

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Querschnitt

Zur Charakterisierung der in die Untersuchung einbezogenen Probanden sind in **Tabelle 3** deren anthropometrischen Daten und Knochenmessgrößen aufgeführt. In **Tabelle 4** sind die Exkretionsraten der interessierenden, im 24-h Urin gemessenen Steroide sowie Summen von Steroidmetaboliten dargestellt.

**Tabelle 3.** Alter, physische Charakteristika und mit pQCT gemessene Knochenparameter des proximalen und distalen Radius von 205 Kindern und Jugendliche, getrennt nach Entwicklungsstatus und Geschlecht.

	Präpubertät		Pubertät	
	Jungen (n=59)	Mädchen (n=50)	Jungen (n=41)	Mädchen (n=55)
Alter (y)	8.7 ± 2.0	8.4 ± 1.8	14.1 ± 2.5	14.1 ± 2.9
Größe (cm)	136 ± 13.1	133 ± 11.7	167 ± 11.5	162 ± 10.8 <sup>a</sup>
Gewicht (kg)	31.9 ± 10.7	29.6 ± 8.5	57.3 ± 11.3	54.9 ± 14.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	16.9 ± 2.8	16.5 ± 2.3	20.3 ± 2.3	20.7 ± 3.6
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	1984 ± 379	1784 ± 329 <sup>c</sup>	3241 ± 744	2637 ± 438 <sup>b</sup>
Griffstärke (N)	131 ± 50.0	109 ± 45.0 <sup>a</sup>	295 ± 99.3	229 ± 54.8 <sup>c</sup>
vBMD <sub>65</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )	1007 ± 43.8	988 ± 57.7	1041 ± 47.9	1075 ± 57.7 <sup>c</sup>
CA (mm <sup>2</sup> )	45.0 ± 9.6	40.0 ± 11.7 <sup>a</sup>	69.8 ± 17.5	65.4 ± 13.6
BMC <sub>65</sub> (mg/mm)	45.6 ± 11.0	40.1 ± 13.3 <sup>a</sup>	73.2 ± 20.7	70.9 ± 17.2
SSI <sub>65</sub> (mm <sup>3</sup> )	147 ± 46.3	125 ± 43.1 <sup>a</sup>	254 ± 71.9	225 ± 64.4 <sup>a</sup>
vBMD <sub>trab</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )	199 ± 29	191 ± 30.5	209 ± 40.6	196 ± 33.1
vBMD <sub>tot</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )	298 ± 32	287 ± 30.9	313 ± 65.4	318 ± 54.9
BMC <sub>4</sub> (mg/mm)	63.4 ± 14	53.7 ± 11.4 <sup>c</sup>	101 ± 29.6	86.8 ± 22.2 <sup>b</sup>
SSI <sub>4</sub> (mm <sup>3</sup> )	73.5 ± 34.3	49.6 ± 23.2 <sup>c</sup>	171 ± 131	156 ± 96.3

Die gemessenen Größen sind als arithmetische Mittelwerte ± Standardabweichungen angegeben.  
<sup>a,b,c</sup> signifikant unterschiedlich von den Jungen im gleichen Entwicklungsstadium: <sup>a</sup>P<0.05, <sup>b</sup>P<0.01, <sup>c</sup>P<0.001

Mädchen waren im Allgemeinen durch niedrigere Werte gekennzeichnet als gleichaltrige Jungen, wobei sich die zwischengeschlechtlichen Unterschiede für Griffstärke, Muskelfläche,  $SSI_{65}$  und  $BMC_4$  in beiden Altersbereichen als signifikant erwiesen. Außerdem waren bei den Jungen die Werte für CA (Kortikalisfläche),  $BMC_{65}$  und  $SSI_4$  im präpubertären sowie für Größe und  $vBMD_{65}$  im pubertären Entwicklungsstadium signifikant größer. Die Zunahme von der Präpubertät zur Pubertät erwies sich ausschließlich für die  $vBMD_{trab}$  als nicht signifikant.

Die Sammlung der 24h-Urine lag im Mittel 60 Tage von der Knochenmessung entfernt, wobei die mittlere Sammeldauer der analysierten Urine ca. 23 Stunden betrug. Bei 60% der Kinder betrug der Abstand zwischen Urinsammlung und Knochenmessung  $\pm 30$  Tage.

**Tabelle 4.** Tägliche Ausscheidungsraten von Steroidhormonen und Summen von Steroidmetaboliten ( $\bar{i}$  g/d) bei den 205 Probanden, getrennt nach Entwicklungsstatus und Geschlecht

	Präpubertät		Pubertät	
	Jungen (n=59)	Mädchen (n=50)	Jungen (n=41)	Mädchen (n=55)
C21	3350 (2628-4064)	2899 (2240-3489) <sup>a</sup>	7521 (5773-9789)	5895 (4781-8455) <sup>a</sup>
F	40.8 (33.1-47.7)	35.9 (27.9-42.9) <sup>a</sup>	63.3 (48.6-79.3)	59.3 (43.4-68.7)
C19	355 (235-660)	296 (223-451)	2554 (1362-4856)	2098 (1239-3388)
DHEA&M	138 (83.5-222)	86.7 (67.1-150) <sup>b</sup>	622 (426-1509)	456 (278-958)
17 $\beta$ -Adiol	11.1 (5.9-24.1)	7.2 (4.0-10.9) <sup>a</sup>	69.4 (31.9-141)	39.7 (20.9-66.4) <sup>b</sup>

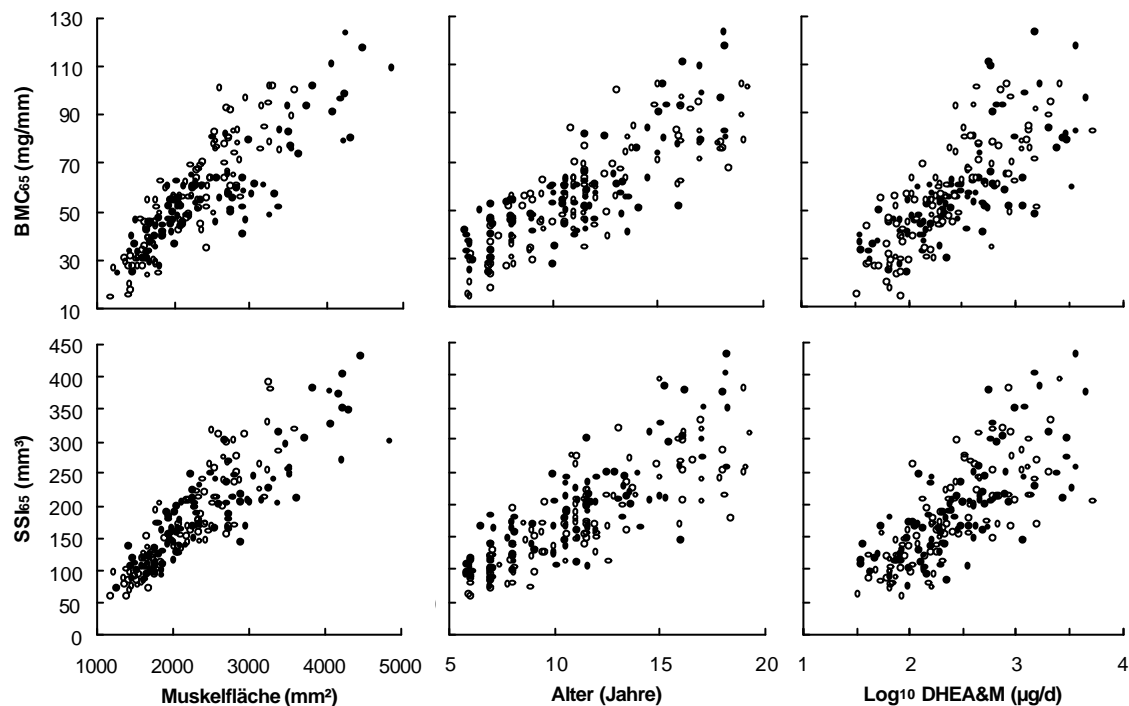
Werte werden als Mediane und Interquartilbereiche angegeben.

