

Aus der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin  
der Universität Würzburg  
Direktor: Professor Dr. med. Chr. Reiners

**Das Verhältnis von Muskel- und Knochenmasse  
bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Anorexia nervosa,  
Hypophosphatasie, Kraniopharyngeom und rheumatischen  
Erkrankungen.**

**Inaugural – Dissertation**

zur Erlangung der Doktorwürde der  
Medizinischen Fakultät  
der  
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von  
Lysann Hildebrandt  
aus Pfiffelbach  
Würzburg, Januar 2008

Referent: Prof. Dr. med. P. Schneider  
Koreferent: Prof. Dr. med. F. Jakob  
Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 09.09.2008

Die Promovendin ist Ärztin.

---

# Inhaltsverzeichnis

## 1 Einführung in das Thema

1.1	Allgemeines.....	1
1.2	Ziel der Studie.....	2
1.3	Osteopenie und Osteoporose.....	2
1.3.1	Osteopenie und Osteoporose bei chronisch kranken Kindern.....	3
1.3.2	Glukokortikoid induzierte Osteoporose.....	5
1.4	Anorexia nervosa.....	6
1.4.1	Definition.....	6
1.4.2	Epidemiologie der Anorexia nervosa.....	8
1.4.3	Klinisches Bild der Anorexia nervosa.....	9
1.4.4	Knochenveränderungen bei anorektischen Patienten.....	10
1.5	Hypophosphatasie und Rolle der alkalischen Phosphatase.....	11
1.5.1	Definition.....	11
1.5.2	Einteilung der Hypophosphatasie.....	11
1.5.3	Klinisches Bild der kindlichen Hypophosphatasie.....	12
1.5.4	Therapie der Hypophosphatasie.....	13
1.6	Kraniopharyngeom.....	13
1.6.1	Definition.....	13
1.6.2	Epidemiologie des Kranioopharyngeoms.....	14
1.6.3	Klinik des Kranioopharyngeoms.....	14
1.6.4	Therapie des Kranioopharyngeoms.....	15
1.7	Kindliche rheumatische Erkrankungen.....	16
1.7.1	Definition.....	16
1.7.2	Epidemiologie von kindlichen rheumatischen Erkrankungen.....	17
1.7.3	Einteilung von kindlichen rheumatischen Erkrankungen.....	17
1.7.4	Therapieprinzipien bei kindlichen rheumatischen Erkrankungen.....	20

## 2 Material und Methoden

2.1	Zusammensetzung des Patientenkollektivs.....	23
-----	--	----

---

---

2.2	Referenzgruppe.....	24
2.3	Hintergrund mehrfacher Messungen innerhalb der Referenzgruppe.....	25
2.4	Patientenkollektiv: Anorexia nervosa.....	26
2.5	Patientenkollektiv: Hypophosphatasie.....	26
2.6	Patientenkollektiv: Kraniopharyngeom.....	27
2.7	Patientenkollektiv: Rheumatische Erkrankungen.....	27
2.8	Durchgeführte Messungen.....	28
2.8.1	Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA).....	28
2.8.2	Bone Mineral Density (BMD).....	29
2.8.3	Bone Mineral Content (BMC).....	29
2.9	Statistische Auswertung.....	30

### 3 Ergebnisse

3.1	Körpergewebezusammensetzung aller Mädchen.....	32
3.2	Körpergewebezusammensetzung aller Jungen.....	33
3.3	Knochenmasse, Knochendichte, Muskelmasse und Body Mass Index innerhalb der einzelnen Patientengruppen.....	34
3.4	Vergleich BMC und BMD mit publizierten Daten von Zanchetta.....	36
3.4.1	Altersbezogener Vergleich der Knochenmassenmittelwerte der weiblichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe.....	39
3.4.2	Altersbezogener Vergleich der Knochenmassenmittelwerte der männlichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Jungen der Referenzgruppe.....	40
3.4.3	Altersbezogener Vergleich der Mineralfächendichtewerte der weiblichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe.....	41
3.4.4	Altersbezogener Vergleich der Mineralfächendichtewerte der männlichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Jungen der Referenzgruppe.....	42
3.5	Grafischer Vergleich der 5 Patientengruppen bezüglich ihrer Körpergewebezusammensetzung.....	43
3.6	Das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse	
	a) bei Mädchen.....	44
	b) bei Jungen.....	46

---

---

3.7	Das Verhältnis von Knochenmasse zu Knochendichte	
	a) bei Mädchen.....	48
	b) bei Jungen.....	50
3.8	Das Verhältnis von Knochendichte zu Muskelmasse	
	a) bei Mädchen.....	52
	b) bei Jungen.....	54
3.9	Das Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse zum Alter	
	a) bei Mädchen.....	56
	b) bei Jungen.....	58
4	<b>Diskussion</b>	
4.1	Körpergewebezusammensetzung bei den Patienten.....	60
4.2	Repräsentativität der Patientengruppen bezüglich Teilnehmerzahl und Altersverteilung sowie der weißrussischen Kinder und Jugendlichen als Referenzgruppe.....	60
4.3	Vergleich von BMC und BMD der Referenzgruppe mit publizierten Daten von Zanchetta.....	62
4.4	Interpretation der Daten von Anorexiepatientinnen.....	64
4.5	Interpretation der Daten von Hypophosphatasiepatienten.....	65
4.6	Interpretation der Daten von Kraniopharyngeompatienten.....	66
4.7	Interpretation der Daten von Rheumapatienten.....	68
5	<b>Zusammenfassung</b> .....	71
6	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	74
7	<b>Tabellen</b> .....	81
8	<b>Abbildungen</b> .....	83
9	<b>Abkürzungen</b> .....	84

---

# 1 Einführung in das Thema

## 1.1 Allgemeines

Der Mensch sammelt bis etwa zu seinem 35. Lebensjahr eine gewisse Knochenmasse, auch „Peak Bone Mass“ genannt, an. Während der Pubertät verdreifacht sich diese.<sup>1</sup> Aufgrund des Fließgleichgewichts zwischen Knochenbildung und Knochenresorption sowie durch ausgeprägte biomechanische Kontrolle bleibt die Knochenmasse für mehrere Jahrzehnte, von verschiedenen Signalinduktionswegen geregelt, relativ konstant.<sup>2</sup>

Mittlerweile wurde folgender sehr enger Zusammenhang zwischen Knochenfestigkeit und Muskelmasse festgestellt.<sup>3</sup> Mit abnehmender Muskelmasse verringert sich auch die Knochenfestigkeit des Menschen. Verschiedene biochemische Vorgänge, unter anderem hormoneller Natur, beeinflussen diesen Synergismus.

Bei Frauen erfolgt mit Eintritt der Menopause eine physiologische, deutliche Abnahme der Knochendichte, die in den folgenden Jahren zunehmend fortschreitet.<sup>4</sup> Dies hängt unter anderem mit überschüssiger Kalziumreserve im Falle einer Schwangerschaft und Stillzeit zusammen.<sup>5</sup> Während Frauen vor der Menopause über mehr Knochenmasse als Männer im Verhältnis zur Muskelmasse verfügen, gleicht sich das Verhältnis nach der Menopause wieder an.<sup>6</sup>

Eine Verminderung der Knochenmasse unter standardisierten Normwerten nennt man Osteopenie. Cointy und andere zeigten 2005, dass sich die

---

<sup>1</sup> Mazess et Cameron, 1971, 1972; Glastre et al., 1990; Bonjour et al., 1991; Ballabriga, 2000

<sup>2</sup> Sambrook et Naganathan, 1997

<sup>3</sup> Schneider, 2004; Frost et al., 1998

<sup>4</sup> Powers, 1999

<sup>5</sup> Etzrod, 1998

<sup>6</sup> Ferretti et al., 1998

Knochenfestigkeit oft unabhängig von seiner Mineralisation verändert. Somit kann man zwischen einer Weichteil (Muskulatur) abhängigen und einer metabolisch induzierten Osteopenie unterscheiden.

### **1.2 Ziel der Studie**

Der Regelkreis zwischen Knochenverformung und -festigkeit erfolgt durch Knochenumbau und Abbau in histologisch nachweisbaren Knochenumbaueinheiten. Dies wird als Remodeling bezeichnet. Entsprechend körperlicher Belastung und damit verbundener Verformung erfolgt der An- und Abbau des Knochens so, dass die Knochenfestigkeit im Wesentlichen von der Muskelkraft bestimmt wird.<sup>7</sup> Auf dieser Erkenntnis basierend, wird in der vorliegenden Studie das Verhältnis von Muskelmasse und Knochenfestigkeit für Kinder und junge Erwachsene bei verschiedenen Krankheitsbildern (Anorexia nervosa, Hypophosphatasie, Kraniopharyngeom und Rheuma) im Vergleich zu einer Referenzgruppe analysiert. Zielstellung ist, Knochenmasse als Surrogat für „Festigkeit“ und Muskelmasse als Surrogat für „Kraft“ in Abhängigkeit verschiedener Krankheitseinflüsse zu definieren.

### **1.3 Osteopenie und Osteoporose**

Der Begriff Osteoporose bezeichnet eine systemische Skeletterkrankung mit Verminderung der Knochenmasse und Verschlechterung der Mikroarchitektur mit entsprechend reduzierter Festigkeit und erhöhter Frakturneigung des Knochengewebes. Die WHO definiert die Osteoporose allerdings allein über den Verlust von Knochenmasse im Lichte der Dual X-ray Absorptiometry (DXA). Als Grenzwert für eine Osteoporose gilt eine Standardabweichung von 2,5 und mehr unter dem Mittelwert einer Referenzpopulation (sogenannter T-Wert). Eine Osteopenie liegt bei Messwerten unterhalb -1 und oberhalb von -2,5 Standardabweichungen vor. Diese Definition berücksichtigt weder Ursachen

---

<sup>7</sup> Etzrod, 1998; Schiessl et al., 1998; Frost et al., 1998; Cure-Cure et al., 2005

noch die Pathogenese der Festigkeit des Knochens.<sup>8</sup> Der Zusammenhang definiert sich rein statistisch und ist nur für große Referenzgruppen repräsentativ.

Eine Definition nach Powers (1999) vergleicht die Knochendichte des Patienten mit dem Mittelwert gleichaltriger Personen des gleichen Geschlechts. Als Indikator wird ein Z-Score eingesetzt. Ein Z-Score unterhalb einer Standardabweichung, der im Bereich der Lendenwirbelsäule oder des Oberschenkelhalses ermittelt wird, gilt als Indikator für ein doppelt so hohes Frakturrisiko. Eine Risikobewertung bezüglich Frakturen mittels dieser Scores ist nur für postmenopausale Frauen unter Berücksichtigung validierter Messorte aussagekräftig.<sup>9</sup> Die angewandten Messsysteme liefern Parameter, die den Grad der Knochenmineralisierung angeben.<sup>9</sup> Knochendichte oder -masse sind Indikatoren des Mineralisierungsgrades und somit Parameter der Knochenfestigkeit. Die Festigkeit des Knochens kann am besten über Schnittbildverfahren bestimmt werden.<sup>10</sup>

### **1.3.1 Osteopenie und Osteoporose bei chronisch kranken Kindern**

Die Skelettmassse eines Menschen verdreifacht sich von der Geburt bis zur Adoleszenz. Das Knochenwachstum nimmt dabei vor allem während der Wachstumsphase junger Menschen zu. Bis zu einem Alter von 18 Jahren erwirbt ein Mensch 90% seiner gesamten Knochenmasse (Peak Bone Mass).<sup>11</sup> Eine geringe Peak Bone Mass wird als hauptsächlicher Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose und Frakturgefahr im späteren Erwachsenenalter angesehen.<sup>12</sup> Klinische Untersuchungen chronisch kranker Kinder zeigen ein häufiges Auftreten von Knochendichteminderungen und Knochenmasseverlust, die als sekundäre Osteoporose bezeichnet wird. Verschiedene exogene und endogene Faktoren, wie Medikation, Mangelernährung, Bewegungsmangel und

---

<sup>8</sup> Schneider, 2003

<sup>9</sup> Schneider, 2003

<sup>10</sup> Schneider et al., 1991

<sup>11</sup> Baily et al., 1999

<sup>12</sup> Cummings et al., 1993



hormonelle Umstellung gelten neben der chronischen Erkrankung als dafür verantwortlich.<sup>13</sup>

**Tabelle 1) Chronische Krankheiten verbunden mit wachsendem Risiko der Entwicklung einer sekundären Osteoporose (NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, JAMA 2001)**

chronische Erkrankung	verbundene Risikofaktoren
juvenile idiopathische Arthritis	chronische Entzündung Glukokortikoide und andere Medikamente Immobilisation
neuromuskuläre Erkrankungen	Immobilisation Muskelschwäche und Muskelverlust
entzündliche Knochenerkrankungen, Zystische Fibrose	Glukokortikoide chronische Entzündung Malabsorption
Asthma bronchiale	Glukokortikoide chronische Entzündung eingeschränkte körperliche Bewegung
Essstörungen	Mangelernährung Kalzium und Vitamin D-Mangel Hypogonadismus
Organtransplantationen	Glukokortikoide und andere immunsuppressive Medikamente
Leukämie, Knochenmarktransplantation	Medikamente Strahlentherapie eingeschränkte körperliche Bewegung hormonelle Störungen
endokrine Erkrankungen	Hypogonadismus Wachstumshormonmangel Glukokortikoidüberschuss

<sup>13</sup> Steelman et al., 2001

### 1.3.2 Glukokortikoid induzierte Osteoporose

Glukokortikoide greifen als Derivate des Progesterons ( $\Delta^4$ -Pregnen-3,20-dion) in den Knochenstoffwechsel ein. Sie steigern die Knochenresorption und hemmen den Wiederaufbau. Ursachen für die vermehrte Knochenresorption sind unter anderem durch dezimierte Kalziumaufnahme aus dem Blut, gesteigerte Urinausscheidung, verminderte Gonadotropin- und Steroidhormonsynthese und vermehrten Osteoklastenaufbau zu suchen. Effekte sind ebenfalls Verdünnung der Knochenkollagenschicht und Hemmung der Osteoblasten.<sup>14</sup> Die Ausprägung der Osteoporose hängt von der Dauer und der Menge der Glukokortikoideinnahme ab. Bereits geringe Dosen von 2,5 - 7,5 mg/d verursachen bei jedem Zweiten bis Dritten Patient ein erhöhtes Frakturrisiko.<sup>15</sup> Bei Erwachsenen kann nach dosisabhängiger Glukokortikoideinnahme ein Verlust von 20% der Knochenmasse erfolgen. Dies ist ab dem ersten Einnahmejahr möglich.

Glukokortikoid induzierte Osteoporose bei Kindern birgt ein weit aus größeres klinisches Problem und Nebenwirkungspotenzial. Hervorzuheben sind schwerwiegende Komplikationen wie Knorpelschäden und ein vermindertes Größenwachstum.<sup>16</sup> Während die Spätfolgen bei Erwachsenen gut erforscht sind, erlaubt die Studienlage bei Kindern und Jugendlichen aufgrund mangelhafter Quantität keine valide Aussage, ob und unter welcher Pathogenese im ersten und den darauffolgenden Jahren unter Glukokortikoideinnahme mit einer Osteoporose zu rechnen ist.<sup>17</sup>

---

<sup>14</sup> Canalis, 2000

<sup>15</sup> Mc Anameyet al., 1984

<sup>16</sup> Canalis, 1998

<sup>17</sup> Dilling et al., 1991

## 1.4 Anorexia nervosa

### 1.4.1 Definition

Die Anorexia nervosa ist eine psychiatrische Störung, aus der durch absichtlich herbeigeführten Gewichtsverlust Untergewicht resultiert. Die Betroffenen leiden unter einer Körperschemastörung. Sie besitzen ein gesteigertes Dicksein - Gefühl, auch wenn sie nach dem Gewicht zu urteilen, eher untergewichtig sind. Nach der internationalen Klassifikation psychiatrischer Störungen – der ICD 10 <sup>17</sup> besteht eine Anorexia nervosa, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Das tatsächliche Körpergewicht liegt mindestens 15 % unter dem zu erwartenden Gewicht, bzw. der Body Mass Index (BMI= kg/m<sup>2</sup>) beträgt 17,5 oder weniger. Bei jugendlichen Patientinnen ist zu beachten, dass der BMI häufig niedriger ist, sodass dieses Kriterium etwa ab dem 16. Lebensjahr gelten sollte. Bei vorpubertären Patientinnen kann auch die erwartete Gewichtszunahme während des Wachstums ausbleiben.
- Der Gewichtsverlust ist selbst herbeigeführt. Hierfür werden entweder hochkalorische Speisen gemieden oder eine bzw. mehrere der folgenden Möglichkeiten praktiziert: selbst induziertes Erbrechen oder Abführen, übertriebene körperliche Aktivität oder der Gebrauch von Appetitzüglern bzw. Diuretika.
- Eine Körperschemastörung liegt in Form einer spezifischen psychischen Störung vor. Eine tief verwurzelte, überwertige Idee stellt die Angst, zu dick zu werden, dar. Die Betroffenen definieren für sich selbst eine sehr niedrige Gewichtsschwelle.
- Eine endokrine Störung auf der Hypothalamus-Hypophysen-Achse manifestiert sich bei Frauen als Amenorrhoe, bei Männern als Libido- bzw. Potenzverlust. Eine Ausnahme stellen hier Patientinnen dar, die zur Kontrazeption Hormonpräparate einnehmen. Bei ihnen persistiert die

---

<sup>17</sup> Dilling et al., 1991

Monatsblutung. Weiterhin können erhöhte Wachstumshormon- und Cortisolspiegel vorliegen, sowie Änderungen des peripheren Metabolismus der Schilddrüsenhormone und Störungen der Insulinsekretion.

- Bei Beginn der Erkrankung vor der Pubertät ist die Abfolge der pubertären Entwicklungsschritte verzögert oder gehemmt. Ein Wachstumsstopp zur fehlenden Brustentwicklung und primären Amenorrhoe bei Mädchen ist zu verzeichnen. Bei Jungen bleiben die Genitale kindlich. Nach Remission wird die Pubertätsentwicklung häufig normal abgeschlossen, die Menarche tritt aber verspätet ein.

Des weiteren unterscheidet die ICD 10 zwei Subgruppen der Anorexia nervosa. Als Differenzierungskriterium gilt das Vorhandensein aktiver Maßnahmen zur Gewichtsabnahme, wie selbst induziertes Erbrechen und Abführen oder das Fehlen dieser. Das DSM-IV ist im Gegensatz zur internationalen Klassifikation der Krankheiten ein nationales Klassifikationssystem. Es muss daher nicht die zahlreichen Kompromisse und Ergänzungen der ICD-10 berücksichtigen und beinhaltet speziellere und genauere diagnostische Kriterien. Dieses Klassifikationssystem wurde von der „American Psychiatric Association“ das erste Mal in den USA herausgegeben.

Im DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, American Psychiatric Association, 1994) werden folgende Definitionskriterien der Anorexia nervosa gefordert:

- Das Körpergewicht wird absichtlich über dem der Körpergröße oder dem Alter entsprechenden Minimum gehalten, das heißt, das Gewicht beträgt weniger als 85% des zu erwartenden Gewichts.
- Starke Angst besteht vor Gewichtszunahme oder vor dem Dickwerden trotz bestehendem Untergewicht.
- Es liegt eine Wahrnehmungsstörung und ein unangemessener Einfluss des eigenen Körpergewichts / der Figur bei der Selbsteinschätzung auf das momentan zu niedrige Körpergewicht vor.

- Bei Frauen setzen mindestens drei aufeinanderfolgende Menstruationszyklen aus, deren Auftreten sonst zu erwarten gewesen wäre.
- Es werden zwei Typen differenziert:
  - restriktiver Typ: Gewichtsreduktion ausschließlich durch Fasten
  - aktiver Typ: Gewichtsreduktion durch Erbrechen, Missbrauch von Laxanzien, Emetika oder Diuretika, Vorkommen von „Essattacken“.

#### **1.4.2 Epidemiologie der Anorexia nervosa**

Die meisten Betroffenen erkranken zwischen dem 14. und 18. Lebensjahr, tendenziell immer häufiger vor dem 14. Lebensjahr. So zählen auch zehnjährige Anorexiepatienten häufig zu den Betroffenen.<sup>18</sup> Bei der Geschlechterverteilung bei der Anorexia nervosa überwiegt klar das weibliche Geschlecht unter den Erkrankten.<sup>19</sup>

Die Lebenszeitprävalenz für Anorexia nervosa beträgt 0,1 % für Frauen. In der Altersgruppe zwischen 15 und 25 Jahren finden sich 50 - 75 Patientinnen auf 100.000 Einwohner.<sup>20</sup> Insgesamt wird der Anstieg der Neuerkrankungen insbesondere im präpubertären Alter beobachtet. Die Mortalitätsraten liegen in mittelfristig angelegten Katamnesen, die dazu dienen, den Behandlungserfolg zu überprüfen und zu dokumentieren (5 bis 8 Jahre) unter 5%. Sie steigen mit zunehmender Katamnesedauer. Nach 20 Jahren sind 15 % und nach 33 Jahren 18 % zu verzeichnen. Todesursachen sind am häufigsten Suizidhandlungen sowie die Folgen der Kachexie.<sup>20</sup>

---

<sup>18</sup> Köhle et al., 1996

<sup>19</sup> American Psychiatric Association, 1994

<sup>20</sup> Krüger et al., 1997

### 1.4.3 Klinisches Bild der Anorexia nervosa

Das klinische Bild äußert sich durch organische Veränderungen. Störungen und Komplikationen unterschiedlicher Ausprägungsstärke sind neben dem Gewichtsverlust insbesondere bei schweren Krankheitsverläufen oder einer Chronifizierung gegeben. Folgende Tabelle gibt eine Übersicht über mögliche somatische Symptome:

**Tabelle 2) Somatische Symptome der Anorexia nervosa (mod. nach Garfinkel et al., 1990)**

Organsystem	Störungen
Endokrines System	Primäre/ sekundäre Amenorrhoe, Low T3-T4-Syndrom, ADH-Mangel, Hypoglykämie, Hypercortisolismus, Hypothermie
Hämatologie	Anämie, Thrombozytopenie, Hypercholesterinämie, Hyperproteinämie
Haut	Akrozyanose, Cutis mamorata, Xerodermie, Lanugobehaarung
Herz-Kreislauf-System	Bradykardie, arterielle Hypotonie, Arrhythmien, Kardiomyopathie
Magen-Darm-Trakt	Obstipation, Karies
Muskulatur, Skelett	Osteoporose, Myopathie, pathologische Frakturen
ZNS	Reversible, kortikale Atrophie, unspezifische EEG-Veränderung

Im Hinblick auf die Ausgangshypothesen dieser Arbeit beschränkt sich die Darstellung somatischer Aspekte im Folgenden auf die Knochenveränderungen und mögliche Pathomechanismen.

#### 1.4.4 Knochenveränderungen bei anorektischen Patienten

Eine schwerwiegende Komplikation der Anorexia nervosa stellt die Veränderung der Knochendichte und eine daraus resultierende Osteopenie dar. Zur Entstehung einer verminderten Knochendichte tragen unterschiedlichste Einflussfaktoren wie Fehl- oder Mangelernährung, Gewichtsverlust, genetische Faktoren, hormonelle Einflüsse sowie biomechanische Beanspruchung bei. Klinische Studien belegen, dass es bei Gewichtszunahme und Normalisierung des BMI auch zu einem Anstieg des „Bone Mineral Content“ (BMC) kommt.<sup>21</sup> Während sich die lumbal gemessene Knochendichte (BMD) mit ansteigenden BMI normalisiert, bleiben am Oberschenkelhals gemessene Werte unverändert niedrig.<sup>22</sup> Hervorzuheben gilt, dass die Osteopenie als Komplikation der Anorexia nervosa oft nicht erkannt und gleichzeitig unterschätzt wird, da somatische Beschwerden sehr spät auftreten oder gänzlich fehlen können. Dennoch ist es wichtig, der Knochenentwicklung essgestörter Patientinnen besonderes Augenmerk zuteilwerden zu lassen, da - von kurzfristigen Auswirkungen der Unterernährung auf die Knochenstruktur abgesehen - die langfristigen Folgen in der Zeit der Menopause und Postmenopause bisher nicht abzuschätzen sind. Eine Vielzahl von Studien belegt den Zusammenhang zwischen ernsthaften somatischen Komplikationen und einem erhöhten Osteoporoserisiko, und daher auch einem Spontanfrakturrisiko.<sup>23</sup> Riggotti et al. (1986) berichtet, dass ab einem BMD-Wert unter  $0,965 \text{ g/cm}^2$  ein erhöhtes Risiko für atraumatische Wirbelkörperfrakturen besteht.

