

2. SCHRIFTTUM

2.1. Grundlagen zum Knochen

2.1.1. Knochenphysiologie

Knochen stellen ein strukturgebendes Hartsubstanzsystem höherer Organismen (Vertebraten) dar, das im wesentlichen aus mineralischer und z.T. aus organischer Substanz besteht. Die von Frost (1987) favorisierte Mechanostat-Theorie beinhaltet, dass die Hauptaufgabe von Knochenmasse und -strukturveränderungen darin liegt, genügend Stärke zu entwickeln, um spontane Frakturen etwa durch akut oder chronisch einwirkende Lasten zu verhindern. Um diese mechanische Kompetenz zu gewährleisten, benötigen die adaptiven Biomechanismen im Knochen sogenannte nicht-mechanische Faktoren sowie Effektorzellen, die durch mechanische Belastungen gesteuert werden. Die postulierten nichtmechanischen Faktoren können die Einflüsse der mechanischen Kräfte modifizieren nicht aber ersetzen. Ansonsten könnten sie die Knochenstärke und -struktur in gelähmten Gliedmaßen normalisieren (Frost & Schönau, 2000).

2.1.1.1. Bau des Knochens

Der Knochen, aus einer mineralisierten Matrix bestehend, nimmt die Gestalt einer kompakten (kortikalen) Schale an, welche trabekuläre Platten in einer Markhöhle umgibt (Seeman, 2001). Diese extrazelluläre Matrix ist zu 2/3 Calciumhydroxylapatit und zu 1/3 organische Substanz, die zum größten Teil (90%) aus Kollagen vom Typ I besteht (Bingman, 1994; Zhu et al., 2001).

Die Kortikalis (kompakter Knochen) macht ungefähr 80% bis 85% der Skelettmasse aus (Hehrmann, 1999; Zhu et al., 2001) und bietet Festigkeit und Schutz für jeden Knochen (Zhu et al., 2001). Die Festigkeit der Kortikalis basiert auf ihrem "sperrholzartigen" Aufbau, der vor allem Röhrenknochen gegen die Biegekräfte stabilisiert (ERISTO, 2001). Unter der Knochenhaut liegt eine Anzahl konzentrischer, den Knochen umgreifender, äußerer Generallamellen. Nach innen folgt, je nach Belastbarkeit des Knochens, eine mehr oder minder dicke Schicht aus Osteonen. Darauf folgen eine Schicht innerer Generallamellen, sowie die innere Knochenhaut.

Havers'sche Kanäle und die der Verbindung der Havers'schen Kanäle dienenden Volkmann'schen Kanäle durchsetzen den Knochen mit einer entsprechenden Gefäß- und Nervenversorgung (Koch & Berg, 1992).

Der weniger dichte und elastischere trabekuläre Knochen macht ca. 80% der gesamten Knochenoberfläche aus und hat durch seine höhere zelluläre Besiedlung einen entsprechend höheren metabolischen Umsatz (Zhu et al., 2001; Jacobs 2000, ERISTO, 2001). Die Spongiosa befindet sich vorwiegend an den Enden (epi- und metaphysale Bereiche) der Röhrenknochen und ist Hauptbestandteil der kurzen Knochen, wie z.B. der Wirbel (Koch & Berg, 1992; ERISTO, 2001). Der Verlauf der Trabekel spiegelt oft die Hauptbelastungsrichtungen im Knochen wider (Koch & Berg, 1992; Bingman, 1994). In dem an den Gelenkknorpel angrenzenden spongiösen Knochen inkongruenter Gelenke reflektieren die trabekulären Muster nicht die langfristige Verteilung des Kontaktdruckes, sondern zeigen, dass sich der Knochen den durch die Spreizung der Gelenke einwirkenden Biegekräften direkt anpasst (Jacobs, 2000).

2.1.1.2. Osteogenese

Der Knochen wird auf zwei verschiedenen Wegen gebildet. Wird ein vorgefertigtes Gerüst aus mesenchymalem Bindegewebe ohne knorpelige Zwischenstufen mineralisiert, so spricht man von einer desmalen (primären) oder direkten Ossifikation. Die Deckknochen des Schädels, Knochenmanschetten der Röhrenknochen und die Knochenbruchheilung sind Beispiele der direkten Knochenbildung. Wird zuerst ein Knorpelmodell gebildet, welches dann schrittweise abgebaut und durch Knochengewebe ersetzt wird, spricht man von der chondralen oder indirekten Ossifikation.

2.1.1.2.1. Perichondrale Knochenbildung

Die perichondrale Knochenbildung folgt dem Prinzip der desmalen Ossifikation. Die Chondroblasten des Knorpelmantels wandeln sich in Osteoblasten um, wobei die Verknöcherung in der Mitte der späteren Diaphyse anfängt und in Richtung Epiphyse fortschreitet. Die Knochenmanschette stört den Stoffwechsel der noch vorhandenen Knorpelzellen und führt zur Hypertrophie und Degeneration. In Folge dessen verkalkt

die Knorpelmatrix. Gefäße sprossen durch diese Knochenmanschette und bringen Chondroklasten mit sich, die den Knorpel restlos abbauen. Daraufhin beginnt die enchondrale Knochenbildung.

2.1.1.2.2. Enchondrale Knochenbildung

Durch ständigen Um- und Abbau entsteht die primäre Markhöhle (Spongiosabildung). Hier wird durch die äußere Knochenmanschette ein säulenartiger Aufbau der Knorpelzellen erzwungen, was die Voraussetzung für das Längenwachstum darstellt. Die Vorgänge des enchondralen Umbaus sind vor allem an den Epiphysenplatten (Metaphyse, Wachstumszone) zwischen der Diaphyse und Epiphyse der Röhrenknochen sichtbar. Aus einer Reservezone heraus wachsen die Röhrenknochen in die Länge. Eine Proliferationszone, in der die Knorpelzellen sich teilen und anschließend in Säulen anordnen (Zone des Säulenknorpels), schließt sich in Richtung Markhöhle an. Die Zellen vergrößern sich blasenartig und die Interzellulärsubstanz beginnt zu verkalken (Zone des Blasenknorpels). Anschließend wird die Knorpelmatrix verknöchert und die Knorpelzellen sterben ab. Der Knorpel wird daraufhin in der Eröffnungszone durch Chondroklasten enzymatisch abgebaut. Gleichzeitig gelangen Osteoblasten in die Hohlräume und legen sich an die noch unverkalkten Knorpelreste an – dies ist der Anfang der Neubildung von Knochengrundsubstanz (Osteoid). **Abbildung 1** soll dieser Vorgang verdeutlichen.

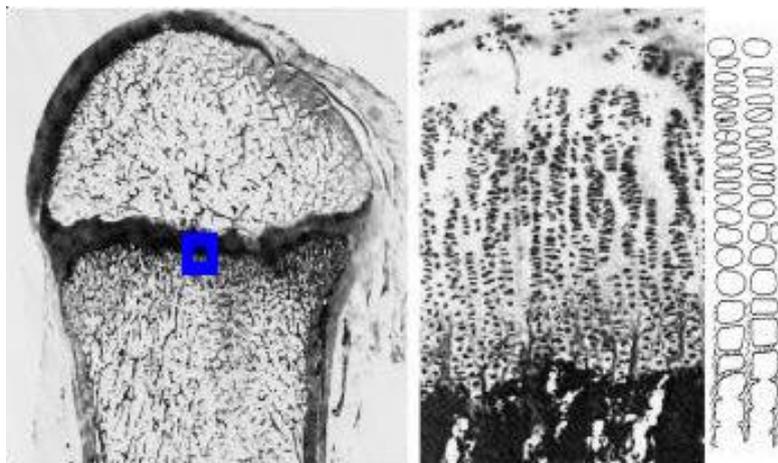


Abbildung 1: Das Bild zeigt einen Oberschenkelknochen. In der Mitte findet sich eine Vergrößerung des markierten Ausschnittes der Wachstumsfuge. Deutlich sichtbar ist die Säulenordnung der Knorpelzellen, die rechts daneben nochmals schematisch dargestellt ist.

2.1.1.3. Knochenanbau, -umbau und -abbau in Verbindung mit Knochenstärke

Knochenstärke wird durch seine Substanzeigenschaften (Dichte), Masse, Architektur (Größe, Form und Geometrie) und dem Mikroschadenfaktor determiniert (Frost & Schönau, 2000). Diese Faktoren werden durch die für den Knochenan-, -ab- und -umbau verantwortlichen Osteoblasten und -klasten stark beeinflusst. Osteoblasten bilden in erster Linie die extrazelluläre Matrix (Zittermann & Stehle, 2000) und befinden sich vorwiegend in Gefäßnähe, vor allem auf den peri- und endostalen Seiten des Knochens (Bingman, 1994). Die die Matrix degradierenden Osteoklasten sind darauf spezialisiert, hauptsächlich an der endostalen Knochenoberfläche Knochen abzubauen (Bingman, 1994; Zittermann & Stehle, 2000). Der Knochenumbau unterliegt einem circadianen Rhythmus mit einer nächtlichen Steigerung der Osteoklastenaktivität. Tagsüber sind die Osteoblasten vermehrt tätig, jedoch ist ihre Aktivitätssteigerung weniger stark ausgeprägt (Zittermann & Stehle, 2000). Der An-, Ab- und Umbau des Knochens wird durch beide Zellarten in zwei verschiedenen Prozessen, dem *Modelling* und dem *Remodelling*, gemeinsam durchgeführt. Spezielle Knochenbelastungsschwellen helfen diese Prozesse zu steuern (Frost, 1990a; 1990b). Die Verbindung zwischen Modelling (siehe 2.1.1.3.2.) und Remodelling (siehe 2.1.1.3.3.) ist der Mechanostat, der Schwellenwerte für mechanische Belastungseinflüsse, Mediatoren im Mark und Signalisierungsmechanismen sowie andere, noch unbekannte Größen steuert (Frost & Schönau, 2000).

2.1.1.3.1. Biochemische Marker als Reflektoren der Osteoblasten- und Osteoklastenaktivität

Die Knochenmasse ist eine statische, sich nur langsam verändernde Größe. Das dynamische und rasch wechselnde Knochenstoffwechselgeschehen kann durch spezifische, biochemische Serum- und Urinmarker erfasst werden (DeLaurier et al., 2002). Ihre Bestimmung ergänzt in der Diagnostik die radiologische Knochenuntersuchung. Diese Marker spiegeln mehr oder weniger spezifisch die Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten wider. Man unterscheidet zwischen Markern der Knochenneubildung und des Knochenabbaus (siehe Tabelle 1).

Anbaumarker

Die alkalische Serumphosphatase (AP) ist ein ubiquitäres, in drei Isoformen existierendes Enzym, mit relativ hoher Anreicherung in Osteoblasten. Die knochenspezifische AP ist für Osteoidbildung und Matrixmineralisation wichtig (Seibel und Raue, 1996; DeLaurier et al., 2002). Die Isoformen stammen aus Knochen, Leber und Darm (Rauch und Schoenau, 2002). Durch elektrophoretischer Trennung wird ihre isolierte Messung möglich (Seibel und Raue, 1996; DeLaurier et al., 2002). Erhöhte AP-Werte bedeuten nicht zwingend einen Mineralisationsdefekt, sie können aber mit einer hohen Wachstumsrate oder einer gestörten Leberfunktion in Verbindung gebracht werden (Rauch und Schoenau, 2002). Bei lebergesunden Menschen kann die Bestimmung der AP-Werte zur Knochenstoffwechselbeurteilung relativ zuverlässig eingesetzt werden (Seibel und Raue, 1996).

Das Vitamin K-abhängig produzierte Osteocalcin wird ausschließlich in Osteoblasten gebildet und zum größten Teil sofort in die Matrix integriert. Ein kleiner Teil gelangt in die Blutbahn und ist sowohl in nativer, als auch in fragmentierter Form nachweisbar (Seibel und Raue, 1996).

Das die Knochenmatrix bildende Kollagen Typ I reflektiert die Osteoblastenaktivität und ist ebenfalls im Serum messbar. Zur Bildung dieses Knochenmarkers erfolgt extrazellulär die Abspaltung des carboxyterminalen Propeptids (PICP) von Prokollagen (Seibel und Raue, 1996).

Abbaumarker

Hydroxyprolin ist ein wichtiger Bestandteil von Kollagen und fällt bei dessen Abbau an. Dieser Parameter ist wenig spezifisch, da andere mesenchymale Gewebe ebenso hydroxyprolinhaltig sind (Seibel und Raue, 1996).

Kollagenfibrillen reifen in der Knochenmatrix unter Ausbildung spezifischer Quervernetzungskomponenten, den Pyridinium-Crosslinks. Diese werden beim Knochenabbau nach Degradierung des reifen Kollagens mit dem Harn ausgeschieden. Pyridinolin und Desoxypyridinolin sind die spezifischen Parameter der Knochenresorption. Ergänzend können die Crosslink-Telopeptide, NTx und CTx sowie ICTP im Urin bzw. Serum mitbestimmt werden (Seibel und Raue, 1996).

Die saure Phosphatase stammt aus Knochen, Prostata und blutbildenden Organen. Die tartratresistente Fraktion stammt überwiegend aus den Osteoklasten (Seibel und Raue, 1996). **Tabelle 1** zeigt die gebräuchlichsten Knochenumbau-marker.

