

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Hepatologie und
Gastroenterologie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Häufigkeit der Osteoporose/Osteopenie und von osteoporotischen
Frakturen bei erwachsenen Phenylketonurie-Patienten

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Dörthe Stolbrink
aus Dortmund

Datum der Promotion: 14.02.2014

2. Inhaltsverzeichnis

2. Inhaltsverzeichnis

1. Titelblatt	1
2. Inhaltsverzeichnis	2
3. Abbildungsverzeichnis	6
4. Abkürzungsverzeichnis	8
5. Abstrakt	10
5.1 Deutsche Version	10
5.2 Englische Version	11
6. Einleitung	13
6.1 Phenylketonurie.....	13
6.1.1 Definition	13
6.1.2 Auswirkungen auf den Stoffwechsel.....	13
6.1.3 Neugeborenenenscreening	14
6.1.4 Behandlung.....	15
6.1.5 Komplikationen.....	17
6.2 Osteoporose und Frakturen	17
6.2.1 Knochenaufbau und Osteoporose.....	17
6.2.2 Knochendichtemessung.....	18
6.2.3 Einflussfaktoren auf das Frakturrisiko	20
6.2.3.1 Nicht modifizierbare Faktoren	20
6.2.3.2 Modifizierbare Faktoren.....	21
6.2.3.3 Grunderkrankungen.....	21
6.2.3.4 Medikamenteneinnahme	22
6.3 Knochenveränderungen bei Phenylketonurie-Patienten	22
7. Fragestellung	25
8. Methodik	27
8.1 Patientenkollektiv.....	27
8.1.1 Allgemein	27
8.1.2 Patientenauswahl	27
8.1.3 Alter.....	28
8.2 Aktenauswertung.....	28

2. Inhaltsverzeichnis

8.2.1 Allgemeines.....	28
8.2.2 Körperlicher Status.....	28
8.2.3 Biochemische Parameter	29
8.2.4 Knochenmineralisierungsdichte	31
8.2.5 Aminosäuremischungen	31
8.2.6 Nebendiagnosen und Begleitmedikation.....	33
8.3 Fragebogen	33
8.3.1 Erarbeiten des Fragebogens	33
8.3.2 Frakturanamnese	33
8.3.3 Sexualhormonexposition.....	34
8.3.4 Lebensstil	35
8.3.5 Ernährung	36
8.3.6 Medikamente	37
8.3.7 Nebendiagnosen	37
8.4 Befragen der Patienten	38
8.5 Statistische Auswertung	38
9. Ergebnisse	40
9.1 Studienpopulation.....	40
9.2 Knochendichtemessungen.....	41
9.3 Frakturen	44
9.3.1 Frakturhäufigkeit	44
9.3.2 Altersverteilung	45
9.3.3 Unterschiede zwischen den Geschlechtern	47
9.3.4 Frakturumstände.....	48
9.3.5 Lokalisation der Frakturen	50
9.3.6 Probleme bei der Heilung.....	50
9.3.7 Wirbelkörperfrakturen.....	50
9.4 Stoffwechseleinstellung	51
9.5 Vitamin D-Status.....	53
9.5.1 Sonnenlichtexposition	54
9.5.2 Zufuhr von Vitamin D.....	55
9.5.2.1 Zufuhr durch Aminosäuremischungen.....	55
9.5.2.2 Zufuhr durch Vitamin D ₃ -Präparate	56

2. Inhaltsverzeichnis

9.5.2.3 Gesamtzufuhr von Vitamin D ₃	57
9.5.3 Konzentrationen im Serum.....	58
9.5.3.1 Calcidiol	58
9.5.3.2 Calcitriol.....	60
9.6 Calciumstatus	61
9.6.1 Calciumzufuhr.....	61
9.6.1.1 Zufuhr durch ASM.....	61
9.6.1.2 Zufuhr durch Calciumpräparate	62
9.6.1.3 Einnahme von Calcium durch ASM und Präparate	63
9.6.1.4 Calciumhaltiges Mineralwasser	64
9.6.1.5 Milchprodukte	65
9.6.2 Konzentrationen von ionisiertem Calcium.....	66
9.7 Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels	68
9.7.1 Phosphat	68
9.7.2 Knochenmarker	70
9.7.3 Parathormon	72
9.8 Risikofaktoren	73
9.8.1 Genetische Disposition.....	73
9.8.2 Sexualhormonexposition.....	74
9.8.2.1 Frauen.....	74
9.8.2.2 Männer	75
9.8.3 Modifizierbare Risikofaktoren	76
9.8.3.1 Rauchstatus.....	76
9.8.3.2 Alkohol.....	76
9.8.3.3 Körperliche Aktivität.....	77
9.8.3.4 Body-Mass-Index	80
9.8.4 Medikamente	82
9.8.5 Nahrungsergänzungsmittel.....	84
9.8.6 Nebendiagnosen	84
9.9 Risikostratifizierung	85
10. Diskussion	90
10.1 Knochendichte.....	90
10.2 Frakturen	91

2. Inhaltsverzeichnis

10.3 Phenylalaninkonzentrationen	93
10.4 Nährstoffe.....	94
10.4.1 Vitamin D.....	94
10.4.2 Calcium	96
10.5 Endokrine Regelkreise	97
10.6 Knochenmarker	98
10.7 Risikostratifizierung	99
10.8 Schlussfolgerungen	100
11. Literaturverzeichnis.....	104
12. Anhang	113
13. Eidesstattliche Versicherung	116
14. Lebenslauf	117
15. Danksagung.....	119

3. Abbildungsverzeichnis

3. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersverteilung der Studienteilnehmer	40
Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Frakturereignis	44
Abbildung 3: Alters- und Geschlechtsverteilung der Frakturereignisse	46
Abbildung 4: Aufteilung der befragten Patienten in verschiedene Kategorien	48
Abbildung 5: Verteilung der prozentualen Häufigkeit von Phenylalaninkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches (< 20 mg/dl).....	52
Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Phosphatkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches an allen gemessenen Phosphatkonzentrationen.....	69
Abbildung 7: Häufigkeit der Risikofaktoren.....	87
Tabelle 1: Internationale Klassifizierung der WHO von normaler BMD, Osteopenie und Osteoporose durch den T-Wert	19
Tabelle 2: Internationale Klassifizierung der WHO von Unter-, Normal- und Übergewicht bei Erwachsenen nach BMI	29
Tabelle 3: Ausgewertete biochemische Parameter.....	30
Tabelle 4: Calcium- und Vitamin D-Konzentrationen von verschiedenen ASM	32
Tabelle 5: Physical Activity Levels	36
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation.....	41
Tabelle 7: Einteilung der Patienten in die verschiedenen Kategorien der BMD anhand der Ergebnisse der DXA-Untersuchungen	42
Tabelle 8: Durchschnittlicher T-Wert aller Patienten an den verschiedenen Lokalisationen	43
Tabelle 9: Häufigkeit der Frakturereignisse vor und nach dem 18. Geburtstag	46
Tabelle 10: Einteilung der Frakturmstände in Kategorien	49
Tabelle 11: Anzahl von Frakturen an verschiedenen Lokalisationen	50
Tabelle 12: Veränderung der Körpergröße	51
Tabelle 13: Vitamin D-Einnahme (IE/d) und Erreichen der RDA durch ASM.....	55
Tabelle 14: Einnahme von Vitamin D ₃ -Präparaten (IE/d) und Erreichen der RDA	57
Tabelle 15: Vitamin D-Tagesdosis (IE/d) und Erreichen der RDA	58
Tabelle 16: Prozentualer Anteil der gemessenen Calcidiolkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches an allen gemessenen Calcidiolkonzentrationen	59
Tabelle 17: Calciumeinnahme (mg/d) und Erreichen der RDA durch ASM.....	62

3. Abbildungsverzeichnis

Tabelle 18: Einnahme von Calciumpräparaten (mg/d)	63
Tabelle 19: Täglich eingenommene Calciummenge (mg/d) und Erreichen der RDA.....	64
Tabelle 20: Verzehrte Milchprodukte	66
Tabelle 21: Dauer und Anzahl der Trainingseinheiten	78
Tabelle 22: Einteilung der Patienten nach PAL	79
Tabelle 23: Verteilung der Patienten auf BMI-Kategorien	81
Tabelle 24: Risikofaktoren (RF)	86
Tabelle 25: Summe der Risikofaktoren der untersuchten Subgruppen.....	88

4. Abkürzungsverzeichnis

4. Abkürzungsverzeichnis

♀	Frauen/weiblich
♂	Männer/männlich
AP	Alkalische Phosphatase
ASM	Aminosäuremischung
BAP	knochenspezifische alkalische Phosphatase (bone alkaline phosphatase)
BH ₄	Tetrahydrobiopterin
BMC	Knochenmineralgehalt in g/cm (bone mineral content)
BMD	Knochenmineralisierungsdichte in g/cm ² (bone mineral density)
BMI	Body-Mass-Index in kg/m ²
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
cm ²	Quadratmeter
d	Tag (entspricht 24 Stunden)
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
dl	Deziliter
DVO	Dachverband Osteologie e.V.
DXA	Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual energy x-ray absorptiometry)
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
etc.	et cetera
g	Gramm
HPA	Hyperphenylalaninämie
IE	Internationale Einheiten
IOF	International Osteoporosis Foundation
kg	Kilogramm
l	Liter
LWK	Lendenwirbelkörper
m ²	Quadratmeter
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
ml	Milliliter
µmol	Mikromol
mmol	Millimol

4. Abkürzungsverzeichnis

ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
PAH	Phenylalaninhydroxylase
PAL	Physical Activity Level
PKU	Phenylketonurie
pmol	Picomol
PTH	Parathormon
RDA	empfohlene Tagesdosis (recommended daily allowance)
RF	Risikofaktor
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
U	Enzymeinheit
UV	ultraviolett
z.B.	zum Beispiel

5. Abstrakt

5.1 Deutsche Version

Phenylketonurie (PKU) ist eine angeborene Störung des Phenylalaninstoffwechsels, bei der zugeführtes Phenylalanin nicht zu Tyrosin abgebaut werden kann und im Körper kumuliert. Eine Anreicherung von Phenylalanin und seiner Metabolite wirkt neurotoxisch und führt zu mentaler Retardierung. Durch die Identifizierung Betroffener mittels eines Neugeborenen Screenings und den frühzeitigen Beginn einer phenylalaninarmen Diät kann die mentale Retardierung heutzutage vermieden werden. Studien mit Kindern und jungen Erwachsenen mit PKU berichteten allerdings von einer niedrigen Knochendichte im Vergleich zu Stoffwechselgesunden. Die Gründe für diesen Unterschied im Knochenstatus sind nicht bekannt, ebenso wie dessen klinischen Folgen. Es wird über einen direkten Effekt der Stoffwechselstörung und/oder eine Auswirkung der PKU-Diät diskutiert.

Sowohl die Häufigkeit einer erniedrigten Knochendichte als auch die Frakturhäufigkeit bei ausschließlich erwachsenen PKU-Patienten wurden in dieser Studie untersucht. Zusätzlich wurde nach Hinweisen auf mögliche Mechanismen des veränderten Knochenstoffwechsels im Vergleich zu Gesunden gesucht.

122 Patientenakten im Alter zwischen 18 und 61 Jahren (Mittelwert 31,65 Jahre) wurden hinsichtlich der Ergebnisse von DXA-Untersuchungen, verschiedenen Laborparametern und dem körperlichen Status ausgewertet. Von diesen 122 Patienten konnten 98 mit Hilfe eines selbsterstellten Fragebogens über das Auftreten von Frakturen und das Vorliegen verschiedener Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko befragt werden.

Bei 49,2 Prozent der Patienten wurde eine Osteopenie festgestellt und bei 13,9 Prozent eine Osteoporose. Dieser Anteil an Patienten mit einer erniedrigten Knochendichte ist deutlich größer, als dies in einer so jungen Studienpopulation zu erwarten gewesen wäre. Eine erhöhte Frakturhäufigkeit konnte nicht festgestellt werden; die meisten der 42 Frakturgeschehen konnten auf ein Trauma in der Kindheit zurückgeführt werden. Die Knochendichte und die Frakturhäufigkeit hatten keine Korrelation mit der Vitamin D- oder Calciumaufnahme, der Phenylalaninkonzentration oder Risikofaktoren wie Nikotin- und Alkoholkonsum. Ein niedriger BMI war mit einer geringeren Knochendichte assoziiert. Die individuelle Summe der vorliegenden Risikofaktoren beeinflusste die Knochendichte und das Auftreten von Frakturen nicht.

5. Abstrakt

Eine Differenzierung zwischen einer konstant im Vergleich zu gesunden Gleichaltrigen erniedrigten Knochendichte und einer progressiven Verschlechterung im Laufe des Lebens war nicht möglich. Langzeitstudien sind notwendig, um genauere Informationen über den Verlauf des Knochendichteabfalls zu erhalten. Die hier ausgewerteten Zeiträume waren dafür nicht ausreichend. Auch potentielle Zusammenhänge mit der Stoffwechseleinstellung und der Ernährung können erst in Langzeitstudien sinnvoll ausgewertet werden. Eine Erhöhung der Frakturhäufigkeit der PKU-Patienten ist wegen der hohen Osteoporoseprävalenz zu erwarten, wenn die Patienten ein höheres Lebensalter erreichen. Die PKU-Patienten sollten über den bisherigen Forschungsstand informiert werden und hinsichtlich der modifizierbaren Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko beraten werden, um gegebenenfalls präventiv tätig zu werden.

5.2 Englische Version

Phenylketonuria (PKU) is a congenital defect of the metabolism of phenylalanine. Ingested phenylalanine cannot be converted into tyrosine and accumulates in the body. An accumulation of phenylalanine and its metabolites results in neurotoxicity and mental retardation. Neonatal screening and the subsequent lifelong phenylalanine-poor diet prevent the occurrence of mental retardation nowadays. Studies with children and young adults with PKU showed a lower bone density (BD) compared to healthy controls. The reasons for this are unclear, as well as the clinical consequences. Possible mechanisms include direct effects of the metabolic defect and consequences of the diet.

The aim of this study was to examine the frequency of low BD and fractures in adult PKU patients. In addition indicators for the pathophysiological mechanism of an altered bone metabolism were looked for.

The medical records of 122 patients between 18 and 61 years (mean 31,65 years) were evaluated regarding DXA examinations and specific laboratory and physical parameters. 98 patients were questioned about the occurrence of and different risk factors for fractures.

49,2 percent of the patients had osteopenia while 13,9 percent had osteoporosis. In a study group this young such a high percentage of patients with a low BD was not anticipated. However, a higher frequency of fractures compared to a normal population could not be observed. Most of the 42 reported fractures were due to childhood traumas. There was no association between the occurrence of low BD or fractures and the daily vitamin D or calcium intake, the phenylalanine

5. Abstrakt

levels or other risk factors. A lower BMI was associated with a lower BD. The individual amount of risk factors of each patient did not affect the incidence of fractures or low BD.

It could not be differentiated whether the BD of PKU patients is constantly lower than that of healthy controls or if it becomes progressively worse throughout life. Long-term studies starting in childhood are necessary to acquire exact data about the progression of BD loss. This study's observation period was too short to obtain reliable data on a potential connection between the PKU diet, metabolic control and the bone metabolism.

In future a high incidence of fractures is to be expected as the PKU patients get older, due to the high prevalence of low BD. The patients should be advised about these new findings and be counselled regarding modifiable risk factors for fractures to employ preventive measures to strengthen BD.

6. Einleitung

6.1 Phenylketonurie

6.1.1 Definition

Die Phenylketonurie (PKU) ist die häufigste angeborene Störung des Aminosäurestoffwechsels. Sie kommt in Europa mit einer Prävalenz von etwa 1:10.000 bei Neugeborenen vor (Klassische PKU, Deutschland 2009: 1:11.085) (1). Bei der PKU besteht eine Störung im Stoffwechsel der essentiellen Aminosäure Phenylalanin (2,3). Phenylalanin kann durch einen autosomal-rezessiv vererbten Defekt im Enzymsystem der Phenylalaninhydroxylase (PAH) nicht zu der Aminosäure Tyrosin abgebaut werden. Dieser gestörte Abbau resultiert in einer Anreicherung von mit der Nahrung aufgenommenem Phenylalanin in allen Körperkompartimenten. Eine andauernd erhöhte Konzentration von Phenylalanin und seinen Metaboliten im Gehirn, besonders während der Kindheit, wirkt neurotoxisch und führt zu mentaler Retardierung und gegebenenfalls zu anderen neurologischen Symptomen wie Krampfanfällen oder motorischen Defiziten (4,5). Zusätzlich können Entwicklungsstörungen und psychiatrische Symptome auftreten (6,7). Die erhöhte Phenylalaninkonzentration im Blut Betroffener wird sowohl zur initialen Diagnostik beim Neugeborenenenscreening als auch zur Verlaufs- und Compliancekontrolle der PKU-Behandlung benutzt.

6.1.2 Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Die PAH ist ein cytosolisches Enzym in der Leber, das die Hydroxylierung von Phenylalanin zu Tyrosin katabolisiert (Enzyme Commission Number: 1.14.16.1). Als Kofaktoren dieses Stoffwechselschrittes braucht die PAH Sauerstoff, Eisen und Tetrahydrobiopterin (BH₄). Zurzeit sind 564 verschiedene Mutationen der PAH bekannt, die sich in der Restaktivität der PAH unterscheiden (8). Zusätzlich gibt es angeborene Störungen des BH₄-Stoffwechsels, die allerdings nicht als Form der PKU gelten. Bei einer Störung der Hydroxylierung wird Phenylalanin einerseits über alternative Enzymsysteme zu Phenylpyruvat und dann weiter zu Phenyllactat und Phenylacetat abgebaut, andererseits sammelt sich Phenylalanin in hohen Konzentrationen im Körper an. Phenylpyruvat wird über die Niere ausgeschieden, was zu einem spezifischen Geruch des Urins von unbehandelten PKU-Patienten führt. Der positive Nachweis von Ketonkörpern im Urin von zwei mental retardierten Mädchen mittels einer Eisen(III)-chlorid-Probe machte den Erstbeschreiber der PKU, den norwegischen Arzt Asbjørn Følling, erstmals auf die Krankheit aufmerksam. 1934 veröffentlichte er den ersten Artikel über den Zusammenhang von mentaler Retardierung („Imbezillität“) und einer „Stoffwechselanomalie“.

6. Einleitung

dem Vorkommen von Phenylketon im Urin (9). Das akkumulierte Phenylalanin konkurriert mit anderen Aminosäuren an der Blut-Hirn-Schranke um einen Transporter. Es wird vermehrt ins Gehirn transportiert, während dafür andere Aminosäuren wie Tyrosin und Tryptophan, die Vorläufer von Neurotransmittern sind, in geringeren Konzentrationen ins Gehirn gelangen (10). Einerseits führt die geringere Menge an Neurotransmittern zu Dysfunktionen, andererseits hat Phenylalanin auch direkte Auswirkungen im Gehirn: Es stört die Bildung von Myelinscheiden (11,12). In der kindlichen Gehirnentwicklung führen zu hohe Phenylalaninkonzentrationen daher zu irreversiblen Schädigungen, die sich als mentale Retardierung manifestieren (13). Die Neurotoxizität kann sich auch durch neurologische Auffälligkeiten zeigen (13,14). Zusätzlich kann eine Mikrozephalie beobachtet werden (13).

Die Aminosäure Tyrosin kann bei PKU-Patienten durch den Enzymdefekt nicht vom Körper selbst synthetisiert werden. Sie wird also ausschließlich über die Nahrung aufgenommen und ist daher, anders als bei Stoffwechselgesunden, eine essentielle Aminosäure bei PKU-Patienten. Tyrosin ist die Ausgangssubstanz für verschiedene wichtige Stoffwechselwege: Im Nebennierenmark entstehen aus Tyrosin die Katecholamine Noradrenalin und Adrenalin, in der Schilddrüse Triiodthyronin und Tetraiodthyronin und im zentralen Nervensystem der Neurotransmitter Dopamin. Auch für die Melaninsynthese ist Tyrosin unverzichtbar. Es wird außerdem als Aktivator von Tyrosinkinasen in intrazellulären Signalkaskaden genutzt. Eine zu geringe Tyrosinkonzentration bei unbehandelter PKU hat daher viele Auswirkungen, zum Beispiel eine helle Pigmentierung von Haut, Haaren und der Iris (15,16).

6.1.3 Neugeborenenenscreening

Heutzutage findet innerhalb der ersten 36 Lebensstunden eines Neugeborenen in Deutschland standardmäßig eine Blutabnahme für ein Screening auf verschiedene angeborene Krankheiten statt (z.B. Hypothyreose, Adrenogenitales Syndrom) (17). Ein Neugeborenenenscreening auf PKU wurde durch eine Methode möglich, die Robert Guthrie 1963 für die Früherkennung der PKU entwickelte. Guthrie benutzte Filterpapier zum Transport von Blut, das dann mittels eines speziellen bakteriellen Hemmtests auf eine erhöhte Phenylalaninkonzentration untersucht werden konnte (18). Dieser „Guthrie-Test“ war einfach durchzuführen, massentauglich und auch in großen Untersuchungsreihen bezahlbar. Die Bundesrepublik Deutschland führte den Guthrie-Test ab 1969 als erstes Neugeborenenenscreening flächendeckend durch, in der Deutschen Demokratischen Republik wurde er ab 1971 flächendeckend durchgeführt. Heutzutage erfolgt

6. Einleitung

die Bestimmung der Phenylalaninkonzentration im Blut mittels eines Tandemmassenspektrometers.

Bei dem heutigen Neugeborenen Screening auf PKU werden alle Neugeborenen identifiziert, deren Phenylalaninkonzentration im Blut mehr als 120 $\mu\text{mol/l}$ (2 mg/dl) beträgt und deren Phenylalanin : Tyrosin – Verhältnis größer als zwei ist. Diese Hyperphenylalaninämie bedeutet allerdings noch nicht, dass wirklich eine PKU vorliegt. Dafür müssen zunächst Defekte im BH_4 -Stoffwechsel ausgeschlossen werden, die auch zu einer erhöhten Phenylalaninkonzentration führen können. Dies geschieht durch einen dreitägigen Belastungstest, bei dem oral BH_4 zugeführt wird und in regelmäßigen Abständen die Phenylalaninkonzentrationen gemessen werden (13). Während am ersten Tag nur eine Überwachung der Phenylalaninkonzentrationen stattfindet, werden dem Neugeborenen am zweiten und dritten Tag des Tests jeweils 20 mg BH_4 pro Kilogramm Körpergewicht oral gegeben. Es folgen Messungen der Phenylalaninkonzentration acht, sechzehn und vierundzwanzig Stunden nach BH_4 -Gabe (13). Wenn die Phenylalaninkonzentration innerhalb der ersten acht Stunden nach BH_4 -Gabe um mindestens 85 Prozent sinkt, liegt ein Defekt im BH_4 -System vor, der dementsprechend mit BH_4 -Gaben zu behandeln ist. Wird die Konzentration um weniger als 85 Prozent reduziert, liegt eine klassische PKU vor. Bei einer Reduktion um 20 bis 85 Prozent wird die BH_4 -Gabe fortgeführt, um PKU-Varianten zu identifizieren, die von einer BH_4 -Gabe profitieren könnten (13,19). Sobald die Verdachtsdiagnose einer Störung des PAH-Stoffwechsels so bestätigt wurde, kann anhand der initial gemessenen Phenylalaninkonzentration eine Klassifizierung in verschiedene Formen des Stoffwechseldefekts vorgenommen werden: Eine Phenylalaninkonzentration zwischen 120 und weniger als 600 $\mu\text{mol/l}$ (2-10 mg/dl) bei normaler Proteinzufuhr wird als Hyperphenylalaninämie (HPA) eingeordnet, bei der eine eingeschränkte Aktivität der PAH besteht. Ab 600 $\mu\text{mol/l}$ (10 mg/dl) spricht man von der PKU, die nochmals in eine milde (600-900 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 10-15 mg/dl), moderate (900-1200 $\mu\text{mol/l}$ bzw. 15-20mg/dl) und klassische ($> 1200 \mu\text{mol/l}$ bzw. $> 20\text{mg/dl}$) Form unterteilt werden kann. Diese Formen unterscheiden sich durch verschiedene Grade der Restaktivität der PAH, die bei der klassischen PKU nicht mehr vorhanden ist. Sobald eine Bestätigung der Diagnose „PKU“ vorliegt, werden die Neugeborenen auf eine phenylalaninarme Ernährung umgestellt.

6.1.4 Behandlung

Der erste Behandlungsversuch der PKU wurde 1953 beschrieben: Horst Bickel veröffentlichte seine Beobachtungen über die Auswirkungen einer phenylalaninarmen Diät bei einem

6. Einleitung

betroffenen Kleinkind (20). Dessen Zustand hatte sich nach neun Monaten Ernährung mit nahezu phenylalaninfreiem Caseinhydrolysat signifikant verbessert. Nach der Wiedereinführung von normaler Nahrung war das Kind wieder auf seinen ursprünglichen Entwicklungszustand zurückgefallen. Die Methode der diätetischen Behandlung wurde seitdem weiterentwickelt und wird heutzutage ab dem Zeitpunkt der definitiven Diagnose „PKU“, idealerweise also ab dem Neugeborenenalter, durchgeführt. Je nach Lebensalter werden unterschiedliche Phenylalaninkonzentrationen im Serum empfohlen, die nicht überschritten werden sollten. Diese Empfehlungen unterscheiden sich in den verschiedenen Ländern. In Deutschland liegt die obere Grenze bei 20 mg/dl (1200 μ mol/l) für Personen älter als 16 Jahre. Bei Kindern und Jugendlichen gelten niedrigere Grenzwerte (1.-10. Lebensjahr < 4 mg/dl bzw. < 240 μ mol/l; 11.-16. Lebensjahr < 15 mg/dl bzw. < 900 μ mol/l) (21).

Um im Rahmen der festgelegten Phenylalaninkonzentration zu bleiben, müssen die Patienten die Aufnahme von Proteinen aus der Nahrung streng kontrollieren. Es wird geraten, auf alle proteinreichen Lebensmittel zu verzichten: Tierische Lebensmittel wie Fleisch, Milcherzeugnisse und Eier fallen ebenso darunter wie pflanzliche, zum Beispiel Soja und Nüsse (13,22,23). Auch mit Aspartam, einem Dipeptid aus Asparaginsäure und Phenylalanin, gesüßte Speisen müssen vermieden werden. Lebensmittel mit geringerem Proteingehalt können in beschränkten Mengen bis zur Deckung des Phenylalaninbedarfs verzehrt werden. Die Zuführung von Aminosäuren erfolgt, neben dem Verzehr von natürlichen Lebensmitteln, durch die tägliche Einnahme von industriell gefertigten Aminosäuremischungen (ASM). Die in den ASM enthaltenen Aminosäuren decken den täglichen Proteinbedarf ab, ohne Phenylalanin zu beinhalten. Diese ASM werden von verschiedenen Firmen speziell für PKU-Patienten gemischt. Sie enthalten neben den Aminosäuren bedarfsdeckende Mengen an Spurenelementen und Vitaminen, die bei Gesunden über die Nahrung aufgenommen werden, um der Unterversorgung der PKU-Patienten durch ihre spezielle Diät entgegenzuwirken. Für jeden PKU-Patienten wird eine individuelle diätetische Beratung durchgeführt, bei der abhängig von der vertragenen Phenylalaninmenge pro Tag („Phenylalanintoleranz“) die täglich einzunehmende Menge der ASM berechnet wird (22). Sowohl die Einhaltung der Diät als auch das Zuführen der korrekten Menge Phenylalanin wird durch regelmäßige Bestimmung der Phenylalanin- und Tyrosinkonzentrationen im Blut kontrolliert. Erwachsene Patienten mit HPA müssen keine ASM zu sich nehmen und können Phenylalaninkonzentrationen unterhalb der als Maximum empfohlenen 20 mg/dl (1200 μ mol/l) durch eine weniger strenge Kontrolle der täglichen Proteinzufuhr erreichen. Durch die Einführung der PKU-Diät und die ständige Weiterentwicklung von phenylalaninarmen

6. Einleitung

Nahrungsmitteln und ASM können Betroffene heutzutage mit nur relativ geringen Einschränkungen ein normales Leben führen. Die frühzeitige Diagnose der PKU im Neugeborenenalter und der direkt darauffolgende Beginn der Therapie führen dazu, dass keine Schädigung des Gehirns stattfindet und die früher beobachtete mentale Retardierung Betroffener ausbleibt.

6.1.5 Komplikationen

Obwohl eine frühzeitige Diät heutzutage die mentalen Schäden verhindert, haben verschiedene Studien leichte kognitive und psychologische Beeinträchtigungen auch bei optimal behandelten PKU-Patienten gefunden. So ist zum Beispiel der Intelligenzquotient von PKU-Patienten, obwohl er sich innerhalb der Normgrenzen bewegt, im Vergleich zu Kontrollgruppen etwas erniedrigt (11,24). Erwachsene PKU-Patienten scheinen auch etwas öfter an Depressionen, Angststörungen und leichten Verhaltensauffälligkeiten zu leiden (6,25,26). Neben neuropsychologischen Auffälligkeiten ist eine der am häufigsten beobachteten Begleiterscheinungen einer PKU-Erkrankung eine Veränderung des Knochenstatus im Vergleich zu gesunden Referenzgruppen. Eine Veränderung der Knochenstruktur und -dichte im Rahmen der PKU wurde wiederholt in verschiedenen Studien beobachtet. Als mögliche Gründe für einen Unterschied im Knochenstoffwechsel zwischen PKU-Patienten und Gesunden werden sowohl die PKU-Diät (27) als auch direkte Effekte der PAH-Mutation diskutiert (28,29). Die praktischen Folgen des veränderten Knochenstoffwechsels sind noch nicht genügend untersucht worden. Eine stark reduzierte Knochendichte oder „Osteoporose“ ist, unabhängig von der PKU, ein häufiges Krankheitsbild, das in einem erhöhten Frakturrisiko resultiert (Details siehe 6.2).

6.2 Osteoporose und Frakturen

6.2.1 Knochenaufbau und Osteoporose

Knochen bestehen aus unterschiedlichen Geweben. Während der Hauptteil der Knochenmasse vom eigentlichen Knochengewebe, also Osteoblasten, Osteoklasten und Osteoid gebildet wird, enthält Knochen auch Bindegewebe, Knochenmark sowie Blutgefäße und Nerven. Das Knochengewebe wird in zwei Schichten unterteilt: Außen liegt die Kompakta, die aus dichtem Knochengewebe besteht. Die innere Schicht ist die Spongiosa, die von Knochen trabekeln gebildet wird und mit Knochenmark gefüllt ist. So erreicht Knochen einen Kompromiss aus mechanischer Belastbarkeit und möglichst geringem Gewicht. Knochen sind verschiedenen physikalischen Kräften wie Zugspannung, Druck und Torsion ausgesetzt. Um diesen

6. Einleitung

Anforderungen standzuhalten, ist ein Gleichgewicht zwischen Kompakta und Spongiosa notwendig (30). Zusätzlich muss ein Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau durch Osteoblasten und Knochenabbau durch Osteoklasten bestehen. Auch bei Erwachsenen findet ein ständiger Umbau von Knochen statt, der fünf bis zehn Prozent des Skeletts pro Jahr betrifft (31,32). Durch ein Ungleichgewicht im Umbau kann es zu einer Verminderung der Knochendichte und einem Verlust an Festigkeit kommen. Wenn die Dichte eines Knochens abnimmt oder seine Mikroarchitektur gestört ist, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit für Frakturen dieses Knochens. Auch bei Traumen, die bei einem gesunden Knochen durch die Struktur abgefangen werden, kann es nun zu sogenannten Fragilitätsfrakturen kommen (33). Eine systemische Erniedrigung der Knochenmasse und „eine mikroarchitektonische Verschlechterung des Knochengewebes“ (33) bezeichnet man als Osteoporose. Osteoporose hat ein erhöhtes Risiko für Frakturen zur Folge (32,34,35). Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO) definiert Osteoporose über eine Messung der Knochendichte und differenziert zwischen „normalen Knochen“, „Osteoporose“ und „Osteopenie“ (leicht verminderte Knochendichte) (siehe unten). Die Definition der „Osteoporose“ ist unabhängig vom Alter und Geschlecht des Untersuchten und möglichen Ursachen für eine erniedrigte Knochendichte. Klinisch unterscheidet man allerdings verschiedene Formen der Osteoporose. In Deutschland wird zunächst eine rein diagnostische Osteoporose von einer manifesten Form, bei der schon Frakturen aufgetreten sind, unterschieden (33). Weiterhin differenziert man zwischen primärer und sekundärer Osteoporose. Unter den Begriff „primäre Osteoporose“ fallen sowohl die Osteoporose bei postmenopausalen Frauen als auch die sogenannte „senile Osteoporose“ bei Männern und Frauen älter als 75 Jahre. Sekundäre Osteoporose dagegen beschreibt alle Fälle von Osteoporose, die ursächlich auf eine spezifische Erkrankung, zum Beispiel rheumatoide Arthritis, oder eine Medikamenteneinnahme wie längerfristige Glucocorticoideinnahme zurückzuführen sind (32,33). Osteoporose macht sich in den meisten Fällen erst durch Fragilitätsfrakturen bemerkbar; die häufigsten Lokalisationen sind dabei der Femurhals, Wirbelkörper und der Unterarm (32,36). Während die postmenopausale und senile Osteoporose gut erforscht sind, gibt es wenig Studien und Statistiken über Osteoporose bei jüngeren Menschen.

6.2.2 Knochendichtemessung

Die Dichte oder Festigkeit eines Knochens kann bei lebenden Personen nicht direkt bestimmt werden. Um trotzdem eine Einschätzung der Knochenfestigkeit zu bekommen, können verschiedene Surrogatparameter erhoben werden, zum Beispiel der Mineralsalzgehalt als

6. Einleitung

„Knochenmineralisierungsdichte“ in g/cm^2 (bone mineral density, BMD) oder der Knochenmineralgehalt in g/cm (bone mineral content, BMC), der als „Knochenmasse“ beurteilt wird. Die WHO empfiehlt zur Beurteilung der Knochenfestigkeit die Verwendung der BMD. Die BMD wird nicht anhand der absoluten Werte der Dichte bewertet, sondern im Vergleich zu einer Referenzgruppe, die aus gesunden, 30 Jahre alten Probanden des gleichen Geschlechts und der gleichen Ethnie besteht. Dieses Ergebnis einer BMD-Messung wird als „T-Wert“ ausgedrückt. Der T-Wert beschreibt die Anzahl von Standardabweichungen vom Durchschnittswert der Referenzgruppe und hat daher keine Einheit. Die WHO teilt den Knochenstatus eines Untersuchten mittels der T-Werte folgendermaßen ein (32):

WHO-Kategorie	T-Wert
Normal	$\geq -1,0$
Osteopenie	$> -2,5 - < -1,0$
Osteoporose	$\leq -2,5$

Tabelle 1: Internationale Klassifizierung der WHO von normaler BMD, Osteopenie und Osteoporose durch den T-Wert

Zusätzlich zur BMD und dem T-Wert wird bei jeder Knochenmineralisierungsdichtemessung noch der „Z-Wert“ berechnet. Dieser drückt die BMD als Vielfaches der Standardabweichung von gesunden Gleichaltrigen aus. Auch der Z-Wert kann analog zu den in Tabelle 1 aufgeführten Werten in die genannten Kategorien eingeteilt werden. Die Definition der verschiedenen Kategorien wird von der WHO allerdings ausschließlich auf den T-Wert gestützt.

Der „Goldstandard“ zur Messung der BMD ist die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (dual energy x-ray absorptiometry, DXA) (32). Bei einer DXA-Untersuchung werden zwei Röntgenaufnahmen unterschiedlicher Energie im anterior-posteriorem Strahlengang angefertigt. Standardmäßig geschieht dies an drei Stellen des Stammskeletts: An der Lendenwirbelsäule im Bereich der Lendenwirbelkörper LWK 1 bis LWK 4, am rechten Femurhals und am linken Femurhals. Bei unterschiedlichen Ergebnissen an den Messstellen bestimmt der jeweils „schlechteste“, also negativste, T-Wert die WHO-Kategorie des Patienten und somit dessen Diagnose.

Die Messung der BMD mittels des DXA-Verfahrens unterliegt verschiedenen Einschränkungen. Sowohl die Lagerung des Patienten als auch das Stillhalten während der circa 15- bis 30-

6. Einleitung

minütigen Messung sind für eine richtige Berechnung des T-Werts sehr wichtig. Die DXA misst außerdem keine wirkliche „Dichte“ durch Berechnung des Knochenvolumens, sondern nur eine zweidimensionale „areal density“. Verformungen des Knochens, zum Beispiel durch Osteoarthritis oder eine vorhergehende Fraktur, können so zu einer zu hoch berechneten BMD führen. Im Gegensatz dazu resultiert starkes Übergewicht durch Überlagerungen in den Röntgenaufnahmen in einer zu niedrigen BMD (32). Das „Grundproblem“ aller Knochendichtemessungen ist jedoch, dass weder die tatsächliche Festigkeit eines Knochens noch dessen Mikroarchitektur beurteilt werden können. Genaue Aussagen über den individuellen Knochenstatus und die damit verbundene Frakturrisiko können daher nicht gemacht werden. Durch die Auswertung von großen Kohortenstudien kann, unter Einbeziehung verschiedener zusätzlicher Risikofaktoren, die Wahrscheinlichkeit für Frakturen an verschiedenen Lokalisationen berechnet werden (37); diese Berechnung wird allerdings kritisch gesehen, da über die Gewichtung unterschiedlicher Faktoren keine einheitliche Meinung herrscht (33).