---

<sup>21</sup> Treasure et al., 1987; Biller et al., 1989; Joyce et al., 1990; Mazess et al., 1990

<sup>22</sup> Bolton et al., 2005

<sup>23</sup> Ayers et al., 1995; Rigotti et al., 1986

## **1.5 Hypophosphatasie und Rolle der alkalischen Phosphatase**

### **1.5.1 Definition**

Bei einer Hypophosphatasie als einer angeborenen autosomal rezessiv vererbten, seltenen Stoffwechselerkrankung, folgt durch einen verminderten Gehalt der alkalischen Phosphatase und deren Substrate, wie zum Beispiel der Pyroxidalphosphatase, eine gestörte Mineralisation des Skelettes.<sup>24</sup> Ein rachitisähnliches Krankheitsbild entsteht.

Die alkalische Phosphatase, als membrangebundenes Glykoprotein, spielt beim Mineralisierungsvorgang des Skelettes eine wesentliche Rolle. Das menschliche Serum enthält ein Gemisch aus Leber-, Dünndarm- und Knochenphosphatasen. Letztere stellt einen großen Anteil im Serum von Kindern dar. Die Knochenphosphatase ist an der Mineralisierung und Ausbildung von Kalziumapatitphosphatkristallen beteiligt, wobei nähere Abläufe noch weitgehend unerforscht sind.<sup>25</sup>

### **1.5.2 Einteilung der Hypophosphatasie**

Das Krankheitsbild der Hypophosphatasie ist in vier Gruppen unterteilbar. Als perinatale Form wird die Schwerste der Verlaufsformen bezeichnet. Hierbei kommt es nicht selten bereits intrauterin zum Fruchttod oder die Kinder versterben kurz nach der Geburt. Die frühkindliche Form äußert sich durch Rachitis, Kraniosynostosen oder Nierenverkalkungen, die innerhalb eines halben Jahres zum Tod führen. An der kindlichen Form der Hypophosphatasie sind die Patienten dieser Studie erkrankt. Meist wird die Diagnose nach dem ersten Lebensjahr gestellt, wobei klinisch rachitische Symptome im Vordergrund stehen. Verformungen der Extremitäten wie etwa Senk-Spreizfüße, oder eine Valgusstellung der Beine treten gehäuft auf. Die körperliche Aktivität ist

---

<sup>24</sup> Girschick et al., 1999

<sup>25</sup> Braun, 2001



daher oft deutlich eingeschränkt. Zahnveränderungen, vor allem früher Milchzahnverlust, sind mehrfach zu beobachten. Die Erwachsenenform ist als vierte Form der Hypophosphatasie zu nennen. Ein milderer Verlauf, Osteoporose und Zahnschmelzdefekte kennzeichnen sie.<sup>26</sup>

### **1.5.3 Klinisches Bild der kindlichen Hypophosphatasie**

Das Krankheitsbild der Hypophosphatasie äußert sich sehr vielseitig und bei jedem Patienten unterschiedlich. Meist fallen die Kinder durch eine verzögerte motorische Entwicklung auf. Sie lernen verspätet frei zu laufen. Kennzeichen sind Klagen über Knochenschmerzen und der Wunsch, getragen zu werden. Oft fehlt ihnen ausreichend Muskelkraft, um sich ohne Hilfen aus der Hocke aufzurichten. Deshalb ist zu beobachten, dass sie an ihren eigenen Knien und Oberschenkeln abstützend, regelrecht heraufkrabbeln. Klinisch entspricht dies dem Gower's Zeichen.

Statistisch gesehen treten bei Kindern mit Hypophosphatasie gehäufte Knochenbrüche auf als bei Gesunden.

Bei Betrachtung des Zahnstatus fällt auf, dass diese Patienten ihre ersten Zähne sehr früh, mit einem Alter von 1 ½ bis 3 Jahren, verlieren. Bei gesunden Kindern liegt dieser Zeitpunkt vergleichsweise beim Eintritt ins Schulalter. Ein weiteres rachitisches Symptom der Hypophosphatasie sind Verformungen der Skelettknochen, wie zum Beispiel Senk-Spreizfüße, X-Beine, O-Beine, Thoraxdeformitäten wie Trichter- oder Hühnerbrüste.

Von bedeutender klinischer Relevanz sind auftretende Schädelverformungen. Prämatüre Schädelnahtsynostosen führen zu einer vorzeitigen Verknöcherung einer oder mehrerer Schädelnähte, die aufgrund behindertem Kopfwachstum zu Hirndruck führen können.<sup>26</sup>

---

<sup>26</sup> Girschick et al., 1999

### 1.5.4 Therapie der Hypophosphatasie

Die Hypophosphatasie wird symptomatisch therapiert, da bisher keine kausale Behandlungsmöglichkeit existiert. Der Versuch der intravenösen Substitution der alkalischen Phosphatase erzielte keine signifikante Besserung der Symptomatik.<sup>27</sup>

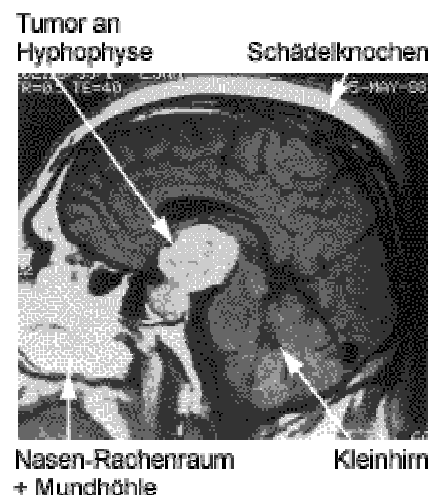
Zum allgemeinen therapeutischen Einsatz kommen Physiotherapie und Bewegungsschulungen mit dem Ziel, Muskelmasse aufzubauen und somit äußere Stabilität zu erreichen sowie Fehlstellungen vorzubeugen. Immobilität und ständige Schmerzen implizieren einen massiven Verlust an Lebensqualität der Betroffenen. Die Patienten profitieren von einer Therapie mit NSRI. Durch adäquate Schmerztherapie werden nicht nur deren Lebensqualität und Beweglichkeit gebessert. Sie stellt die Grundvoraussetzung aller physiotherapeutischen Maßnahmen zum Muskelaufbau dar.<sup>28</sup>

## 1.6 Kraniopharyngeom

### 1.6.1 Definition

Das Kraniopharyngeom ist ein dysontogenetischer Mittellinientumor ausgehend von Resten der embryonalen Rathke-Tasche im Bereich der Sella turcica (intra- oder suprasellär).

Abbildung 1) CT- Aufnahme eines Kraniopharyngeoms



<sup>27</sup> Whyte et al., 1992

<sup>28</sup> Albegiani et al., 1992

Als benigner Tumor wächst er zwar langsam, dennoch destruierend und verdrängend. Metastasen wurden im Zusammenhang mit einem Kraniopharyngeom nicht beschrieben. Er manifestiert sich in 30 bis 50% der Fälle im Kindes- und Jugendalter. Die Gesamtinzidenz zeigt nach Sanford (1991) zwei Altersgipfel, zwischen dem Fünften und Zehnten sowie im Erwachsenenalter zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr.

Histologisch werden Kraniopharyngeome vom adamantinösen Typ, die überwiegend im Kindes- und Jugendalter auftreten und durch häufige Zystenbildung gekennzeichnet sind, beschrieben. Kraniopharyngeome vom papillären Typ treten meist im Erwachsenenalter auf und gehen selten mit Verkalkungen einher.<sup>29</sup>

### **1.6.2 Epidemiologie des Kraniopharyngeoms**

Das Kraniopharyngeom ist der häufigste, nicht-gliale intrakranielle Tumor im Kindesalter mit einer Inzidenz von 0,5 bis  $2 * 10^6$  / Jahr. Es repräsentiert 1,2 bis 4% aller intrakranieller Tumore im Kindesalter.

### **1.6.3 Klinik des Kraniopharyngeoms**

Die Klinik kann durch die unspezifische Symptomatik eines erhöhten Hirndrucks mit Kopfschmerzen oder auch (Nüchtern-) Erbrechen bedingt sein. Bei Druck auf das Chiasma opticum sind Sehstörungen zu erwarten, die sich charakteristischerweise in Form von unregelmäßig geformten Skotomen und Quadrantenanopsien, seltener in einer streng bitemporalen Hemianopsie auswirken. Hypophyse und Hypothalamus stellen weitere mögliche befallene Hirnareale dar, deren Symptomatik sich in verzögertem Größenwachstum durch verminderte STH-Produktion, gonadalen Störungen (Hypogonitalismus, Pubertas tarda, Amenorrhoe) infolge von Gonadotropinausfällen,

---

<sup>29</sup> Sanford et al., 1991

Schilddrüsenunterfunktion durch TSH-Mangel oder einem zentralem Diabetes insipidus neurohormonalis durch ADH-Ausfall äußert.<sup>30</sup>

Je nach anatomischer Lokalisation des Tumors ist der Befall des Esszentrums möglich. Dies führt zu inadäquatem Hunger- oder Sättigungsgefühl mit der Folge der Entstehung einer Adipositas.<sup>31</sup>

#### **1.6.4 Therapie des Kraniopharyngeoms**

Der Versuch einer operativ mikroskopisch kompletten Resektion unter Erhalt der Funktion der Nachbarregionen ist bei der Erstdiagnose eines Kraniopharyngeoms im Kindes- und Jugendalter als bevorzugte Therapie in Betracht zu ziehen.<sup>32</sup> Der Operateur entscheidet während des Eingriffes über die operative Radikalität anhand der anatomischen Gegebenheiten. Eine perioperative Hirnödemprophylaxe mit Dexamethason ist obligat.

Grundsätzlich empfiehlt sich ein kombiniertes neurochirurgisches und strahlentherapeutisches Vorgehen. Die Anwendung verschiedener Verfahrensweisen ist vom Operationserfolg abhängig. Bei Inoperabilität oder R<sub>1</sub>- R<sub>2</sub> Resektion wird mit 50 bis 54 Gy bestrahlt. Bei Kindern unter sechs Jahren sollte eine Nachbestrahlung nur in Ausnahmefällen erfolgen.

Medikamentöse Behandlungen erfolgen bei denjenigen erkrankten Kindern, die unter hormonellen Störungen leiden (siehe Kapitel 1.6.3). Zur Prophylaxe eines Hypocortisolismus erfolgt eine Substitution mit Hydrocortison. Bei einem Diabetes insipidus centralis ist das bevorzugte Medikament Desmopressin mit antidiuretischer Wirkung. Die Verabreichung erfolgt intranasal, oral oder intravenös.<sup>33</sup> Im Falle eines Wachstumshormonmangels oder einer Hypothyreose ist mit entsprechenden Hormonen zu substituieren.

---

<sup>30</sup> Bauer, 2001

<sup>31</sup> Sanford et al., 1991

<sup>32</sup> Anderson et al., 1997

<sup>33</sup> Bauer et al., 2001

## **1.7 Kindliche rheumatische Erkrankungen**

### **1.7.1 Definition**

Der Begriff „Rheuma“ ist ein Sammelbegriff für verschiedene entzündliche Erkrankungen des Bewegungsapparates. Obwohl die meisten rheumatischen Erkrankungen im Erwachsenenalter beginnen, gibt es Formen von Rheuma, die für das Kindesalter typisch sind, sich aber ins Erwachsenenalter fortsetzen können. Die Gelenkentzündung (Arthritis) stellt das häufigste Krankheitszeichen dar. Ein Anschwellen der Gelenksinnenhaut und vermehrte Produktion von Gelenksflüssigkeit treten auf. Diese Flüssigkeitsansammlung führt zu einer schmerzhaften Schwellung, Überwärmung und manchmal Rötung des Gelenkes. Bewegungseinschränkung und Schonhaltung sind die Folgen.<sup>34</sup>

Unterschieden werden eine akute und eine chronische Form der Arthritis:

- Die akute Gelenkentzündung beobachtet man häufiger als die chronische Verlaufsform. Sie tritt meist im zeitlichen Zusammenhang mit bakteriellen oder viralen Infektionen auf und hält Tage oder wenige Wochen an. Bleibende Gelenkschäden sind äußerst selten.
- Dem gegenüber steht die Gefahr der bleibenden Knorpel- und Knochen-schädigung durch eine langandauernde Arthritis, von der man ab einer Dauer von 6 Wochen spricht. Eine wichtige Ursache dieser Arthritis ist das Rheuma von Kindern und Jugendlichen. Neben genetischen und umweltbedingten Faktoren kommen auch Infektionen als Auslöser oder Triggerfaktoren in Frage. Die Krankheitsabwehr äußert sich jedoch als eine gestörte Reaktion des Abwehrsystems. Der Körper richtet seine Abwehrkräfte dabei gegen körpereigenes Gewebe, wie z. B. gegen die Gelenksinnenschleimhaut. Dieser Vorgang führt zu einer Synovialitis und Arthritis.

---

<sup>34</sup> Petty et al., 1997

Die „International League of Association of Rheumatologists“ etablierte 1997 eine internationale Klassifikation der Arthritis, die unter dem Begriff der juvenilen idiopathischen Arthritis folgende Kriterien umfasst:

Rheuma im Kindesalter kann diagnostiziert werden, wenn eine Arthritis unbekannter Ätiologie bei Kindern unter 16 Jahren auftritt und mindestens sechs Wochen besteht. Der Begriff Arthritis beschreibt eine Schwellung eines Gelenkes, die eventuell mit Schmerzen und Ergussbildung einhergeht und zu einer Bewegungseinschränkung und Bewegungsarmut führen kann.<sup>34</sup> Mangel an sportlicher, körperlicher Aktivität ist die Ursache der erheblich gestörten Beziehung des Knochen- Muskelwachstums.

### **1.7.2 Epidemiologie von kindlichen rheumatischen Erkrankungen**

Die Bevölkerung assoziiert mit ‚Rheuma‘ gewöhnlich Erwachsene bzw. ältere Menschen. Doch auch im Kindesalter sind rheumatische Erkrankungen weit verbreitet. Die Inzidenz juveniler rheumatoider Arthritiden (JRA) wird in der Literatur mit etwa 4 bis 5 Neuerkrankungen pro 100 000 Kinder angegeben. Dies entspricht ca. 750 bis 1000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland. Die Prävalenz liegt an der kanadischen Westküste bei etwa einem von 1000 Kindern.

### **1.7.3 Einteilung von kindlichen rheumatischen Erkrankungen**

1997 unterschied die „International League of Association of Rheumatologists“ mit einer internationalen Klassifikation sieben Subgruppen der juvenilen rheumatoiden Arthritis:

- Systemische Arthritis (Morbus Still)
- Rheumafaktor negative Polyarthritiden (PA RF-)
- Rheumafaktor positive Polyarthritiden (PA RF+)
- Oligoarthritiden (OA) inklusive „Early-Onset Panarticular Arthritis“ (EOPA)

---

<sup>34</sup> Petty et al., 1997

- Persistierend
- Extended
- Enthesitis assoziierte Arthritis (EAA)
- Psoriasis Arthritis
- Andere Arthritis
  - Kriterien für keine der ersten sechs Subgruppen erfüllt
  - Kriterien für mehr als eine Subgruppe erfüllt

Die folgende Tabelle erläutert kurz die ersten sechs Subgruppen:

Tabelle 3) Vergleich von EOPA, EAA, Psoriasis-Arthritis, PA RF+, PA RF- und M. Still <sup>35</sup>

	Prognose	Extraartikuläre Manifestationen	Genetische Marker	Beginn der Erkrankung	Anzahl der betroffenen Gelenke	Klinik und Gelenksbefall	Geschlechtsverhältnis	Anteil an JIA
<b>EOPA</b>	milde Arthritis mit gutem Ansprechen auf NSRI	Iridozyklitis in 35%	ANA, HLA-DR5, -DR8, -DR11, -DR12	Kleinkind	≤ 4	Asymmetrische Arthritis, Knie-, Hand-Schulterbefall	w > m	30%
<b>EAA</b>	Übergang in eine Spondylitis ankylosans möglich 10 – 60%	anteriore Uveitis	HLA-B27	Jugendliche	1 – 2 bei Erkrankungsbeginn	Sakroiliakal-, Knie-, Sprung-, Hand-, Hüftgelenke, Enthesiopathien	m > w	30%
<b>Psoriasis Arthritis</b>	Progression in 30%	Iridozyklitis	HLA-B27, -A2, -B17	10 Jahre	oligo- > polyarthritische Verläufe	distale Finger- und Zehengelenke, Strahlbefall Psoriasis Nageltüpfelung.	-	5%
<b>Polyarthritis RF +</b>	erosive Verläufe in 25%	Rheuma-Knoten	RF, HLA-DR4	nach dem 8. Lebensjahr	≥ 5	Symmetrische Arthritis großer Gelenke, Finger-, Zehen und Mittelgelenke Halswirbelsäule	w > m	10%
<b>Polyarthritis RF -</b>	Erosive Verläufe in 25%	-	-	Gipfel mit 2 bis 3 Jahren	≥ 5	ähnlich RF + Polyarthritis	w > m	15%
<b>M. Still</b>	30% chronisch progressiver Verlauf	Lymphadenopathie, Hepatomegalie Fieber Ausschlag Serositis	-	2 – 4 Jahre	-	Oligo- oder Polyarthritis	m = w	5 – 10%

<sup>35</sup> International League of Association of Rheumatologists, 1997



#### **1.7.4 Therapieprinzipien bei kindlichen rheumatischen Erkrankungen**

Die Behandlung von rheumatischen Erkrankungen erfolgt im Kindes- wie auch im Erwachsenenalter mit einer Kombination aus Medikamenten und Physiotherapie. Neben einer medikamentösen Therapie erlangt vor allem die Krankengymnastik eine bedeutende Rolle. Voraussetzung hierfür ist jedoch oftmals eine adäquate Schmerztherapie. Therapiebeginn im Rahmen der Erstmanifestation von kindlicher Arthritis stellen nicht-steroidale Antiphlogistika dar, die den akuten Schmerz unterdrücken und die Entzündung hemmen. Bei Befall von nur einem Gelenk besteht die Möglichkeit eine Steroidinjektion einzusetzen. Je nach Verlauf und Schwere der Erkrankung sind zusätzlich Glukokortikoide oder langwirksame Antirheumatika, so genannte „disease modifying antirheumatic drugs“ (DMARDs) anzuwenden.<sup>36</sup>

#### **Medikamentöse Therapie kindlicher rheumatischer Erkrankungen**

Die vom Patientengut dieser Studie eingenommenen Medikamente werden im Folgenden kurz erläutert.

#### **Nicht-steroidale Antiphlogistika**

Gemeinsames Merkmal der nicht-steroidalen Antiphlogistika ist ihre Wirkung zur Hemmung des Enzyms Cyclooxygenase. Von diesem Enzym lassen sich zwei verschiedene Formen von Isoenzymen nachweisen:

Die Cyclooxygenase-1 liegt ubiquitär vor und wirkt vasokonstriktorisch. Sie produziert Prostacyclin, das vasodilatatorisch wirkt. Prostaglandine spielen eine zentrale Rolle in der Nierendurchblutung, als Neurotransmitter, als Schleimhautprotektivum und als Entzündungsmediatoren. Viele der unerwünschten Arzneimittelnebenwirkungen von nicht-steroidalen Antiphlogistika lassen sich durch die Blockade des Enzyms Cyclooxygenase-1 erklären.

---

<sup>36</sup> Petty et al., 1997

Die Cyclooxygenase-2 hingegen wird erst durch einen Entzündungsreiz induziert und produziert dann Prostaglandine, die zum Entstehen von Schmerz und Schwellung bei Infektionen beitragen.<sup>37</sup>

Bei 30% der Patienten mit einer juvenilen idiopathischen Arthritis ist eine adäquate Therapie allein mit nicht-steroidalen Antiphlogistika erreichbar.

### **Langwirksame Antirheumatika**

Im Gegensatz zu nicht-steroidalen Antiphlogistika zeichnen sich langwirksame Antirheumatika durch einen verzögerten Wirkungseintritt und ein Überdauern der Wirkung über das Absetzen hinaus aus. Die klinischen und laborchemischen Entzündungsparameter verbessern sich objektiv. Langfristig kommt es zu einer Hemmung der Progression des Krankheitsgeschehens. Diese Medikamentengruppe lässt sich anhand des Wirkmechanismus sowie der Dauer bis zum Wirkungseintritt unterteilen.<sup>37</sup> Zu den schnell wirkenden Medikamenten, die bei Kindern und Jugendlichen eingesetzt werden, zählen Etanercept, zu den mittellang wirkenden Methotrexat und Cyclophosphamid und zu den langsam wirkenden Hydroxychloroquin.<sup>38</sup>

### **Glukokortikoide**

Verschiedene Formen der Steroidtherapie kommen bei der juvenilen idiopathischen Arthritis zum Einsatz, als orale Basismedikation, als Steroidpuls-therapie oder als topische Applikation durch intraartikuläre Injektion oder bei der Iridozyklitis.<sup>37</sup>

Glukokortikoide wirken immunsuppressiv und antiphlogistisch. Sie werden als systemische Medikation eingesetzt, wenn nicht-steroidale Antiphlogistika und physikalische Therapie im Krankheitsverlauf oder im akuten Schub nicht ausreichen und lang wirkende Antirheumatika noch nicht angesetzt oder noch nicht wirksam sind. Typische unerwünschte Wirkungen der Steroidtherapie sind

---

<sup>37</sup> Miehle, 2000

<sup>38</sup> Prieur et al., 1993

Stammfettsucht, Glukoseintoleranz mit dem möglichen Entgleisen oder Manifestwerden eines Diabetes mellitus, Wachstumsstörungen, Menstruationsunregelmäßigkeiten und Ödeme. Hauterscheinungen wie Purpura, Striae, und Akne sind häufig zu beobachten. Gastrointestinal kann es zu Pankreatitiden und zu einem Magenulkus kommen. Aus dem Thrombozytenanstieg resultiert eine erhöhte Thromboseneigung. Die Immunantwort verschlechtert sich, vor allem in der Abwehr von Pilzen.

An den Knochen sind aseptische Knochennekrosen und Osteoporose beschreibbar. Durch schmerzbedingte Minderbeanspruchung des Bewegungsapparates und durch die muskeldämpfende Wirkung von Kortikosteroiden kommt es zu erheblichen Kraftverlust und nachfolgendem Knochenschwund.<sup>39</sup>

---

<sup>39</sup> Estler, 1990

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Zusammensetzung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv setzt sich aus 5 verschiedenen Gruppen zusammen, einer Referenzgruppe und Kindern sowie jungen Erwachsenen mit Anorexia nervosa, Hypophosphatasie, Kraniopharyngeom und Rheuma. Im Zeitraum von 1991- 2004 wurden insgesamt 519 DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) - Messungen durchgeführt, 305 an 171 Mädchen und 214 an 94 Jungen. Die Patienten waren im Schnitt 15 Jahre (mindestens 7, höchstens 29) alt.

