

1. EINLEITUNG

Die Knochenmasse des Menschen wird zum größten Teil während der Kindheit und der Adoleszenz angelegt und hat nach Beendigung der Pubertät annähernd ihren Gipfel erreicht. Im höheren Alter hingegen wird der Knochen zunehmend abgebaut. Dieser Knochenschwund wird auch als Altersosteoporose bezeichnet. Zwar wird am Phänomen des Knochenschwundes ausführlich geforscht, jedoch sind die Einflussgrößen, die die Stärke der *peak bone mass* bestimmen, weitestgehend ungeklärt. Neben genetischen Faktoren, Ernährungseinflüssen, körperlicher Aktivität und familiärer Vorbelastung spielen auch endokrine Einflussgrößen eine wesentliche Rolle. Hier sind u.a. Steroidhormone zu nennen.

Der positive Einfluss von gonadalen Steroiden auf die Knochenmasse *in vivo* ist ausführlich belegt. Die Abnahme an Knochenmasse wird sowohl mit den absinkenden Mengen an Androgenen in Verbindung gebracht (Wishart et al., 1995) als auch mit einer Abnahme an speziellen biochemischen Knochenaufbaumarkern (siehe 2.1.1.3.1.). Bei Vorliegen einer Androgenunempfindlichkeit wurde auch eine verminderte Knochenmasse festgestellt (Munoz-Torres et al., 1995; MacLean et al., 1995).

Epidemiologische Daten legen nahe, dass auch adrenale Androgene knochenanabole Wirkungen entfalten. Das wichtigste adrenale Androgen des Menschen ist Dehydroepiandrosteron (DHEA) und seine sulfatierte Form, das DHEAs. Es wurden statistisch enge Zusammenhänge zwischen DHEA und Knochenmasse bei Frauen (Gordon et al., 1999; Haden et al., 2000; Labrie et al., 1997b) und Männern (Villareal et al., 2000) gezeigt. Kindern mit unphysiologisch erhöhten Sekretionsraten von Nebennierenandrogenen haben gegenüber normalen Gleichaltrigen eine erhöhte Knochenmasse (Sopher et al., 2001; Arisaka et al., 2001). Der Einfluss von adrenalen Androgenen *in vivo* wurde bei gesunden Kindern (mit einem altersgemäßen physiologischen Sekretionsniveau) jedoch bisher noch nicht untersucht.

Den knochenanabolen Wirkungen von Steroidhormonen stehen osteoporosefördernde Effekte von Glucocorticoiden gegenüber. Eine Zunahme von Knochenabbau markern zusammen mit einer Abnahme von Knochenmasse und Aufbaumarkern wurden bei Frauen mit einem rein endogenen Glucocorticoidüberschuß nachgewiesen (Chiodini et al. 1998).

Synthetisch hergestellte Corticosteroide finden häufig Anwendung in der Therapie chronischer Entzündungen sowie bei Autoimmun- und neoplastischen Krankheiten. Glucocorticoide wirken bei Organverpflanzungen auch Abstoßungsvorgängen entgegen. Es wird geschätzt, dass bis zu 10% aller Kinder wenigstens einmal vor Erreichen des Erwachsenenalters auf eine Therapie mit Glucocorticoiden angewiesen sein werden (Mushtaq und Ahmed, 2002), vor allem, weil die Behandlung mit inhalativen Glucocorticoiden als die effektivste und sicherste Therapie bei Asthma gilt (Israel et al., 2001). Osteopenie wurde bei Kindern schon bei einer Dosis von weniger als 0.16mg/kg/d Prednisolon berichtet (Avioli, 1993). Die Glucocorticoideffekte auf den Knochen sind nicht immer eindeutig. Es ist jedoch unklar, ob bereits bei Kindern ein im physiologischen Bereich individuell erhöhtes Glucocorticoidsekretionsniveau für eine suboptimale Knochenmasse im Wachstumsalter prädisponiert und damit möglicherweise auch für ein erhöhtes Osteoporoserisiko in späteren Lebensabschnitten.

Aus den aufgeführten offenen Fragen ergeben sich die Aufgaben der vorliegenden Dissertation.

Bei gesunden Kindern soll der Einfluss des individuellen Sekretionsniveaus von (in 24h-Urinen analysierten) Glucocorticoiden und adrenalen Androgenen auf dia- und metaphysealen Knochen der Speiche (Radius) untersucht werden.

Zunächst soll in Querschnittsuntersuchungen überprüft werden, ob sich bei Kindern in unterschiedlichen Entwicklungsphasen Zusammenhänge zwischen einzelnen Steroidhormonen oder summierten Steroidhormonmetaboliten und verschiedenen Knochenmessgrößen zeigen.

Ferner wird im Längsschnitt untersucht, ob die Höhe des individuellen (in 24h Urinen bestimmten) Glucocorticoid- bzw. Androgen-Exkretionsniveaus in der Präpubertät mit dem Ausmaß der einige Jahre später erreichten Knochenmasse assoziiert ist und somit einen von anderen möglichen Einflussgrößen unabhängigen physiologischen Prädiktor für den längerfristigen Knochenaufbau darstellt.