6.2.3 Einflussfaktoren auf das Frakturrisiko

Es sind viele unterschiedliche Faktoren bekannt, die die Masse und die Mikroarchitektur von Knochen beeinflussen und ihre Frakturrisiko erhöhen. Eine erniedrigte „Knochendichte“, mit der im Allgemeinen die Knochenmineralisierungsdichte gemeint ist, wird als Endpunkt einer Reihe von Einflüssen auf den Knochenstoffwechsel angesehen. Um das individuelle Frakturrisiko abzuschätzen, müssen zusätzlich noch andere Faktoren begutachtet werden, von denen bekannt ist, dass sie unabhängig von der Knochendichte das Vorkommen von Frakturen erhöhen. Diese können mit standardisierten Fragebögen, zum Beispiel von der WHO (37) oder von der International Osteoporosis Foundation (IOF) (38), erfasst werden. Der Entschluss zu einer Therapie der Osteoporose hängt daher nicht allein von der gemessenen BMD ab, sondern vom gesamten Risikoprofil eines Patienten, wobei die Verhinderung von Frakturen im Vordergrund steht (33,39,40).

6.2.3.1 Nicht modifizierbare Faktoren

Als einer der wichtigsten Einflüsse gilt das optimale Erreichen der sogenannten „peak bone mass“, der maximalen Ausprägung der Knochenmasse im gesamten Leben. Diese peak bone mass wird nach vollständigem Wachstumsstillstand mit 30 Jahren als erreicht angesehen, weshalb die WHO gesunde 30-Jährige als BMD-Referenzgruppe angibt. Vor dem 30. Lebensjahr nimmt die Knochenmasse kontinuierlich zu, während sie danach langsam wieder abnimmt. Mit

6. Einleitung

dem Erreichen der peak bone mass hat der Knochen auch seine maximale Festigkeit und die bestmögliche Mikroarchitektur erreicht. Die individuelle peak bone mass wird stark durch genetische Faktoren beeinflusst; daher sind bei Osteoporose-Befragungsbögen immer Fragen nach Fragilitätsfrakturen der Eltern und nach nahen Verwandten mit bekannter Osteopenie oder Osteoporose enthalten (41,42). Man geht davon aus, dass ein Mensch mit einer erniedrigten peak bone mass im Vergleich zu Referenzgruppen ein deutlich erhöhtes Osteoporose- und Frakturrisiko hat.

Auch das Lebensalter ist entscheidend für das Frakturrisiko. Nach dem Erreichen der peak bone mass verdoppelt sich die Wahrscheinlichkeit einer Fraktur mit jeder Dekade (43,44). Das Lebensalter ist ein von der Knochendichte und Stürzen unabhängiger Einfluss.

Ebenfalls Auswirkungen auf das Frakturrisiko hat das Geschlecht; Frauen haben eine etwa zweifach höhere Wahrscheinlichkeit, eine osteoporotische Fraktur zu erleiden, als Männer im gleichen Alter mit vergleichbarer Knochendichte (33). Die verminderte Östrogensynthese nach der Menopause gilt hierfür als wichtigste Ursache, da Östrogen eine entscheidende Rolle in der Kontrolle des Knochenbaus spielt (32,45).

6.2.3.2 Modifizierbare Faktoren

Der individuelle Lebensstil hat große Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel. Darunter fällt zum Beispiel die Ernährung, die eine ausreichende Versorgung mit wichtigen Nährstoffen für den Knochenumsatz sicherstellen sollte. Dazu gehören Calcium, Phosphat, Vitamin D und Proteine. Auch die Zeitspanne, die täglich in der Sonne verbracht wird und daher wichtig für die endogene Vitamin-D-Synthese ist, beeinflusst den Knochenstoffwechsel. Regelmäßiger Nikotinkonsum wirkt sich (32,46,47), ebenso wie Alkoholkonsum (32,48,49), negativ auf das Gleichgewicht zwischen Knochenaufbau und -abbau aus, während regelmäßige körperliche Aktivität positive Einflüsse auf den Knochenstoffwechsel hat (50–52). Immobilität dagegen erhöht das Risiko einer Fraktur (43,53), ebenso wie multiple Stürze in der Anamnese. Zusätzlich steigert jede Art von vorhergegangener Fraktur das Risiko einer weiteren Fraktur (54,55). Ein Body-Mass-Index unterhalb von 20 kg/m² (siehe 8.2.2) erhöht das Risiko ebenfalls (33).

6.2.3.3 Grunderkrankungen

Einige Grunderkrankungen steigern das Frakturrisiko, da sie zu sekundärer Osteoporose führen können. Der Dachverband Osteologie e.V. (DVO), der die deutsche Leitlinie für Osteoporose erstellt hat, führt das Cushing-Syndrom, primären Hyperparathyreoidismus,

6. Einleitung

Hypophyseninsuffizienz mit Wachstumshormonmangel, Hyperthyreose, Diabetes mellitus Typ 1, rheumatoide Arthritis, eine Gastrektomie aus jeglichen Gründen, Epilepsie und sowohl Hypogonadismus als auch verminderte Östrogensynthese als Risikofaktoren auf (33). Diese Krankheiten haben laut Studien eine Steigerung des Frakturrisikos zur Folge, die über ihre jeweilige Wirkung auf die Knochendichte hinausgeht. Darüber hinaus ist eine Verminderung der Knochendichte auch bei verschiedenen Stoffwechselerkrankungen wie Organoacidurien und Glykogenosen bekannt (56).

6.2.3.4 Medikamenteneinnahme

Auch die Einnahme bestimmter Medikamente beeinflusst den Knochenstoffwechsel negativ. Als wichtigste Medikamentengruppe sind hier die Glucocorticoide zu nennen. Die tägliche Einnahme von 7,5 mg eines Prednisolonäquivalents über drei Monate steigert das Frakturrisiko bereits beträchtlich (33,37); die Wirkung ist dosisabhängig und auch unterhalb dieser Schwellendosis wurden eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für Frakturen festgestellt (57–59). Weiterhin wird die Einnahme von Glitazonen, einer Gruppe oraler Antidiabetika, als Risikofaktor gesehen, ebenso wie eine antiandrogene Therapie oder eine Behandlung mit Aromatasehemmern (33). Die langfristige Einnahme von Protonenpumpenhemmern als Risikofaktor wird gerade diskutiert, da eine neue Studie keine negativen Auswirkungen auf die Frakturhäufigkeit feststellen konnte (60,61). Zusätzlich werden alle sedierend wirkenden Medikamente als Risikofaktor bewertet, da sie durch Verlangsamung der Reaktionsfähigkeit die Inzidenz von Stürzen erhöhen (33).

6.3 Knochenveränderungen bei Phenylketonurie-Patienten

Die BMD von PKU-Patienten wurde bisher in vielen Studien untersucht, die einheitlich eine erniedrigte BMD feststellten (27,29,62–71). Diese Studien konzentrieren sich auf die BMD von Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Bisher beschäftigten sich erst drei Studien ausschließlich mit erwachsenen PKU-Patienten. Modan-Moses et al. untersuchten dabei spezifisch Erwachsene, die sich alle ungefähr im Alter der peak bone mass befanden. Sie stellten fest, dass diese Patienten eine erniedrigte peak bone mass im Vergleich zu Gesunden hatten (68). Die anderen Studien mit Erwachsenen wurden 2006 und 2008 im Interdisziplinären Stoffwechselzentrum des Charité Campus Virchow-Klinikums in Berlin erstellt. Auch sie beschreiben eine verminderte BMD der Patienten (72,73). Bisher beobachtete lediglich die Forschungsgruppe um Yannicelli et al. in einer Studie mit Mäusen keinen Unterschied in der

6. Einleitung

BMD zwischen gesunden Mäusen und Mäusen mit PKU mit und ohne Diät (74). Schwahn et al. beschrieben besonders eine signifikante Verringerung der BMD von der Spongiosa, während die BMD des gesamten Knochens nicht signifikant vermindert war (65). Im Bezug auf mögliche Einflussfaktoren auf die BMD kommen die Studiengruppen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Während einige Gruppen eine negative Korrelation zwischen Phenylalaninkonzentrationen im Blut und der BMD feststellten (29,64,67), konnten andere Studien keine Korrelation entdecken (62,63,69,71,75). Ein Zusammenhang zwischen der Ernährung der PKU-Patienten und ihren BMD-Werten scheint nicht zu bestehen: Es konnten keine statistischen Korrelationen zwischen der BMD und der Calciumaufnahme (62,63,68,75), der Phosphataufnahme (62,63) oder der Protein- bzw. Aminosäureaufnahme gefunden werden (27,62,63,68). Die einzige Ausnahme bildet eine Studie von Pérez-Dueñas et al., die über eine positive Korrelation zwischen den Z-Werten und der Calcium- und Phosphataufnahme berichtet (66). Auch die Serumkonzentration von Calcium, die manchmal erhöht (64,71), manchmal erniedrigt (63) und manchmal im Referenzbereich war (76), konnte nicht mit der BMD in Zusammenhang gesetzt werden (68,75).

Als weitere Parameter des Knochenstatus führten einige Arbeitsgruppen eine Messung des BMC durch. Der BMC bei PKU-Patienten ist, ähnlich wie die BMD, erniedrigt und hat keinen statistischen Zusammenhang mit der Stoffwechseleinstellung oder der Ernährung (67,76,77). Kindt et al. verglichen den BMC von pädiatrischen PKU-Patienten, die täglich die empfohlene Proteintagesdosis einnahmen, mit solchen, die nur 70 Prozent ihrer empfohlenen Tagesdosis einnahmen. Der BMC beider Gruppen korrelierte mit der jeweiligen Körpergröße, woraus geschlossen wurde, dass eine leicht erniedrigte Proteinaufnahme noch keine negative Beeinflussung des Knochenstoffwechsels im Sinne einer Unterversorgung bedingt (78).

Der Knochenstoffwechsel wurde auch durch die Analyse verschiedener Laborparameter untersucht. Interessant ist hierbei eine Arbeit von Nagasaka et al., die sowohl biochemische Marker für den Knochenaufbau als auch für den -abbau untersuchten und mit einer Kontrollgruppe verglichen (79). Bei einer täglichen Vitamin D₃-Aufnahme innerhalb der RDA waren dabei die 25-Hydroxy-Vitamin D₃-Konzentrationen im Serum deutlich erniedrigt, während die 1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃-Konzentrationen erhöht waren. Die untersuchten Marker für den Knochenaufbau waren nicht verschieden von der Kontrollgruppe, während die Knochenabbaumarker deutlich erhöht waren. Auch Millet et al. fanden erhöhte Marker für Knochenabbau in PKU-Patienten (80). Dies passt zu Untersuchungen einer italienischen Arbeitsgruppe über die Osteoklastogenese bei PKU. Diese fand heraus, dass mononukleäre Zellen aus peripherem Blut von PKU-Patienten öfter spontan Osteoklastogenese betreiben, sich

6. Einleitung

also zu Osteoklasten weiterentwickeln, als die mononukleären Zellen von gesunden Probanden (28). Die Anzahl von Osteoklasten im Blut von PKU-Patienten war fast doppelt so hoch wie im Blut der Kontrollgruppe und zeigte eine positive Korrelation zum durchschnittlichen Phenylalaninwert des vorangegangenen Jahres. Die darauffolgende Veröffentlichung dieser Arbeitsgruppe berichtete, dass eine erhöhte Anzahl von Osteoklastenvorläuferzellen und spezielle T-Zellen im Blut von PKU-Patienten zu finden sind (81). Das Ausmaß der Osteoklastogenese war positiv mit der Phenylalaninkonzentration und negativ mit dem Knochenstatus korreliert.

Zusammenfassend kann man sagen, dass Knochenveränderungen im Rahmen der PKU eine große Rolle spielen und von verschiedenen Forschungsgruppen unter verschiedenen Bedingungen nachgewiesen wurden. Dabei scheinen eine Verminderung der Knochendichte und ein Ungleichgewicht zwischen Knochenauf- und -abbau bewiesen zu sein. Bei der Untersuchung von Faktoren, die einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel haben, sind dagegen bis jetzt noch keine eindeutigen Tendenzen erkennbar. Auch die Folgen einer Störung im Knochenstoffwechsel, abgesehen von einer messbaren BMD-Erniedrigung, sind noch ungenügend untersucht. Die Ursachen für den nachweisbar veränderten Knochenstatus sind ebenso unklar: Die Veränderungen könnten entweder eine direkte Folge der PAH-Mutation und dem dadurch gestörten Stoffwechsel sein, oder durch die restriktive Ernährung im Rahmen der Therapie hervorgerufen werden. Obwohl die neueren Studien zur Osteoklastogenese die erste Theorie unterstützen, sind die kausalen Zusammenhänge und Wechselwirkungen zwischen der PKU und dem Knochenstoffwechsel noch nicht sicher geklärt.

7. Fragestellung

Die vorliegende Doktorarbeit beschäftigt sich mit einer Erniedrigung der Knochendichte und dem Vorkommen von Frakturen bei einer relativ großen, ausschließlich erwachsenen Studienpopulation mit PKU. Dabei wird zunächst die Häufigkeit von Osteopenie und Osteoporose sowie von erlittenen Frakturen eruiert. Vorhergehende Studien lassen darauf schließen, dass die bei jungen PKU-Patienten beobachtete Erniedrigung der BMD auch bei einem ausschließlich erwachsenem Patientenkollektiv noch deutlich auffallen sollte. Ein vollständiges Aufholen eines Knochendichtedefizits im Kindes- und Jugendalter ist unwahrscheinlich, sodass wir einen höheren Anteil von Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose als in einer gesunden Referenzgruppe erwarten. Über die klinischen Folgen einer erniedrigten BMD bei PKU-Patienten sind noch keine Studien bekannt. Daher wird nicht nur die Häufigkeit von erlittenen Frakturen untersucht und mit epidemiologischen Daten verglichen, sondern auch die Umstände, die zu den Frakturen führten. So sollen sowohl eine möglicherweise erhöhte Frakturhäufigkeit bei PKU-Patienten als auch das Auftreten von Fragilitätsfrakturen ermittelt werden. Das Vorkommen von Fragilitätsfrakturen ist bei der untersuchten Studienpopulation unwahrscheinlich, da von der Altersstruktur her noch keine Einbußen des Gleichgewichts und des Muskeltonus zu erwarten sind, die bei älteren Patienten mit Osteoporose maßgeblich zum Entstehen von Fragilitätsfrakturen beitragen. Es wird also der Zusammenhang zwischen einer erniedrigten BMD und dem Auftreten von Frakturen untersucht, um zu beurteilen, ob bei erwachsenen PKU-Patienten klinische Folgen von Osteopenie bzw. Osteoporose zu identifizieren sind.

Gleichzeitig wird auch nach Hinweisen auf eine Veränderung des Knochenstoffwechsels gesucht, indem eine Auswertung verschiedener biochemischer Parameter, wie z.B. alkalische Phosphatase, erfolgt. Die beobachtete verminderte BMD aus anderen Studien legt nahe, dass der Knochenstoffwechsel bei PKU-Patienten über einen derzeit unbekanntem Mechanismus zugunsten der Osteoklasten beeinflusst wird. Ob sich dies allerdings in routinemäßig abgenommenen Laborparametern widerspiegelt ist fraglich. Ein Zusammenhang der BMD mit der Stoffwechseleinstellung, also der Phenylalaninkonzentration, wurde bisher nicht eindeutig bewiesen; er würde auf einen direkten Effekt des PAH-Defekts hinweisen. Eine Phenylalaninkonzentration oberhalb des Grenzwertes von 20 mg/dl bei mehreren Blutentnahmen sollte dann mit einer verminderten BMD verbunden sein. Neben einer direkten Wirkung der defekten PAH auf den Knochen wird noch die Ernährung von PKU-Patienten als mögliche Ursache einer erniedrigten BMD diskutiert. Zwischen der Ernährung, insbesondere der Calcium-

7. Fragestellung

und Vitamin D-Aufnahme durch ASM, und der BMD ist dann ein Zusammenhang zu erwarten, wenn die tägliche Zufuhr unterhalb der empfohlenen Tagesdosis liegt. Daher werden die täglich aufgenommenen Dosen von Vitamin D und Calcium ausgewertet. Da die Hersteller der ASM ihre Produkte mit einer bedarfsdeckenden Menge von Calcium und Vitamin D anreichern, sollten die empfohlenen Tagesdosen von allen Patienten, die ihre ASM regelmäßig einnehmen, erreicht werden. Ein Zusammenhang zwischen ASM-Einnahme und BMD ist also nicht zu erwarten.

Neben den „PKU-spezifischen“ Ansätzen einer eventuell mangelhaften Ernährung und eines PAH-Effekts gibt es verschiedene Einflussfaktoren, die den Knochenstoffwechsel aller Menschen beeinflussen (siehe 6.2.3) und das Osteoporose- und Frakturrisiko erhöhen. Diese Risikofaktoren werden durch eine Befragung der Studienpopulation erfasst. Ein Teil der Patienten wird ein erhöhtes Risikoprofil haben; dies ist durch die große Anzahl und Variabilität der Faktoren bedingt, von denen einige (z.B. Rauchen) auch in der Allgemeinbevölkerung eine hohe Prävalenz haben. Die Anzahl der positiven Risikofaktoren wird aber vermutlich nicht mit der BMD oder dem Vorkommen von Frakturen verbunden sein, da die Risikostratifizierung erst im höheren Alter relevant wird.

In dieser Doktorarbeit wird also die Häufigkeit von Osteopenie/Osteoporose und von Frakturen bei erwachsenen PKU-Patienten untersucht. Zudem wird eruiert, ob eine Veränderung des Knochenstoffwechsels nachgewiesen werden kann. Als mögliche Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel werden die Aufnahme von Calcium und Vitamin D durch ASM sowie das Vorkommen von Risikofaktoren für Osteoporose und Frakturen ausgewertet.

8. Methodik

8.1 Patientenkollektiv

8.1.1 Allgemein

Alle Studienteilnehmer sind Patienten des Interdisziplinären Stoffwechselcentrums des Charité Campus Virchow-Klinikums in Berlin. Als Erwachsene mit Phenylketonurie werden sie zwei- bis viermal jährlich in der PKU-Sondersprechstunde klinisch untersucht. Zusätzlich wird den Patienten empfohlen, alle zwei bis drei Monate die Phenylalaninkonzentration im Blut kontrollieren zu lassen. Mindestens einmal jährlich finden außerdem noch weiterführende Laboruntersuchungen statt (z.B. quantitative Bestimmung aller Aminosäuren im Blut (im Nüchternzustand), Blutbild etc.). Eine Untersuchung der Knochendichte mittels DXA wird den PKU-Patienten von den betreuenden Ärzten der Sondersprechstunde alle zwei Jahre empfohlen (82).

8.1.2 Patientenauswahl

Seit der Eröffnung der PKU-Sondersprechstunde des Interdisziplinären Stoffwechselcentrums im Juli 2003 hat dieses, durch das Computerprogramm Access erfasst, insgesamt 177 PKU-Patienten betreut. Alle PKU-Patienten mit einer mindestens einmal in der radiologischen Klinik des Charité Campus Virchow-Klinikums mittels DXA untersuchten Knochendichte wurden als potenzielle Teilnehmer der Studie eingeschlossen. Die Messungen der Knochendichte wurden seit August 2005 durchgeführt. Als Ende des Patienteneinschlusses wurde das Ende des dritten Quartals 2011 (30.09.2011) gewählt. Von 177 betreuten PKU-Patienten standen so 122 als mögliche Teilnehmer der Befragung zur Verfügung. Von diesen 122 Patienten mit mindestens einer DXA-Untersuchung wurden nach Rücksprache mit den betreuenden Ärzten acht Patienten von der telefonischen Befragung ausgeschlossen, da sie auf Grund schwerer mentaler Retardierung nicht zu einer Beantwortung der Fragen in der Lage gewesen wären. Eine Patientin wollte nicht an Befragungen jeglicher Art teilnehmen und hatte dies in ihrer Patientenakte vermerken lassen. Die Kontaktdaten der restlichen 113 Patienten wurden den personengebundenen Akten entnommen. Es erfolgte eine Aufklärung dieser Patienten über die Studie mittels eines Rundbriefes. Am Beginn der telefonischen Interviews wurden die Patienten nochmals über das Ziel der Befragung informiert sowie auf die Freiwilligkeit der Teilnahme, die anonymisierte Auswertung der Fragebögen und die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen hingewiesen

8. Methodik

8.1.3 Alter

Als Grundlage für die Berechnung des Alters in Jahren wurden das Geburtsdatum und das Ende der Datenerhebung am 30.09.2011 verwendet.

8.2 Aktenauswertung

8.2.1 Allgemeines

Alle personengebundenen Patientenakten der im Interdisziplinären Stoffwechsellabor betreuten Patienten wurden nach Ergebnissen von DXA-Untersuchungen oder Verweisen auf anstehende Untersuchungen durchsucht. Den Akten der 122 Patienten mit mindestens einer DXA-Untersuchung wurden außerdem verschiedene Daten wie z.B. Körpergröße und eingenommene ASM sowie Kontaktdaten für die Befragung entnommen. Es fanden keine klinischen Untersuchungen oder Blutentnahmen speziell für diese Studie statt. Die Gewinnung aller ausgewerteten Daten erfolgte im Verlauf der normalen Sprechstundentermine und Kontrolluntersuchungen.

8.2.2 Körperlicher Status

Die Körpergröße in Zentimetern und das Körpergewicht in Kilogramm wurden den Patientenakten entnommen. Die Erfassung der beiden Parameter erfolgte in den PKU-Sprechstunden. Mit der Körpergröße und dem Körpergewicht wurde der Body-Mass-Index (BMI) berechnet. Der BMI ist eine von der WHO genutzte Kennzahl zur Beurteilung und Klassifizierung des Verhältnisses von Körpergröße und -gewicht. Er wird durch die folgende Gleichung definiert:

$$\text{Body-Mass-Index [kg/m}^2\text{]} = \text{Körpergewicht [kg]} / (\text{Körpergröße [m]})^2$$

Der BMI ist geschlechtsunabhängig und, bei Erwachsenen, altersunabhängig. Er berücksichtigt keine Unterschiede in der Körperzusammensetzung, also unterschiedliche Proportionen von Körperfett und Magermasse des Körpers.

Für jeden Studienteilnehmer wurden, wenn die entsprechenden Daten vorhanden waren, mehrere Werte für den BMI berechnet. Entsprechend der allgemein gebräuchlichen WHO-Klassifizierung erfolgte dann anhand dieser Werte eine Unterteilung in Untergewicht, Normalgewicht, Übergewicht und Adipositas Grad I bis Grad III (83):

Klassifizierung	BMI (kg/m²)
Untergewicht	< 18,50
Normalgewicht	18,50 – 24,99
Übergewicht	25,00 – 29,99
Adipositas Grad I	30,00 – 34,99
Adipositas Grad II	35,00 – 39,99
Adipositas Grad III	≥ 40,00

Tabelle 2: Internationale Klassifizierung der WHO von Unter-, Normal- und Übergewicht bei Erwachsenen nach BMI

Für jeden Studienteilnehmer wurde die Häufigkeit der jeweiligen BMI-Kategorien gezählt. Die jeweils häufigste BMI-Kategorie wurde als „Gesamt-BMI“ ausgewertet. Zusätzlich wurde eine Veränderung der Körpergröße zwischen dem ersten Sprechstundentermin und den darauffolgenden Sprechstundenterminen berechnet und, je nach Ergebnis, in folgende Kategorien eingeteilt: „keine Veränderung“, „Zunahme“, „Abnahme um 0,1-2,9 Zentimeter“ und „Abnahme um ≥ 3 Zentimeter“. Eine Abnahme der Körpergröße um drei oder mehr Zentimeter kann auf Wirbelkörperfrakturen hinweisen (38).

8.2.3 Biochemische Parameter

Den personengebundenen Patientenakten wurden die Konzentrationen und Enzymaktivitäten von ausgewählten biochemischen Parametern entnommen, deren Werte Rückschlüsse auf den Knochenstoffwechsel und die Phenylalaninaufnahme zulassen. Die Gewinnung des Probenmaterials (Blut, Sammelurin) erfolgte im Rahmen der PKU-Sprechstunde. Die Auswertung diente zur Therapiekontrolle und für spezifische klinische Fragestellungen. Die Analyse der Proben fand im Institut für Laboratoriumsmedizin, klinische Chemie und Pathobiochemie des Charité-Campus Virchow-Klinikums und im Diagnostischen Gesundheitszentrum der Charité statt. Zur Beurteilung der Diät der Patienten und dem individuellen Verlauf der Therapie wurden den Patientenakten die mehrmals jährlich bestimmten Phenylalaninkonzentrationen entnommen. Zusätzlich wurden verschiedene Laborparameter ausgewertet, die eine Einschätzung des Knochen- und Vitamin D₃-Stoffwechsels erlauben. Tabelle 3 stellt alle genutzten biochemischen Parameter mit ihrer jeweiligen Einheit, dem erforderlichen Probenmaterial und der vom Labor verwendeten analytischen Methode dar.

8. Methodik

Biochemischer Parameter	Referenzbereich für Erwachsene	Einheit	Probenmaterial	analytische Methode
1,25-Dihydroxy-Vitamin D₃	39,0-193,0 [#]	pmol/l	Serum	enzymgekoppelter Immunassay
25-Hydroxy-Vitamin D₃	50,0-250,0 [#]	nmol/l	Serum	enzymgekoppelter Immunassay
Alkalische Phosphatase (AP)	♀: 35-104 [#] ♂: 40-129	U/l	Heparin-Plasma	photometrische Bestimmung
knochenspezifische AP (bone AP, BAP)	♀: < 50 [#] ♂: < 60	U/l	Serum	enzymgekoppelter Immunassay
ionisiertes Calcium	2,02-2,60*	mmol/l	Heparin-Blut	Messung mit ionenselektiver Elektrode
ionisiertes Calcium im 24-Stunden-Sammelurin	♀: < 6,2* ♂: < 7,5	mmol/d	24-Stunden-Sammelurin	photometrische Bestimmung
Ostase	♀: 11,6-30,6* ♂: 15,0-41,3	µg/l	Serum	antikörpergekoppelter Immunassay
Osteocalcin	2,0-12,0*	ng/ml	Serum	antikörpergekoppelter Immunassay
Parathormon, intakt	< 20 J: 9-52 [#] ≥ 20 J: 15-65	ng/l	EDTA-Blut	spektrometrischer Immunassay
Phenylalanin	< 20 ⁺	mg/dl	EDTA-Plasma	chromatographische Bestimmung
Phosphat	0,80-1,50 [#]	mmol/l	Heparin-Plasma	photometrische Bestimmung
Phosphat im 24-Stunden-Sammelurin	16-58*	mmol/d	24-Stunden-Sammelurin	photometrische Bestimmung

Tabelle 3: Ausgewertete biochemische Parameter

J = Jahre; Referenzbereiche aus: # = (84), * = (85), + = (21)

Knochenspezifische alkalische Phosphatase (bone alkaline phosphatase, BAP) und Ostase bezeichnen dasselbe Enzym. Innerhalb des ausgewerteten Zeitraums änderte sich das Messverfahren von einem antikörpergekoppelten Immunassay, der eine Enzymkonzentration maß, zu einem enzymgekoppelten Immunassay, der die Enzymaktivität misst. In Tabelle 3 werden beide Namen aufgeführt, damit die zwei Messverfahren dargestellt werden können. Im weiteren Verlauf wird nur „BAP“ als Beschreibung genutzt.

8. Methodik

Jeder der in Tabelle 3 aufgeführten Parameter hat einen spezifischen Referenzbereich (21,84,85). Ein gemessener Wert kann unterhalb, innerhalb oder oberhalb des Referenzbereichs liegen, wobei Konzentrations- oder Aktivitätswerte innerhalb dieses Referenzbereichs als normal gelten. Für jeden dieser biochemischen Parameter wurden pro Patient die Anzahl der Messungen, sowie die Anzahl der gemessenen Werte, die unter-, inner- und oberhalb des Referenzbereichs lagen, gezählt und ausgewertet. Für Phenylalanin wurde zusätzlich der prozentuale Anteil der Phenylalaninkonzentrationen im Referenzbereich an allen gemessenen Konzentrationen berechnet.

8.2.4 Knochenmineralisierungsdichte

Die Messung der Knochenmineralisierungsdichte (BMD) fand im Ambulanten Gesundheitszentrum der Charité, Campus Virchow-Klinikum mit dem Gerät Lunar DPX Pro (General Electric Healthcare, Chalfont St Giles, Großbritannien) statt. Die BMD wurde an den Lendenwirbelkörpern 1-4, dem rechten Femurhals und dem linken Femurhals mittels der Dual-Röntgen-Absorptiometrie (siehe 6.2.2) gemessen. Zur Berechnung der Knochendichte mit einem Computerprogramm von General Electric Healthcare waren zusätzlich die Angabe des Geschlechts, des Geburtsdatums, der Körpergröße, des Körpergewichts und der ethnischen Zugehörigkeit notwendig. Dabei wurden die Knochenmineralisierungsdichte in g/cm^2 , der T-Wert (Abweichung von Werten bei gesunden 30-Jährigen in Vielfachen der Standardabweichungen) und der prozentuale Z-Wert (alterskorrigierter Wert) berechnet. Das Computerprogramm berechnete für die Lendenwirbelsäule jeweils die Werte der einzelnen Wirbelkörper LWK1-LWK4 und ein Gesamtwert für die vier Lendenwirbelkörper. Für die statistische Auswertung wurden die T-Werte des rechten und linken Femurhalses und der gesamten Lendenwirbelsäule anhand der WHO-Klassifizierung in die Kategorien „normal“, „Osteopenie“ und „Osteoporose“ unterteilt. Für jeden Patienten wurde bei mehrfachen Messungen der Mittelwert des T-Wertes für jede der drei Messstellen berechnet und anschließend in die WHO-Kategorien eingeteilt. Die Gesamtdiagnose ergab sich dann aus der jeweils schlechtesten Kategorie der drei vermessenen Lokalisationen.

8.2.5 Aminosäuremischungen

Für jeden Studienteilnehmer wurden die eingenommenen ASM und deren Tagesdosen aufgeführt. Bei Patienten, die bei einem Sprechstundenbesuch die Angabe machten, keine ASM einzunehmen, wurde dies gesondert vermerkt. Mit Hilfe der Produktinformationen der einzelnen ASM (siehe Tabelle 4) wurden die so aufgenommenen Tagesdosen von Calcium und Vitamin D

8. Methodik

für jeden Sprechstundentermin berechnet. Diese Tagesdosis wurde dann in zwei Kategorien eingeteilt, je nachdem ob sie unterhalb oder oberhalb der von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) 2012 empfohlenen Tageszufuhr lag (86,87).

ASM	Calciumgehalt [mg/g bzw. mg/ml]	Vitamin D₃-Gehalt [IE/g bzw. IE/ml]
SHS		
Anamix	9,00	2,00
Anamix Junior	2,61	1,56
Easiphen	1,60	0,52
Lophlex LQ 20	2,85	1,16
P-AM 2	23,00	5,28
P-AM 3	21,21	0,40
P-AM Maternal	13,00	2,52
Comida		
PKU-C	15,02	3,00
PKU-C Formula	9,01	1,8
Milupa		
PKU-3 Activia	8,25	1,44
PKU Fruta	3,36	0,88
PKU-3	13,10	4,80
PKU-3 Advanta	13,75	2,40
PKU-3 Shake	8,25	1,44
PKU-Tablets	8,80	1,52
Tempora	5,35	0,80
Vitaflo		
PKU Cooler	2,69	1,00
PKU Express	11,16	5,20
metaX		
XPhe Advance	11,99	3,60
XPhe smart A	10,90	3,20
XPhe energy A	4,71	1,40
XPhe jump	3,66	0,96

Tabelle 4: Calcium- und Vitamin D-Konzentrationen von verschiedenen ASM

8. Methodik

8.2.6 Nebendiagnosen und Begleitmedikation

Diagnosen, die neben der Hauptdiagnose „Phenylketonurie“ in den Arztbriefen der Patienten kodiert waren, wurden zur Identifizierung von eventuellen Ursachen einer sekundären Osteopenie bzw. Osteoporose verwendet. Alle Medikamente, die die Patienten zusätzlich zu den ASM einnahmen, wurden mit ihrer jeweiligen Tagesdosis als „Begleitmedikation“ ausgewertet. Dies diente einerseits zur Einschätzung des Risikos einer sekundären Osteoporose durch Medikamenteneinnahme, andererseits konnte so bei Einnahme von Calcium- oder Vitamin D₃-Präparaten die jeweilige Gesamttageszufuhr berechnet werden. Medikamente ohne Angabe der Tagesdosis wurden nicht aufgenommen. Bei unklarer Schreibweise von Medikamentennamen, unklarer Dosierung oder der Verwendung von Substanznamen wurde mit Hilfe der „Rote Liste“-Online-Version (88) versucht, eine korrekte Angabe zu erhalten. Geling dies nicht, wurde das betreffende Medikament nicht in die Auswertung aufgenommen.

8.3 Fragebogen

8.3.1 Erarbeiten des Fragebogens

Der in dieser Studie verwendete Fragebogen (siehe Anhang) wurde unter Einbeziehung verschiedener Gesichtspunkte erstellt: Einerseits sollte er die Frakturanamnese und bekannte Risikofaktoren für Osteoporose erfragen, andererseits sollte auch die spezifische Ernährungssituation von PKU-Patienten ermittelt werden. Zudem sollte die Beantwortung aller Fragen möglichst schnell zu absolvieren sein, um eine telefonische Befragung der Studienteilnehmer kurz und wenig störend zu gestalten. Als Anhaltspunkte für die Erstellung der Fragen wurden die verschiedenen Fragebögen, die zur Risikostratifizierung bei Osteoporose dienen (37–39), genutzt. Zusätzlich wurden aktuelle Studien und Reviews mit einbezogen. Anschließend fand eine Diskussion der Fragen mit den behandelnden Ärzten statt. Dadurch konnten einige Fragen, die nicht auf die Studienteilnehmer zutreffen, z.B. nach längerfristiger Immobilisation in der Anamnese, ausgeschlossen werden, sodass die entsprechenden Fragen nicht verwendet wurden.

8.3.2 Frakturanamnese

Der erste Teil des Fragebogens bezieht sich auf Frakturen: Das Vorkommen von Knochenbrüchen, der Zeitpunkt und die Lokalisation von erlittenen Frakturen und die Umstände, die zur Fraktur führten, wurden erfragt. Der Zeitpunkt diente dazu, eine Einteilung in Frakturen vor und nach dem 18. Geburtstag vorzunehmen und die prozentuale Verteilung auf diese beiden

8. Methodik

Kategorien zu berechnen. Weiterhin wurde die Frakturnrate pro 1000 Personenjahren berechnet, indem die erhobene Anzahl der Knochenbrüche mit der Summe der Lebensjahre der befragten Patienten korreliert wurde. Die Lokalisation und die Umstände des Frakturgeschehens wurden auf das eventuelle Vorliegen von Fragilitätsfrakturen bei einem gering-energetischen Trauma hin beurteilt. Zusätzlich wurde nach eventuellen Problemen bei der Heilung von Frakturen, die gegebenenfalls auf systemische Knochenstoffwechselstörungen hinweisen könnten, gefragt. Um gegebenenfalls Wirbelkörperfrakturen zu erfassen, wurde nach Rücken- oder Muskelschmerzen gefragt, sowie deren Dauer und, bei Muskelschmerzen, Lokalisation. Die Beurteilung der Körpergröße, deren Abnahme ebenfalls auf Wirbelkörperfrakturen hinweisen kann, erfolgte bei der Auswertung der Patientenakten. Es wurde auch nach einer Gewichtsabnahme gefragt, sowie nach dem Zeitraum und der Menge einer eventuellen Abnahme. Eine genetisch determinierte Erhöhung der Erkrankungswahrscheinlichkeit wurde durch die Frage nach Verwandten ersten und zweiten Grades mit bekannter Osteoporose sowie dem ungefähren Alter der Diagnosestellung beurteilt. Zusätzlich erfolgte eine Erkundigung nach Fragilitätsfrakturen der Eltern, die das Frakturrisiko der Patienten besonders stark erhöhen würde.

8.3.3 Sexualhormonexposition

Die Dauer der Sexualhormonexposition der Befragten ist wichtig für den Ausschluss von Hormonmangel als Ursache einer sekundären Osteoporose. Die weiblichen Patienten wurden um Auskünfte über ihr Alter bei ihrer Menarche, Regelmäßigkeit der Menstruationszyklen, Einnahme von oralen Antikonzeptiva und Anzahl der Kinder gebeten. Mit der Altersangabe bei Menarche wurde ein eventuell verspäteter Pubertätsbeginn und somit verkürzte Sexualhormonexposition evaluiert. Auch Unregelmäßigkeiten des Menstruationszyklus können auf Hormonmangelzustände oder Menopause deuten. Die Einnahme eines hormonellen Kontrazeptivums stellt eine ausreichende Versorgung mit Hormonen sicher. Es wurde nach der Einnahmedauer von hormonellen Kontrazeptiva gefragt. Schwangerschaften haben sowohl auf den Sexualhormonstatus als auch, durch die erniedrigte empfohlene Phenylalaninkonzentration im Blut von 4 mg/dl (89), auf den Stoffwechsel Auswirkungen. Daher wurde die Anzahl der Kinder erfragt. Die männlichen Patienten dagegen wurden nur über ihr Alter beim ersten Bartwuchs befragt. Dies dient zur Einschätzung des Pubertätsbeginns und wurde von uns als das vermutlich am besten erinnerliche Ereignis im Rahmen des Pubertätsbeginns gewählt. Der Pubertätsbeginn wurde als „normal“ oder „verspätet“ beurteilt.