**Tabelle 4a) Anzahl und Altersverteilung des weiblichen Patientenkollektivs**

Mädchen	Anzahl der Mädchen	Alter der Mädchen	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen innerhalb der Gruppe
<b>N</b>	79	15± 2,7 (7-23)	213
<b>A</b>	40	15± 3.9 (10-27)	40
<b>K</b>	6	14± 4,2 (10-22)	6
<b>R</b>	46	10± 2,3 (4-19)	46

N= Referenzgruppe, A= Anorexia nervosa, K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

**Tabelle 4b) Anzahl und Altersverteilung des männlichen Patientenkollektivs**

Jungen	Anzahl der Jungen	Alter der Jungen	Anzahl der durchgeführten Untersuchungen innerhalb der Gruppe
<b>N</b>	56	15 $\pm$ 2,3 (8-22)	176
<b>H</b>	10	10 $\pm$ 3.2 (5-16)	10
<b>K</b>	6	17 $\pm$ 4,7 (11-29)	6
<b>R</b>	22	11 $\pm$ 2,6 (4-17)	22

N= Referenzgruppe, H= Hypophosphatasie, K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

## 2.2 Referenzgruppe

In die Referenzgruppe wurden, von insgesamt 208, 135 Kinder und Jugendliche (56 Jungen und 79 Mädchen) aus Weißrussland, die an der Würzburger Universitätsklinik aufgrund eines papillären Schilddrüsenkarzinoms thyreoidektomiert wurden, eingeschlossen. Sie unterzogen sich, erstmalig 4 Wochen postoperativ, einer Nachbehandlung in der Nuklearmedizin und wurden im Verlauf mehrere Jahre beobachtet. Dabei wurden verschiedene Untersuchungen durchgeführt: Szintigraphie und Sonographie vom Hals, Lungenfunktionsdiagnostik, „Dual Energy X-ray Absorptiometry“ (DXA-Messung) und diverse Laboruntersuchungen auf Serum-Kalziumgehalt, Phosphatgehalt, Schilddrüsenparameter, Parathormon und alkalischer Phosphatase. Aufgrund der Ergebnisse wurden die Kinder und Jugendlichen in 2 Gruppen unterteilt.

Die Kinder der Gruppe, die an einem sogenannten primären (chirurgisch induziertem) Hypoparathyreoidismus litten, wurden nach europäischem Standard hormonell substituiert und von der Referenzgruppe ausgeschlossen. Ein Großteil der Patienten befand sich im Tumorstadium pT4. Knochenmetastasen wurden bei keinem der Kinder diagnostiziert

und galten als Ausschlusskriterium.<sup>40</sup>

In die Referenzgruppe wurden, wie oben beschrieben, 79 Mädchen und 56 Jungen eingeschlossen, die nicht hormonell substituiert werden mussten und entsprechend ihrem Alter und Body Mass Index zum Patientenkollektiv der anderen 4 Gruppen passten. Der mittlere BMI aller weißrussischen Mädchen lag bei  $21,2 \pm 4,5$  ( $13,3- 46,0 \text{ kg/m}^2$ ), der der Jungen bei  $20,9 \pm 3,4$  ( $15,4- 45,0 \text{ kg/m}^2$ ). Alle weißrussischen Kinder wurden im Verlauf der Jahre mehrfach auf Tumorrezidive, hormonelle Störungen und Veränderungen der Knochenstruktur und dem Wachstum untersucht. Es konnten keine Einschränkungen hinsichtlich ihrer Entwicklung verzeichnet werden (Schneider, Biko et al., 2004). Während eines Zeitraumes von 9 Jahren (1991 bis 2001) wurden die Mädchen durchschnittlich 2,5 Mal ( $\pm 1,8$ ) und die 56 Jungen 2,3 Mal ( $\pm 1,75$ ) untersucht. Insgesamt wurden 213 DXA-Messungen an 79 weißrussischen Mädchen und 176 an 56 Jungen durchgeführt.

### **2.3 Hintergrund mehrfacher Messungen der Referenzgruppe**

Die Knochenmasse nimmt im Laufe der Entwicklung eines Kindes parallel zur Muskelmasse rasch zu. Das Geschlecht und der damit verbundene Hormonhaushalt sowie der Fertilitätszustand des Menschen werden als maßgeblich regulierende Faktoren benannt.<sup>41</sup>

Einen ebenso nicht zu vernachlässigenden Faktor stellt die Altersabhängigkeit der Messwerte dar. So sollten Aussagen über die sogenannte Knochendichte nur anhand altersbezogener Vergleichswerte getroffen werden.<sup>42</sup> Wachstumsbedingte Veränderungen von Größe und Form der Knochen scheinen mit steigendem Alter zu zunehmend höheren BMD-Werten (Bone Mineral Density) zu führen.

---

<sup>40</sup> Schneider et al., 2004

<sup>41</sup> Ferretti et al., 1998, Cure-Cure et al., 2005

<sup>42</sup> Zanchetta et al., 1995

Um den Kindern und Jugendlichen mit Anorexia nervosa, Hypophosphatasie, Kraniopharyngeom und Rheuma eine repräsentative, auch im Verlauf ihrer Entwicklung knochengesunde Referenzgruppe, gegenüberstellen zu können, wurde diese mehrfach untersucht. Die Kinder und Jugendlichen der anderen Gruppen erhielten jeweils nur eine DXA-Messung und sollen im Folgenden kurz beschrieben werden.

#### 2.4 Patientenkollektiv Anorexia nervosa

Es wurden 40 Mädchen mit Anorexia nervosa in die Studie aufgenommen. Sie waren im Durchschnitt 15 Jahre alt, wobei die Jüngste 10 und die Älteste 29 Jahre alt war. Ihr durchschnittlicher BMI betrug  $15,1 \text{ kg/m}^2 \pm 1,62$  (11,9- 17,7  $\text{kg/m}^2$ ). Alle Patientinnen befanden sich zum Zeitpunkt der Untersuchung in stationärer psychiatrischer Behandlung. Die Messungen wurden standardisiert im Zeitraum von 2001- 2004 durchgeführt.

#### 2.5 Patientenkollektiv Hypophosphatasie

Tabelle 5) Klinische Daten der Hypophosphatasiepatienten

Patientendaten	Betroffene
Erste Schritte [Monate]	16,4
Erster Zahn [Monate]	9,1
Verlust 1.Milchzahn [Monate]	26,4
Kraniosynostosen [%]	60
X-Beine/ O Beine [%]	40
Fußdeformitäten [%]	100
Frakturen [%]	20

In die Studie wurden 10 männliche Patienten mit einem mittlerem BMI von  $15,4 \text{ kg/m}^2 \pm 3,1$  (11,9- 23,1  $\text{kg/m}^2$ ) die an kindlicher Hypophosphatasie erkrankt waren aufgenommen. Sie befanden sich teilweise in ambulanter oder in stationärer pädiatrischer Behandlung der Würzburger Universitätskinderklinik.

Ihr Durchschnittsalter betrug 10 Jahre, wobei der jüngste Patient fünf und der älteste 16 Jahre alt war. Alle Patienten wiesen Fußdeformitäten z. B. Senk-Spreiz-Füße auf. Bei vier Patienten wurden X- oder O-Beine diagnostiziert. Jedes beobachtete Kind verlor frühzeitig seine ersten Milchzähne. Auch Kraniosynostosen konnten bei sechs Kindern beobachtet und operativ korrigiert werden. Bei zwei der Patienten wurden bereits pathologische Knochenfrakturen beschrieben. Die Daten wurden im Zeitraum von 2000- 2001 gesammelt.

## **2.6 Patientenkollektiv Kraniopharyngeom**

12 Kinder, die aufgrund eines Kraniopharyngeoms operiert und in regelmäßigen Abständen in der Kinderklinik der Universität Würzburg nachuntersucht wurden, bildeten die Gruppe der Kraniopharyngeompatienten. Unter ihnen befanden sich sechs Jungen und sechs Mädchen mit einem Durchschnittsalter von 16 Jahren (jüngste Patientin= zehn Jahre, Ältester= 29 Jahre).

Die Hälfte dieser Teilnehmer verzeichneten Übergewicht, wobei der mittlere BMI aller männlichen Kraniopharyngeompatienten  $28,3 \text{ kg/m}^2 \pm 8,2$  (20,4- 41,6  $\text{kg/m}^2$ ) und der aller Mädchen  $30,2 \text{ kg/m}^2 \pm 10,3$  (16,3- 46,2  $\text{kg/m}^2$ ) betrug.

Jeder Kraniopharyngeompatient erhielt zur Prophylaxe eines Hypocortisolismus in einem Zeitraum von fünf Jahren postoperativ eine Therapie mit Hydrocortison (10- 20  $\text{mg/m}^2$  KO/ d). Die Hälfte der Patienten wurde mit Minirin (= Desmopressin) bei Diabetes insipidus centralis behandelt. Keiner der Patienten musste postoperativ nachbestrahlt werden. Die Knochendichtemessungen fanden 2001 statt, im Schnitt 4,6 ( $\pm 1,9$ ) Jahre nach operativer Entfernung des Kraniopharyngeoms.

## **2.7 Patientenkollektiv rheumatische Erkrankungen**

Im Zeitraum von 1997 bis 2003 wurden insgesamt 68 Kinder und Jugendliche, die an Rheuma erkrankt waren, auf ihre Knochendichte und Körperzusammensetzung untersucht. Dabei handelte es sich um 46 Mädchen und 22 Jungen. Das durchschnittliche Alter der Kinder betrug 11 Jahre (jüngstes Mädchen= vier Jahre, ältester Junge= 17 Jahre). Der mittlere Body Mass Index der Jungen lag



bei  $17,9 \text{ kg/m}^2 \pm 3,1$  ( $14,6\text{-}23,9 \text{ kg/m}^2$ ), der der Mädchen bei  $17,7 \text{ kg/m}^2 \pm 3,9$  ( $9,1\text{-}27,3 \text{ kg/m}^2$ ).

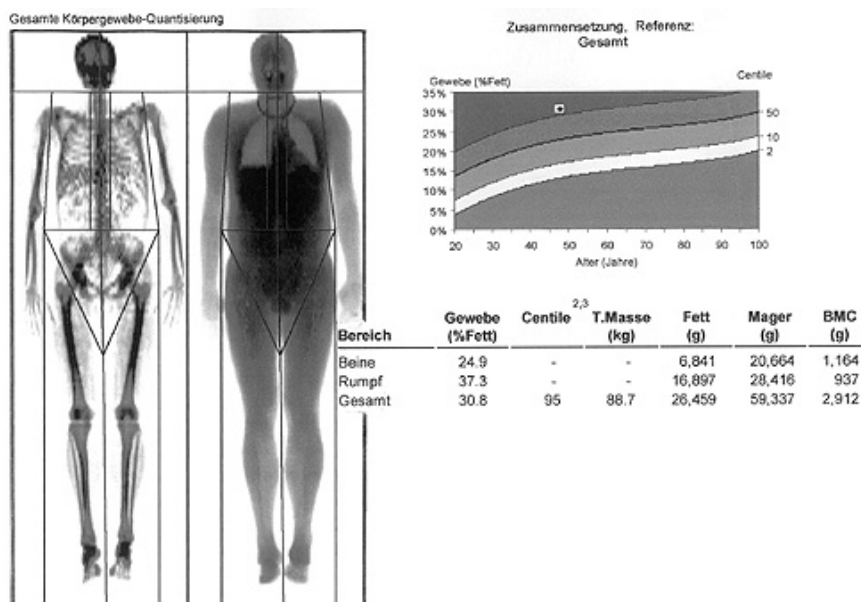
Alle der Patienten wurden im Verlauf Ihrer Erkrankung für mindestens  $\frac{1}{2}$  Jahr mit Glukokortikoiden therapiert. Über einen weitaus längeren Zeitraum, im Schnitt 1,2 Jahre ( $\pm 0,7$ ), wurden die Patienten rezidivierend, in den aktiven Phasen der Erkrankung, mit NSRI behandelt. Weitere Aussagen bezüglich der Klinik, Medikation, Dauer und Erkrankungsverlauf werden im Zusammenhang einer gesonderten Studie getroffen. Die DXA-Messungen (Dual Energy X-ray Absorptiometry) fanden zum Teil während eines stationären Aufenthaltes in der Kinderuniversitätsklinik oder im Rahmen einer ambulanten Kontrolle statt.

## 2.8 Durchgeführte Messungen

Das Körpergewicht aller Studienteilnehmer wurde zunächst mit einer geeichten, elektronischen Personenwaage ermittelt. Im Anschluss wurde deren Körpergröße mittels einer Messlatte bestimmt, sowie deren Knochenmasse und Körpergewebezusammensetzung mittels „Dual Energy X-ray Absorptiometry“ (DXA) analysiert.

### 2.8.1 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

Abbildung 2) Dual Energy X-ray Absorptiometry, Beispiel



Bei der „Dual Energy X-ray Absorptiometry“ (DXA) werden mit Hilfe von Projektionsverfahren die Körperweichteile und Knochen auf eine Fläche abgebildet, sodass neben der Gewebsmasse auch die Flächendichte ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) der Knochen sowie anderer Körperkompartimente in das Ergebnis eingehen.

Neben der Mineralflächendichte (Bone Mineral Density= BMD in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) lässt sich mithilfe entsprechender Software auch in vivo die

Körpergewebezusammensetzung in Ganzkörpermineralgehalt (Bone Mineral Content= BMC in kg, elementares Kalzium) Fettmasse (Fat in kg) und Muskelmasse (Lean in kg) differenzieren. Die Muskelmasse, auch Lean Mass genannt, ist fettfreie Weichteilmasse, die sich durch Subtraktion von Bildern mit hoher und niedriger Röntgenenergie aus dem so bezeichneten Zweienergieverfahren ergibt. Die Lean Mass ist ein Surrogat für Muskelmasse, enthält aber auch bestimmte Organanteile, die am ehesten wasseräquivalentem Gewebe entsprechen. Zum Einsatz kam ein DXA-Gerät vom Typ Prodigy (Lunar Corp., Madison, WI) mit einer konstanten Röntgenquelle und einem K-Schwellenfilter, um zwei Energiepeaks in Höhe von 40 und 70 keV zu erreichen. Die Messdauer für einen Ganzkörperscan beträgt etwa 5 Minuten. In dieser Zeit fährt ein Detektorsystem über den gesamten Körper des Patienten und ermittelt für jede Flächeneinheit (Pixel) der einzelnen Körperbereiche die Absorption der beiden Röntgenenergien. Hieraus wird in Masseinheiten die Kalziummasse (BMC), die Fettmasse (Fat) sowie die Muskelmasse (Lean) in Gramm errechnet. Die Summe aus Kalzium- und Muskelmasse ergibt die fettfreie Masse.<sup>43</sup>

### **2.8.2 Bone Mineral Density (BMD)**

Die „Bone Mineral Density“ (BMD) entspricht der Mineralflächendichte.

Sie gibt Auskunft über die Zusammensetzung des Knochens und seinen Mineralgehalt. Hierbei wird der Mineralgehalt des durchstrahlten Knochens auf seine Flächeneinheit ( $\text{cm}^2$ ) bezogen. Dabei wird die Knochenmasse einer

---

<sup>43</sup> Reiners, 1991

Knochensäule von 1 cm<sup>2</sup> Grundfläche mit unbekannter Dicke in g/ cm<sup>2</sup> angegeben.<sup>43</sup>

### **2.8.3 Bone Mineral Content (BMC)**

Der „Bone Mineral Content“ (BMC) beschreibt die Kalziummasse des Körpers und wird in Gramm angegeben. Die Kalziummasse wird im Folgenden vereinfacht als „Knochenmasse“ bezeichnet, obwohl die Knochenmasse streng genommen unter anderem Kollagen und Wasser beinhaltet.<sup>43</sup>

## **2.9 Statistische Auswertung**

Die statistischen Angaben wurden mithilfe der Auswertungsprogramme Statistica 7 berechnet. Die auszuwertenden Daten der einzelnen Patientengruppen, sprich BMC, BMD wurden im Vergleich zum Alter der Kinder und der Muskelmasse (Lean) in verschiedenen Grafiken dargestellt. Dabei wurde zwischen Mädchen und Jungen und den einzelnen Patientengruppen unterschieden. Über eine ANCOVA Analyse wurden „slopes“ und „intercepts“ der in den Grafiken dargestellten Geraden verglichen. Bei den „slopes“ handelt es sich um den Anstieg der Geraden, bei den „intercepts“ um die Schnittpunkte mit der Y Achse.

Dabei testet F1 die Parallelität der Geraden. Unterscheiden sich die Geraden, tendiert das dazugehörige p gegen 0 und wird somit signifikant. In diesem Fall wurde die Analyse bei diesem Schritt und gewähltem Signifikanzniveau beendet.

Wenn sich die beiden Geraden nicht signifikant unterscheiden, lässt sich eine Parallelität erkennen. Die Analyse wurde fortgeführt und sogenannte F2-Werte bestimmt. Dabei wurde die Signifikanz der Parallelität, das heißt die „slopes“ der zu vergleichenden Geraden untersucht. Ein p-Wert, der gegen 1 strebt, zeigt keinen Unterschied im Anstieg der zu vergleichenden Geraden.

---

<sup>43</sup> Reiners, 1991

Als letzter Analyseschritt wurde anhand der F3-Werte der Unterschied im Schnittpunkt mit der Y-Achse untersucht. Bei einem signifikanten p-Wert, der gegen 0 strebt, zeigt sich ein unterschiedlicher Y-Achsen Schnittpunkt.

Die ermittelten Werte wurden in Tabellen unterhalb der zugehörigen Grafik aufgeführt. Das Signifikanzniveau wurde auf  $p \leq 0,05$  gesetzt.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Körpergewebezusammensetzung aller Mädchen

Tabelle 6 a) Mittelwerte der Körpergewebezusammensetzung aller Mädchen

	n	Mean	Minimum	Maximum	SD
<b>Alter [years]</b>	171	14,4	5	27	3,7
<b>Größe [cm]</b>	171	156,5	104	178	13,8
<b>Gewicht [kg]</b>	171	50,3	11	105	16,4
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	171	20,10	9,11	46,21	5,01
<b>BMC [g]</b>	171	2019	603	3468	592,4
<b>BMD [g/cm<sup>2</sup>]</b>	171	1,0	0,8	1,3	0,1
<b>Lean [kg]</b>	171	34,5	12,9	69,9	7,9
<b>Fat [kg]</b>	171	13,3	1,2	53,5	9,2

n= Anzahl, SD= Standardabweichung, BMC= Bone Mineral Content, BMI= Body Mass Index, BMD= Bone Mineral Density, Fat= Fett, Lean= Muskulatur

Wie vorhergehend beschrieben, wurden vor jeder DXA Körpergewicht und Körperlänge der Patienten bestimmt. Insgesamt wurden 305 DXA-Messungen an den 171 Mädchen durchgeführt, die im Schnitt 14,4 ( $\pm 3,7$ ) Jahre alt (Jüngste 5, Ältteste 27), 1,56 m ( $\pm 13,8$ ) groß und durchschnittlich 50,3 kg ( $\pm 16,4$ ) schwer waren. Ihre Mineralflächendichte (BMD) betrug im Durchschnitt 1 g/cm<sup>2</sup> ( $\pm 0,1$ ). Nach Differenzierung der Körpergewebezusammensetzung der Mädchen wurde ein durchschnittlicher Ganzkörpermineralgehalt (BMC) von 2019 g ( $\pm 592$ ), eine

Muskelmasse (Lean) von 34,5 kg ( $\pm 7,9$ ) und Fettmasse (Fat) von 13,3 kg ( $\pm 9,2$ ) ermittelt.

### 3.2 Körpergewebezusammensetzung aller Jungen

Parallel wurden 214 DXA-Messungen an insgesamt 94 Jungen durchgeführt. Das Durchschnittsalter lag bei 14 ( $\pm 3,5$ ) Jahren (Jüngster 4, Ältester 29), die Durchschnittsgröße bei 1,61 m ( $\pm 17,6$ ) und das Gewicht bei 52 kg ( $\pm 19$ ). Ihre Mineralfächendichte (BMD) betrug, wie bei den Mädchen, durchschnittlich 1,0 g/cm<sup>2</sup> ( $\pm 0,2$ ). Nach Differenzierung der Körpergewebezusammensetzung zeigte sich im Schnitt ein höherer Ganzkörpermineralgehalt (BMC) von 2046 g ( $\pm 828$ ), ein höherer Muskelanteil (Lean) mit 40,2 kg ( $\pm 13,8$ ) und mit 6,3 kg ( $\pm 7,4$ ) eine geringere Fettmasse (Fat) als bei den weiblichen Teilnehmern.

**Tabelle 6b) Mittelwerte der Körpergewebezusammensetzung aller Jungen**

		n	Mean	Minimum	Maximum	SD
<b>Alter</b>	<b>[years]</b>	94	14,1	4	29	3,5
<b>Größe</b>	<b>[cm]</b>	94	161,0	105,0	189,0	17,6
<b>Gewicht</b>	<b>[kg]</b>	94	52,0	15,0	123,0	19,0
<b>BMI</b>	<b>[kg/m<sup>2</sup>]</b>	94	20,58	11,89	41,57	4
<b>BMC</b>	<b>[g]</b>	94	2046,0	473,0	3922,0	827,6
<b>BMD</b>	<b>[g/cm<sup>2</sup>]</b>	94	1,0	0,7	1,4	0,2
<b>Lean</b>	<b>[kg]</b>	94	40,2	13,3	82,6	13,8
<b>Fat</b>	<b>[kg]</b>	94	6,3	1	41,4	7,4

n= Anzahl, SD= Standardabweichung, BMC= Bone Mineral Content, BMI= Body Mass Index, BMD= Bone Mineral Density, Fat= Fett, Lean= Muskulatur

In der oben aufgeführten Darstellungsweise wurde lediglich zwischen Jungen und Mädchen unterschieden, ohne Differenzierung der einzelnen

Patientengruppen. Bei der Berechnung der BMI-Werte wurde kein Bezug zum Alter der Kinder genommen.

### 3.3 Knochenmasse, Knochendichte, Muskelmasse und Body Mass Index innerhalb der einzelnen Patientengruppen

Tabelle 7a) Mittelwerte: BMC, BMD, BMI und Muskelmasse der Mädchen

Gruppe	BMC[g] ( $\pm$ SD)	BMD[g/cm <sup>2</sup> ]( $\pm$ SD)	Lean [kg] ( $\pm$ SD)	BMI [kg/m <sup>2</sup> ]( $\pm$ SD)
N	2169 (538)	1,05 (0,1)	36,8 (6,4)	21,2 (4,5)
A	1855 (360)	1,02 (0,1)	31,4 (4,9)	15,1 (1,62)
K	1858 (518)	1,02 (0,2)	39,4 (10,7)	30,2 (10,3)
R	1471 (637)	0,98 (0,1)	25,7 (9)	17,7 (3,9)

N= Referenzgruppe, A= Anorexia nervosa, K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma, BMC= Bone Mineral Content, BMD= Bone Mineral Density, Lean= Muskelmasse, BMI= Body Mass Index, SD= Standardabweichung

Im Folgenden wurde die Körpergewebezusammensetzung innerhalb der einzelnen Patientengruppen geschlechtsspezifisch analysiert. Für die Mädchen der Referenzgruppe wurden folgende Durchschnittswerte errechnet: BMD= 1,05 g/cm<sup>2</sup> ( $\pm$ 0,1), BMC= 2169 g ( $\pm$ 538). Deutlich niedrigere BMC- und BMD-Mittelwerte zeigten sich bei den anorektischen Mädchen: BMC= 1855 g ( $\pm$ 360); BMD= 1,02 g/cm<sup>2</sup> ( $\pm$ 0,1). Adäquate Werte konnten für die 6 Mädchen mit Kraniopharyngeom analysiert werden. Ihr durchschnittlicher BMC betrug 1858 g ( $\pm$  518), der BMD 1,02 g/cm<sup>2</sup> ( $\pm$ 0,2). Die niedrigsten Mittelwerte für den „Bone Mineral Content“ mit 1471g ( $\pm$ 637) und die „Bone Mineral Density“ mit 0,98 g/cm<sup>2</sup> ( $\pm$ 0,1) wurden für die Rheumamädchen errechnet.