<sup>a,b</sup> signifikant unterschiedlich von den Jungen im gleichen Entwicklungsstadium: <sup>a</sup>  $P < 0.05$ , <sup>b</sup>  $P < 0.01$

Auch bei den Steroidexkretionsraten zeigten Jungen höhere Werte als Mädchen. Die durch den Summenparameter C19 charakterisierte dargestellte gesamte Androgensekretion nahm mit dem Alter um das 7-fache zu. DHEA&M und 17 $\beta$ -Adiol erfuhren eine ca. 5-fache Zunahme, wohingegen sich die Exkretionsraten von Cortisol (F) und C21 nur verdoppelten. Außer C19 waren alle Steroidwerte der präpubertären Jungen signifikant höher als die der gleichaltrigen Mädchen. In der pubertären Gruppe erwiesen sich nur C21 und 17 $\beta$ -Adiol der Jungen als signifikant höher.

#### 4.1.1. Einflussgrößen des proximalen diaphysealen Radius

Die Abhängigkeit des diaphysealen Knochens von Muskelfläche, Alter und DHEA&M ist exemplarisch für  $BMC_{65}$  und  $SSI_{65}$  in **Abbildung 10** dargestellt. Die Regressionen mit  $BMC_{65}$  als Zielgröße wiesen sämtlichst ein Wert von  $R^2$  in der Größenordnung von 0.70 auf, wohingegen die Werte bei  $SSI_{65}$  zwischen  $R^2=0.56$  (DHEA&M) und  $R^2=0.75$  (Muskelfläche) lagen.



**Abbildung 10.** Einfache lineare Regressionen von  $BMC_{65}$  und  $SSI_{65}$  bei 205 Kindern (Jungen, ●; Mädchen, ○) auf Muskelfläche ( $P < 0.001$ ), Alter ( $P < 0.001$ ) und  $\log_{10}$  DHEA&M ( $P < 0.001$ ).

Die mit dem Geschlecht als Gruppierungsfaktor für die verschiedenen Knochenmessgrößen durchgeführten Kovarianzanalysen (ANCOVAs) erbrachten ausschließlich nichtsignifikante Wechselwirkungen zwischen den Steroiden und dem Geschlecht. Infolgedessen wurden für die weiteren Analyse des diaphysealen Radius Jungen und Mädchen in den jeweiligen Entwicklungsstadien gemeinsam untersucht.

Die zunächst durchgeführten, in **Tabelle 5** dargestellten, Korrelationsanalysen ergaben fast ausschließlich hoch signifikante ( $P < 0.001$ ) Zusammenhänge. Die Korrelationen von  $vBMD_{65}$  zeigten im Allgemeinen die niedrigsten Werte, wobei in der pubertären Gruppe die Paarungen mit C21 und der Muskelfläche nicht signifikant waren.

**Tabelle 5.** Korrelationen von radiologischen Messgrößen der diaphysealen Speiche mit Hormonen bzw. Hormonmetaboliten, Muskelfläche und Alter bei 205 Kindern getrennt nach Entwicklungsstadium.

	17 $\beta$ -Adiol	DHEA&M	C19	F	C21	MA	Alter
<u>Präpubertät</u>							
vBMD <sub>65</sub>	0.47 <sup>c</sup>	0.45 <sup>c</sup>	0.37 <sup>c</sup>	0.25 <sup>a</sup>	0.36 <sup>c</sup>	0.50 <sup>c</sup>	0.51 <sup>c</sup>
CA	0.62 <sup>c</sup>	0.60 <sup>c</sup>	0.55 <sup>c</sup>	0.43 <sup>c</sup>	0.58 <sup>c</sup>	0.67 <sup>c</sup>	0.62 <sup>c</sup>
BMC <sub>65</sub>	0.63 <sup>c</sup>	0.61 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.42 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.67 <sup>c</sup>	0.63 <sup>c</sup>
SSI <sub>65</sub>	0.61 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.40 <sup>c</sup>	0.54 <sup>c</sup>	0.70 <sup>c</sup>	0.63 <sup>c</sup>
<u>Pubertät</u>							
vBMD <sub>65</sub>	0.27 <sup>a</sup>	0.25 <sup>b</sup>	0.36 <sup>c</sup>	0.42 <sup>c</sup>	0.12	0.19	0.66 <sup>c</sup>
CA	0.60 <sup>c</sup>	0.49 <sup>c</sup>	0.61 <sup>c</sup>	0.56 <sup>c</sup>	0.48 <sup>c</sup>	0.74 <sup>c</sup>	0.63 <sup>c</sup>
BMC <sub>65</sub>	0.58 <sup>c</sup>	0.48 <sup>c</sup>	0.61 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.44 <sup>c</sup>	0.69 <sup>c</sup>	0.68 <sup>c</sup>
SSI <sub>65</sub>	0.61 <sup>c</sup>	0.51 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.54 <sup>c</sup>	0.40 <sup>c</sup>	0.74 <sup>c</sup>	0.62 <sup>c</sup>

<sup>a, b, c</sup> Signifikanzniveaus: <sup>a</sup> <0.05, <sup>b</sup> <0.01, <sup>c</sup> <0.001

Die nicht gezeigten Alterszusammenhänge der untersuchten Hormonvariablen sowie der Muskelfläche waren ausnahmslos signifikant und hatten  $R$ -Werte  $\geq 0.55$ , abgesehen von F ( $R=0.36$ ) und C19 ( $R=0.46$ ) in der präpubertären sowie von C21 ( $R=0.33$ ) in der pubertären Gruppe. Die Assoziationen der Hormone mit der Muskelfläche wiesen ähnliche Korrelationen und Signifikanzen (fast immer  $P < 0.001$ ) auf.

