Sport und Buch, Strauß GmbH: 79-88.

Masala, S., U. Tarantino, et al. (2003). "DXA vs QCT: in vitro and in vivo studies." Acta Diabetol **40 Suppl 1**: S86-8.

- Matkovic, V., N. E. Badenhop, et al. (1998). Skeletal growth in a nutrition perspective: genetic and endocrine interaction. Paediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis - a Paeditric Task? E. Schoenau and V. Matkovic. Singapore, Elsevier Science: 53-71.
- Matkovic, V. and R. P. Heaney (1992). "Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior." Am J Clin Nutr **55**(5): 992-6.
- Matkovic, V., T. Jelic, et al. (1994). "Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model." J Clin Invest **93**(2): 799-808.
- Matkovic, V., K. Kostial, et al. (1979). "Bone status and fracture rates in two regions of Yugoslavia." Am J Clin Nutr **32**(3): 540-9.
- Menon, R. K., D. S. Gill, et al. (1987). "Impaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients." J Clin Endocrinol Metab **64**(1): 59-61.
- Metz, J. A., J. J. Anderson, et al. (1993). "Intakes of calcium, phosphorus, and protein, and physical-activity level are related to radial bone mass in young adult women." Am J Clin Nutr **58**(4): 537-42.
- Mora, S., C. Prinster, et al. (1997). "Bone turnover in neonates: changes of urinary excretion rate of collagen type I cross-linked peptides during the first days of life and influence of gestational age." Bone **20**(6): 563-6.
- Mora, S., C. Prinster, et al. (1998). "Urinary markers of bone turnover in healthy children and adolescents: age-related changes and effect of puberty." Calcif Tissue Int **63**(5): 369-74.
- Needman, R. (2000). Growth and Development. Nelson Textbook of Pediatrics, 16th Edition. R. E. Behrman, R. M. Kliegmann and H. B. Jenson. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sidney, Tokyo, WB Saunders Company: 52-57.
- Neubert, M. (2003). Stratifizierung des Risikos einer Osteoporose bei Kindern mit Ernährungs- und Aktivitätsprotokollen (Diplomarbeit), Institut für Ernährungswissenschaften der Justus-Liebig-Universität Gießen.

- Neville, C. E., L. J. Murray, et al. (2002). "Relationship between physical activity and bone mineral status in young adults: the Northern Ireland Young Hearts Project." Bone **30**(5): 792-8.
- New, S. A. (1999). "Bone health: the role of micronutrients." Br Med Bull **55**(3): 619-33.
- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention (2001). "Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy." Jama **285**(6): 785-95.
- Oppelt, P. G. and M. W. Beckmann (2001). "Risikofaktoren und -beurteilung in der Menopause." Geburtsh Frauenheilk **61**: 257-67.
- Orimo, H., M. Shirak, et al. (1992). "Clinical evaluation of menatetrenone in the treatment of involutional osteoprosis - a double-blind multicenter comperative study with 1 hydroxy vitamin D₃." J Bone Miner Res **7**: S122.
- Oster, O. (2003). Referenzwerte. Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. M. J. Lentze, J. Schaub and F. J. Schulte. Berlin, Springer. **2**: 1686-724.
- Passariello, R., C. V. Albanese, et al. (1997). "Bone densitometry in the clinical practice." Eur Radiol **7 Suppl 2**: S2-10.
- Pastoureau, P., P. Vergnaud, et al. (1993). "Osteopenia and bone-remodeling abnormalities in warfarin-treated lambs." J Bone Miner Res **8**: 1417-26.
- Peacock, M. (1998). "Effects of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton." Osteoporos Int **8 Suppl 2**: S45-51.
- Pettifor, J. M. and R. Benson (1975). "Congenital malformations associated with the administration of oral anticoagulants during pregnancy." J Pediatr **86**: 459-62.
- Pietschmann, P., W. Woloszczuk, et al. (1988). "Decreased serum osteocalcin levels in phenprocoumon-treated patients." J Clin Endocrinol Metab **66**(5): 1071-4.
- Prevrhal, S. and H. K. Genant (1999). "[Quantitative computer tomography]." Radiologe **39**(3): 194-202.

