

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital  
- Campus Innenstadt  
Klinik der Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Klein

**Longitudinale Knochendichtemessung bei Kindern mit  
Adrenogenitalem Syndrom (AGS)**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-  
Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Leyla Duman

aus

Afyon/Türkei

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Susanne Bechtold-Dalla Pozza

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. Manfred Pfahler

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2022



## Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b> .....	<b>3</b>
1.1. <i>Das Adrenogenitale Syndrom</i> .....	3
1.1.1. Pathophysiologie des AGS.....	3
1.1.2. Klinische Verlaufsformen .....	5
1.1.2.1. AGS mit einfacher Virilisierung (SV) .....	5
1.1.2.2. AGS mit Salzverlust (SW) .....	7
1.1.2.3. Nichtklassisches AGS (Late Onset AGS) .....	7
1.1.3. Diagnose.....	8
1.1.3.1. Pränataldiagnostik und -therapie.....	9
1.1.3.2. Neugeborenencreening .....	10
1.1.4. Therapie .....	12
1.1.4.1. Konservative Therapie.....	12
1.1.4.2. Chirurgische Therapie.....	15
1.1.4.3. Therapieüberwachung .....	16
1.2. <i>Knochenphysiologie</i> .....	17
1.2.1. Aufbau und Struktur des Knochen.....	17
1.2.2. Knochenbildung, Knochenwachstum, Knochenumbau (bone modelling u. remodelling) ..	20
1.2.3. Knochendichte .....	22
1.2.3.1. Allgemeines zur Bestimmung der Knochendichte .....	23
1.2.3.2. Veränderung der Knochendichte im Verlauf des Lebens.....	24
1.2.3.3. AGS und Knochendichte: Androgen- und GC-Wirkung auf Knochen .....	25
1.3. <i>Osteodensitometrie</i> .....	26
1.3.1. Allgemeines zur Bestimmung der Knochendichte .....	26
1.3.2. Densitometrische Untersuchungsverfahren.....	28
1.3.2.1. Dual energy X-ray absorptiometry (DXA) .....	29
1.3.2.2. (Periphere) Quantitative Computertomographie ((p)QCT).....	30
<b>2. Ziel der Arbeit</b> .....	<b>33</b>
<b>3. Patienten und Methoden</b> .....	<b>34</b>
3.1. <i>Patienten</i> .....	34
3.1.1. Klinische Daten.....	34
3.1.2. Auswahlkriterien .....	34
3.1.3. Diagnose.....	35
3.1.4. Stadieneinteilung .....	36
3.1.5. Therapie .....	37
3.1.6. Referenzkollektiv.....	38
3.2. <i>Methoden</i> .....	39
3.2.1. Diagnostik.....	39
3.2.1.1. Auxiologische Methoden.....	39
3.2.1.2. Bestimmung der BMIs und BMI-SDSs.....	39
3.2.2. Das Messprinzip der Knochendichte .....	40
3.2.2.1. Technischer Ablauf der pQCT .....	42
3.2.2.2. Erhobene Messwerte .....	43
3.2.2.3. Skeletalter .....	45
3.2.3. Laborparameter .....	45
3.3. <i>Statistische Analyse</i> .....	47