Tabelle 1: Derzeit gebräuchliche Knochenstoffwechselfparameter und methodische sowie physiologische Merkmale (Seibel und Raue, 1996)

Marker	Probe	Methode	Specif.	Hauptquelle	Stabilität	Messung wird beeinflusst durch
						Leber und Nierenfunktion Diät circadianen Rhythmus
Knochenneubildung						
Ges.-AP	S/P	Photometrisch	(+)	Leber, Knochen u.a.	stabil	L: +++ nein nein +
Knochen-AP (BAP)	S/P	Photometrisch, IRMA, ELISA	+++	Osteoblasten	stabil	L: +++ nein nein +
Osteocalcin	S/P	RIA, ELISA	++	Osteoblasten, z.T. auch Knochenmatrix	instabil	N: +++ nein nein ++
PICP	S/P	RIA, ELISA	+	Osteoblasten, Fibroblasten	stabil	L, N: +++ nein nein ++
Knochenabbau						
Hydroxyprolin	U	Photometrisch, HPLC	(+)	Kollagen (alle Bindegewebe) Nahrung!!	stabil	L, N: + ja nein ++
Pyridinolin	U	HPLC, ELISA	++	Kollagen (Knochen, Knorpel, Sehnen, Gefäße)	stabil*	nein nein +
Desoxypyridinolin	U	HPLC, ELISA	+++	Kollagen (Knochen, Dentin)	stabil*	nein nein +
Crosslinked Telopectides	NTx	ELISA	+(+)	Kollagen (Knochen, andere Bindegewebe?)	stabil	? ? ? ?
	CTx	ELISA	(+)	Kollagen (Knochen, andere Bindegewebe?)	?	? ? ? ?
ICTP	S	RIA	+	Kollagen (Knochen, andere Bindegewebe?)	stabil	N: ++ ? ? ?
TRAP	S/P	Photometrisch	++	Osteoklasten	instabil	? nein ? ?

Abkürzungen; Specif. = Spezifität des Markers; AP = alkalische Phosphatase; PICP = Carboxyterminales Prokollagen Typ I Propeptid; NTx = ; Amino-terminales Telopectid; CTx = Carboxy-terminales Telopectid; TRAP = Tartrat-resistente saure Phosphatase; RIA = Radioimmunoassay; ELISA = enzyme-linked immunosorbent Assay; HPLC = high performance liquid chromatography; S = Serum; P = Plasma; U = Urin; L = Leberfunktion; N = Nierenfunktion; ? = fraglich; * vor Sonnenlicht- bzw UV-Lichtexposition schützen;

2.1.1.3.2. Modelling

Knochenzuwachs beinhaltet die Bildung von Osteoid durch Osteoblasten und die etwa 2 Wochen später einsetzende Mineralisierung (Buckwalter et al., 1996; Glorieux et al., 2000). Die Größe eines Knochens wird durch das Längenwachstum und die Zunahme des Knochenquerschnitts bestimmt (Neu et al., 2001b). Das *Modelling* beschreibt die biologischen Vorgänge, die funktionell zweckmäßige Größen, Formen und einen entsprechenden Aufbau und Zuwachs erzeugen und damit den Knochen stärken (Frost, 1990a). Während des Wachstums findet hauptsächlich das mit einer Zunahme der Knochenmasse einhergehende *Modelling* statt (Leonard und Zemel, 2002). Ein größerer Knochen ist die einfachste Anpassung, um die mechanische Kompetenz zu verbessern, da eine größere Querschnittsfläche höheren verformenden Kräften standhalten kann (Andreassen & Oxlund, 2001; Uusi-Rasi et al., 2002). Wenn Knochen an einer Seite angelegt und von der gegenüberliegenden Seite abgebaut wird, spricht man von *Modelling drift*. Wenn dadurch eine gleichbleibende Masse an Substanz weiter entfernt von der Knochenlängsachse angelegt wird, entsteht ein Knochen mit einer – trotz identischer Masse – höheren Bruchfestigkeit (Seeman, 1997).

2.1.1.3.3. Remodelling

Das Remodelling beschreibt den Umbau von Knochen in kleinen Einheiten durch *basic multicellular units* (BMUs) und ist der physiologisch vorgesehener Weg, Knochen zu konservieren oder nicht mechanisch benötigten Knochen abzutragen (Frost, 1990b). Koordiniert wird dieser Vorgang durch die in der Matrix eingeschlossenen Osteozyten, die mechanische Belastungen in biologische Signale übersetzen und diese dann an die end- und periostalen Knochenoberflächen weiterleiten, wo die Tätigkeit der *bone lining cells* entsprechend beeinflusst wird (Martin, 2000; Huiskes et al., 2000, Smit und Burger, 2000). Die *bone lining cells* verdauen mittels Kollagenasen die nicht mineralisierte Matrix, wodurch die mineralisierte Knochenoberfläche der Resorption durch Osteoklasten ausgesetzt wird. Je nach Belastung füllen anschließend Osteoblasten die entstandenen Howship'schen Lakunen. Nachdem dieser Vorgang abgeschlossen ist, werden die Osteoblasten zu flache Oberflächenzellen, auch *bone lining cells* genannt (Hauge et

al., 2001). *Remodelling* trägt in einem Jahr nur wenige Mikrometer an eine Knochenfläche auf oder ab (Neu et al., 2001b) und ist während des ganzen Lebens für die Reparatur von Mikroschäden und damit letztendlich für die skelettale Integrität unabdingbar (Leonard und Zemel, 2002).

Wenn die dynamische Last geringer als die untere Remodellingschwelle ist, wird weniger Knochen neu abgelagert als ursprünglich abgebaut wurde. Es wird vermutet, dass *Disuse Remodelling*, also durch Nichtbelastung bedingter Knochenverlust, verantwortlich ist für die meisten Osteopenien bei Erwachsenen (Frost, 1998). Es scheint einen Mediatoren-Mechanismus im Knochenmark zu geben, der das *Remodelling* in dessen Nähe kontrolliert, denn dauerhafte Verluste an Knochensubstanz finden nur an der Grenze zur Markhöhle statt (Frost & Schönau, 2000).

Die Fähigkeit des Knochens, auf mechanische Ansprüche mit einer Zunahme an Knochengröße zu reagieren, ist während des Wachstums, vor allem während der Adoleszenz, am ausgeprägtesten (Leonard und Zemel, 2002).

2.1.2. Kindheit und Jugend – die kritischste Zeit der Knochenablagerung

Peak bone mass, die im frühen Erwachsenenalter individuell erreichte maximale Knochenmasse, gilt als eine wichtige Determinante des Knochenbruchrisikos (Johnston et al., 1994) und des Osteoporoserisikos (Leonard und Zemel, 2002) für das spätere Leben. Zum Zeitpunkt des *peak bone mass* beträgt der Calciumgehalt des weiblichen Skeletts 900-1000g, der des männlichen 1200-1300g.

Der Hauptanteil der Knochenmasse (Moyer-Mileur et al., 2001), ungefähr 90 bis 95%, wird bis zum Alter von 18 Jahren angelegt, der Rest bis zum Ende des 30. Lebensjahres (Merrilees et al., 2000, Zhu et al., 2001). Mädchen erreichen schon bis zum 16. Geburtstag an Speiche und Wirbelsäule 90-97% der endgültigen sogenannten erwachsenen Knochenmasse (Zhu et al., 2001). Allein 30-50% werden im Laufe des jugendlichen Wachstumsschubes hinzugewonnen (Merrilees et al., 2000; Moyer-Mileur et al., 2001; Allen, 2002), also in der frühen bis mittleren Pubertät (Theintz et al., 1992; Rubin et al., 1993; Magarey et al., 1999). Zeitlich gesehen findet die Zunahme der Knochengröße vor der Zunahme der Knochenmasse statt (Molgaard et al., 1999; Rauch et al., 2001). Dieser nicht parallele Verlauf der

maximalen Zunahme von Größe und Masse des Knochens, der mit der Pubertät in enger Verbindung steht, resultiert in einer Zeit der relativen Knochenfrakturanfälligkeit während der Adoleszenz (McKay et al., 1998), wobei die höchste Bruchhäufigkeit des distalen Speichenbereiches bei Mädchen im Alter von 10-12 Jahren und bei Jungen im Alter von 12-14 Jahren liegt (Rauch et al., 2001). Das Längenwachstum der Knochen ist, vor allem bei Jungen (Magarey et al., 1999), früher beendet als der Mineralzuwachs direkt unter der Knochenhauthülle (Seeman, 2001).

Der Zeitraum der maximalen Zunahmegeschwindigkeit, der Zeitpunkt des Erreichens der *peak bone mass* und die Art des Zuwachses sind lokal spezifisch und abhängig von Knochentyp (überwiegend kortikal oder trabekulär) und Geschlecht. Laut Magarey et al. (1999) wird die *peak bone mass* in vorwiegend trabekulärem Knochen früher erreicht als in vorwiegend kortikalem. Das Längenwachstum der Gliedmaßen ist präpubertär stärker als das der axialen Knochen. Nach Beginn der Sekretion der Geschlechtssteroiden in der Pubertät kommt es zunächst zu einer Verlangsamung des Längenwachstums und dann zum Schluss der Wachstumsfugen. Das axiale Wachstum hingegen nimmt noch zu (Seeman, 2002). Bei Mädchen erreicht die Hüfte mit 16 Jahren die maximale Masse, die Lendenwirbel dagegen erreichen diese erst mit 20 Jahren (Lloyd et al., 2000).

Der Mineralgehalt des proximalen Radius ist bei Männern höher als bei Frauen, weil das periostale *Modelling* bei Jungen länger anhält (Neu et al., 2001b). Bereits mit 11 Jahren findet bei vielen Mädchen die maximale Zunahme am proximalen Radius (Theintz et al., 1992, Neu et al., 2001b) sowie am Oberschenkelhals (Zhu et al., 2001) statt. Bei Jungen erst bis zu 6 Jahre später (Neu et al., 2001b; Zhu et al., 2001). Die Kortikaldicke des Radius- und Tibiaschafts nimmt bei Mädchen und Jungen in ähnlichem Umfang zu, der Knochenumfang aber ist bei Jungen größer. Dieser Unterschied ist dadurch bedingt, daß Mädchen nach Beginn der Pubertät einen größeren Anteil ihrer Knochensubstanz zur Markhöhle hin anlegen, Jungen im Gegensatz dazu Knochensubstanz auf der äußeren Knochenoberfläche ablagern (Neu et al., 2001b; Schoenau et al., 2001; Seeman, 2002).

2.1.3. Radiologische Knochenmessmethoden

Derzeit stehen eine Reihe von Methoden zur direkten und indirekten Erfassung der Knochenmasse zur Verfügung (Genant et al., 1996): Single photon absorptiometry bzw. single X-ray absorptiometry, dual photon absorptiometry bzw. dual (energy) x ray absorptiometry (DEXA), quantitative ultrasound (QUS), quantitative magnetic resonance, quantitative computed tomography, und peripheral quantitative computed tomography (pQCT).

Die von DEXA gemessene "Areal Bone Mineral Density (aBMD)" ist die meist verwendete Messgröße in der Densitometrie und findet bei der Messung axialer und peripherer Knochen ihren Einsatz (Baroncelli und Saggese, 2000). Die aBMD wird definiert als die minerale Masse eines Knochens dividiert durch seine Projektionsfläche (Rauch und Schoenau, 2001) und entspricht primär der mittleren von radiologischen Strahlen durch Knochen zurückgelegte Strecke (Rauch und Schoenau, 2001; Schoenau et al., 2002a). Sie erlaubt Aussagen zur Knochenlänge und -breite (Seeman, 2002), jedoch bleibt die dritte Dimension, die Tiefe, unbekannt (Leonard und Zemel 2002; Seeman, 2002). Die zweidimensionale Einschränkung des Messverfahrens macht die Beurteilung der echten Knochengeometrie unmöglich, wodurch die Knochenmessungen zu groben Schätzungen werden (Moyer-Mileur et al., 2001). Als weitere Folge unterschätzt die DEXA die Knochendichte von kleineren Personen, die kürzere und/oder schlankere Knochen haben (Esbjörner et al., 2001; Leonard und Zemel, 2002), was zu falschen Diagnosen führen kann. DEXA vermag nicht die Verteilung der Knochenmasse im echten Querschnitt darzustellen und erlaubt daher keine getrennte Erfassung der trabekulären und kortikalen Knochen-substanz (Gasser, 1995; Uusi-Rasi et al., 2002). Insgesamt ist die Auswertung der DEXA-Meßergebnisse bei Kindern problematisch, vor allem bei Wachstums- oder pubertären Reifungsanomalien (Leonard und Zemel, 2002). Daher ist es schwer die Physiologie der Knochenentwicklung mit Daten der aBMD zu verbinden (Rauch und Schoenau, 2001). Damit sind die oben erwähnten Methoden, wie DEXA, nicht in der Lage, die echte volumetrische Knochendichte (g/cm^3) zu bestimmen (Schönau 1998), und vermögen auch nicht, zwischen kortikalem und trabekulärem Knochen zu differenzieren.

Die pQCT, deren Einsatz auf Gliedmaßen beschränkt ist, stellt eine relativ neue radiologische Untersuchungsmethode dar. Sie leitet sich von der QCT ab, die eine enorme Strahlenbelastung (70-400 μSv) auf Gesamtorganismus und Knochenmark ausübt, und erweist sich durch eine minimale Strahlungsbelastung ($< 2\mu\text{Sv}$) und hohe Auflösung als sehr vorteilhaft (Schönau, 1998). Bei dieser Methode wird, anders als bei DEXA, das Volumen berücksichtigt und somit wird eine echte Dichtemessung (g/cm^3) möglich (Schönau, 1998; Reilly et al., 2001). Der Knochen wird dreidimensional analysiert, was eine integrierte Erfassung der gesamten Knochen-dichte sowie eine separate Erfassung von kortikalen und trabekulären Knochenkomponenten im gleichen Knochenquerschnitt erlaubt (Gasser, 1995; Gatti, 1996; Moyer-Mileur et al., 2001). Die Beurteilung der echten, sich dauernd während des Wachstums verändernden Knochengeometrie wird somit ermöglicht (Schoenau, 1998). Zudem wird die Messung, im Vergleich zu DEXA, nicht von der Knochengröße (Gilsanz et al., 1998, Seeman, 2001) beeinflusst. Das Phänomen des partiellen Volumeneffektes, das in Abschnitt 5.1. **(Seite 73)** näher erläutert wird, ist bei der kortikalen Dichtemessung als Nachteil anzusehen (Neu et al., 2001b; Schoenau et al., 2002b). Dadurch werden Dichte und kortikale Knochenfläche bei kleineren Kindern unterschätzt.