8. Methodik

8.3.4 Lebensstil

Der nächste Teil des Fragebogens beinhaltet Fragen zum Lebensstil der Patienten, also den modifizierbaren Risikofaktoren für Frakturen und Osteoporose (siehe 6.2.3.2). Der Rauchstatus der Studienteilnehmer wurde in aktuelle und ehemaliger Raucher sowie Nichtraucher eingeteilt. Raucher wurden über die Art des Rauchens (Zigarette, Zigarre, Pfeife, anderes) befragt. Die Berechnung der Anzahl von „Packungsjahren“ (pack years), erfolgte anhand von Angaben zur Dauer des Nikotinkonsums und zur Anzahl täglich gerauchter Zigaretten. Packungsjahre dienen zur Quantifizierung des Zigarettenkonsums; sie sind die theoretische Anzahl von Jahren, in denen ein Raucher eine Schachtel Zigaretten täglich geraucht hat. Sie können mit folgender Formel berechnet werden (90):

Packungsjahre = täglich gerauchte Zigaretten [Stück] / 20 x Zeitraum des Rauchens [Jahre]

Um den Alkoholkonsum der Studienteilnehmer und dessen potentielle Auswirkung auf den Knochenstoffwechsel bewerten zu können, wurde nach der wöchentlich konsumierten Art und Menge von Alkohol gefragt. Daraufhin erfolgte die Berechnung der täglich konsumierten Alkoholmenge in Gramm mit folgender Formel (91):

Alkoholmenge [g] = 0,8 [g/cm³] x Menge [ml] x (Volumenprozent [%] /100)

Dies diente zur Einteilung des täglichen Alkoholkonsums in „≤ 2 Einheiten/Tag“ und „> 2 Einheiten/Tag“, da sich ein Konsum von mehr als zwei Einheiten pro Tag negativ auf die Knochendichte auswirkt (49). Eine Einheit wurde dabei als acht Gramm definiert. Dies entspricht der britischen Definition einer Einheit Alkohol („unit“), da Großbritannien das Herkunftsland der entsprechenden Studien ist.

Als weiterer Lebensstilfaktor enthält der Fragbogen Fragen zur körperlichen Aktivität der Patienten. Einerseits wurde nach ausgeübten Sportarten sowie deren wöchentlich absolvierten Trainingseinheiten und der Dauer dieser Trainingseinheiten gefragt. Die WHO empfiehlt zur allgemeinen körperlichen Stärkung sportliche Aktivität von mindestens zehnminütiger Dauer für mindestens 150 Minuten pro Woche; dies beinhaltet alle Arten von körperlicher Aktivität (Arbeit, Haushalt, Treppensteigen, etc.) (50). Speziell zur Stärkung der Knochen werden Ausdauersportarten und Gewichtraining für 30-60 Minuten am Stück drei- bis fünfmal pro Woche empfohlen (50). Die ausgeübten Sportarten wurden auf das Erreichen dieser

8. Methodik

Empfehlungen hin ausgewertet. Andererseits wurde auch nach dem derzeit ausgeübten Beruf und dem körperlichen Aktivitätsniveau während der Arbeitszeit gefragt. Für das Aktivitätsniveau standen den Studienteilnehmern vier Optionen zur Auswahl: „ausschließlich sitzend“, „überwiegend sitzend“, „überwiegend stehend/gehend“ und „körperlich anstrengend“. Diese vier Antwortmöglichkeiten entsprechen den „Physical Activity Levels“ (PAL), durch die in den Ernährungswissenschaften das Level der körperlichen Aktivität beschrieben wird. Jedem PAL ist ein bestimmter Wert, der sogenannte PAL-Faktor, zugeteilt. Der PAL-Faktor ist das Vielfache des Energiegrundumsatzes, der für eine Tätigkeit benötigt wird. Multipliziert man den PAL-Faktor einer Tätigkeit mit der Anzahl der Stunden, die diese ausgeübt wird, und dem Grundumsatz erhält man die umgesetzte Energiemenge bei der Tätigkeit (92,93):

Beschreibung des PAL	PAL-Faktor	Beispielberufe
ausschließlich sitzend	1,40-1,59	Schreibtischtätigkeit
überwiegend sitzend	1,60-1,79	Laboranten, Studenten
überwiegend stehend/gehend	1,80-1,99	Kellner, Verkäufer
körperlich anstrengend	2,0-2,4	Landwirte, Bauarbeiter

Tabelle 5: Physical Activity Levels

Für die Auswertung der körperlichen Aktivität im Beruf („occupational PAL“) wurden die angegebenen PAL ausgewertet und mit der Berufsangabe auf Plausibilität hin überprüft.

Die Befragung über den Lebensstil endete mit der Frage, ob die tägliche Sonnenexposition mehr als zehn Minuten beträgt. Diese Zeitspanne wird von der IOF bei intakter endogener Vitamin D₃-Synthese als ausreichend angesehen (38).

8.3.5 Ernährung

Anschließend wurden die Patienten zu ihrer Calciumaufnahme durch Ernährung befragt, da Calcium, anders als Vitamin D₃, nicht selbst vom Körper synthetisiert werden kann. Als wichtigste Vertreter von calciumhaltigen Nahrungsmitteln wurde dabei nach dem Verzehr von Milch und Milchprodukten gefragt, der krankheitsbedingt bei PKU-Patient gering sein sollte. Sowohl die Art der Milchprodukte als auch die ungefähre Menge und Häufigkeit des Verzehrs wurden erfasst. Der Fragebogen enthält zusätzlich die Frage, ob die Patienten regelmäßig Mineralwasser trinken und wenn ja, welche Marke von Mineralwasser sie trinken. Bei der diätetischen Beratung wird den Patienten regelmäßig empfohlen, calciumhaltige Mineralwässer

8. Methodik

zu konsumieren um eine ausreichende Versorgung mit Calcium sicherzustellen. Auf eine genauere Nachfrage nach der Häufigkeit und Menge des Verzehrs von anderen calciumhaltigen Nahrungsmitteln, wie zum Beispiel Broccoli oder Sesam, wurde verzichtet, da dies über den Rahmen einer kurzen, telefonischen Befragung hinausgegangen wäre. Eine Einteilung der Mineralwässer in „calciumhaltig“ und „nicht calciumhaltig“ erfolgte durch Internetproduktinformationen. Ein Mineralwasser galt als „calciumhaltig“, wenn es mindestens 150 Milligramm Calcium pro Liter enthielt (94).

8.3.6 Medikamente

Der letzte Teil des Fragebogens beschäftigt sich mit der Medikamenteneinnahme der Studienteilnehmer. Darunter fallen neben den Aminosäuremischungen auch alle anderen Medikamente, die von den Patienten eingenommen werden. Auch die Einnahme von Vitaminpräparaten, Calciumpräparaten und weiteren Nahrungsergänzungsmitteln wie Zink oder Folsäure wurde erfragt. Alle Substanzen wurden mit ihrer täglichen Dosierung erfasst. Bei der Auswertung galten Medikamente, Vitamin- und Calciumpräparate sowie Nahrungsergänzungsmittel ohne Dosisangaben als „fehlende Werte“. Die ASM dienten zur Berechnung der täglichen Zufuhr von Calcium und Vitamin D, die analog zu der Auswertung der ASM aus den Akten in eine Zufuhr unter- oder oberhalb der empfohlenen Tageszufuhr eingeteilt wurde. Bei Einnahme von Vitamin D- oder Calciumpräparaten wurden die jeweiligen Tagesdosen zu den aufgenommenen Dosen durch die ASM addiert. Daraufhin erfolgte eine erneute Beurteilung in Bezug auf die empfohlene Tageszufuhr.

Der letzte Fragenkomplex behandelt die Einnahme von Corticosteroiden, da eine längere Einnahme von Corticosteroiden das Osteoporoserisiko und dadurch das Frakturrisiko deutlich erhöht (siehe 6.2.3.4). Bei jemaligem Corticosteroidgebrauch wurde, soweit erinnerlich, das jeweilige Medikament, der Grund für die Einnahme, die Dauer der Einnahme und die tägliche Dosierung erfragt. Es erfolgte eine Beurteilung, ob die eingenommene Dosis und Dauer der Einnahme größer waren als die Einnahme von 7,5 mg eines Prednisolonäquivalents pro Tag für mindestens drei Monate und wie lange diese Behandlung zurück lag (33,37).

8.3.7 Nebendiagnosen

Der Fragebogen endet mit der Frage nach weiteren Erkrankungen neben der PKU, die auf ihre Bedeutung für ein gesteigertes Osteoporose- und Frakturrisiko hin ausgewertet wurden. Dieser Bewertung liegt die deutsche Leitlinie für Osteoporose zu Grunde (33).

8.4 Befragen der Patienten

Ein Anschreiben im Dezember 2010 klärte die Patienten der PKU-Sprechstunde über das Thema der Studie und die bevorstehende telefonische Befragung auf. Von den 177 PKU-Patienten kamen 113 Patienten für ein telefonisches Interview in Betracht. Von Februar 2011 bis Oktober 2011 wurde versucht, unter den verfügbaren Nummern die jeweiligen Patienten zu erreichen und zu befragen. Bei den Gesprächen wurden die Patienten auf das Ziel der Befragung, die Freiwilligkeit der Teilnahme, die anonymisierte Auswertung der Fragebögen und die Einhaltung der Datenschutzbestimmungen hingewiesen. Die Befragung erfolgte anhand des erstellten Fragebogens in standardisierter Form von nur einer Person. Bei acht Patienten war eine persönliche Befragung nicht möglich (z.B. wegen eines Auslandsaufenthalts). In diesen Fällen beantworteten stellvertretend enge Verwandte (Mutter, Vater) die Fragen. Dies wurde auf den Fragebögen speziell vermerkt. Wenn Patienten nach mehrmaligen Versuchen zu verschiedenen Tageszeiten und an verschiedenen Wochentagen nicht erreichbar waren, wurden diesen Patienten ein erneutes Anschreiben und ein Fragebogen zugeschickt, zusammen mit einem voradressierten und frankierten Rückumschlag. Patienten, unter deren Telefonnummer „kein Anschluss“ angemeldet war, erhielten ebenfalls ein Anschreiben mit der Bitte, den beigelegten Fragebogen ausgefüllt zurückzuschicken. Zwei Studienteilnehmer wollten telefonisch keine Fragen beantworten, waren aber schriftlich dazu bereit. Insgesamt wurden 22 Fragebögen verschickt, wovon 12 beantwortet zurückkamen. Die restlichen zehn Patienten wurden von der Befragung ausgeschlossen. Fünf Patienten, deren erstes Informationsschreiben an den Absender zurückkam, konnten auch telefonisch nicht erreicht werden und daher ebenfalls von der Befragung ausgeschlossen. Von 113 potenziellen Teilnehmern an der Befragung konnten insgesamt 98 tatsächlich befragt werden. Antworten, bei denen die Befragten sich unsicher waren, wurden als „keine Angabe möglich“ kodiert. Die entsprechenden Fragen wurden dann von der Auswertung ausgeschlossen.

8.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten aus den Patientenakten und von der telefonischen Befragung erfolgte mit dem Computerprogramm „Statistical Package for the Social Sciences Version 19“ (SPSS 19) der Firma IBM. Die qualitativen Variablen wurden deskriptiv mit Hilfe von Häufigkeitstabellen und Balkendiagrammen ausgewertet. Die deskriptive Statistik der metrischen Variablen geschah durch Darstellung der Lagemaße (Mittelwert, Median), der Streuungsmaße (Minimum, Maximum, Standardabweichung), der Verteilung (Schiefe) und die

8. Methodik

graphische Darstellung mit Histogrammen. Um Unterschiede zwischen zwei qualitativen, nicht verbundenen Variablen zu berechnen wurde der Pearson-Chi²-Test benutzt. Bei metrischen Variablen wurde zunächst mit der Erstellung von Histogrammen, dem Berechnen der Schiefe und Durchführen des Kolmogorov-Smirnov-Tests überprüft, ob eine Normalverteilung der Variablen vorlag. Bei normalverteilten, verbundenen Variablen kam der t-Test für verbundene Stichproben zur Bestimmung von Unterschieden zur Anwendung. Waren die Variablen nicht normalverteilt, wurde bei verbundenen Variablen der Wilcoxon-Test und bei nicht verbundenen Variablen der Mann-Whitney-U-Test zur Analyse von Unterschieden genutzt. Die Spearman-Rang-Korrelation wurde zur Auswertung eines linearen Zusammenhangs zwischen zwei nicht-normalverteilten, metrischen Variablen verwendet. Als Signifikanzniveau aller Test wurden eine maximale Irrtumswahrscheinlichkeit von 5 Prozent festgelegt ($p\text{-Wert} \leq 0,05$).

9. Ergebnisse

9.1 Studienpopulation

Bei der vorliegenden Doktorarbeit wurden die Patientenakten von 122 Erwachsenen mit PKU ausgewertet, die zwischen der Eröffnung des Interdisziplinären Stoffwechselcentrums des Charité Campus Virchow-Klinikums im Juli 2003 und dem Ende der Datenerhebung am 30.09.2011 an mindestens einer DXA-Untersuchung teilgenommen haben. Unter diesen 122 Patienten befanden sich 58 Frauen und 64 Männer. An der nachfolgenden telefonischen Befragung nahmen 98 Patienten teil, davon 44 Frauen und 54 Männer. 90 Patienten beantworteten den Fragebogen persönlich, während bei acht Patienten stellvertretend enge Familienangehörige Auskunft gaben. Die jüngsten in der Studie eingeschlossenen Patienten waren 18 Jahre alt, der älteste befragte Patient 50 Jahre alt und der älteste Patient, dessen Akte ausgewertet wurde, 61 Jahre alt. Abbildung 1 zeigt die Altersverteilung aller Patienten, deren Daten analysiert wurden.

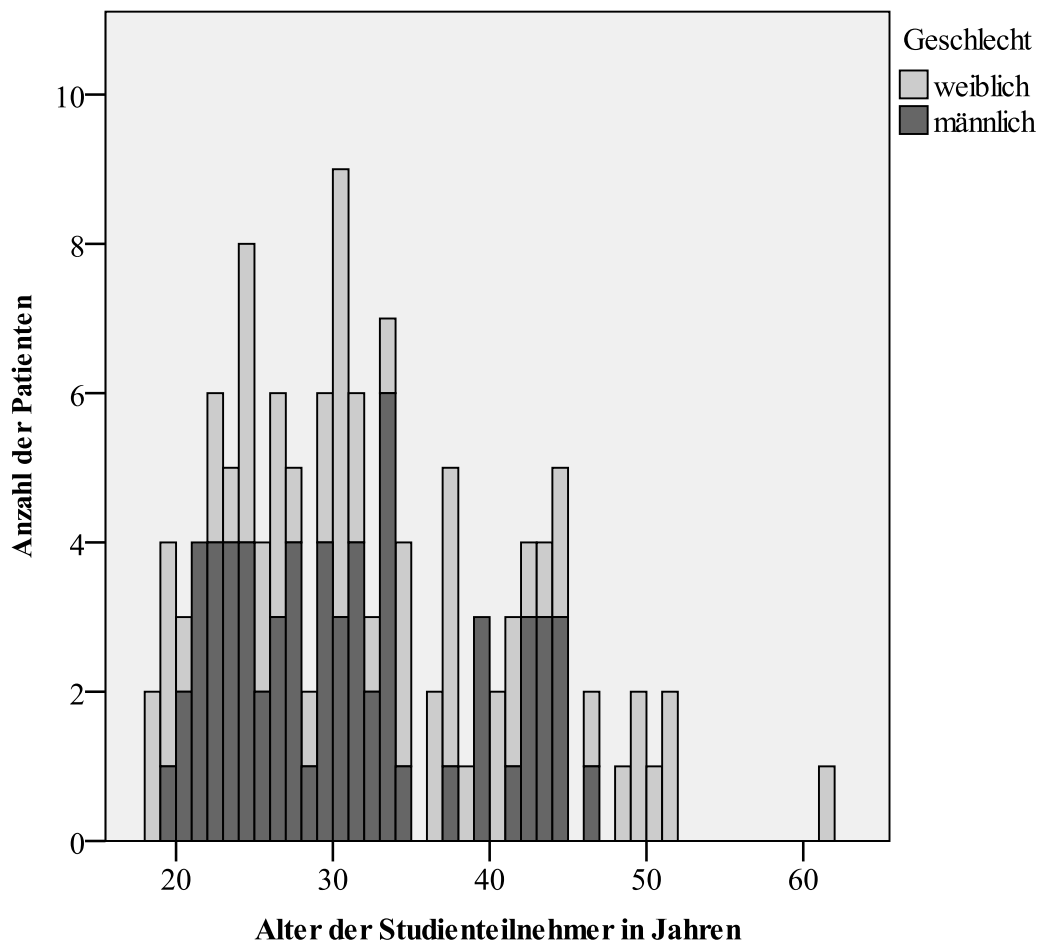


Abbildung 1: Altersverteilung der Studienteilnehmer

9. Ergebnisse

Der Altersdurchschnitt der 122 untersuchten Patienten war 31,65 Jahre, während der Altersdurchschnitt der Befragten 30,65 Jahre betrug. Damit lagen sowohl die ganze Studienpopulation als auch die befragte Subgruppe altersmäßig sehr dicht an dem Alter der peak bone mass, das von der WHO als circa 30 Jahre angegeben wird (32) (siehe 6.2.1). Tabelle 6 zeigt neben der Altersverteilung auch die Anzahl der wahrgenommenen Sprechstundentermine und der DXA-Untersuchungen der Studienteilnehmer. Es bestand kein signifikanter Unterschied im Alter, der Anzahl der Sprechstundentermine oder der DXA-Untersuchungen zwischen den 122 Patienten mit Aktenauswertung und der Untergruppe der 98 Befragten (Mann-Whitney-U-Test, siehe Tabelle 6).

		Aktenauswertung	Befragung	p-Wert
Patientenzahl		122	98	
Frauen		58	44	
Männer		64	54	
Alter (Jahre)	\bar{x}	31,65 ± 8,91	30,65 ± 8,08	0,521
	Min	18	18	
	Max	61	50	
Anzahl der Sprechstundentermine	\bar{x}	13,10 ± 7,44	13,27 ± 7,44	0,901
	Min	2	2	
	Max	42	42	
Anzahl der DXA-Untersuchungen	\bar{x}	1,57 ± 0,73	1,58 ± 0,76	0,961
	Min	1	1	
	Max	3	3	

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulation

\bar{x} = Mittelwert ± Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum

9.2 Knochendichtemessungen

Bei 122 Patienten der PKU-Sprechstunde des Interdisziplinären Stoffwechselcentrums lagen die Ergebnisse von DXA-Untersuchungen vor. Die Anzahl der Knochendichtemessungen variierte zwischen mindestens einer und maximal drei Messungen (siehe Tabelle 6). Bei mehrfachen DXA-Untersuchungen wurde für den rechten und linken Femurhals sowie für die Lendenwirbelsäule jeweils ein durchschnittlicher T-Wert für jeden Patienten berechnet. Bei zwei

9. Ergebnisse

Patienten konnte die DXA-Untersuchung wegen Angstgefühlen nicht zu Ende geführt werden, sodass nur 120 Patientendaten für die Auswertung der Knochendichte des rechten Femurhalses und 121 für den linken Femurhals zur Verfügung standen. Die „Gesamtdiagnose“ jedes Studienteilnehmers ergab sich aus der schlechtesten WHO-Kategorie der drei Messstellen.

Tabelle 7 stellt die Verteilung der Patienten auf die verschiedenen Kategorien und Messstellen dar:

	Lendenwirbelsäule		Rechter Femurhals		Linker Femurhals		Gesamtdiagnose	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Normalbefund	52	42,6	85	70,8	88	72,7	45	36,9
Osteopenie	54	44,3	32	26,7	29	24,0	60	49,2
Osteoporose	16	13,1	3	2,5	4	3,3	17	13,9
Gesamt	122	100,0	120	100,0	121	100,0	122	100,0

Tabelle 7: Einteilung der Patienten in die verschiedenen Kategorien der BMD anhand der Ergebnisse der DXA-Untersuchungen

n = Patientenzahl; % = prozentualer Anteil der Patienten

Die Lendenwirbelsäule war mit 70 Studienteilnehmern mit Osteopenie oder Osteoporose am stärksten von einer Verminderung der Knochendichte betroffen. Die Anzahl der Patienten mit Osteopenie oder Osteoporose war sowohl am rechten Femurhals mit 35 Patienten als auch am linken Femurhals mit 33 Patienten deutlich geringer. Die geringere Knochendichte der Lendenwirbelsäule wird auch durch einen direkten Vergleich der T-Werte deutlich: Während der Mittelwert aller gemessenen T-Werte an der Lendenwirbelsäule -1,1 betrug, was einer Osteopenie entspricht, waren die Mittelwerte des rechten und linken Femurhalses jeweils -0,3 (siehe Tabelle 8). Dies entspricht einem Normalbefund. Diese unterschiedliche Verteilung der T-Werte war auch statistisch signifikant: Die T-Werte der Lendenwirbelsäule waren negativer als die des rechten und linken Femurhalses ($p = 0,000$). Die T-Werte der beiden Schenkelhalse unterschieden sich dagegen nicht voneinander ($p = 0,934$).

9. Ergebnisse

	Lendenwirbelsäule	Rechter Femurhals	Linker Femurhals
n	122	120	121
\bar{x}	-1,1	-0,3	-0,3
SD	1,2	1,1	1,1
Min	-3,2	-2,8	-2,9
Max	1,9	2,4	2,7

Tabelle 8: Durchschnittlicher T-Wert aller Patienten an den verschiedenen Lokalisationen

n = Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum

Insgesamt konnte durch die DXA-Untersuchungen 60mal die Diagnose „Osteopenie“ und 17mal die Diagnose „Osteoporose“ gestellt werden. Somit haben 63,1 Prozent der untersuchten Patienten eine verminderte Knochendichte (siehe Tabelle 7). Die Verteilung der Diagnosekategorien unterschied sich nicht zwischen den Geschlechtern (Pearson-Chi²-Test: p = 0,439) oder verschiedenen Altersgruppen (p = 0,703). Eine genaue Beurteilung der beobachteten Häufigkeiten ist schwierig, da keine Statistiken für die Prävalenz von Osteopenie und Osteoporose bei einer Studienpopulation mit einer ähnlichen, jungen Altersstruktur existieren. Die verfügbaren Daten variieren zwischen einer Prävalenz der Osteoporose von 15 Prozent bei britischen Patientinnen im Alter von 50 bis 59 Jahren und einer Prävalenz von einem Drittel bei postmenopausalen Amerikanerinnen (32). In der vorliegenden Studie gab es nur vier Patientinnen, die mindestens 50 Jahre alt waren, und keine postmenopausalen Patientinnen. Bei drei von diesen vier Patientinnen wurde eine Osteopenie diagnostiziert, bei der vierten Patientin lag eine Osteoporose vor. Die Prävalenz der Osteoporose bei über fünfzigjährigen, nicht menopausalen Frauen betrug also 25 Prozent und damit mehr als in der britischen Studie. Für Männer und jüngere Patientengruppen sowie für Osteopenie sind keine Statistiken bekannt. Trotz dieses Mangels an Referenzwerten ist die Aussage möglich, dass die in dieser Studie beobachtete Häufigkeit von Osteopenie und Osteoporose als deutlich zu hoch für die vorliegende Studienpopulation mit einem Altersdurchschnitt nahe an dem Alter der maximalen Knochendichte erscheint.

Beim Vorliegen mehrerer DXA-Untersuchungen wurden die T-Werte der einzelnen Messungen miteinander verglichen. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den maximal drei Messungen (Wilcoxon-Test: p > 0,05) am rechten und linken Femurhals. Bei der Lendenwirbelsäule unterschieden sich die erste und zweite und die erste und dritte Messung

9. Ergebnisse

nicht voneinander. Beim Vergleich von 17 T-Wertpaaren zwischen der zweiten und dritten DXA-Untersuchung der Lendenwirbelsäule verringerten sich die T-Werte in sechs Fällen und erhöhten sich in elf Fällen; insgesamt waren die T-Werte der dritten Untersuchung signifikant höher als die T-Werte der zweiten Untersuchung ($p = 0,019$). Die Lendenwirbelsäule von drei Patienten war bei der dritten Messung normal, wohingegen sie bei der zweiten Messung eine Osteopenie aufwies. Die WHO-Kategorien der BMD der übrigen Patienten änderten sich nicht. Zwischen der zweiten und dritten BMD-Messung fand also eine leichte Erhöhung der BMD der Lendenwirbelsäule statt. Der Grund für diese positive Veränderung ist unklar. Es könnte eine rein mathematische Signifikanz vorliegen, da der rechte und linke Femurhals von einer systemischen Verbesserung der BMD ebenfalls merklich betroffen sein sollte.

9.3 Frakturen

9.3.1 Frakturhäufigkeit

Eine Frakturanamnese konnte bei 98 Patienten im Rahmen der telefonischen Befragung durchgeführt werden. 62 Patienten hatten bis zum Befragungszeitpunkt keine Fraktur erlitten. 36 Patienten konnten über mindestens ein Frakturereignis befragt werden (siehe Abbildung 2).

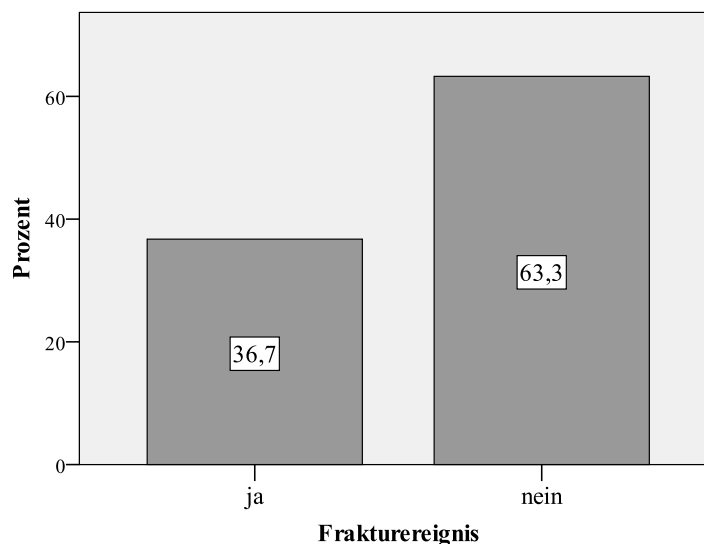


Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Patienten mit und ohne Frakturereignis

Von den 36 Patienten mit einer positiven Frakturanamnese hatten sechs Patienten zwei Episoden von Knochenbrüchen, sodass bei 98 befragten Patienten insgesamt 42 Frakturen vorkamen. Die Summe der Lebensjahre der Befragten betrug 3004 Personenjahre. Bei der Berechnung ergab sich so eine Gesamtfrakturrate von 14,0 Frakturen / 1000 Personenjahren. Die Frakturrate pro

9. Ergebnisse

1000 Personenjahren wird, neben der Frakturhäufigkeit, als ein Wert für die quantitative Beurteilung von Frakturen in einer Bevölkerungsgruppe benutzt (95).

9.3.2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter bei Frakturereignis war $11,4 \pm 1,7$ Jahre. Die früheste Fraktur trat bei der Geburt, also im Alter von null Tagen, auf. Das höchste Lebensalter bei Fraktur war 38 Jahre. Bei zwei Knochenbrüchen konnten die entsprechenden Patienten keine zeitlichen Angaben machen, bei vier Knochenbrüchen war nur die ungenaue Angabe „im Kindergartenalter“ und bei einem Knochenbruch die Angabe „im Kindesalter“ möglich. In großen Studien über Frakturhäufigkeit im Kindesalter wurden Häufigkeitsmaxima im zweiten Lebensjahr und zwischen dem 11. bis 14. Lebensjahr beobachtet (96); diese Maxima waren auch bei der Verteilung des Alters bei Frakturereignis der befragten Studienpopulation erkennbar:

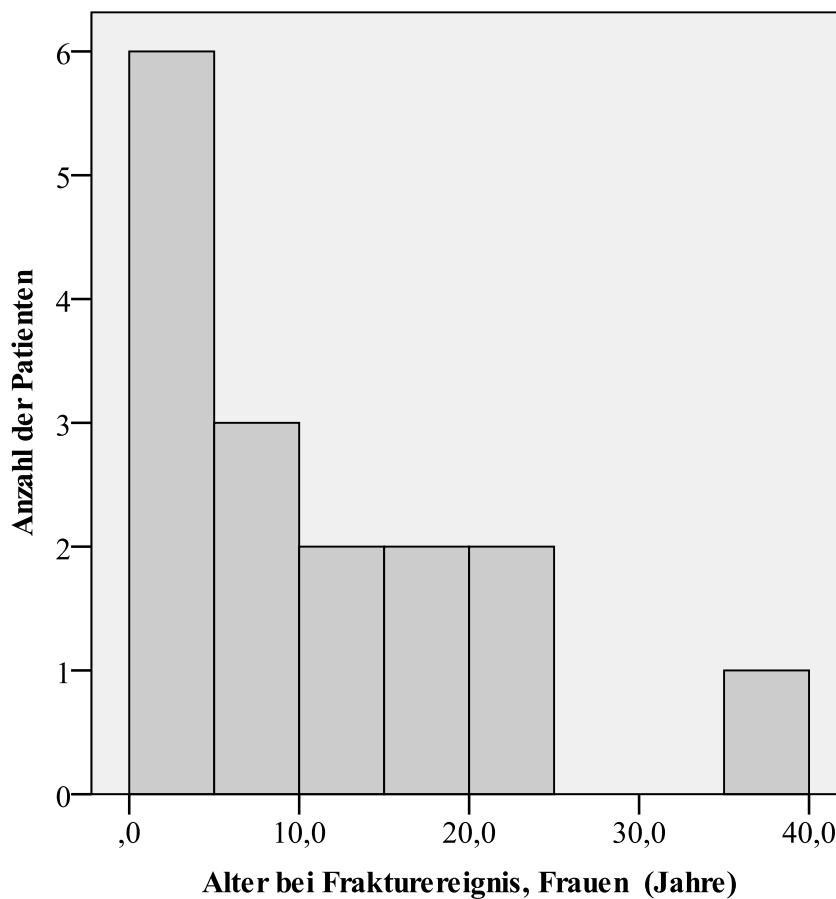


Abbildung 3a: Altersverteilung der Frakturereignisse bei Frauen

9. Ergebnisse

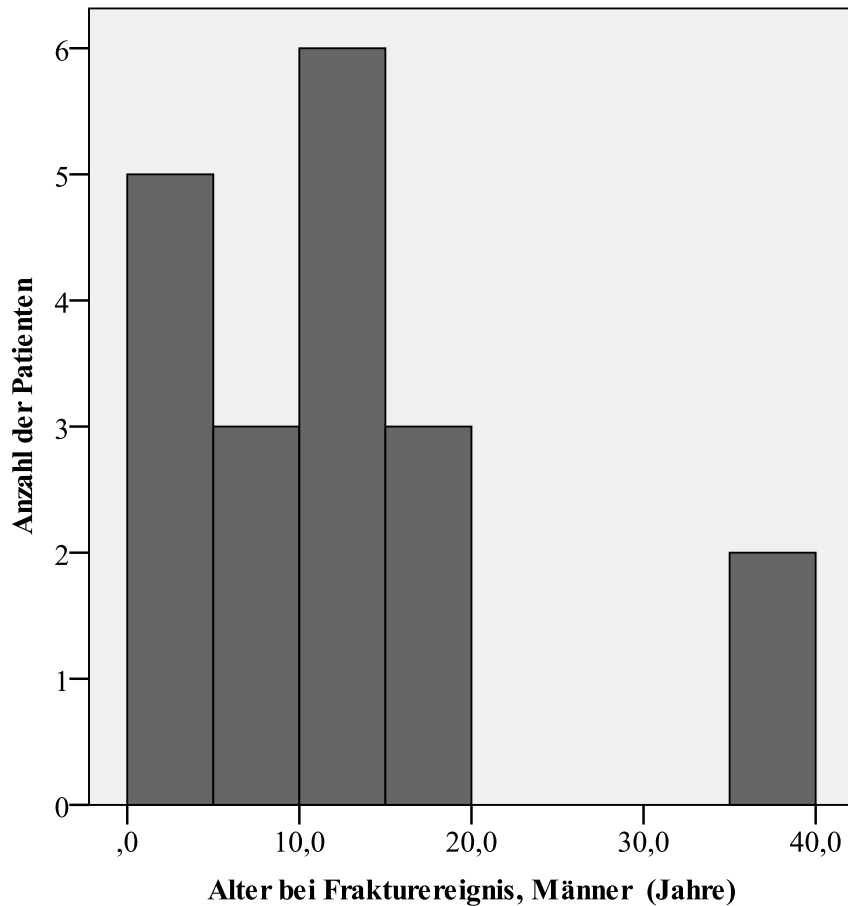


Abbildung 3b: Altersverteilung der Frakturereignisse bei Männern

Von den 42 Knochenbrüchen fanden 33 vor dem 18. Geburtstag statt, sieben im Erwachsenenalter und bei zwei Frakturen konnten die Patienten keine zeitlichen Angaben machen. Tabelle 9 stellt die unterschiedliche Verteilung der Männer und Frauen in diesen Altersgruppen dar:

Altersgruppe	Frauen		Männer		Gesamt	
	n #	%	n #	%	n #	%
< 18 Jahre	13	31,0	20	47,6	33	78,6
≥ 18 Jahre	4	9,5	3	7,1	7	16,6
keine Angaben	0	0,0	2	4,8	2	4,8
Gesamt	17	40,5	25	59,5	42	100,0

Tabelle 9: Häufigkeit der Frakturereignisse vor und nach dem 18. Geburtstag

n # = Anzahl der Frakturen; % = prozentualer Anteil der Frakturen an allen Frakturen

9. Ergebnisse

9.3.3 Unterschiede zwischen den Geschlechtern

44 Frauen wurden zu ihrer Frakturanamnese befragt. Davon hatten 15 Frauen (34,1 Prozent) schon mindestens einen Knochenbruch, und bei wiederum 11 von diesen 15 Frauen fanden die Frakturereignisse vor dem Abschluss des 18. Lebensjahres statt. Die Häufigkeit einer positiven Frakturanamnese der befragten Frauen im Kindes- und Jugendalter betrug somit 25,0 Prozent und die Frakturrate betrug 16,4 Frakturen / 1000 Personenjahre. Veröffentlichte Studien zur Häufigkeit von Frakturen von Stoffwechselgesunden im Kindesalter berichten von einer positiven Frakturanamnese bei 39,9 Prozent der untersuchten Mädchen im Alter von null bis 18 Jahren (95) bzw. von 27 Prozent im Alter von null bis 16 Jahren (97). Die Frakturrate wird mit 33 Frakturen / 1000 Personenjahren bei Mädchen angegeben (95). Sowohl die Frakturhäufigkeit als auch die Frakturrate der Teilnehmerinnen der vorliegenden Studie bis zum Alter von 18 Jahren lagen also unterhalb der in anderen Studien beobachteten Werte. Zwei der befragten Patientinnen berichteten über ein zweites Frakturereignis, das in beiden Fällen, ebenso wie der erste Knochenbruch, vor dem 18. Geburtstag stattfand. Die Refrakturierungsrate vor dem 18. Geburtstag betrug 18,2 Prozent. Dies lag ebenfalls unterhalb des Literaturwertes von 37,7 Prozent (95).

Bei den männlichen Studienteilnehmern berichteten 21 der 54 Befragten (38,9 Prozent) von mindestens einem Frakturereignis. Bei 17 Männern fand der Knochenbruch vor dem 18. Geburtstag statt. Der Anteil von Männern mit Frakturen im Kindes- und Jugendalter betrug daher 31,5 Prozent und die Frakturrate 20,6 Frakturen / 1000 Personenjahre. In anderen Studien wurde bei 50,7 Prozent der Jungen bis zum 18. Geburtstag (95) bzw. bei 42 Prozent der Jungen bis zum 16. Geburtstag (97) das Auftreten von mindestens einem Knochenbruch beobachtet. Die Frakturrate wurde mit 51 Frakturen / 1000 Personenjahre beschrieben (95). Auch bei den männlichen Studienteilnehmern lagen die aus dem Kindes- und Jugendalter berichteten Frakturhäufigkeiten deutlich unterhalb der Literaturwerte. Drei Männer erzählten von dem Erleiden eines zweiten Knochenbruches. Sowohl der erste als auch der zweite Knochenbruch fand in allen drei Fällen vor dem 18. Geburtstag statt, sodass die Refrakturierungsrate 17,6 Prozent betrug. Auch dieser Wert ist deutlich niedriger als der in einer anderen Studie erwähnte Wert von 43,2 Prozent für die Refrakturierungsrate bei bis zu 18 Jahre alten Jungen (95).