<b>4. Ergebnisse</b> .....	<b>50</b>
4.1. <i>Patientenkollektiv</i> .....	50
4.1.1. Geschlechtsverteilung.....	50
4.1.2. Einteilung in die Pubertätsstadien .....	50
4.1.3. Größenverteilung .....	51
4.1.4. Gewichtverteilung.....	52
4.1.5. BMI.....	54
4.1.6. Hydrokortison-Dosis.....	55
4.1.7. Laborparameter .....	55
4.1.7.1. 17-OHP .....	56
4.1.7.2. Pregnantriol.....	56
4.1.7.3. DHEAS.....	57
4.1.7.4. Androstendion.....	58
4.1.8. Zusammenfassung Patientenkollektiv und Laborparameter.....	58
4.2. <i>Ergebnisse der Osteodensitometrie</i> .....	59
4.2.1. Allgemeines.....	59
4.2.2. Distale Parameter (am 4% Messpunkt) .....	59
4.2.2.1. Trabekuläre Dichte (TrbD-4).....	60
4.2.2.2. Gesamtfläche distal (TA-4) .....	60
4.2.3. proximale Parameter (am 65% Messpunkt) .....	61
4.2.3.1. Kortikale Dichte (CtD-65).....	62
4.2.3.2. Kortikalisdicke (CtTh-65) .....	63
4.2.3.3. Kortikalisquerschnittsfläche (CA-65).....	64
4.2.3.4. Gesamtquerschnittsfläche (TA-65).....	66
4.2.3.5. Medulläre Fläche (MA-65).....	67
4.2.3.6. Muskelquerschnittsfläche (MslA-65) .....	68
4.2.4. Zusammenfassung .....	70
4.2.5. Vergleich der Knochendichte bei Jungen und Mädchen .....	71
4.3. <i>Abhängigkeit der Knochendichte v. den Körpermaßen, Laborparametern, Cortison-Dosis</i> .....	73
4.3.1. Korrelationsergebnisse Cortison-Dosis vs. Knochendichteparameter: .....	73
4.3.2. Korrelationsergebnisse Laborparameter vs. Flächenparameter .....	74
4.3.3. Korrelationsergebnisse Größe und BMI vs. Flächenparameter.....	78
<b>5. Diskussion</b> .....	<b>79</b>
5.1. <i>Patienten und Datenmaterial</i> .....	79
5.2. <i>Auxologische Parameter</i> .....	80
5.3. <i>Laborparameter</i> .....	84
5.4. <i>Knochendichteparameter</i> .....	86
5.5. <i>Glukokortikoid-Substitutionstherapie</i> .....	98
<b>6. Zusammenfassung</b> .....	<b>101</b>
<b>7. Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>104</b>
<b>8. Bildungsverzeichnis</b> .....	<b>107</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>108</b>
<b>10. Literaturverzeichnis</b> .....	<b>109</b>
<b>11. Eidesstattliche Versicherung</b> .....	<b>130</b>
<b>12. Lebenslauf</b> .....	<b>132</b>

# 1. Einleitung

## 1.1. Das Adrenogenitale Syndrom

Beim Adrenogenitalen Syndrom handelt es sich um eine Gruppe von autosomal-rezessiv vererbten Erkrankungen, denen eine Störung der Steroidhormonsynthese zugrunde liegt (Merke *et al.* 2005, Mönig *et al.* 2012).

Durch unterschiedliche Enzymdefekte kommt es zu einer verminderten Bildung von Aldosteron und Kortisol und zu einer vermehrten Bildung von männlichen Sexualhormonen in der Nebennierenrinde. Bei Mädchen führt dies zur Virilisierung unterschiedlichen Schweregrades und bei Jungen zur vorzeitigen Geschlechtsentwicklung (Mönig *et al.* 2012). Daher die Bezeichnung „Adreno“, das Nebenniere bedeutet und „Genitale“, das die Geschlechtsorgane beschreibt. Im Englischen wird das Adrenogenitale Syndrom (AGS) congenital adrenal hyperplasia (CAH) genannt, was soviel bedeutet wie „angeborene Nebennierenhyperplasie“. Dies beschreibt treffend die pathophysiologische Folge der Erkrankung.

### 1.1.1. Pathophysiologie des AGS

Kortisol wird aus dem Grundbaustein Cholesterin hergestellt. Hierfür sind fünf enzymatische Schritte erforderlich.

Dem Adrenogenitalen Syndrom liegen autosomal rezessiv vererbte Defekte in einem dieser fünf Enzymschritte der Steroidbiosynthese zugrunde.

Die Folge ist eine fehlende oder nicht-adäquate Kortisolsynthese in der Zona fasciculata bzw. Aldosteronsynthese in der Zona glomerulosa in der Nebennierenrinde (Merke *et al.* 2001).

Es gibt verschiedene Formen des Adrenogenitalen Syndroms mit unterschiedlichen klinischen Ausprägungen. Diese werden - je nachdem welches Enzym durch den Gendefekt inaktiviert wird - in fünf Typen unterteilt:

Typ	Betroffenes Enzym	Häufigkeiten (Geburt)
Typ 1	20,22-Desmolase	selten
Typ 2	3-beta-Steroiddehydrogenase	selten (<5 %)
Typ 3	21-Hydroxylase	1:5000 - 1:15.000
Typ 4	11-beta-Hydroxylase	1:100.000
Typ 5	17-alpha-Hydroxylase	selten

**Tab. 1:** Formen des AGS (Tabelle modifiziert nach Rabe *et al.* 2012)

Eine häufige Ursache der Hyperandrogenämie sind die Enzymdefekte in der Steroidbiosynthese. Daraus resultieren auch ihre klinischen Folgeerscheinungen. Für einige dieser Störungen konnten die genetischen Ursachen inzwischen identifiziert werden.