- Price, P. A. (1988). "Role of vitamin K-dependent proteins in bone metabolism." Ann Rev Nutr **8**: 565-85.
- Rasmussen, L. B., G. L. Hansen, et al. (2000). "Vitamin D: should the supply in the Danish population be increased?" Int J Food Sci Nutr **51**(3): 209-15.
- Rauch, F., D. Schnabel, et al. (1995). "Urinary excretion of galactosyl-hydroxylysine is a marker of growth in children." J Clin Endocrinol Metab **80**(4): 1295-300.
- Rauch, F., E. Schonau, et al. (1994). "Urinary excretion of hydroxy-pyridinium cross-links of collagen reflects skeletal growth velocity in normal children." Exp Clin Endocrinol **102**(2): 94-7.
- Riis, B. J., S. Krabbe, et al. (1985). "Bone turnover in male puberty: a longitudinal study." Calcif Tissue Int **37**(3): 213-7.
- Rizzoli, R. and J. P. Bonjour (1999). "Determinants of peak bone mass and mechanisms of bone loss." Osteoporos Int **9 Suppl 2**: S17-23.
- Rubin, C., A. S. Turner, et al. (2001). "Anabolism. Low mechanical signals strengthen long bones." Nature **412**(6847): 603-4.
- Rusche, T., W. Kienast, et al. (1990). "[Delayed fontanelle closure in infants with cyanotic cardiomyopathies]." Klin Padiatr **202**(1): 18-9.
- Sakamoto, W., J. Nishihira, et al. (2001). "Effect of coffee consumption on bone metabolism." Bone **28**(3): 332-6.
- Sato, T., Y. Ohtani, et al. (2002). "Difference in the metabolism of vitamin K between liver and bone in vitamin K-deficient rats." Br J Nutr **87**: 307-14.
- Sato, Y., Y. Honda, et al. (1997). "Long-term oral anticoagulation reduces bone mass in patients with previous hemispheric infarction and nonrheumatic atrial fibrillation." Stroke **28**(12): 2390-4.
- Sax, L. (2001). "The institute of medicine's "dietary reference intake" for phosphorus: a critical perspective." J Am Coll Nutr **20**(4): 271-8.

- Schließl, H. and J. Willnecker (1998). New insights about the relationship between bone strength and muscle strength. Paediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis - a Paeditric Task? E. Schoenau and V. Matkovic. Singapore, Elsevier Science: 33-9.
- Schoenau, E. (1998). "The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength." Horm Res **49**(1): 27-31.
- Schoenau, E. (1998). "Problems of bone analysis in childhood and adolescence." Pediatr Nephrol **12**(5): 420-9.
- Schurgers, L. J., P. E. Dissel, et al. (2001). "Role of vitamin K and vitamin K-dependent proteins in vascular calcification." Z Kardiol **90 Suppl 3**: 57-63.
- Seydewitz, H. H., M. Henschen, et al. (2001). "Pediatric reference ranges for osteocalcin measured by the Immulite analyzer." Clin Chem Lab Med **39**(10): 980-2.
- Shearer, M. J. (1995). "Vitamin K." Lancet **345**(8944): 229-34.
- Shearer, M. J. (1995). "Vitamin K." Lancet **345**: 229-34.
- Sowers, M. R. and D. A. Galuska (1993). "Epidemiology of bone mass in premenopausal women." Epidemiol Rev **15**(2): 374-98.
- Soyka, L. A., W. P. Fairfield, et al. (2000). "Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children." J Clin Endocrinol Metab **85**(11): 3951-63.
- Stryer, L. (1996). Stoffwechselenergie: Erzeugung und Speicherung. Biochemie. L. Stryer. Heidelberg, Berlin, Oxford, Spektrum Verlag. **4**: 465-82.
- Szulc, P., M. Arlot, et al. (1994). "Serum undercarboxylated osteocalcin correlates with hip bone mineral density in elderly women." J Bone Miner Res **9**(10): 1591-5.
- Szulc, P., M. C. Chapuy, et al. (1993). "Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women." J Clin Invest **91**: 1769-74.
- Szulc, P., M. C. Chapuy, et al. (1996). "Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture: a three year follow-up study." Bone **18**: 487-8.