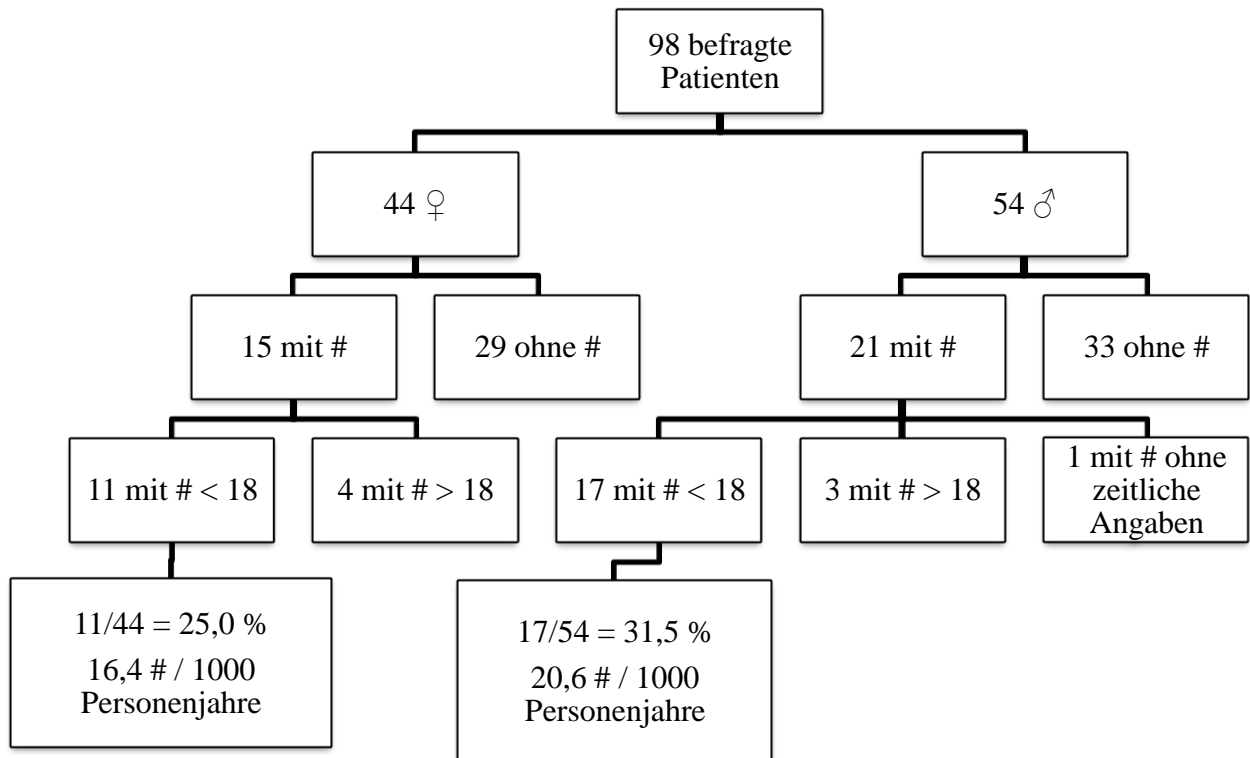


Abbildung 4: Aufteilung der befragten Patienten in verschiedene Kategorien

= Fraktur; < 18 = vor dem 18. Geburtstag; > 18 = nach dem 18. Geburtstag

Zusammenfassend ist bei PKU-Patienten bis zum 18. Geburtstag keine erhöhte Frakturhäufigkeit festzustellen. Die Einschätzung der Frakturhäufigkeit im Erwachsenenalter ist hingegen schwierig, da keine Studien über die allgemeine, „normale“ Frakturhäufigkeit verfügbar sind, sondern sich diese immer auf einen spezifischen Frakturtyp konzentrieren. Eine Einschätzung der durch die Befragung erhobenen Daten ist daher problematisch, allerdings scheint das Auftreten von sieben Frakturen nach dem 18. Geburtstag bei 98 Befragten zumindest nicht übermäßig erhöht zu sein.

9.3.4 Frakturumstände

Die von den Studienteilnehmern erfragten Frakturumstände erschienen bei allen Frakturereignissen adäquat. Da das retrospektive Abfragen von teilweise schon mehrere Jahre zurückliegenden Ereignissen von Fehlern behaftet ist, war sowohl das Erheben der genauen Umstände als auch die darauf folgende Beurteilung schwierig. Auch die Einteilung der Frakturumstände in verschiedene Kategorien erwies sich als problematisch. Tabelle 10 zeigt eine grobe Einteilung:

Frakturgeschehen bei...	Anzahl der Frakturen
Sportunfällen	9
Fahrradunfällen	4
andere Unfällen	12
Geburt	3
Spielen	6
Stürzen	7
keine Angabe möglich	1

Tabelle 10: Einteilung der Frakturumstände in Kategorien

Unter die Kategorie „Sportunfälle“ fallen dabei z.B. Knochenbrüche beim Inliner-Fahren und Volleyballspielen, während „Fahrradunfälle“ vor allem Verkehrsunfälle beim Fahrradfahren beinhaltet. Bei drei Patienten wurde während der Geburt die Clavicula gebrochen. Die Kategorie „Spielen“ bezieht Knochenbrüche, die z.B. beim „Toben“ oder Sturz vom Klettergerüst auftraten, mit ein. „Andere Unfälle“ beschreibt Stürze mit verstärkenden Faktoren, z.B. auf der Treppe oder bei Glatteis, sowie schlecht einordbare Geschehen wie „Fall aus S-Bahn“. „Stürze“ bezieht sich ausschließlich auf Frakturen, bei denen die Umstände nicht ausreichend erklärt werden konnten und nur mit „Sturz“ oder „Stolpern“ umschrieben wurden. Diese Kategorie ist am interessantesten für die Bewertung der Frakturumstände, da diese Knochenbrüche am wahrscheinlichsten auf ein gering energetisches Trauma zurückzuführen sind und daher Fragilitätsfrakturen sein könnten. Bei den sieben Frakturen dieser Kategorie wurde zweimal die Angabe „Grünholzfraktur nach Sturz“ gemacht. Die Grünholzfraktur ist eine typische Fraktur bei Kindern mit noch nicht vollständig ausgehärteter Knochensubstanz, bei der durch ein intaktes Periost die Kontinuität des Knochens erhalten bleibt (98). Bei den verbleibenden fünf Frakturen wurde dreimal „Stolpern“, einmal „Sturz“ und einmal „umgeknickt“ als Unfallhergang angegeben. Bei dem Zusammenführen von Hergang, Alter bei Frakturereignis und Lokalisation des Knochenbruches erschienen auch bei diesen fünf Frakturen, die alle vor dem 18. Geburtstag stattfanden, Grünholzfrakturen wahrscheinlich. Bei der Beurteilung der von den Patienten angegebenen Knochenbrüchen und den Umstände, die zu den Frakturen führten, konnten also keine Hinweise auf das Vorliegen von osteoporotischen Fragilitätsfrakturen gefunden werden. Dies passt mit den Ergebnissen der statistischen Auswertung zusammen: Zwischen den drei verschiedenen Kategorien der Knochendichte („Normalbefund“, „Osteopenie“, „Osteoporose“)

9. Ergebnisse

konnten keine Unterschiede in der Verteilung von Frakturereignissen mittels des Pearson-Chi²-Tests festgestellt werden ($p = 0,918$).

9.3.5 Lokalisation der Frakturen

Die Verteilung der Frakturen auf die unterschiedlichen Körperregionen ist in Tabelle 11 dargestellt. Die in dieser Studie beobachtete Frakturhäufigkeit an den verschiedenen Lokalisationen korreliert mit Beobachtungen bei Kindern und Jugendlichen (96).

Lokalisation der Frakturen	Anzahl der Frakturen	Häufigkeit (%)
obere Extremität	22	52,3
untere Extremität	9	21,4
Gesichtsschädel	2	4,8
Clavicula	5	11,9
Rippen	1	2,4
Lendenwirbel	1	2,4
keine Angabe möglich	2	4,8
Gesamt	42	100,0

Tabelle 11: Anzahl von Frakturen an verschiedenen Lokalisationen

9.3.6 Probleme bei der Heilung

Bei drei der 42 Frakturen wurde von Problemen bei der Heilung des Knochenbruches berichtet. Eine Auswertung dieser Schwierigkeiten war nicht möglich, da die jeweiligen Patienten keine genaueren Angaben bezüglich der Art der Fraktur (z.B. offen versus geschlossen) oder des spezifischen Heilungsproblem machen konnten.

9.3.7 Wirbelkörperfrakturen

Wirbelkörperfrakturen gehören zu den häufigsten Manifestationen von osteoporotischen Frakturen (32,36) (siehe 6.2.1). Sie werden oft von den Betroffenen nicht direkt als Fraktur wahrgenommen, sondern äußern sich in Rückenschmerzen, schmerzhaften Muskelverspannungen oder einer Abnahme der Körpergröße (99). 17 der 98 befragten Patienten gaben an, im vergangenen Jahr Rückenschmerzen gehabt zu haben. Die Dauer der Rückenschmerzen variierte zwischen mehreren Tagen und seit mehreren Jahren bestehend. Es

9. Ergebnisse

gab keine unterschiedliche Verteilung der Ergebnisse der DXA-Messung der Lendenwirbelsäule oder der Gesamtdiagnosen der DXA-Untersuchungen zwischen Patienten mit und ohne Rückenschmerzen (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,981$ bzw. $p = 0,902$). Zwei der Befragten berichteten von Muskelschmerzen seit zwei bzw. fünf Monaten. Die Muskelschmerzen waren allerdings in den Schultern und im Oberschenkel lokalisiert. Dies sind untypische Stellen für osteoporose-assoziierte Muskelverspannungen. Auch zwischen den Patienten mit Muskelschmerzen und denjenigen ohne Muskelschmerzen gab es keinen Unterschied hinsichtlich der Ergebnisse der DXA-Untersuchung der Lendenwirbelsäule ($p = 0,867$) oder den Gesamtergebnissen ($p = 0,844$). Eine eventuelle Abnahme der Körpergröße wurde durch eine Auswertung der Patientenakten beurteilt. Dabei wurden, wenn vorhanden, die in den Akten vermerkten Körpergrößen zu verschiedenen Sprechstundenterminen miteinander verglichen. Jede Differenz der Angaben wurde berechnet. Für jeden Patienten wurde die jeweils größte Differenz ausgewertet und in verschiedene Kategorien eingeteilt:

Veränderung der Körpergröße	Anzahl der Patienten	prozentuale Häufigkeit
keine Veränderung	27	42,8
Abnahme um > 2,0 cm	7	11,1
Abnahme um 0,1 – 2,0 cm	10	15,9
Zunahme	19	30,2
Gesamt	63	100,0

Tabelle 12: Veränderung der Körpergröße

Eine Abnahme der Körpergröße um mehr als zwei Zentimeter wurde dabei als potentieller Indikator einer Wirbelkörperfraktur angesehen (33). Bei 11,1 Prozent der Patienten konnte eine solche Körpergrößenabnahme um mehr als zwei Zentimeter festgestellt werden. Die Veränderung der Körpergröße war weder hinsichtlich der Knochendichtekategorie noch des Messergebnisses der DXA-Untersuchung der Lendenwirbelsäule statistisch relevant (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,612$ bzw. $p = 0,466$). Insgesamt konnten also keine Hinweise auf das Vorliegen von Wirbelkörperfrakturen bei den Studienteilnehmern gefunden werden.

9.4 Stoffwechseleinstellung

Erwachsene PKU-Patienten müssen mehrmals jährlich ihre Phenylalaninkonzentration im Serum messen lassen, um sicher zu stellen, dass sie den Grenzwert von 20 mg/dl nicht überschreiten

9. Ergebnisse

(siehe 6.1.4). Die Kontrolle der Phenylalaninwerte dient zur Überprüfung der diätetischen Therapie. Ein Messergebnis von mehr als 20 mg/dl deutet auf ein Nichteinhalten der PKU-Diät mit dem Verzehr von einer zu hohen Proteinmenge, also auf eine mangelnde Compliance, der Patienten hin. Abbildung 5 zeigt, wie häufig die gemessenen Phenylalaninwerte oberhalb des Referenzbereiches lagen:

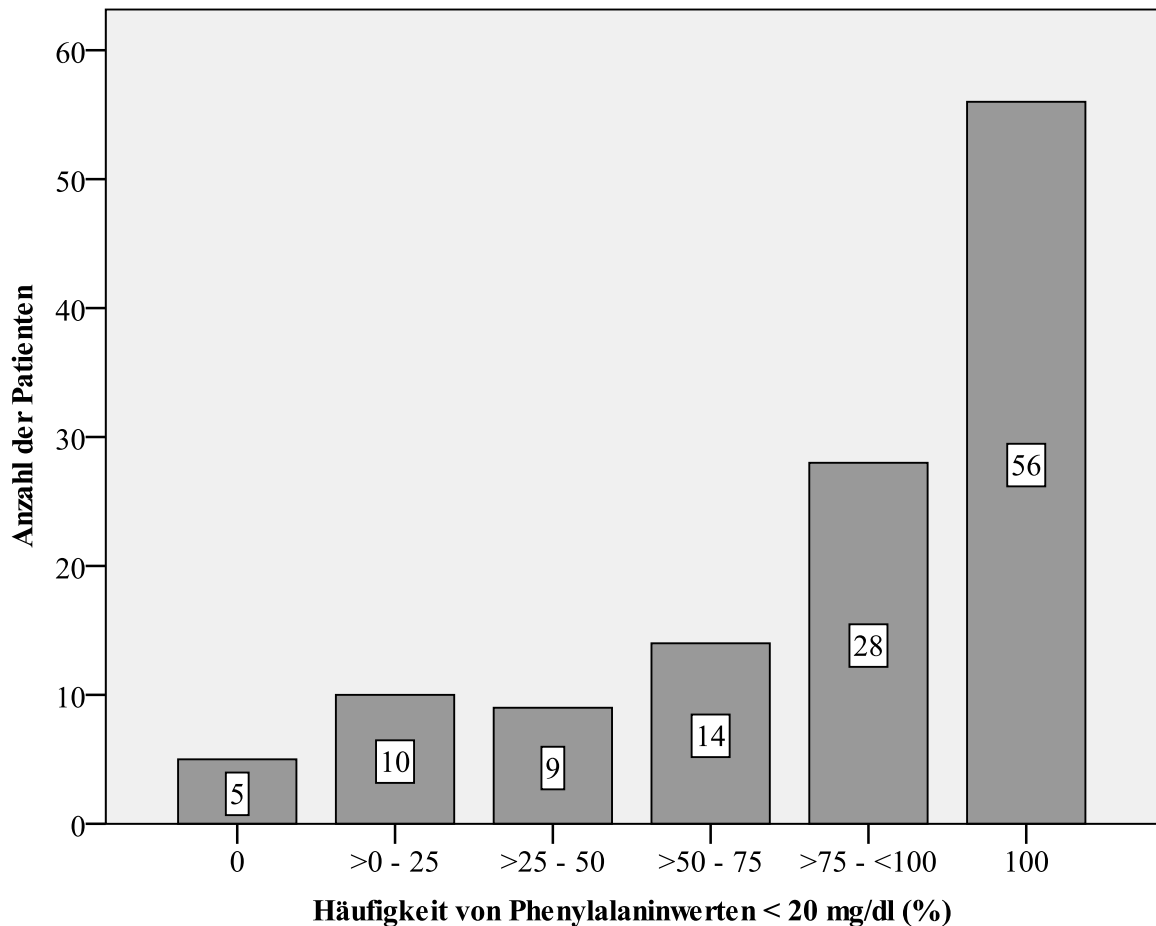


Abbildung 5: Verteilung der prozentualen Häufigkeit von Phenylalaninkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches ($< 20 \text{ mg/dl}$)

56 von 122 Patienten (45,9 Prozent) hatten bei allen Messungen Phenylalaninwerte unterhalb von 20 mg/dl. Diese Patienten hielten sich vermutlich konsequent an die PKU-Diät. Bei 28 Patienten lagen die Phenylalaninkonzentrationen in mehr als 75 Prozent der Messungen im Referenzbereich. Diese Patienten hielten die PKU-Diät also relativ gut ein. Dagegen achteten 10 Patienten anscheinend wenig auf ihre Ernährung und erreichten so in maximal 25 Prozent der Messungen eine Phenylalaninkonzentration unterhalb von 20 mg/dl. Fünf Patienten (4,1 Prozent) erreichten bei keiner Messung einen Phenylalaninwert unterhalb von 20 mg/dl. Neun Patienten erreichten in maximal 50 Prozent der Messungen Phenylalaninkonzentrationen im

9. Ergebnisse

Referenzbereich, und die verbleibenden 14 Patienten hatten in zwischen 50 bis 75 Prozent der Messungen einen „guten“ Phenylalaninwert. Insgesamt folgten 66 von 122 Studienteilnehmer (54,1 Prozent) den diätetischen Empfehlungen für PKU-Patienten nicht konsequent.

Es konnte kein statistischer Unterschied in der Verteilung des prozentualen Anteils der Phenylalaninkonzentrationen im Referenzbereich an allen gemessenen Konzentrationen auf die Ergebnisse der DXA-Untersuchungen festgestellt werden (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,952$). Auch das Auftreten von Frakturen war nicht mit einer der in Abbildung 5 dargestellten Kategorien verbunden (Pearson-Chi²-Test: $0,622$). Eine Verbindung zwischen erhöhten Phenylalaninkonzentrationen und einer verminderten Knochendichte oder dem Auftreten von Frakturen konnte also in der untersuchten Studienpopulation nicht nachgewiesen werden. Ein direkter Effekt der PAH-Mutation auf den Knochenstoffwechsel ist durch die vorliegenden Daten nicht zu beobachten. Ausgeschlossen werden kann ein solcher Effekt allerdings nicht, da die ausgewerteten Phenylalaninkonzentrationen maximal die Stoffwechseleinstellung zwischen der Eröffnung des Stoffwechselcentrums im Juli 2003 bzw. ab dem 18. Geburtstag und dem Ende der Datenerhebung am 30. September 2011 widerspiegeln. Die Einstellung während des Kinder- und Jugendalters konnte nicht bewertet werden; längerfristig erhöhte Phenylalaninwerte während dieser Zeit könnten das Erreichen der peak bone mass beeinflusst haben. In diesem Fall wäre eine erniedrigte Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen durch erhöhte Phenylalaninwerte auch durch eine konsequent gute Compliance im Erwachsenenalter nicht mehr auszugleichen.

9.5 Vitamin D-Status

Vitamin D₃ ist ein endokriner Regulator des Knochenstoffwechsels, der die Calcium- und Phosphathomöostase kontrolliert und so den Knochenauf- und -abbau regelt (100). Eine ausreichende Konzentration von aktivem Vitamin D₃ im Blut ist für das Erreichen der peak bone mass (siehe 5.2.1.1) und den Erhalt der Knochenmasse von maßgeblicher Bedeutung (87). Als Indikator des Vitamin D₃-Status wird 25 (OH)-Vitamin D₃ („Calcidiol“) im Serum gemessen, das eine Einschätzung der Versorgung mit Vitamin D₃ erlaubt (84,85,100). Bei einer Serumkonzentration von mehr als 50,0 nmol/l wird die Versorgung von Erwachsenen mit Vitamin D₃ als ausreichend angesehen (84,87).

Vitamin D₃ ist ein Vorläufer („Provitamin“) des biologisch aktiven 1,25 (OH)₂-Vitamin D₃ („Calcitriol“). Die Synthese von Vitamin D₃ findet in der Haut statt und wird durch die Einwirkung von ultravioletter (UV) Strahlung induziert (87). Bei einer ausreichenden

9. Ergebnisse

Sonnenlichtexposition wird der meiste Anteil des im Körper vorhandenen Vitamin D₃ durch endogene Synthese hergestellt; nur ein geringer Teil stammt von oral zugeführtem Vitamin D₃, z.B. aus Fisch oder Eigelb (87). Die über die Nahrung aufgenommene Menge beträgt bei Männern 2,9 µg pro Tag (116 Internationale Einheiten (IE)) und bei Frauen 2,2 µg täglich (88 IE) und macht etwa zehn Prozent des im Körper vorhandenen Vitamin D₃ aus (87). Bei PKU-Patienten sind diese Vitamin-D₃-Lieferanten vernachlässigbar, da sie wegen der eiweißarmen Diät nicht verzehrt werden sollten. In den ASM, die die meisten PKU-Patienten regelmäßig einnehmen, sind je nach Hersteller unterschiedliche Mengen Vitamin D enthalten (siehe Tabelle 4). Die Menge des endogen hergestellten Vitamin D₃ wird durch viele Faktoren beeinflusst: Die Expositionszeit gegenüber Sonnenlicht, die Wellenlänge und Dosis der UV-Strahlen, die Größe des exponierten Hautareals und die Beschaffenheit der Haut hinsichtlich der Hautdicke und Pigmentierung spielen eine Rolle (87). Zusätzlich müssen saisonale und geografische Faktoren berücksichtigt werden (87). Wenn die gemessene Calcidiol-Konzentration weniger als 50,0 nmol/l beträgt, ist die endogene Synthese nicht ausreichend und es wird eine Supplementierung mit Vitamin D-Präparaten empfohlen (87). Bei fehlender endogener Synthese empfiehlt die DGE seit Januar 2012 die Einnahme von 800 IE Vitamin D pro Tag. Dieser Wert basiert auf neuen Studien und löst den vorher verwendeten Wert von 200 IE ab. Vitamin D-Präparate enthalten Vitamin D₃ als aktiven Metaboliten, der dann im Körper zu Calcitriol weiterverarbeitet wird.

9.5.1 Sonnenlichtexposition

95 von den 98 befragten Patienten gaben an, täglich mindestens zehn Minuten im Freien zu verbringen. Zwei Patienten verbrachten weniger als zehn Minuten pro Tag im Freien und ein Patient konnte dazu keine Angaben machen. Die Zeitdauer, die täglich außerhalb von Gebäuden etc. verbracht wird, soll als grober Anhaltspunkt für die potentielle Exposition gegenüber UV-Strahlen dienen. Die IOF wertet in ihrem Fragebogen eine Dauer von weniger als zehn Minuten pro Tag im Freien als Risikofaktor für die Entwicklung von Osteoporose, wenn gleichzeitig keine Vitamin D-Ergänzung stattfindet (38). Die drei Patienten mit niedriger bzw. ungewisser Aussetzung gegenüber Sonnenlicht nahmen zum Zeitpunkt der Befragung keine Vitamin D-Präparate ein. Zwischen diesen drei Patienten und den restlichen 95 bestand kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der Knochendichte (Pearson-Chi²-Test p = 0,500) oder dem Auftreten von Knochenbrüchen (Pearson-Chi²-Test p = 0,407).

Der Schwellenwert von zehn Minuten pro Tag im Freien, der von dem IOF-Fragebogen mit einer ausreichenden UV-Strahlenexposition gleichgesetzt wird, ist sehr ungenau. Es besteht weder

9. Ergebnisse

eine Anpassung an saisonale Schwankungen noch an unterschiedliche Intensitäten von UV-Strahlung, die in verschiedenen geografischen Regionen auftritt. Es kann also keine verlässliche Einschätzung erfolgen, ob ein täglicher Aufenthalt von zehn Minuten im Freien tatsächlich zu einer ausreichenden Vitamin D-Synthese führt, bei der Serumkonzentrationen von mehr als 50,0 nmol/l Calcidiol erreicht werden und keine Supplementierung notwendig ist. Dieser Teil des IOF-Fragebogens ist im hausärztlichen Umfeld vermutlich sinnvoll, um Risikogruppen wie z.B. ältere, nicht mobile Menschen zu identifizieren und gegebenenfalls mit Vitamin D₃ zu supplementieren. Für die hier untersuchte Studienpopulation war die Frage allerdings zu unspezifisch, um relevante Ergebnisse zu erzielen.

9.5.2 Zufuhr von Vitamin D

9.5.2.1 Zufuhr durch Aminosäuremischungen

Vitamin D ist in allen ASM in verschiedenen Mengen enthalten (siehe Tabelle 4). Die Herstellerangaben unterscheiden dabei nicht immer zwischen den enthaltenen Formen von Vitamin D. Durch die Einnahme verschiedener ASM in individuellen Dosierungen war die täglich durch ASM aufgenommene Menge an Vitamin D für alle Patienten an den ausgewerteten Sprechstundenterminen und zum Zeitpunkt der Befragung unterschiedlich. Tabelle 13 zeigt die täglich eingenommene Vitamin D-Dosis der Patienten:

	T.01	T.05	T.10	T.15	T.20	T. 25	T.30	B
n	95	60	39	33	16	6	1	81
\bar{x}	147,9	175,1	190,8	175,1	230,3	322,8	360,0	214,8
SD	137,8	140,3	143,2	143,6	207,8	44,6	-	166,5
Min	12,0	18,0	20,0	12,0	24,0	252,0	-	12,0
Max	432,0	435,0	551,0	548,0	712,8	360,0	-	736,0
n_RDA	0	0	0	0	0	0	0	0
%_RDA	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle 13: Vitamin D-Einnahme (IE/d) und Erreichen der RDA durch ASM

T. = Sprechstundentermin; B = Befragung; n = Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n_RDA = Anzahl der Patienten mit Vitamin D-Aufnahme \geq RDA; %_RDA = Anteil der Patienten mit Vitamin D-Aufnahme \geq RDA an allen Patienten mit ASM-Einnahme

9. Ergebnisse

Die ausgewerteten Patientenzahlen unterscheiden sich zwischen den Sprechstundenterminen, da die Anzahl der Patienten mit ASM-Einnahme zwischen den Terminen variierte. Die empfohlene Tagesdosis („recommended daily allowance“, RDA), also die Dosis eines Nährstoffes, mit der bei täglicher Einnahme eine Deckung des Bedarfs erreicht wird, wird von der DGE veröffentlicht. Als RDA wurden 800 IE Vitamin D angesehen. Die RDA wird aus dem durchschnittlichen Bedarf einer Bevölkerungsgruppe plus zwei Standardabweichungen berechnet, sodass theoretisch der Bedarf von 98 Prozent der Bevölkerungsgruppe abgedeckt ist. Obwohl bei den untersuchten PKU-Patienten nicht grundsätzlich von einer fehlenden endogenen Synthese von Vitamin D₃ auszugehen ist, kann das Ausmaß der körpereigenen Synthese nicht verlässlich eingeschätzt werden (siehe 9.5.1). Es wurde daher der maximal mögliche Tagesbedarf als Richtwert verwendet, um die Aufnahme von Vitamin D durch ASM zu bewerten. Die durchschnittliche Aufnahme von Vitamin D variierte zwischen 147,9 IE/d (T.01) und 360,0 IE/d (T.30). Auch die Spannweite zwischen der minimalen eingenommenen Dosis (12,0 IE/d) und der maximal eingenommenen Dosis (736,0 IE/d) war sehr groß. Ein signifikanter Unterschied in der eingenommenen Dosis bestand allerdings nur zwischen dem ersten Sprechstundentermin und der Befragung (Wilcoxon-Test: $p = 0,008$) und zwischen dem ersten und zwanzigsten Termin (Wilcoxon-Test: $p = 0,010$). Die Tagesdosen durch ASM-Einnahme unterschieden sich zwischen den anderen Terminen nicht signifikant voneinander. Keiner der untersuchten Patienten erreichte die RDA allein durch die Einnahme von ASM. Auch die in der Literatur angegebene Menge von Vitamin D₃, die durchschnittlich durch die Nahrung aufgenommen wird (Männer 116 IE/d, Frauen 88 IE/d) (87), wurde durch die Einnahme von ASM nicht von allen Patienten erreicht. Bei geringer UV-Strahlenexposition und dadurch geringer endogener Vitamin D₃-Synthese ist also die ausreichende Versorgung der PKU-Patienten durch die alleinige Einnahme von ASM nicht gewährleistet.

9.5.2.2 Zufuhr durch Vitamin D₃-Präparate

Zusätzlich zu den ASM nahmen einige Patienten Vitamin D₃-Präparate ein. Tabelle 14 zeigt die Anzahl der Patienten mit Vitamin D₃-Einnahme zu verschiedenen Zeitpunkten und die Tagesdosen der eingenommenen Präparate:

9. Ergebnisse

	T.05	T.10	T.15	T.20	T. 25	T.30	B
n	2	4	4	4	1	1	27
\bar{x}	2000,0	2378,5	5750,0	1000,0	1000,0	3000,0	1936,4
SD	1000,0	1188,2	4750,0	0	-	-	247,1
Min	1000,0	400,0	1000,0	1000,0	-	-	400,0
Max	3000,0	5714,0	20000,0	1000,0	-	-	6667,0
n_RDA	2	3	4	4	1	1	26
%_RDA	100,0	75,0	100,0	100,0	100,0	100,0	96,3

Tabelle 14: Einnahme von Vitamin D₃-Präparaten (IE/d) und Erreichen der RDA

T. = Sprechstundentermin; B = Befragung; n = Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n_RDA = Anzahl der Patienten mit Vitamin D₃-Aufnahme \geq RDA; %_RDA = Anteil der Patienten mit Vitamin D₃-Aufnahme \geq RDA an allen Patienten mit Präparateinnahme

Während bei den Sprechstundenterminen maximal vier der 122 Patienten, deren Akten ausgewertet wurden, Vitamin D₃-Präparate einnahmen, waren es zum Zeitpunkt der Befragung 27 Patienten. Beim jeweils ersten Termin in der PKU-Spezialsprechstunde für Erwachsenen nahm keiner der Patienten ein Vitamin D₃-Präparat zu sich. Allein durch die Einnahme der Präparate wurde bei den meisten der Patienten die RDA erreicht; nur bei drei Patienten (T.10, B) war die Einnahme von Vitamin D₃ nicht ausreichend.

9.5.2.3 Gesamtaufuhr von Vitamin D₃

Tabelle 15 zeigt die täglich eingenommene Dosis Vitamin D durch die Aufnahme von ASM und Vitamin D₃-Präparaten:

9. Ergebnisse

	T.01	T.05	T.10	T.15	T.20	T. 25	T.30	B
n	95	61	41	34	17	6	1	82
\bar{x}	147,9	237,8	473,2	846,4	452,0	489,5	3360,0	849,8
SD	137,8	402,6	152,3	3447,3	372,1	428,4	-	1181,9
Min	12,0	18,0	20,0	12,0	30,0	252,0	-	12,0
Max	432,0	3000,0	5714,0	20286,2	1036,0	1360,0	-	6986,0
n_RDA	0	2	5	4	4	1	1	26
%_RDA	0	3,3	12,2	11,8	23,5	16,7	100,0	31,7

Tabelle 15: Vitamin D-Tagesdosis (IE/d) und Erreichen der RDA

T. = Sprechstundentermin; B = Befragung; n Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert; SD Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n_RDA = Anzahl der Patienten mit Vitamin D-Aufnahme \geq RDA; %_RDA = Anteil der Patienten mit Vitamin D-Aufnahme \geq RDA an allen Patienten mit ASM- und/oder Präparateinnahme

Durch die Addition der Vitamin D-Mengen aus ASM und Präparaten erreichten nur zwei Patienten mehr die RDA (siehe T.10, Tabelle 15) als durch die alleinige Aufnahme von Präparaten (siehe Tabelle 14). Der prozentuale Anteil von Patienten mit ASM- und/oder Präparateinnahme, deren Vitamin D-Tagesdosis mindestens 800 IE entsprach, variierte zwischen null (T.01) und 100,0 Prozent (T.30). Zwischen dem ersten, fünften und zehnten Sprechstundentermin bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der täglich eingenommenen Gesamtdosis von Vitamin D. Ab dem fünfzehnten Termin hingegen gab es kontinuierlich eine signifikante Zunahme der täglich eingenommenen Vitamin D-Dosis (Wilcoxon-Tests mit $p < 0,05$). Die alleinige Aufnahme von Vitamin D durch ASM unterschied sich nicht signifikant zwischen den Terminen (siehe 9.5.2.1), sodass die zusätzliche Aufnahme von Vitamin D₃-Präparaten diese signifikante Veränderung hervorgerufen haben muss.

9.5.3 Konzentrationen im Serum

9.5.3.1 Calcidiol

Calcidiol ist die Hauptform des im Körper vorhandenen Vitamin D₃ (84). Es entsteht aus 7-Dehydrocholesterol durch die Einwirkung von UV-Licht und eine anschließende Hydroxylierung in der Leber (100). Die Bestimmung der Serumkonzentration von Calcidiol erlaubt eine Einschätzung der längerfristigen Versorgung mit Vitamin D₃ (100). Der Referenzbereich für Calcidiol im Serum liegt zwischen 50,0 und 250,0 nmol/l (84). Bei gemessenen Konzentrationen innerhalb dieses Bereiches wird von einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D₃ durch endogene Synthese und orale Aufnahme ausgegangen (87). Von den 122 Patienten, deren Akten

9. Ergebnisse

ausgewertet wurden, lag bei 116 mindestens eine Messung der Calcidiolkonzentration vor. Die Anzahl der Messungen variierte zwischen eins und zehn, mit einer durchschnittlichen Anzahl von $4,0 \pm 0,2$ Messungen. Tabelle 16 zeigt den Anteil der gemessenen Konzentrationen, die innerhalb des Referenzbereiches lagen, an allen gemessenen Konzentrationen:

Anteil (%)	n	%
0	21	18,1
> 0 – 25	7	6,0
> 25 – 50	22	19,0
> 50 – 75	24	20,7
> 75 – < 100	11	9,5
100	31	26,7
Gesamt	116	100,0

Tabelle 16: Prozentualer Anteil der gemessenen Calcidiolkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches an allen gemessenen Calcidiolkonzentrationen

Anteil (%) = prozentualer Anteil der Konzentrationen innerhalb des Referenzbereiches an allen gemessenen Konzentrationen; n = Anzahl der Patienten; % = Prozentuale Häufigkeit der Patienten

Nur bei 31 von 116 Patienten lagen alle gemessenen Werte innerhalb des Referenzbereiches. 21 Patienten hingegen hatten kein Messergebnis innerhalb des Referenzbereiches. Die restlichen Studienteilnehmer hatten bei der unterschiedlichen Anzahl von Messungen unterschiedlich viele Calcidiolkonzentrationen innerhalb und außerhalb des Referenzbereiches. Um die Darstellung zu vereinfachen wurden deshalb die jeweiligen prozentualen Anteile von Werten innerhalb des Referenzbereiches an allen gemessenen Werten berechnet. Calcidiolkonzentrationen außerhalb des Referenzbereiches unterschritten in den meisten Fällen den unteren Grenzwert von 50,0 nmol/l. Eine Konzentration von mehr als 250,0 nmol/l wurde nur zweimal gemessen; die entsprechenden Patienten wiesen ansonsten Werte innerhalb oder unterhalb des Referenzbereiches auf. Insgesamt waren also 73,3 Prozent der 116 Patienten zu mindestens einem Messzeitpunkt nicht ausreichend mit Calcidiol versorgt. Da Calcidiol als Indikator der gesamten Vitamin D₃-Versorgung gilt, hatten diese Patienten einen Vitamin D₃-Mangel. Dies passt zu den Berechnungen der täglichen oralen Zufuhr von Vitamin D₃ (siehe 9.5.2), die nur selten der RDA entsprach (siehe Tabelle 15). Obwohl die Sonnenlichtexposition theoretisch zumindest bei 95 der befragten Patienten zu einer ausreichenden endogenen Synthese führen sollte (siehe 9.5.1), war dies offensichtlich nicht der Fall. Dies bestätigt die Vermutung, dass die

9. Ergebnisse

Befragung über die Sonnenlichtexposition zu ungenau für eine realistische Einschätzung der Vitamin D₃-Synthese und -Versorgung war (siehe 9.5.1).

Eine direkte Korrelation zwischen der aufgenommenen Vitamin D₃-Dosis und dem Anteil der Calcidiolkonzentrationen innerhalb des Referenzbereichs an allen gemessenen Konzentrationen trat nur beim Zeitpunkt der Befragung auf: Bei der Spearman-Rang-Korrelation ergab sich ein schwacher negativer Zusammenhang ($\rho = -0,268$), der statistisch signifikant war ($p = 0,018$). Dies hieße, dass eine höhere aufgenommene Dosis von Vitamin D₃ zu weniger Calcidiolkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches führen würde. Dieser negative Zusammenhang ist nicht plausibel und daher vermutlich ein rein mathematisches Phänomen, es sei denn, die Patientenangaben zur Einnahme von Vitamin D₃ waren falsch. Falsche Angaben können zwar nicht ausgeschlossen werden, aber es ist unwahrscheinlich, dass genug Patienten nicht zutreffende Aussagen machten, um das statistische Ergebnis zu verändern. Es gab keine Unterschiede in der Verteilung der gemessenen Calcidiolkonzentrationen hinsichtlich des Frakturstatus (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,719$), des Ergebnisses der Knochendichteuntersuchungen (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,441$) oder der Sonnenlichtexposition (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,953$). Der vorliegende Mangel an Vitamin D₃ hat also keine statistisch nachweisbaren Auswirkungen auf den Knochen- oder Frakturstatus.

9.5.3.2 Calcitriol

Calcitriol ist die biologisch aktive Form von Vitamin D₃, die aus Calcidiol durch Hydroxylierung in den Nieren entsteht (85). Die Konzentration von Calcitriol im Serum ist sehr gering. Eine Aussage über die Vitamin D₃-Versorgung des Körpers ist mit diesem Parameter nicht möglich, er repräsentiert nur die Syntheseleistung weniger Stunden. Die Messung von Calcitriol wird nur bei dem Verdacht einer endogenen Synthesestörung von Vitamin D₃ empfohlen (100). Bei 33 von 122 Patienten wurde mindestens eine Messung der Calcitriolkonzentration im Serum durchgeführt. Bei sechs von diesen 33 Patienten erfolgten zwei Messungen und bei einem drei Messungen. Von insgesamt 41 Messungen lagen 35 (85,4 Prozent) innerhalb des Referenzbereichs zwischen 39,0 und 193,0 pmol/l (84). Nur ein gemessener Calcitriolwert betrug weniger als 39,0 pmol/l, während fünf Messungen oberhalb des Referenzbereiches lagen. Die Verteilung der Calcitriolkonzentrationen unterhalb, innerhalb oder oberhalb des Referenzbereiches unterschied sich nicht hinsichtlich des Vorkommens von Frakturen (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,819$) oder der Ergebnisse der DXA-Untersuchungen (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,378$).

