

6. ZUSAMMENFASSUNG

Der positive Einfluss von gonadalen Steroiden auf die Knochenmasse ist längst belegt. Bei einem im Wachstumsalter supraphysiologischen Sekretionsniveau (z.B. bei prämaturer Pubarche) können adrenale Androgene ebenfalls knochenanabole Wirkungen entfalten. Diesen Wirkungen von starken und schwachen Sexualsteroiden stehen die Osteoporose-fördernden Effekte eines Glucocorticoidexzesses gegenüber. In der vorliegenden Arbeit wurde in Quer- und Längsschnittuntersuchungen der Frage nachgegangen, ob eine im physiologischen Normalbereich individuell erhöhte endogene adrenale Androgen- und Glucocorticoidsekretion eine relevante Einflussgröße auf die Knochenmasse während des normalen Wachstums darstellen.

Im Querschnitt wurden in 24h-Urinen von 205 (109 präpubertär, 96 pubertär) gesunden 6-18-jährigen Teilnehmern der DONALD-Studie mittels GC-MS die Ausscheidungsraten von Cortisol, 5α -Androsten- 3β , 17β -diol (17β -Adiol; auch Hermaphrodiol genannt) und von Summen spezifischer adrener Androgenmetabolite (DHEA&M und C19) sowie von 7 der quantitativ bedeutendsten Metabolite des Cortisolstoffwechsels (C21) bestimmt. Zuvor hatten sich diese Jungen (n=100) und Mädchen (n=105) einer mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) durchgeführten densitometrischen Analyse des proximalen und ultradistalen nicht-dominanten Unterarms unterzogen. Armmuskel-Querschnittsfläche (MA) sowie kortikale Knochendichte ($vBMD_{65}$), kortikale Fläche (CA), Knochenmineralgehalt (BMC_{65}) und kortikale Stabilität (SS_{65}) der diaphysealen Speiche wurden proximal ermittelt. Im distalen Bereich wurden von der metaphysealen Speiche trabekuläre ($vBMD_{trab}$) und gesamte ($vBMD_{tot}$) Knochendichte, Knochenmineralgehalt (BMC_4) und Knochenstabilität (SS_4) ermittelt. Außerdem wurde mit einem Dynamometer die isometrische Griffstärke gemessen. Im Längsschnitt wurden Urine einer präpubertären Teilgruppe (n=54) retrospektiv analysiert. Die Kinder hatten bereits 4 Jahre vor der jeweiligen (ebenfalls noch präpubertär durchgeführten) pQCT-Analyse einen 24h-Urin gesammelt. In einer zweiten Gruppe (n=55) lag die präpubertäre Harnsammlung 8 Jahre vor der nach Pubertätsbeginn erfolgten radiologischen Untersuchung.

In multiplen Regressionsanalysen erwiesen sich entweder die Muskulatur und/oder das Alter als die Hauptdeterminanten von $vBMD_{65}$, CA, BMC_{65} und SSL_{65} bei den präpubertären Kindern. Die Gesamtandrogenausscheidung C19 hatte für alle 4 proximalen Messgrößen einen signifikanten Erklärungsbeitrag und erklärte außerdem einen kleinen Teil der Veränderlichkeit des SSL_4 , wohingegen C21 keinerlei Anteil an der Variabilität des präpubertären Knochens erklärte. In weiteren Regressionsmodellen zeigten entweder 17β -Adiol oder DHEA&M einen signifikanten Einfluss auf den diaphysealen Knochen. 17β -Adiol erwies sich auch als signifikante Determinante von metaphysealem $vBMD_{trab}$, $vBMD_{tot}$ und BMC_4 bei präpubertären Mädchen. Weitere Einflussgrößen der metaphysealen Speiche waren Muskulatur und/oder Alter. Cortisol erwies sich schließlich als negativer Prädiktor von $vBMD_{trab}$, $vBMD_{tot}$ und BMC_4 bei präpubertären Jungen.

Bei den pubertären Kindern waren Muskulatur, Alter und/oder Geschlecht sowie z.T. C19 oder 17β -Adiol positiv wirksame Hauptdeterminanten des proximalen Knochens. Daneben wurde der Einfluss der pubertären Entwicklung auf den diaphysealen Knochen deutlich. Metaphyseal erklärte C19 nur einen Teil der Veränderlichkeit von $vBMD_{trab}$, wohingegen C21, DHEA&M und 17β -Adiol keinen signifikanten Beitrag für die Knochenstabilität erkennen ließen. Cortisol zeigte positive Effekte auf $vBMD_{trab}$ und BMC_4 bei pubertären Jungen.

Im 4jährigen Prädiktionszeitraum der Längsschnittuntersuchung fand sich weder für Glucocorticoide noch für Androgene ein signifikanter Erklärungsbeitrag für diaphysealen Knochen. Metaphyseal hatte C19 auf $vBMD_{tot}$ und 17β -Adiol auf $vBMD_{trab}$ und $vBMD_{tot}$ einen signifikanten Longitudinaleinfluss. Im 8Jahres-Zeitraum erklärte vor allem das frühkindliche 17β -Adiol neben dem maternalen Knochen und der Muskulatur einen signifikanten Teil der Variabilität von $vBMD_{trab}$, BMC_4 , SSL_4 , CA, BMC_{65} und SSL_{65} in der Pubertät.

Insgesamt zeigt die vorliegende Arbeit, dass der präpubertäre Anstieg der adrenalen Androgensekretion einen klaren unabhängigen Einfluss auf den Zuwachs der diaphysealen Knochenstärke des Radius ausübt. Die Adrenarche hat also offenbar eine knochenanabole Funktion, die sich vor allem am Schaft von Röhrenknochen zu manifestieren scheint. Im metaphysealen Bereich zeigt sich erstmals ein deutlicher Sex-Dimorphismus für adrenale Steroide, wobei Cortisol negative Effekte bei präpubertären Jungen und Hermaphrodiol (17β -Adiol) anabole Effekte bei präpubertären Mädchen auszuüben scheint.