Respektiv kann ein ähnliches Verteilungsmuster für den Körpermuskelgehalt (Lean Mass) gezeigt werden. Den niedrigsten durchschnittlichen Muskelanteil wiesen die Rheumamädchen, Lean Mass= 25,7 kg ( $\pm$ 9), gefolgt von den anorektischen Mädchen, Lean Mass= 31,4 kg ( $\pm$ 4,9) auf. Der höchste Muskelanteil im Bezug zum Körpergewicht wurde mit durchschnittlich 39,4 kg ( $\pm$ 10,7) für die Kraniopharyngeompatientinnen analysiert. Das Lean Mass der Mädchen der Referenzgruppe betrug im Durchschnitt 36,8 kg ( $\pm$ 6,4) vom Körpergewicht.

Der mittlere Body Mass Index der Mädchen lag respektiv bei den Patientinnen mit Anorexia nervosa mit  $15,1 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 1,62$ ) gefolgt von den Rheumamädchen,  $\text{BMI} = 17,7 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,9$ ) am niedrigsten. Die Kraniopharyngeompatientinnen wiesen den höchsten BMI mit durchschnittlich  $30,2 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 10,3$ ) auf. Der, der weißrussischen Mädchen betrug  $21,2 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 4,5$ ).

**Tabelle 7b) Mittelwerte: BMC, BMD, BMI und Muskelmasse der Jungen**

Gruppe	BMC [g]( $\pm$ SD)		BMD[g/cm <sup>2</sup> ]( $\pm$ SD)		Lean [kg]( $\pm$ SD)		BMI[kg/m <sup>2</sup> ]( $\pm$ SD)	
<b>N</b>	2256	(788)	1,04	(0,14)	43,5	(12,6)	20,9	(3,4)
<b>H</b>	1019	(674)	0,85	(0,11)	23,4	(11,8)	15,4	(3,1)
<b>K</b>	2518	(817)	1,44	(0,2)	51,3	(21,5)	28,8	(8,2)
<b>R</b>	1705	(691)	1,23	(0,1)	32,6	(12,5)	17,9	(3,1)

N= Referenzgruppe, H= Hypophosphatasie, K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma, BMC= Bone Mineral Content, BMD= Bone Mineral Density, Lean= Muskelmasse, BMI= Body Mass Index, SD= Standardabweichung

Die Jungen der Referenzgruppe zeigten mittlere BMC-Werte um die 2256 g ( $\pm 788$ ) und BMD-Werte bei  $1,04 \text{ g/cm}^2$  ( $\pm 0,14$ ). Sie verfügten durchschnittlich über  $43,5 \text{ kg}$  ( $\pm 12,6$ ) Muskelmasse. Durchwegs höhere Mittelwerte wurden für die 6 männlichen Kraniopharyngeompatienten bestimmt,  $\text{BMC} = 2518 \text{ g}$  ( $\pm 817$ ),  $\text{BMD} = 1,44 \text{ g/cm}^2$  ( $\pm 0,2$ ). Deren Muskelmassenanteil lag mit einem Mittelwert von  $51,3 \text{ kg}$  ( $\pm 21,5$ ) ebenso höher als die der Referenzpatienten.

Für die Hypophosphatasiepatienten wurden BMC-Mittelwerte von  $1019 \text{ g}$  ( $\pm 674$ ), BMD-Mittelwerte von  $0,85 \text{ g/cm}^2$  ( $\pm 0,11$ ) und eine mittlere Muskelmasse von  $23,4 \text{ kg}$  ( $\pm 11,8$ ) ermittelt. Sie wiesen somit den geringsten Körpermuskelanteil und die geringste Knochenstärke auf.

Ähnlich niedrige Werte wurden für die Rheumajungen, mit mittleren BMC um  $1705 \text{ g}$  ( $\pm 691$ ), bestimmt. Deren durchschnittlicher BMD lag mit  $1,23 \text{ g/cm}^2$  ( $\pm 0,1$ ) dennoch höher als beim Referenzkollektiv. Der Muskelmassenanteil der an Rheuma erkrankten Jungen betrug durchschnittlich  $32,6 \text{ kg}$  ( $\pm 12,5$ ). Die höchsten Body Mass Indices, mit durchschnittlich  $28,3 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 8,2$ ), verzeichneten die Kraniopharyngeompatienten. Das niedrigste Körpergewicht im Vergleich zur Körpergröße wurde, gefolgt von den Rheumajungen ( $\text{BMI} = 17,9 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,1$ ), für die Hypophosphatasiepatienten errechnet. Ihr



durchschnittlicher BMI lag bei 15,4 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3,1$ ). Niedrigere Werte konnten für die an Rheuma erkrankten Jungen errechnet werden, BMI= 17,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3,1$ ). Das Normkollektiv der weißrussischen Jungen zeigte ähnliche Body Mass Indices wie die gesunden weißrussischen Mädchen. Ihr BMI lag im Mittel bei 20,9 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3,4$ ).

### 3.4 Vergleich BMC und BMD mit publizierten Daten von Zanchetta

Tabelle 8a) Vergleich publizierte Daten Zanchetta<sup>44</sup> BMC- und BMD-Mittelwerte der weiblichen Kohorte von Zanchetta und der weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe

Alter Mädchen Zanchetta [Jahre] (n)	BMC [g] ( $\pm$ SD)	BMD [g/cm <sup>2</sup> ] ( $\pm$ SD)	Alter Mädchen Referenzgr. [Jahre] (n)	BMC [g] ( $\pm$ SD)	BMD [g/cm <sup>2</sup> ] ( $\pm$ SD)
7 (22)	813 (108,4)	0,80 (0,04)	7 (1)	882 (0,01)	0,89 (0,02)
8 (33)	878 (171,2)	0,81 (0,06)	8 (2)	1010 (200,2)	0,90 (0,09)
9 (37)	1049 (209,7)	0,81 (0,05)	9 (2)	1200 (665,1)	0,90 (0,09)
10 (49)	1196 (284,2)	0,83 (0,09)	10 (14)	1300 (277,1)	0,87 (0,01)
11 (34)	1257 (274,5)	0,85 (0,06)	11 (7)	1536 (289,2)	0,93 (0,30)
12 (29)	1532 (393,2)	0,87 (0,08)	12 (19)	1629 (583,3)	0,97 (1,01)
13 (35)	1963 (430,3)	0,96 (0,10)	13 (18)	2002 (459,1)	1,05 (0,09)
14 (23)	2238 (313,8)	1,00 (0,09)	14 (22)	2240 (483,1)	1,06 (0,09)
15 (31)	2228 (384,8)	1,05 (0,10)	15 (28)	2347 (286,2)	1,08 (0,26)
16 (16)	2397 (288,4)	1,09 (0,09)	16 (24)	2474 (383,1)	1,10 (0,09)
17 (26)	2396 (282,9)	1,09 (0,08)	17 (23)	2482 (416,3)	1,10 (0,11)
18-20 (19)	2368 (349,2)	1,08 (0,08)	$\geq 18$ (35)	2480 (352,4)	1,10 (0,12)

n= Anzahl, BMC= Bone Mineral Content, BMD= Bone Mineral Density, SD= Standardabweichung

<sup>44</sup> Zanchetta et al., 1995

**Tabelle 8b) Vergleich publizierte Daten Zanchetta<sup>45</sup> BMC- und BMD-Mittelwerte der männlichen Kohorte von Zanchetta und der weißrussischen Jungen der Referenzgruppe**

Alter Jungen Zanchetta [Jahre] (n)	BMC [g] (±SD)	BMD [g/cm <sup>2</sup> ] (±SD)	Alter Jungen Referenzgr. [Jahre] (n)	BMC [g] (±SD)	BMD [g/cm <sup>2</sup> ] (±SD)
7 (25)	856 (96,3)	0,81 (0,05)	7 -	-	-
8 (24)	1024 (166,9)	0,82 (0,04)	8 (3)	1120 (112,3)	0,91 (0,19)
9 (26)	1023 (161,7)	0,83 (0,06)	9 (5)	1215 (165,2)	0,89 (0,18)
10 (37)	1186 (225,0)	0,85 (0,07)	10 (16)	1370 (291,4)	0,89 (0,19)
11 (23)	1334 (219,1)	0,86 (0,02)	11 (15)	1524 (260,1)	0,92 (0,11)
12 (24)	1438 (251,5)	0,88 (0,07)	12 (18)	1610 (280,2)	0,92 (0,14)
13 (28)	1779 (311,9)	0,93 (0,01)	13 (19)	1950 (528,1)	0,98 (0,11)
14 (24)	2094 (339,6)	0,97 (0,02)	14 (20)	2230 (426,1)	1,02 (0,12)
15 (22)	2364 (323,4)	0,99 (0,08)	15 (22)	2480 (507,3)	1,05 (0,26)
16 (17)	2663 (235,4)	1,09 (0,08)	16 (12)	2666 (751,2)	1,10 (0,21)
17 (12)	2825 (309,2)	1,13 (0,10)	17 (10)	2987 (513,3)	1,20 (0,12)
18-20 (19)	2964 (344,8)	1,16 (0,11)	≥18 (28)	3099 (433,1)	1,20 (0,14)

n= Anzahl, BMC= Bone Mineral Content, BMD= Bone Mineral Density,  
SD= Standardabweichung

Zanchetta zeigte 1995, wie sich der mittels DXA gemessene Ganzkörpermineralgehalt (BMC) alters- und geschlechtsabhängig signifikant ändert. Die höchsten BMC-Werte wurden in der Altersgruppe der 16-jährigen Mädchen beschrieben, während sich der Altersgruppe der 8-12-Jährigen keine signifikanten Unterschiede zwischen Mädchen und Jungen zeigen. Für die Bone Mineral Density (BMD) ist keine eindeutige geschlechtsspezifische, altersbezogene Korrelation erkennbar.<sup>45</sup>

Seine Studie schließen 900 gesunde, kaukasische Kinder und junge Erwachsene, zwischen 7 und 20 Jahren ein, die zu 90% europäischer Herkunft waren. Die von Zanchetta erhobenen Daten wurden zum Vergleich unserer Referenzgruppe herangezogen (Tabelle 8a und 8b).

Die Abbildungen 3- 6 verdeutlichen eine altersabhängige und geschlechtsspezifische Korrelation des Gesamtmineralgehaltes (BMC) aller weißrussischen Kinder mit der Kohorte von Zanchetta. Dabei lagen die Mädchen mit ihrem BMC im Schnitt um 100,5 g und dem BMD mit 0,1 g/cm<sup>2</sup>

<sup>45</sup> Zanchetta et al., 1995

über den von Zanchetta publizierten Daten. Die Jungen überschritten den BMC um durchschnittlich 110 g und den BMD-Wert um 0,1 g/cm<sup>2</sup>.

Im Folgenden wurden die Mittelwerte der Knochenmasse (BMC) und Mineralflächendichte (BMD) der Referenzgruppe und Kohorte von Zanchetta altersabhängig in Grafiken dargestellt und in Regressionsanalysen verglichen. Die Ergebnisse auf ihre Signifikanz getestet.

### 3.4.1 Altersbezogener Vergleich der Knochenmassenmittelwerte (BMC) der weiblichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe

Abbildung 3)

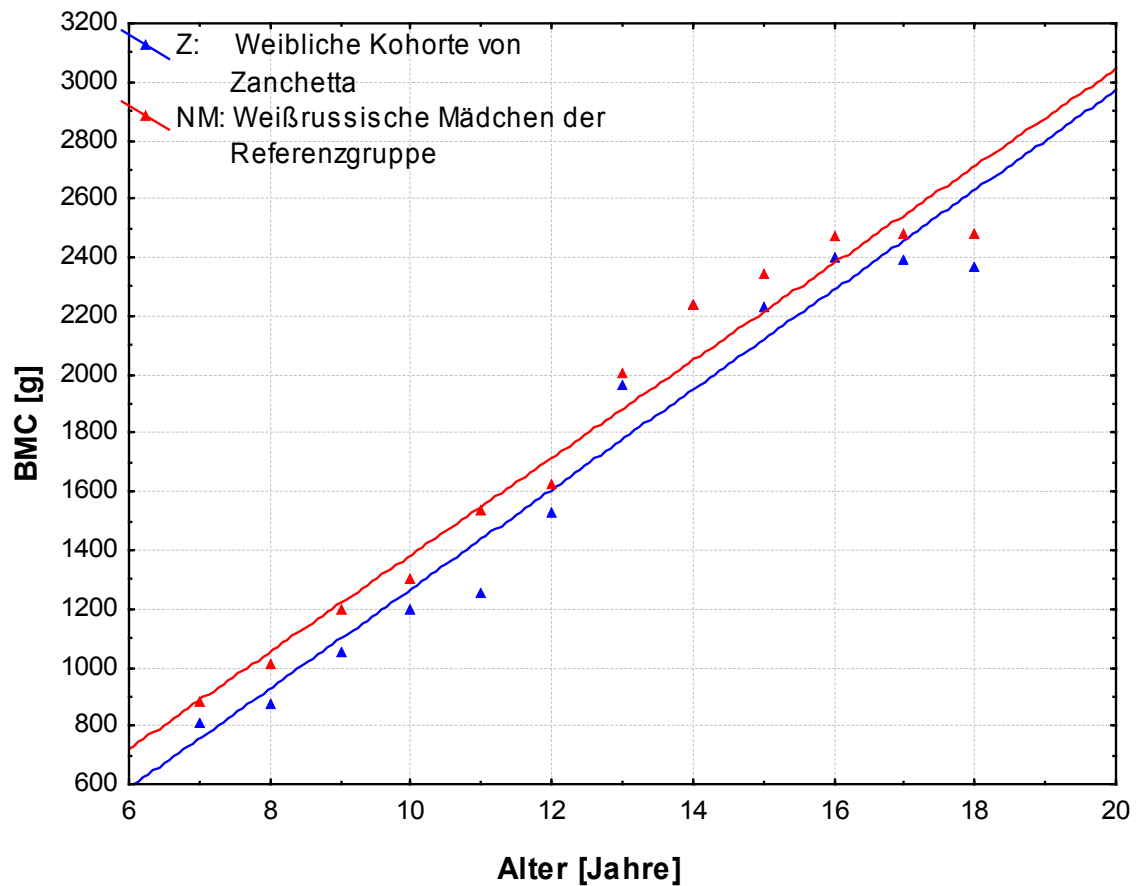


Tabelle 9) Slopes, Intercepts und P Werte zur Abbildung 3

	F1	F2	F3
<b>Slopes</b>			
<b>Intercepts</b>			
<b>P-Wert</b>			
<b>NM</b>	166,1	-266,1	p= 0,62 p <sub>≤</sub> 0,01
<b>Z</b>	170,4	-437,2	

NM= Referenzgruppe; Z= Kohorte von Zanchetta

### 3.4.2 Altersbezogener Vergleich der Knochenmassenmittelwerte (BMC) der männlichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Jungen der Referenzgruppe

Abbildung 4)

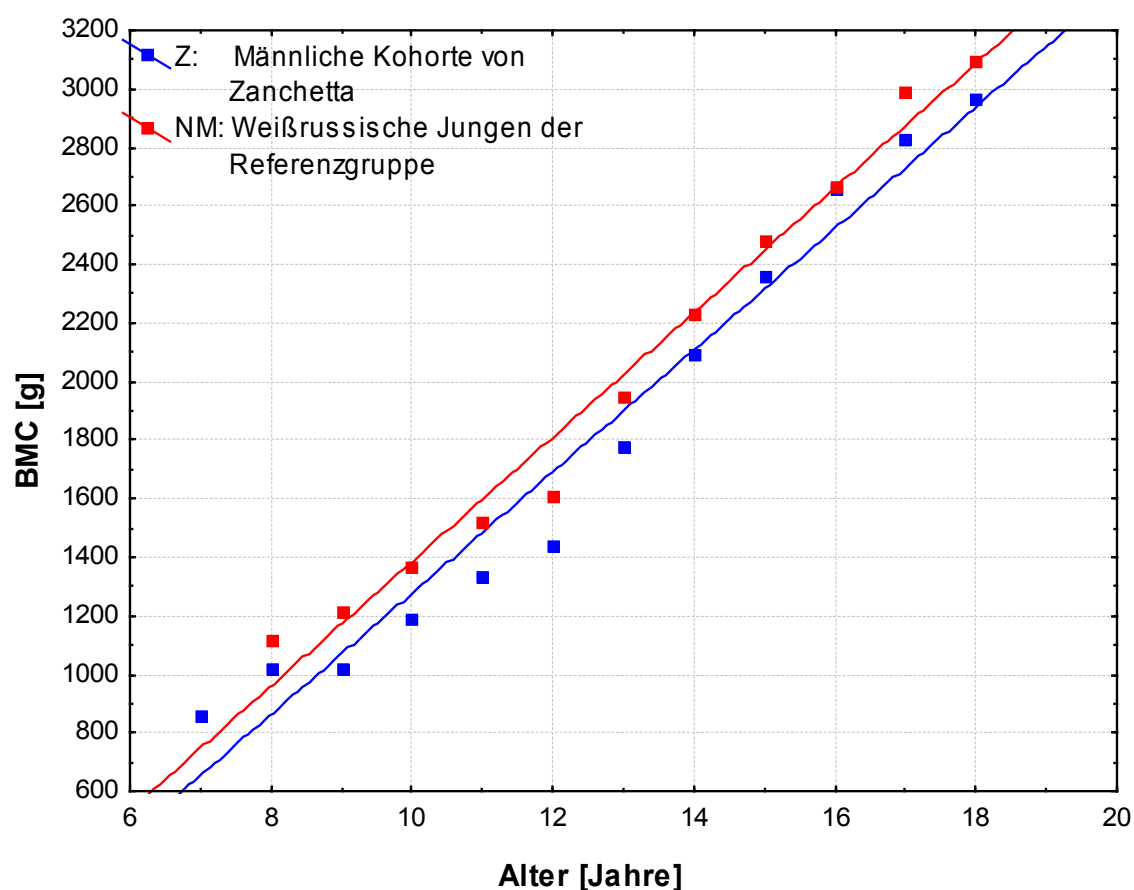


Tabelle 10) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 4

	F1	F2	F3
<b>Slopes</b>			
<b>Intercepts</b>			
<b>P-Wert</b>			
<b>NM</b>	212,8	-742,9	p= 0,91 p≤ 0,01
<b>Z</b>	207,7	-799,8	

NM= Referenzgruppe; Z= Kohorte von Zanchetta

### 3.4.3 Altersbezogener Vergleich der Mineralflächendichtemittelwerte (BMD) der weiblichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe

Abbildung 5)

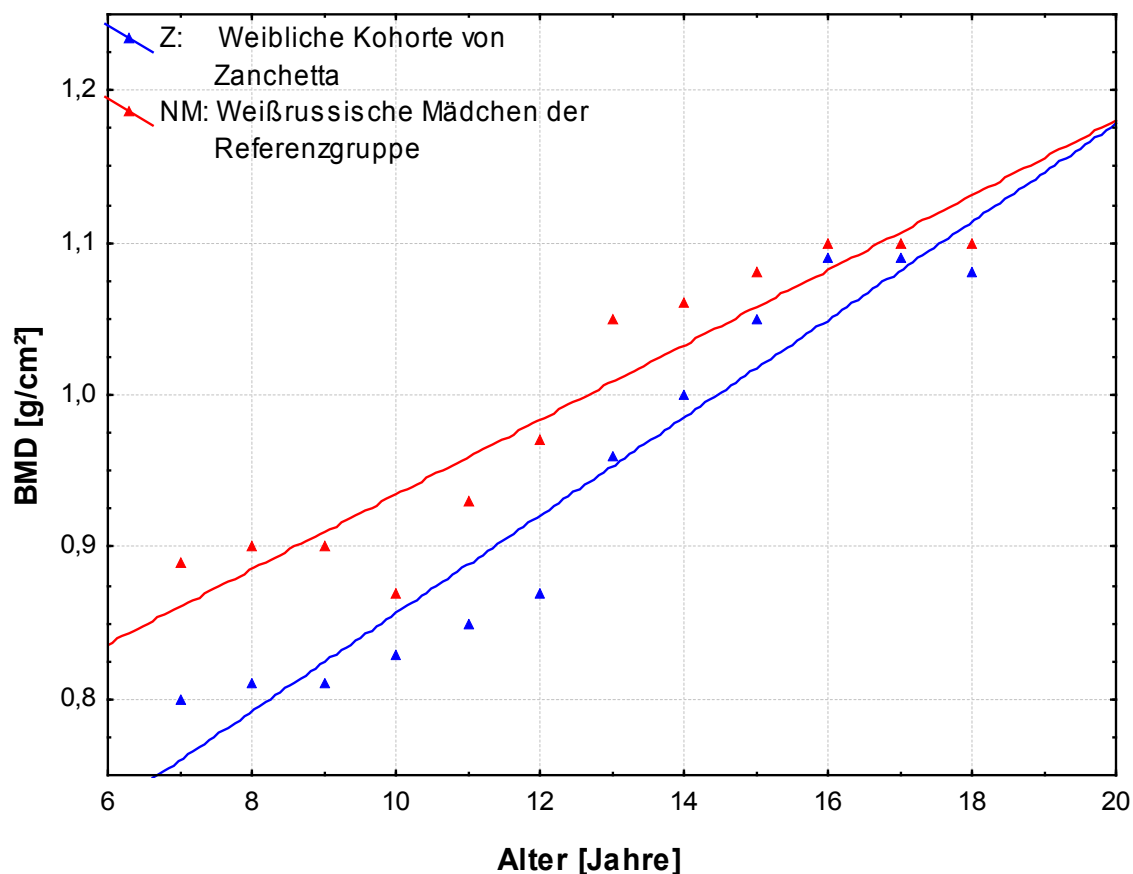


Tabelle 11) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 5

	F1	F2	F3
	Slopes	Intercepts	P-Wert
NM	0,02	0,69	p= 0,79
Z	0,03	0,53	p≤ 0,01

NM= Referenzgruppe; Z= Kohorte von Zanchetta

### 3.4.4 Altersbezogener Vergleich der Mineralflächendichtemittelwerte (BMD) der männlichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Jungen der Referenzgruppe

Abbildung 6)

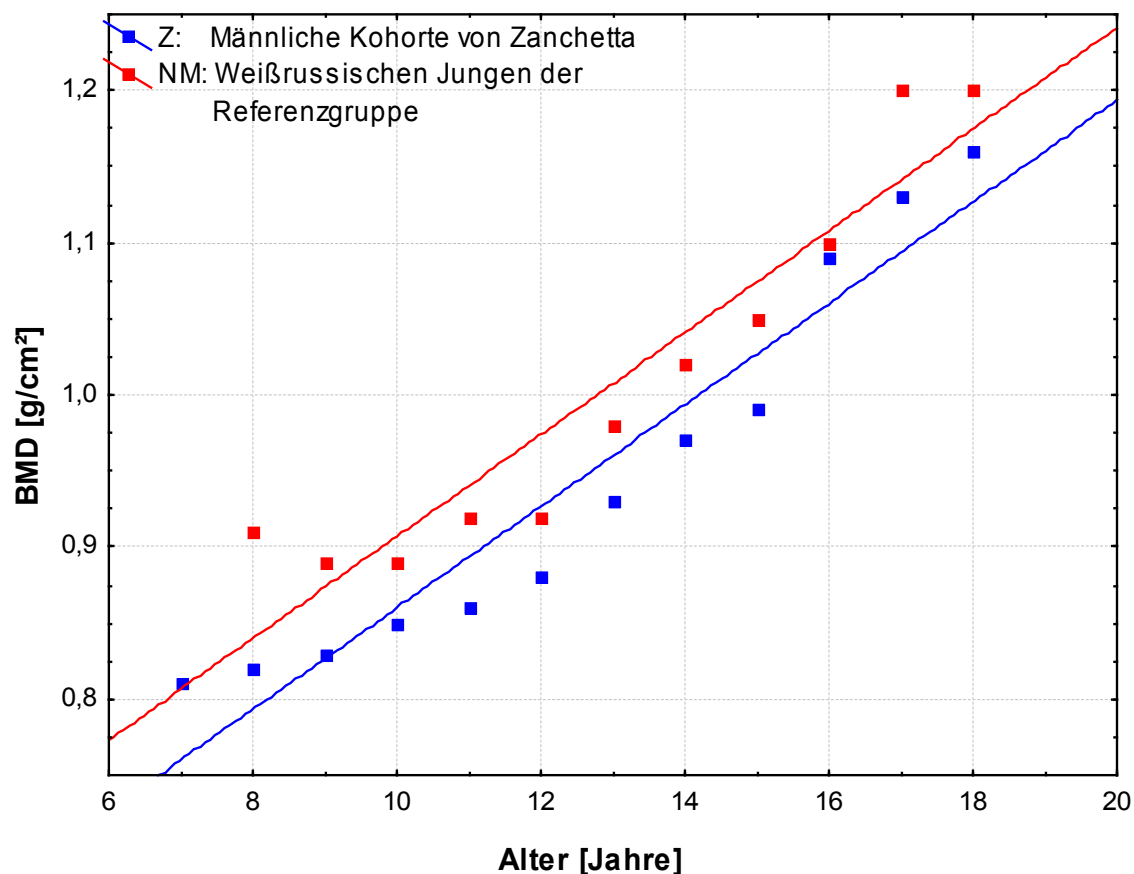


Tabelle 12) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 6

		F1	F2	F3
	Slopes	Intercepts	P-Wert	P-Wert
NM	0,03	0,57	p= 0,06	p≤ 0,01
Z	0,03	0,53		

NM= Referenzgruppe; Z= Kohorte von Zanchetta

Es konnte kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,62$ ) der mittleren BMC-Werte zwischen Mädchen der Zanchetta-Studie und unseren weißrussischen Mädchen gezeigt werden. Ab dem 12. Lebensjahr weichen die Daten beider Gruppen kaum voneinander ab. Ebenso konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Jungen beider Datenquellen gezeigt werden. Sehr eng bei einander liegende BMC-Mittelwerte ( $p= 0,91$ ) verzeichnen sich um das 14. Lebensjahr.