2.1.4. Faktoren, die Knochenzuwachs beeinflussen

2.1.4.1. Muskulatur und körperliche Aktivität

Den stärksten Stimulus für das Skelettsystems erzeugt aktive Muskelarbeit, da eine Zunahme der Muskelkraft bei fehlender Adaptation zu Frakturen führen würde (Schönau, 1998). Eine verminderte Muskelkraft, wie bei Patienten mit chronischem Nierenversagen oder zystischer Fibrose, führt zu einer reduzierten Knochenstärke (Frost & Schönau, 2000; Tenbrock et al., 2000). So können z.B. aus dem Weltraum zurückkehrende Astronauten nur mit fremder Hilfe ihre ersten Schritte gehen, da durch die länger andauernde Schwerelosigkeit die Muskulatur nicht beansprucht und der Knochen deshalb langsam durch *Disuse Remodelling* (siehe 2.1.1.3.3.) abgebaut wird (Wronski & Morey, 1983; Jee et al., 1983; LeBlanc et al., 2000a). Axialer und am Bein gemessener aBMD, sowie die knochen- und fettfreie Körpermasse, werden

zwischen 0.3% und 1.4% pro Monat Aufenthalt im Weltraum abgebaut, wohingegen die entsprechende Armzusammensetzung unverändert bleibt (LeBlanc et al., 2000b).

Lasttragende körperliche Beschäftigungen haben über den gesamten Altersbereich knochenkonservierende Effekte (Gordon et al., 2002; New, 2002), insbesondere jedoch während der Adoleszenz (Lloyd et al., 2000, Mackelvie et al., 2001). Unklar bleibt jedoch die günstigste Art, Intensität und Dauer an körperlicher Aktivität. Lokales Widerstandstraining ist gegenüber ganzkörperlicher aerober Aktivität effektiver (Buchanan et al., 1988). Heinonen et al. (2000) zeigten in einer 9-monatigen Interventionsstudie, dass sportliche Betätigung bei heranwachsenden Mädchen eher vor der Menarche eine Zunahme der Knochenmasse bewirkte als danach und dass hohe, ungewohnte Belastungen dazu am dienlichsten sind. Individuen, die sich im Sport bei maximaler Belastung betätigen, wie z.B. Gewichtheber und Fußballspieler, haben stärkere Knochen als Schwimmer, Jogger und Radfahrer, die sich niedrigeren mechanischen Belastungen aussetzen (Frost & Schönau, 2000). Turnerinnen weisen eine bis zu 36% höhere, mit DEXA gemessenen aBMD gegenüber gleichaltrigen sportlich inaktiven Kontrollprobandinnen, Schwimmerinnen und Joggerinnen auf (Laing et al., 2002). Die Muskeln haben am proximalen Unterarm, im Querschnitt gesehen, den stärksten Einfluss auf die Kortikalisfläche (Schoenau et al., 2000). Statische Belastungen wie Körpergewicht spielen für den Unterarmknochen eine geringere Rolle (Schönau, 1998).

2.1.4.2. Endokrine Faktoren außer Androgenen und Glucocorticoiden

Die Epiphysenwachstumsfuge ist ein wichtiger Ort für konvergierende hormonelle Aktionen, die die Kontrolle des Längenwachstums vermitteln (Siebler et al., 2001). Am Radius spielt die distale Epiphysenfuge die bedeutendste Rolle, da 90% des Längenwachstums von ihr ausgeht (Rauch et al., 2001). Das Wachstumshormon (GH), der *Insulin-like growth factor 1* (IGF-1), die Glucocorticoide und das Schilddrüsenhormon Tri-Jodthyronin (T3) sind die stärksten Regulatoren einer physiologischen Skelettentwicklung und eines normalen Wachstums bis zur Pubertät. Nach Pubertätsbeginn sind Geschlechtshormone für den adoleszenten Wachstumsschub und den darauffolgenden Epiphysenfugenschluss verantwortlich (Siebler et al., 2001).

2.1.4.2.1. Wachstumshormon (GH), IGF's und Schilddrüsenhormone (T3)

Das präpubertäre Längenwachstum wird vorwiegend von GH und IGF-I gesteuert, mit einem wichtigen Beitrag von T3 (Juul, 2001; Siebler et al., 2001). Patienten, die unter einem GH-Mangel leiden, sind von kleiner Statur (Leroith & Roberts, 1995) und zeigen eine verzögerte Knochenreifung (Ohlsson et al., 1998). Bei präpubertären Kindern findet sich eine verstärkte Sekretion von GH in der Regel in den Nachtstunden und beginnt erst nach dem Einschlafen, was zeitlich mit dem Tiefpunkt des Blutcortisolspiegel übereinstimmt (Allen, 2002). GH entfaltet anabole Effekte an einigen Geweben, unter anderem an Muskeln und Knochen (Andreassen & Oxlund, 2001), wo es dosisabhängig lokal lineares Wachstum sowie die Expression von IGF-I an den Wachstumsfugen induziert. Das Wachstum, die Differenzierung von Osteoblasten-Zelllinien (Kassem et al., 1993; Morel et al., 1993) und die Bildung von Osteocalcin und alkalischer Phosphatase (Chenu et al., 1990; Kassem et al., 1993) werden durch GH gefördert. Auch Rekrutierung und Aktivität der Osteoklasten werden durch GH angeregt (Nishiyama et al., 1996; Guicheux et al., 1998). Insgesamt betrachtet wird der Knochenumsatz erhöht. Andreassen & Oxlund (2001) konnten in Tierversuchen zeigen, dass der äußere Knochenumfang bei normalen sowie ovariectomierten Ratten zunimmt, ohne dass dabei die endokortikale Fläche (zur Markhöhle hin) beeinflusst wird.

IGFs sind essentiell für ein normales Wachstum und eine gesunde Entwicklung (Leroith & Roberts, 1995). IGF-I ist eine indirekte Kenngröße des Wachstums, das lokal die Aktivität von Osteoblasten moduliert (Bonofiglio et al., 2000). Zum Teil in Abhängigkeit von GH stimuliert IGF-I die periostale Knochenapposition bei Männern - ein Vorgang, der bei Frauen durch Östrogene verhindert wird (Juul, 2001). Es gibt einen positiven Zusammenhang zwischen Serum IGF-I und Ganzkörper-Knochenmasse bei gesunden Erwachsenen sowie Patienten, die an Osteoporose leiden (Johansson et al., 1994; Gamero et al., 2000). Auch Haden et al. (2000) fanden eine entsprechende Assoziation in einer Studie an peri- und postmenopausalen Frauen. Bei magersüchtigen jungen Frauen korreliert IGF-I positiv mit Knochenanbaumarkern (Audi et al., 2002; Gordon et al., 2002), wohingegen Kinder mit erniedrigtem IGF-I erhöhte Werte für Abbaumarker aufweisen (Chlebna-Sokol & Rusinska, 2001). Im Serum ist der größte Teil des IGF-I an

verschiedene IGF-bindende Proteine (IGFBPs) gebunden und nur ein sehr kleiner Anteil zirkuliert frei (Andreassen & Oxlund, 2001). Eine Studie an älteren Männern zeigt, dass die Knochenmasse mit IGF-I und IGF-II positiv zusammenhängt und mit dem IGFBP-1 negativ korreliert (Gillberg et al., 2002). Es wird vermutet, dass erhöhtes IGFBP-1 die Interaktionen zwischen IGFs und IGF-Rezeptoren während Fastenperioden und Hypoglykämien an den Zielorganen reduziert (Katz et al., 2002).

Ein Überschuss an Tri-Jodthyronin (T3) bedingt im Kindesalter ein beschleunigtes Wachstum und ein fortgeschrittenes Knochenalter, was letztendlich zu einem verfrühten Fugenschluss und eventuell zu einem gedrungenen Körperbau führen kann (Rivkees et al., 1998; Segni et al., 1999). Dagegen sind Kinder mit einem Hypothyreoidismus oft geistig und vor allem körperlich stark zurückgeblieben. Ihre Wachstumsfugen versagen mechanisch (Wells et al., 1993). Bei Erwachsenen ist ein T3-Mangel mit einem verminderten Knochenumsatz verbunden (Allain & McGregor, 1993). T3 entfaltet seine Wirkung direkt an den Wachstumsfugen (Stevens et al., 2000). Dort reguliert es auch die Bildung von IGFs und IGF-Rezeptoren (Hehrmann, 1999; Siebler et al., 2001). Zwei Tri-Jodthyronin Rezeptoren (α und β) wurden inzwischen an menschliche Osteoblasten und -klasten nachgewiesen (Allain et al., 1996; Abu et al., 1997). Somit ist T3 am Knochenumsatz beteiligt (Siebler et al., 2001). Auch an den Chondrozyten der Wachstumsfugen bei Ratte und Mensch werden diese Rezeptoren exprimiert (Abu et al., 1997; Ballock et al., 1999). Das Schilddrüsenhormon ist während des Längenwachstums für die hypertrophe Differenzierung der Chondrozyten verantwortlich (Siebler et al., 2001) und ist notwendig für die Gefäßeinsprossung in die Wachstumsfuge (Lewinson et al., 1989). Mit der Vaskularisierung wandern Osteozyten in die Fugen ein und beenden das Längenwachstum (Lewinson et al., 1989).

2.1.4.2.2. Calciotrope Hormone

Aufgabe der Calcium regulierenden Hormone ist es, die Plasma Ca^{2+} Konzentration konstant bei 2.2-2.8 mmol/l zu halten und eine ausgeglichene Ca^{2+} -Phosphat-Bilanz zu gewährleisten (Lang, 1994; Zittermann & Stehle, 2000). Die Messung von Parathormon (PTH), Calcitonin und Calcitriol liefert zudem Informationen zum Remodelling (Schaafsma et al., 2002). Parathormon wird freigesetzt, wenn die Plasma-

konzentration sinkt. Dadurch wird Calcium aus dem Knochen mobilisiert und in der Niere vermehrt reabsorbiert (Lang, 1994). Es existiert ein signifikanter Zusammenhang zwischen Markern des Knochenabbaus und PTH (Goltzman & Hendy, 1995; Giannini et al., 2002), obwohl der PTH-Rezeptor ausschließlich auf Osteoblasten zu finden ist (Partridge et al., 1994; Swarthout et al., 2002). Nach der Hormonbindung werden sowohl Kollagenasen als auch Zytokine freigesetzt. Diese führen direkt oder indirekt über Osteoklastenaktivierung zum Knochenabbau (Swarthout et al., 2002). Durch den Anstieg des Parathormonspiegels wird in der Niere Calcitriol (Vitamin D3) aus Calcidiol gebildet. Bei intermittierender Applikation von PTH mit niedriger Dosierung wird, ohne wesentlichen Effekt auf die Knochenresorption, die Knochenbildung angeregt (Hehrmann, 1999). Ein Mangel an Calcium regt unter anderem direkt die Bildung von Calcitriol an, was eine erhöhte Calciumresorption im Darm und Reabsorption in der Niere nach sich zieht (Lang, 1994). Durch diese Wirkungen wird der Plasma-Calciumspiegel innerhalb von Minuten bis Stunden auf den Sollwert zurückgeführt (Cashman, 2002). Die Regulierung des Blutcalciumspiegels durch Calcitonin ist bei Menschen von untergeordneter Bedeutung. Es reguliert bei einem Anstieg der Calciumkonzentration diese wieder nach unten. Auch wird die Knochenmineralisierung durch eine Hemmung der Resorptionstätigkeit der Osteoklasten und die Bildung neuer Osteoblasten gefördert (Lang, 1994). Einer renalen Calciumreabsorption wird entgegengewirkt und die Bildung von Vitamin D3 gefördert (Becker et al., 1995; Hehrmann, 1999).

Die bekannteste Eigenschaft von D-Vitaminen ist die Fähigkeit, Rachitis (Osteomalazie) zu heilen und zu verhindern (Clemens & O'Riordan, 1995). Vitamin D-Rezeptoren, welche neben anderen Faktoren die Bildung von AP und Osteocalcin (Pols et al., 1986; Lian et al., 1997) modulieren, wurden in Osteoblasten-Zelllinien von Menschen, Mäusen und Ratten nachgewiesen (Bland, 2000). Eine hereditäre Vitamin D3-Resistenz zeigt die Abhängigkeit der normalen Knochenentwicklung von Calcitriol (Malloy et al., 1999). Calcitriol wirkt aber auch stimulierend auf die Resorptionsaktivität von Osteoklasten. Es ist ähnlich wie das PTH für die Differenzierung und Reifung von Osteoklasten mit verantwortlich (Hehrmann, 1999).

2.1.4.2.3. Östrogene

Es gibt inzwischen molekularbiologische Beweise für die Existenz des Östrogenrezeptors (ER) in Knochenvorläuferzellen von Ratten (Bodine et al., 1998) sowie in Osteoblasten und Chondrozyten bei Mensch und Kaninchen (Kusec et al., 1998). Polymorphismen des ER in der Wachstumsfuge beeinflussen die Endgröße gesunder Erwachsener (Juul, 2001). Es existieren starke Zusammenhänge zwischen der knochenspezifischen AP und Estradiol (E2) sowie zwischen Osteocalcin und E2 (Gordon et al., 1999a). Der Haupteffekt von E2 ist die Hemmung der resorptiven Tätigkeit der Osteoklasten (Gala et al., 2001). Der Rückgang der Östrogene wird für den beschleunigten postmenopausalen Knochenschwund verantwortlich gemacht (Mazess, 1982; Buchanan et al., 1988). Es wurde mehrfach berichtet, dass das Alter zum Zeitpunkt der Menarche einen starken Einfluss auf die Entwicklung der Knochenmasse und –stärke ausübt (Boot et al., 1997; Baroncelli & Saggese, 2000, Moyer-Mileur et al., 2001): je älter zum Zeitpunkt der Menarche um so niedriger die später entwickelte *peak bone mass*. Die stärkste Zunahme der Knochenmasse findet bei Mädchen in zeitlichem Zusammenhang mit der Menarche statt (Zhu et al., 2001). Östrogene sind bei Frauen für die endostale Knochenanlagerung verantwortlich (Seeman, 2002). Auch die skelettale Entwicklung der Männer ist von Östrogenen abhängig, was anhand von Mutationen des ER (Smith et al., 1994) oder des Aromatase-Gens deutlich wird (Carani et al., 1997; Bilezikian et al., 1998). Solche Mutationen führen entweder zu einer Resistenz gegenüber oder zu einem Mangel an Östrogenen. Diese Männer zeigen zunächst einen normalen Pubertätsanfang und Serumtestosteronspiegel, später aber offene Wachstumsfugen und eunuchoide Körperproportionen. Eine Östrogentherapie führt zu einer rapiden Skelettreifung mit Epiphysenfugenschluss (Carani et al., 1997; Bilezikian et al., 1998). Bei aromatasedefizienten Mädchen leitet eine Substitution den adoleszenten Wachstumsschub und Fugenschluss ein (Conte et al., 1994; Morishima et al., 1995).