In multiplen *stepwise* Regressionsanalysen mit Alter, Geschlecht, Muskelfläche, C19 und C21 als mögliche Einflussgrößen der Knochenstabilität (**Tabelle 6**) erwiesen sich Muskulatur (bei CA, BMC<sub>65</sub>, SSI<sub>65</sub>) oder Alter (bei vBMD<sub>65</sub>) als Hauptdeterminanten in der präpubertären Gruppe. Nachdem diese primären Einflussgrößen berücksichtigt wurden, leistete C19 einen weiteren signifikanten Erklärungsbeitrag (partielles  $R^2$  0.04 – 0.09) für alle 4 Messgrößen des diaphysealen Knochens. Die Gesamtcortisolsekretion (C21) erklärte keinen Teil der Variabilität des Knochens.

In der Pubertät waren die Muskulatur, das Alter und/oder das Geschlecht die Haupteinflussgrößen, wohingegen C19 und C21 keinen für die Knochenstabilität erkennbaren Beitrag leisteten.

**Tabelle 6.** Multiple Regressionsanalysen von präpubertären Kindern (n=109) unter Verwendung von Muskelfläche, Alter, log C19, und log C21 als mögliche Prädiktoren von Knochenparametern des diaphysealen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>65</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			CA (mm <sup>2</sup> )			BMC <sub>65</sub> (mg/mm)			SSI <sub>65</sub> (mm <sup>3</sup> )				
	Part.	R <sup>2</sup>	RC	P	Part.	R <sup>2</sup>	RC	P	Part.	R <sup>2</sup>	RC	P		
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	0.02	0.03	=0.08	<0.001	0.59	0.02	<0.001	<0.001	0.56	0.02	<0.001	0.64	0.08	<0.001
Alter (J)	0.26	6.04	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
C19 (µg/d)	0.05	40.6	<0.01	<0.001	0.07	11.6	<0.001	<0.001	0.09	14.5	<0.001	0.04	35.1	<0.001

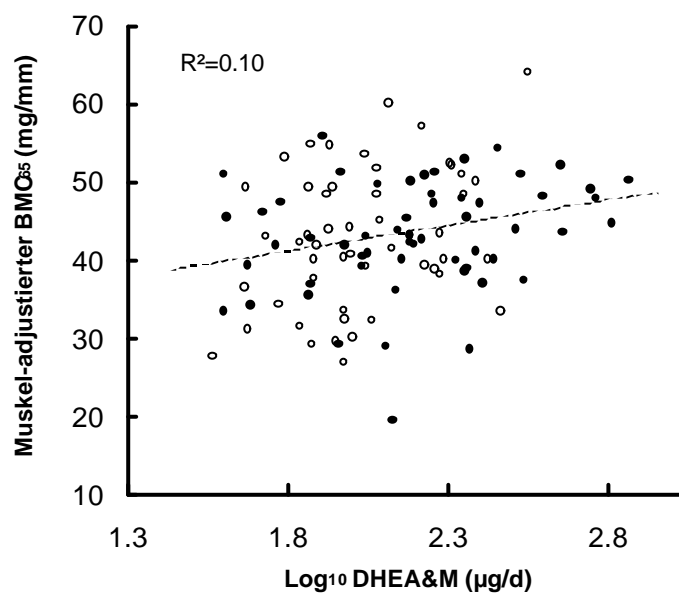
Partielles R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1, werden keine Angaben gemacht. C21 erreichte für keine der Knochenvariablen einen P-Wert ≤ 0.1 und wird daher nicht in der Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 7.** Multiple Regressionsanalysen von präpubertären Kindern unter Berücksichtigung von Muskelfläche, Alter, log DHEA&M, und log 17β-Adiol als mögliche Prädiktoren von Knochenparametern des diaphysealen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>65</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			CA (mm <sup>2</sup> )			BMC <sub>65</sub> (mg/mm)			SSI <sub>65</sub> (mm <sup>3</sup> )				
	Part.	R <sup>2</sup>	RC	P	Part.	R <sup>2</sup>	RC	P	Part.	R <sup>2</sup>	RC	P		
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	-	-	-	-	0.58	0.02	<0.001	<0.001	0.56	0.02	<0.001	0.64	0.08	<0.001
Alter (J)	0.28	9.33	<0.001	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DHEA&M (µg/d)	0.06	49.4	<0.01	-	-	-	-	0.07	12.5	<0.001	-	-	-	-
17β-Adiol	-	-	-	0.06	7.59	<0.001	<0.001	-	-	-	0.04	27.3	<0.001	<0.001

Partielles R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1 werden keine Angaben gemacht.

Um nachzuprüfen, ob in der präpubertären Phase spezifischere **Adrenarche**-Metaboliten zur Variabilität der diaphysealen Parameter beitragen, wurden C19 und C21 in einer weiteren Regressionsanalyse durch DHEA&M und  $17\beta$ -Adiol (**Tabelle 7**) ersetzt. Wieder übte die Muskelfläche bei den präpubertären Kindern den Haupteinfluss auf CA,  $BMC_{65}$  und  $SSI_{65}$  aus mit partiellen  $R^2$ -Werten von  $>0.55$ . Das Alter war wiederum die stärkste Determinante von  $vBMD_{65}$ . DHEA&M trug, mit einem partiellen  $R^2$  von 0.06 und 0.07, zusätzlich zur Variabilität vom altersadjustierten  $vBMD_{65}$  bzw. muskulaturadjustierten  $BMC_{65}$  bei, während  $17\beta$ -Adiol einen hochsignifikanten Zusatzeinfluss auf CA und  $SSI_{65}$  (für beide war  $R^2=0.06$ ) hatte. Zur Verdeutlichung wurde eine einfache Regression mit DHEA&M als Determinante des  $BMC_{65}$  nach vorausgegangener Muskeladjustierung durchgeführt. Auch graphisch zeigt sich hier ein stark signifikanter ( $P < 0.01$ ) Zusammenhang (**Abbildung 11**).



**Abbildung 11.** Einfache lineare Regression der Muskulatur-adjustierten  $BMC_{65}$  mit DHEA&M bei präpubertären Kindern. Justierungen wurden anhand von Residuen aus der Regression von  $BMC_{65}$  mit der Muskelfläche, die um den Mittelwert des präpubertären  $BMC_{65}$  korrigiert wurden, vorgenommen.

Für die pubertären Kinder wurde in multiplen Regressionen nur ein schwacher ( $P < 0.1$ ) Einfluss von  $17\beta$ -Adiol auf Knochenparameter gefunden, nachdem für die Muskulatur, das Alter, und/oder das Geschlecht adjustiert wurde.

Um auch den Einfluß der Geschlechtsentwicklung während der Pubertät zu erfassen, wurden in weiteren Analysen ANCOVAs verwendet. In den Modellen wurden das Geschlecht und das Pubertätsstadium (Tanner 2 – 5) als Gruppierungsgrößen mit eingesetzt. Die Ergebnisse können den **Tabellen 8 und 9** entnommen werden. Der Einfluß der Pubertätsstadien wird vor allem in **Tabelle 8** deutlich. Die Muskulatur etabliert sich nach wie vor als hochsignifikante Einflussgröße des diaphysealen Knochens, wohingegen die untersuchten Steroide im Vergleich zur Präpubertät einen schwächeren Einfluss ausüben.