9. Ergebnisse

Obwohl die Serumkonzentrationen von Calcidiol bei einem Großteil der Patienten zu niedrig waren (siehe 9.5.3.1), scheint dies nur sehr geringe Auswirkungen auf die Menge von aktivem Calcitriol im Serum gehabt zu haben; die meisten gemessenen Konzentrationen lagen innerhalb des Referenzbereiches. Störungen der endogenen Vitamin D-Synthese lagen bei den 33 untersuchten Patienten vermutlich nicht vor.

9.6 Calciumstatus

99 Prozent des im Körper vorhandenen Calciums befinden sich in Knochen und Zähnen (32), die ihrerseits zu circa 70 Prozent aus Hydroxylapatit, einer Verbindung von Calcium und Phosphat, bestehen (100). Calcium liegt im Blut an Proteine gebunden und frei zirkulierend in ionisierter Form vor (84). Die Serumkonzentration von ionisiertem Calcium wird durch endokrine Regelkreise streng kontrolliert (100). Calcitriol (siehe 9.5) und Parathormon (PTH, siehe 9.7) regulieren die Rate der Calciumaufnahme aus dem Darm, die renale Rückresorption und das Verhältnis von Knochenauf- und -abbau (32,100) und werden wiederum durch die Calciumkonzentration im Serum reguliert.

Calcium kann, im Gegensatz zu Vitamin D₃, von Körper nicht selbst produziert werden und muss daher mit der Nahrung aufgenommen werden. Bei nicht ausreichender Versorgung wird Calcium durch eine Stimulation der Osteoklasten durch PTH und Calcitriol aus den Knochen freigesetzt (85). Die DGE empfiehlt für Personen zwischen 15 und 19 Jahren eine RDA von 1200 mg Calcium und für Personen älter als 19 Jahre eine RDA von 1000 mg Calcium (86). Die Aufnahme von weniger als 500 mg Calcium pro Tag ist mit einer erhöhten Frakturrate assoziiert (33), während eine positive Korrelation zwischen der täglich eingenommenen Calciumdosis und der BMD von Kindern und Jugendlichen besteht (32). Calciumreiche Lebensmittel sind größtenteils proteinreich und enthalten daher hohe Konzentrationen von Phenylalanin. Die Hauptlieferanten für Calcium bei normaler Ernährung wie Milchprodukte, Fisch und Getreide werden von PKU-Patienten bewusst vermieden. Die tägliche Calciumzufuhr erfolgt bei PKU-Patienten hauptsächlich über die Einnahme von ASM.

9.6.1 Calciumzufuhr

9.6.1.1 Zufuhr durch ASM

Calcium ist in allen ASM in verschiedenen Konzentrationen enthalten (siehe Tabelle 4). Je nach Menge und Art der täglich eingenommenen ASM variierte daher die Calciumeinnahme pro Tag

9. Ergebnisse

zwischen den Patienten. Tabelle 17 zeigt die Einnahme von Calcium durch ASM zu unterschiedlichen Zeitpunkten:

	T.01	T.05	T.10	T.15	T.20	T. 25	T.30	B
n	95	60	39	33	16	6	1	81
\bar{x}	1286,3	1317,0	1343,0	1220,0	1510,4	1330,3	1372,5	1361,4
SD	456,7	459,9	482,9	490,1	421,9	310,8	-	554,5
Min	261,0	336,7	261,0	178,1	851,5	712,5	-	142,5
Max	2545,2	2202,3	2775,5	1908,9	2374,0	1551,3	-	2837,5
n_RDA	63	41	33	22	14	5	1	65
%_RDA	66,3	68,3	84,6	66,7	87,5	83,3	100,0	80,2

Tabelle 17: Calciumeinnahme (mg/d) und Erreichen der RDA durch ASM

T. = Sprechstundentermin; B = Befragung; n = Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n_RDA = Anzahl der Patienten mit Calciumaufnahme \geq RDA; %_RDA = Anteil der Patienten mit Calciumaufnahme \geq RDA an allen Patienten mit ASM-Einnahme

Als RDA wurden bei Patienten unter 19 Jahren 1200 mg pro Tag und bei Patienten älter als 19 Jahre 1000 mg pro Tag angenommen. Die durchschnittlich aufgenommene Tagesdosis von Calcium durch ASM betrug bei jedem Termin mehr als die maximal mögliche RDA von 1200 mg. Zwischen 66,3 Prozent (T.01) und 100,0 Prozent (T.30) der Patienten erreichten die RDA. Die tägliche Calciumdosis durch ASM-Einnahme unterschied sich nur zwischen dem ersten und dem zehnten Sprechstundentermin signifikant voneinander (t-Test: $p = 0,011$). Zwischen den anderen Erhebungszeitpunkten gab es keine Unterschiede in der aufgenommenen Dosis (t-Test: $p > 0,05$).

9.6.1.2 Zufuhr durch Calciumpräparate

Neben der Zufuhr von Calcium durch ASM erfolgte bei einigen Patienten noch eine zusätzliche Aufnahme von Calciumpräparaten.

9. Ergebnisse

	T.15	B
n	1	13
\bar{x}	1000,0	796,2
SD	-	212,6
Min	-	500,0
Max	-	1200,0
n_RDA	1	4
%_RDA	100,0	30,8

Tabelle 18: Einnahme von Calciumpräparaten (mg/d)

T. = Sprechstundentermin; B = Befragung; n = Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert;

SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n_RDA = Anzahl der Patienten mit Calciumaufnahme \geq RDA; %_RDA = Anteil der Patienten mit Calciumaufnahme \geq RDA an allen Patienten mit Calciumpräparat-Einnahme

Die Einnahme von Calciumpräparaten war nur bei einem Patienten am fünfzehnten Sprechstundentermin dokumentiert, der mit einer Einnahme von 1000 mg pro Tag die RDA erreichte (Tabelle 18). Bei der Befragung gaben dagegen 13 Patienten an, täglich Calciumpräparate einzunehmen. Von diesen 13 Befragten erreichten nur vier Patienten eine Aufnahme von mindestens 1000 mg Calcium täglich. Im Vergleich zur Vitamin D₃-Einnahme (siehe Tabelle 14) ergänzten nur wenige Patienten Calcium. Dies könnte durch die relativ hohen Konzentrationen von Calcium in den ASM bedingt sein (siehe Tabelle 4), da ein Großteil der Patienten durch alleinige Einnahme von ASM seinen Tagesbedarf decken konnte (siehe Tabelle 17).

9.6.1.3 Einnahme von Calcium durch ASM und Präparate

Die summierte Zufuhr von Calcium durch ASM und Präparate und das Erreichen der empfohlenen Tagesdosis von 1000 bzw. 1200 mg Calcium wird in Tabelle 19 dargestellt:

9. Ergebnisse

	T.01	T.05	T.10	T.15	T.20	T. 25	T.30	B
n	95	60	39	33	16	6	1	82
\bar{x}	1286,3	1317,0	1343,0	1250,3	1510,4	1330,3	1372,5	1483,2
SD	456,7	459,9	482,9	544,3	421,9	310,8	-	699,8
Min	261,0	336,7	261,0	178,1	851,5	712,5	-	142,5
Max	2545,2	2202,3	2775,5	2628,9	2374,0	1551,3	-	3637,5
n_RDA	63	41	33	22	14	5	1	66
%_RDA	66,3	68,3	84,6	66,7	87,5	83,3	100,0	80,5

Tabelle 19: Täglich eingenommene Calciummenge (mg/d) und Erreichen der RDA

T. = Sprechstundentermin; B = Befragung; n = Patientenzahl; \bar{x} = Mittelwert; SD = Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum; n_RDA = Anzahl der Patienten mit Calciumaufnahme \geq RDA; %_RDA = Anteil der Patienten mit Calciumaufnahme \geq RDA an allen Patienten mit ASM- und Präparateinnahme

Da nur am fünfzehnten Sprechstundentermin und bei der Befragung eine Einnahme von Calciumpräparaten dokumentiert wurde, unterschied sich die täglich eingenommene Calciumdosis (Tabelle 19) nur zu diesen beiden Zeitpunkten von der durch ASM aufgenommenen Calciummenge (Tabelle 17). Die höheren täglich eingenommenen Calciummengen an diesen zwei Erhebungszeitpunkten unterschieden sich nicht signifikant von der Calciumeinnahme an den anderen Sprechstundenterminen (t-Test: $p > 0,05$). Durch die Einnahme von Präparaten erreichte nur ein zusätzlicher Patient bei der Befragung die RDA. Die übrigen Patienten, die ein Calciumpräparat einnahmen, erreichten auch durch alleinige ASM-Einnahme ihren Tagesbedarf. Insgesamt konnten zwischen 12,5 Prozent (T.20) und 33,7 Prozent (T.01) der untersuchten Patienten die RDA nicht durch ASM und Calciumpräparate erreichen.

9.6.1.4 Calciumhaltiges Mineralwasser

Bei dem telefonischen Interview wurden die Studienteilnehmer gefragt, ob sie regelmäßig Mineralwasser trinken und gegebenenfalls eine bestimmte Mineralwassermarke kaufen würden. Es folgte eine Internetrecherche, bei der der Calciumgehalt pro Liter für die angegebenen Marken - wenn möglich - herausgefunden wurde. Die Mineralwässer wurden bei einem Calciumgehalt von mindestens 150 Milligramm pro Liter als „calciumhaltig“ eingestuft (94). Von 98 Befragten tranken sechs Patienten regelmäßig calciumhaltiges Mineralwasser, 21 Patienten tranken nicht calciumhaltiges Mineralwasser. Elf Patienten berichteten, statt Mineralwasser Leitungswasser zu sich zu nehmen. Für die Beurteilung des Leitungswassers wurde Berlin als Referenz ausgewählt, da die meisten der Patienten aus Berlin oder der näheren

9. Ergebnisse

Umgebung stammten. Berliner Leitungswasser hat einen Calciumgehalt von weniger als 150 Milligramm pro Liter und ist daher nicht calciumhaltig (101), sodass diese elf Patienten ebenfalls kein calciumhaltiges Mineralwasser tranken. Weitere 21 Patienten gaben an, keine bestimmte Mineralwassermarke zu kaufen, sondern oft die Marken zu wechseln. Zu zwei angegebenen Marken ließen sich im Internet keine Informationen finden, und 37 Studienteilnehmer tranken nicht regelmäßig Mineralwasser.

Von den sechs Patienten mit regelmäßiger Aufnahme von calciumhaltigem Mineralwasser erreichten drei Patienten bei der Befragung durch die Einnahme der ASM mindestens die empfohlene Tagesdosis von 1000 mg Calcium. Zwei der sechs Patienten nahmen zum Zeitpunkt der Befragung keine ASM ein, und der verbleibende Patient erreichte nur durch ASM nicht die empfohlene Calciummenge und nahm noch zusätzlich 600 mg eines Calciumpräparates pro Tag zu sich.

Trotz regelmäßiger Empfehlungen bei der diätetischen Beratung nahmen nur 6,1 Prozent der Befragten calciumhaltiges Mineralwasser zu sich. Obwohl ein Großteil der Patienten schon durch die Einnahme der ASM die empfohlene Tagesdosis von Calcium erreichte, verblieben trotzdem noch zwischen 12,5 und 33,7 Prozent der Patienten, die ihren Tagesbedarf nicht durch die ASM deckten (siehe Tabelle 17). Diesen Patienten stünde durch das Trinken von calciumhaltigem Mineralwasser ein unkomplizierter und kostengünstiger Weg offen, ihre tägliche Calciumeinnahme unabhängig von ASM oder Präparaten zu erhöhen.

9.6.1.5 Milchprodukte

Der Verzehr von Milchprodukten, die in einer normalen Ernährung eine der Hauptquellen für Calcium darstellen (102), ist bei der PKU-Diät durch den hohen Proteinanteil von Milch nicht empfohlen (siehe 6.1.4). Bei der Befragung gaben die Studienteilnehmer Auskunft über ihren Konsum von Milch und Milchprodukten. 54 der 98 Befragten gaben dabei an, entsprechend den Empfehlungen keinerlei Milcherzeugnisse zu sich zu nehmen. Zehn Patienten dagegen hielten keine spezielle Diät ein und beschränkten ihren Konsum von Molkereiprodukten nicht. Die übrigen 34 Befragten berichteten, gelegentlich geringe Mengen zu verzehren. Vermutlich ist die reale Anzahl der Studienteilnehmer mit Konsum von Milcherzeugnissen deutlich höher; es ist eine Verzerrung der Angaben durch die Beantwortung der Fragen entsprechend der erwünschten Antwort („kein Verzehr“) anzunehmen. Tabelle 20 zeigt die Lebensmittel, die konsumiert wurden; Mehrfachnennungen waren dabei möglich:

Produkt	Anzahl der Patienten
Milch	21
Käse	11
Jogurt	9
Frischkäse	4
Sahne	4
Quark	3
Butter	1
Schokolade	1
Verschiedenes	3

Tabelle 20: Verzehrte Milchprodukte

Es wurden auch die jeweils konsumierten Mengen und die Häufigkeit des Verzehrs erfragt. Die Angaben waren allerdings zu ungenau, um eine Auswertung durchzuführen. Eine Beurteilung der so aufgenommenen Calciummenge war daher nicht möglich. 34,7 Prozent der befragten PKU-Patienten hatten neben den ASM und gegebenenfalls Calciumpräparaten durch den Verzehr von Milchprodukten eine zusätzliche Aufnahme von Calcium. Gleichzeitig nahmen diese Patienten allerdings phenylalaninreiche Lebensmittel zu sich, die die Stoffwechseleinstellung durch eine Erhöhung der Phenylalaninkonzentrationen negativ beeinflussen können. Die dauerhafte Einstellung der Phenylalaninkonzentration im Blut auf Werte unterhalb von 20 mg/dl ist bei PKU-Patienten die einzige Therapiemöglichkeit; eine möglicherweise niedrigere tägliche Calciumaufnahme durch Verzicht auf Milchprodukte im Vergleich zu Gesunden wird dabei toleriert und durch den Zusatz von Calcium in ASM versucht zu vermeiden. Alle PKU-Patienten werden wiederholt bezüglich ihrer Ernährung geschult und wissen daher, dass sie keinerlei Milchprodukte zu sich nehmen sollten. Die 34 Befragten, die dennoch einen Milchkonsum angaben, entschieden sich demnach bewusst für das Nichteinhalten der PKU-Diät.

9.6.2 Konzentrationen von ionisiertem Calcium

Calcium liegt im Blut zu circa 45 Prozent an Proteine gebunden und zu 50 Prozent als Ion vor (84). Dieses Verhältnis kann durch die Proteinkonzentration und den pH-Wert des Blutes verändert werden (84). Ionisiertes Calcium im Serum wird bestimmt, um das Vorliegen einer Hypo- oder Hypercalciämie zu diagnostizieren. Die Messung des ionisierten Calciums hat dabei

9. Ergebnisse

eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Messung des Gesamtcalciums (84). Ein direkter Rückschluss auf die orale Versorgung mit Calcium ist durch die Konzentration des ionisierten Calciums nicht möglich, da diese Konzentration der Endpunkt der gesamten Calciumhomöostase ist. Die Konzentration von ionisiertem Calcium im Serum hängt daher nicht hauptsächlich von der oral aufgenommenen Dosis ab, sondern von der Menge des rückresorbierten Calciums in den Nieren, der Freisetzung von Calcium aus dem Knochen und der Absorptionsrate im Darm (100). Calcitriol und PTH regulieren diese Parameter, um die Calciumkonzentration konstant zu halten; bei einer Störung dieses endokrinen Systems oder Funktionseinschränkungen des Darms oder der Nieren kann es zu einer Hypo- oder Hypercalciämie kommen (100). Eine langfristige Hypocalciämie kann, durch vermehrte Freisetzung von Calcium aus dem Knochen, zu einer sekundären Osteoporose führen (100). Die Konzentration von ionisiertem Calcium im Serum wurde bei allen 122 untersuchten Patienten mindestens einmal und maximal zwölfmal gemessen. Bei 113 Patienten (92,6 Prozent) lagen alle gemessenen Calciumkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches zwischen 2,15 und 2,65 mmol/l (84). Die Serumkonzentration von vier Patienten lag bei jeweils einer Messung oberhalb des Referenzbereiches, während fünf Patienten mindestens eine Messung unterhalb des Referenzbereiches aufwiesen. Beide Patientengruppen hatten bei vorausgehenden und nachfolgenden Messungen Werte innerhalb des Referenzbereiches. Es gab keine statistischen Unterschiede in der Verteilung der Calciumkonzentrationen bezüglich des Erreichens der RDA zu den verschiedenen Sprechstundenterminen (Pearson-Chi²-Test: $p > 0,05$). Auch hinsichtlich des Konsums von calciumhaltigem Mineralwasser ($p = 0,522$) oder des Verzehrs von Milchprodukten ($p = 0,164$) gab es keine Unterschiede in der Verteilung der Konzentrationen von ionisiertem Calcium. Die orale Aufnahme von Calcium durch ASM, Calciumpräparate und Lebensmittel hatte also keine Auswirkungen auf die Serumkonzentration von ionisiertem Calcium. Gleichzeitig hatte das ionisierte Calcium im Serum keine statistisch nachweisbaren Effekte auf die Knochendichte ($p = 0,605$) oder das Auftreten von Frakturen ($p = 0,277$) bei der untersuchten Studienpopulation. Eine sekundäre Osteoporose bei längerfristiger Hypocalciämie kann daher mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Bei 29 Patienten wurde zusätzlich zu der Messung im Serum eine Bestimmung der Konzentration von ionisiertem Calcium in 24-Stunden-Sammelurin durchgeführt. Bei 25 Patienten wurde eine Messung durchgeführt, bei drei Patienten zwei Messungen und ein Patient hatte drei Messungen. Die Konzentration des ionisierten Calciums im Sammelurin sollte bei Männern weniger als 7,5 mmol/d und bei Frauen weniger als 6,2 mmol/d betragen (85).

9. Ergebnisse

Bei 20 Patienten lagen die gemessenen Konzentrationen innerhalb des Referenzbereiches. Neun Patienten wiesen Werte oberhalb des Referenzbereiches auf. Die Verteilung der Kategorien „innerhalb des Referenzbereiches“ und „oberhalb des Referenzbereiches“ wies keine Unterschiede hinsichtlich des Frakturstatus auf (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,083$). Die Verteilung auf die Kategorien der Knochendichte war dagegen signifikant ($p = 0,010$): Patienten, deren Calciumkonzentrationen im 24-Stunden-Sammelurin innerhalb des Referenzbereiches lagen, hatten öfter eine Osteopenie und dafür weniger häufig Osteoporose oder einen Normalbefund. Von den Patienten mit Calciumkonzentrationen im Sammelurin oberhalb des Referenzbereiches hatten keiner eine Osteopenie, aber dafür mehr Patienten einen Normalbefund oder Osteoporose. Die Koppelung des Auftretens von Normalbefunden und Osteoporose deutet darauf hin, dass die unterschiedliche Verteilung der Patienten mit Calciumkonzentrationen inner- und oberhalb des Referenzbereiches eine rein mathematische Signifikanz darstellt. Es ist nicht nachvollziehbar, warum eine Calciurie sowohl mit einer normalen als auch mit einer stark verminderten Knochendichte einhergehen, aber keine leichte Verminderung der Knochendichte mit sich bringen sollte.

9.7 Biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels

9.7.1 Phosphat

70 bis 80 Prozent des im Körper vorhandenen Phosphates liegen im Knochen in der Verbindung mit Calcium als Hydroxylapatit vor (84). Phosphat ist, neben Calcium, der Hauptbestandteil der anorganischen Knochensubstanz. Etwa ein Prozent des im Körper vorhandenen Phosphates zirkuliert in ionisierter Form im Blut und kann dort gemessen werden. Die Konzentration von Phosphat im Blut wird über die mit der Nahrung aufgenommene Menge, die Abbaurate von Osteoklasten und das Ausmaß der Rückresorption in den Nieren bestimmt. Wie bei der Calciumhomöostase wird die Phosphatkonzentration durch PTH und Vitamin D₃ kontrolliert (84,85). Bei einem vermehrten Knochenabbau im Rahmen einer Osteopenie oder Osteoporose ist keine Erhöhung der Phosphatkonzentrationen zu erwarten, da durch den endokrinen Regelkreis eine Gegenregulation durch eine vermehrte renale Ausscheidung stattfinden würde (100).

Bei allen 122 Studienteilnehmern lagen zwischen einer und zwölf Messungen der Phosphatkonzentration vor. Nur 57 Patienten (46,7 Prozent) hatten bei allen Messungen Phosphatkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches. Bei drei Patienten lag die gemessene Phosphatkonzentration keinmal im Referenzbereich. Die restlichen 62 Patienten hatten einen

9. Ergebnisse

unterschiedlichen Anteil von Phosphatwerten im Normbereich an allen gemessenen Phosphatwerten (Abbildung 6).

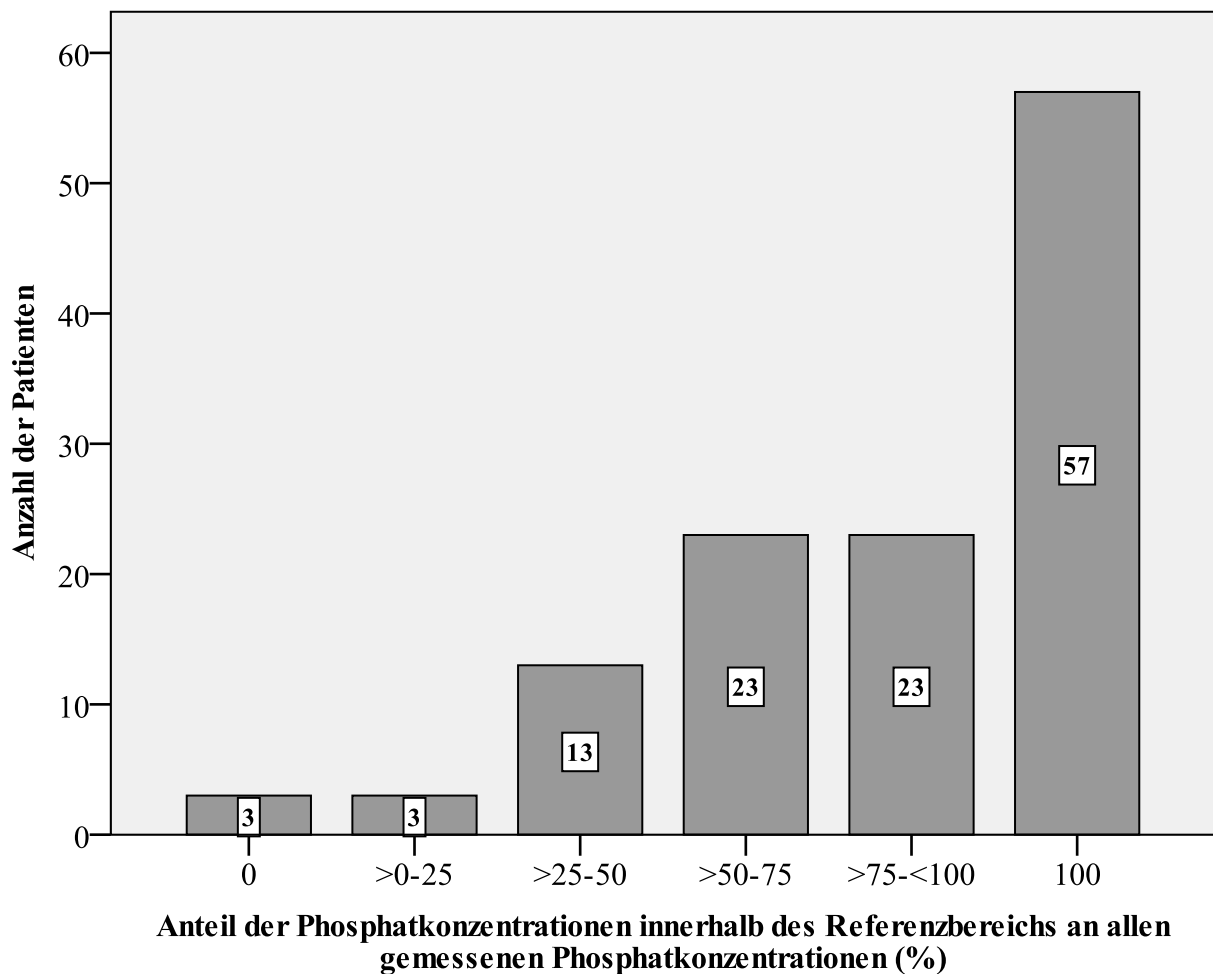


Abbildung 6: Prozentualer Anteil der Phosphatkonzentrationen innerhalb des Referenzbereiches an allen gemessenen Phosphatkonzentrationen

Bei sechs Patienten wurden jeweils einmal Phosphatkonzentrationen oberhalb des Referenzbereiches gemessen, und bei 61 Patienten wurde zwischen einmal und achtmal ein erniedrigter Phosphatwert gemessen. Zwischen den in Abbildung 6 dargestellten Kategorien des prozentualen Anteils der Phosphatkonzentrationen im Normbereich an allen gemessenen Konzentrationen gab es laut des Pearson-Chi²-Tests keine Unterschiede bezüglich des Frakturstatus ($p = 0,237$) oder des Ergebnisses der DXA-Untersuchungen ($p = 0,867$).

Bei elf Patienten wurde zusätzlich die Phosphatkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin gemessen. Vier dieser Patienten hatten Werte innerhalb des Referenzbereiches, während die Phosphatkonzentrationen von sieben Patienten erhöht waren. Die Patienten mit einer

9. Ergebnisse

Phosphatausscheidung im Referenzbereich unterschieden sich von den Patienten mit einer erhöhten Phosphatausscheidung nicht hinsichtlich des Knochendichtestatus (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,308$) oder des Auftretens von Frakturen (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,635$).

9.7.2 Knochenmarker

Es gibt verschiedene Laborparameter, deren Messung eine Aussage über den Knochenstoffwechsel ermöglicht. Dabei unterscheidet man zwischen Knochenformationsmarkern, die die Aktivität der Osteoblasten beim Knochenaufbau anzeigen, und Knochenresorptionsmarkern, die als Indikator des Abbaus von Knochensubstanz durch Osteoklasten dienen (85,100).

„Alkalische Phosphatase“ ist ein Oberbegriff für eine Gruppe von membranständigen Isoenzymen, die hauptsächlich im Knochen, der Leber und in Gallenwegen vorkommen (84,100), aber z.B. auch vom Darm, den Nieren und der Plazenta synthetisiert werden (100). Die Messung der Aktivität von Gesamt-AP im Serum ist nur gering sensitiv und spezifisch für eine Störung des Knochenstoffwechsels, da nur ein Teil der gemessenen AP aus dem Knochen stammt. Diese BAP ist auf den Osteoblasten lokalisiert und dient als Knochenformationsmarker (84,100). Bei einem vermehrten Knochenaufbau ist die Aktivität sowohl der Gesamt-AP als auch der BAP im Blut erhöht (84). Der Referenzbereich beider Parameter ist alters- und geschlechtsabhängig (84,100). Erkrankungen mit erhöhtem Knochenaufbau sind, neben Osteoporose, z.B. Osteomalazie oder Knochenmetastasen (84,85,100).

Bei allen 122 Studienteilnehmern wurde mindestens einmal und maximal siebenmal die Gesamt-AP-Aktivität gemessen. Bei 110 Patienten (90,2 Prozent) lagen die gemessenen Aktivitäten immer innerhalb des Referenzbereiches. Neun Patienten wiesen mindestens eine Gesamt-AP-Aktivität oberhalb des Referenzbereiches auf, und bei drei Patienten lagen ein bis zwei Messungen unterhalb des Referenzbereiches. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit Gesamt-AP-Aktivität unterhalb, innerhalb oder oberhalb des Referenzbereiches bezüglich der Knochendichtekategorien (Pearson-Chi²-Test: 0,295) oder des Frakturstatus (Pearson-Chi²-Test: 0,592).

Nur bei einem von allen 122 Patienten wurde die BAP-Aktivität gemessen, die sich im Normbereich befand (siehe 8.2.3). Die BAP-Konzentration wurde bei 66 Patienten jeweils einmal gemessen. Davon waren 44 der gemessenen BAP-Konzentrationen im Referenzbereich und 22 oberhalb des Referenzbereiches. Es gab keinen Zusammenhang zwischen der BAP-

9. Ergebnisse

Konzentration und der Aktivität von Gesamt-AP (Spearman-Rangkorrelation: $\rho = -0,164$; $p = 0,189$). Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit BAP-Konzentrationen innerhalb und oberhalb des Referenzbereiches hinsichtlich des Auftretens von Frakturen (Pearson- χ^2 -Test: $p = 0,118$) oder des Knochenstatus (Pearson- χ^2 -Test: $p = 0,280$).

Osteocalcin ist ein weiterer Knochenformationsmarker, der bei 75 Patienten gemessen wurde. Dies geschah im Rahmen einer früheren Studie des Stoffwechselcentrums (72). Dabei wurden bei allen Patienten, die einwilligten, verschiedene Laborparameter untersucht. Osteocalcin ist ein Protein, das von Osteoblasten synthetisiert und in den organischen Teil der Knochenmatrix eingelagert wird (100). Da Osteocalcin auch beim Abbau von Knochen freigesetzt wird, zeigt es die Umbauaktivität der Knochen an (85). Bei 69 Patienten fand eine einmalige Messung der Serumkonzentration statt, und bei sechs Patienten wurde die Osteocalcinkonzentration zweimal gemessen. Die Osteocalcinwerte lagen bei 65 Patienten im Referenzbereich. Bei zehn Patienten war die Konzentration erhöht, bei einem von diesen Patienten zweimal. Das Ergebnis des Pearson- χ^2 -Tests war weder für die Verteilung der Kategorien der Osteocalcinkonzentrationen („innerhalb“ und „oberhalb des Referenzbereiches“) auf die BMD-Kategorien noch auf den Frakturstatus signifikant ($p_{\text{BMD}} = 0,377$; $p_{\text{Frakturstatus}} = 0,065$). Bei 66 Patienten waren sowohl Osteocalcin- als auch BAP-Messungen vorgenommen worden. Alle Patienten, deren Osteocalcinwerte im Referenzbereich lagen, hatten auch BAP-Werte im Referenzbereich. Von 22 Patienten mit zu hohen Osteocalcinkonzentrationen hatten 12 eine normale BAP-Konzentration und zehn auch erhöhte BAP-Werte. Diese Verteilung war statistisch signifikant (Pearson- χ^2 -Test: $p = 0,000$). Die beiden Knochenformationsmarker zeigten also gleichermaßen eine normale oder erhöhte Rate von Knochenaufbau an.

Bei der untersuchten Studienpopulation wurden zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels Gesamt-AP, BAP und Osteocalcin bei einer unterschiedlichen Anzahl von Patienten bestimmt. Diese Parameter sind Knochenformationsmarker, die eine Bewertung der Osteoblastenaktivität erlauben. Bei Osteopenie und Osteoporose findet nicht nur ein vermehrter Abbau von Knochensubstanz statt, sondern gleichzeitig auch ein vermehrter Aufbau; ein Ungleichgewicht der beiden Mechanismen führt dann zur Verminderung der Knochendichte (33). Daher wird bei der Osteoporosediagnostik immer ein Knochenformationsmarker gemessen. Eine Erhöhung der drei untersuchten Laborwerte war statistisch nicht mit einer verminderten Knochendichte oder dem Auftreten einer Fraktur verbunden. Zur genauen Beurteilung des Knochenumbaus ist es allerdings notwendig, auch einen Knochenresorptionsmarker zu messen (85,100). Bei 19 Patienten, die alle sowohl BAP- als auch Osteocalcinmessungen hatten, wurde ionisiertes

9. Ergebnisse

Calcium im 24-Stunden-Sammelurin gemessen (siehe 9.6.2), das als Knochenresorptionsmarker gilt. Erhöhte Konzentrationen im 24-Stunden-Sammelurin können einen erhöhten Knochenabbau anzeigen. Es gab keine signifikanten Übereinstimmungen in der Verteilung von der Calciumkonzentration im Urin und der BAP-Konzentration ($p = 0,876$) oder der Osteocalcinkonzentration ($p = 0,750$). Nur bei diesen 19 Patienten wurden sowohl Knochenauf- als auch -abbaumarker gemessen, die eine Bewertung des Knochenstoffwechsels erlauben. Bei den verbleibenden Patienten mit BAP- und/oder Osteocalcinbestimmung fehlte die Messung eines Knochenresorptionsmarkers. Die Umbaurate der Knochen konnte daher nicht beurteilt werden.

9.7.3 Parathormon

Bei neun Patienten fand eine Messung von intaktem PTH statt. PTH wird bei einer niedrigen Serumkonzentration von ionisiertem Calcium aus den Nebenschilddrüsen ausgeschüttet (84,85,100). PTH wird im Blut schnell in verschiedene Fragmente gespalten, gemessen wird allerdings das gesamte, „intakte“ Peptid (84). Durch PTH wird die Vitamin D₃-Synthese stimuliert, die Osteoklastenaktivität gesteigert und die renale Rückresorption von Calcium erhöht (100). Bei einer erhöhten Konzentration von PTH im Blut kann es durch einen erhöhten Knochenabbau zu einer Erniedrigung der BMD kommen (100); eine Messung der PTH-Konzentration ist bei der Abklärung einer Hyper- oder Hypocalciämie indiziert (84). Die Konzentration von intaktem PTH wurde bei neun von 122 Patienten gemessen. Acht dieser Patienten hatten normale PTH-Werte, ein Patient wies eine PTH-Konzentration unterhalb des Referenzbereiches auf. Ursachen einer erniedrigten PTH-Konzentration können z.B. eine Tumorhypercalciämie, eine Vitamin D-Überdosierung oder eine Hyperthyreose sein. Bei dem Patienten mit erniedrigter PTH-Konzentration waren keine weiteren Erkrankungen neben der PKU bekannt und sowohl die Calcium- als auch die Calcidiolkonzentrationen lagen im Referenzbereich. Die Patienten mit normalen PTH-Werten unterschieden sich statistisch nicht von dem Patienten mit erniedrigtem PTH-Wert hinsichtlich des Auftretens von Frakturen ($p = 0,168$) oder des Ergebnisses der DXA-Untersuchungen ($p = 0,453$).

9.8 Risikofaktoren

9.8.1 Genetische Disposition

Ein Risikofaktor für die Entwicklung einer verminderten BMD und ein dadurch erhöhtes Frakturrisiko ist die genetische Disposition. Um diese zu evaluieren, wurden den Studienteilnehmern bei den telefonischen Interviews Fragen über das Vorkommen von Osteoporose oder Osteopenie in der Familie und das Auftreten von Fragilitätsfrakturen der Eltern gestellt. 13 Patienten gaben an, dass bei Verwandten ersten oder zweiten Grades Osteoporose bekannt sei. Die Verwandten ersten Grades waren bei sieben Patienten die Mütter, während die Verwandten zweiten Grades die Großmütter waren. Ein Patient berichtete von dem Vorliegen von Osteoporose sowohl bei seiner Mutter als auch bei seiner Großmutter. Das Alter, in dem die Diagnose „Osteoporose“ gestellt wurde, konnte von den Studienteilnehmern nur sehr ungenau angegeben werden und variierte zwischen „circa 40 Jahre“ bis „deutlich über 90 Jahre“. Diese Altersangaben konnten nicht sinnvoll dahingehend ausgewertet werden, ob bei einem Verwandten eine ungewöhnlich frühe Form der Osteoporose vorlag. Zwei Patienten konnten keine Angaben über ihre Verwandtschaft machen. Bei 83 Befragten waren in der Familie keine Fälle von Osteoporose oder Osteopenie bekannt. Es konnten keine statistischen Zusammenhänge zwischen dem Vorliegen von Osteoporose bei Verwandten und der Gesamtdiagnose durch die DXA-Untersuchungen (Pearson-Chi²-Test $p = 0,091$) oder einer positiven Frakturanamnese (Pearson-Chi²-Test $p = 0,477$) gefunden werden.

Um mögliche Fragilitätsfrakturen der Eltern zu ermitteln, wurde, analog zu Fragebögen der IOF und WHO (37,38), nach Knochenbrüchen durch einen leichten Sturz gefragt. Bei Nachfragen bezüglich der Definition eines „leichten Sturzes“ wurde dieser als Beispiel mit einem Sturz aus dem Stand erläutert. Drei Studienteilnehmer berichteten von einer Fraktur eines Elternteils nach einem leichten Sturz. Vier Patienten konnten keine Angaben zu Knochenbrüchen ihrer Eltern machen und 91 Patienten verneinten solche Frakturereignisse. Es gab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit Auftreten von potentiellen Fragilitätsfrakturen der Eltern und solchen ohne hinsichtlich der WHO-Kategorie der Knochendichte (Pearson-Chi²-Test $p = 0,397$) oder des Auftretens einer Fraktur bei den Befragten (Pearson-Chi²-Test $p = 0,268$). Eine genaue Beurteilung aufgetretener Knochenbrüche bei den Eltern der Befragten hinsichtlich des Auftretens von Fragilitätsfrakturen war natürlich durch die in dieser Studie durchgeführte telefonische Befragung nicht möglich. Der betreffende Fragenkomplex diente ausschließlich zur Identifizierung von potentiell stärker durch Osteoporose und Frakturen gefährdeten Teilnehmern, um eine möglichst vollständige Risikostratifizierung zu erreichen.