Für die Mineralflächendichte (BMD) ließ sich keine entsprechende Übereinstimmung erkennen. Abweichungen werden vor allem im Altersspektrum der 7-12-Jährigen beider Kohorten deutlich. Zanchetta beschrieb bereits in seiner Studie eine größere Diskrepanz der BMD-Werte.<sup>45</sup> Die Abbildungen 4) und 5) zeigen, dass die Mineralflächendichte altersabhängig bei beiden Kohorten ansteigt. Bei den Mädchen liegt dieser Zeitpunkt bei 11 und den Jungen bei 12 Jahren. Die höchsten mittleren BMD-Werte der Mädchen wurden mit  $1,1 \text{ g/cm}^2$  um das 16. Lebensjahr gemessen. Für die Jungen fanden sich Höchstwerte ( $1,2 \text{ g/cm}^2$ ) ab dem 17. Lebensjahr. Es konnten somit keine signifikanten Unterschiede der BMD-Mittelwerte bei der von Zanchetta untersuchten Kohorte und den weißrussischen Referenten analysiert werden ( $p$  (Mädchen)=  $0,79$ ;  $p$  (Jungen)=  $0,06$ ).

### **3.5 Grafischer Vergleich der 5 Patientengruppen bezüglich ihrer Körpergewebezusammensetzung**

Der Zusammenhang von Lean Mass und BMC wurde in Regressionsanalysen für alle 5 Patientengruppen (N= weißrussische, knochengesunde Referenzgruppe; A= Anorexia nervosa; H= Hypophosphatasie; K= Kraniopharyngeom und R= Rheuma) untersucht und grafisch dargestellt.

---

<sup>45</sup> Zanchetta et al., 1995



### 3.6 a) Das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse bei Mädchen

Abbildung 7)

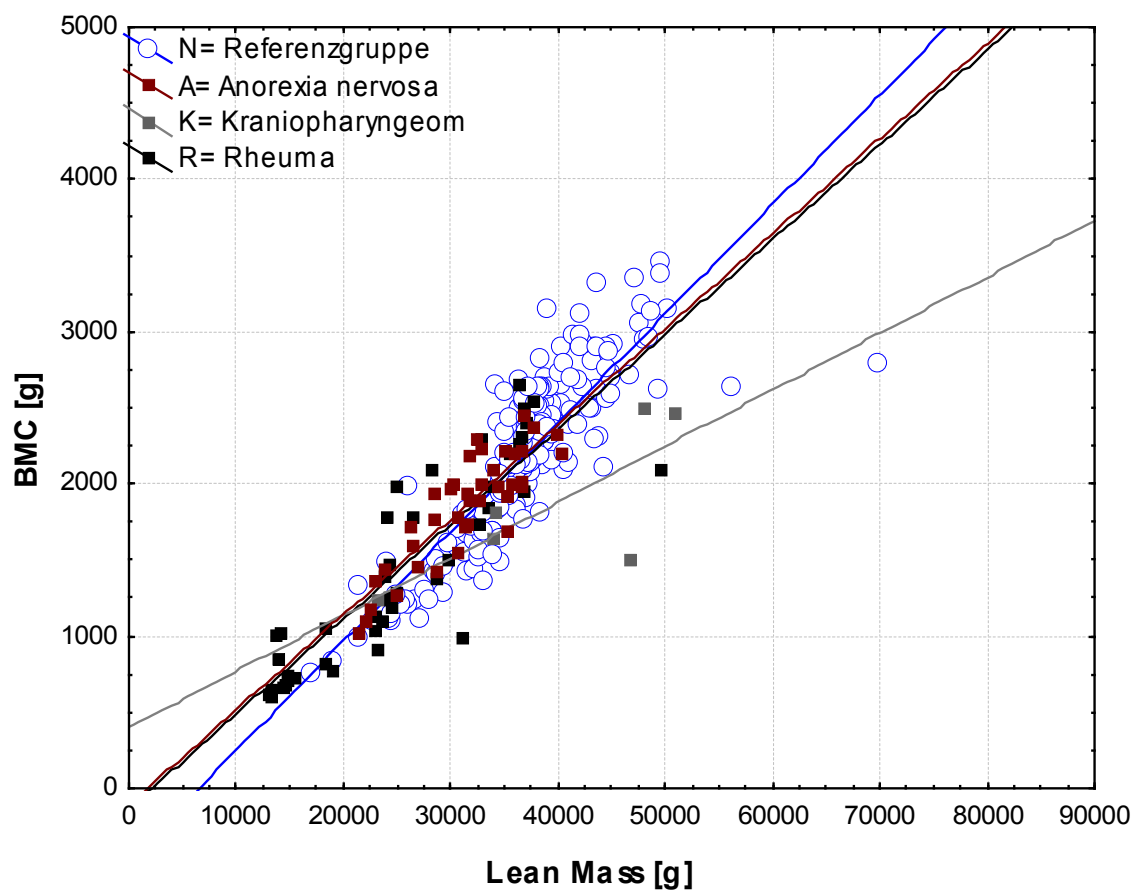


Tabelle 13) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 7

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	0,07	-467,1	p= 0,23	p≤ 0,01	
A	4397,1	-108,7			
N	0,07	-467,1	p= 0,08	p≤ 0,01	
K	3319,8	399,4			
N	0,07	-467,1	p= 0,06	p≤ 0,01	
R	3211,0	-134,7			

N= Referenzgruppe, A= Anorexia nervosa,  
K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

In der Abbildung 7) ist das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse bei den weiblichen Studienteilnehmern grafisch dargestellt.

Die Mädchen der Referenzgruppe gewinnen mit zunehmender Muskelmasse auch an Knochenmasse hinzu und liegen mit beiden Werten höher als die anderen Patientengruppen. Die an Anorexia nervosa erkrankten Mädchen besitzen im Vergleich zum Referenzkollektiv respektiv zum Krankheitsbild mehr Knochenmasse als Muskelmasse (F1:  $p= 0,23$ ). Mit zunehmender Muskelmasse erhöht sich deren BMC. Wie Zanchetta, Ferretti und Andere beschrieben haben, nimmt der BMC von Mädchen mit steigendem Alter bis zu einem etwaigem Altersgipfel von 16 Jahren zu. Die anorektischen Mädchen unserer Studie weisen einen tendierend zunehmenden BMC auf, der aber nur bis zu einem gewissen Punkt mit dem Normkollektiv zu korrelieren scheint. Dies zeigt der Anstieg der Geraden, die sich bei ca. 2000 g „Bone Mineral Content“ schneiden und somit signifikant unterscheiden (F2:  $p\leq 0,01$ ).

Bei den Mädchen mit Rheuma kann man 2 verschiedene Gruppen unterteilen: Gruppe a) deren Knochenmassen sich im oberen Referenzbereich des Normkollektivs, bei deutlich geringerer Muskelmasse, befindet.

Gruppe b) deren Knochen-Muskelverhältnis sich nicht wesentlich von den Referenzpatienten unterscheidet. 3 Rheumapatientinnen sind nicht zuzuordnen. Sie verfügen bei gleicher Muskelmasse über einen deutlich niedrigeren BMC. Das gesamte Rheumakollektiv zeigt tendenziell abnehmende Muskelmasse und Knochenmasse (F1:  $p= 0,06$ ; F2:  $p\leq 0,01$ ).

Der Anstieg der Geraden für die Kraniopharyngeompatientinnen unterscheidet sich signifikant vom Referenzkollektiv (F2:  $p\leq 0,01$ ). 3 Mädchen verfügen bei deutlich höherem Muskelanteil über einen niedrigeren BMC. Die anderen 3 Patientinnen liegen im und am unteren Referenzbereich ihrer gesunden Altersgenossinnen.

### 3.6 b) Das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse bei Jungen Abbildung 8)

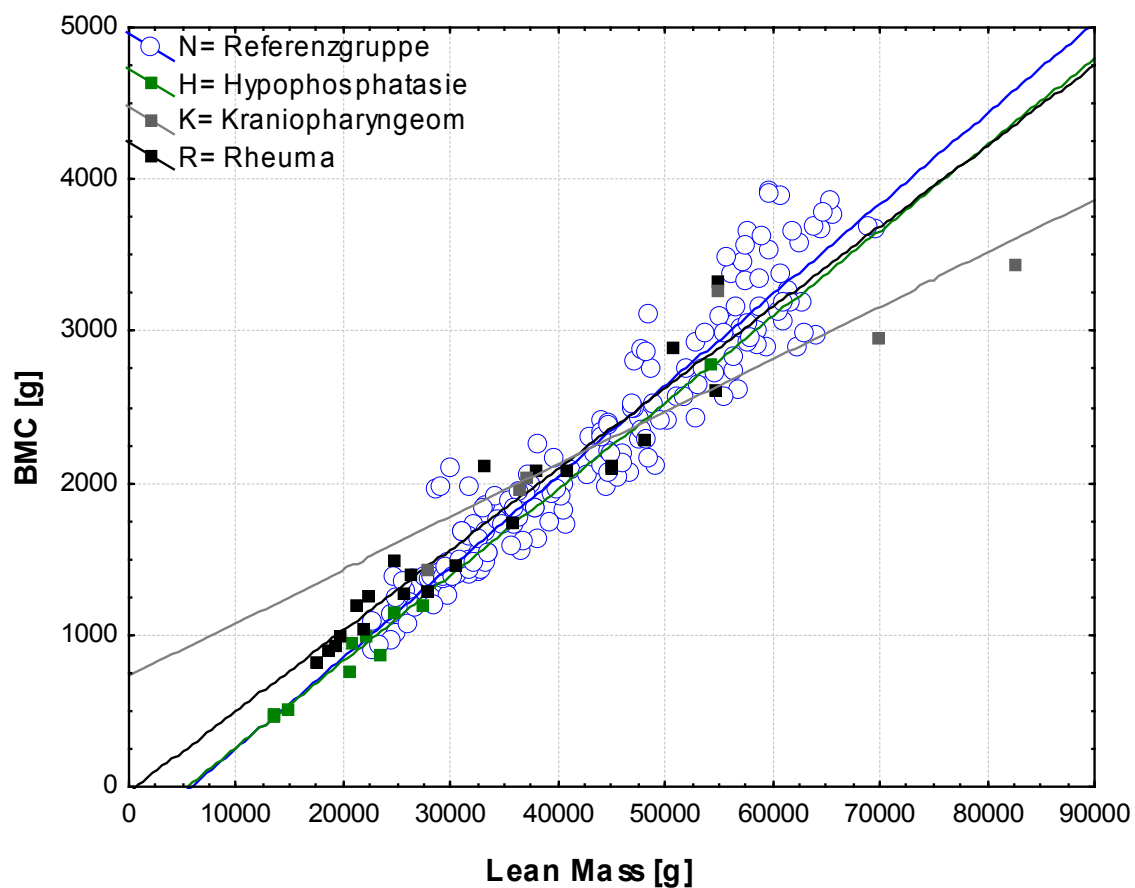


Tabelle 14) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 8

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	0,06	-346,1	$p= 0,84$	$p\leq 0,01$	
H	4397,1	-308,2			
N	0,06	-346,1	$p\leq 0,01$		
K	3319,8	734,1			
N	0,06	-346,1	$p= 0,05$		
R	3211,0	-32,8			

N= Referenzgruppe, H= Hypophosphatasie,  
K= Kranio-pharyngeom, R= Rheuma

In der Abbildung 8) ist das Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse der Jungen grafisch dargestellt.

Das Referenzkollektiv zeigt, wie auch bei den Mädchen, einen mit ansteigendem Gewicht zunehmenden Ganzkörpermineralgehalt (BMC).

Ein Teil der Kinder mit Rheuma verfügt über weniger Muskelmasse, bei noch im Referenzbereich liegenden BMC-Werten, als das Normkollektiv. Je älter die Kinder werden, umso deutlicher unterscheidet sich der grafische Verlauf. Die Kinder verlieren an Muskel- und Knochenmasse (F1:  $p=0,05$ ).

Eine ähnliche Entwicklung deutet sich bei den an Hypophosphatasiepatienten an. Je geringer ihr Körpergewicht und Alter, desto näher liegen sie am Referenzbereich der russischen Kinder. (F1 :  $p=0,84$ ). Tendenziell zeigt sich, dass sie weniger Muskelmasse und eine noch im unteren Referenzbereich liegende Knochenmasse ausbilden.

Etwa 50% der an Kraniopharyngeom erkrankten Jungen weichen nicht vom Referenzkollektiv ab: Das Verhältnis von Muskelmasse und Knochenmasse unterscheidet sich nicht von den weißrussischen Referenten. Zwei der Kranio-pharyngeompatienten verfügen über einen deutlich höheren Körpermuskelanteil. Ihre Knochenmasse ist dennoch 28 % geringer, verglichen mit gleichschweren, gesunden Kindern (F1:  $p\leq 0,01$ ).

### 3.7 a) Das Verhältnis von Knochenmasse zu Knochendichte bei Mädchen Abbildung 9)

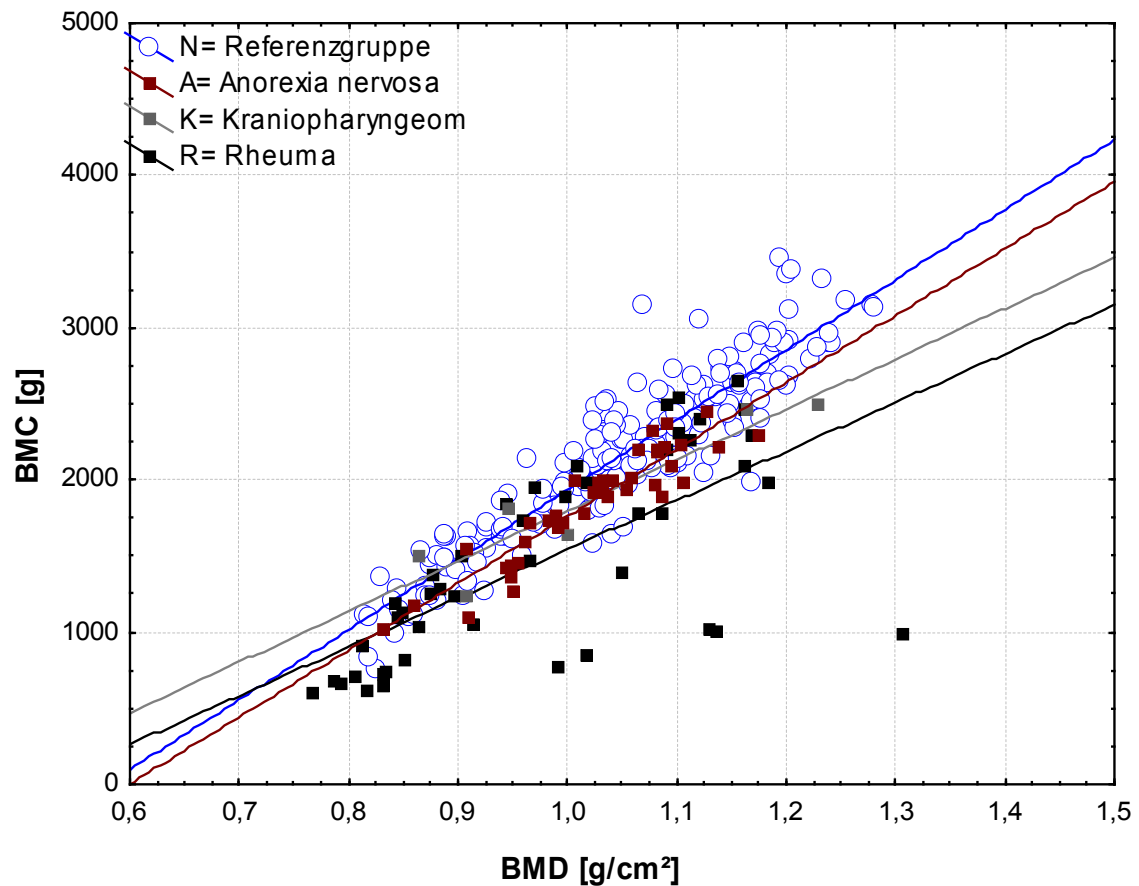


Tabelle 15) Slopes , Intercepts und P-Werte zur Abbildung 9

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	4598,7	-2662,4	p= 0,95	p≤ 0,01	
A	4397,1	-2635,8			
N	4598,7	-2662,4	p= 0,09	p= 0,05	
K	3319,8	-1521,1			
N	4598,7	-2662,4	p≤ 0,01		
R	3211,0	-1665,4			

N= Referenzgruppe, A= Anorexia nervosa,  
K= Kraniohypophysenadenom, R= Rheuma

In der Abbildung 9) ist das Verhältnis von Knochenmasse zu Knochendichte aller Mädchen grafisch dargestellt.

Das Referenzkollektiv lässt eine, mit zunehmender Knochenmasse, ansteigende Knochendichte erkennen.

Bei 50% der Rheumamädchen liegen Knochenmasse und Knochendichte im Referenzbereich der gesunden Mädchen. Die andere Hälfte verfügt über deutlich weniger Knochenmasse. Ihr BMD liegt, mit dem Referenzkollektiv verglichen, zwischen 0,78- 1,3 g/cm<sup>2</sup>. Mit signifikant unterschiedlichem slope ( $p \leq 0,01$ ) zeigt sich eine von den anderen Gruppen abweichende Korrelation zwischen Knochenmasse und Knochendichte.

Die Parameter der anorektischen Mädchen verhalten sich ähnlich wie im Normkollektiv. Mit zunehmendem BMC steigt auch der BMD an (F1:  $p = 0,95$ ).

Mit ihrer Knochenmasse (BMC) nicht von den russischen Kindern abweichend, besitzen sie einen deutlich geringer dichteren Knochen als die Mädchen der Referenzgruppe (F2:  $p \leq 0,01$ ). Der mittlere BMC der anorektischen Mädchen liegt um 14% unter dem der Mädchen der Referenzgruppe.

Aus der Regressionsgerade der Kraniopharyngeompatientinnen lässt sich, ähnlich wie bei den anorektischen Mädchen, erkennen, dass deren Knochendichte mit zunehmender Knochenmasse ansteigt (F1:  $p = 0,09$ ). Im Schnitt ist der Anstieg geringer als beim Referenzkollektiv (F2:  $p = 0,05$ ). Der mittlere BMC der am Kraniopharyngeom erkrankten Mädchen ist um 15% geringer als der der weißrussischen Mädchen.

### 3.7 b) Das Verhältnis von Knochenmasse zu Knochendichte bei Jungen Abbildung 10)

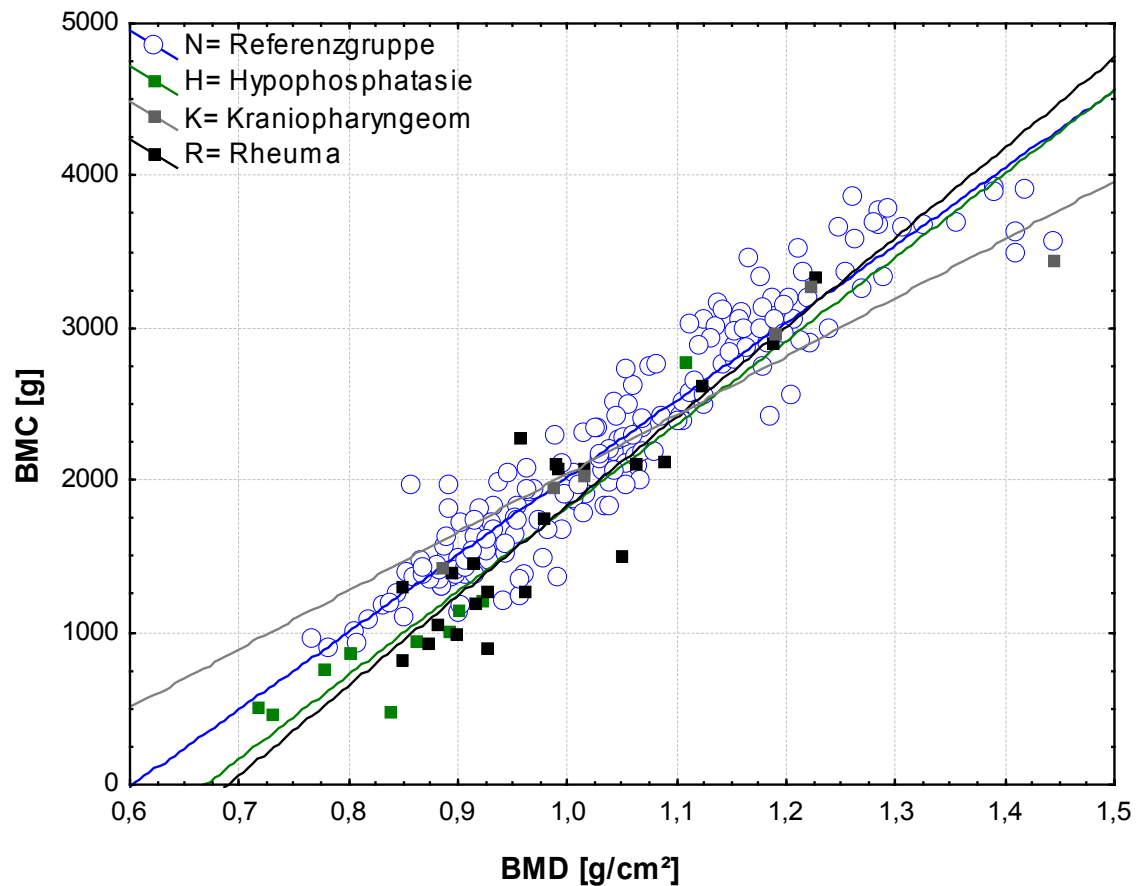


Tabelle 16) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 10

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	5080,6	-3060,4	p= 0,34	p≤ 0,01	
H	4397,1	-3674,3			
N	5080,6	-3060,4	p= 0,05		
K	3319,8	-1802,3			
N	5080,6	-3060,4	p= 0,06	p≤ 0,01	
R	3211,0	-4065,4			

N= Referenzgruppe, H= Hypophosphatasie,  
K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

Die Regressionsgerade des männlichen Referenzkollektivs lässt eine, mit ansteigendem BMC, zunehmende Bone Mineral Density erkennen.