Bei der Diagnostik ist ein stufenweises Vorgehen vorgesehen. Dabei findet zuerst eine Hormonlabordiagnostik statt (Basalwerte im Serum bzw. Metabolite im Sammelurin). Je nach Befund erfolgen weitere Funktionsuntersuchungen (ACTH-Test, Dexamethason-Suppressionstest, GnRHa-Test). Anschließend kann durch eine molekulargenetische Diagnostik der Nachweis von Mutationen in verschiedenen Genen der Steroidhormonsynthese erbracht werden (Rabe *et al.* 2012, Mathur *et al.* 2001).

Mutationen betreffen am häufigsten das CYP21A2-Gen auf Chromosom 6 und führen zu Funktionseinschränkungen der 21-Hydroxylase (Typ 3: ca. 92-95 % der AGS-Patienten) (Mathur *et al.* 2001, Akhmetova *et al.* 2008, Concolino *et al.* 2009).

Dieses Enzym ist für die „Umwandlung von Progesteron zu 11-Desoxykortikosteron“ und von „17-Hydroxyprogesteron zu 11-Desoxykortisol“ verantwortlich (Akhmetova 2008, Concolino *et al.* 2009). Die Folge ist eine gestörte Kortisol- (11-Desoxykortisol kann nicht zu Kortisol katalysiert werden) und in 75% der Fälle auch Aldosteronsynthese (11-Desoxykortikosteron kann nicht weiter zu Aldosteron umgewandelt werden) (Mönig *et al.* 2012).

Durch einen verminderten Kortisol-Blutspiegel kommt es kompensatorisch zu einer ACTH-Überproduktion. Folglich entsteht eine Nebennierenrindenhyperplasie und eine Akkumulation der Hormonmetaboliten Progesteron und 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) vor dem Enzymdefekt (Merke *et al.* 2001, Speiser *et al.* 2003). Diese werden in andere Synthesewege wie z. B. der Androgenbildung umgeleitet, bei denen die defekten Enzyme nicht gebraucht werden (White *et al.* 2000).

Es kommt zu einer massiven Überproduktion von Androstendion und Dehydroepiandrosteron. Aus Androstendion entsteht mithilfe der 5-alpha-Reduktase Testosteron oder mithilfe von Aromatase Östradiol (Speiser *et al.* 2003).

Der entstandene Kortisolmangel führt durch die negative Rückkopplung im hypothalamisch-hypophysären System zu einer regulativen Mehrsekretion von CRH (Corticotropin-releasing Hormon) und folglich auch zu einer erhöhten Freisetzung von ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) (Dörr *et al.* 1993). Dadurch kommt es zu einer Überstimulation und Hyperplasie der Nebennierenrinde (Merke *et al.* 2001, Mönig *et al.* 2012). Sonografisch lässt sich dies meist sehr gut darstellen (Lentze *et al.* 2001).

### **1.1.2. Klinische Verlaufsformen**

Der 21-Hydroxylase-Defekt stellt mit ca. 95% die häufigste Form des Adrenogenitalen Syndroms dar (Merke *et al.* 2005, Weniger *et al.* 2012).

Innerhalb des 21-Hydroxylase-Defekts wird je nach Schweregrad des Defektes und der daraus resultierenden Enzymaktivität eine schwere, klassische sowie eine mildere, nicht-klassische Form unterschieden (White *et al.* 2000).

Die klassische Variante wird wiederum in zwei Gruppen unterteilt:

- mit Salzverlust (Salzverlust-AGS, Salt Wasting Form, SW)
- ohne Salzverlust (einfach virilisierendes AGS, Simple Virilising Form, SV) (Merke *et al.* 2005).

Je nach Ausprägung der Klinik erfolgt die Einteilung in diese Subformen des Adrenogenitalen Syndroms (Reisch *et al.* 2011).