**Tabelle 8.** Kovarianzanalysen der pubertären Kinder unter Verwendung von Geschlecht, pubertärer Entwicklung, Muskelfläche, log C19 und log C21 als mögliche Prädiktoren von Knochenparametern des diaphysealen Radius

	vBMD <sub>65</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )		CA (mm <sup>2</sup> )		BMC <sub>65</sub> (mg/mm)		SSI <sub>65</sub> (mm <sup>3</sup> )	
	RC	P	RC	P	RC	P	RC	P
Muskelfläche	-	-	0.014	<0.001	0.016	<0.001	0.07	<0.001
Pubertätsstadium		<0.01		=0.1		<0.01		-
Geschlecht		<0.05		-		<0.05		-
C19	-	-	9.73	0.1	12.9	0.07	60.1	<0.05
C21	-	-	-	-	-	-	-91.6	0.06

Regressionskoeffizienten (*RC*), und *P*-Werte werden angegeben. Für *P*-Werte>0.1 werden keine Angaben gemacht.

Geschlecht und pubertäre Entwicklung dienen als Gruppierungsvariablen der ANCOVA, für die keine *RCs* existieren.

**Tabelle 9.** Kovarianzanalysen der pubertären Kinder unter Verwendung von Geschlecht, pubertärer Entwicklung, Muskelfläche, log 17 $\beta$ -Adiol, und log DHEA&M als mögliche Prädiktoren von Knochenparametern des diaphysealen Radius

	vBMD <sub>65</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )		CA (mm <sup>2</sup> )		BMC <sub>65</sub> (mg/mm)		SSI <sub>65</sub> (mm <sup>3</sup> )	
	RC	P	RC	P	RC	P	RC	P
Muskelfläche	-	-	0.013	<0.001	0.014	<0.001	0.06	<0.001
Pubertätsstadium		<0.001		<0.05		<0.01		=0.08
Geschlecht		<0.01		=0.06		<0.05	-	-
17 $\beta$ -Adiol	-	-	12.4	<0.05	14.7	<0.05	-	-

Regressionskoeffizienten (*RC*) und *P*-Werte werden angegeben. Für *P*-Werte>0.1 werden keine Angaben gemacht.

Geschlecht und pubertäre Entwicklung dienen als Gruppierungsvariablen der ANCOVA, für die keine *RCs* existieren.

DHEA&M erreichte in keinem der Modelle ein *P*-Wert  $\leq 0.1$  und wird daher nicht in der Tabelle gezeigt.

#### 4.1.2. Einflussgrößen des distalen metaphysealen Radius

Wie im vorherigen Abschnitt wurden anhand von ANCOVAs die Wechselwirkungen zwischen Steroidhormonmetaboliten und Geschlecht überprüft. Für C19 und C21 zeigten sich keine erkennbaren Interaktionen. Für das Modell mit DHEA&M und 17 $\beta$ -Adiol konnte ein signifikantes ( $P < 0.05$ ) Zusammenspiel in der Präpubertät festgestellt werden. In einem weiteren Modell interagierten Cortisol und Geschlecht in beiden Altersgruppen. Als Folge wurden die weiteren statistischen Untersuchungen mit DHEA&M und 17 $\beta$ -Adiol und Cortisol geschlechtsgetrennt durchgeführt.

In **Tabelle 10** werden die Korrelationen zwischen metaphysealem Knochen und Steroiden der präpubertären Kindern gezeigt. Auffällig sind bei den Jungen die negativen, aber vorwiegend nicht-signifikanten Zusammenhänge der Steroide mit  $vBMD_{\text{trab}}$  und  $vBMD_{\text{tot}}$ . Die Mädchen liegen hier im positiven und zum Teil im signifikanten Bereich. Insgesamt sind die Korrelationen und Signifikanzen schwächer als im diaphysealen Radiusbereich. Die nicht geschlechtsgetrennten Analysen von C19 und C21 waren nur in Verbindung mit  $BMC_4$  und  $SSI_4$  signifikant ( $P > 0.001$ ).

**Tabelle 10.** Korrelationen der Messgrößen der distalen metaphysealen Speiche bei präpubertären Jungen und Mädchen mit Steroidhormonmetaboliten ( $\mu\text{g/d}$ ), Griffstärke und Alter

	17 $\beta$ -Adiol	DHEA&M	C19	F	C21	Griffstärke	Alter
<u>Jungen</u>							
$vBMD_{\text{trab}}$	-0.22	-0.16	-0.22	-0.44 <sup>c</sup>	-0.26	-0.11	-0.21
$vBMD_{\text{tot}}$	-0.21	-0.12	-0.13	-0.40 <sup>b</sup>	-0.24	-0.19	-0.26 <sup>a</sup>
$BMC_4$	0.52 <sup>c</sup>	0.48 <sup>c</sup>	0.46 <sup>c</sup>	0.10	0.41 <sup>c</sup>	0.76 <sup>c</sup>	-0.63 <sup>c</sup>
$SSI_4$	0.41 <sup>b</sup>	0.41 <sup>b</sup>	0.50 <sup>c</sup>	0.05	0.30 <sup>a</sup>	0.44 <sup>c</sup>	-0.39 <sup>b</sup>
<u>Mädchen</u>							
$vBMD_{\text{trab}}$	0.40 <sup>b</sup>	0.17	0.33 <sup>a</sup>	0.30 <sup>a</sup>	0.36 <sup>b</sup>	0.01	-0.14
$vBMD_{\text{tot}}$	0.27	0.05	0.13	0.28 <sup>a</sup>	0.16	-0.14	-0.21
$BMC_4$	0.62 <sup>c</sup>	0.57 <sup>c</sup>	0.60 <sup>c</sup>	0.46 <sup>c</sup>	0.65 <sup>c</sup>	0.65 <sup>c</sup>	0.58 <sup>c</sup>
$SSI_4$	0.29 <sup>a</sup>	0.23	0.16	0.31 <sup>a</sup>	0.19	0.27	0.27

<sup>a, b, c</sup> Signifikanzniveaus: <sup>a</sup>  $< 0.05$ , <sup>b</sup>  $< 0.01$ , <sup>c</sup>  $< 0.001$



Die Zusammenhänge zwischen Steroidhormonmetaboliten und metaphysealen Knochen waren bei den pubertären Jungen im Allgemeinen stärker als bei den Mädchen (**Tabelle 11**). Die sehr schwachen Korrelationen von  $vBMD_{\text{trab}}$  ( $r < 0.12$ ) der Mädchen fielen hier besonders auf. Bei geschlechtsunabhängiger Betrachtung der von Jungen und Mädchen zusammengefassten Daten (nicht tabellarisch aufgeführt) korrelierte C19 nicht mit  $vBMD_{\text{trab}}$  ( $r = 0.12$ ) und C21 nicht mit den beiden  $vBMD$  Messgrößen ( $r < 0.14$ ).