Bei den an Hypophosphatasie erkrankten Jungen zeigt sich respektiv eine zunehmende Knochendichte mit zunehmender Knochenmasse (F1:  $p= 0,23$ ). Der BMD schwankt zwischen 0,7 und 1,1 g/cm<sup>2</sup>. Ihr BMC liegt mit 1000 g deutlich unter dem der gleichaltrigen, weißrussischen Jungen (F2:  $p\leq 0,01$ ). Lediglich ein Junge liegt mit beiden Werten im Referenzbereich des gleichaltrigen Normkollektivs. Drei der an Hypophosphatasie erkrankten Jungen können aufgrund ihren Alters (5 und 6 Jahre bei Messung) nicht mit dem Referenzkollektiv (Messung ab 7. Lebensjahr) verglichen werden. Ihr BMC liegt allerdings im Referenzbereich Gleichaltriger, der von Zanchetta untersuchten Kohorte.

Die Jungen der Rheumagruppe weisen geringfügig höhere Knochendichtewerte als die Hypophosphatasiekinder auf. Im Vergleich zu den weißrussischen Kindern verfügen 50% der Rheumajungen über eine geringere Knochenmasse und Knochendichte. Die andere Hälfte unterscheidet sich kaum von ihnen (F1:  $p= 0,06$ ). Im Gegensatz zu den weißrussischen Kindern lässt sich keine Korrelation zwischen zunehmenden BMC und Knochendichtewerten erkennen (F2:  $p= 0,00$ ).

Die Regressionsgerade des männlichen Kraniopharyngeomkollektivs verläuft flacher als bei den weißrussischen Kindern. Mit zunehmender Knochendichte finden sich niedrigere BMC-Werte als beim Referenzkollektiv (F1:  $p=0,05$ ).



### 3.8 a) Das Verhältnis von Knochendichte zu Muskelmasse bei Mädchen (Abbildung 11)

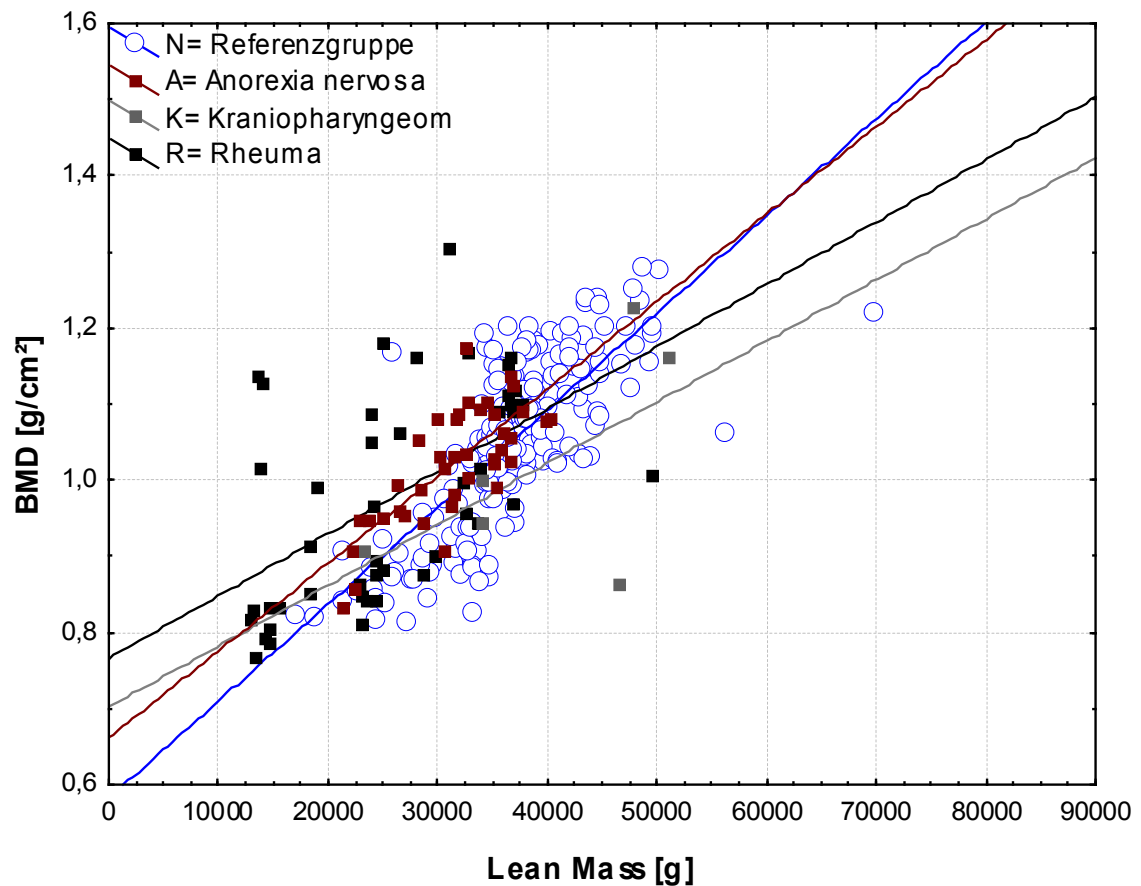


Tabelle 17) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 11

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	1,28	0,58	p= 0,31	p <sub>≤</sub> 0,01	
A	1,15	0,66			
N	1,28	0,58	p= 0,35	p <sub>≤</sub> 0,01	
K	8,02	0,70			
N	1,28	0,58	p <sub>≤</sub> 0,01		
R	8,19	0,77			

N= Referenzgruppe, A= Anorexia nervosa,  
K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

In der Abbildung 11) ist das Verhältnis von Knochendichte und Muskelmasse aller Mädchen grafisch dargestellt.

Der Anstieg der Regressionsgeraden der Kinder und Jugendlichen aus Weißrussland zeigt eine, mit zunehmender Muskelmasse, ansteigende Knochendichte.

Die Mädchen der Rheumagruppe verfügen über weniger Muskelmasse und geringere Knochendichte als die weißrussischen Mädchen (Mittelwerte: Lean N= 36,8 kg, Lean R= 25,7 kg, BMD N= 1,05 g/cm<sup>2</sup>, BMD R= 0,98 g/cm<sup>2</sup>). Eine direkte Korrelation von zunehmender Muskelmasse und steigendem BMC ist nicht zu erkennen (F1:  $p \leq 0,01$ ).

In der Gruppe der Anorexiopatientinnen zeigt der Anstieg der Regressionsgeraden eine Korrelation. Mit nur geringfügig zunehmender Muskelmasse steigen deren Knochendichtewerte an (F1:  $p = 0,31$ ). Die anorektischen Mädchen verfügen über höhere Knochendichtewerte im Vergleich zur Muskelmasse als die weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe. Im Laufe vieler Erkrankungsjahre scheint die Knochendichte unabhängig vom Alter dennoch abzunehmen (F2:  $p \leq 0,01$ ).

Die Mittelwerte von Muskelmasse und Knochendichte der an Kraniopharyngeom erkrankten Mädchen liegen im Referenzbereich der weißrussischen Mädchen. Mit zunehmender Muskelmasse weisen sie dennoch niedrigere Knochendichtewerte im Vergleich zur Referenzgruppe auf und unterscheiden sich somit signifikant davon (F2:  $p \leq 0,01$ ).

### 3.8 b) Das Verhältnis von Knochendichte zu Muskelmasse bei Jungen Abbildung 12)

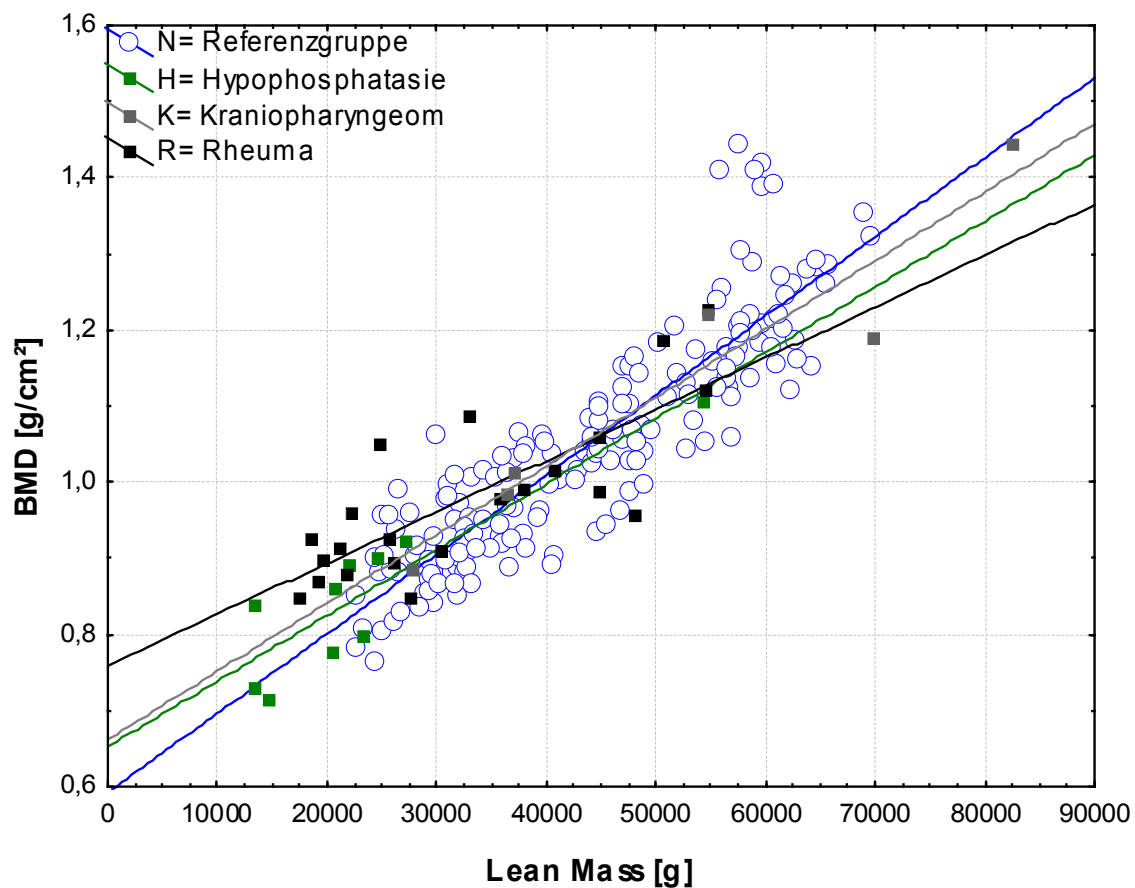


Tabelle 18) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Graphik 12

		F1	F2	F3
	Slopes	Intercepts	P-Wert	P-Wert
N	1,04	0,59	$p = 0,31$	$p \leq 0,01$
H	8,63	0,65		
N	1,04	0,59	$p = 0,35$	$p \leq 0,01$
K	8,99	0,66		
N	1,04	0,59	$p \leq 0,01$	
R	6,73	0,76		

N= Referenzgruppe, H= Hypophosphatasie,  
K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

In der Abbildung 12) ist das Verhältnis von Knochendichte zu Muskelmasse bei Jungen grafisch dargestellt.

Analog zu den Mädchen besteht auch bei Jungen ein Zusammenhang zwischen Muskelmasse und Knochendichte. Für die Jungen der Referenzgruppe lässt sich mit zunehmender Muskelmasse ein signifikanter Anstieg des BMD verzeichnen.

Die Kraniopharyngeompatienten finden sich innerhalb des Referenzbereiches der gesunden Kinder. Mit zunehmender Muskelmasse nimmt auch deren Knochendichte zu und unterscheidet sich nicht signifikant von gesunden Kindern mit vergleichbarer Muskelmasse (F1:  $p= 0,31$ ).

Bei den Jungen mit Rheuma, ist die Streuung von Knochendichte und Muskelmasse etwas größer. Die Korrelationsgeraden der Jungen mit Rheuma und der Referenzgruppe unterscheiden sich deutlich (F1:  $p\leq 0,01$ ).

Respektiv liegt auch bei den an Hypophosphatasie erkrankten Kindern und Jugendlichen die Streuung von Knochendichte und Muskelmasse höher als beim Referenzkollektiv (F1:  $p= 0,31$ ). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Muskelmassenzunahme und Anstieg der Knochendichte kann nicht beschrieben werden.

### 3.9 a) Das Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse zum Alter bei Mädchen

Abbildung 13)

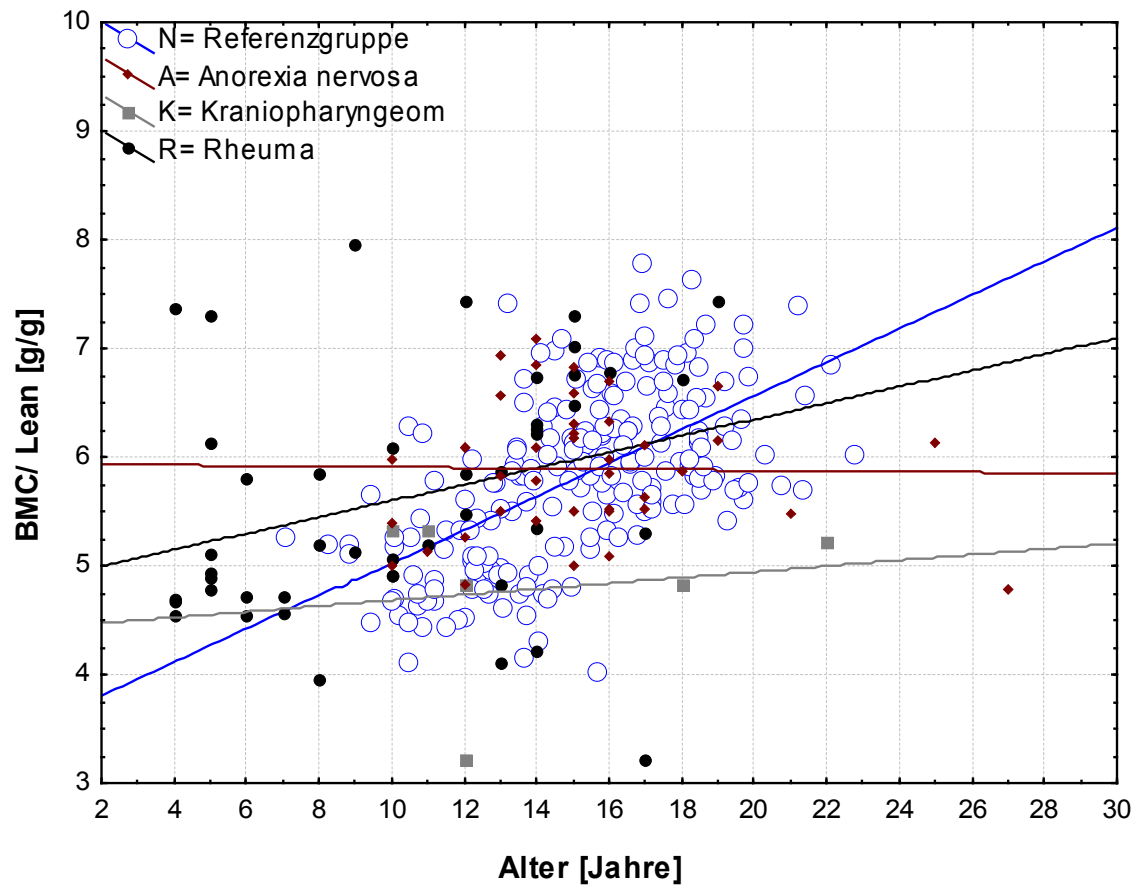


Tabelle 19) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 13

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	0,15	3,49	$p \leq 0,01$		
A	0,00	5,94			
N	0,15	3,49	$p = 0,28$	$p \leq 0,01$	
K	0,03	4,42			
N	0,15	3,49	$p \leq 0,01$		
R	0,08	4,85			

N= Referenzgruppe, A= Anorexia nervosa,  
K= Kraniopharyngeom, R= Rheuma

In der Abbildung 13) wurde das Verhältnis von Knochenmasse und Muskelmasse im Vergleich zum Alter der Mädchen dargestellt. Ein altersabhängiger Anstieg von Knochen- und Muskelmasse ist ersichtlich. Die erkennbare Streuung der Faktoren ist in den einzelnen Patientengruppen relativ grob. Es deuten sich jedoch relevante Unterschiede an.

Für die Referenzgruppe findet sich ab einem Alter von 15 Jahren tendenziell ein leichter Anstieg des Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse. Die weißrussischen Mädchen bauen somit ab einem Alter von ca. 15 Jahren mehr Knochenmasse im Verhältnis zur Muskelmasse auf. Hormonelle Veränderungen mit Beginn der Pubertät scheinen maßgeblich beteiligt zu sein.

Bei den an Rheuma erkrankten Mädchen lässt sich keine altersbezogene Korrelation von Muskelmasse zur Knochenmasse erkennen ( $p \leq 0,01$ ). Die Ursachen sind in der Krankheitsdauer mit eventuellen Spätfolgen, wie Muskelschwund bei Immobilität oder Glukokortikoid induzierte Osteopenie zu suchen. Trotz geringer Fallzahl zeigen die Mädchen der Kraniopharyngeomgruppe ein deutlich von den weißrussischen Mädchen abweichendes Knochen- und Muskelmassenverhältnis ( $p \leq 0,01$ ). Es besteht keine altersbezogene signifikante Korrelation beider Faktoren.

Bei den anorektischen Mädchen findet sich ein annähernd konstantes Verhältnis von Muskelmasse zur Knochenmasse (F1:  $p \leq 0,01$ ).

### 3.9 b) Das Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse zum Alter bei Jungen

Abbildung 14)

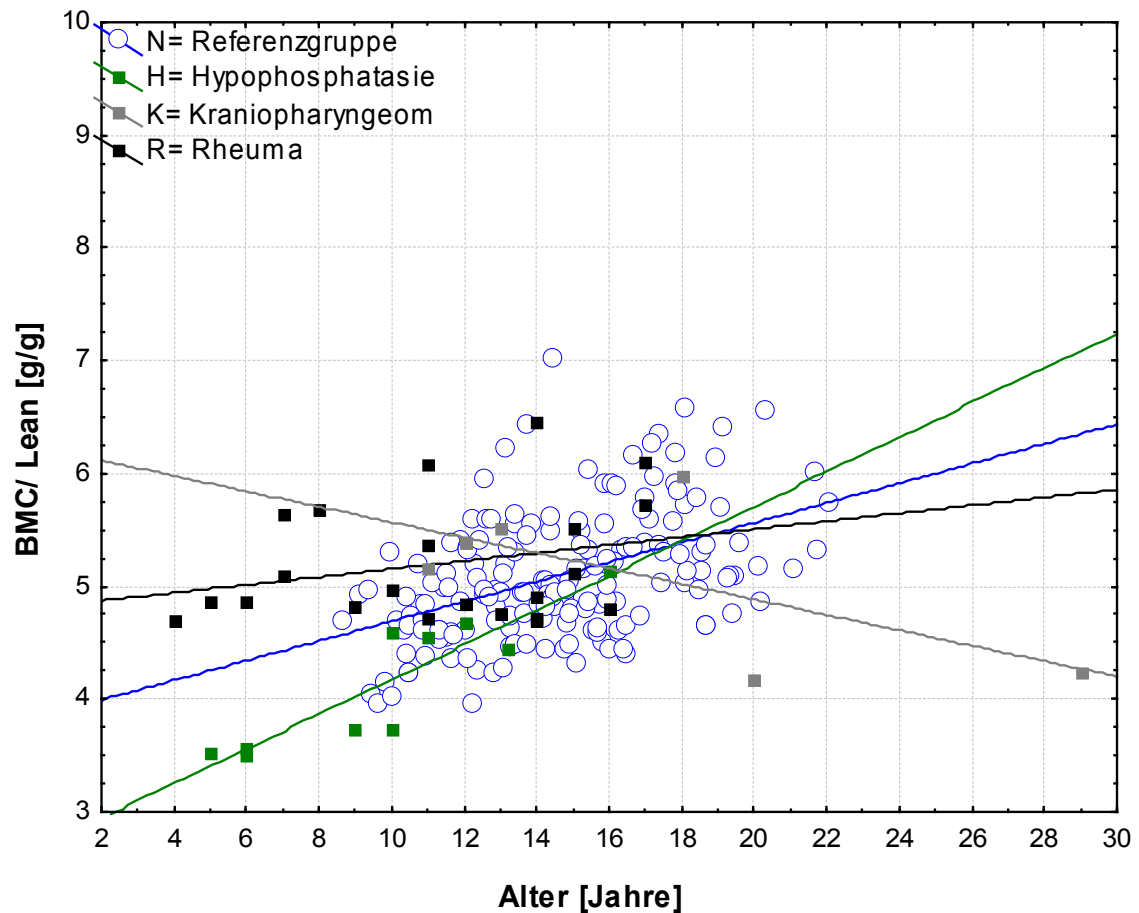


Tabelle 20) Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 14

	Slopes	Intercepts	F1 P-Wert	F2 P-Wert	F3 P-Wert
N	0,09	3,82	$p= 0,03$		
H	0,15	2,64			
N	0,09	3,82	$p \leq 0,01$		
K	0,07	6,25			
N	0,09	3,82	$p= 0,02$		
R	0,04	4,80			

N= Referenzgruppe, H= Hypophosphatasie,  
K= Kranioopharyngeom, R= Rheuma

In der Abbildung 14) wurde das Verhältnis von Knochenmasse und Muskelmasse im Vergleich zum Alter der Jungen dargestellt.

Während bei den weißrussischen Mädchen das Verhältnis von Knochen- zu Muskelmasse etwa ab dem 15. Lebensjahr deutlich ansteigt, zeigt sich bei den Jungen lediglich ein geringer Anstieg.

Bei den Jungen der Rheumagruppe erkennt man keinen signifikanten altersbezogenen Zusammenhang zwischen Muskel- und Knochenmassenzunahme (F1:  $p=0,02$ ). Ein grafischer Vergleich der jüngeren Rheumatiker (4- 7Jahre) mit dem Referenzkollektiv ist aus Mangel an Gleichaltrigen nicht möglich. Knochenmasse und Muskelmasse scheinen im gleichen Verhältnis zuzunehmen.

Die Regressionsgerade der an Hypophosphatasie leidenden Jungen zeigt einen deutlichen Anstieg. Das Verhältnis Knochenmasse zu Muskelmasse nimmt altersbezogen zu (F1:  $p=0,03$ ).

Bei den Jungen mit Kraniopharyngeom erkennt man keine altersabhängige Korrelation zwischen Knochenmassen- und Muskelmassenzunahme. Während die jüngeren Jungen (11- 13 Jahre) ein unauffälliges Verhältnis aufweisen, zeigt sich bei 20 und 29 Jährigen ein sehr niedriges Verhältnis von Knochenmasse und Muskelmasse. Diese Gruppe unterscheidet sich somit signifikant von der Referenzgruppe (F1:  $p\leq 0,01$ ).



## **4 Diskussion**

### **4.1 Körpergewebezusammensetzung bei den Patienten**

Die in die Studie eingeschlossenen Patientengruppen wurden hinsichtlich ihrer Körpergewebezusammensetzung untersucht, um anschließend eventuelle Einflüsse von Knochenmasse und Muskelmasse zu definieren. Analysiert wurden die Einflüsse von Body Mass Index (BMI), Muskelmasse (Lean), Fettmasse (Fat), Bone Mineral Content (BMC) und Bone Mineral Density (BMD).

Es zeigten sich geringfügige Unterschiede zwischen allen Jungen und Mädchen. Die Jungen verfügten über einen höheren Muskelanteil bei einem geringeren Körperfettgehalt und gleichem mittleren BMI. Die mittleren BMC- und BMD-Werte korrelieren mit denen der Mädchen (Tabellen 6 a und b).