Beim nicht-klassischen AGS, genannt auch Late onset (LO), handelt es sich um einen „leichten“ Enzymdefekt. Die 21-Hydroxylase weist noch eine Restaktivität zwischen 20-50% auf (Krone *et al.* 2009), wodurch noch ausreichend Cortisol und Aldosteron gebildet werden. Der Anstau von den Hormonvorstufen wie 17-Hydroxy-Progesteron ist gering ausgeprägt, was zu einer etwas zunehmenden Bildung von männlichen Hormonen in der Nebennierenrinde führt. Ein Kortisolmangel besteht nicht (Merke *et al.* 2005). Daher sind die Symptome mild und ohne Salzverlust. Die Erkrankung kann sich abhängig vom Genotyp auch erst im späteren Lebensalter manifestieren (Mönig *et al.* 2012).

#### **1.1.2.1. AGS mit einfacher Virilisierung (SV)**

Bei den beiden klassischen Formen des AGS ist die Cortisol-Biosynthese gestört. Daher sind die wichtigsten Symptome wie Hypokortisolismus und Hyperandrogenismus bereits bei der Geburt vorhanden. Beim Salzverlustsyndrom ist zusätzlich noch die Aldosteron-Biosynthese gestört.

Der Androgenexzess nimmt bereits in der 6. Schwangerschaftswoche Einfluss auf die Entwicklung der Feten, denn hier beginnt die Differenzierung des Urogenitalsystems.

Bei Mädchen kommt es zur pränatalen Virilisierung, dem sog. Pseudohermaphroditismus femininus. Dies bedeutet, dass die betroffenen Mädchen zwar immer einen weiblichen Genotyp (XX) mit weiblichem innerem Genitale besitzen, sie jedoch ein in unterschiedlichem Grade virilisiertes äußeres Genitale vorweisen (Mathur *et al.* 2001, White *et al.* 2002, New *et al.* 1998).

Die Einteilung der Virilisierung erfolgt international nach Prader in fünf Ausprägungsgrade (Prader 1954).

Es kann von leichter Klitorishypertrophie (Prader I) bis zu scheinbar männlichem Genitale mit Verkürzung der Scheide, penisartiger Vergrößerung der Klitoris und Mündung der Urethra auf der Glans Penis (Prader V) führen (Speer *et al.* 2009).

Bei geringem Ausprägungsgrad kann es vorkommen, dass die Diagnose des AGS zur Geburt nicht gestellt wird. Umgekehrt kann eine ausgeprägte Virilisierung zu einer falschen Geschlechtszuweisung führen, d. h. Mädchen könnten als Jungen verkannt werden (Dörr *et al.* 1993, Pang 1997, Cutler *et al.* 1990).

Durch den Androgenüberschuss schreitet bei beiden Geschlechtern die Virilisierung des äußeren Genitales nach der Geburt weiterhin voran und führt zu einer Pseudopubertas praecox (Wendel *et al.* 2009). Diese kann bei spät diagnostizierten Kindern in eine echte Pubertas praecox übergehen (Cutler *et al.* 1990). Dabei entwickeln die Mädchen maskuline Körpermerkmale wie kräftig ausgebildete Muskulatur und breite Schultern (White *et al.* 2002, Trinh *et al.* 2007).

Ohne adäquate Therapie kommt es in der Adoleszenz zur primären Amenorrhoe oder zu unregelmäßigen Zyklen, zum Hirsutismus und zu Wachstum von Schamhaaren bereits ab einem Alter von ca. drei bis sechs Jahren (Jääskeläinen *et al.* 2000, Kulshreshtha *et al.* 2012).

Beim männlichen Fetus wird die Geschlechtsdifferenzierung durch den pränatalen Hyperandrogenismus nicht signifikant beeinflusst (Speiser *et al.* 2003).

Männliche Neugeborene zeigen daher zunächst keine oder nur wenige klinische Symptome. Sie fallen eventuell durch eine vermehrte Pigmentierung des Skrotums und/oder eine Vergrößerung des Penis auf (White *et al.* 2000, Speiser *et al.* 2003, Mönig *et al.* 2012). Die Diagnose des AGS wird bei ihnen daher oft erst durch eine verfrühte Pubertät, der sog. Pseudopubertas praecox gestellt (New *et al.* 1988).