**Tabelle 11.** Korrelationen der Messgrößen der distalen metaphysealen Speiche bei pubertären Jungen und Mädchen mit Hormonen ( $\mu\text{g/d}$ ), Griffstärke und Alter

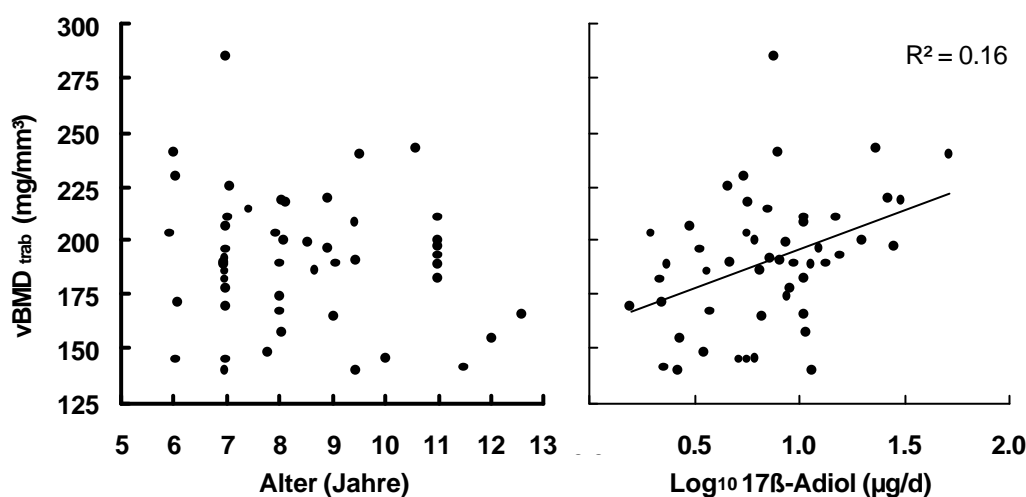
	17 $\beta$ -Adiol	DHEA&M	C19	F	C21	Griffstärke	Alter
<u>Jungen</u>							
$vBMD_{\text{trab}}$	0.17	0.19	0.22	0.44 <sup>b</sup>	0.23	0.23	0.33 <sup>a</sup>
$vBMD_{\text{tot}}$	0.28	0.25	0.33 <sup>a</sup>	0.48 <sup>b</sup>	0.27	0.37 <sup>a</sup>	0.54 <sup>c</sup>
$BMC_4$	0.55 <sup>c</sup>	0.47 <sup>b</sup>	0.67 <sup>c</sup>	0.73 <sup>c</sup>	0.59 <sup>c</sup>	0.76 <sup>c</sup>	0.72 <sup>c</sup>
$SSL_4$	0.49 <sup>b</sup>	0.40 <sup>b</sup>	0.60 <sup>c</sup>	0.63 <sup>c</sup>	0.48 <sup>b</sup>	0.67 <sup>c</sup>	0.72 <sup>c</sup>
<u>Mädchen</u>							
$vBMD_{\text{trab}}$	0.07	0.09	-0.04	0.11	-0.02	0.02	0.08
$vBMD_{\text{tot}}$	0.32 <sup>a</sup>	0.36 <sup>b</sup>	0.27 <sup>a</sup>	0.43 <sup>b</sup>	-0.02	0.42 <sup>b</sup>	0.63 <sup>c</sup>
$BMC_4$	0.56 <sup>c</sup>	0.54 <sup>c</sup>	0.49 <sup>c</sup>	0.60 <sup>c</sup>	0.23	0.79 <sup>c</sup>	0.79 <sup>c</sup>
$SSL_4$	0.49 <sup>c</sup>	0.52 <sup>c</sup>	0.47 <sup>c</sup>	0.58 <sup>c</sup>	0.13	0.73 <sup>c</sup>	0.85 <sup>c</sup>

a, b, c Signifikanzniveaus: <sup>a</sup>  $< 0.05$ , <sup>b</sup>  $< 0.01$ , <sup>c</sup>  $< 0.001$

Da Griffstärke und Muskelfläche auf ähnliche Weise mit Alter und den Knochenzielgrößen korrelierten, wurde anstelle der Muskelfläche in diesem Abschnitt die Griffstärke als Kovariate in den Regressionsanalysen eingesetzt.

Im ersten Regressionsmodell (nicht nach Geschlecht getrennt) wurde der Einfluss von Alter, Griffstärke, C19 und C21 auf den Knochen überprüft. Neben den Hauptdeterminanten der Knochenstabilität, nämlich Stärke, Alter und Geschlecht, erklärt auch C19 einen geringen Teil der Veränderlichkeit des präpubertären  $SSL_4$  ( $R^2 = 0.03$ ,  $P < 0.05$ ) sowie der pubertären  $vBMD_{\text{trab}}$  ( $R^2 = 0.05$ ,  $P < 0.05$ ). Geschlechtseinflüsse auf  $vBMD_{\text{tot}}$ ,  $BMC_4$  und  $SSL_4$  waren nur in der präpubertären Gruppe zu erkennen.

Im Weiteren wurde überprüft, ob Griffstärke, Alter, BMI sowie die körperoberflächen-adjustierten Exkretionsraten von Cortisol, DHEA&M und  $17\beta$ -Adiol auch die distale Metaphyse beeinflussen.  $17\beta$ -Adiol zeigte ausschließlich für  $vBMD_{\text{trab}}$ ,  $vBMD_{\text{tot}}$  und  $BMC_4$  der präpubertären Mädchen einen positiven erklärenden Beitrag (**Tabelle 12**). Das Alter war die stärkste Determinante von  $vBMD_{\text{tot}}$  und erklärte auch einen Teil von  $vBMD_{\text{trab}}$ . Griffstärke ( $P < 0.001$ ) und BMI erklärten einen Anteil von  $BMC_4$ . In einfachen Regressionen wurde der Einfluss von Alter, und  $17\beta$ -Adiol auf  $vBMD_{\text{trab}}$  untersucht (**Abbildung 12**). Kein signifikanter Zusammenhang war zwischen  $vBMD_{\text{trab}}$  und Alter zu erkennen, dagegen wurde ein signifikanter Einfluss von  $17\beta$ -Adiol deutlich. Erst nachdem  $17\beta$ -Adiol als Prädiktor berücksichtigt wurde, trug das Alter signifikant zur Variabilität bei (siehe Tabelle 12). In der Gruppe der pubertären Mädchen erklärten Griffstärke, Alter oder BMI die Veränderlichkeit des Knochens.



**Abbildung 12.** Einfache Regressionen von  $vBMD_{\text{trab}}$  mit dem Alter und mit  $17\beta$ -Adiol bei präpubertären Mädchen ( $n = 50$ ). Es zeigte sich, dass ohne Adjustierung auf andere Einflussgrößen  $vBMD_{\text{trab}}$  nicht altersabhängig ist.