9. Ergebnisse

9.8.2 Sexualhormonexposition

9.8.2.1 Frauen

Die 44 befragten Frauen hatten ihre Menarche mit durchschnittlich $12,8 \pm 1,1$ Jahren, wobei das jüngste Alter beim Einsetzen der Menstruation 10 Jahre betrug und das älteste 15 Jahre. Der Median betrug 13,0 Jahre. Die Angaben über die normale Altersspanne bei der Menarche variieren: Als untere Altersgrenze gelten 10 (103) bzw. 11,2 Jahre (104), als obere Altersgrenze 15,6 (104) bis circa 16 Jahre (103). Der Altersmedian wird in der Literatur mit 12,8 (105) bis 13,4 Jahren angegeben (104). Die hier verwendeten Studien stammen aus Deutschland und Österreich und enthalten daher ethnisch vergleichbare Studiengruppen. Wenn man jeweils die Extremwerte der verschiedenen Literaturangaben als Referenz auswählt und so zu einem Altersbereich von 10 bis 16 Jahren gelangt, hatten alle befragten Frauen ihre Menarche innerhalb der normalen Altersspanne. Der Altersmedian der Studienteilnehmerinnen liegt mit 13,0 Jahren ebenfalls im Bereich der Angaben in der Literatur. Die Studienteilnehmerinnen hatten also alle einen rechtzeitigen Pubertätsbeginn und somit keine verkürzte Sexualhormonexpositionszeit. 32 Patientinnen gaben an, einen regelmäßigen Menstruationszyklus zu haben. Elf Patientinnen hatten zwar einen unregelmäßigen Zyklus, aber es befand sich keine Patientin in der postmenopausalen Phase. Eine Patientin war nach einem Adenokarzinom des Uterus vor mehreren Jahren hysterektomiert worden und hatte daher keine Regelblutungen mehr. Drei Studienteilnehmerinnen berichteten von längeren amenorrhöischen Phasen, die zwischen zwei und sechs Monaten anhielten. Weder unregelmäßige Menstruationszyklen noch das Ausbleiben von Regelblutungen hatten einen durch den Pearson- χ^2 -Test berechneten, statistisch signifikanten Unterschied in Hinsicht auf das Gesamtergebnis der DXA-Untersuchungen ($p_{\text{Menstruation regelmäßig}} = 0,794$; $p_{\text{Aussetzer}} = 0,183$) oder das Auftreten einer Fraktur ($p_{\text{Menstruation regelmäßig}} = 0,135$; $p_{\text{Aussetzer}} = 0,320$) im Vergleich zu Patientinnen mit regelmäßiger Menstruation. Sowohl die unregelmäßigen Zyklen als auch das mehrmonatige Fehlen von Perioden könnte auf Hormonmangelzustände bei den Betroffenen hindeuten. Obwohl sich dieser Hormonmangel nicht auf die Knochendichte der Frauen ausgewirkt zu haben scheint, kann dies an der statistischen Verteilung in der relativ kleinen untersuchten Studienpopulation liegen. Klinische Folgen von ungenügenden Hormonkonzentrationen können daher nur rein mathematisch ausgeschlossen werden.

Von den 44 Befragten gaben 22 an, hormonelle Kontrazeptiva einzunehmen. Die Aussagen über die Zeitspanne, seit der die Einnahme erfolgte, waren sehr ungenau. Die Anwendungsdauer der Kontrazeptiva lag zwischen „wenigen Monaten“ und „21 Jahren“, der Mittelwert betrug $5,8 \pm$

9. Ergebnisse

6,4 Jahre. Am häufigsten war die Verwendung von oralen Kontrazeptiva (20 Patientinnen). Eine Patientin benutze ein vaginal anwendbares, hormonelles Kontrazeptivum und eine Patientin verwendete eine intramuskuläre Spritze. Die Einnahme von hormonellen Kontrazeptiva hatte keine Auswirkungen auf die Verteilung der Knochendichtekategorien ($p = 0,094$) oder des Auftretens eines Knochenbruches ($p = 0,304$). Die Zeitspanne der Einnahme beeinflusste die Verteilung dieser beiden Variablen ebenfalls nicht ($p = 0,424$; $p = 0,693$).

Fünf Patientinnen hatten zum Befragungszeitpunkt zwei Kinder, drei Patientinnen hatten ein Kind und 36 Patientinnen hatten keine Kinder. Die Anzahl der Kinder (0 bis 2) bewirkte keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Diagnosen durch die DXA-Messungen ($p = 0,446$) oder der Verteilung von Frakturereignissen ($p = 0,307$).

Zusammenfassend kann man sagen, dass die Sexualhormonexposition der Patientinnen, die durch unterschiedliche Fragen eingeschätzt wurde, bei keiner Patientin stark vermindert zu sein schien und keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit der Knochendichte oder der Frakturhäufigkeit aufwies.

9.8.2.2 Männer

Von den 54 befragten Männern konnten zehn keine Angaben zum Alter beim ersten Bartwuchs machen. Die verbleibenden 44 Männer bemerkten mit durchschnittlich $15,3 \pm 1,8$ Jahren ihren ersten Bartwuchs. Das jüngste Alter bei beginnendem Bartwuchs betrug 11 Jahre, das älteste 20 Jahre. Der Median betrug 16,0 Jahre. Zum „normalen“ Zeitpunkt des ersten Bartwuchses gibt es in der Literatur nur sehr ungenaue Angaben, da der Verlauf der Pubertät bei Jungen vor allem durch die Entwicklung der primären Geschlechtsmerkmale beurteilt wird. Die einzige Literaturstelle, die sich auch mit dem Bartwuchs beschäftigt, gibt eine Altersspanne von ungefähr 12,5 bis 17,5 Jahren an (103). Dementsprechend hatten zwei Patienten einen frühen Beginn des Bartwuchses mit 11 bzw. 12 Jahren, während vier Patienten einen späten Bartwuchs mit 18 Jahren und ein Patient mit 20 Jahren beschrieben. Bei den fünf Patienten mit verspätetem Beginn des Bartwuchses kann man von einer verminderten Sexualhormonexpositionszeit ausgehen. Die Gesamtdiagnose der Knochendichteuntersuchungen war nicht unterschiedlich auf die verschiedenen Alter beim ersten Bartwuchs verteilt (Pearson-Chi²-Test $p = 0,614$), sodass die verkürzte Sexualhormonexposition die Knochendichte zumindest nicht statistisch signifikant verändert zu haben scheint.

9. Ergebnisse

9.8.3 Modifizierbare Risikofaktoren

9.8.3.1 Rauchstatus

Der erste erfragte Lebensstilfaktor war der Rauchstatus der Patienten. 13 Befragte waren zum Zeitpunkt der Befragung Raucher und 15 waren ehemalige Raucher. 70 Patienten hatten niemals regelmäßig geraucht. Metaanalysen großer Studien fanden heraus, dass aktive Raucher ein deutlich erhöhtes Frakturrisiko im Vergleich zu Nichtrauchern hatten (46,47). Ehemalige Raucher hatten zwar ein niedrigeres Risiko für eine Fraktur als aktive Raucher, aber ein höheres als Nichtraucher (46). Bei den 98 Befragten konnte mittels des Pearson-Chi²-Tests kein signifikanter Unterschied im Frakturstatus der drei unterschiedlichen Gruppen gefunden werden ($p = 0,659$), ebenso wenig wie bei der Knochendichte ($p = 0,290$). Das Frakturrisiko bei Rauchern ist zusätzlich abhängig vom Geschlecht: In Studien hatten Männer ein höheres Risiko als Frauen (46). Bei der in dieser Doktorarbeit untersuchten Studienpopulation gab es auch nach der Aufteilung in Männer und Frauen keine signifikanten Unterschiede im Vorliegen einer Fraktur zwischen aktiven Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern ($p_{\text{♀}} = 0,194$; $p_{\text{♂}} = 0,814$). Die BMD war ebenfalls nicht bei einer Gruppe signifikant niedriger ($p_{\text{♀}} = 0,328$; $p_{\text{♂}} = 0,619$). Neben dem Rauchstatus wurde bei aktiven und ehemaligen Rauchern noch eine Quantifizierung des Zigarettenkonsums durch Berechnen der Packungsjahre (siehe 7.3.4) unternommen. Zwei Raucher konnten keine Angaben zur Dauer und Menge ihres Nikotinkonsums machen. Die 26 verbleibenden Raucher konsumierten durchschnittlich $8,95 \pm 22,84$ Packungsjahre. Der geringste Zigarettenkonsum betrug 0,1 Packungsjahre, der höchste 115,0 Packungsjahre. Auch zwischen der Anzahl der Packungsjahre konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich des Vorliegens eines Knochenbruchs (Pearson-Chi²-Test $p = 0,242$) oder der Diagnose durch die DXA-Untersuchungen (Pearson-Chi²-Test $p = 0,480$) festgestellt werden. Der Rauchstatus der vorliegenden Studienpopulation hatte also keinen statistisch nachweisbaren Effekt auf das Frakturrisiko oder die Knochendichte.

9.8.3.2 Alkohol

Alle 98 befragten Patienten gaben Auskunft über ihren Alkoholkonsum. Neun Studienteilnehmer gaben an, regelmäßig mehrmals pro Woche Alkohol zu trinken. Drei dieser Patienten konnten weder Angaben zu den konsumierten Getränken noch zu der konsumierten Menge machen. Für die restlichen sechs Patienten wurden aus der wöchentlich getrunkenen Menge und den dabei bevorzugten Getränken (Bier und Wein) die täglich konsumierten Alkoholeinheiten berechnet. Eine Einheit entsprach dabei acht Gramm reinen Alkohols (siehe 8.3.4). In einer großen Studie wurde beobachtet, dass bei einem täglichen Alkoholkonsum von mehr als zwei Einheiten das

9. Ergebnisse

Frakturrisiko deutlich anstieg, während in dem Bereich zwischen null und zwei Einheiten keine Veränderung des Frakturrisikos bestand (49). Die täglich konsumierte Alkoholmenge betrug bei fünf Studienteilnehmern bis zu zwei Einheiten pro Tag. Bei einem Patienten lag die tägliche Alkoholmenge bei 2,04 Einheiten und damit gerade oberhalb des Schwellenwertes von zwei Einheiten. Es konnte nach Anwendung des Pearson-Chi²-Tests keine statistischen Unterschiede zwischen der unterschiedlichen Anzahl von täglich konsumierten Alkoholeinheiten bezüglich des Auftretens einer Fraktur ($p = 0,487$) oder der Knochendichte ($p = 0,463$) gezeigt werden.

Der bei den Studienteilnehmern vorliegende Alkoholkonsum beeinflusste den Knochenstoffwechsel also nicht statistisch nachweisbar. Dies korreliert mit Angaben in der Literatur, laut denen ein „mäßiger“ („moderate“) Alkoholkonsum keine (48) bzw. keine belegbaren Auswirkungen auf den Knochenstatus hat (32). Obwohl der Terminus „mäßiger Konsum“ nicht definiert wird, scheinen zwischen null und zwei Einheiten Alkohol pro Tag dem zu entsprechen. Höherer Alkoholkonsum beeinflusst den Knochenstatus negativ. So wurden z.B. niedrigere Konzentrationen des Knochenaufbaumarkers Osteocalcin und der Schweregrad von bereits diagnostizierter Osteopenie mit erhöhtem Alkoholkonsum assoziiert (48). Auch bei der vorliegenden Studienpopulation war die Verteilung der Patienten mit und ohne Alkoholkonsum auf die Kategorien der Osteocalcinkonzentrationen (unterhalb/innerhalb/oberhalb des Referenzbereiches) statistisch signifikant (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,047$).

Der genaue Mechanismus der Beeinflussung der Knochen durch Alkohol ist noch nicht bekannt; es kommen sowohl begleitende Umstände bei Alkoholabhängigkeit, wie eine Vernachlässigung der Ernährung und reduzierte Bewegung, als auch direkte Effekte auf Osteoblasten und Osteoklasten in Frage (32).

Die Validität der Selbstauskünfte, die während der telefonischen Befragung gegeben wurden, ist möglicherweise relativ niedrig, da die Patienten vermutlich sozial und medizinisch erwünschte Antworten gaben. Diese Verzerrung lässt sich bei Befragungen allerdings nicht vermeiden. Die quantitativen und statistischen Aussagen sind daher wahrscheinlich nur begrenzt repräsentativ für die realen Bedingungen der untersuchten Studienpopulation.

9.8.3.3 Körperliche Aktivität

59 der 98 befragten Patienten (60,2 Prozent) trieben regelmäßig Sport. 48 Befragte übten dabei eine Sportart, neun übten zwei Sportarten und zwei übten drei verschiedene Sportarten aus.

9. Ergebnisse

Tabelle 21 zeigt die Anzahl der absolvierten Trainingseinheiten pro Woche und die Dauer dieser Trainingseinheiten:

		Sportart 1	Sportart 2	Sportart 3
n		59	11	2
Dauer einer Einheit (h)	\bar{x}	1,5 ± 1,1	1,3 ± 0,5	1,0
	Min	0,3	0,5	0,5
	Max	8,0	2,0	1,5
Anzahl der Einheiten pro Woche	\bar{x}	3,0 ± 2,3	1,8 ± 1,0	7,0
	Min	2,0	1,0	7,0
	Max	14,0	3,0	7,0

Tabelle 21: Dauer und Anzahl der Trainingseinheiten

n = Anzahl der Patienten; \bar{x} = Mittelwert ± Standardabweichung; Min = Minimum; Max = Maximum

Die WHO empfiehlt allen Personen zwischen 18 und 64 Jahren, die nicht an einer eingeschränkten Mobilität leiden, wöchentlich mindestens 150 Minuten einer mäßig intensiven, körperlichen Aktivität auszuüben (50). Zu diesen körperlichen Aktivitäten gehören sowohl in der Freizeit ausgeübte Sportarten als auch die körperliche Aktivität am Arbeitsplatz, im Haushalt und zur Fortbewegung (50). Die befragten Patienten betrieben wöchentlich durchschnittlich $305,0 \pm 349,5$ Minuten Sport. Das Minimum der wöchentlichen sportlichen Aktivität betrug 30,0 Minuten, das Maximum 2400,0 Minuten. Die sportlich aktiven Patienten lagen also durchschnittlich über dem empfohlenen Zeitrahmen, besonders da in diesem Durchschnittswert ausschließlich Sport berücksichtigt wurde. Andere Formen der körperlichen Aktivität würden also noch additiv hinzukommen. Jeder sportlich aktive Patient übte seine jeweilige Sportart für mehr als zehn Minuten am Stück aus (siehe Tabelle 21). Dies entspricht den Empfehlungen der WHO (50). Speziell für eine Verbesserung des Knochenstatus werden Sportarten empfohlen, die eine Zugspannung oder Druck auf die Knochen ausüben, wie z.B. Gewichtraining oder Joggen. Diese Sportarten sollten drei- bis fünfmal die Woche mit Trainingseinheiten zwischen 30 bis 60 Minuten ausgeübt werden (50) und können eine Erhöhung der Knochendichte bzw. eine Verbesserung von bereits verminderter Knochendichte bewirken (50,106,107). Eine Beurteilung der angegebenen Sportarten der Patienten hinsichtlich dieser Kriterien war problematisch, da die Befragten oftmals keine konkreten Aussagen machten. Zusätzlich war eine Einteilung der Sportarten hinsichtlich der Einwirkung auf die Knochen schwierig. Die meisten Patienten betrieben Sportarten, die potentiell die Knochen stärken könnten, z.B. Krafttraining (fünf

9. Ergebnisse

Patienten), Fußball (sieben Patienten) oder Joggen (fünf Patienten). Die tatsächliche Auswirkung auf den Knochenstatus ist allerdings von der Intensität, mit der die jeweilige Sportart ausgeübt wurde, abhängig, die durch eine Befragung nicht zu eruieren ist.

Ein Unterschied im Bezug auf die Knochendichte konnte zwischen den sportlich aktiven und nicht aktiven Patienten nicht gefunden werden (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,933$). Viele Studien berichten zusätzlich zu dem positiven Effekt von körperlicher Aktivität auf die Knochendichte über eine negative Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und der Frakturhäufigkeit (106,107). In der hier untersuchten Studienpopulation war das Auftreten von Frakturen zwischen den sportlich aktiven und nicht aktiven Patienten nicht verschieden (Pearson-Chi²-Test $p = 0,889$). Die Ausübung von mindestens einer Sportart hatte also keine statistisch nachweisbaren Auswirkungen auf die Knochendichte oder das Auftreten von Frakturen bei den 98 befragten Patienten. Die 39 Patienten, die zum Zeitpunkt der Befragung nicht regelmäßig Sport trieben, sollten trotzdem über die positiven Effekte von Sport auf die Knochen aufgeklärt werden, da das Frakturrisiko dieser Patienten durch Sport potentiell verringert werden könnte.

Neben der sportlichen Aktivität wurden die Studienteilnehmer bei den telefonischen Interviews auch über ihr Aktivitätsniveau während der Arbeitszeit befragt. Eine Beurteilung der Aktivität erfolgte entsprechend den PAL (siehe 8.3.4). Tabelle 22 zeigt die Verteilung der Befragten auf die unterschiedlichen Aktivitätsniveaus:

PAL	n	%
ausschließlich sitzend	16	16,3
überwiegend sitzend	25	25,5
überwiegend stehend/gehend	26	26,5
körperlich anstrengende Arbeit	24	24,6
nicht anwendbar	7	7,1
Gesamt	98	100,0

Tabelle 22: Einteilung der Patienten nach PAL

n = Anzahl der Patienten; % = prozentualer Anteil der Patienten

Die Kategorie „nicht anwendbar“ wurde bei Patienten benutzt, deren körperliches Aktivitätsniveau nicht von den PAL zu erfassen war, z.B. bei einer Rollstuhlfahrerin, und bei Patienten, die laut eigenen Angaben keine der Antwortmöglichkeiten für zutreffend hielten. Die verschiedenen PAL-Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich des Auftretens von

9. Ergebnisse

Osteopenie und Osteoporose ($p = 0,743$). Bei der Anwendung des Pearson- χ^2 -Tests ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den PAL-Gruppen bezüglich des Auftretens von Frakturen ($p = 0,010$): Die Kategorien „ausschließlich sitzend“ und „überwiegend stehend/gehend“ enthielten dabei weniger Patienten mit Frakturen als dies bei gleicher Verteilung zu erwarten gewesen wäre, während die Kategorien „überwiegend sitzend“ und „körperlich anstrengende Arbeit“ mehr Patienten mit Frakturen aufwiesen. Obwohl diese Unterschiede statistisch signifikant sind, ist es unwahrscheinlich dass sie eine tatsächliche Verbindung der beiden Variablen widerspiegeln. Für einen wahren Zusammenhang müssten entweder weniger Patienten mit Fraktur in den „aktiveren“ PAL oder mehr Patienten mit Fraktur in den weniger aktiven PAL vertreten sein. Zusätzlich ist es nicht nachvollziehbar, warum das berufliche Aktivitätsniveau zum Zeitpunkt der Befragung eine Auswirkung auf Frakturgeschehen haben sollte, die in den meisten Fällen während der Kindheit auftraten (siehe 9.3.2). Die statistische Signifikanz ist daher nicht plausibel.

Eine genaue Einschätzung der körperlichen Aktivität der Befragten war durch die in dieser Doktorarbeit erhobenen und ausgewerteten Parameter nicht möglich. Dazu wäre eine ausführliche Befragung mittels spezieller Fragebögen notwendig gewesen, die es ermöglicht hätten, einen täglichen Energieumsatz der Patienten zu berechnen. Dies wäre im Rahmen der möglichst kurzen telefonischen Befragung, die für diese Studie stattfand, nicht möglich gewesen. Allerdings sind zurzeit noch keine genauen Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen dem Ausmaß von körperlicher Aktivität und einer Veränderung der Knochendichte und des Frakturrisikos bekannt (107). Körperlich aktive Personen haben einen besseren Knochenstatus und weniger Frakturen als wenig oder gar nicht aktive Personen; eine exaktere Aussage ist nicht möglich. Daher war es für die Beurteilung der untersuchten Studienpopulation hinsichtlich ihrer Aktivität ausreichend, die oben erläuterten Faktoren „Sport“ und „Beruf“ zu erfragen, um zu einer groben Einschätzung gelangen zu können. Ein positiver Effekt von einem höheren körperlichen Aktivitätsniveau auf die Knochendichte oder das Vorliegen von Frakturen konnte bei den 98 befragten Patienten nicht beobachtet werden.

9.8.3.4 Body-Mass-Index

Die Auswertung der Akten ergab, dass 71 Patienten laut BMI-Klassifikation der WHO ein normales Gewicht hatten. Ein BMI von mindestens 25 kg/m^2 lag bei 47 Patienten vor, die daher als übergewichtig bzw. adipös eingestuft wurden. Untergewicht wiesen dagegen nur drei Patienten auf (Tabelle 23).

9. Ergebnisse

	Anzahl der Patienten	Prozent
Untergewicht	3	2,5
Normalgewicht	71	58,2
Übergewicht	28	23,0
Adipositas Grad I	15	12,3
Adipositas Grad II	2	1,6
Adipositas Grad III	2	1,6
keine Messung	1	0,8
Gesamt	122	100,0

Tabelle 23: Verteilung der Patienten auf BMI-Kategorien

Im Vergleich zur deutschen Normalbevölkerung (Stand 2009) wiesen die PKU-Patienten deutlich häufiger ein Normalgewicht auf (BRD: 46,5 Prozent) und weniger oft Übergewicht (BRD: 36,7 Prozent) (108). Untergewicht und Adipositas Grad I-III waren in der deutschen Bevölkerung und in der hier untersuchten Studiengruppe mit vergleichbarer Häufigkeit vertreten. Zwischen den verschiedenen BMI-Kategorien konnte mittels des Pearson-Chi²-Tests keine Unterschiede im Frakturstatus ermittelt werden ($p = 0,137$). Die Aufteilung der Ergebnisse der DXA-Untersuchungen auf die BMI-Kategorien war allerdings statistisch signifikant (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,013$). Osteoporose trat bei Patienten mit Unter- oder Normalgewicht häufiger auf als erwartet, während Patienten mit einem BMI ab 25 kg/m² seltener eine Osteoporose hatten. Patienten mit Adipositas Grad I bis III hatten häufiger eine normale BMD, wohingegen Unter- bis Übergewichtige seltener als erwartet eine normale BMD aufwiesen. Bei dem Auftreten von Osteopenie war kein klarer Trend erkennbar. Insgesamt hatten Patienten mit einem höheren BMI also häufiger einen Normalbefund der Knochendichte und solche mit einem BMI kleiner als 25 kg/m² häufiger eine Osteoporose, als dies bei einer rein zufälligen Verteilung zu erwarten gewesen wäre. Dies passt zu Literaturangaben, die eine Assoziation zwischen niedrigem BMI und verminderter Knochendichte beschreiben (33).

Eine Abnahme des Körpergewichts innerhalb der letzten zwölf Monate, die bei den telefonischen Interviews erfragt wurde, fand bei elf Patienten statt. Dabei nahmen diese Studienteilnehmer durchschnittlich 3,7 Kilogramm Körpergewicht innerhalb von 4,5 Monaten ab. Ein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Abnahme hinsichtlich der Knochendichte (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,593$) oder des Frakturstatus ($p = 0,344$) konnte nicht beobachtet werden.

9. Ergebnisse

9.8.4 Medikamente

Die Einnahme von Medikamenten wurde bei der Auswertung der Patientenakten erfasst. Zusätzlich wurden die Studienteilnehmer telefonisch zu diesem Thema befragt. Die ASM, die als Medikamente gelten und verschrieben werden, wurden gesondert ausgewertet (siehe 9.5.2 und 9.6.1). Die Medikamente wurden dahingehend ausgewertet, ob ihre Einnahme bekanntermaßen eine Auswirkung auf die Knochendichte hat (siehe 6.2.3.4).

Ein Patient nahm ein Jahr lang täglich 40 mg Pantoprazol, einen Protonenpumpenhemmer, ein. Bei diesem Patienten lag eine Osteopenie vor. Er gab zusätzlich einen zehn Jahre zurückliegenden Knochenbruch an. Ein negativer Einfluss von Protonenpumpenhemmern auf die Knochendichte und das Frakturrisiko wird zurzeit neu evaluiert, da die Studienlage unklar ist (33,60). Allerdings sind in der Literatur beschriebene Effekte erst ab einer mehrjährigen Einnahme nachweisbar (33), sodass ein Zusammenhang zwischen der Einnahme des Protonenpumpenhemmers und der Osteopenie bei diesem Patienten unwahrscheinlich ist. Die vor zehn Jahren stattgefundenene Fraktur hatte keinen Zusammenhang mit der einjährigen Pantoprazoleinnahme.

Eine Einnahme von Glucocorticoiden, der Wirkstoffgruppe mit den größten Auswirkungen auf die Knochendichte bei gleichzeitig hoher Einnahmeprävalenz (57–59), fand laut Akten nicht statt. Bei der Befragung hingegen gaben vier Patienten an, Glucocorticoide einzunehmen bzw. eingenommen zu haben. Zwei Patienten nutzten inhalative Glucocorticoidsprays bei Asthma bronchiale; bei einem dieser Patienten war die Nutzung auf fünf Jahre beschränkt gewesen, in denen er das Spray nur bei Bedarf einnahm. Der andere Patient nahm seit seiner Kindheit Budesonid in unterschiedlichen Dosierungen ein. Der dritte Patient mit Glucocorticoideinnahme litt eine Saison lang unter allergischem Asthma bronchiale, das er ebenfalls mit inhalativen Sprays behandelte. Der vierte Patient nutzte seit fünf Jahren Cortison topisch zur Behandlung einer Psoriasis vulgaris. Die Auswertung dieser Angaben war schwierig, da keine genauen Aussagen zur Tagesdosis und Zeitraum der Anwendung gemacht werden konnten. Der negative Effekt von Glucocorticoiden ist dosisabhängig und kumulativ; die tägliche Schwellendosis, ab der mit einer Verminderung der Knochendichte gerechnet wird, beträgt 7,5 mg eines Prednisolonäquivalents für mindestens drei Monate (33,37). Allerdings wurde auch bei Dosen ab 2,5 mg Prednisolonäquivalent für drei Monate eine deutliche Erhöhung des Frakturrisikos beschrieben (57). 12 bis 24 Monate nach Beenden der Einnahme wird davon ausgegangen, dass kein Effekt mehr zu erwarten ist (33). Diese Literaturangaben gehen dabei allerdings von einer oralen Aufnahme aus. Die Inhalation von Glucocorticoiden wird in einer Studie auch mit einer

9. Ergebnisse

verminderten Knochendichte und einer erhöhten Frakturrate assoziiert (57). Eine Aussage zur Schwellendosis bei Inhalation wird allerdings nicht gemacht. Die maximale Tagesdosis von Budesonid bei Asthma bronchiale beträgt 1600 µg bei Erwachsenen (109). Eine Umrechnung in Prednisolonäquivalent ist allerdings nicht möglich, da Budesonid nur sehr gering systemisch aufgenommen wird. Die Auswirkungen einer topischen Glucocorticoidtherapie auf die BMD sind nicht in der Literatur beschrieben. Keiner der vier Patienten hatte eine Fraktur in der Anamnese, bei allen lag aber eine Osteopenie vor. Die Verwendung der Glucocorticoide lag allerdings bei zwei Patienten schon mehrere Jahre zurück, sodass eine Auswirkung davon nicht mehr zu erwarten war. Die anderen zwei Patienten nutzten zum Befragungszeitpunkt Glucocorticoide; diese Nutzung konnte allerdings wegen fehlender Studienlage nicht bewertet werden. Statistisch wirkte sich eine Corticosteroideinnahme nicht auf die Verteilung der Ergebnisse der DXA-Untersuchungen aus (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,832$). Es ist daher unwahrscheinlich, dass die Einnahme von Corticosteroiden einen negativen Effekt auf die Knochendichte der untersuchten Patienten hatte.

Glitazone, Testosteronantagonisten, Aromatasehemmer oder sedierend wirkende Medikamente, die laut deutschen Leitlinien das Frakturrisiko erhöhen (33), wurden von der Studienpopulation nicht eingenommen.

Zwei Patienten nahmen BH₄ (Sapropterindihydrochlorid, „Kuvan“) ein, das bei einigen Varianten der PAH-Mutation eine Reduktion der Phenylalaninkonzentrationen bewirken kann (13,19). BH₄ hat zwar, soweit bekannt, keine direkte Wirkung auf den Knochenstoffwechsel, aber durch die erniedrigten Phenylalaninkonzentrationen der Patienten kann eine Reduktion der täglichen ASM-Menge und damit der so aufgenommenen Vitamin D- und Calciummengen erfolgen. Ein Patient nahm zum Befragungszeitpunkt keine ASM mehr ein, während der andere Patient weiterhin täglich eine ASM zu sich nahm. Dafür gab der Patient ohne ASM-Einnahme an, keine PKU-Diät mehr einzuhalten und daher auch Vitamin D- und calciumreiche Lebensmittel (Milchprodukte, Eigelb etc., siehe 9.5 und 9.6) zu verzehren. Der Wegfall der Calcium- und Vitamin D-Zufuhr aus den ASM wird daher vermutlich durch die Aufnahme anderer Lebensmittel kompensiert.

9. Ergebnisse

9.8.5 Nahrungsergänzungsmittel

Im Rahmen der telefonischen Interviews wurden die Studienteilnehmer über die Einnahme von Nahrungsergänzungsmitteln befragt. Zwei der 98 Befragten nahmen Zinktabletten zu sich (20 mg bzw. 2,3 mg). Ebenfalls zwei Patienten supplementierten täglich 400 µg Folsäure. Jeweils ein Patient nahm 400 mg Magnesium und 100 µg Selen ein.

9.8.6 Nebendiagnosen

Sowohl bei der Aktenauswertung als auch bei der Befragung wurden alle Erkrankungen, die zusätzlich zur PKU bekannt waren, erfasst. Die Auswertung dieser „Nebendiagnosen“ erfolgte anhand der deutschen Leitlinien für Osteoporose (33), die eine Übersicht von Erkrankungen mit Auswirkungen auf die Knochendichte enthalten.

Ein Patient litt laut Akte an einer Hyperthyreose, die allerdings nicht medikamentös therapiert wurde. Die BMD dieses Patienten wurde bei zwei DXA-Untersuchungen als leicht vermindert entsprechend einer Osteopenie eingestuft. Der Patient konnte telefonisch nicht befragt werden, sodass eine Evaluation potentieller weiterer Risikofaktoren und des Frakturstatus nicht möglich war. Die Hyperthyreose könnte die Verminderung der Knochendichte im Sinne einer sekundären Osteopenie bewirkt haben. Ein Nachweis dieser Kausalität ist allerdings mit den vorliegenden Daten nicht möglich.

Bei einer Patientin wurde 2009 ein Endometriumkarzinom diagnostiziert, das mit einer Hysterektomie behandelt wurde. Eine zusätzliche Bestrahlung oder Chemotherapie, die eine Auswirkung auf die Knochendichte hätte haben können (110), fand laut Patientin nicht statt. Auch ossäre Fernmetastasen traten nicht auf.

Andere Erkrankungen, die in den Leitlinien erwähnt werden (siehe 6.2.3.3), traten in der untersuchten Studienpopulation nicht auf.

9.9 Risikostratifizierung

Es gibt verschiedene standardisierte Fragebögen, die eine Einschätzung des individuellen Osteoporose- bzw. Frakturrisikos ermöglichen sollen, um so gefährdete Personen zu identifizieren. Für den deutschen Sprachraum existieren drei verschiedene Fragebögen: Von der WHO (37), der IOF (38) und von der DVO (39). Der WHO-Fragebogen setzt voraus, dass schon eine DXA-Untersuchung stattgefunden hat; er berechnet die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit einer Hüft- oder Schenkelhalsfraktur bzw. irgendeiner osteoporotischen Fraktur (37). Die Fragebögen der DVO und der IOF sollen dabei helfen, die Indikation für eine DXA-Untersuchung zu stellen. Beim Auftreten mehrerer Risikofaktoren für Osteoporose und osteoporotische Fragilitätsfrakturen wird zur Durchführung einer BMD-Messung geraten. Die drei Fragebögen benutzen teilweise unterschiedliche Risikofaktoren und Schwellenwerte, um das Risiko der Befragten zu evaluieren. Tabelle 24 zeigt eine Zusammenfassung der für die untersuchte Studienpopulation relevanten Risikofaktoren, die von den verschiedenen Fragebögen erfasst werden:

9. Ergebnisse

RF	Beschreibung	Fragebogen	Bemerkungen
1	Alter \geq 40 Jahre	IOF	DVO \rightarrow fragt nach Alter WHO \rightarrow statistisch für 40 bis 90 Jahre ausgelegt
2	Weiblich	DVO, IOF, WHO	
3	BMI	DVO, IOF, WHO	DVO, WHO \rightarrow Berechnung des BMI IOF \rightarrow Untergewicht ($< 19 \text{ kg/m}^2$)
4	Körpergrößenabnahme $> 2,0 \text{ cm}$	DVO, IOF	DVO \rightarrow fragt nach aktueller und frühere Körpergröße; Leitlinie: „Abnahme um mehr als 2 cm seit letzter Messung“ IOF \rightarrow Körpergrößenabnahme $> 3 \text{ cm}$
5	BMD $< -1,0$	WHO	DVO, IOF \rightarrow sollen abklären, ob DXA sinnvoll ist
6	Femurhalsfraktur eines Elternteils	DVO, IOF, WHO	
7	Verminderte BMD bei Verwandten	IOF	
8	Fraktur im Erwachsenenalter	DVO, IOF, WHO	DVO \rightarrow Arm, Fuß, Bein, Rippen, Becken > 50 Jahre; Wirbelkörperfraktur IOF \rightarrow „nach Sturz“ WHO \rightarrow „nach einem leichten Trauma“
9	Aktueller/ehemaliger Raucher	DVO, IOF, WHO	DVO, WHO \rightarrow nur aktuell
10	> 2 Einheiten Alkohol/d	IOF, WHO	WHO \rightarrow „ ≥ 3 Einheiten“
11	< 10 Minuten Sonnenexposition/d + keine Einnahme von Vitamin D ₃ -Präparaten	IOF	
12	Kein Konsum von Milch + keine Einnahme von Calciumpräparaten	IOF	

Tabelle 24: Risikofaktoren

RF = Nummerierung der Risikofaktoren; + = und

9. Ergebnisse

Bei einigen Risikofaktoren (z.B. RF 4) unterscheiden sich die Grenzwerte. In diesen Fällen wurden bei der Auswertung die niedrigeren Werte verwendet, um die maximal mögliche Anzahl von Patienten mit dem jeweiligen Risikofaktor zu identifizieren. Eine Auswertung der körperlichen Aktivität entsprechend einer Frage der IOF, ob pro Tag weniger als 30 Minuten körperlich aktiv verbracht werden, war nicht möglich (siehe 9.8.3.3). Risikofaktor 12 nahm bei den untersuchten PKU-Patienten eine Sonderstellung ein: Wegen der PKU-Diät nahmen die meisten Befragten keine Milchprodukten zu sich (siehe 9.6.1.5). Auch die Einnahme von speziellen Calciumpräparaten zum Zeitpunkt der Befragung war gering (siehe 9.6.1.2). Dagegen nahmen 81 von 98 Patienten ASM ein, die zur Deckung des Calcium-Tagesbedarfs beitrugen. Diese Patienten nahmen also mehr Calcium auf, als dies bei Stoffwechselgesunden ohne Konsum von Milchprodukten und Calciumpräparateinnahme der Fall gewesen wäre, und erfüllten daher die IOF-Kriterien für das Vorliegen des Risikofaktors 12 nicht. Patienten mit dem Risikofaktor 12 nahmen also weder ASM noch Calciumpräparate ein und konsumierten keine Milchprodukte. Alle drei Fragebögen enthalten außerdem Fragen zu Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus Typ I und der Einnahme von verschiedenen Medikamenten. Diese Fragen trafen bei keinem hier untersuchten Patienten zu und wurden daher nicht in die Risikostratifizierung mit einbezogen.