- Szulc, P., E. Seeman, et al. (2000). "Biochemical measurements of bone turnover in children and adolescents." Osteoporos Int **11**(4): 281-94.
- Teegarden, D., W. R. Proulx, et al. (1995). "Peak bone mass in young women." J Bone Miner Res **10**(5): 711-5.
- Tobiume, H., S. Kanzaki, et al. (1997). "Serum bone alkaline phosphatase isoenzyme levels in normal children and children with growth hormone (GH) deficiency: a potential marker for bone formation and response to GH therapy." J Clin Endocrinol Metab **82**(7): 2056-61.
- Uebelhart, D., E. Gineyts, et al. (1990). "Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease." Bone Miner **8**(1): 87-96.
- Van der Linden, T., E. Houvenagel, et al. (1991). "[Effects on the bone metabolism of long-term treatment with antivitamins K1]." Ann Cardiol Angeiol (Paris) **40**(7): 405-7.
- Van der Sluis, I. M., W. C. Hop, et al. (2002). "A cross sectional study on biochemical parameters of bone turnover and vitamin d metabolites in healthy dutch children and young adults." Horm Res **57**: 170-9.
- van Haarlem, L. J., M. H. Knapen, et al. (1988). "Circulating osteocalcin during oral anticoagulant therapy." Thromb Haemost **60**(1): 79-82.
- Vermeer, C., M. H. J. Knapen, et al. (1998). "Vitamin K and metabolic bone disease." J Clin Pathol **51**: 424-6.
- Ward, K., C. Alsop, et al. (2004). "Low magnitude mechanical loading is osteogenic in children with disabling conditions." J Bone Miner Res **19**(3): 360-9.
- Weaver, C. M. (2000). "Calcium requirements of physically active people." Am J Clin Nutr **72**(2 Suppl): 579S-84S.
- Wharton, B. A., G. Gough, et al. (1972). "Urinary total hydroxyproline: creatinine ratio. Range of normal, and clinical application in British children." Arch Dis Child **47**(251): 74-9.

Yu, W., M. Qin, et al. (1999). "Normal changes in spinal bone mineral density in a Chinese population: assessment by quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry." Osteoporos Int **9**(2): 179-87.

14 Anhang

14.1 Einverständniserklärung zur Datenspeicherung

Name:

Vorname:

Geburtsdatum:

Ich bin damit einverstanden, an der Studie zur Abschätzung des Osteoporoserisikos durch orale Antikoagulation bei Kindern teilzunehmen.

Ich bin schriftlich und mündlich über die Ziele und die praktische Durchführung sowie den zu erwartenden Nutzen der Untersuchung und die möglichen Risiken und die mit ihr verbundenen Belastungen aufgeklärt worden

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass die erhaltenen Daten den Bestimmungen des Datenschutzes unterliegen. Ich stimme der Veröffentlichung unter der Voraussetzung zu, dass jeder Bezug zu meiner Person unkenntlich gemacht ist.

Ich bin damit einverstanden, dass die im Rahmen der Studie erhobenen Daten aufgezeichnet, von einem zur Verschwiegenheit verpflichtetem Mitarbeiter oder Beauftragtem der fördernden Einrichtung eingesehen, bzw. abgefragt und in anonymisierter Form an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesbehörde weitergegeben, wissenschaftlich ausgewertet und den gesetzlichen Bestimmungen entsprechend archiviert werden. Mir außerdem bekannt, dass in seltenen Ausnahmefällen und nur unter Wahrung meiner Persönlichkeitsrechte eine Weitergabe nicht anonymisierter Daten erforderlich sein kann.

Ich konnte Fragen stellen. Sie wurden zu meiner Zufriedenheit beantwortet.

Ich habe keine weiteren Fragen mehr.