Bei den präpubertären Jungen hatte  $17\beta$ -Adiol nur auf  $vBMD_{\text{trab}}$  einen signifikanten, aber negativen, Einfluss (**Tabelle 12**). Bei  $vBMD_{\text{trab}}$ ,  $vBMD_{\text{tot}}$  und  $BMC_4$  wurde mit F ebenfalls ein signifikanter negativer Zusammenhang erkennbar. Das Alter zeigte nur bei  $vBMD_{\text{tot}}$  einen Einfluss. Die Griffstärke hatte als Hauptprädiktor einen hochsignifikanten Anteil an der Variabilität von  $BMC_4$  ( $R^2=0.57$ ) und  $SS_4$  ( $R^2=0.19$ ). Bei den pubertären Jungen erklärte F signifikant positiv einen Teil der Variabilität von  $vBMD_{\text{trab}}$  und  $BMC_4$ . BMI erklärte eine nur geringe Portion der Variabilität von  $BMC_4$ . Die Griffstärke war die Hauptdeterminante von  $BMC_4$ , das Alter die von  $vBMD_{\text{tot}}$  und  $SS_4$ .

**Tabelle 12.** Multiple Regressionsanalysen von Kindern und Jugendlichen unter Berücksichtigung von Griffstärke, Alter, BMI, log DHEA&M, log 17 $\beta$ -Adiol und log Cortisol als mögliche Prädiktoren von Knochenmessgrößen des distalen metaphysealen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>trab</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			vBMD <sub>tot</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			BMC <sub>4</sub> (mg/mm)			SSL <sub>4</sub> (mm <sup>3</sup> )		
	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P
<u>Präpubertäre Jungen (n=59)</u>												
Alter (Jahre)	-	-	-	0.10	-4.5	<0.05	-	-	-	-	-	-
Griffstärke (N)	-	-	-	-	-	-	0.57	0.17	<0.001	0.19	0.29	<0.001
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	-	-	-	-	0.04	1.2	<0.05	-	-	-
F ( $\mu$ g/d)	0.16	-84.5	<0.01	0.08	-70.0	<0.05	0.07	-28.4	<0.01	-	-	-
17 $\beta$ -Adiol ( $\mu$ g/d)	0.06	-18.6	<0.05	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<u>Präpubertäre Mädchen (n=50)</u>												
Alter (Jahre)	0.06	-6.5	<0.01	0.06	-6.2	<0.01	-	-	-	-	-	-
Griffstärke (N)	-	-	-	-	-	-	0.43	0.12	<0.001	-	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.06	4.2	<0.05	-	-	-	0.07	1.5	<0.01	0.08	3.0	<0.05
17 $\beta$ -Adiol ( $\mu$ g/d)	0.06	44.5	<0.01	0.04	45.8	<0.01	0.13	10.9	<0.01	-	-	-
<u>Pubertäre Jungen (n=41)</u>												
Alter (Jahre)	-	-	-	0.29	14.4	<0.001	-	-	-	0.52	38.5	<0.001
Griffstärke (N)	-	-	-	-	-	-	0.57	0.16	<0.001	-	-	-
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	-	-	-	-	-	-	0.04	2.8	<0.05	-	-	-
F ( $\mu$ g/d)	0.24	137.3	<0.01	-	-	-	0.05	65.3	<0.05	-	-	-

Partielles R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1, werden keine Angaben gemacht. DHEA&M erreichte in keinem der Regressionen den P-Werte >0.1 und wird daher nicht in der Tabelle aufgeführt. Das gleiche gilt für F bei den präpubertären Mädchen und 17 $\beta$ -Adiol bei den pubertären Jungen. Es waren keine Steroidhormon-Effekte auf den Knochenmessgrößen der pubertären Mädchen zu erkennen.

## 4.2. Längsschnitt

Nachdem in den Querschnittuntersuchungen gezeigt wurde, dass adrenale Androgene eigenständige Prädiktoren von verschiedenen Messgrößen der Knochenstabilität darstellen (sowohl für metaphyseale als auch für diaphyseale Knochen), wurde überprüft, ob sich entsprechende Effekte auf den Knochen auch langfristig auf der Basis von vorausgehenden Steroidhormonmessungen vorhersagen lassen. Es wurden, wie im Querschnitt, Cortisol und weitere Glucocorticoid- (C21) sowie Androgenmetabolite (17 $\beta$ -Adiol, DHEA&M und C19) untersucht. Zusätzlich zu den Steroiden, dem Alter und der Muskulatur wurde der maternale Knochen (d.h. die entsprechenden, bei den Müttern jeweils parallel gemessenen Knochenvariablen) als mögliche Einflussgröße in Betracht gezogen.

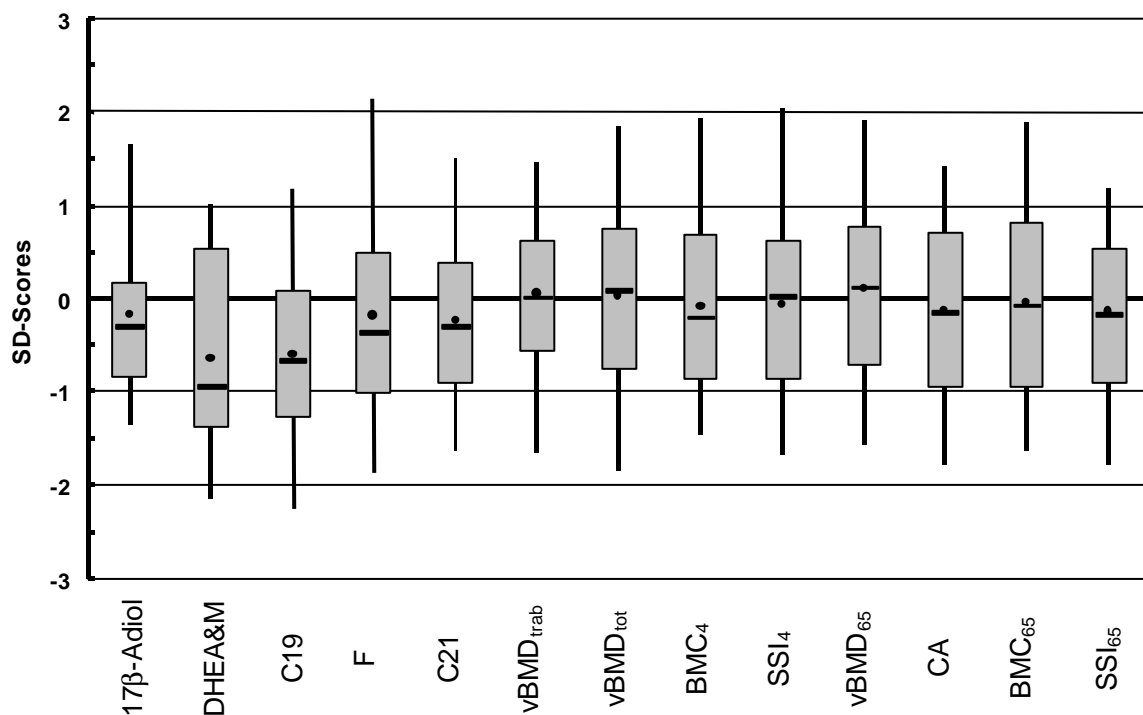
Es wurden ein 4- und ein 8-jähriger longitudinaler Beobachtungszeitraum untersucht. Die Kinder beider Prädiktionszeiträume sind in **Tabelle 13** charakterisiert. In der ersten Gruppe lag die präpubertäre Harnsammlung 3.9 Jahre vor der ebenfalls präpubertären Knochenmessung, wohingegen in der zweiten Gruppe die präpubertäre Sammlung 7.8 Jahre vor der pubertären Dichtemessung lag. Die mittlere Harnsammeldauer beim 4-Jahres-Zeitintervall lag bei 23.1 Stunden mit einem durchschnittlichen Volumen von 485 ml. Im 8-Jahres-Zeitraum sammelten die Kinder über ca. 23.4 Stunden im Mittel 660 ml Urin.