2.1.4.3. Ernährung

Die meisten der sich mit Ernährungseinflüssen auf die Knochenmasse beschäftigenden Studien beziehen sich auf die Calciumzufuhr. Calcium macht 1-2% der erwachsenen Körpermasse aus und befindet sich zu 99% in Knochen und Zähnen

(Hehrmann, 1999; Cashman, 2002). Die durchschnittliche Calciumablagerung während des Wachstums beträgt ca. 150 mg/d (Cashman, 2002) und kann ein Maximum von ca. 280 mg/d bei Jungen bzw. ca. 210 mg/d bei Mädchen erreichen (Martin et al., 1997). Eine zu geringe Calciumeinnahme steigert bei Mensch und Ratte die Knochenresorption und das Osteoporoserisiko (Creedon & Cashman, 2001). Während des Wachstums ist die Aufrechterhaltung einer adäquaten Calciumzufuhr erforderlich (Griffin et al., 2002), denn eine suboptimale Versorgung führt bis zum 18. Lebensjahr zu einem Defizit in der Knochenbildung, welches Werte bis zu einer Standardabweichung unter der Norm erreichen kann (Laing et al., 2002). Es gibt jedoch unterschiedliche Auffassungen bezüglich des menschlichen Calciumbedarfs (Cashman, 2002). Die publizierten Referenzwerte bzw. Werte für die wünschenswerte Höhe der Zufuhr liegen zwischen 800 und 1300 mg/d für Heranwachsende. Mit steigender Calciumzufuhr lässt sich häufig noch eine Zunahme der mit DEXA erfassten Knochenmasse erzielen, bis ab einer gewissen Calciumaufnahme ein Plateau bezüglich der Massenzunahme des Knochens erreicht wird (Jackman et al., 1997; Bachrach, 2000; Zhu et al., 2001). Dieser Mineralisierungszusatzeffekt verliert sich nach Absetzen der Calciumintervention schnell wieder (Lee et al., 1997; Zhu et al., 2001). Nach Lloyd et al. (2000) wird das o.g. Plateau in der Massenzunahme des Knochens bei ca. 900mg/d Calciumzufuhr erreicht. Griffin et al. (2002) haben es bei 1200 mg/d festgelegt. Die Auffassung von Nordin (2000) lässt sich in etwa wie folgt zusammenfassen: **es existiert kein isoliert ableitbarer universell gültiger Calciumbedarf, nur ein Bedarf, der in Abhängigkeit von der Zufuhr anderer Nährstoffe und Nahrungsinhaltsstoffe variiert.**

Inulin und Oligofruktose in der Nahrung steigern die Netto-Calciumabsorption bei Versuchstieren und Kindern (Cashman, 2002; Griffin et al., 2002). Auch ein positiver Einfluss einer erhöhten Magnesium- und Vitamin K- Zufuhr (wichtig für Osteocalcin) ist zu verzeichnen (Booth et al., 2001; Schaafsma et al., 2002). Vitamin K (Phylloquinon) wird in grünem blattreichem Gemüse sowie bestimmten Pflanzenölen gehäuft vorgefunden (Booth et al., 2001). Magnesium steigert die Darmabsorption von Calcium. Eiweiß ist bekanntlich ein wichtiger struktureller Knochenbestandteil und macht die Hälfte des Knochenvolumens und ein Viertel der Knochenmasse aus (Promislow et al., 2002). Die Größe des Einflusses der Eiweißzufuhr auf den Knochen wird unterschiedlich gewichtet, da Proteine unter anderem den Calcium-

stoffwechsel beeinflussen. Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Proteinzufuhr, einem erhöhten renalen Calciumverlust und einem verminderten Knochenaufbau (Reddy et al., 2001; Wang & Zhao, 1998, Mühlbauer et al., 2000). Die Ursache wird in einer durch Proteinabbau bedingten Zunahme der endogenen Säurebildung gesehen (Lemann et al., 2000; Promislow et al., 2002). Dieser schädliche Effekt auf Knochen wurde vor kurzem erneut bestätigt (New, 2002). Mischt man einer eiweißreichen Diät Kalium zu, wird der renale Calciumverlust reduziert (Weinsier & Krumdieck, 2000; Heaney, 2001). Ein Natriumzusatz scheint hingegen das Gegenteil zu bewirken (Nordin, 2000; Sellmeyer, 2002). Eiweiß hat, vermutlich durch das osteotrophe IGF-I hervorgerufen, insgesamt einen positiven Effekt auf den Knochen (Heaney, 2001). Gemüse spielt im Hinblick auf Knochenmasse laut Mühlbauer et al. (2000) eine wichtige Rolle. Innerhalb von 4 Wochen steigert 1g Zwiebel/Tag die Knochenmasse und die trabekuläre Dichte bei normalen Ratten und reduziert die Knochenresorption bei ovariectomierten Tieren. 12 weitere Gemüsesorten (darunter Lauch, Knoblauch, Kopfsalat, Petersilie, Gurken und Broccoli) sind laut Mühlbauer et al. in der Lage, den altersbedingten Knochenabbau zu bremsen.

2.1.4.4. Genetische Faktoren

Geschätzt wird, dass bis zu 80% der Veränderlichkeit des Knochens genetischen Einflüssen unterliegt (Merrilees et al., 2000; Moyer-Mileur et al., 2001; Zhu et al., 2001). Untersuchungen an ein- und zweieiigen Zwillingspaaren, sowie Vergleichsuntersuchungen an Mutter-Tochter-Paaren haben ähnliche (75%) Schätzungen hervorgebracht (New, 2002). Gale et al. (2001) publizierten, dass das Geburtsgewicht auch nach Berücksichtigung der Körpergröße die Knochenmasse 70 Jahre später mitbestimmt. Die Begründung liegt in genetischen und / oder intrauterinen Faktoren, die das fetale Wachstum beeinflussen und dadurch nachhaltige Konsequenzen für die körperliche Zusammensetzung, v.a. der Knochen- und Muskelmasse im späten Lebensalter haben.

Es wird berichtet, dass Schwarze eine höhere Knochendichte haben als Weiße und dass sich strukturellen Unterschiede im kortikalen und trabekulären Knochen schon im Kindesalter bemerkbar machen (Soyka et al., 2000; Leonard und Zemel, 2002).

Mit Hilfe der Histomorphometrie (Han et al., 1996) wurde keine höhere Anzahl sondern eine größere Bälkchenstärke als Ursache für die unterschiedliche, mit pQCT gemessene, trabekuläre Dichte identifiziert (Kleerekoper, 1994;). Andere histomorphometrische Untersuchungen an den Skeletten von 40 schwarzen und 40 weißen Erwachsenen bestätigten tatsächlich eine um 14% höhere Dichte bei Schwarzen (Seeman, 1997). Asiaten fernöstlicher Herkunft weisen eine ähnliche Dichte wie Weiße auf, wohingegen Asiaten aus dem mittleren Osten hinsichtlich der Knochendichte den Schwarzen ähnlich sind (Zhu et al., 2001).

Anhand der Forschungsergebnisse zu Vitamin D- und Calcitonin-Rezeptoren lassen sich beispielhaft genetische Einflüsse darstellen. Die Ergebnisse einer Meta-Analyse verschiedener Erwachsenenstudien legen nahe, dass der Genotyp des Vitamin D-Rezeptors (VDR) zur Variation von Knochendichte und -masse beisteuert (Cooper & Umbach, 1996). Ojwang et al. (2001) zeigten auf, dass Schwarze häufiger einen Taq1-Polymorphismus des VDR an Knochenzellen aufweisen und dass vermutlich deshalb die Osteoporoseinzidenz für diese ethnische Gruppe im Alter geringer ist. Andere Ausprägungen dieses Rezeptors haben innerhalb der gleichen ethnischen Gruppe unterschiedliche Folgen. Kinder, die den homozygot dominanten (FF) Fok1 Genotyp tragen, zeigen eine 41,5% höhere enterale Calciumabsorption als homozygot rezessive (ff) Individuen und eine 17% höhere Absorption als Heterozygote (Ames et al., 1999). Parallel hierzu haben die homozygot dominanten (FF) Individuen eine höhere Knochenmasse als die anderen Genotypen (Ames et al., 1999; Backstrom et al., 2001; Nakamura et al., 2002). Fok1 ist ein modellierendes Enzym, das das Startkodon des VDR kodiert. Auch der Calcitoninrezeptor (CTR) mit seinen unterschiedlichen Ausführungen hat einen Einfluss auf die Knochenmasse. Die BB Ausprägung z.B. ist mit einer höheren Knochenmasse assoziiert als die Bb und bb Genotypen (Giannini et al., 2002; Heilberg et al., 2002; Masi et al., 2002).

Diese wenigen Beispiele stellen nur "die Spitze des genetischen Eisbergs" dar. Letztendlich kann das jeweilige genetische Potential nur ausgeschöpft werden, wenn Ernährung, körperliche Aktivität, endokrine Funktion und andere Lebensstil-Faktoren optimiert werden und optimal miteinander interagieren.

2.1.5. Bedeutende Knochenerkrankungen

2.1.5.1. Osteoporose

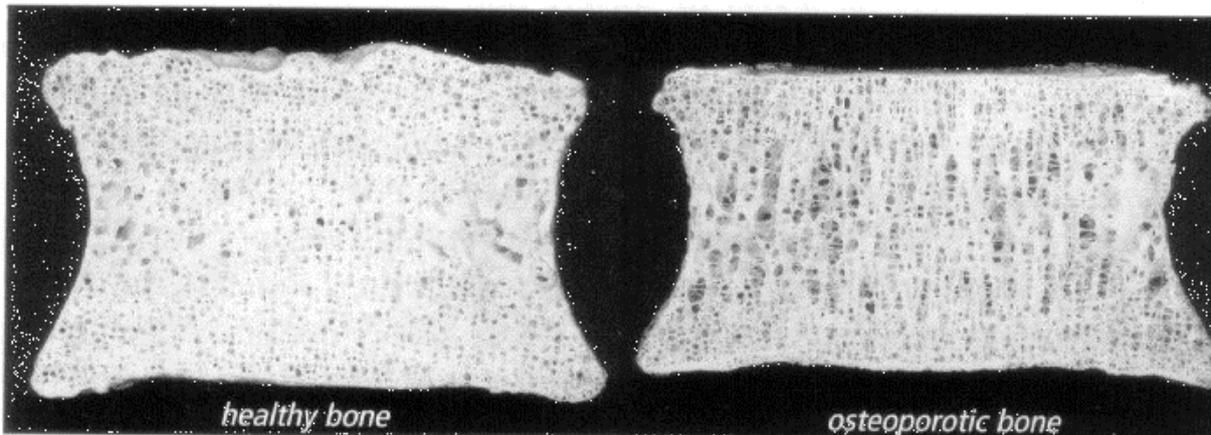


Abbildung 2: Gesunder und osteoporotischer Knochen

Osteoporose ist ein weltweites Gesundheitsproblem mit zunehmender Tendenz. Unter anderem deswegen, da das Durchschnittsalter der Bevölkerung steigt. Osteoporose ist eine systemische, durch verminderte Knochenmasse und mikroarchitektonischen Verfall von Knochenmasse definierte, skelettale Erkrankung mit einer daraus resultierenden Zunahme der Knochenbrüchigkeit und Anfälligkeit für Frakturen (Consensus Development Conference, 1993). Die diagnostischen Kriterien besagen, dass eine Osteoporose besteht, wenn der BMC mehr als -2.5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert junger Erwachsener liegt und *fragility fractures* vorliegen (WHO, 1994). Eine Osteopenie (Verlust an Knochenmasse) hingegen liegt zwischen -1 und -2.5 Standardabweichungen unter dem Mittelwert.

Auch heute noch ist die Osteoporose vor allem ein Problem der Frauen, das statistisch nach der Menopause zunimmt. In Industrieländern haben Frauen ein Lebensfrakturrisiko von bis zu 40% (Cashman, 2002). Ca. 75% aller registrierten Frakturen bei über 45 jährigen Frauen liegt eine Osteoporose zugrunde (Zhu et al., 2001). Männer sind auch betroffen, haben aber ein 3 mal niedrigeres geschätztes Lebensfrakturrisiko (WHO, 2001). Es wird erwartet, dass die zur Zeit 414000 jährlich in der EU vorkommenden Oberschenkelfrakturen bis Anno 2050 auf eine Anzahl von über 950000 ansteigen werden, was einer Zunahme von 135% entspricht.