Durch den Androgenüberschuss kommt es auch bei den Jungen bereits im Kleinkindesalter zur frühzeitigen Scham- und Achselbehaarung, Akne, beschleunigtem Wachstum, akzeleriertem Skeletalter und einer tiefen Stimme (White *et al.* 2000, Hughes 1988).

Der hohe Androgenspiegel führt bei unbehandelten AGS-Patienten zum verfrühten Schluss der Epiphysenfugen. Trotz des anfänglichen beschleunigten Wachstums erreichen die Kinder später nur eine verminderte Erwachsenengröße (Bonfig *et al.* 2007, Hughes 1982, Bergstrand 1966).

Der Hypokortisolismus kann sich in Müdigkeit, Apathie, Hypoglykämien, verminderter Stresstoleranz und erhöhter Infektneigung äußern. Des Weiteren kann der Kortisonmangel zu einer Addison-Krise führen (Wendel *et al.* 2009).

### **1.1.2.2. AGS mit Salzverlust (SW)**

Das AGS mit Salzverlust stellt die schwerste AGS-Form dar. Sie betrifft ca. 75% der AGS-Patienten.

Neugeborene beider Geschlechter sind bei unzureichender Aldosteron-Produktion durch eine Salzverlustkrise bedroht. Da jedoch die Jungen mit Salzverlustsyndrom durch ein unauffälliges Genitale nicht sofort erkannt werden – im Gegensatz zu den Mädchen mit intersexuellem Genitale – sind diese besonders gefährdet, in eine lebensgefährliche Salzverlustkrise zu geraten (Merke *et al.* 2001).

Um die zweite Lebenswoche herum fallen die Neugeborenen mit Gedeihstörungen auf. Zusätzlich zu den Symptomen des Hypokortisolismus und des Hyperandrogenismus äußert sich der Mangel an Mineralkortikoiden durch rezidivierende Erbrechen, Diarrhoen, Exsikkosen und Appetitverlust. Das Kind nimmt an Gewicht ab. Der Hautturgor ist stark reduziert (Mönig *et al.* 2012, Pang 1997, Miller 1994). Bei unbehandelten neugeborenen AGS-Patienten führen die Elektrolytentgleisungen (erhöhte Kalium- und verminderte Natrium- und Chloridkonzentration im Plasma) in der dritten bis vierten Lebenswoche zum Blutruckabfall, Apathie, Lethargie bis hin zum hypovolämischen Schock. Ausserdem besteht eine metabolische Azidose. Im Extremfall können die Kinder auch versterben (Lentze *et al.* 2001, Wendel *et al.* 2009).

### **1.1.2.3. Nichtklassisches AGS (Late Onset AGS)**

In Mitteleuropa ist das nicht-klassische AGS mit einer Häufigkeit von ca. 1:25 - 1:200 vertreten (Lentze *et al.* 2001). Bei der mild-verlaufenden Form des 21-Hydroxylasemangels zeigt sich im klinischen Bild eine große Variabilität. Die Kinder entwickeln sich zunächst normal. Die Erkrankung manifestiert sich abhängig vom Genotyp erst im späteren Lebensalter, meist vor oder während der Pubertät. Daher die Bezeichnung „Late-onset“-AGS (New 1998, Moran *et al.* 2000, Mönig *et al.* 2012).

Die Jungen fallen meist durch eine vorzeitige Pubertätsentwicklung auf. Die Mädchen besitzen bei der Geburt kein intersexuelles Genitale. Die Androgenisierung kann bereits vor der Pubertät erste klinische Symptome in Form von leichter Klitorishypertrophie, beschleunigtem Wachstum, akzeleriertem Skeletalter und einer Pseudopubertas praecox zeigen (Otten *et al.* 2005, New 1998, New *et al.* 1989). Nach der Pubertät kann sich bei den jungen Frauen Hirsutismus, Oligomenorrhoe, Seborrhoe, Akne, Zyklusstörungen sowie Infertilität und Polyzystische Ovarien (PCO) entwickeln. Gelegentlich können auch temporärer Haarausfall, Stirnglatze sowie eine vertiefte Stimme auftreten (Moran *et al.* 2000, Azziz *et al.* 1994, Otten *et al.* 2005, Lentze *et al.* 2001).