**Tabelle 13.** Alter und physische Charakteristika von 99 Kindern, die im Längsschnitt untersucht wurden, zum Zeitpunkt ihrer 24h Urinsammlung 4 bzw. 8 Jahre vor der Knochenanalyse.

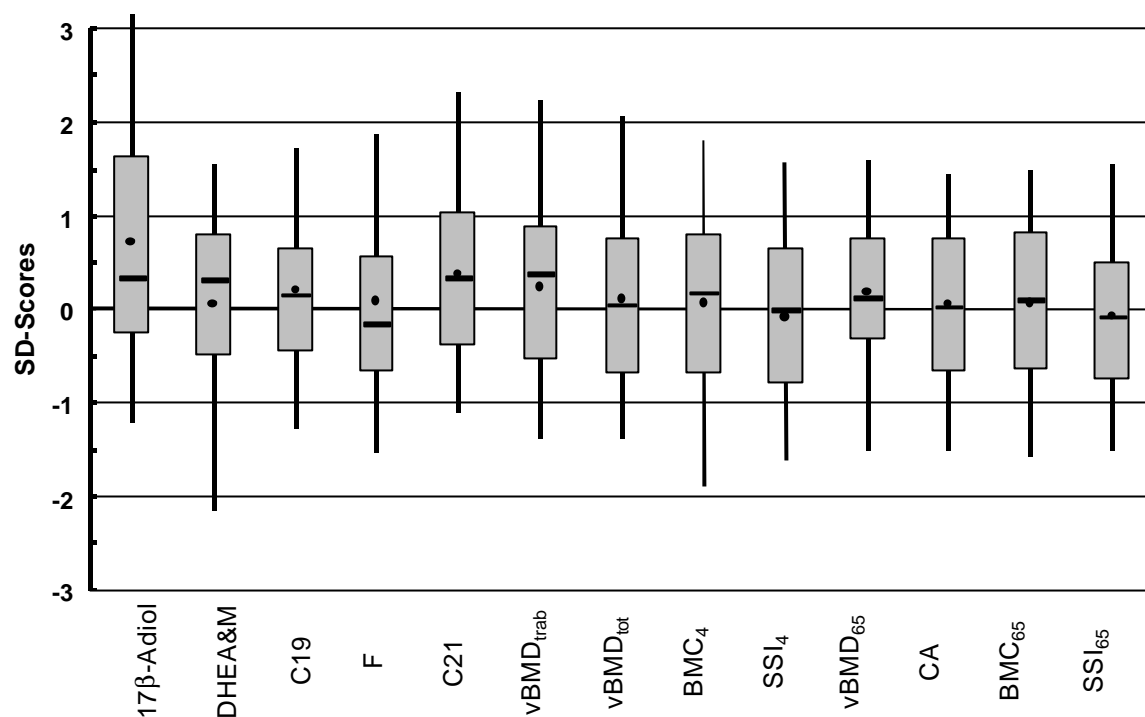
	4-Jahres-Zeitraum (n=54)		8-Jahres-Zeitraum (n=55)	
Alter (y)	5.0 $\pm$ 1.4	(2.9 - 7.3)	8.0 $\pm$ 1.5	(5.1 - 10.2)
Größe (cm)	112 $\pm$ 10	(95 - 131)	130 $\pm$ 9.7	(110 - 151)
Gewicht (kg)	19.4 $\pm$ 4.2	(12.7 - 32.1)	27.4 $\pm$ 5.9	(19.6 - 42.9)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	15.5 $\pm$ 1.4	(13.1 - 19.0)	16.0 $\pm$ 1.5	(13.5 - 21.3)

Die gemessenen Größen sind als arithmetische Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben. In Klammern finden sich die jeweiligen Minima und Maxima.

In den **Abbildungen 13 und 14** werden die Exkretionsraten der adrenalen Steroidhormone und Steroidhormonmetabolite sowie die Knochenmessgrößen der Kinder als Box-plots mit errechneten *Standard Deviation Scores* (SDS) dargestellt. Die SDS wurden altersgruppenspezifisch berechnet um zu beurteilen, ob die Messwerte der untersuchten Kinder denen Gleichaltriger entsprechen und um Alterseffekte auf diese Messgrößen auszuschließen. Im 4jährigen Prädiktionszeitraum lagen lediglich die Mittelwerte von DHEA&M und C19 signifikant (beide  $P < 0.001$ ) niedriger als die der Referenzgruppe (noch nicht veröffentlicht), wohingegen im 8-Jahres-Zeitraum die Werte von  $17\beta$ -Adiol und C21 im Mittel höher (beide  $P < 0.01$ ) waren als die der Kinder im gleichen Alter. Sämtliche Knochenmessgrößen in beiden Längsschnittgruppen entsprachen denen der Referenzgruppen (Neu et al., 2001a; Neu et al., 2001b; Schoenau et al., 2001; Neu et al., 2002; Schoenau et al., 2002b). Die abweichenden Werte von DHEA&M und C19 im 4-Jahres-Zeitraum und von  $17\beta$ -Adiol und C21 im 8jährigen Prädiktionszeitraum haben keine Auswirkungen auf die weiteren Analysen, da die Zusammenhänge zwischen den Knochenmessgrößen und deren potentiellen Einflüssen immer nur gruppenintern untersucht werden.



**Abbildung 13.** Box-plots der SD-scores von Knochengrößen sowie von Steroidmetaboliten aus 4 Jahre zuvor gesammelten 24-h Harnproben. Dargestellt sind: 5. und 95. Perzentile, Interquartilbereich, Median (–) und Mittelwert (•).



**Abbildung 14.** Box-plots der SD-scores von Knochengrößen sowie von Steroidmetaboliten aus 8 Jahre zuvor gesammelten 24-h Harnproben. Dargestellt sind: 5. und 95. Perzentile, Interquartilbereich, Median (—) und Mittelwert (•).