Signifikante Unterschiede der Körpergewebezusammensetzung zeigten sich im Vergleich der einzelnen Patientengruppen und werden separat diskutiert.

### **4.2 Repräsentativität der Patientengruppen bezüglich Teilnehmerzahl und Altersverteilung sowie der weißrussischen Kinder und Jugendlichen als Referenzgruppe**

In die Studie wurden neben der Referenzgruppe chronisch kranke Kinder und Jugendliche eingeschlossen, deren Krankheitsbild den Knochenstoffwechsel zu beeinflussen scheint. Als relativ große Gruppe ist die Anorexia nervosa, mit 40 Probandinnen, vertreten. Die Gruppe ist, wegen der relativ breiten Altersverteilung und hohen Repräsentativität, gut mit den gleichaltrigen Mädchen der Referenzgruppe vergleichbar.

In die Gruppe der Rheumapatienten wurden 46 Mädchen und 22 Jungen aufgenommen. Aufgrund der Fallzahl ist auch in dieser Gruppe eine hohe Repräsentativität gegeben. Nachteilig ist das niedrige Durchschnittsalter (10 Jahre

bei Mädchen, 11 Jahre bei Jungen), das deutlich unter dem der Referenzgruppe liegt und den altersabhängigen Vergleich beeinträchtigt.

Eine ähnliche Problematik ergab sich bei der Auswertung der Daten der an Hypophosphatasie erkrankten Kinder und Jugendlichen. Der jüngste Teilnehmer ist zum Untersuchungszeitpunkt 5 Jahre alt. Mit insgesamt 10 Patienten ist die Fallzahl der Hypophosphatasiepatienten weniger repräsentativ. Mit einer Prävalenz von 70 Fällen in Deutschland können keine höheren statistischen Anforderungen erfüllt werden.<sup>46</sup>

Eine mäßige Teilnehmerzahl bietet mit 6 Jungen und 6 Mädchen die Gruppe der Kraniopharyngeompatienten, die mit einem Durchschnittsalter von 14 Jahren bei den Mädchen, 17 Jahren bei den Jungen gut mit dem Referenzkollektiv verglichen werden konnten.

Zunächst stellte sich die Frage nach der Repräsentativität der weißrussischen Studienteilnehmer als „knochengesunde“ Referenzgruppe. Trotz der Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms eigneten sich die weißrussischen Kinder und Jugendlichen als Referenzgruppe. Sie erwiesen sich als „knochengesund“ und passten bezüglich Alter, Größe und Gewicht zu den vier Patientengruppen. Dennoch ist einschränkend zu bemerken, dass es sich um Kinder handelt, die unter anderen Lebensumständen, mit anderen Ernährungsgewohnheiten und Umwelteinflüssen aufgewachsen sind, als die untersuchten deutschen Kinder. Das Pubertätseintrittsalter, dem wichtige Veränderungen im Knochenstoffwechsel nachfolgen, wurde in die Untersuchungen nicht miteinbezogen.

Um das Kriterium „knochengesund“ zu erfüllen, sollten die weißrussischen Kinder

1. osteodensitometrisch nicht von gleichaltrigen, gesunden Kindern und Jugendlichen abweichen und mussten
2. normale, Knochenstoffwechsel relevante, klinisch-chemische Laborwerte aufweisen.

---

<sup>46</sup> Girschick et al., 1999

Die folgende Tabelle belegt, durch im Normbereich liegende, Knochenstoffwechsel relevante Laborwerte der weißrussischen Kinder und Jugendlichen, nämlich Calcium, Phosphat, alkalische Phosphatase und Parathormon, die Verwendbarkeit der Gruppe als Referenzkollektiv.<sup>47</sup>

**Tab. 21) Auszug „ Impact of Parathyroid Status and Ca and Vitamin- D Supplementation on Bone Mass and Muscle-Bone Relationship in 208 Belarussian Children after Thyroidectomy because of Thyroid Carcinoma”**

	Boys		Girls	
	No supplementation	AT10 + Ca	No supplementation	AT10 + Ca
n (baseline visit)	53	36	63	56
- weight (kg)	46.8 ± 14.8	46.3 ± 15.1	46.7 ± 15.1	44.1 ± 12.8
- height (cm)	151.9 ± 15.0	153.4 ± 16.6	150.6 ± 14.3	150.5 ± 13.5
n (visit 2)	53	34	56	51
- weight (kg)	49.6 ± 15.3	49.6 ± 14.7	48.5 ± 15.5	46.6 ± 13.1
- height (cm)	155.7 ± 15.5	156.1 ± 15.9	153.0 ± 13.9	153.0 ± 13.3
levothyroxine dose (µg/d)	140 ± 32	150 ± 43	139 ± 37	136 ± 35

	Ref. range	NPTsuppl-	HPTsuppl+	p
Ca [mmol/l]	2.0 – 2.7	2.33 ± 0.16	1.82 ± 0.37	< 0.001
Phosphate [mmol/l]	0.87 – 1.45	1.56 ± 0.22	2.19 ± 0.56	< 0.001
AP [U/l] boys	86 – 390	297 ± 149	245 ± 129	0.002
AP [U/l] girls	69 – 330	boys + girls	boys + girls	
iPTH(1 – 84) [pg/ml]	10 – 65	31.4 ± 20.3	6.3 ± 8.5	< 0.001

### 4.3 Vergleich von BMC und BMD der Referenzgruppe mit publizierten Daten von Zanchetta

Kritisch zu beurteilen sind die Auswertungen und Prognosen der besonders jungen chronisch kranken Kinder (7- 9 Jahre). Bei der Analyse der Grafiken könnte es zu Fehlinterpretationen aufgrund mangelnder, gleichaltriger Referenzpatienten kommen. Wir mussten hierfür auf die veröffentlichten Referenzwerte der Kohorte kaukasischer Kinder von Zanchetta zurückgreifen.

<sup>47</sup> Schneider et al., 2004

Zanchetta untersuchte 1995 900 gesunde, kaukasische Kinder und junge Erwachsene auf ihre Körperzusammensetzung. 90% dieser Kinder und Jugendlichen stammen aus Europa.<sup>48</sup> Anhand der Kohorte von Zanchetta wurde unser Referenzkollektiv auf ihre Knochengesundheit überprüft.

Die Tabellen 8a) und b) sowie die aufgeführten Grafiken (Abbildung 3-6) zeigen keine signifikanten Unterschieden der BMC- und BMD-Mittelwerte zwischen unserem Referenzkollektiv und der Kohorte von Zanchetta.<sup>48</sup>

Zu berücksichtigen gilt, dass die Messungen beider Patientengruppen an verschiedenen Messgeräten durchgeführt wurden. Die weißrussischen Kinder wurden mit einem DXA-Gerät vom Typ DPX- L (Lunar Corp., Madison, WI) gemessen während für die Kohorte von Zanchetta ein DXA-Gerät einer anderen Firma zu Anwendung kam. Geräte abhängige, geringfügige Messunterschiede sind somit nicht auszuschließen.

Bei den Untersuchungen der Jugendlichen wurde das Pubertätsalter nicht berücksichtigt. Die Abstammung der von Zanchetta untersuchten Kinder und Jugendlichen geht auf unterschiedliche europäische Länder zurück. Deren Lebensumstände und Ernährungsgewohnheiten stimmen nicht zwangsläufig mit denen der weißrussischen Kinder überein, bilden zusammen mit genetischer Veranlagung, ethnischer Herkunft und Umwelteinfluss wichtige Einflussfaktoren auf das Pubertätseintrittsalter. Für den Knochenstoffwechsel bedeutet eine frühzeitig einsetzende Pubertät, einen höheren Knochenmineralisierungsgrad als bei gleichaltrigen, präpubertären Kindern.<sup>49</sup> Dies könnte ein Grund für den um 105 g höheren mittleren BMC der weißrussischen Kinder im Vergleich zur gleichaltrigen Kohorte von Zanchetta sein. Der Unterschied ist allerdings als gering zu bewerten.

„Bone Mineral Content“ und „Bone Mineral Density“ beider Gruppen gleichaltriger Kinder unterschieden um lediglich 2% und 1%. Die weißrussischen Kinder und Jugendlichen können somit als knochengesunde Referenzgruppe be-

---

<sup>48</sup> Zanchetta et al., 1995

<sup>49</sup> Ballabriga, 2000

trachtet und zum Vergleich zu den chronisch kranken Studienteilnehmern herangezogen werden.

#### **4.4 Interpretation der Daten von Anorexiepatientinnen**

Die Auswertungen der Knochendichtmessungen der Anorexiepatientinnen zeigten, dass Knochenmasse und Muskelmasse korrelieren. Die Patientinnen mit einem milderen Erkrankungsverlauf und einer höheren Muskelmasse zeigten einen geringeren Knochenmassenverlust.

Besonders ältere Anorexiepatientinnen, deren Erkrankungsbeginn mehrere Jahre zurückliegt, verlieren Knochensubstanz. Diesen Patientinnen gilt besonderes Augenmerk, da die Knochendichteverluste erheblich sein können, und eine spätere Osteoporoseerkrankung mit der Entwicklung von Knochenbrüchen ein hohes Risiko darstellen. Ziel der Behandlung sollte somit eine Gewichtszunahme und ein Muskelaufbau sein.

Anorektische Patienten versuchen oftmals, neben einer Mangelernährung, durch übertriebene sportliche Betätigung Gewicht zu verlieren. Mehrere Studien zeigten, dass exzessive sportliche Betätigung zu einem Verlust an Knochenmasse führt. Ein durch mäßige, sportliche Aktivität erzielter Muskelaufbau wirkt hingegen günstig auf die Knochendichte. Der primär günstige Einfluss sportlicher Aktivität kann, wenn die körperliche Betätigung zu stark reduziertem Körpergewicht und Amenorrhoe führt, verloren gehen und damit zu signifikantem Knochenabbau führen.<sup>50</sup>

Es ist bekannt, dass es erst sehr spät im Krankheitsverlauf der Anorexie zu hormonell bedingtem Ausbleiben der Menstruation kommt.<sup>51</sup> Durch Hypoöstrogenismus wird zusätzlich zum Muskelschwund, Kalzium- und Phosphatmangel die Knochenresorption weiter gesteigert. Es entwickelt sich eine metabolisch

---

<sup>50</sup> Biller et al., 1998

<sup>51</sup> Bolton et al., 2005

bedingte Osteopenie. Eine Hormonersatztherapie erwies sich in Studien allerdings nur selten von Nutzen.<sup>52</sup> Eine Knochendichtezunahme konnte meist erst im Zusammenhang mit Genesung erzielt werden. Somit scheint, wie auch in unseren Untersuchungsergebnissen ersichtlich, ein Muskelmassenzuwachs bei anorektischen Patienten eine maßgebliche Rolle zu spielen und wichtiger Therapieansatz zur Verbesserung der Knochenfestigkeit und Reduktion des Frakturrisikos zu sein.

#### **4.5 Interpretation der Daten von Hypophosphatasiepatienten**

Die Untersuchungsergebnisse der Hypophosphatasiepatienten zeigten, ebenso wie bei den anorektischen Patientinnen, eine Korrelation von zunehmender Muskelmasse und Knochenmassenzuwachs. Sie verfügten bei einem geringeren Muskelgehalt, über einen deutlich schwächeren Knochen im Vergleich zu den weißrussischen Kindern. Im Referenzbereich liegende Knochenmassenwerte zeigten sich lediglich bei sehr jungen Hypophosphatasiepatienten. Die Erkrankungsdauer und der Ausprägungsgrad der Hypophosphatasie scheinen somit einen starken Einfluss auf die Entwicklung der Knochenveränderungen zu haben.

Wir beobachteten einen mit zunehmender Muskelmasse höheren Knochenmassenanteil, wobei die Knochendichte, wie auch bei den Rheumakindern, nicht eng mit der Muskelmasse korreliert. Grund hierfür könnte in der ursächlichen, krankheitsbedingten Mineralisierungsstörung des Knochens liegen.<sup>53</sup>

Die an Hypophosphatasie erkrankten Jungen zeigten, im Vergleich zu den gesunden Referenzjungen, niedrigere BMC-Werte bei im unteren Referenzbereich liegenden oder erniedrigten BMD. Ursächlich scheint der krankheitsbedingte Mangel an alkalischer Knochenphosphatase eine maßgebliche Rolle zu spielen. Durch die mangelhafte Ausbildung von Kalziumphosphatkristallen wird die Mineralisierung des Knochens reduziert.<sup>54</sup>

---

<sup>52</sup> Robinson et al., 2000

<sup>53</sup> Braun et al., 2001

<sup>54</sup> <sup>55</sup> Girschick et al., 1999

Unsere Untersuchungen verdeutlichten, dass sich die Knochendichte zunächst nicht mit zunehmender Muskelmasse erhöht, sondern vorab ein Anstieg des BMC erfolgt. Der Knochen wurde somit stabiler.

Mehrere Studien beschäftigten sich mit verschiedensten Therapieansätzen zur Behandlung der Hypophosphatasie. Der Versuch, die alkalische Knochenphosphatase zu substituieren, brachte keinen Erfolg. Die Erkrankten profitierten von einer adäquaten Schmerztherapie mit NSRI.<sup>55</sup> In Folge dieser Therapie konnten sich die Patienten durch Schmerzreduktion besser bewegen und somit durch physiotherapeutische Maßnahmen einen Muskelaufbau erzielen.

Bei älteren Hypophosphatasiepatienten unserer Studie zeigte sich, dass eine metabolisch induzierte Osteopenie durchaus durch einen entsprechend hohen Muskelanteil teilweise kompensiert zu sein schien. Der Vergleich vom Knochen- und Muskelmassenverhältnis im Bezug auf das Alter der Kinder belegt diese Hypothese. Fragwürdig bleibt, ob eine schmerzlindernde Dauertherapie mit NSRI die metabolisch induzierte Osteopenie zusätzlich nachteilig beeinflusst, durch adäquate Muskelmassenzunahme und somit Stabilisierung des Knochens eine Schmerzlinderung erfolgt und die Therapie mit NSRI in Folge reduziert oder gar abgesetzt werden kann.

#### **4.6 Interpretation der Daten von Kraniopharyngeompatienten**

Die Knochendichtemessung unterliegt vor allem bei den Kraniopharyngeompatienten einem starken Einfluss des sogenannten „Fettfehlers“.

Stark übergewichtige Kraniopharyngeompatienten zeigten in der Analyse der Körpergewebezusammensetzung einen hohen Muskelanteil und stark erniedrigte BMC-Werte. Ursächlich stellen wir zwei Hypothesen auf:

1. Fettfehler bei der DXA-Messung
-

## 2. Einfluss von Steroiden

Beim sogenannten „Fettfehler“ wird bei der Berechnung des Körperweichteilanteils die Fettmasse fehlerhaft von der Muskelmasse unterschieden. Dadurch kann das Knochen-Muskelverhältnis zugunsten oder Ungunsten der Muskelmasse verschoben sein und somit an Aussagekraft verlieren. Dies hängt von der Inhomogenität der Fettverteilung im Körper ab und sollte als Ursache für die Abspaltung einer zweiten Gruppe unter den Kraniopharyngeompatienten, die sich durch niedrigere BMC-Werte, und einem höheren Körpermuskelanteil kennzeichneten, in Betracht gezogen werden.

Aus den Ergebnissen wird ersichtlich, dass sich Knochenmasse und Knochen-dichte der normal gewichtigen Kraniopharyngeompatienten äquivalent verändern, wodurch die Hypothese des Fettfehlers zusätzlich erhärtet wird.

Die Untersuchung des Zusammenhangs von Muskelmasse und Mineralflächendichte (BMD) des Knochens verdeutlichte, dass im Gegensatz zu den knochengesunden Referenzkindern bei adipösen Kraniopharyngeompatienten beide Werte nicht korrelieren. Dies spricht zum einen dafür, dass exogene Einflüsse, zum Beispiel mit metabolischem Hintergrund (langjährige Steroidtherapie), die Knochenentwicklung entsprechend beeinträchtigen.<sup>56</sup> Ein hoher Muskelanteil scheint bei diesen Patienten nicht mit einer höheren Knochenmasse zu korrelieren.

Fraglich bleibt die Genauigkeit der durch DXA-Messung bestimmten Muskelmasse, die nicht als Absolutwert verstanden werden sollte. Bei der Untersuchung des kleinen Patientenkollektivs blieben die eingenommene Steroiddosis sowie der physische Status der Patienten unberücksichtigt.

Im Vergleich mit adipösen Referenzpatienten konnte dennoch ein Knochenmassenverlust verzeichnet werden, sodass Fettfehler bei der DXA-Messung in den Hintergrund rücken. Vielmehr sollten metabolische Faktoren sowie, ein durch Adipositas bedingter, Bewegungsmangel die zur Minderbeanspruchung und somit verminderter Knochenfestigkeit führen, diskutiert werden. Ver-

---

<sup>56</sup> Nunez et al., 2007



schiedene Studien belegen die Hypothese, dass Adipositas zu einer Verminderung der Mineralflächendichte führt.<sup>57</sup>

#### **4.7 Interpretation der Daten von Rheumapatienten**

Bei der Untersuchung der Rheumakinder fielen sehr unterschiedliche Ergebnisse auf, wobei das Geschlecht eine untergeordnete Rolle spielte.

Ein Teil der Patienten zeigte, wie auch bei den weißrussischen Kindern, eine Korrelation von Muskelmasse und Knochenfestigkeit wobei deren Mittelwerte im unteren Referenzbereich lagen.

Der andere Teil der Patienten verfügte krankheitsbedingt über einen geringen Körpermuskelanteil, bei noch im unteren Referenzbereich liegenden BMC. Der Knochenmineralgehalt korrelierte nicht signifikant mit der Muskelmasse. Eine altersabhängige Korrelation von Knochen- und Muskelmasse wurde nicht verdeutlicht. Lediglich eine kleine Gruppe von 3 Mädchen zeigte unauffällige Knochenmassenwerte bei stark verminderter Muskelmasse.

Die klinische Anamnese der chronisch kranken Kinder und Jugendlichen wurde in unserer Studie nur eingeschränkt berücksichtigt. Erkrankungsdauer sowie die Dauer und Dosis der entzündungshemmenden Therapie wurden nicht gesondert erfasst. Aussagen über den Krankheitsverlauf der Patienten sind somit spekulativ. Dennoch lassen unsere Analysen Rückschlüsse auf den Krankheitsverlauf ziehen. Es ist zu vermuten, dass es im Rahmen der Erkrankung vorerst zu einem Muskelschwund aufgrund schmerzbedingtem Bewegungsmangels kommt, dem sich Knochenabbau oder fehlender Aufbau anschließen. Das Zeitintervall bis zur Entstehung von Veränderungen der Knochensubstanz wird durch metabolische, exogene und genetische Faktoren stark beeinflusst. Die Korrelation zwischen BMC und BMD ist schwach. Dies deutet auf Knochenwachstumsstörungen hin. Bechthold und andere zeigten, dass BMC und die Knochenfestigkeit um so niedriger sind, je länger der Erkrankungszeitraum und schwerer die Erkrankung. Aufgrund einer verminderten Körpergröße

---

<sup>57</sup> Müller et al., 2003

der untersuchten Patienten stellten sie auch die Hypothese einer Knochenwachstumsstörung auf, die wir mit unseren Ergebnissen erhärten.<sup>58</sup>

Erkrankte Rheumapatienten werden oftmals über einen langen Zeitraum anti-phlogistisch therapiert. Zum Einsatz kommen eine Reihe von entzündungshemmenden Medikamenten, die mit vielen Nebenwirkungen behaftet sind. Am Knochen führen sie zu einer Osteopenie.<sup>59</sup> Niki und andere zeigten 2007 das NSRI neben den positiven, antiinflammatorischen Effekten zu Veränderungen im Knochenstoffwechsel insbesondere zu stark verlangsamten Knochenumbauprozessen und Osteopenie führen.<sup>60</sup>

In unserer Analyse wurden Wirkstoff, Beginn und Dauer der Anwendung nicht berücksichtigt. Somit lässt sich die Frage, ob es aufgrund der Medikation zu einer Osteopenie gekommen ist, nicht eindeutig beantworten.

Die Ergebnisse der Untersuchungen zeigten jedoch, dass vor allem die älteren, seit mehreren Jahren erkrankten Patienten über weniger Knochenmasse und signifikant weniger Muskelmasse als die Referenzgruppe verfügten. Nur drei junge, an Rheuma erkrankte Mädchen zeigten keine Knochenveränderungen bei signifikant erniedrigtem Muskelanteil in der Ganzkörperabsorptiometrie. Die Ursache könnte im noch nicht chronifizierten Krankheitsverlauf liegen.

Patienten mit normaler Muskelmasse wiesen keine signifikanten Knochenmassenveränderungen auf. Ein Zusammenhang zwischen Muskel- und Knochenmasse wird somit deutlich. Der Verlust an Muskelmasse führt zu einer Osteopenie, die durch medikamentöse Langzeittherapie metabolisch verstärkt wird. Ein Muskelaufbau wirkte sich somit positiv auf die Knochenfestigkeit und den Erkrankungsverlauf aus. Die Knochendichte (BMD) zeigte eine geringere Abhängigkeit von der Muskelmasse. Sie scheint starken Schwankungen und Wirkung der antiphlogistischen Medikation zu unterliegen. Glukokortikoide scheinen dabei eine übergeordnete Rolle zu spielen. In der Studie von Van

---

<sup>58</sup> Bechthold et al., 2005

<sup>59</sup> Miehle, 2000

<sup>60</sup> Niki et al., 2007

Everdingen wurden selbst niedrigen Dosen Prednisolon negative Effekte auf den BMD zugeschrieben.<sup>61</sup>

---

<sup>61</sup> Van Everdingen et al., 2003

## 5 Zusammenfassung

Das Ziel der Studie lag in der Analyse des Zusammenhangs von Muskel- und Knochenmasse als Surrogat für Kraft und Knochenfestigkeit. In der vorliegenden Arbeit wurden insgesamt 265 Kinder und junge Erwachsene, im Alter von 4- 29 Jahren, mittels DXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) auf ihre Körpergewebezusammensetzung untersucht. Das Patientenkollektiv setzte sich aus Kindern und jungen Erwachsenen zusammen, die an Anorexia nervosa (40), Hypophosphatasie (10), Kraniopharyngeom (12) und juvenilem Rheuma (68) erkrankt waren. Ihnen wurde eine Referenzgruppe, bestehend aus 79 weißrussischen Mädchen und 56 Jungen, gegenübergestellt, die aufgrund eines differenzierten Schilddrüsenkarzinoms thyreoidektomiert wurden. Die weißrussischen Kinder wurden im Zeitraum von sechs Monaten und 4 Jahren postoperativ mehrfach untersucht und zeigten eine unauffällige Knochenentwicklung. Trotz ihres Schilddrüsenkarzinoms eigneten sie sich als Referenzgruppe. Sie wurden anhand der Kohorte von Zanchetta, die 900 gesunde, kaukasische Kinder und Jugendliche umfaßt, auf ihre Vergleichbarkeit und Knochengesundheit überprüft. Unsere Referenzpatienten unterschieden sich osteodensitometrisch nicht von gleichaltrigen Kindern und Jugendlichen der Zanchetta-Studie, die als gesund betrachtet wurden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede der BMC- und BMD-Mittelwerte verzeichnet werden.

Die Untersuchungsergebnisse der DXA-Messungen an den Referenzpatienten bestätigen, dass die Knochenmasse als Surrogat für Festigkeit eng mit der Muskelmasse korreliert. Mit zunehmender Muskelmasse steigt auch der BMC an. Mit Zunahme des BMC nimmt die Mineralflächendichte (BMD) zu. Keines der weißrussischen Kinder mit altersentsprechend normal ausgebildeter Muskulatur hatte einen erniedrigten BMC. Die Entwicklung der Muskelmasse hatte somit eine ungestörte Entwicklung der Knochenmasse zur Folge.