Tabelle 2: Die wichtigsten möglichen Ursachen der Osteoporose

Genetik	<ul style="list-style-type: none"> • Weibliches Geschlecht • Zierlicher Körperbau • Familiäre Vorgeschichte mit Schenkelhalsfraktur mütterlicherseits • Ethnische Zugehörigkeit
Medikamenteneinnahme	<ul style="list-style-type: none"> • Glucocorticoidtherapie • Thyroxinüberdosierung • GnRH-Analoga
Maligne Erkrankungen	<ul style="list-style-type: none"> • Plasmozytom • Myelo- und lymphoproliferative Erkrankungen
Hormonelle Veränderungen	<ul style="list-style-type: none"> • Vorzeitige Menopause • Primäre oder sekundäre Amenorrhoe • Primärer oder sekundärer Hypogonadismus bei Männern • Hyperparathyreoidismus • Diabetes mellitus
Lebensführung	<ul style="list-style-type: none"> • Geringes Körpergewicht • Rauchen • Übermäßiger Alkoholkonsum • Längere Immobilisation (Bettruhe) • Kalziumarme Ernährung
Sonstige	<ul style="list-style-type: none"> • Vorgerücktes Alter • Gastroenterologische Erkrankungen • Organtransplantation • Niereninsuffizienz

Modifiziert nach Concensus Development Conference, 1993

In **Tabelle 2** sind die wichtigsten Risikofaktoren der Osteoporose aufgeführt. Die drei häufigsten Formen der Osteoporose sind die postmenopausale (also durch einen Östrogenmangel verursachte), die altersabhängige und die glucocorticoidinduzierte Osteoporose (Rubin & Bilezikian, 2002). Die Skelettmasse der Frau korreliert mit der Gesamtzeit der Östrogenexposition, d.h. dass sowohl eine späte Menarche als auch eine frühe Menopause das Osteoporoserisiko erhöhen. Der Verlust an Knochenmasse unter Östrogenmangel ist anfangs durch einen gesteigerten Knochenumbau gekennzeichnet. Auch Östrogenmangelzustände bei prämenopausalen Frauen, ausgelöst z.B. durch Anorexia nervosa oder übermäßigen Sport, induzieren Knochenabbau und können zu einer verminderten Knochenmasse führen (Gordon et al., 2002; New, 2002). Der Verlust der Knochenmasse mit dem Alter beruht hauptsächlich auf einer verminderten Osteoblastenaktivität (Fleisch, 1989). Der Umbau des kortikalen Knochens führt zu einer zunehmenden Trabekularisierung der inneren Knochenoberfläche und einer Erweiterung des Markraumes.

Für die Entstehung der Osteoporose ist bedeutsam, dass beim *Remodelling* in der zweiten Lebenshälfte stets eine negative Knochenbilanz zu verzeichnen ist. Prinzipiell wird beim *Remodelling* im jüngeren Erwachsenenalter die abgebaute Knochensubstanz wieder ersetzt. Die alternden Knochenbälkchen der Spongiosa werden jedoch nach und nach dünner oder perforieren irreversibel (Ringe, 1995). Bei vielen Betroffenen sind die Symptome erst erkennbar, wenn die Krankheit weit fortgeschritten ist. Der Knochenverlust kann bei Frauen 30-40% der *peak bone mass* betragen und bei Männern 20-30% (Wehr, 1998).

Durch Wirbelverformung und eventuell -kollaps kommt es zu einer Verkürzung der Wirbelsäule und zum sogenannten Rundrücken. Die Rippen können das Becken berühren, wobei starke Querfalten der Haut an Bauch und Rücken auftreten. Die Betroffenen klagen häufig über Schmerzen, insbesondere Rückenschmerzen. Die Röntgenuntersuchung erlaubt eine Unterscheidung zwischen einer manifesten Osteoporose (Keilwirbel, Grund- und Deckplatteneinbrüche) und anderen Knochenkrankungen. Im Labor liefern die Ab- and Anbaumarker eine Orientierungshilfe zur Ermittlung der Umbauaktivität (*high* oder *low turnover*) (Raue et al., 1998).

Prophylaxe und Therapie richten sich nach dem Stadium der Erkrankung und Grad des Knochenumsatzes. Im Vordergrund stehen eine gesunde (Calcium-, Protein-, Obst- und Gemüse-, und Vitamin-D-reiche) Ernährung und Bewegung (ggf. Sport oder Krankengymnastik). Hinzu kommen das Ausschalten von Risikofaktoren und die medikamentöse Therapie. Zur medikamentösen Behandlung von Osteoporose stehen eine Reihe verschiedener Präparate zur Verfügung. Dazu gehören Bisphosphonate, Calcitonin, Kalzium, Fluoride, Hormonersatztherapie, Ipriflavone, Östrogenderivate, Steroide (Anabolika), Vitamin D und Vitamin-D-Metaboliten (Stevenson, 1998; Horwitz et al., 2000; Prestwood et al., 2000; Rittmaster et al., 2000; Schaafsma et al., 2000). Die Wirksamkeit dieser Arzneimittel zur Verhinderung von Knochenbrüchen ist jedoch unterschiedlich.

2.1.5.2. Rachitis/Osteomalazie

Osteomalazie ist eine Knochenerkrankung, die mit einer Knochenerweichung und in Folge dessen einer generalisierten Skelettveränderungen durch eine unzureichende Mineralisation der Grundsubstanz einhergeht (Rauch und Schoenau, 2002). Rachitis ist die jugendliche Osteomalazie. Die Ursachen können in einem ernährungsbedingten Vitamin-D-Mangel (Schaafsma et al., 2000), einer mangelhaften Besonnung (Schaafsma et al., 2000), einer Resorptionsstörung bei gastrointestinalen Erkrankungen, einer Vitamin-D-Resistenz, einem Diabetes mellitus (Zborowski et al., 2000), einer Phosphatstoffwechselstörung (z.B. bei Knochtumoren) oder Stoffwechselerkrankungen, die eine Bildung von Calcitriol verhindern, wie z.B. idiopathische Hyperkalziurie oder glomeruläre Niereninsuffizienz, liegen.

Die äußeren klinischen Symptome werden durch Skelettverformung (Glockenthorax, Skoliose, Keil-, Fischwirbel, Kyphosen, Genu valgum u. varum) sichtbar. Zudem leiden die Betroffenen oft an einer raschen Ermüdbarkeit, sowie an Muskelschmerzen. Erwachsene erleiden oft Stressfrakturen. Im Röntgenbild ist eine verminderte Dichte u. Konturunschärfe der Knochen zu erkennen (Rauch und Schoenau, 2002). Der Serumcalciumspiegel ist normal oder, wie der Phosphatspiegel, vermindert, wohingegen der Knochenabbaumarker AP vermehrt ist.

Die Therapie (und Prophylaxe, z.B. bei Säuglingen) besteht aus einer oralen Vitamin D-Zufuhr und einer Behandlung der Grunderkrankung.

2.2. Grundlagen zu den Steroidhormonen

2.2.1. Anatomie und Physiologie der Nebenniere

Die Nebenniere (NN) ist ein lebensnotwendiges, paariges Organ. Sie stammt embryonal von dem mesodermalen Zöлом und der ektodermalen Neuralleiste ab, aus denen sich die Nebennierenrinde (NNR) bzw. das Nebennierenmark (NNM) entwickeln. Die NNR, die etwa 80-90% der NN ausmacht, gliedert sich in drei Schichten auf (White et al., 1995): Die äußere Zona glomerulosa, in der die Mineralocorticoide gebildet werden, die Zona fasciculata, in der Glucocorticoide synthetisiert werden und die Zona reticularis, in der hauptsächlich die Sexualhormonvorstufen, sogenannte adrenale Androgene, synthetisiert werden. In der NNR werden die Steroidhormone und im NNM die Catecholamine synthetisiert. Obwohl NNR und NNM anatomisch sehr nahe bei einander liegen, sind sie funktionell unabhängig voneinander. Die NNR ist zwar nicht in der Lage, größere Mengen an Steroidhormonen zu speichern, besitzt jedoch die Fähigkeit, auf Stimulation schnell mit gesteigerter Biosynthese und darauffolgender Sekretionszunahme der Hormone zu reagieren (Löffler, 1994; White et al., 1995).

2.2.1.1. Biosynthese adrener Steroidhormone

Die Steroidhormone werden von dem aus vier aromatischen Ringstrukturen (drei 6er-Ringe, und ein 5er-Ring) und insgesamt 17 Kohlenstoffatomen (C-Atom) bestehenden Steranskelett abgeleitet (**Abbildung 3**). Zusätzliche C-Atome an Positionen 10 und 13 sind für die Östrogene mit insgesamt 18 und die Androgene mit 19 C-Atomen charakteristisch. Glucocorticoide und Mineralocorticoide sind durch C-Atome an Positionen 10 und 13 sowie zwei weiteren an Position 17 gekennzeichnet. Letztere haben insgesamt 21 C-Atome.

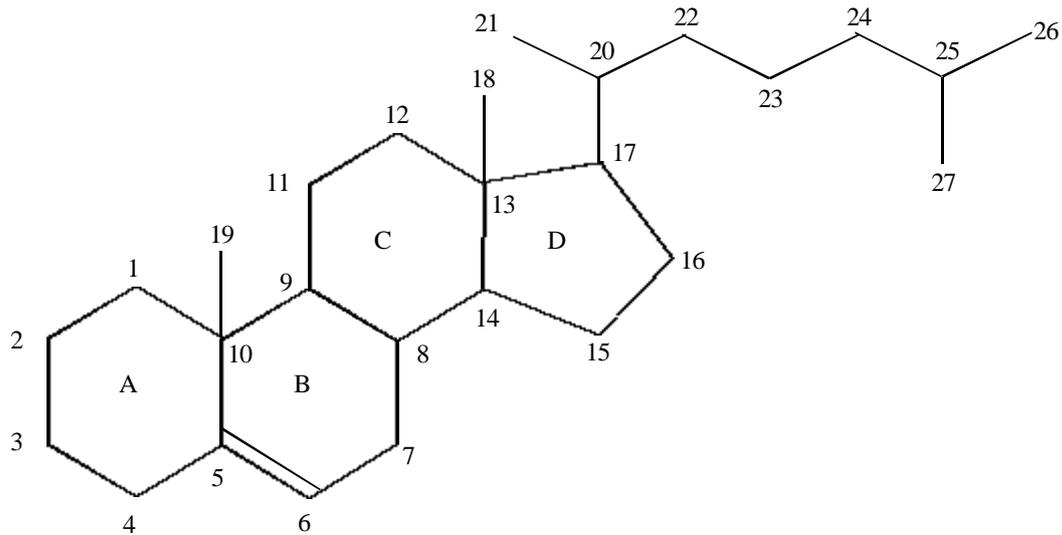


Abbildung 3: Die gebräuchliche Nomenklatur für das Steroidgerüst am Beispiel von Cholesterin.

Der Hauptpräkursor aller Steroidhormone ist das Cholesterin. Durch oxidative Kettenverkürzung von Cholesterin, anschließender Oxidation am C-Atom 3 und Verschiebung der Doppelbindung in den Ring A entsteht aus Cholesterin über Pregnenolon das Progesteron. An Position 17α können beide Verbindungen hydroxyliert werden. Um zum wichtigsten Glucocorticoid, Cortisol (F), zu gelangen, muss das 17α -Hydroxy-Progesteron an den Positionen 21 und 11 weitere hydroxyliert werden. In einer ähnlichen Folge von Reaktionen kann das Progesteron zu Corticosteron, der direkten Vorstufe von Aldosteron, das den Wasser- und Elektrolytstoffwechsel kontrolliert, weiterverarbeitet werden. Am Corticosteron fehlt allerdings die 17α -Hydroxylgruppe was eine schwächere Glucocorticoidwirksamkeit als Cortisol zur Folge hat. Die Abspaltung der Seitenkette von 17α -Pregnenolon und 17α -Progesteron lässt die androgenwirksamen Hormone Dehydroepiandrosteron (DHEA) und Androstendion entstehen (Löffler, 1994; White et al., 1995).

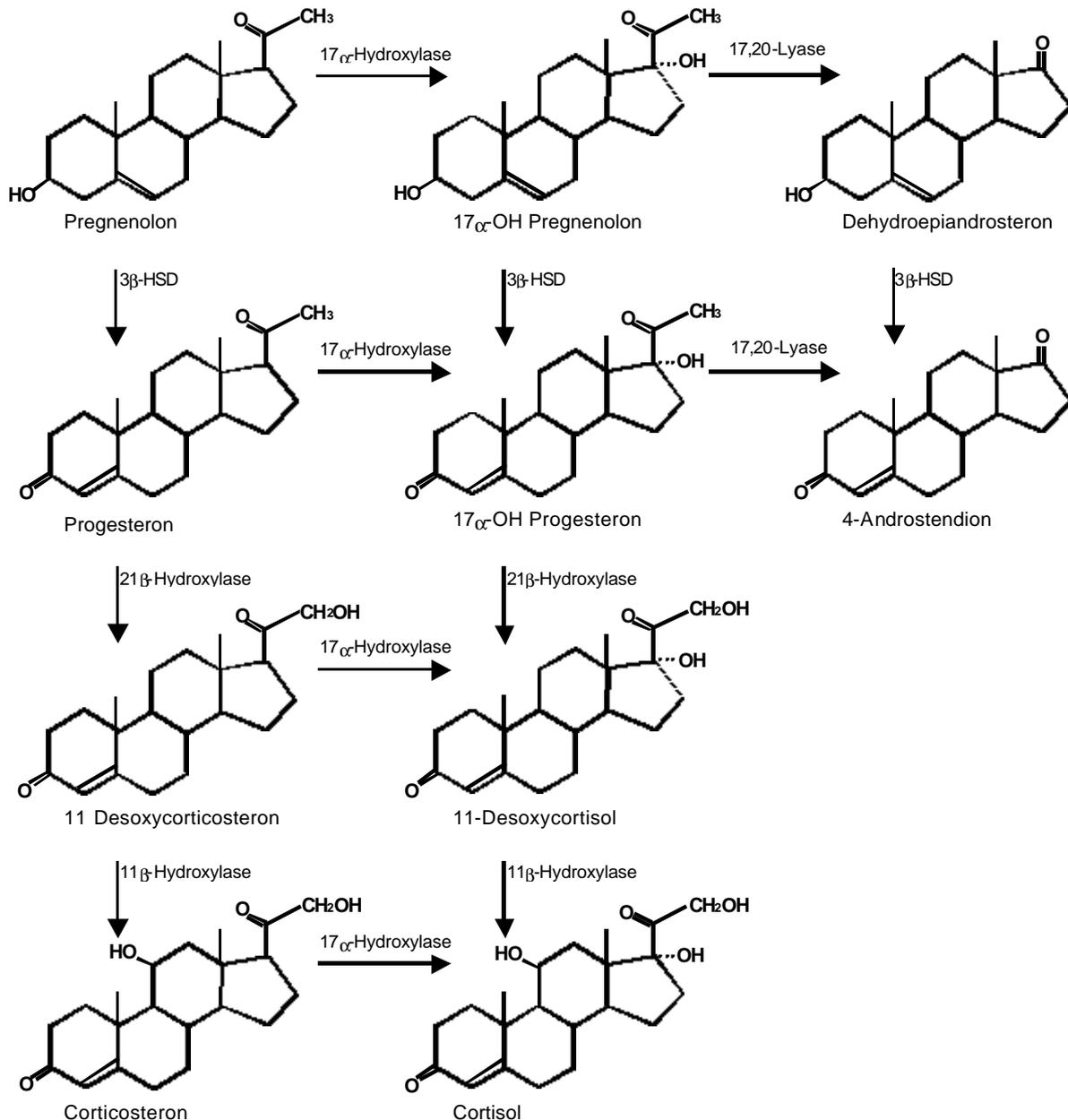


Abbildung 4: Synthese von Glucocorticoiden (Corticosteron, Cortisol) und z.T. androgenwirksamen Sexualsteroidhormon-Präkursoren (DHEA, Androstendion) in der Nebennierenrinde