In multiplen Regressionen der Präpubertätsgruppe (4jähriger Prädiktionszeitraum) fand sich weder für Glucocorticoide noch für Androgene ein signifikanter Erklärungsbeitrag für diaphysealen Knochen. Nur die Knochenvariablen der Mütter (als SDS angegeben) zeigten fast durchgängig einen prädiktiven, allerdings meist nicht signifikanten Trend ( $P < 0.1$ ). In Bezug auf den metaphysealen Knochen war der Einfluss der maternalen Knochenvariablen insgesamt noch schwächer ausgeprägt als im Falle des diaphysealen Knochens. C19 (**Tabelle 14**) hatte einen signifikanten Einfluss auf  $vBMD_{tot}$  ( $R^2=0.13$ ,  $P<0.01$ ) und einen tendenziellen Einfluss auf  $vBMD_{trab}$  und  $SSI_4$  ( $P<0.1$ ). Für  $vBMD_{trab}$  und  $vBMD_{tot}$  zeigte sich jeweils ein hoch signifikanter Longitudinaleinfluss von  $17\beta$ -Adiol (**Tabelle 15**).

**Tabelle 14.** Multiple Regressionsanalysen bei 54 präpubertären Kindern unter Berücksichtigung von SD-Scores der Muskelfläche, log C19, und log C21 sowie mütterlicher Knochen als mögliche Langzeitprädiktoren (4-jähriger Beobachtungszeitraum) des distalen metaphysealen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>trab</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			vBMD <sub>tot</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			BMC <sub>4</sub> (mg/mm)			SSL <sub>4</sub> (mm <sup>3</sup> )		
	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	0.13	0.36	<0.01	0.06	0.31	<0.05	0.51	0.70	<0.001	0.17	0.42	<0.01
Maternaler Knochen	0.11	0.31	<0.05	0.05	0.23	=0.08	-	-	-	-	-	-
C19 (µg/d)	0.05	0.23	=0.06	0.13	0.40	<0.01	-	-	-	0.04	0.22	=0.09

Partieller R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1, werden keine Angaben gemacht. C21 erreichte für keine der Knochenvariablen den P-Wert ≤ 0.1 und wird daher nicht in der Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 15.** Multiple Regressionsanalysen bei 37 präpubertären Kindern unter Berücksichtigung von SD-Scores der Muskelfläche, log DHEA&M, und log 17β-Adiol sowie mütterlicher Knochen als mögliche Langzeitprädiktoren des distalen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>trab</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			vBMD <sub>tot</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			BMC <sub>4</sub> (mg/mm)			SSL <sub>4</sub> (mm <sup>3</sup> )		
	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	-	-	-	-	-	-	0.50	0.54	<0.001	0.08	0.25	=0.09
Maternaler Knochen	0.12	0.27	<0.05	-	-	-	0.05	0.19	=0.06	-	-	-
17β-Adiol(µg/d)	0.28	0.49	<0.001	0.28	0.59	<0.001	-	-	-	-	-	-

Partieller R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1, werden keine Angaben gemacht. DHEA&M erreichte für keine der Knochenvariablen den P-Wert ≤ 0.1 und wird daher nicht in der Tabelle aufgeführt.

In der Pubertätsgruppe (8jähriger Prädiktionszeitraum) erwiesen sich weder C21 noch Cortisol oder DHEA&M als signifikante hormonelle Langzeitdeterminanten des Knochens. C19 erklärte im metaphysealen Bereich einen Teil der Veränderlichkeit ausschließlich von  $vBMD_{\text{trab}}$  ( $R^2=0.07$ ,  $P<0.05$ ). Ansonsten spielten der maternale Knochen sowie die Muskulatur bei der Knochenstabilität eine prädiktive Rolle. Allerdings zeigte  $17\beta$ -Adiol sowohl für diaphysealen (**Tabelle 16**) als auch für metaphysealen Knochenbereich (**Tabelle 17**) einen fast durchgängig signifikanten, prädiktiven Langzeiteffekt.  $17\beta$ -Adiol bestimmte, neben den maternalen Knochendaten und der Muskulatur, die Variabilität ( $R^2$  immer  $\leq 0.10$ ) von  $vBMD_{\text{trab}}$ ,  $BMC_4$  und  $SSI_4$  im metaphysealen sowie von CA,  $BMC_{65}$  und  $SSI_{65}$  im diaphysealen Bereich maßgeblich mit.



**Tabelle 16.** Multiple Regressionsanalysen bei 43 pubertären Kindern unter Berücksichtigung von SD-Scores der Muskelfläche, log DHEA&M, und log  $17\beta$ -Adiol sowie mütterlicher Knochen als mögliche Langzeitprädiktoren (8jähriger Beobachtungszeitraum) des diaphysealen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>65</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			CA (mm <sup>2</sup> )			BMC <sub>65</sub> (mg/mm)			SSI <sub>65</sub> (mm <sup>3</sup> )		
	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	0.07	0.27	=0.06	0.26	0.50	<0.001	0.25	0.50	<0.001	0.19	0.40	<0.01
Maternaler Knochen	0.16	0.44	<0.01	-	-	-	-	-	-	0.06	0.18	=0.08
$17\beta$ -Adiol( $\mu$ g/d)	0.05	0.15	=0.1	0.07	0.21	<0.05	0.08	0.20	<0.05	0.10	0.17	<0.05

Partieller R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1, werden keine Angaben gemacht. DHEA&M erreichte für keine der Knochenvariablen den P-Wert  $\leq 0.1$  und wird daher nicht in der Tabelle aufgeführt.

**Tabelle 17.** Multiple Regressionsanalysen bei 43 pubertären Kindern unter Berücksichtigung von SD-Scores der Muskelfläche, log DHEA&M, und log  $17\beta$ -Adiol sowie mütterlicher Knochen als mögliche Langzeitprädiktoren des distalen metaphysealen Radius.

Prädiktoren	vBMD <sub>trab</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			vBMD <sub>tot</sub> (mg/cm <sup>3</sup> )			BMC <sub>4</sub> (mg/mm)			SSI <sub>4</sub> (mm <sup>3</sup> )		
	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P	Part. R <sup>2</sup>	RC	P
Muskelfläche (mm <sup>2</sup> )	-	-	-	0.14	0.30	<0.05	0.52	0.81	<0.001	0.33	0.52	<0.001
Maternaler Knochen	0.22	0.46	<0.001	0.09	0.32	<0.05	-	-	-	-	-	-
$17\beta$ -Adiol( $\mu$ g/d)	0.09	-0.20	<0.05	-	-	-	0.07	0.21	<0.001	0.10	0.31	<0.01

Partieller R<sup>2</sup>, Regressionskoeffizienten (RC), und P-Werte werden angegeben. Für P-Werte >0.1, werden keine Angaben gemacht. DHEA&M erreichte für keine der Knochenvariablen den P-Wert  $\leq 0.5$  und wird daher nicht in der Tabelle aufgeführt.