Die Ergebnisse der DXA-Messungen an den Anorexiepatientinnen zeigten ebenso eine enge Korrelation von Knochen- und Muskelmasse. Patientinnen mit einem milderen Erkrankungsverlauf und einer höheren Muskelmasse verfügten über eine höhere Knochenfestigkeit als Patientinnen mit niedrigerem Gewicht und geringerer Muskelmasse. Besonders ältere Patientinnen, deren Erkrankungsbeginn mehrere Jahre zurückliegt, wiesen einen deutlich erniedrigten Knochenmineralgehalt auf. Weitere Untersuchungen zeigten, dass die Gesundung einen positiven Effekt auf die Entwicklung der Knochendichte hat. BMC und BMD nehmen mit zunehmender Muskelmasse zu.

Die Untersuchungsergebnisse der Hypophosphatasiepatienten, deren Grundleiden auf eine Knochenmineralisierungsstörung durch Mangel an alkalischer Phosphatase beruht, bestätigten einen kausalen Zusammenhang zwischen Knochen- und Muskelmasse. Je geringer die Muskelmasse war, desto geringer fiel die Knochenmasse und damit die Knochenfestigkeit aus. Das Verhältnis von Knochen- zu Muskelmasse zeigte in Abhängigkeit vom Alter der Patienten eine Zunahme, die gegen das normale Verhältnis der Referenzgruppe tendiert.

Unklar blieben die Untersuchungsergebnisse der stark adipösen Kraniopharyngeompatienten. Bei diesen Patienten konnte keine enge Korrelation von Muskelmasse und Knochenfestigkeit gezeigt werden. Obwohl eine, im Vergleich zu den weißrussischen Patienten höhere Muskelmasse analysiert wurde, lag der BMC deutlich unter dem Referenzbereich. Eine Fehlinterpretation der Körperzusammensetzung aufgrund eines sogenannten Fettfehlers konnte nicht ausgeschlossen werden. Bei den normalgewichtigen Kraniopharyngeompatienten fand sich bei zunehmender Muskelmasse eine daran angepasste Knochenmasse. Die Knochendichte veränderte sich ebenso positiv, wobei die Referenzwerte gegenüber gleichaltrigen und gleich schweren Patienten im unteren Bereich lagen.

Die Mädchen der Rheumagruppe verfügten über die niedrigste Knochen- und Muskelmasse aller weiblichen Studienteilnehmer, während bei den Männlichen die 10 Hypophosphatasiepatienten noch geringere Mittelwerte verzeichneten. Bei der Auswertung der Messergebnisse der Rheumapatienten zeichneten sich große intraindividuelle Unterschiede zwischen den weiblichen und männlichen

Patienten der Gruppe hinsichtlich des Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse zum Alter ab.

Für die Hälfte der Rheumakinder konnte eine enge Korrelation von Knochen- und Muskelmasse nachgewiesen werden, wobei deren Mittelwerte im unteren Referenzbereich lagen. Mit zunehmender Muskelmasse vergrößerte sich auch die Knochenfestigkeit. Für einen weiteren Teil der Rheumapatienten konnte keine Korrelation dieser Parameter gezeigt werden. Während die Muskelmasse im Vergleich zu gleichaltrigen, gesunden Kindern deutlich verringert war, konnten noch im unteren Referenzbereich liegende Knochenmassenwerte bestimmt werden. Drei Mädchen zeigten als einzige Studienteilnehmer erniedrigte Knochenmassenwerte bei altersentsprechend normal ausgebildeter Muskulatur. Mit einem Alter von vier bis sechs Jahren gehörten diese Mädchen zu den jüngsten Patienten. Die Knochenmineralisierung, die im BMD zum Ausdruck kommt, veränderte sich bei den Rheumapatienten nicht signifikant mit der Knochen- und Muskelmasse. Eine enge Korrelation von BMC und BMD konnte nicht nachgewiesen werden.

Die Ergebnisse dieser Studie standen im Einklang mit dem von Frost postulierten Regelkreis, der einen kausalen Zusammenhang zwischen Muskelkraft (Surrogat Masse) und Knochenfestigkeit (Surrogat Masse und Dichte) beschrieb. Generell zeigte sich, dass das Surrogat Knochendichte diesen Zusammenhang weniger scharf beschreibt als die Knochenmasse. Darüber hinaus fanden sich krankheitsbedingte Störungen dieses Regelkreises, deren Ursachen zum Teil Gegenstand der Abklärung in weiterführenden Studien bleiben.

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Mazess RB, Bardenn HS, Ohlrich ES.  
Skeletal and body composition effects of anorexia nervosa.  
American Journal of Clinical Nutrition; (1990) 52; 438-441.  
  
Glastre C, Braillon P, David L, Cochat p. Meunier P J, Delmas PD.  
Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy  
x-ray absorptiometry in normal children. Correlations with growth  
parameters.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; (1990) 70; 1130.  
  
Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Stosman D, Rizoli R.  
Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass,  
accumulation during adolescence.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism; (1991) 73; 555-563.  
  
Ballabriga Ä.  
Morphological and physiological changes during growth: an update.  
European Journal of Clinical Nutrition; (2000) 54; S1-S6.
- 2 Sambrook PN, Naganathan V.  
How do we manage specific types of osteoporosis?  
Bailliere's Clinical Rheumatology; (1997) 11/3; 597-612.
- 3 Schneider P., Biko J., Reiners Chr., Demidchik Y.E., Drozd V.M., Capozza  
R.F., Cointy G.R., Ferretti J.L.  
Impact of Parathyroid Status and Ca and Vitamin- D Supplementation on  
Bone Mass and Muscle-Bone Relationship in 208 Belarussian Children  
after Thyroidectomy because of Thyroid Carcinoma.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes (2004) 112 ; 444- 450.  
  
Frost HM, Schneider P, Schneider R.  
Perspectives: Some Roles of Mechanical Usage, Muscle Strength, and  
the Mechanostat in Skeletal Physiology, Disease and Research.  
Calcified Tissue International; (1998) 62; 1-7.
- 4 Powers PS.  
Osteoporosis Eating Disorders; Mini-Review.  
Pediatr Adolesc Gynecol; (1999) 12; 51-57.

- 5 Etzrodt H.  
Biomechanik des Knochens, Osteopenie, Osteoporose.  
Münchener medizinische Wochenschrift; (1998) 28; 338-342.
- 6 Ferretti JL, Capozza RF, COUNTRY GR, Garcia SL, Plotkin H, Alvarez Figueira ML, Zanchetta JR.  
Gender-Related differences in the relationship between densitometric values of whole-body bone mineral content and lean body mass in humans between 2 and 87 years of age.  
Bone; (1998) 22; 683-690.
- 7 Etzrodt H.  
Biomechanik des Knochens, Osteopenie, Osteoporose.  
Münchener medizinische Wochenschrift; (1998) 28; 338-342.
- Schiessl H, Frost HM, Jee WS.  
Estrogen and bone-muscle strength and mass relationship.  
Bone; (1998) 22; 1-6.
- Cure-Cure C, Capozza RF, COUNTRY GR, Meta M, Cure-Ramirez P, Ferretti JL.  
Reference charts for the relationships between dual-energy X-ray absorptiometry-assessed bone mineral content and lean mass in 3,063 healthy men and premenopausal and postmenopausal women.  
Osteoporos Int. (2005)16; 2095-106.
- 8 Schneider P.  
9 Diagnostik der Osteoporose.  
Das Dilemma der Frakturrisiko-Bestimmung  
Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin Würzburg.  
unveröffentlicht; (2003).
- 10 Schneider P, Börner W.  
Osteodensitometrie mit der pQCT. Methoden - Technische Grundlagen-interpretation von Messergebnissen (1991).
- 11 Bailey DA, Mc Kay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA.  
A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan bone mineral accrual study. J Bone Miner Res. 1999; 14:1672-9.
- 12 Cummings SR, Black DM, Nevitt Mn, Browner W, Cauley J, Ensrud K.  
Bone density at various sites for prediction of hip fractures.  
Lancet. (1993) 341; 72-5.
- 13 Steelman J, Zeitler P.  
Osteoporosis in pediatrics.  
Pediatr Rev. (2001) 22; 56-65.



- 
- 14 Canalis E. Inhibitor actions of glucocorticoids on skeletal growth. Is local insuline- like growth factor I to blame? (editorial). *Endocrinology*. (1998) 139; 3041-2.
- 15 McAnamey ER, Greydanus DE, Campanella VA, Hoeckelman RA. Rib fractures and anorexia nervosa. *Journal of Adolescent Health Care*. (1983) 4; 40-43.
- 16 Canalis E. Glucocorticoid- induced osteoporosis. *Curr Opin. Endocrinol Diabetes*. (2000) 7; 320:4.
- 17 Dilling H, Mombour W, Schmidt MH. Internationale Klassifikation psychischer Störungen: ICD 10, Kapitel V (F). Huber: Bern, Göttingen, Toronto; (1991).
- 18 Köhle K, Si mons C, Jung K. Anorexia nervosa: Psychosomatische Medizin. Herausgegeben von: Adler RH, Hermann JM, Köhle K, Schonecke OW, v. Uexküll T, Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore. (1996) 5; 599-615.
- 19 American Psychiatric Association: Practice guideline for eating disorders. *American Journal of Psychiatry*; (1993) 150; 207-228.
- 20 Krüger C, Reich G, Buchheim P, Cierpka M. Essstörungen: Diagnostik - Epidemiologie - Verläufe. *Psychotherapie der Eßstörungen*; herausgegeben von G. Reich und M. Cierpka: Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York; (1997) 26-43.
- 21 Treasure JL, Russell GFM, Fogelman I, Murby B. Reversible bone 1055 in anorexia nervosa. *Brit. Med. J.* (1987) 295; 474-475.
- Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A. Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia nervosa. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*; (1989) 68; 548,544.
- Joyce JM, Warren DI, Humphries II, Smith AJ, Coon JS. Osteoporosis in women with eating disorders: Comparison of physical parameters, exercise and menstrual status with SPA and DPA evaluation. *J. Nuc. Med.* (1990) 31; 325-331.
- Mazess RB, Cameron JR. Skeletal growth in school children: Maturation and bone mass. *Am. Phys. Anthropol. J.* (1990) 35; 339-408.
-

- 22 Bolton JG, Patel S, Lacey JH, White S.  
A prospective study of changes in bone turnover and bone density associated with regaining weight in women with anorexia nervosa. *Osteoporos Int.* (2005) 12;1955-62.
- 23 Ayers JWT, Gidwani GP, Schmidt IMV, Gross M:  
Osteopenia in hypoestrogenic young women with anorexia nervosa.. *Fertility and Sterility*; (1984) 41; 224-228.
- Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR.  
The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. *Journal of American Medical Association*; (1991) 265; 1133-1138.
- 24 Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI.  
Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone.* (1999) 5; 603-7.
- 25 Braun J., Renz- Polster H.  
*Basislehrbuch der Inneren Medizin* (2001) 720-23.
- 26 Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI.  
Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Bone.* (1999) 5; 603-7.
- 27 White CM, Hergenroeder AC, Klish WJ.  
Bone mineral density in 15- to 21- year-old-eumenorrhoeic and amenorrhoeic subjects. *American Journal Disordered Children.* (1992) 146; 31-35.
- 28 Albeggiani A, Cataldo F.  
Infantile hypophosphatasia diagnosed at 4 months and surviving 2 years. *Helv Paediatr.* (1982) 37; 49-58.
- 29 Sanchez MM, Gilsanz V.  
Pediatric DXA Bone Measurements. *Pediatr Endocrinol.* (2005) 23; 337-41.
- 30 Bauer HG.  
Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease. *Journal of Clinical Endocrinology.* (2001) 14; 1.
- 31 Sanford, Muhlbaumerms.  
Craniopharyngioma in children. *Neurology Clinics* (1991) 2; 453-465.
- 32 Anderson AC, Wilkening GN, Filley CM, Reardon MS, Kleinschmidt-DeMasters. Neurobehavioral outcome in pediatric craniopharyngioma. *Pediatr Neurosurg.* (1997) 26; 255-260.

- 
- 33 Bauer HG.  
Endocrine and other clinical manifestations of hypothalamic disease.  
Journal of Clinical Endocrinology. (2001) 14; 1.
- 34 Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass EN, Manners P,  
Maldano- Cocco J, Suarez- Almazor M, Orozco- Alcala J, Prieur AM.  
Revision for the proposed classification criteria for juvenile idiopathic  
arthritis: Durban, 1997. J Rheum. (1998) 25; 1991-94.
- 35 International League of Association of Rheumatologists (1997).
- 36 Petty RE, Southwood TR, Baum J, Bhattay E, Glass EN, Manners P,  
Maldano- Cocco J, Suarez- Almazor M, Orozco- Alcala J, Prieur AM.  
Revision for the proposed classification criteria for juvenile idiopathic  
arthritis: Durban, 1997. J Rheum. (1998) 25; 1991-94.
- 37 Miehle W. Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen.  
Stuttgart. New York. (2000) 15-31, 54-55, 91.
- 38 Prieur AM, Le-Gall E, Karman F, Edan C, Lassere O, Goujard J.  
Epidemiologic survey of juvenile chronic arthritis in France.  
Clin Exp Rheumatol. (1987) 5; 217-23.
- 39 Estler JC, Ammon HPT.  
Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und  
Toxikologie. Stuttgart. New York. (1990) 418-20.
- 40 Schneider P., Biko J., Reiners Chr., Demidchik Y.E., Drozd V.M., Capozza  
R.F., Cointry G.R., Ferretti J.L.  
Impact of Parathyroid Status and Ca and Vitamin- D Supplementation on  
Bone Mass and Muscle-Bone Relationship in 208 Belarussian Children  
after Thyroidectomy because of Thyroid Carcinoma.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes. (2004) 112 ; 444- 450.
- 41 Ferretti JL, Capozza RF, Cointry GR, Garcia SL, Plotkin H, Alvarez  
Figueira ML, Zanchetta JR.  
Gender-Related differences in the relationship between densitometric  
values of whole-body bone mineral content and lean body mass in  
humans between 2 and 87 years of age. Bone. (1998) 22; 683-690.
- Cure-Cure C, Capozza RF, Cointry GR, Meta M, Cure-Ramirez P, Ferretti  
JL.  
Reference charts for the relationships between dual-energy X-ray  
absorptiometry-assessed bone mineral content and lean mass in 3,063  
healthy men and premenopausal and postmenopausal women.  
Osteoporos Int. (2005) 16; 2095-106.
-

- 42 Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML.  
Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population.  
Bone. (1995) 16; 393-399.
- 43 Reiners C.  
Nicht-invasive quantitative Knochendichtebestimmung. In: Osteoporose.  
Herausgeber J. D. Ringe. Walter de Gruyter & Co.  
Berlin. (1991) 157-216.
- 44 Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML.  
45 Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population.  
Bone; 16 (1995) 393-399.
- 46 Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI.  
Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal  
antiinflammatory drugs. Bone. (1999) 25; 603-7.
- 47 Schneider P., Biko J., Reiners Chr., Demidchik Y.E., Drozd V.M., Capozza  
R.F., Cointry G.R., Ferretti J.L.  
Impact of Parathyroid Status and Ca and Vitamin- D Supplementation on  
Bone Mass and Muscle-Bone Relationship in 208 Belarussian Children  
after Thyroidectomy because of Thyroid Carcinoma.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes. (2004) 112 ; 444- 450.
- 48 Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML.  
Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population.  
Bone. (1995) 16; 393-399.
- 49 Ballabriga Ä.  
Morphological and physiological changes during growth: an update.  
European Journal of Clinical Nutrition. (2000) 54; S1-S6.
- 50 Biller BMK, Saxe V, Herzog DB, Rosenthal DI, Holzman S, Klibanski A.  
Mechanisms of osteoporosis in adult and adolescent women with anorexia  
nervosa.  
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. (1998) 68; 528, 361.
- 51 Bolton JG, Patel S, Lacey JH, White S.  
A prospective study of changes in bone turnover and bone density  
associated with regaining weight in women with anorexia nervosa.  
Osteoporos Int. (2005) 12; 1955-62.
- 52 Robinson E, Bachrach LK, Katzman DK.  
Use of hormone replacement therapy to reduce the risk of osteopenia in  
adolescent girls With anorexia nervosa.  
Journal of Adolescent Health. (2000) 26; 343: 348.

- 53 Braun J., Renz- Polster H.  
Basislehrbuch der Inneren Medizin (2001) 720-23.
- 54 Girschick HJ, Seyberth HW, Huppertz HI.  
55 Treatment of childhood hypophosphatasia with nonsteroidal antiinflammatory drugs.  
Bone. (1999) 25; 603-7.
- 56 Núñez NP, Carpenter CL, Perkins SN, Berrigan D, Jaque SV, Ingles SA, Bernstein L, Forman MR, Barrett JC, Hursting SD  
Extreme obesity reduces bone mineral density: complementary evidence from mice and women.  
Obesity (Silver Spring). (2007) 15(8); 1980-7.
- 57 Müller HL, Schneider P, Bueb K, Etavard-Gorris N, Gebhardt U, Kolb R, Sörensen N.  
Volumetric bone mineral density in patients with childhood craniopharyngioma.  
Exp Clin Endocrinol Diabetes. (2003)111(3) ;168-73.
- 58 Bechtold S, Ripperger P, Dalla Pozza R, Schmidt H, Häfner R, Schwarz HP.  
Musculoskeletal and functional muscle-bone analysis in children with rheumatic disease using peripheral quantitative computed tomography.  
Osteoporos Int. (2005)16(7);757-63.
- 59 Miehle W. Medikamentöse Therapie rheumatischer Erkrankungen.  
Stuttgart. New York. (2000)15-31,54-55, 91.
- 60 Niki Y, Takaishi H, Takito J, Miyamoto T, Kosaki N, Matsumoto H, Toyama Y, Tada N  
Administration of cyclooxygenase-2 inhibitor reduces joint inflammation but exacerbates osteopenia in IL-1 alpha transgenic mice due to GM-CSF overproduction.  
J Immunol. (2007) 179(1); 639-46.

## 7 Tabellen

Tabelle 1)	Chronische Krankheiten verbunden mit wachsendem Risiko der Entwicklung einer sekundären Osteoporose	4
Tabelle 2)	Somatische Symptome der Anorexia nervosa	9
Tabelle 3)	Vergleich von EOPA, EAA, Psoriasis-Arthritis, PA RF+, PA RF- und M. Still	19
Tabelle 4a)	Anzahl und Altersverteilung des weiblichen Patientenkollektivs	23
Tabelle 4b)	Anzahl und Altersverteilung des männlichen Patientenkollektivs	24
Tabelle 5)	Klinische Daten der Hypophosphatasiepatienten	26
Tabelle 6a)	Mittelwerte der Körpergewebezusammensetzung aller Mädchen	32
Tabelle 6b)	Mittelwerte der Körpergewebezusammensetzung aller Jungen	33
Tabelle 7a)	Mittelwerte: BMC, BMD, BMI und Muskelmasse der Mädchen	34
Tabelle 7b)	Mittelwerte: BMC, BMD, BMI und Muskelmasse der Jungen	35
Tabelle 8a)	Vergleich publizierte Daten Zanchetta BMC und BMD-Mittelwerte der weiblichen Kohorte von Zanchetta und der weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe	36
Tabelle 8b)	Vergleich publizierte Daten Zanchetta BMC und BMD-Mittelwerte der männlichen Kohorte von Zanchetta und der weißrussischen Jungen der Referenzgruppe	37
Tabelle 9)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 3	39
Tabelle 10)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 4	40
Tabelle 11)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 5	41
Tabelle 12)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 6	42
Tabelle 13)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 7	44
Tabelle 14)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 8	46
Tabelle 15)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 9	48

---

Tabelle 16)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 10	50
Tabelle 17)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 11	52
Tabelle 18)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 12	54
Tabelle 19)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 13	56
Tabelle 20)	Slopes, Intercepts und P-Werte zur Abbildung 14	58
Tabelle 21)	Auszug „ Impact of Parathyroid Status and Ca and Vitamin- D Supplementation on Bone Mass and Muscle-Bone Relationship in 208 Belarussian Children after Thyroidectomy because of Thyroid Carcinoma”	62

---

## 8 Abbildungen

Abbildung 1)	CT-Aufnahme eines Kraniopharyngeoms	13
Abbildung 2)	Dual Energy X-ray Absorptiometry	28
Abbildung 3)	Alterbezogener Vergleich der Knochenmassenmittelwerte (BMC) der weiblichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe	39
Abbildung 4)	Altersbezogener Vergleich der Knochenmassenmittelwerte (BMC) der männlichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Jungen der Referenzgruppe	40
Abbildung 5)	Altersbezogener Vergleich der Mineralfächendichtemittelwerte (BMD) der weiblichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Mädchen der Referenzgruppe	41
Abbildung 6)	Altersbezogener Vergleich der Mineralfächendichtemittelwerte (BMD) der männlichen Kohorte von Zanchetta und den weißrussischen Jungen der Referenzgruppe	42
Abbildung 7)	Das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse bei Mädchen	44
Abbildung 8)	Das Verhältnis von Knochenmasse zu Muskelmasse bei Jungen	46
Abbildung 9)	Das Verhältnis von Knochenmasse zu Knochendichte bei Mädchen	48
Abbildung 10)	Das Verhältnis von Knochenmasse zu Knochendichte bei Jungen	50
Abbildung 11)	Das Verhältnis von Knochendichte zu Muskelmasse bei Mädchen	52
Abbildung 12)	Das Verhältnis von Knochendichte zu Muskelmasse bei Jungen	54
Abbildung 13)	Das Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse zum Alter bei Mädchen	56
Abbildung 14)	Das Verhältnis von Knochen- und Muskelmasse zum Alter bei Jungen	58



## 9 Abkürzungen

A	Anorexia nervosa
ADH	Antidiuretisches Hormon
BMC	Bone Mineral Content [g]
BMD	Bone Mineral Density [g/cm <sup>2</sup> ]
BMI	Body Mass Index [kg/m <sup>2</sup> ]
DMARDs	Disease modifying antirheumatic drugs
DXA	Dual Energie X-ray Absorptiometry
EAA	enthesitis assoziierte Arthritis
EOPA	Early- onset Panarticular Arthritis
Fat	Fettmasse [kg]
H	Hypophosphatasie
JRA	juvenile rheumatoide Arthritis
K	Kraniopharyngeom
KO	Körperoberfläche
Lean	Muskelmasse [kg]
N	Referenzgruppe
N	Anzahl
NSRI	nicht-steroidale Antiphlogistika
PA RF-	rheumafaktor negative Polyarthritits
PA RF+	rheumafaktor positive Polyarthritits
R	Rheuma
SD	Standardabweichung
STH	Somatotropin
TSH	thyreoideastimulierendes Hormon

Meinen lieben Eltern und meiner Großmutter gewidmet

---

## Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Lysann Hildebrandt  
Geburtstag: 07.01.1979  
Geburtsort: Apolda

Wohnort: Am Bach 16, 99510 Pfiffelbach  
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

1985 - 1989	Grundschule in Niederroßla
1989 - 1991	Gesamtschule in Pfiffelbach
1991 - 1997	Gymnasium in Apolda, Abschluss Abitur

### Auslandsaufenthalt

09/1997 - 10/1998 Au Pair in den USA

### Studium

04/1999-02/2006	Studium der Humanmedizin an der Julius- Maximilians- Universität Würzburg
08/2001	Physikum
08/2002	1. Staatsexamen
09/2004	2. Staatsexamen
10/04 - 01/2005	Praktisches Jahr Chirurgie, Universitätsklinik Würzburg
02 - 05/2005	Praktisches Jahr Innere Medizin, Kantonsspital Schaffhausen, CH
06 - 09/2005	Praktisches Jahr Gynäkologie und Geburtshilfe, Kantonsspital Schaffhausen, CH
10/2005	3. Staatsexamen
10/05 - 03/2006	Promotionssemester

### Beruf

03- 08/2006	Assistenzärztin am Helios Klinikum, Erfurt Abteilung Innere Medizin
seit 08/2006	Assistenzärztin am Kantonsspital Schaffhausen, Schweiz Abteilung Gynäkologie

15.01.2008

---