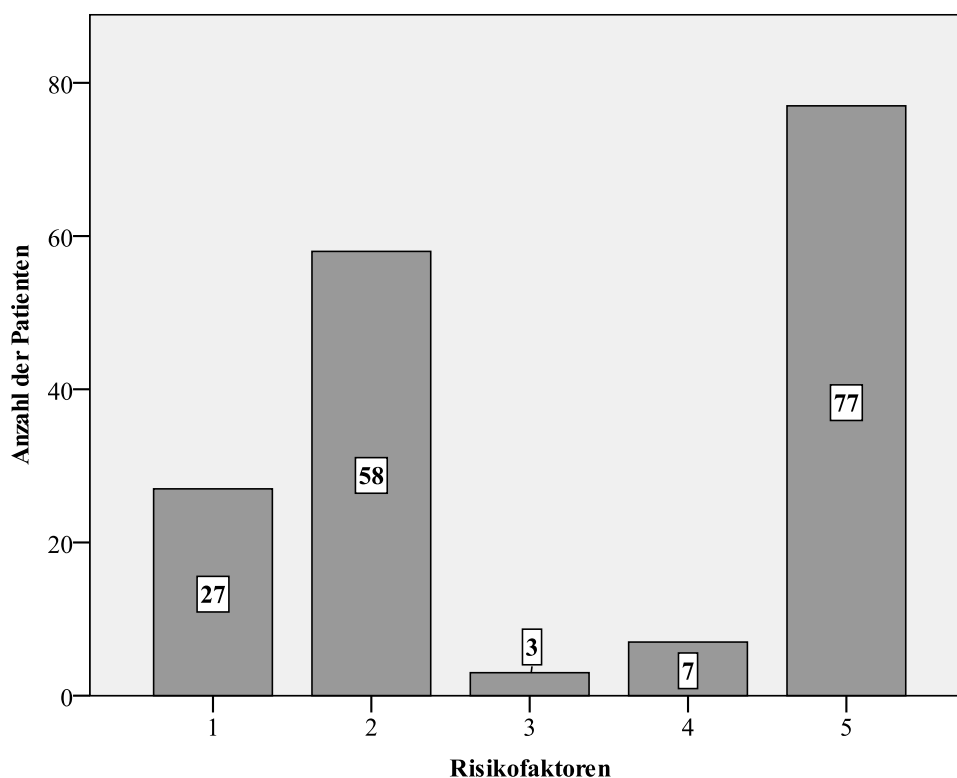


Abbildung 7a: Häufigkeit der aus den Akten entnehmbaren Risikofaktoren

9. Ergebnisse

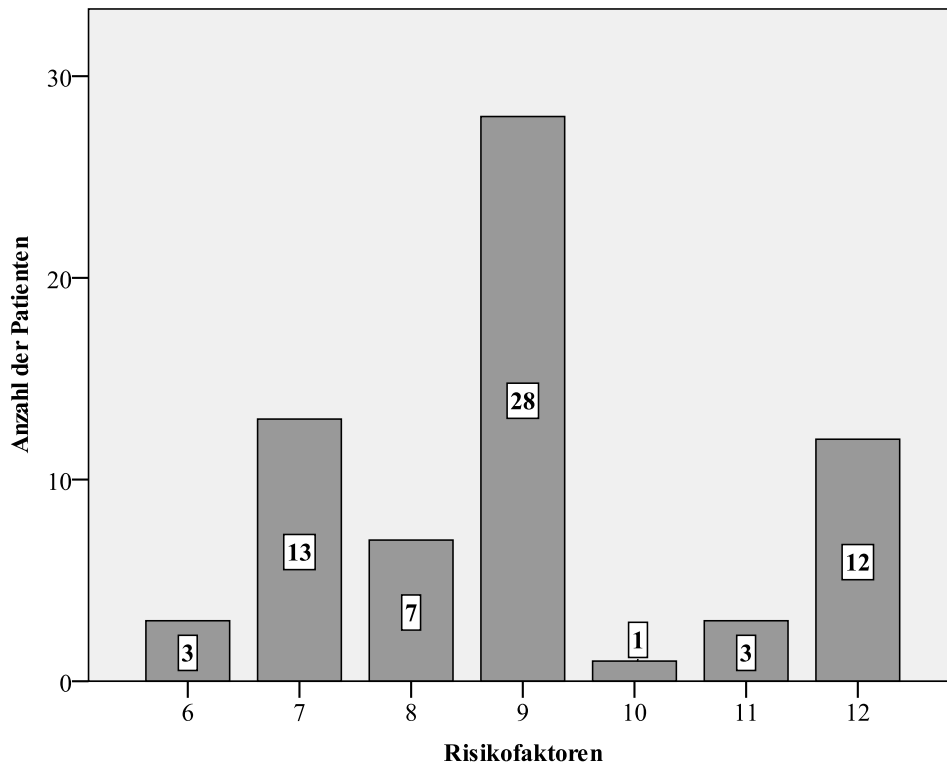


Abbildung 7b: Häufigkeit der erfragten Risikofaktoren

Nummerierung der Risikofaktoren: Siehe Tabelle 25

Abbildung 7a zeigt die Häufigkeit der Risikofaktoren, die durch eine Auswertung der Akten zu erheben waren, während Abbildung 7b die abgefragten Risikofaktoren darstellt.

	Summe der RF der Patienten mit alleiniger Aktenauswertung	Summe der RF der Befragten
n	24	98
\bar{x}	$1,8 \pm 1,0$	$2,0 \pm 1,1$
Med	2,0	2,0
Min	0	0
Max	4	5

Tabelle 25: Summe der Risikofaktoren der untersuchten Subgruppen

RF = Risikofaktoren; n = Anzahl der Patienten; \bar{x} = Mittelwert \pm Standardabweichung; Med = Median; Min = Minimum; Max = Maximum

Die 24 Patienten, die nicht telefonisch befragt werden konnten und bei denen daher nur eine Aktenauswertung stattfand, hatten durchschnittlich $1,8 \pm 1,0$ Risikofaktoren, während die 98

9. Ergebnisse

befragten Patienten im Durchschnitt $2,0 \pm 1,1$ Risikofaktoren aufwiesen. Die Aktenauswertung konnte nur Informationen über das Vorkommen von fünf Risikofaktoren geben; bei den Befragten lagen Informationen zum Auftreten von zwölf Risikofaktoren vor. Am häufigsten lagen in beiden Subgruppen zwei Risikofaktoren vor. Die befragten Patienten hatten maximal fünf von zwölf potentiellen Risikofaktoren, die Patienten mit alleiniger Aktenauswertung hatten maximal vier von fünf möglichen Risikofaktoren. Eine Bewertung hinsichtlich der Gewichtung der verschiedenen Faktoren ist schwierig, da zwischen den verschiedenen Organisationen (DVO, IOF und WHO) keine Einigkeit herrscht (40). Die Summe der vorhandenen Risikofaktoren hatte keine Auswirkungen auf das Auftreten von Frakturen (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,889$). Die DXA-Kategorien der BMD waren signifikant auf die unterschiedliche Anzahl der Risikofaktoren verteilt: Osteopenie trat ab zwei vorhandenen Risikofaktoren deutlich häufiger als erwartet auf und Osteoporose ab drei Risikofaktoren (Pearson-Chi²-Test: $p = 0,000$). Diese statistische Signifikanz war allerdings nicht mehr zu beobachten, wenn der Risikofaktor „verminderte BMD“ (RF 5) aus der Wertung herausgenommen wurde ($p = 0,369$). Die übrigen Risikofaktoren hatten also in ihrer Summe keinen signifikanten Einfluss auf die Verteilung der BMD-Kategorien. Das Auftreten dieser Risikofaktoren hat in der hier untersuchten Studienpopulation die BMD nicht nachweislich beeinflusst.

Laut den deutschen Leitlinien der DVO ist eine medikamentöse Therapie von Osteoporose dann indiziert, wenn der T-Wert eines Patienten unter einen alters- und geschlechtsabhängigen Schwellenwert fällt ($\text{♀} \leq 60$ Jahre, $\text{♂} \leq 70$ Jahre: $T \leq -4,0$; $\text{♀} 60-65$ Jahre: $T \leq -3,5$) (33). Keiner der Studienteilnehmer wies einen so negativen T-Wert auf. Die Therapiegrenze wird um 0,5 angehoben ($-3,5$ bzw. $-3,0$), wenn eine Fragilitätsfraktur der Eltern angegeben wird (RF 6, siehe Tabelle 24), eine Fraktur nach dem 50. Lebensjahr auftrat (RF 8) oder der Patient aktuell raucht (RF 9). Jeweils einer dieser drei speziellen Risikofaktoren traf auf 16 von den 98 befragten Patienten zu. Diese 16 Patienten lagen allerdings trotz des Anhebens der Therapiegrenze mit ihren T-Werten im nicht therapiebedürftigen Bereich.

10. Diskussion

In der vorliegenden Studie wurden die Knochendichte und die Frakturhäufigkeit von Erwachsenen mit PKU ausgewertet. Die Erhebung einer Frakturanamnese fand in dieser Studie das erste Mal an einer ausschließlich erwachsenen Patientengruppe mit PKU statt. Zusätzlich wurden der Calcium- und Vitamin D₃-Status, die Phenylalaninkonzentrationen im Blut sowie biochemische Parameter des Knochenstoffwechsels untersucht. Die Patienten wurden außerdem über verschiedene Risikofaktoren befragt, die bekanntermaßen das Frakturrisiko erhöhen. Alle erhobenen Parameter wurden auf einen statistischen Zusammenhang mit der Knochendichte oder dem Auftreten von Frakturen untersucht.

10.1 Knochendichte

Bei 122 Patienten lagen die Ergebnisse von mindestens einer und maximal drei DXA-Untersuchungen vor. Nur 36,9 Prozent der Patienten hatten eine normale Knochendichte. 63,1 Prozent wiesen eine verminderte Knochendichte auf, davon hatten 49,2 Prozent eine Osteopenie und 13,9 Prozent eine Osteoporose. Keiner der Patienten hatte eine behandlungsbedürftige Osteoporose. Die Datenlage über die Prävalenz von Osteoporose in der gesunden Bevölkerung ist sehr ungenau, da Osteoporose häufig erst durch das Auftreten von Frakturen bemerkt wird. Ein Vergleich zwischen der hier untersuchten Studienpopulation und Literaturwerten war daher nicht möglich. Die BMD war allerdings sehr viel häufiger vermindert, als dies in einer so jungen Studiengruppe zu erwarten gewesen wäre: 45,1 Prozent der Patienten waren jünger als 30 Jahre, der Altersdurchschnitt betrug 31,65 Jahre. Das Alter der maximalen Knochendichte wird mit circa 30 Jahren angegeben, bei einem normalen Knochenstoffwechsel hätte also ein Großteil der Patienten eine normale BMD haben müssen.

In Studien wurde wiederholt beobachtet, dass Kinder und junge Erwachsene mit PKU eine erniedrigte BMD im Vergleich zu gesunden Referenzgruppen hatten (27,29,62–65,67). Die verminderte BMD war in der vorliegenden Studie auch in einer ausschließlich erwachsenen Studienpopulation nachweisbar. Modan-Moses et al. untersuchten erwachsene PKU-Patienten im Alter der peak bone mass und stellten bei ihnen eine erniedrigte BMD im Vergleich zu Gesunden fest (68). PKU-Patienten scheinen also von Kindheit an eine geringere BMD als gesunde Gleichaltrige zu haben und eine geringere maximale Knochenmasse zu erreichen. Die in dieser Studie gemessenen T-Werte wurden entsprechend der WHO-Klassifizierung eingeteilt; ob diese Definitionen von Osteopenie und Osteoporose auch für PKU-Patienten gültig ist, ist allerdings

10. Diskussion

fraglich, da sie von einer initial normalen peak bone mass ausgehen. Es ist unklar, ob bei PKU eine progressive Verschlechterung der Knochenfestigkeit und Mikroarchitektur vorliegt, die bei steigendem Lebensalter über eine Osteopenie zu einer Osteoporose führt. Sollte dies nicht der Fall sein und stattdessen eine konstante Verminderung der BMD seit frühester Kindheit bestehen, wäre ein späterer Vergleich mit der BMD von gesunden 30-Jährigen nicht zulässig. Die Beurteilung der BMD von PKU-Patienten müsste, unabhängig von den Gründen für die verminderte BMD, mit speziell angepassten Definitionen erfolgen.

Um eine Differenzierung zwischen einer progressiven Verminderung der BMD und einer von Kindheit an konstant erniedrigten BMD zu ermöglichen, müsste eine langjährige Überwachung der BMD durch regelmäßige DXA-Untersuchungen, idealerweise seit der Kindheit, erfolgen. Die DXA-Untersuchungen wurden von dem Stoffwechselzentrum des Charité Campus Virchow-Klinikum im August 2005 initiiert. Die ausgewerteten BMD-Werte repräsentierten also maximal den Knochenstatus von sechs Jahren. In der vorliegenden Studie war nur an der Lendenwirbelsäule eine leichte Erhöhung der T-Werte zwischen der zweiten und dritten DXA-Untersuchung festzustellen. Die Gründe für die Erhöhung der BMD an der Lendenwirbelsäule sind unklar. Zwischen den übrigen Lokalisationen und Messzeitpunkten gab es keine signifikanten Unterschiede. Dies korreliert mit den Ergebnissen einer früheren Studie über das Patientenkollektiv des Stoffwechselzentrums von 2008: Diese verglich die Ergebnisse zweier DXA-Untersuchungen, die im Abstand von einem Jahr stattfanden, von 24 Patienten. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Messungen (73). Mit den in der vorliegenden Studie ausgewerteten Parametern kann keine Unterscheidung zwischen einer progressiven Verschlechterung der BMD der Patienten und einer konstant bleibenden Verminderung der BMD im Vergleich zu Gesunden vorgenommen werden.

10.2 Frakturen

Von 98 befragten PKU-Patienten hatten zum Zeitpunkt der Befragung 36,7 Prozent mindestens ein Frakturereignis erlitten. Greeves et al., die 1998 die bisher einzige Studie zur Frakturhäufigkeit von PKU-Patienten veröffentlichten, berichteten über eine deutlich geringere Frakturhäufigkeit von 24,7 Prozent (111). Allerdings bestand die von ihnen untersuchte Studienpopulation hauptsächlich aus Kindern und Jugendlichen: Sie befragten 85 PKU-Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 12,1 Jahren. In der hier vorliegenden Studie dagegen wurden die kumulierten Frakturen eines älteren Patientenkollektives mit einem Durchschnittsalter von 30,65 Jahren ausgewertet. Der höhere Prozentsatz der PKU-Patienten mit Frakturen der hier

10. Diskussion

untersuchten Studienpopulation könnte durch diesen Altersunterschied bedingt sein. Wenn man nur die Knochenbrüche berücksichtigt, die in den ersten 18 Lebensjahren aller 98 Befragten stattfanden, um sich der Altersstruktur von Greeves et al. anzunähern, hatten 28,6 Prozent mindestens ein Frakturereignis. Der relative Anteil von jungen PKU-Patienten mit positiver Frakturanamnese ist zwischen den beiden untersuchten Studienpopulationen somit vergleichbar. Greeves et al. verglichen in ihrer Studie zusätzlich die Frakturereignisse der PKU-Patienten und deren gesunden Geschwistern unter der Annahme, dass bei gleicher Erziehung und Umgebung eine ähnliche Frakturrate vorliegen sollte. Das Gesamtrisiko, während des Lebens (bzw. des untersuchten Lebenszeitraums von 0 bis 33 Jahren) eine Fraktur zu erleiden, unterschied sich nicht zwischen den beiden Gruppen; ab dem achten Geburtstag, dem damaligen Alter der Diätlockerung in Irland, hatten PKU-Patienten allerdings eine 2,6-fach höhere Frakturrate als ihre Geschwister. In Deutschland wird ab dem 10. Lebensjahr eine Erhöhung der erlaubten Phenylalaninkonzentrationen von 4 mg/dl auf 15 mg/dl empfohlen (21). Die Altersverteilung der Frakturereignisse zeigt zwar ein Häufigkeitsmaximum zwischen zehn und fünfzehn Jahren, aber auch in großen Studien zur Frakturhäufigkeit von gesunden Kindern und Jugendlichen wurde der Zeitraum zwischen dem 11. und 14. Lebensjahr als Häufigkeitsmaximum beschrieben (96); ein Zusammenhang mit der Lockerung der Diät in diesem Lebensalter ist nicht nachweisbar.

78,6 Prozent aller Frakturereignisse der 98 befragten Patienten fanden vor deren 18. Geburtstag statt. Sowohl die Frakturhäufigkeit als auch die Frakturrate pro 1000 Personenjahre im Kindes- und Jugendalter lagen bei den Befragten unterhalb der Angaben großer Studien über die Frakturhäufigkeit gesunder Kinder und Jugendlicher (95,97). Unterhalb von 18 Jahren lag also in der untersuchten Studienpopulation keine erhöhte Frakturhäufigkeit vor, sie war im Gegenteil erniedrigt. Der Grund dafür ist unklar; eventuell wurden die Patienten in ihrer Kindheit aufgrund ihrer chronischen Erkrankung von ihrer Umwelt körperlich geschont.

Nach dem 18. Geburtstag fanden sieben Frakturereignisse bei 98 Patienten statt. Durch fehlende Referenzwerte für die normale Frakturhäufigkeit in einer erwachsenen Studiengruppe konnte die hier vorliegende Häufigkeit nicht bewertet werden; sie scheint allerdings nicht übermäßig erhöht zu sein. Bei einem kausalen Zusammenhang zwischen der diätetischen Therapie der PKU oder einem direkten Einfluss des PAH-Defekts und dem Frakturrisiko, wie von Greeves et al. diskutiert (111), wäre bei steigendem Lebensalter und damit steigender Expositionszeit eine erhöhte Inzidenz von Frakturen zu erwarten. Dies konnte in der vorliegenden Studienpopulation nicht beobachtet werden.

10. Diskussion

Es gab keinen Hinweis auf das Vorliegen von osteoporotischen Fragilitätsfrakturen: Alle beschriebenen Frakturumstände schienen adäquat, um einen Knochenbruch hervorzurufen. Die Beschreibungen der befragten Patienten unterlagen Erinnerungsverzerrungen durch teilweise sehr große zeitliche Abstände zum jeweiligen Unfallhergang; diese Verzerrungen sind bei einer retrospektiven Befragung nicht zu vermeiden. Das Vorliegen von Frakturen war statistisch nicht signifikant mit der Kategorie der BMD verbunden. Dies unterstützt die Vermutung, dass die Frakturen keine Folge einer verminderten BMD waren. In der hier untersuchten Studienpopulation ließen sich keine klinischen Folgen einer erniedrigten BMD in Form von einer erhöhten Frakturhäufigkeit beobachten.

10.3 Phenylalaninkonzentrationen

98 von 122 Patienten hatten in mehr als 50 Prozent der Messungen Phenylalaninkonzentrationen unterhalb der empfohlenen Höchstgrenze von 20 mg/dl und damit eine relativ gute Stoffwechseleinstellung, die ein gutes Einhalten der PKU-Diät widerspiegelte. Die restlichen Patienten überschritten den Grenzwert häufig; sie sollten eventuell erneut eine Beratung über die Diät und die Wichtigkeit des Befolgens erhalten.

Die Studienlage über die Korrelation zwischen den Phenylalaninkonzentrationen im Blut und der BMD ist unklar. Einige Arbeitsgruppen konnten keinen statistischen Zusammenhang beobachten (62,63,69,71,75). Andere Studien berichteten über eine negative Korrelation: Hohe Phenylalaninkonzentrationen gingen mit niedrigen BMD-Messungen einher (29,64,67). In der vorliegenden Doktorarbeit waren die BMD und der prozentuale Anteil der gemessenen Phenylalaninkonzentrationen unterhalb des Grenzwertes von 20 mg/dl an allen gemessenen Phenylalaninkonzentrationen nicht statistisch nachweisbar miteinander verbunden. Ein direkter Effekt der PAH-Mutation auf den Knochenstoffwechsel, der als eine mögliche Ursache für die verminderte BMD von PKU-Patienten diskutiert wird, sollte bei einer hohen Phenylalaninkonzentration deutlicher ausgeprägt sein als bei einer niedrigen. Dies war in dieser Studie nicht zu beobachten.

Unklar ist allerdings, für welche Zeitspanne die Phenylalaninkonzentration der Patienten oberhalb des empfohlenen Grenzwertes liegen müsste, um eine messbare Auswirkung auf die BMD zu haben. Die hier ausgewerteten Phenylalaninkonzentrationen erstreckten sich maximal über den Zeitraum zwischen Eröffnung des Stoffwechselzentrums 2003 und dem Ende der Datenerhebung 2011. In diesem Zeitraum wurden bei den meisten Patienten zwei- bis viermal

10. Diskussion

jährlich die Phenylalaninwerte gemessen. Die geringste Anzahl von Messungen betrug drei, die einen Zeitraum von sieben Monaten widerspiegeln. Idealerweise müsste eine Auswertung aller Phenylalaninkonzentrationen von Zeitpunkt der Diagnosestellung der PKU bis zum Erreichen der peak bone mass im Alter von ungefähr 30 Jahren erfolgen und mit regelmäßig durchgeführten DXA-Untersuchungen korreliert werden, um bestehende Zusammenhänge zu erkennen und zu quantifizieren. So wäre eine Aussage über die Auswirkungen von verschiedenen Phenylalaninwerten im Blut auf die BMD möglich und eine Beurteilung, wie die derzeit empfohlenen Phenylalaningrenzwerte auf die BMD wirken. Durch die Auswertungen der vorliegenden Studie ist nur die Aussage möglich, dass in dem untersuchten Studienkollektiv keine Auswirkungen nachweisbar waren. Ausgeschlossen werden kann eine direkte Wirkung hoher Phenylalaninkonzentrationen bzw. der PAH-Mutation auf den Knochenstoffwechsel nicht. Auch der Frakturstatus, der in dieser Studie keinen statistischen Zusammenhang mit den gemessenen Phenylalaninwerten hatte, könnte bei einer längerfristigen Beobachtung mit den Phenylalaninkonzentrationen korrelieren. In der vorliegenden Doktorarbeit fanden die meisten Knochenbrüche vor dem 18. Geburtstag statt; über die Stoffwechseleinstellung zum Zeitpunkt dieser Frakturen gab es keine Informationen.

10.4 Nährstoffe

10.4.1 Vitamin D

Von 116 Patienten mit Calcidiolmessungen wiesen 73,3 Prozent zu mindestens einem Messzeitpunkt eine Calcidiolkonzentration unterhalb des Referenzbereiches auf und hatte daher definitionsgemäß einen Vitamin D₃-Mangel. Große Untersuchungen der deutschen Bevölkerung ergaben, dass 57,3 Prozent der Erwachsenen eine Calcidiolkonzentration von weniger als 50,0 nmol/l, der unteren Grenze des Referenzbereiches, hatten (112). Eine ungenügende Calcidiolkonzentration ist also auch bei Stoffwechselgesunden häufig zu beobachten. Bei früheren Studien mit PKU-Patienten wurden von einer spanischen Arbeitsgruppe normale Calcidiolkonzentrationen gemessen (75); allerdings ist in Spanien eine höhere Exposition von UV-Strahlen mit geringeren saisonalen Schwankungen zu erwarten als in Deutschland. Der Anteil der endogenen Synthese der hier untersuchten Patienten konnte nicht zuverlässig beurteilt werden, da die Angaben zur täglichen Sonnenexpositionszeit zu ungenau waren. Die häufig erniedrigten Calcidiolwerte deuten allerdings auf eine nicht ausreichende Synthese hin.

Der höhere Prozentsatz der PKU-Patienten mit Vitamin D₃-Mangel im Vergleich zu Gesunden könnte durch die verringerte Aufnahme von Vitamin D durch Nahrung, wie z.B. Fisch oder Eier,

10. Diskussion

bedingt sein, die bei der PKU-Diät vermieden wird. Die Vitamin D-Dosis aus den ASM war bei einigen Patienten geringer als die durchschnittlich von der deutschen Bevölkerung durch Nahrung aufgenommene Menge, kein Patient erreichte durch die ASM die RDA.

Der biologisch aktive Metabolit des Vitamin D₃-Stoffwechsels, Calcitriol, wurde bei 33 Patienten gemessen; die Calcitriolkonzentration im Blut war nur bei einem Patienten erniedrigt. Während die Speicherform von Vitamin D₃, Calcidiol, im Körper bei den untersuchten PKU-Patienten also häufig erniedrigt war, scheinen diese Patienten trotzdem eine ausreichende Menge von aktivem Vitamin D₃ zur Verfügung gehabt zu haben. Dies korreliert mit den Beobachtungen von Nagasaka et al., die trotz einer, im Vergleich zu Gesunden, normalen Vitamin D₃-Zufuhr erniedrigte Calcidiol-, aber erhöhte Calcitriolkonzentrationen aufwiesen (79).

Einige Patienten nahmen Vitamin D₃-Präparate unterschiedlicher Dosierung ein. Die täglich eingenommene Dosis betrug dabei in den meisten Fällen mindestens 1000 IE/d und erfüllte damit die RDA. Bei drei Patienten betrug die zugeführte Vitamin D₃-Menge 400 IE/d; nach den seit Januar 2012 gültigen Empfehlungen der DGE waren diese Patienten unterdosiert (87). Vor dieser aktuellen Änderung der Empfehlungen war die RDA 200 IE/d. Die betreffenden Patienten wurden also nach damals gültigen Empfehlungen richtig supplementiert. Eine große Metaanalyse von randomisierten Doppelblindstudien ergab, dass eine Supplementierung mit mehr als 400 IE/d und der damit verbundene Anstieg der Calcidiolkonzentration im Blut eine deutliche Verringerung des Frakturrisikos um 20 Prozent bei älteren Patienten bewirkte (113), vermutlich durch einen „calciumsparenden“ Effekt (112). Hohe Calcidiolkonzentrationen würden so eine durch eine geringe Mobilisation von Calcium aus den Knochen eine Verminderung der BMD verhindern. Bei den hier untersuchten Patienten konnte kein Zusammenhang zwischen der Vitamin D-Zufuhr oder den Calcidiol-/Calcitriolkonzentrationen und der BMD gefunden werden. Auch andere Studiengruppen fanden keine Korrelation der BMD mit den Calcidiolkonzentrationen von PKU-Patienten (68,75). Die Steigerung einer erniedrigten BMD durch Vitamin D₃-Supplementierung wurde bei jungen PKU-Patienten zweimal erfolgreich durchgeführt (66,114). In einer großen amerikanischen Studie bei Gesunden konnte festgestellt werden, dass anscheinend kein Calcidiolschwellenwert bei Leuten vor dem Alter der peak bone mass existiert, ab dem die BMD nicht mehr signifikant erhöht wird (115); eine möglichst hohe Calcidiolkonzentration im Blut bis zum Erreichen der peak bone mass könnte daher die maximal mögliche Knochendichte steigern. Dies wäre sowohl für einige Patienten der hier vorliegenden Studienpopulation, die noch jünger als 30 Jahre sind, als auch für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen mit PKU interessant. Eine Supplementierung von Vitamin D nach dem

10. Diskussion

Erreichen der peak bone mass soll vor allem präventiv eine Verminderung der Knochendichte verhindern bzw. soweit wie möglich reduzieren. Über eine leichte Erhöhung einer bereits erniedrigten BMD bei älteren Personen wurde zwar berichtet (32,116), ein Anheben der BMD auf altersentsprechende Normwerte bei Patienten mit Osteoporose wurde allerdings noch nicht beschrieben.

PKU-Patienten scheinen öfter als Stoffwechselgesunde von einer verminderten BMD betroffen zu sein. Obwohl in der vorliegenden Studie keine erhöhte Frakturhäufigkeit festgestellt werden konnte, sollten frakturgefährdete Patienten mit einer erniedrigten BMD im Sinne einer präventiven Maßnahme täglich hochdosierte Vitamin D₃-Präparate einnehmen. Gleichzeitig sollte eine Erhöhung der in den ASM enthaltenen Vitamin D-Mengen diskutiert werden, um bei allen PKU-Patienten mit ASM-Einnahme eine unkomplizierte Erhöhung der oralen Zufuhr zu erreichen.

10.4.2 Calcium

Die Versorgung der PKU-Patienten mit Calcium durch die Einnahme von ASM war relativ gut: Ein Großteil der Patienten erreichte die RDA von 1000 bzw. 1200 mg Calcium pro Tag. Calciumpräparate nahmen nur wenige Patienten ein. Trotz der relativ hohen Calciumkonzentrationen in den ASM und die Einnahme von Präparaten erreichten einige Patienten die RDA nicht. Bei einer täglichen Calciumzufuhr von weniger als 500 mg ist eine höhere Frakturrate beobachtbar (33). Einige Patienten unterschritten diese 500 mg trotz ASM-Einnahme. Obwohl es keine statistische Verbindung zwischen der täglich aufgenommenen Calciummenge und dem Auftreten von Frakturen gab, sollte bei allen Patienten eine Evaluation der Calciumzufuhr pro Tag stattfinden, um eine Supplementierung mit Calcium frühzeitig zu beginnen. Studien bei älteren Personen beobachteten ein deutlich erniedrigtes Auftreten von osteoporotischen Frakturen nach Calciumergänzung bei Personen mit zu niedriger Zufuhr (33); die Studienlage bei jüngeren Personen ist „inkonsistent“ (33). Die Knochendichte wird durch Calcium sowohl bei Menschen vor dem Alter der peak bone mass als auch bei älteren Personen leicht erhöht; die genauen Ausmaße dieser Erhöhung sind allerdings unklar (32). Eine mangelnde Calciumzufuhr stellt einen relativ leicht beeinflussbaren Risikofaktor für das Auftreten von Frakturen dar, der bei allen unterversorgten PKU-Patienten untersucht und behoben werden sollte. Calciummangel kann außerdem zu einer sekundären Form der Osteoporose führen (33); in der hier untersuchten Studienpopulation gab es keine statistische Verbindung zwischen der BMD und der Calciumzufuhr, sodass eine sekundäre Osteoporose

10. Diskussion

durch mangelnde Zufuhr ausgeschlossen werden konnte. Auch andere Studien mit PKU-Patienten konnten keine Korrelation zwischen der Calciumzufuhr und der BMD feststellen (62,68,75,117). Nur eine Studie von Pérez-Dueñas et al. konnte eine positive Korrelation zwischen der täglich aufgenommenen Calciummenge und den Z-Werten der DXA-Untersuchungen bei jungen PKU-Patienten beobachten (66); der Grund für diese Assoziation ist unklar.

Eine einfache Möglichkeit, die täglich aufgenommene Menge an Calcium preisgünstig zu erhöhen, ist das Trinken von calciumhaltigem Mineralwasser. Dies wird den PKU-Patienten des Stoffwechselzentrums regelmäßig empfohlen. Diese diätetische Empfehlung setzten allerdings zum Zeitpunkt der Befragung nur 6,1 Prozent der Studienteilnehmer um. Gleichzeitig berichteten 34 Patienten, entgegen den Empfehlungen Milchprodukte zu verzehren und so zusätzlich Calcium aufzunehmen. Gegebenenfalls sollte eine erneute Beratung über die PKU-Diät stattfinden, um sowohl die Anzahl der Patienten, die calciumhaltiges Mineralwasser konsumieren, zu erhöhen als auch die Anzahl der Patienten mit Milchkonsum zu erniedrigen.

10.5 Endokrine Regelkreise

Die Calciumkonzentration im Serum lag bei 93,4 Prozent der Patienten im Referenzbereich. Die gemessenen Calciumkonzentrationen waren von der BMD und dem Frakturstatus unabhängig. Ein erhöhter Abbau von Knochensubstanz und dadurch größere Frakturanfälligkeit durch eine chronische Hypocalciämie, die zu einer sekundären Osteoporose führen kann, wurde dadurch ausgeschlossen. Die Ergebnisse früherer Studien zur Konzentration von ionisiertem Calcium bei PKU-Patienten sind inkonsistent: Die Calciumkonzentrationen wurden sowohl als im Referenzbereich liegend (76) als auch als zu hoch (64) und zu niedrig (63) beschrieben. Ein Zusammenhang mit der Knochendichte wurde allerdings nie gefunden (68,75,77).

Bei einer auffälligen Calciumkonzentration außerhalb des Referenzbereiches wird empfohlen, eine Messung der PTH-Konzentration durchzuführen (118). Eine Hypercalciämie kann auf einen primären Hyperparathyreoidismus hinweisen; die erhöhte PTH-Konzentration im Blut führt dabei über eine Stimulation der Osteoklasten zu einem vermehrten Knochenabbau, um die Calciumkonzentration im Serum zu erhöhen (119). Eine erniedrigte BMD durch eine Störung der PTH-Sekretion wird als sekundäre Osteoporose angesehen (33). Gleichzeitig sollte eine Messung der Phosphatkonzentration stattfinden, die beim Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus erniedrigt wäre (100,118). Obwohl bei einem Großteil der in der vorliegenden Studie

10. Diskussion

analysierten Patienten erniedrigte Phosphatkonzentrationen vorlagen, waren diese nicht mit einer Erniedrigung der BMD assoziiert. Auch die PTH-Konzentrationen, die bei neun Patienten gemessen wurden, lieferten keinen Hinweis auf das Vorliegen eines Hyperparathyreoidismus.

Eine weitere häufige Erkrankung neben dem Hyperparathyreoidismus, die zu einer erniedrigten BMD führt, ist die Osteomalazie. Bei Osteomalazie liegt eine gestörte Mineralisierung der anorganischen Knochensubstanz vor, die durch einen Vitamin D₃-Mangel, einen Calciummangel oder einen Phosphatmangel verursacht werden kann (100,118). Bei einer Knochendichteverminderung im Rahmen einer Osteomalazie ist zusätzlich zu einer erniedrigten Konzentration der oben genannten Parameter eine erhöhte Konzentration des Gesamt-AP zu erwarten (118). Bei der hier untersuchten Studienpopulation lagen keine Hinweise auf das Vorliegen einer Osteomalazie vor, sodass diese Differenzialdiagnose einer Osteoporose ausgeschlossen werden konnte.

10.6 Knochenmarker

Die Knochenformationsmarker Gesamt-AP, BAP und Osteocalcin wurden bei einer unterschiedlichen Anzahl von Patienten in der hier untersuchten Studienpopulation gemessen. Ein Großteil der Patienten lag bei allen Messungen der drei Parameter im Referenzbereich und wies damit keinen nachweisbar erhöhten Knochenaufbau auf. Studienteilnehmer mit erhöhten Werten hatten nicht vermehrt eine verminderte BMD oder Frakturen. Erniedrigte Werte traten nur bei den Messungen der Gesamt-AP auf, die nicht knochenspezifisch ist; daher war diese Erniedrigung kein klarer Hinweis auf eine verminderte Knochenformation. Es gab keinen Zusammenhang mit der BMD oder dem Frakturstatus. In anderen Studien mit PKU-Patienten wurden sowohl erniedrigte Konzentrationen von BAP (63) und Osteocalcin (63,120) als auch normale Konzentrationen (79) gemessen.

Die Messung eines Knochenresorptionsmarkers fand bei 29 Patienten statt: Bei ihnen wurde die Calciumkonzentration im 24-Stunden-Sammelurin gemessen. Bei neun Patienten lag eine Hypercalciurie vor, die allerdings keine statistischen Auswirkungen auf die BMD hatte. Zwei andere Studien mit PKU-Patienten berichteten auch von erhöhten Calciumkonzentrationen im Urin (64,79), während bei einer anderen Studie eine normale Konzentration gemessen wurde (63).

Die Beurteilung von Knochenmarkern ist schwierig: Es gibt weder einen einheitlich genutzten Formations- oder Resorptionsmarker, noch sind die Messmethoden vergleichbar (33,118). Die

10. Diskussion

quantitativen Auswirkungen auf das Frakturrisiko bei Veränderung eines Knochenmarkers sind noch nicht bekannt (33). Eine Erhöhung von Knochenabbaumarkern scheint allerdings, unabhängig von der BMD, das Frakturrisiko zu steigern (33). Als internationale Empfehlung wird für zukünftige Studien die Verwendung von C-terminalem Kollagen Typ I Telopeptid als Resorptionsmarker und C-terminalem Kollagen Typ I Propetid als Formationsmarker vorgeschlagen (118). Sobald ein Knochenresorptions- oder -formationsmarker gemessen wird, muss gleichzeitig ein Marker der jeweils anderen Kategorie gemessen werden. Nur so sind Aussagen zum gesamten Knochenstoffwechsel und eine möglicherweise veränderte Knochendichte möglich. Dieses Prinzip wurde bei den hier untersuchten Patienten nicht strikt verfolgt. Momentan sind Messungen von Knochenmarkern noch nicht zur Diagnose eines Knochenabbaus oder zum Einschätzen des Frakturrisikos geeignet. Bevor standardmäßig Knochenmarkerbestimmungen durchgeführt werden, müssen erst standardisierte Messverfahren festgelegt werden und große Studien über die Auswirkung von nicht normalen Messergebnissen auf das Frakturrisiko durchgeführt werden.

10.7 Risikostratifizierung

Bei der Aktenauswertung und Befragung der Studienteilnehmer wurde das Vorkommen von zwölf Risikofaktoren evaluiert, die auch in Fragebögen zur Identifizierung von Personen mit hohem Fraktur- bzw. Osteoporoserisiko verwendet werden. Bei den Befragten traten zwischen null und fünf von zwölf möglichen Risikofaktoren auf, während bei alleiniger Aktenauswertung zwischen null und vier von fünf möglichen Risikofaktoren vertreten waren. Wie erwartet waren einige Risikofaktoren, z.B. Rauchen, bei vielen Patienten vorhanden, da die Prävalenz dieser Risikofaktoren in der Bevölkerung hoch ist. Auch die Risikofaktoren „weibliches Geschlecht“ und „Alter \geq 40 Jahre“ waren natürlich häufig vertreten. Die durchschnittliche Anzahl der Risikofaktoren betrug 1,8 (Aktenauswertung) bzw. 2,0 (Befragung). Frakturen traten bei Patienten mit mehreren Risikofaktoren nicht häufiger auf als bei Patienten mit keinen oder wenigen Risikofaktoren. Auch die BMD dieser Patienten unterschied sich nicht. Klinische Folgen der in dieser Studie untersuchten Risikofaktoren konnten also nicht beobachtet werden. Dies könnte allerdings daran liegen, dass die hier untersuchte Studienpopulation relativ jung war und die Risikofaktoren daher noch keine nachweisbaren Auswirkungen hatten. Die Studien, durch die die Risikofaktoren als solche identifiziert wurden, sind auf ältere Testpersonen beschränkt; eine Aussage für die Wirkung bei jüngeren Personen ist daher nicht möglich. Es ist aber wahrscheinlich, dass einige der Risikofaktoren, z.B. Rauchen oder regelmäßiger

10. Diskussion

Alkoholkonsum, einen kumulativen negativen Effekt auf die Knochendichte haben, der sich erst im höheren Alter nachweisen lässt. Eine frühe Modifikation dieser Risikofaktoren, wenn möglich, könnte also das Auftreten von Frakturen im Alter beeinflussen.