2.2.1.1.1. Weitere Metabolisierung von Cortisol

Cortisol (F) steht mit dem inaktiven Cortison (E) in einem dynamischen Gleichgewicht. Die **11 β -Hydroxysteroiddehydrogenase Typ 2 (11 β -HSD2)** in der Niere baut anflutendes Cortisol zu Cortison um. Diese Funktion schützt den Mineralocorticoid-Rezeptor vor exzessiven Cortisolkonzentrationen, damit Aldosteron seine spezifische Wirkung entfalten kann (White et al., 1995). Der Mineralocorticoid-Rezeptor bindet neben Aldosteron auch Cortisol mit hoher Affinität. In Leber, Fett und Skelettmus-

kulatur regeneriert ein anderer Typ, die 11 β -HSD1, Cortisol aus Cortison (Jamieson, 1995; Bujalska et al., 1997). Die 11 β -HSD1-Äktivität wurde vor kurzem auch in Osteoblasten nachgewiesen (Canalis & Delany, 2002). Cortisol und Cortison werden in erster Linie in der Leber und z.T. im Fettgewebe durch 5 α - und 5 β -Reduktasen reduziert (Honour, 1997; Andrew et al., 1998). Anschließend wird das entsprechende Molekül 3 α -hydroxyliert. So entstehen vier Metaboliten (**Abbildung 5**): **Tetrahydrocortisol (THF)** und **-cortison (THE)** sowie deren Isomere **Allo-THF (α -THF)** und Allo-THE (α -THE). Ungefähr 50% der Corticosteroide werden zu Tetrahydroderivaten abgebaut, konjugiert und ausgeschieden (Stewart und Krozowski, 1999).

Eine weitere Reduktion von THF und THE an Position 20 durch die 20 α - und 20 β -HSD liefert **a- und b-Cortole** sowie **a- und b-Cortolone**. Etwa 30% des beim Menschen sezernierten F wird in Form von Cortolen und Cortolonen ausgeschieden. Über zwei Oxidationsschritte am C₂₁-Atom entstehen aus Cortolen und Cortolonen die Cortol- und Cortolonsäuren (Honour, 1997). Zusätzlich kann die Seitenkette der Tetrahydroderivate durch die 17,20-Lyase abgespalten werden, so dass 11-oxygenierte C₁₉-17-Ketosteroide entstehen. Dadurch werden 11-Ketoetiocholanolon, 11-Ketoandrosteron, 11 β -Hydroxyetiocholanolon und 11 β -Hydroxyandrosteron gebildet (Honour, 1997). **Abbildung 5** illustriert diese Schritte.

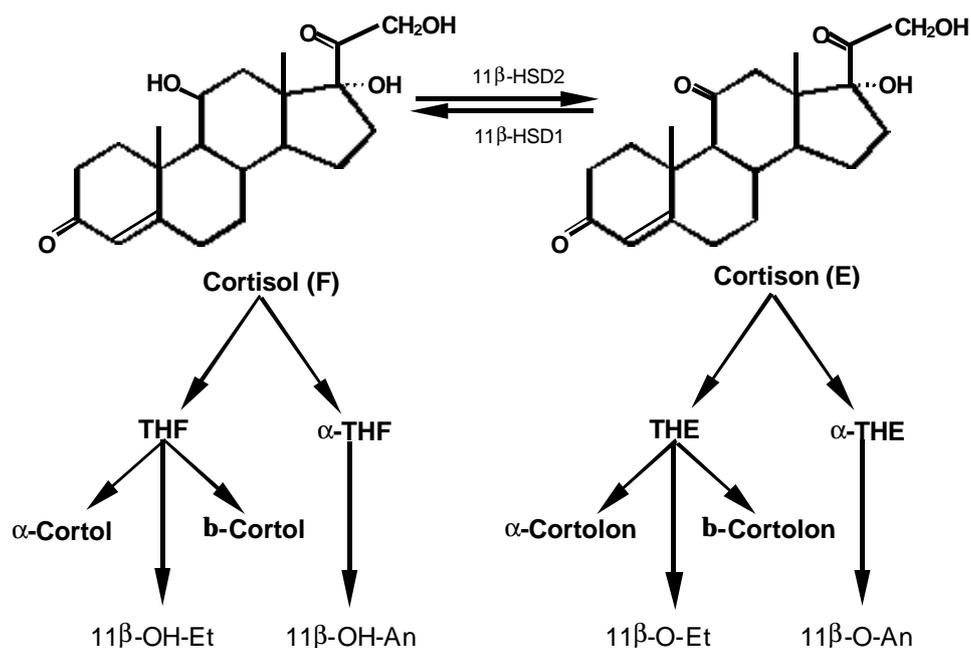


Abbildung 5: Stoffwechsel von Cortisol (F) und Cortison (E) (nach Honour, 1997)

2.2.1.1.2. Weitere Metabolisierung von Dehydroepiandrosteron

DHEA ist das verbreitetste Hormon im Blut und wird z.T. auch im Hoden gebildet (Vermeulen, 1980). Laut Baulieu und Robel (1998) wird es auch im zentralen Nervensystem produziert. **DHEA** wird vorwiegend in den Geweben der Körperperipherie, die auch den Androgen- und/oder Östrogenrezeptor exprimieren, zu den Sexualhormonen Testosteron und Östrogen aromatisiert. (Gordon et al., 1999b; Labrie, 1991; Labrie et al., 1995; Labrie et al., 1997b). Die weitere Verstoffwechslung von **DHEA** ist stark mit der von 4-Androstendion und Testosteron vernetzt. In **Abbildung 6** werden die entstehenden Metabolite gezeigt, wobei diejenigen Metabolite, die primär auf eine adrenale Herkunft schließen lassen, fett dargestellt sind. Hierbei spielen quantitativ Dehydroepiandrosteron, 16 α -Hydroxy-DHEA Androstentriol-16 α und 5-Androsten-3 β ,17 β -diol die wichtigste Rolle.

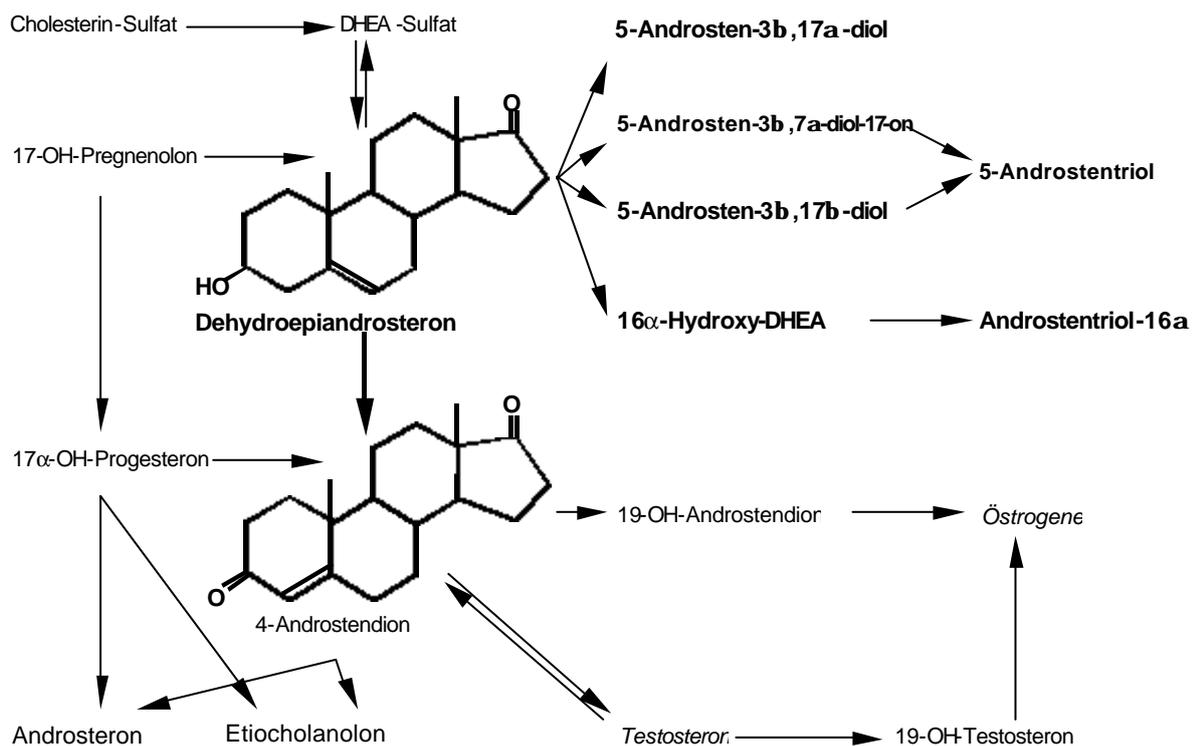


Abbildung 6: DHEA und seine Metabolite

DHEA, das vorwiegend aus 17-Hydroxypregnenolon durch die 17,20-Lyase gebildet wird, steht mit seinem Sulfat über die DHEA-Sulfotransferase in einem dynamischen Gleichgewicht. Das DHEA-Sulfat kann selber über einige Zwischenstufen aus Cholesterin-Sulfat gebildet werden.

DHEA kann durch die β -HSD irreversibel zum 4-Androstenedion weiter reagieren, damit zum potenten Androgen Testosteron konvertiert werden und letztendlich zu **Androsteron** und **Etiocholanolon** abgebaut werden. Es kann auch direkt ausgeschieden werden oder über die 17α -HSD und die 17β -HSD (17-Ketorektase) zu **5-Androsten-3 β ,17 α -diol** bzw. **5-Androsten-3 β ,17 β -diol** reduziert werden (Adamski & Jakob, 2001; Luu-The, 2001). Die Aktivität der 17β -HSD, welches auch für die Interkonversion von Estron zu Estradiol verantwortlich ist, wurde in Osteoblasten nachgewiesen (Ishida et al., 2002). Diese Produkte werden noch weiter abgebaut oder ausgeschieden. Aus DHEA erzeugt die 16α -Hydroxylase **16 α -Hydroxy-DHEA**, das dann durch die 17-Ketoreduktase zu **Androstentriol-16 α (5-Androsten-3 β , 16 α , 17 β)** weiter reduziert wird.

Die Entstehungswege von 4-Androstendion werden in den **Abbildungen 4 und 6** deutlich. Ein kleinerer Teil von 4-Androstendion wird zu Testosteron umgewandelt. Ein weiterer Teil wird durch Hydroxylierung am C_{19} -Atom der Östrogensynthese zugeführt. Die Hauptmenge wird aber von den 5α - / 5β -Reduktasen zu **Androsteron**, **Etiocholanolon** und Epiandrosteron reduziert und mit dem Harn ausgeschieden (Vande Wiele et al., 1963).

Männern bilden gonadal so große Testosteronmengen, dass die NNR einen eher nicht signifikanten Beitrag leistet. Bei Frauen hingegen steuert die NNR ca. 50% der gesamten zirkulierenden Androgene bei (White et al., 1995). Testosteron kann zu 4-Androstendion reduziert werden und in Form von **Androsteron**, **Etiocholanolon** und Epiandrosteron ausgeschieden werden. Die letzten drei genannten Steroide können an Position C_{17} reduziert oder desoxygeniert werden, was zu einer Reihe weiterer Produkte führen kann (Dorfman und Ungar, 1965). Testosteron kann, wie 4-Androstendion, durch Hydroxylierung am C_{19} -Atom der Östrogensynthese zugeführt werden.

Hinsichtlich des Hauptsekretionsproduktes der menschlichen NN, des DHEA, ist eine geschlechtsspezifische Metabolisierung anzunehmen, da bei oraler Gabe ein Anstieg von im Blut zirkulierenden Androstendion, Testosteron und Dihydrotestosteron zu verzeichnen ist (Arlt et al., 1998). Bei Männern wird ein Zunahme an Östron und Östradiol beobachtet (Arlt et al., 1999).