Das late-onset-AGS kann aber auch gänzlich symptomlos bleiben. Daher sollte bei Patientinnen mit Hyperandrogenismus, mittelstarkem bis starkem Hirsutismus und einem gleichzeitigen unerfüllten Kinderwunsch das 17-OHP bestimmt werden und im Anschluss ein ACTH-Test sowie eine molekulargenetische Diagnostik erfolgen (Armengaud *et al.* 2009, Spandri *et al.* 2004).

Aufgrund der Fragestellung der Arbeit beschränkt sich diese Dissertation auf das klassische AGS.

### **1.1.3. Diagnose**

Das Ziel aller diagnostischen Maßnahmen ist es, die Erkrankung so früh wie möglich zu erkennen und eine adäquate Therapie einzuleiten, um eine normale Entwicklung des Kindes zu gewährleisten und lebensbedrohliche Situationen zu vermeiden.

Die Indikationen für eine AGS-Diagnostik sollte dabei gestellt werden bei

- weiblichen Neugeborenen mit Virilisierungsscheinungen und intersexuellem Genitale
- Neugeborenen mit Salzverlustsyndrom
- erhöhtem 17-OHP im Neugeborenenenscreening
- Patientinnen mit klinischen Symptomen wie Hyperandrogenämie und Hirsutismus
- Pränataldiagnostik bei bekanntem Anlageträgerstatus beider Eltern
- Kinderwunsch, wenn bei einem der Partner Hinweise auf AGS vorliegen oder er Anlageträger ist

Der wichtigste Parameter in der Diagnostik des AGS durch 21-Hydroxylasedefekt ist die Bestimmung des 17-Hydroxyprogesteron (17-OHP) im Blut. Dieses Steroid sammelt sich vor dem Enzymdefekt an. Des Weiteren sind auch erhöhte Serum-Konzentrationen von Androstendion, Testosteron und Dehydrotestosteron bei der Diagnostik des AGS wegweisend (White *et al.* 2000).

Beim klassischen AGS mit Salzverlust sind durch die erhöhte Natriumretention auch erhöhte Kalium-, Angiotensin- und Plasma-Renin-Aktivität-Werte (PRA) messbar (White *et al.* 2000).

Beim Nicht-klassischen AGS hingegen kann der basale 17-OHP-Wert leicht erhöht sein oder sogar im Normbereich liegen (New *et al.* 1983).

Hier ist ein Funktionstest oft wesentlich aussagekräftiger als Basalwerte. Ein ACTH-Stimulationstest (Synacthen-Test, ACTH-Kurztest) ist geeignet für die Diagnostik des late-onset-AGS. Hierbei werden nach einer i. v.-Applikation von synthetischem ACTH nach 60 Minuten Cortisol, 17-OHP und DHEA bestimmt. Bei einem Anstieg von 17-OHP um mehr als

260 ng/dl muss ein 21-Hydroxylasedefekt bei heterozygoter bzw. nicht klassischer Form des adrenogenitalen Syndroms angenommen werden (New *et al.* 1983). Mit diesem Funktionstest werden ca. 80% der heterozygoten Anlageträger erfasst (Dörr *et al.* 1993). In über 98% der Fälle ist der diagnostische Beweis durch die Molekulargenetische Untersuchung möglich (Dörr *et al.* 1998, Speer *et al.* 2013).

### **1.1.3.1. Pränataldiagnostik und -therapie**

Die vorgeburtliche Therapie des Adrenogenitalen Syndroms gilt heute noch als nicht evidenzbasierte Therapie, bezüglich der Nebenwirkungen. Es gibt hierzu nur eine Stellungnahme von Seiten der AWMF, entsprechende Studien laufen immer noch.

Die Therapie soll demnach während der Schwangerschaft bei den ungeborenen Mädchen mit Adrenogenitalem Syndrom die Vermännlichung des äußerlichen Genitales verhindern (Dörr *et al.* 1998) und dem Mädchen eine spätere aufwendige Genitalkorrektur-Operation ersparen (New 2001).

Die Geschlechtsdifferenzierung des Embryos beginnt in der 6. Schwangerschaftswoche und ist in der 13. Woche abgeschlossen. Wichtig sind daher der rechtzeitige Behandlungsbeginn vor der Differenzierung des Urogenitalsystems, also vor der 6. Woche (Dörr *et al.* 1992) und die Vorbereitung der genetischen Pränataldiagnostik durch Untersuchung von Indexfall und Eltern. Bei Mutationsnachweis im Erwachsenenalter ist auch die Untersuchung des Partners notwendig, falls Kinderwunsch besteht, um Spontanmutationen auszuschließen (Nawroth *et al.* 2014).