PKU-Patienten sollten über modifizierbare Risikofaktoren für Frakturen informiert werden, um eine präventive Veränderung des Lebensstils zu erreichen. Da bei PKU-Patienten eine niedrige BMD im Vergleich zur Normalbevölkerung vorzuliegen scheint, ist das Frakturrisiko dieser Patienten erhöht. Laut den deutschen Leitlinien für Osteoporose sollte jeder Patient, bei dem eine verminderte BMD festgestellt wurde, eine „Basistherapie“ mit „generellen Maßnahmen zur Prophylaxe von Frakturen“ beginnen (33); dazu gehören das Ausüben von Sport, der Verzicht auf Nikotin und osteoporosefördernde Medikamente sowie eine ausreichende Versorgung mit Vitamin D und Calcium (33). Zusätzlich sollten die PKU-Patienten über die Gefahren durch regelmäßigen Alkoholkonsum und durch Untergewicht aufgeklärt werden.

10.8 Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Doktorarbeit konnte gezeigt werden, dass bei einer ausschließlich erwachsenen Studienpopulation von PKU-Patienten laut Definition der WHO eine erniedrigte Knochendichte bei 63,1 Prozent der Untersuchten vorlag. 13,9 Prozent wiesen sogar eine stark verminderte BMD im Sinne einer Osteoporose auf. Eine verminderte Knochendichte bei PKU-Patienten im Kindes- und jungem Erwachsenenalter wurde bereits in mehreren Studien beobachtet (27,29,62–71); diese Verminderung ist offensichtlich auch bei erwachsenen Patienten noch deutlich feststellbar.

Bei dem hier untersuchten Patientenkollektiv konnten keine klinischen Folgen einer verminderten Knochendichte im Sinne einer erhöhten Frakturhäufigkeit festgestellt werden. Der älteste Patient, der über seinen Frakturstatus befragt wurde, war allerdings erst 50 Jahre alt. Beim Älterwerden der Patienten könnte die verminderte BMD in der Zukunft vermehrt zu Fragilitätsfrakturen führen. Derzeit haben die untersuchten PKU-Patienten noch keine Stabilitäts- oder Krafteinschränkungen, die im höheren Lebensalter zusammen mit einer erniedrigten Knochendichte große Risikofaktoren für Stürze und daraus resultierende Frakturen sind. Bei einer höheren Osteoporoseprävalenz als bei Gesunden, wie sie bei den untersuchten PKU-Patienten vorliegt, wäre daher eine erhöhte Anzahl von Fragilitätsfrakturen zu erwarten. Die hier untersuchte Studienpopulation sollte deshalb zukünftig in regelmäßigen Abständen über

10. Diskussion

das Auftreten von Frakturen befragt werden, um Aussagen über die Frakturhäufigkeit bei älteren PKU-Patienten machen zu können.

Obwohl bei den untersuchten PKU-Patienten ein veränderter Knochenstoffwechsel vorliegen muss, der zu einem Überwiegen des Knochenabbaus führt, konnten in dieser Studie keine Hinweise auf den Mechanismus dieser Veränderung gefunden werden. Die Knochendichte war weder mit den gemessenen Phenylalaninkonzentrationen noch mit der Nährstoffversorgung assoziiert. Diese Studie konnte also weder einen direkten Effekt der PAH-Mutation auf den Knochenstatus noch einen Zusammenhang mit der Ernährung von PKU-Patienten zeigen. Auch ein Zusammenhang mit Laborparametern wie Osteocalcin oder Calcium konnte nicht gefunden werden. Eine erhöhte Aktivität von Osteoklasten spiegelte sich in den untersuchten Laborwerten nicht wider. Verschiedene Risikofaktoren, die bekanntermaßen einen negativen Einfluss auf die Knochendichte und das Frakturrisiko haben, waren zwar bei den Patienten vorhanden; es ist allerdings nicht anzunehmen, dass diese Faktoren bei den PKU-Patienten einen höheren Effekt auf den Knochenstatus haben, als dies in der gesunden Bevölkerung der Fall ist. Ein statistischer Zusammenhang konnte nur zwischen einem BMI über 30 kg/m² und dem Auftreten einer normalen Knochendichte festgestellt werden. Die übrigen Risikofaktoren waren nicht vermehrt mit einer niedrigen Knochendichte assoziiert. Mit den in dieser Studie ausgewerteten Parametern und Überwachungszeiträumen ist also keine Aussage über die Wirkweise des Knochenstoffwechsels möglich. Weitere Forschung über den Knochenstoffwechsel von PKU-Patienten ist daher notwendig, um den Mechanismus des gesteigerten Knochenabbaus zu verstehen und gegebenenfalls zu beeinflussen.

Alle PKU-Patienten sollten über die aktuelle Studienlage informiert werden: Obwohl es noch keine konkreten Hinweise auf die Ursachen gibt, scheint es erwiesen zu sein, dass PKU-Patienten eine niedrigere Knochendichte als gesunde Vergleichsgruppen haben. Derzeit lässt sich noch nicht sagen, welche praktischen Folgen dies für die Patienten im höheren Alter haben könnte; es ist allerdings wahrscheinlich, dass ältere PKU-Patienten ein erhöhtes Frakturrisiko haben werden. Obwohl der Mechanismus der BMD-Erniedrigung bei PKU-Patienten zur Zeit noch nicht bekannt ist, ist davon auszugehen, dass die Knochendichte von PKU-Patienten von den gleichen Faktoren negativ und positiv beeinflusst werden kann wie die von Stoffwechselgesunden. Daher sollte eine Beratung der Patienten hinsichtlich der von ihnen beeinflussbaren Faktoren (z.B. Rauchen, Alkoholkonsum, Sport) erfolgen, mit denen sie ihr individuelles Frakturrisiko senken können. Die Wichtigkeit einer ausreichenden Versorgung mit Vitamin D und Calcium sollte betont werden. Zusätzlich sollte, in Absprache mit den

10. Diskussion

Herstellerfirmen, eine Erhöhung der in den ASM enthaltenen Vitamin D-Dosis stattfinden. Eine Anreicherung mit Calcium ist dagegen nicht notwendig, da ein Großteil der Patienten durch Einnahme der ASM ausreichend versorgt war. Besonders Patienten vor dem Alter der peak bone mass sollte verdeutlicht werden, dass sie ihre maximal erreichbare Knochendichte durch ihren Lebensstil beeinflussen und dadurch ihr Frakturrisiko im späteren Leben verringern können. Wenn möglich sollte schon bei Kindern und Jugendlichen, zusammen mit deren Eltern, eine Aufklärung über die Problematik erfolgen, um bei möglichst vielen Patienten eine positive Beeinflussung der peak bone mass zu bewirken.

Regelmäßige Untersuchungen der BMD sollten weiterhin allen erwachsenen Patienten in regelmäßigen Abständen empfohlen werden. Es sollte überlegt werden, ob die derzeit vom Stoffwechselzentrum der Charité empfohlenen Untersuchungsabstände von zwei Jahren auf bis zu fünf Jahre verlängert werden können; laut den deutschen Osteoporose-Leitlinien ist eine messbare, weitere Veränderung der Knochendichte frühestens nach zwei bis fünf Jahren zu erwarten (33). Eine Abwägung zwischen dem erwarteten Nutzen und der Strahlenbelastung der Patienten bei regelmäßigen DXA-Untersuchungen ist für das Festlegen des Untersuchungsabstands notwendig. Gegebenenfalls sollten alternative Verfahren der Knochendichtemessung in Betracht gezogen werden, die mit keiner Strahlenbelastung einhergehen. Es existieren mehrere quantitative Ultraschallverfahren, die eine Messung der Knochenmineralisierung anhand von Transmissionsgeschwindigkeiten des Schalls durch den Knochen ermöglichen. Quantitative Ultraschallverfahren könnten auch zur Untersuchung der Knochendichte von Kindern und Jugendlichen verwendet werden, da hier Untersuchungen mit Strahlenbelastung nur bei strenger Indikationsstellung benutzt werden sollten. Regelmäßige DXA-Untersuchungen in der Kindheit im Rahmen einer prospektiven Langzeitstudie sind daher nicht vertretbar. Knochendichtemessungen durch quantitativen Ultraschall sind bereits in mehreren Studien mit PKU-Patienten durchgeführt worden (81,121,122).

Patienten, bei denen laut WHO-Definition eine Osteopenie oder Osteoporose diagnostiziert wurde, bekommen zurzeit eine Vitamin D- und Calciumsupplementierung und ihnen wird empfohlen, in einem Jahr eine Kontroll-DXA-Untersuchung durchführen zu lassen. Zukünftig sollten diese Patienten eine Lebensstilberatung, besonders hinsichtlich der positiven Effekte von Sport und Nikotin- und Alkoholabstinenz, erhalten. 1000 mg Calcium und 800 bis 2000 IE Vitamin D sollten den Patienten weiterhin verschrieben werden (33). Die Osteoporose-Leitlinien empfehlen zusätzlich bei allen Patienten mit einem T-Wert $< -2,0$, ein „Basislabor“ durchzuführen (33). Dazu gehören neben den im Stoffwechselzentrum standardmäßigen

10. Diskussion

Messungen von Calcium, Phosphat und Gesamt-AP im Serum z.B. die Bestimmung einer Creatinin-Clearance und die Messung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (33). Diese Laborparameter sollen Differenzialdiagnosen wie Osteomalazie und sekundäre Osteoporosen identifizieren. Bei Auffälligkeiten sollte eine Überweisung zum Endokrinologen erfolgen. Die Messung von Knochenmarkern wird momentan wegen inkonsistenter Messmethoden und mangelnder Evaluation nicht empfohlen. Eine Kontrolluntersuchung der BMD nach einem Jahr ist zu früh, da noch keine messbaren Änderungen zu erwarten sind. Auch bei bereits betroffenen Patienten sollten die BMD-Messintervalle zwischen zwei und fünf Jahren betragen.

Der Beginn einer Langzeitstudie bei erwachsenen PKU-Patienten mit regelmäßiger Messung der BMD und Erfassung des Frakturstatus, der Phenylalaninwerte und der Ernährung wäre sinnvoll, um den Verlauf der Knochendichteveränderungen im Laufe des Lebens im Vergleich zu Stoffwechselgesunden beurteilen zu können. Die in dieser Studie ausgewerteten Zeiträume, in denen die verschiedenen Parameter erhoben wurden, reichten nicht aus, um zwischen einer konstant erniedrigten Knochendichte im Vergleich zu Stoffwechselgesunden und einer progressiven Verminderung der Knochendichte zu differenzieren. Eine Langzeitstudie, die bestenfalls bereits im Kindesalter anfangen sollte, würde die Entwicklung der Knochendichte bei PKU-Patienten darstellen und im Vergleich zu gesunden Referenzgruppen beurteilbar machen. Auch über mögliche Einflussfaktoren auf den Knochenstoffwechsel liegen derzeit noch keine konsistenten Informationen von länger durchgeführten Studien vor. Einerseits sollte die Stoffwechseleinstellung der Patienten anhand ihrer Phenylalaninkonzentrationen mit der Knochendichte in Verbindung gesetzt werden, andererseits sollte auch die Zufuhr mit Vitamin D und Calcium länger beobachtet werden. Nach einer Beobachtungszeit von mehreren Jahren sollten erste Zwischenergebnisse berechnet werden, um zu evaluieren, ob genügend Hinweise für einen Nutzen der regelmäßigen BMD-Untersuchungen vorhanden sind. Sollte dies der Fall sein, könnte eine regelmäßige Messung der BMD allen PKU-Patienten empfohlen werden, z.B. durch das Aufnehmen in die Empfehlungen der Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen.

11. Literaturverzeichnis

- 1 Nennstiel-Ratzel U, Lüders A, Blankenstein O, et al. Nationaler Screeningreport Deutschland 2009. Oberschleißheim: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-screening e.V., 2011.
- 2 Jervis GA. Studies on phenylpyruvic oligophrenia; the position of the metabolic error. *J Biol Chem* 1947;169:651–6.
- 3 Jervis GA. Phenylpyruvic oligophrenia deficiency of phenylalanine-oxidizing system. *Proc Soc Exp Biol Med* 1953;82:514–5.
- 4 Hoeks M, den Heijer M, Janssen M. Adult issues in phenylketonuria. *Neth J Med* 2009;67:2–7.
- 5 Brumm VL, Azen C, Moats RA, et al. Neuropsychological outcome of subjects participating in the PKU adult collaborative study: a preliminary review. *J Inherit Metab Dis* 2004;27:549–66.
- 6 Brumm VL, Bilder D, Waisbren SE. Psychiatric symptoms and disorders in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S59–63.
- 7 Trefz F, Maillot F, Motzfeldt K, et al. Adult phenylketonuria outcome and management. *Mol Genet Metab* 2011;104 Suppl:S26–30.
- 8 Blau N, Hennermann JB, Langenbeck U, et al. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. *Mol Genet Metab* 2011;104 Suppl:S2–9.
- 9 Fölling A. Über Ausscheidung von Phenylbrenztraubensäure in den Harn als Stoffwechselanomalie in Verbindung mit Imbezillität. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem* 1934;227:169–81.
- 10 Pietz J, Kreis R, Rupp A, et al. Large neutral amino acids block phenylalanine transport into brain tissue in patients with phenylketonuria. *J Clin Invest* 1999;103:1169–78.
- 11 Anderson PJ, Wood SJ, Francis DE, et al. Are neuropsychological impairments in children with early-treated phenylketonuria (PKU) related to white matter abnormalities or elevated phenylalanine levels? *Dev Neuropsychol* 2007;32:645–68.
- 12 Pearsen KD, Gean-Marton AD, Levy HL, et al. Phenylketonuria: MR imaging of the brain with clinical correlation. *Radiology* 1990;177:437–40.
- 13 Blau N, van Spronsen FJ, Levy HL. Phenylketonuria. *Lancet* 2010;376:1417–27.
- 14 Demirkol M, Gizewska M, Giovannini M, et al. Follow up of phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2011;104 Suppl:S31–9.

11. Literaturverzeichnis

- 15 Newbold PCH. The Skin in Genetically-controlled Metabolic Disorders. *J Med Genet* 1973;10:101–11.
- 16 Nagasaki Y, Matsubara Y, Takano H, et al. Reversal of hypopigmentation in phenylketonuria mice by adenovirus-mediated gene transfer. *Pediatr Res* 1999;45:465–73.
- 17 Bundesministerium für Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinien: Anpassung des erweiterten Neugeborenen-Screenings an das Gendiagnostikgesetz (GenDG). *BAnz* 2011;40:1013.
- 18 Guthrie R, Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants. *Pediatrics* 1963;32:338–43.
- 19 Blau N, Bélanger-Quintana A, Demirkol M, et al. Optimizing the use of sapropterin (BH 4) in the management of phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2009;96:158–63.
- 20 Bickel H, Gerrard J, Hickmans EM. Influence of phenylalanine intake on phenylketonuria. *Lancet* 1953;265:812–3.
- 21 Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische Stoffwechselstörungen (2008): Therapie von Patienten mit Phenylketonurie. <http://www.aps-med.de/APS-P5a.asp?ID=5> (accessed 04.12.2011).
- 22 MacDonald A, Rocha JC, van Rijn M, et al. Nutrition in phenylketonuria. *Mol Genet Metab* 2011;104 Suppl:S10–8.
- 23 Feillet F, Agostoni C. Nutritional issues in treating phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2010;33:659–64.
- 24 Moyle JJ, Fox AM, Arthur M, et al. Meta-analysis of neuropsychological symptoms of adolescents and adults with PKU. *Neuropsychol Rev* 2007;17:91–101.
- 25 Gentile JK, Ten Hoedt AE, Bosch AM. Psychosocial aspects of PKU: Hidden disabilities - A review. *Mol Genet Metab* 2010;99 Suppl 1:S64–7.
- 26 Crossley LH, Anderson PJ. Neuropsychological Functioning in Early-Treated Phenylketonuria - A Review. *Ann Nestlé (Engl)* 2010;68:78–88.
- 27 Zeman J, Bayer M, Stepán J. Bone mineral density in patients with phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1999;88:1348–51.
- 28 Porta F, Roato I, Mussa A, et al. Increased spontaneous osteoclastogenesis from peripheral blood mononuclear cells in phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2008;31 Suppl 2:S339–42.

11. Literaturverzeichnis

- 29 Barat P, Barthe N, Redonnet-Vernhet I, et al. The impact of the control of serum phenylalanine levels on osteopenia in patients with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2002;161:687–8.
- 30 Lippert H. 1.3.1 Knochen als Organ. In: Lippert H ed. *Lehrbuch Anatomie*. 7. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, 2006:32-41.
- 31 Bartl R. *Osteoporose. Prävention - Diagnostik - Therapie*. 4. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2011.
- 32 WHO Scientific Group. *Prevention And Management of Osteoporosis*. Genf, Schweiz: WHO Technical Report Series 921, 2003.
- 33 Dachverband Osteologie e.V. *DVO-Leitlinie 2009 zur Prophylaxe , Diagnostik und Therapie der Osteoporose bei Erwachsenen*. *Osteologie* 2009;18:304–28.
- 34 International Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis in the European Union in 2008: Ten years of progress and ongoing challenges*. Nyon, Schweiz: International Osteoporosis Foundation, 2008.
- 35 Genant HK, Cooper C, Poor G, et al. Interim report and recommendations of the World Health Organization Task-Force for Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1999;10:259–64.
- 36 Warriner AH, Patkar NM, Curtis JR, et al. Which fractures are most attributable to osteoporosis? *J Clin Epidemiol* 2011;64:46–53.
- 37 World Health Organization (2010): FRAX. WHO-Rechner zur Bestimmung des Frakturrisikos. www.shef.ac.uk/frax (accessed 30.12.2010).
- 38 International Osteoporosis Foundation (2010): Besteht bei Ihnen ein Osteoporoserisiko? <http://www.iofbonehealth.org/download/osteofound/filemanager/risktest/risk-test-german.pdf> (accessed 30.12.2010).
- 39 Dachverband Osteologie e.V. (2009): Osteoporose Risikotest. http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/OPO_Risikotest_Frau_end.pdf (accessed 14.03.2012).
- 40 Dachverband Osteologie e.V. (2009): Auswertung - Wem wird eine Osteoporose-Abklärung empfohlen? http://www.dv-osteologie.org/uploads/leitlinien/Risikotest_Auflösung_end.pdf (accessed 14.03.2012).
- 41 International Osteoporosis Foundation (2010): Facts and Statistics about Osteoporosis and its Impacts. <http://www.iofbonehealth.org/facts-and-statistics.html> (accessed 16.12.2010).
- 42 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone* 2004;35:1029–37.

11. Literaturverzeichnis

- 43 Pluijm SMF, Koes B, de Laet C, et al. A simple risk score for the assessment of absolute fracture risk in general practice based on two longitudinal studies. *J Bone Miner Res* 2009;24:768–74.
- 44 Bagger YZ, Tankó LB, Alexandersen P, et al. The long-term predictive value of bone mineral density measurements for fracture risk is independent of the site of measurement and the age at diagnosis: results from the Prospective Epidemiological Risk Factors study. *Osteoporos Int* 2006;17:471–7.
- 45 Rizzoli R, Bonjour JP, Ferrari SL. Osteoporosis, genetics and hormones. *J Mol Endocrinol* 2001;26:79–94.
- 46 Kanis JA, Johnell O, Oden A, et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005;16:155–62.
- 47 Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997;315:841–6.
- 48 Turner RT. Skeletal response to alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1693–701.
- 49 Kanis JA, Johansson H, Johnell O, et al. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:737–42.
- 50 World Health Organization. *Global Recommendations on Physical Activity for Health*. Geneva: WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, 2010.
- 51 Maïmoun L, Manetta J, Couret I, et al. The intensity level of physical exercise and the bone metabolism response. *Int J Sports Med* 2006;27:105–11.
- 52 Gregg EW, Cauley JA, Seeley DG, et al. Physical activity and osteoporotic fracture risk in older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1998;129:81–8.
- 53 Kärkkäinen M, Rikkinen T, Kröger H, et al. Association between functional capacity tests and fractures: an eight-year prospective population-based cohort study. *Osteoporos Int* 2008;19:1203–10.
- 54 Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, et al. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297:387–94.
- 55 Kanis JA, Johnell O, De Laet C, et al. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone* 2004;35:375–82.
- 56 Uhl M, Zimmerhackl LB. Radiologische Diagnostik von metabolischen Osteopathien im Kindesalter. *Radiologe* 2002;42:916–31.
- 57 van Staa TP. The Pathogenesis , Epidemiology and Management of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006;79:129–37.

11. Literaturverzeichnis

- 58 Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004;19:893–9.
- 59 Reid IR. Glucocorticoid Osteoporosis - Mechanisms and Management. *Eur J Endocrinol* 1997;137:209–17.
- 60 Targownik LE, Lix LM, Leung S, et al. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology* 2010;138:896–904.
- 61 Roux C, Briot K, Gossec L, et al. Increase in vertebral fracture risk in postmenopausal women using omeprazole. *Calcif Tissue Int* 2009;84:13–9.
- 62 Allen JR, Humphries IR, Waters DL, et al. Decreased bone mineral density in children with phenylketonuria. *Am J Clin Nutr* 1994;59:419–22.
- 63 Hillman L, Schlotzhauer C, Lee D, et al. Decreased bone mineralization in children with phenylketonuria under treatment. *Eur J Pediatr* 1996;155 Suppl :S148–52.
- 64 Al-Qadreh A, Schulpis KH, Athanasopoulou H, et al. Bone mineral status in children with phenylketonuria under treatment. *Acta Paediatr* 1998;87:1162–6.
- 65 Schwahn B, Mokov E, Scheidhauer K, et al. Decreased trabecular bone mineral density in patients with phenylketonuria measured by peripheral quantitative computed tomography. *Acta Paediatr* 1998;87:61–3.
- 66 Pérez-Dueñas B, Cambra FJ, Vilaseca MA, et al. New approach to osteopenia in phenylketonuric patients. *Acta Paediatr* 2002;91:899–904.
- 67 Adamczyk P, Morawiec-Knysak A, Płudowski P, et al. Bone metabolism and the muscle-bone relationship in children, adolescents and young adults with phenylketonuria. *J Bone Miner Res* 2011;29:236–44.
- 68 Modan-Moses D, Vered I, Schwartz G, et al. Peak bone mass in patients with phenylketonuria. *J Inherit Metab Dis* 2007;30:202–8.
- 69 Koura HM, Abdallah Ismail N, Kamel AF, et al. A long-term study of bone mineral density in patients with phenylketonuria under diet therapy. *Arch Med Sci* 2011;7:493–500.
- 70 Mendes AB, Martins FF, Cruz WMS, et al. Bone development in children and adolescents with PKU. *J Inherit Metab Dis* 2012;35:425–30.
- 71 de Groot MJ, Hoeksma M, van Rijn M, et al. Relationships between lumbar bone mineral density and biochemical parameters in phenylketonuria patients. *Mol Genet Metab* 2012;105:566–70.

11. Literaturverzeichnis

- 72 Sari K, Umland J, Amthauer H, et al. Zusammenhang zwischen phenylalaninreduzierter Ernährung und Knochendichte bei Erwachsenen mit Phenylketonurie (PKU-P). Poster session presented at: 112. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin; 22.-26.04. 2006; Wiesbaden.
- 73 Jäckel P. Betrachtung verschiedener Einflussfaktoren auf die Knochendichte von Erwachsenen mit Phenylketonurie. Halle-Wittenberg: Martin-Luther-Universität, Naturwissenschaftliche Fakultät III, Institut für Agrar- und Ernährungswissenschaften, 2008.
- 74 Yannicelli S, Medeiros DM. Elevated plasma phenylalanine concentrations may adversely affect bone status of phenylketonuric mice. *J Inherit Metab Dis* 2002;25:347–61.
- 75 Lage S, Bueno M, Andrade F, et al. Fatty acid profile in patients with phenylketonuria and its relationship with bone mineral density. *J Inherit Metab Dis* Published Online First: 10 September 2010. doi:10.1007/s10545-010-9189-0
- 76 McMurry MP, Chan GM, Leonard CO, et al. Bone mineral status in children with phenylketonuria - relationship to nutritional intake and phenylalanine control. *Am J Clin Nutr* 1992;55:997–1004.
- 77 Carson D, Greeves L, Sweeney L, et al. Osteopenia and Phenylketonuria. *Pediatr Radiol* 1990;20:598–9.
- 78 Kindt E, Halvorsen S, Lie SO. Does a marginal protein intake result in osteoporosis? *J Inherit Metab Dis* 1987;10:195.
- 79 Nagasaka H, Tsukahara H, Takatani T, et al. Cross-sectional study of bone metabolism with nutrition in adult classical phenylketonuric patients diagnosed by neonatal screening. *J Bone Miner Metab* 2011;29:737–43.
- 80 Millet P, Vilaseca MA, Valls C, et al. Is deoxypyridinoline a good resorption marker to detect osteopenia in phenylketonuria? *Clin Biochem* 2005;38:1127–32.
- 81 Roato I, Porta F, Mussa A, et al. Bone Impairment in Phenylketonuria Is Characterized by Circulating Osteoclast Precursors and Activated T Cell Increase. *PloS One* 2010;5:e14167.
- 82 Interdisziplinäres Stoffwechselzentrum Charité Campus Virchow Klinikum(2011): Angeborene Stoffwechselkrankheiten - Phenylketonurie. <http://www.stoffwechselzentrum.de/content.php?top=02&sub=04&subsub=01&subsubsub=00> (accessed 28.12.2011).
- 83 World Health Organization (2006): World Health Organization BMI Classification. http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html (accessed 21.12.2011).

11. Literaturverzeichnis

- 84 Institut für Laboratoriumsmedizin klinische Chemie und Pathobiochemie der Charité (2011): Referenzdatenbank des ILP. <http://www.charite.de/zlp/routine/referenzdb/00Start.htm> (accessed 29.12.2011).
- 85 Hagemann O (2012): Laborlexikon. <http://www.laborlexikon.de/> (accessed 15.02.2012).
- 86 Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Calcium (2011): <http://www.dge.de/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=3&page=4> (accessed 18.02.2012).
- 87 Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, et al. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr - Vitamin D. Neustadt a. d. Weinstraße: 2012.
- 88 Rote Liste Service GmbH (2011): Rote Liste Arzneimittelinformationen für Deutschland. <http://www.rote-liste.de/> (accessed 23.10.2011).
- 89 Kompetenzzentrum Seltene Stoffwechselkrankheiten Charité (2012): Angeborene Aminosäure-Stoffwechselkrankheiten: Phenylketonurie. <http://seltene-stoffwechselkrankheiten.de/phenylketonurie/#more-661> (accessed 10.04.2012).
- 90 Masters N, Tutt C (2010): Smoking Pack Years. <http://smokingpackyears.com/> (accessed 12.11.2011).
- 91 Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (2011): ALKOHOL Kenn dein Limit_ Wie berechnet man die Alkoholmenge in Gramm. <http://www.kenn-dein-limit.de/alkohol-beratung/haeufige-fragen/fragen-zu-alkohol/wie-berechnet-man-die-alkoholmenge-in-gramm/> (accessed 06.11.2011).
- 92 World Health Organization, United Nations University, Food and Agriculture Organization of the United Nations. Human Energy Requirements. Report of a Joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation. Rome: FAO Food and Nutrition Technical Report Series 1, 2004.
- 93 James W, Schofield E. Human Energy Requirements: a Manual for Planners and Nutritionists. Oxford, New York: Oxford University Press 1990.
- 94 Bundesministerium der Justiz. Verordnung über natürliches Mineralwasser, Quellwasser und Tafelwasser (Mineral- und Tafelwasser-Verordnung). BGBl. I, 2006:2762.
- 95 Jones IE, Williams SM, Dow N, et al. How many children remain fracture-free during growth? A longitudinal study of children and adolescents participating in the Dunedin Multidisciplinary Health and Development Study. *Osteoporos Int* 2002;13:990–5.

11. Literaturverzeichnis

- 96 Landin LA. Fracture patterns in children. Analysis of 8,682 fractures with special reference to incidence, etiology and secular changes in a Swedish urban population 1950-1979. *Acta Orthop Scand Suppl* 1983;202:1–109.
- 97 Landin LA. Epidemiology of children's fractures. *J Pediatr Orthop B* 1997;6:79–83.
- 98 Krämer J, Grifka J. Verletzungen am Bewegungs- und Stützapparat. In: Krämer J, Grifka J, eds. *Orthopädie Unfallchirurgie*. 8. Auflage. Heidelberg: Springer, 2007:30–44.
- 99 Ensrud KE, Schousboe JT, Ph D. Vertebral Fractures. *N Engl J Med* 2011;364:1634–42.
- 100 Herrmann M, Seibel MJ. Knochen, Binde- und Stützgewebe. In: Renz H, ed. *Praktische Labordiagnostik*. 1. Auflage. Berlin: Walter de Gruyter, 2009:409–32.
- 101 Berliner Wasserbetriebe (2010): Für Knochen und Zähne: Kalzium. <http://www.bwb.de/content/language1/html/1857.php> (accessed 12.10.2011).
- 102 International Osteoporosis Foundation (2012): Calcium Calculator. <http://www.iofbonehealth.org/calcium-calculator> (accessed 28.07.2012).
- 103 Arbeitsgruppe Pädiatrische Endokrinologie & Diabetologie Österreich. Störungen der Pubertätsentwicklung. Leoben, Österreich: Österreichische Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde, 2008.
- 104 Hauffa BP. Störungen der Geschlechtsreife. In: Hiort O, Danne T, Wabitsch M, eds. *Pädiatrische Endokrinologie und Diabetologie*. 1. Auflage. Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2010:286.
- 105 Kahl H, Schaffrath Rosario A, Schlaud M. Sexuelle Reifung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Ergebnisse des Kinder- und Jugendgesundheitssurveys (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 2007;50:677–85.
- 106 Warburton DER, Charlesworth S, Ivey A, et al. A systematic review of the evidence for Canada's Physical Activity Guidelines for Adults. *IJBNPA* 2010;7:1–220.
- 107 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Physical Activity Guidelines Advisory Committee Report 2008*. Washington, DC: U.S. Department of Health and Human Services, 2008.
- 108 Destatis - Statistische Bundesamt (2012): Körpermaße nach Altersgruppen - Ergebnisse des Mikrozensus 2009. <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/GesundheitszustandRelevantesVerhalten/Tabellen/Koerpermasse.html> (accessed 02.09.2012).
- 109 Deutsche Atemwegsliga e.V., Deutsche Gesellschaft für Pneumologie. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Asthma. 1. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2005.

11. Literaturverzeichnis

- 110 Bartl R (2006): 24 Osteoporose in der Onkologie: Tumortherapieinduzierte Osteoporose. Onkodin. <http://www.onkodin.de/e6/e38842/e42271/e42325/> (accessed 30.07.2012).
- 111 Greeves LG, Carson DJ, Magee A, et al. Fractures and phenylketonuria. *Acta Paediatr* 1997;86:242–4.
- 112 Linseisen J, Bechthold A, Bischoff-Ferrari HA, et al. Vitamin D und Prävention ausgewählter chronischer Krankheiten. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., 2011.
- 113 Bischoff-Ferrari H, Willett W, Wong J. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2009;169:551–61.
- 114 Novikov P. Bone Metabolism in Relation to Treatment Using Vitamin D and its Metabolite by Children with PKU and Classical Homocystinuria. *J Inherit Metab Dis* 2005;28 Suppl 1:19.
- 115 Bischoff-Ferrari HA, Dietrich T, Orav EJ, et al. Positive Association between 25-Hydroxy Vitamin D Levels and Bone Mineral Density: A Population-Based Study of Younger and Older Adults. *Am J Med* 2004;116:634–9.
- 116 Ooms ME, Roos JC, Bezemer PD, et al. Prevention of Bone Loss by Vitamin D Supplementation in Elderly Women: A Randomized Double-Blind Trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1052–8.
- 117 Fraga C, Keselman A, Cassinelli H, et al. Bone Mineral Density (BMD) in Phenylketonuric Children: Are Calcium Recommendations Covered? *J Inherit Metab Dis* 2005;28 Suppl 1:38.
- 118 Lee J, Vasikaran S. Current recommendations for laboratory testing and use of bone turnover markers in management of osteoporosis. *Ann Lab Med* 2012;32:105–12.
- 119 Herold G. Primärer Hyperparathyreoidismus. In: Herold G, ed. *Innere Medizin*. Auflage 2010. Köln, Deutschland: Gerd Herold, 2010:733–4.
- 120 Ambroszkiewicz J, Gajewska J, Laskowska-Klita T. A study of bone turnover markers in prepubertal children with phenylketonuria. *Eur J Pediatr* 2004;163:177–8.
- 121 Porta F, Spada M, Lala R, et al. Phalangeal Quantitative Ultrasound in Children with Phenylketonuria: A Pilot Study. *Ultrasound Med Biol* 2008;34:1049–52.
- 122 Porta F, Mussa A, Zanin A, et al. Impact of metabolic control on bone quality in phenylketonuria and mild hyperphenylalaninemia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:345–50.

12. Anhang

Fragebogen „Osteoporose/Osteopenie und Frakturen bei PKU-Patienten“

Datum:

Name:

m w

Geburtsdatum:

Frakturen

Hatten Sie schon Knochenbrüche? Ja Nein

Wann (Jahr oder Alter)? _____

An welchem Körperteil? _____

Unter welchen Umständen? _____

Gab es Probleme bei der Heilung eines Knochenbruchs? Ja Nein

Welche? _____

Hatten Sie im vergangenen Jahr länger anhaltende Rückenschmerzen? Ja Nein

Bestehen diese Rückenschmerzen noch? Ja Nein

Wie lange hatten Sie die Rückenschmerzen? _____ bzw.

Seit wann haben Sie die Rückenschmerzen? _____

Hatten Sie im vergangenen Jahr länger anhaltende Muskelschmerzen? Ja Nein

Wie lange hatten Sie die Muskelschmerzen? _____

Wo hatten Sie Muskelschmerzen? _____

Haben Sie in letzter Zeit Gewicht verloren? Ja Nein

Wie viel? _____

In welchem Zeitraum? _____

Haben Sie Verwandte (1. und 2. Grades) bei denen eine Osteoporose oder eine Osteopenie bekannt ist? Ja Nein

Angabe der Verwandten: _____

In welchem Alter wurde diese Diagnose gestellt? _____

12. Anhang

Hat Ihr Vater oder Ihre Mutter einen Knochenbruch (insbesondere eine Hüftbruch) nach einem leichten Sturz o.ä. erlitten? Ja Nein

Sexualhormonexposition

Frauen:

Wann (Alter) hatten Sie Ihre erste Monatsblutung? _____

Ist Ihre Monatsblutung regelmäßig? Ja Nein

Nehmen Sie die Pille ein? Ja Nein

Welche? _____ Seit wann? _____

Hat Ihre Monatsblutung schon einmal für längere Zeit ausgesetzt? Ja Nein

Wann? _____ Für wie lange? _____

Haben Sie Kinder? Ja Nein Wie viele? _____

Männer:

Wann (Alter) hat bei Ihnen der Bartwuchs begonnen? _____

Lebensstil

Rauchen Sie? Ja Nein

Haben Sie früher geraucht? Ja Nein

Was rauchen Sie? Zigaretten Zigarre Pfeife

Seit wann bzw. wie lange? _____

Wie viel Rauchen Sie/haben Sie geraucht? _____

Trinken Sie regelmäßig Alkohol? Ja Nein

Wie viel (pro Woche) ? _____ Was? _____

Treiben Sie regelmäßig Sport? Ja Nein

Welche Sportart? _____

Wie lange am Stück? _____ Wie oft pro Woche? _____

Was machen Sie beruflich? _____

Wie verbringen Sie Ihre Arbeitszeit? ausschließlich sitzend überwiegend sitzend

überwiegend stehend/gehend körperlich anstrengende Arbeit

12. Anhang

Verbringen Sie täglich mehr als 10 Minuten im Freien? Ja Nein

Ernährung

Essen Sie Kuhmilch oder Milchprodukte? Ja Nein

Was essen Sie? _____

Wie viel? _____ Wie oft? _____

Trinken Sie regelmäßig Mineralwasser? Ja Nein

Welche Marke? _____

Medikamente

Welche Aminosäuremischung nehmen Sie ein? _____ keine

Dosierung: _____

Nehmen Sie regelmäßig Medikamente ein? Ja Nein

Welche? _____

Dosierung: _____

Nehmen Sie Vitaminpräparate ein? Ja Nein

Welche? _____ Dosierung: _____

Nehmen Sie Calciumpräparate ein? Ja Nein

Welche? _____ Dosierung: _____

Nehmen Sie Nahrungsergänzungsmittel ein? Ja Nein

Welche? _____ Dosierung: _____

Haben Sie jemals über einen längeren Zeitraum Corticosteroide eingenommen? Ja Nein

Wie lange? _____ Medikament: _____

Dosierung: _____ Warum? _____

Nebendiagnosen

Haben Sie noch weitere Erkrankungen? Ja Nein

Welche? _____

13. Eigenständigkeitserklärung

13. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Dörthe Stolbrink, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Häufigkeit der Osteoporose/Osteopenie und von osteoporotischen Frakturen bei erwachsenen Phenylketonurie-Patienten“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

14. Lebenslauf

14. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

15. Danksagung

15. Danksagung

Meiner Doktormutter Professor Doktor Ursula Plöckinger danke ich für die Überlassung des Doktorarbeitsthemas und die Unterstützung bei der Korrektur der Arbeit.

Bei meinem Betreuer Professor Doktor Eberhard Mönch möchte ich mich herzlich für die intensive Betreuung, Beratung und Unterstützung sowie das ausgiebige Korrekturlesen bedanken.