2.2.1.2. Steuerung der Sekretion der adrenalen Steroidhormone

Die Ausschüttung der Nebennierenrindenhormone wird durch das hypothalamische Corticoliberin (Corticotropin-Releasing Hormon = CRH) in Gang gesetzt (White et al., 1995). Das CRH bewirkt in dem Hypophysenvorderlappen (HVL) die Ausschüttung von Corticotropin, das meist als Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) bezeichnet wird. Die Wirkung der NNR-Hormone im Regelkreis der Hypothalamus-Hypophysen-NNR-Achse besteht v.a. darin, inhibitorisch die hypothalamische Releasing-Hormon-Ausschüttung zu regulieren, wodurch ein feed-back geregelter konstanter Stereoidspiegel erreicht wird.

Dass das CRH pulsatil ausgeschüttet wird, führt zu einer periodischen ACTH-Freisetzung, was wiederum für die tägliche Variation der Cortisolsekretion verantwortlich ist. Cortisol ist jedoch, durch die negative Rückkopplung gegenüber CRH und ACTH, der Hauptregulator der Ruheaktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennieren-Achse. Das Ausmaß der Cortisolantwort auf jeden ACTH-Puls bleibt individuell weitestgehend konstant, lediglich die Zahl der Schübe verändert sich. Zunahmen der Cortisolsekretion in den frühen Morgenstunden sowie unter Stressbedingungen werden hauptsächlich durch erhöhte ZNS-Aktivitäten sowie Vasopressin und nicht durch eine verminderte Rückkopplung verursacht. Stresssituationen führen dazu, dass die negative Rückkopplung aufgehoben wird (White et al., 1995).

Der andauernde Anstieg von adrenalen Androgenen vom Kindes- bis zum jungen Erwachsenenalter zeigt, dass die NN-Androgen-Sekretion nur zum Teil unter dem Einfluss von ACTH steht, denn ACTH alleine ist nicht in der Lage, ein normales F/DHEA Ratio aufrechtzuerhalten (Cutler et al., 1979; Parker & Odell, 1979). Die körperoberflächenbezogene renale Ausscheidung freien Cortisols ist vom Kleinkindalter bis zum 17ten Lebensjahr weitgehend konstant (Gomez et al., 1991). Zahlen in der Literatur deuten darauf hin, dass die NN-Androgen-Sekretion durch ein Zusammenspiel verschiedener hormoneller Faktoren, u.a. Prolaktin (White et al., 1995) und Insulin (Endoh et al., 1996; Farah et al.; 1990), gesteuert wird. Es ist auch lange bekannt, dass Geschlechtsunterschiede bestehen: Männer haben i.d.R. höhere DHEAS-Plasmaspiegel als Frauen (Orentreich et al., 1994; Zumoff et al., 1980).

2.2.1.3. Wirkung von Steroiden auf den Knochen

2.2.1.3.1 Glucocorticoide

Die Glucocorticoide sind im Gegensatz zu den adrenalen Androgenen uneingeschränkt lebensnotwendig. Außer durch ihre glucoseregulierenden Eigenschaften spielen sie auch im Lipid- und Eiweißstoffwechsel eine wichtige Rolle. Außerdem sind sie in der Lage, Immunsystem und Kreislauf sowie die Nierentätigkeit mit zu beeinflussen. Auch Wachstum, Reifung, ZNS und Knochenstoffwechsel werden durch sie moduliert (White et al., 1995; Kino & Chrousos, 2001). Bei einer höherdosierten Glucocorticoidtherapie sind potentielle Nebenwirkungen wie Hyperglykämie, arterielle Hypertonie, Kardiomyopathie, gastrointestinale Blutungen, Infektionen, Wachstumsstörungen und Zerebralparese bekannt. Bei Neugeborenen ist bei entsprechender Therapie ein erhöhtes Risiko für schwere motorische und die Entwicklung der Kinder dauerhaft beeinträchtigende Störungen (z.B. ein um 30% reduziertes Zerebrallvolumen) zu beobachten (Hummler et al., 2002).

Beim Menschen wurden zwei, fast gleiche, Isoformen des Glucocorticoid-Rezeptors (GR), die α - und die β -Form, nachgewiesen (Hollenberg et al., 1985). Spezifische Glucocorticoid-Bindungsstellen wurden in Osteoblasten-Zelllinien von Maus und Ratte sowie in menschliche Osteoblasten und Osteosarkomzellen gezeigt (Bland, 2000). Abu et al. (2000) haben erstmals in menschlichen Osteoblasten und Osteozyten sowie in Chondrozyten klare Hinweise für das GR-Protein gefunden.

In physiologischen Dosen moduliert Cortisol die Wirkung anderer Hormone sowie Mediatoren der Zellfunktion und ist essentiell für die Differenzierung von Osteoblasten und -klasten (Ishida et al., 2002; Kream & Lukert, 2002). Erhöhte GC-Werte führen zu gesteigerter Osteoblastenalterung und zum -zelltod (Weinstein et al., 1998) sowie zu einer Verlängerung der Osteoklasten-Lebensdauer (Hofbauer et al., 1999), was letztendlich eine negative Remodelling-Bilanz zur Folge hat.

Exogen zugeführte GCs behindern die Bioaktivität von IGF-I, dem Haupt-Secondmessenger von GH, durch die Förderung der Bindung an bestimmte IGFBP und somit einer Senkung des frei-zirkulierenden Spiegels von IGF-I (Jux et al., 1998; Hokken-Koelega et al., 1993; Sarna et al., 1995). Auch die lokale Produktion von

IGF-I und IGF-Rezeptoren in Osteoblasten wird gestört (Rubin & Bilezikian, 2002). In Knochenkulturen wird bei supraphysiologischen GC-Mengen die Synthese von Proteinen (z.B. Kollagen Typ 1), RNA sowie DNA vermindert (Kream & Lukert, 2002). Ein weiterer Störungsmechanismus erfolgt direkt z.T. durch Hemmung der Sekretion sowie Bildung der Rezeptoren, und indirekt durch Hemmung von GH (Gabrielson et al., 1995). Blodget et al. haben schon vor über 40 Jahren bei einer Cortison-Dosis von 1.5mg/kg/d eine Beeinträchtigung des kindlichen Wachstums wahrgenommen. Es reichen ca. 200µg/d inhaliertes Beclomethason aus, um das Wachstum zu bremsen (Simons et al., 1997; Verberne et al., 1997).

Patienten mit einer vermehrten Einnahme von GCs erfahren eine Störung in der gastrointestinalen Calcium-Absorption sowie eine gesteigerte renale Calcium- und Phosphat-Ausscheidung. Sie haben zudem einen erhöhten Serum-PTH- und Calcitriol-Spiegel (Kream & Lukert, 2002, Rubin & Bilezikian, 2002). Der Verlust an Calcium führt über den sekundären Hyperparathyreoidismus zu gesteigertem Remodelling und erhöhter Osteoklastenaktivität und somit zu Knochenverlust.

2.2.1.3.2 Androgene

Aus neueren meist tierexperimentellen Arbeiten geht hervor, dass DHEA, das Hauptsekretionsprodukt der menschlichen NN und Präkursor der Geschlechtshormone, sowohl das Immunsystem fördert als auch anti-diabetische, anti-Obesitas, anti-alternde und neurotrophe Wirkungen entfaltet (Martel et al., 1998; Haden et al., 2000; Shen et al., 2001). DHEA kann direkt an den Androgen-Rezeptor binden (Kasperk et al., 1989; 1997) oder wird in der Peripherie zu Testosteron und/oder Östrogenen verstoffwechselt und entfaltet dann an den Rezeptoren seine Wirkungen (siehe Abs. 2.1.1.2.). Testosteron kann zu Östradiol aromatisiert werden (**siehe Abbildung 6**). Die Aromatase wird in Osteozyten, Chondrozyten und Adipozyten in den Knochen von Mensch und Nager nachweislich exprimiert (Grumbach & Auchus, 1999). Lea et al. (1998) bestätigten den knochenkonservierenden Effekt der Androgene, in dem sie an ovariectomierten Ratten gleichzeitig 4-Androstendion und einen Aromatase-Hemmer verabreichten. Der erwartete durch den Östrogenmangel eingeleitete Knochenschwund blieb aus.

Es scheint, dass die Androgen-Effekte z.T. über die Bildung von Wachstumsfaktoren und Zytokinen gesteuert werden. Starke Zusammenhänge existieren zwischen zirkulierender DHEA oder 5α -Dihydrotestosteron (DHT) und IGF-I sowie zwischen IGF-I und Knochen (Gori et al., 1999; Haden et al., 2000). Starke negative Korrelationen zeigen sich zwischen DHEA bzw. anderen Androgenen und Interleukin-6 (Kasperk et al., 1990; Bodine et al., 1995; Bellido et al., 1995; Haden et al., 2000). Wenn der Androgenspiegel steigt, nimmt die lokale Bildung von IL-6 ab. Wenn der Plasmaspiegel mit dem Alter fällt, steigt IL-6 und fördert über Osteoklasten vermutlich den Knochenabbau.

Die Androgene erhöhen nur geringfügig die Proliferation der Osteoblasten. Sie sind weniger mitogen als Östrogene, zumindest in präosteoblastische Zellen von Mäusen (Nakano et al., 1994; Masuyama et al., 1992). DHT und DHEA können in menschlichen Osteosarkom-Zelllinien an den Androgen-Rezeptor binden und dort deren Wachstum und Differenzierung stimulieren. Durch eine gleichzeitige Gabe eines AR-Antagonisten (Hydroxylflutamid oder Cyproteron-Acetat) wird dies verhindert. Der Effekt von DHEA ist nicht von einer Konversion zu DHT abhängig (Kasperk et al., 1989; 1997).

Eines der Stoffwechselprodukte von DHEA, nämlich das 5-Androsten- $3\beta,17\beta$ -diol (17β -Adiol), erweckt besonderes Interesse. Dieses Produkt der 17β -HSD wurde von Adams et al. (1990) Hermaphrodiol genannt, denn es konnte inzwischen mehrmals gezeigt werden, dass es, abhängig vom verwendeten Zellsystem, sowohl Androgen- als auch Östrogen-Wirkungen entfaltet (Leroy et al., 1988; Najid & Habrioux, 1990; Miyamoto et al., 1998; Maggiolini et al., 1999).

2.2.2. Adrenarche

Adrenarche wird von einigen Autoren als "Pubertät" der Nebenniere bezeichnet (Saenger & Dimartino-Nardi, 2001; Mathew et al., 2002). Sie wird nur bei Menschen und höheren Primaten beobachtet. Es ist der Zeitraum, in der Reifung und Zunahme der adrenalen Androgen-Bildung (17 -Ketosteroide), vornehmlich von DHEA, bei präpubertären Kindern stattfindet, jedoch ohne gleichzeitiger Steigerung der Cortisolsekretion (Guercio et al., 2002; Mathew et al., 2002). Die Mechanismen, die diese gesteigerte Bildung der adrenalen Androgene einleiten, sind noch nicht verstanden.

Die ACTH-Sekretion nimmt mit dem Anfang der Adrenarche nicht zu, nur die NNR-Antwort auf ACTH verändert sich. Es werden proportional mehr Androgene gebildet im Vergleich zu den anderen NNR-Steroiden, ein Phänomen, das mit der Zunahme der Zona reticularis einhergeht (Lee, 1995). Dieses impliziert eine Zunahme der 17 α -Hydroxylase und 17,20-Lyase-Aktivität, sowie einen Rückgang der 3 β -HSD-Aktivität (Saenger & Dimartino-Nardi, 2001). Die entwicklungsgemäßen Muster der Androgensekretion ähneln der Aktivität der Hypothalamus-Hypophysen-Gonaden-Achse. Nach der fetalen Produktion fallen die DHEA-Serumspiegel bis zum 6. Lebensmonat auf ein kaum nachweisbares Niveau (de Peretti & Forest, 1978). Während der Adrenarche steigen diese Werte bis zu einem Gipfel in der dritten Lebensdekade wieder rasch an (Adams, 1985). Danach sinken die Werte bis zum 70.-80. Lebensjahr auf 20% (Männer) bis 30% (Frauen) der Höchstwerte. Die stärksten Abnahmen finden zwischen dem 50. und 60. Lebensjahr (Adrenopause) statt (Kroboth et al., 1999). Die Adrenarche ist ein schleicher Prozess, der der Gonadarche, der Zeit der starken Zunahmen an Testosteron und Östrogenen, i.d.R. um viele Jahre vorausgeht (Knorr, 1992; Lee, 1995). Die Pubarche, das Auftreten androgeninduzierter Langhaare in der Schamgegend, ist laut Literatur zumindest bei Frauen auf adrenale Androgene, also auf die Adrenarche zurückzuführen (Knorr, 1992).

Prämature Adrenarche

Als verfrühte Pubarche bezeichnet man das Erscheinen einer Schambehaarung vor dem 8. Geburtstag bei Mädchen und dem 9ten bei Jungen ohne begleitende Pubertätserscheinungen wie z.B. die Brustbildung der Mädchen und die Vergrößerung der Hoden bei Jungen (Lee, 1996; Grumbach & Styne, 1998). Die prämatüre Adrenarche geht vereinzelt mit einer frühzeitigen Erscheinung der Pubes-Behaarung (verfrühter Pubarche) einher (Rosen & Kelch, 1995), manchmal auch von Akne und Achselbehaarung begleitet (Mathew et al., 2002). Enzymdefekte der Steroidbildung, eine verfrühten Pubertät, sowie adrenale oder gonadale Tumore müssen ausgeschlossen worden sein (Lee, 1996; Grumbach & Styne, 1998). Die Zona reticularis der NNR erfährt einen frühen Reifungsschub, was zu einem für das chronologische Alter erhöhten NNR-Androgenspiegel führt. Mädchen, die verfrüht eine Schambehaarung entwickeln, zeigen sonst ein normales Wachstum, eine gewöhnliche Pubertät und erreichen eine normale Endgröße (Mathew et al., 2002).