Ich habe eine Kopie der schriftlichen Aufklärung und dieser Einverständniserklärung erhalten.

Gießen, den _____ Unterschrift _____

Unterschrift des Studienleiters _____

14.2 Informationsbogen zur Untersuchung und zum Strahlenschutz

In der Literatur und der praktischen Erfahrung gibt es Hinweise auf einen negativen Einfluss von Medikamenten zur oralen Antikoagulation - wie z. B. Marcumar - auf die Knochenmineralisation, also die Fähigkeit des Knochengewebes Mineralsalze zu binden. Die Folge kann eine Verminderung der Stabilität des Knochens und ein vermindertes Wachstum sein.

Wir möchten Ihnen / Ihrem Kind zur Überprüfung der Knochengesundheit eine Knochendichtemessung anbieten.

Der Mineralsalzgehalt wird hierzu mittels Computer-Tomographie in den ersten drei Lendenwirbelkörpern bestimmt. Die mit diesem Untersuchungsschritt verbundene Strahlendosis ist minimal. Die Strahlenexposition entspricht mit ca. 40-90 μSv etwa dem 1-2-fachen einer Röntgen-Thoraxaufnahme in Hartstrahltechnik oder einem Interkontinentalflug an die amerikanische Westküste. Diese Dosis entspricht etwa 7-14 Tagen der natürlichen Strahlenexposition.

Zusätzlich benötigen wir eine Blutprobe von ca. 12-15 ml zur Bestimmung der Blutparameter des Knochenstoffwechsels und eine Probe von Spontanurin, in der wir ebenfalls Knochenstoffwechselfparameter ermitteln können.

Um eine Standardisierung der Datenerhebung durchzuführen und Fehler durch tageszeitliche Schwankungen bestimmter Blutwerte ausschließen zu können, muss die Entnahme der Blutprobe nüchtern und zwischen acht und neun Uhr morgens erfolgen.

Weitere Einflussfaktoren auf den Knochensalzgehalt und -stoffwechsel wie Ernährungsgewohnheiten, körperlicher Aktivität, zusätzliche Erkrankungen und Medikamente u.ä. möchten wir mittels eines Fragebogens erheben.

Die erhobenen Daten unterliegen dem Datenschutz und werden in anonymisierter Form wissenschaftlich ausgewertet.

Ziel der Untersuchung ist es, Ihnen / Ihrem Kind im Falle einer Verminderung der Knochendichte eine Therapie anbieten zu können, um die Folgeerscheinungen so gering wie möglich zu halten.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit!

15 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne unzulässige Hilfe oder Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nichtveröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten sowie ethische, datenschutzrechtliche und tierschutzrechtliche Grundsätze befolgt. Ich versichere, dass Dritte von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen, oder habe diese nachstehend spezifiziert. Die vorgelegte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck einer Promotion oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Alles aus anderen Quellen und von anderen Personen übernommene Material, das in der Arbeit verwendet wurde oder auf das direkt Bezug genommen wird, wurde als solches kenntlich gemacht. Insbesondere wurden alle Personen genannt, die direkt und indirekt an der Entstehung der vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Mit der Überprüfung meiner Arbeit durch eine Plagiatserkennungssoftware bzw. ein internetbasiertes Softwareprogramm erkläre ich mich einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift

16 Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. Gerhard Alzen, Frau Prof. Dr. Ina Michel-Behnke sowie Herrn Prof. Dr. Lars Daniel Berthold für die Bereitstellung des Themas und die gute Betreuung. Herrn Prof. Dr. Hilmar Stracke und seinen Mitarbeitern danke ich für die Zusammenarbeit bei der Auswahl und Bestimmung der Knochenstoffwechsel-Parameter und Frau Marion Mann für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank gilt den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Abteilung für Kinderkardiologie und Kinderradiologie für die gute Zusammenarbeit sowie den Patientinnen und Patienten und der deren Eltern für die Mitarbeit an der Untersuchung.

Darüber hinaus danke ich meiner Familie und insbesondere meinen Eltern für die Ermöglichung des Studiums und die moralische Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.