2.2.3. Krankheiten der Nebennierenrinde

2.2.3.1. Cushing-Syndrom

Das Cushing-Syndrom ist die klinische Äußerung der metabolischen Effekte eines persistierenden, inadäquaten Hypercortisolismus. Die mit einem Hypercortisolismus einhergehenden Zustände eines Cushing-Syndroms können endogene oder exogene Ursachen haben. Endogen liegt der Grund primär in einer vermehrten Cortisolsekretion der NNR und sekundär in einer Überproduktion von ACTH bzw. CRH im Hypothalamus-Hypophysen-Gebiet. Exogen kann ein Cushing-Syndrom durch iatrogene Zufuhr unphysiologisch hoher Mengen an Glucocorticoiden verursacht werden (Schteingart, 1995, Orth, 1995).

Das endogene Cushing-Syndrom ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz von 1:200.000 bis 1:400.000 / Jahr. Es muss zwischen dem ACTH-abhängigen und den unabhängigen Formen unterschieden werden. Die ACTH-abhängigen Formen werden ausgelöst etwa durch ein ACTH-produzierendes HVL-Adenom (Morbus Cushing) oder durch eine ektope paraneoplastische ACTH-Produktion (selten). Bei den ACTH-unabhängigen Formen (NNR-Adenom, NNR-Karzinom, bilaterale mikronoduläre NNR-Hyperplasie, bilaterale makronoduläre NNR-Hyperplasie) liegt eine primäre Erkrankung der Nebenniere(n) vor (Schteingart, 1995; Rosenfield & Watson, 1995).

Die häufigste Ursache des Cushing-Syndrom's ist iatrogener (exogener) Art (Rosenfield & Watson, 1995), v.a. nach einer Langzeit Glucocorticoid-Therapie.

Die typischen und z.T. sehr auffälligen klinischen Symptome des Cushing-Syndroms sind Stammesfettsucht (bei gleichzeitig schlanken Gliedmaßen), „Vollmondgesicht“, „Stiernacken“, Hautveränderungen (dünne atrophische pergamentartige Haut, Rötungen v.a. im Gesichtsbereich, Einblutungen in die Haut aufgrund verminderter Festigkeit der Gefäße), Glucoseintoleranz, Myopathie, arterielle Hypertonie, Depression sowie bei weiblichen Patienten Zyklusstörungen und Hirsutismus. Bei männlichen Patienten kann es zu Potenzstörungen kommen. Bei der Stammesfettsucht nimmt insbesondere das viscerale Fettgewebe zu (Yoshida et al., 1991). Kinder fallen durch verzögertes Wachstum auf (Rosenfield & Watson, 1995).

Bei den meisten Patienten besteht zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits eine Osteoporose.

Bei Verdacht auf Hyperkortisolismus kann in den meisten Fällen eine Messung des freien Cortisols im 24-Stunden-Urin erste Hinweise geben. Bei gleichzeitiger starker Adipositas ist dieser Test weniger sensitiv. Für eine exakte Diagnose ist der so genannte Dexamethason-Kurztest erforderlich. Dexamethason führt zu einer Verminderung des CRH und des ACTH, so dass als Folge das endogene Cortisol absinkt. Eine ausreichende Hemmung der Cortisolsekretion mit einer normalen Exkretion von freiem Cortisol im Urin schließt ein Cushing-Syndrom aus. Dieser Kurztest ist bei einem Cushing-Syndrom fast immer positiv. Zur Unterscheidung eines normalen ACTH-abhängigen Cushings vom ektope ACTH-Syndrom kann ein ACTH-Stimulationstest durchgeführt werden. Nach intravenöser CRH Verabreichung steigt der ACTH-Serumspiegel im Falle eines normalen ACTH-abhängigen, nicht jedoch beim ektope Cushing (Scheingart, 1995). Unter Zuhilfenahme bildgebender Verfahren können Tumore ausgeschlossen werden.

Die Behandlung des Cushing-Syndroms hängt von der Ursache ab. Ein ACTH-bildender Tumor muss operativ entfernt werden. Tumore an der NNR werden i.d.R. auch operativ entfernt. Ist dieses jedoch nicht möglich, muss eine totale Entnahme der Nebenniere in Erwägung gezogen werden. Dann ist eine Cortisolersatz-Therapie für die Aufrechterhaltung normaler Plasmagehalte erforderlich. Zusätzliche Behandlungsverfahren wie Bestrahlung oder Chemotherapie können gegebenenfalls auch eingesetzt werden. Sind operative Maßnahmen nicht erfolgreich, ist der Einsatz solcher Medikamente möglich, die die Steroidbiosynthese hemmen. Dazu gehören z. B. Metopiron, Orimeten und Ketokonazol (Scheingart, 1995; Orth, 1995).

2.2.3.2. Das adrenogenitale Syndrom

Unter dem, im englischen als **congenital adrenal hyperplasia (CAH)** bekannten, adrenogenitalen Syndrom versteht man autosomal-rezessiv vererbte Störungen der Steroidbiosynthese in der NNR. I.d.R. ist eines der für die Cortisolsynthese verantwortlichen Enzyme defekt (Speiser, 1995), was zu einem Mangel an Cortisol führt. Durch negative Rückkopplung wird von der Hypophyse vermehrt ACTH ausgeschüttet, um dem Cortisol-Mangel entgegenzuwirken. Dadurch wird die

adrenale Bildung von Androgenen weiter gefördert. Je nach Enzymdefekt kann neben Cortisol auch ein Mineralocorticoidmangel auftreten (Charmandari et al., 2002). Das Auftreten dieser Erkrankung ist in jedem Alter möglich.

Die häufigste Form der CAH (>90% der Fälle) wird durch einen Defekt der 21-Hydroxylase hervorgerufen. Sie ist zugleich die häufigste autosomal-rezessiv vererbte Störung des Menschen und tritt in einigen ethnischen Gruppen mit einer Häufigkeit von 1:30 auf (Dörr, 1992; Speiser, 1995; van der Kamp et al., 2002). Die klassische Form äußert sich bereits im perinatalen Alter und präsentiert sich in schweren Fällen (75%) mit einem Cortisol- und Aldosteronmangel bei gleichzeitigem Androgenüberschuss (Muirhead et al., 2002; van der Kamp et al., 2002). Der Mangel an Aldosteron führt zu einer erhöhten renalen Salzausscheidung und wird auch **salt-wasting form** genannt. Die anderen Enzymdefekte sind nach Häufigkeit absteigend Defekte an der 11-Hydroxylase, der 17-Hydroxylase und der 3β -HSD. Weltweit sind nur 30 Fälle eines 20,22-Desmolase-Defektes bekannt (Speiser, 1995). In diesen Fällen werden keine Steroide in der NNR gebildet. Beim völligen Wegfall dieses Enzyms verläuft die Krankheit tödlich. Die nicht-klassische Form des CAH manifestiert sich in der Kindheit oder zu Beginn des Erwachsenenalters.

Bei weiblichen Betroffenen besteht der Verdacht eines klassischen CAH, wenn sich kurz nach der Geburt eine genitale Mehrdeutigkeit zeigt (Speiser, 1992; van der Kamp et al., 2002). In schweren Fällen weisen Mädchen mit einem 21-Hydroxylase-Mangel bei der Geburt vermännlichte äußere Geschlechtsorgane auf. Bleibt dieses unbehandelt, ist eine weitere Virilisierung zu erwarten (Speiser, 1995). Die Vermännlichung zeigt sich in Form eines Urogenital-Sinus, einer Fusion der Labien sowie Skrotalisierung der Labia majora (Dörr, 1992).

Bei einer Störung der Cholesterin-Desmolase und der 17β -Hydroxylase findet keine Virilisierung statt.

Bei Jungen vermutet man das adrenogenitale Syndrom bei der Entwicklung von Hypospadien, weil diese durch das ausschließliche Vorhandensein von schwachen Androgenen verursacht werden. Bei der nicht-klassischen Form ist ein asymptomatischer Verlauf möglich. Bei dem symptomatischen, nicht-klassischen 21-Hydroxylase- oder 11β -Hydroxylase-Mangel zeigen die Kinder eine erhöhte

Androgenbildung und Virilisierung kurz vor der Pubertät (Dörr, 1992). Eine verfrühte Adrenarche und Pubertät, Großwuchs und beschleunigte Knochenalterung sind weitere mögliche Symptome (Muirhead et al., 2002; van der Kamp et al., 2002). Bei Mädchen wird außerdem eine Klitorishypertrophie gefunden, bei Jungen z.T. ein vergrößerter Penis. Weitere klinischen Symptome in der Pubertät und im erwachsenen Alter sind bei Frauen Hirsutismus, Akne, Seborrhoe, eine tiefe Stimme, temporärer Haarausfall, Fertilitätsstörungen und Kleinwuchs (Dörr, 1992; Speiser, 1995; Charmandari et al., 2002; Muirhead et al., 2002). Einige dieser klinischen Symptome können jederzeit spontan abklingen.

Laborbefunde helfen die CAH zu diagnostizieren sowie die verschiedenen Formen von einander zu unterscheiden.

Patienten mit klassischer und nicht-klassischer Form von AGS reagieren positiv auf eine Therapie mit Glucocorticoiden, wo nötig auch mit Mineralocorticoiden und Natrium-Supplementierung (Speiser, 1992; Muirhead et al., 2002). Über negatives Feedback wird die Steroidbiosynthese der NNR herunterreguliert. Dabei bedarf es bei der klassischen Form meist höherer Dosen.

Andere Therapien wie Adrenalektomie, Einsatz von Androgen- und Östrogen-Rezeptor-Blocker sowie von Wachstumshormonen werden auch in Betracht gezogen (Speiser, 1995; Muirhead et al., 2002).

2.3. Einordnung des Schrifttums in Hinblick auf die vorliegende Arbeit

Für die Bearbeitung des vorliegenden Themas, insbesondere für die Interpretation der eigenen Forschungsergebnissen, muss die Breite der wissenschaftlichen Arbeiten, die sich in diesem Kapitel spiegeln, einbezogen werden. Grundlage und Ausgangspunkt für die eigene Forschungsarbeiten sind solche Veröffentlichungen, die die Wirkungen von starken und schwachen Geschlechtssteroiden und Glucocorticoiden auf die Knochenmasse betreffen.

Der positive Einfluss von starken und schwachen Geschlechtssteroiden auf die Knochenmasse *in vivo* ist ausführlich belegt. Eine Abnahme an Knochenmasse wird oft mit sinkenden Mengen an Androgenen in Verbindung gebracht (Wishart et al., 1995; Eckardstein und Nieschlag, 2000; Haden et al., 2000; Villareal et al., 2000). Anhand von Knochenabbaumarkern wird beobachtet, dass bei einer erniedrigten Androgenmenge die Knochenresorption gesteigert ist (Stepan et al. 1989) und dass in schweren Fällen (z.B. nach Orchiectomie) die Knochendichte bei Mensch (Swerdloff und Wang, 1993; Sowers et al., 1998) und Tier (Gunness and Orwell, 1995) vermindert ist. Bei einer Androgenunempfindlichkeit wurde auch eine verminderte Knochenmasse festgestellt (MacLean et al., 1995; Munoz-Torres et al., 1995; Sopher et al., 2001). Eine Substitutionstherapie mit Testosteron (Finkelstein et al., 1989; Devogelaer et al., 1992; Katznelson et al., 1996) oder DHEA (Morley et al. 1993; Labrie et al., 1997b; Villareal et al., 2000) führt zu einer Zunahme an Knochenmasse und Aufbaumarkern. Eine Abnahme an Abbaumarkern ist auch zu verzeichnen (Tenover, 1992; Anderson et al., 1997; Labrie et al., 1997b; Gordon et al., 1999). Tierexperimentelle Studien zeigten ebenfalls starke Gewinne an Knochensubstanz nach einer DHEA-Therapie (Luo et al., 1997; Martel et al., 1998).

Kinder mit unphysiologisch erhöhten Sekretionsraten von Nebennierenandrogenen haben gleichzeitig eine erhöhte Knochenmasse (Arisaka et al., 2001; Sopher et al., 2001). Der Zusammenhang zwischen adrenalen Androgenen und Knochenmasse soll in der vorliegenden Arbeit erstmalig *in vivo* bei gesunden Kindern (mit einem physiologischen Sekretionsniveau) untersucht werden.

Den anabolen Wirkungen von Steroidhormonen stehen osteoporose-fördernde Effekte von Glucocorticoiden gegenüber. Eine Zunahme von Knochenabbaumarkern

zusammen mit einer Abnahme von Knochenmasse und Aufbaumarkern wurde mit einem rein endogenen Glucocorticoidüberschuß in Verbindung gebracht (Chiodini et al. 1998). Tiere erfahren bei einer Behandlung mit Corticosteroiden meist einen Rückgang der Knochenmasse (Baron et al., 1992; Weinstein et al., 1998; Ortoft et al., 1998). Die corticosteroidinduzierte Osteopenie ist eine diffuse Erkrankung, die sowohl trabekulären als auch kortikalen Knochen betrifft (Rickers et al., 1984), deren Ausmaß von der Dosis und der Therapiedauer abhängig ist (Canalis, 1996; Wong et al., 2000; Israel et al., 2001). Die Glucocorticoideffekte auf den Knochen sind jedoch nicht immer eindeutig. Diese abweichenden Ergebnisse rühren entweder von kleinen Gruppengrößen her (Esbjörner et al., 2001) oder liegen an einer nicht standardisierten Vorgehensweise (Reilly et al., 2001).

Osteopenie wurde bei Kindern schon bei einer geringen Glucocorticoid-Dosis berichtet (Avioli, 1993), wobei die Häufigkeit an Knochenbrüchen auch vom verwendeten Präparat abhängt (Strauss et al., 2001). Die Knochenaufbaumarker zeigten sich nach einer systemischen Glucocorticoidbehandlung bei frühgeborenen Säuglingen deutlich vermindert (Ng et al., 2002). In der vorliegenden Arbeit soll untersucht werden, ob bereits bei Kindern ein im physiologischen Bereich individuell erhöhtes Glucocorticoidsekretionsniveau für eine suboptimale Knochenmasse im Wachstumsalter prädisponiert.