Da bei Therapiebeginn das Geschlecht des Kindes noch unbekannt ist, erfolgt die Therapie zunächst „blind“, d. h. jedes Kind wird behandelt.

Verabreicht wird Dexamethason, ein hochpotentes Kortisonpräparat, das plazentagängig ist, ohne vorher von ihr verstoffwechselt zu werden. Die tägliche Richtdosis beträgt dabei 20 µg/kg Körpergewicht (maximal 1,5 mg/d) und wird in Tablettenform gereicht. Die Tagesdosis wird in drei Einzeldosen aufgeteilt (Rabe *et al.* 2012). Die morgendliche Dosis sollte dabei angelehnt an den zirkadianen Rhythmus des körpereigenen Kortisons morgens zwischen fünf und sieben Uhr gegeben werden und 50 % der Tagesdosis betragen (Lentze *et al.* 2001).

Die vorgeburtliche Therapie mit Dexamethason wird seit über 30 Jahren weltweit durchgeführt. Dennoch ist sie nach wie vor eine experimentelle Therapie und keine Standardtherapie (Dörr *et al.* 1992).

Um eine unnötige Behandlung gesunder bzw. männlicher Feten zu vermeiden, werden das Geschlecht und die Mutation frühzeitig bestimmt. Dies geschieht mithilfe einer Chorionzottenbiopsie (Gewebeentnahme von der Zottenhaut, der schützenden und

nährenden Embryonalhülle) in der ca. 11. Schwangerschaftswoche oder einer Amniozentese (Durchstechen der Eihaut zur Gewinnung von Fruchtwasser) in der 14.-16. Schwangerschaftswoche (Dörr *et al.* 1998, Nawroth *et al.* 2014).

Die Chorionzottenbiopsie ist der Amniozentese vorzuziehen, um eine unnötige Behandlung des Feten mit Dexamethason zu verkürzen. Beide Verfahren stellen jedoch invasive Eingriffe dar und sind mit einem Fehlgeburtsrisiko von ca. 1% verbunden (Schartl 2014).

Neuere Publikationen zeigen, dass eine korrekte Genotypisierung bei Risikoschwangerschaften mittels zellfreier fetaler DNA (cffDNA) aus dem mütterlichen Blut möglich ist. Das Verfahren kann bereits ab der 6. Schwangerschaftswoche angewendet werden (New *et al.* 2014).

Empfohlen wird sie im Rahmen des NIPT (non invasive prenatal testing) ab der 7. Schwangerschaftswoche post menstruationem. Zu diesem Zeitpunkt ist der fetale DNA-Anteil an der gesamten freien DNA aus dem mütterlichen Blut hoch genug (ca. 10%), um korrekte Ergebnisse zu liefern. Diese liegt in der Regel nach einer Woche vor (Avent *et al.* 2006, Meaney *et al.* 2011). Diese nichtinvasive Geschlechtsdiagnostik aus zellfreier fetaler DNA ist in Deutschland keine Routinediagnostik.

Bei Mädchen mit klassischem AGS wird die Therapie bis zur Geburt fortgeführt. Bei Mädchen ohne AGS oder der nicht-klassischen AGS-Form und bei allen Jungen wird die Dexamethason-Therapie bei der Mutter beendet. Wichtig ist hierbei das ausschleichende Absetzen des Dexamethason-Präparates.

Die Schwangerschaft unter Dexamethason-Substitution gilt als Risikoschwangerschaft und sollte entsprechend überwacht werden (Gressner *et al.* 2013, Lentze *et al.* 2001).

### **1.1.3.2. Neugeborenencreening**

Das Neugeborenencreening wurde in Deutschland im Jahr 2005 flächendeckend eingeführt und seitdem sowohl die Screeningmethode als auch die diagnostischen Kriterien mit dem Ziel der Verbesserung der Präzision und der Kosteneffektivität kontinuierlich modifiziert (Dörr *et al.* 2005, Rabe *et al.* 2012).

Da das AGS durch 21-Hydroxylasedefekt eine der häufigsten angeborenen, potenziell lebensbedrohlichen und in der Neugeborenenperiode oft nicht erkennbaren Erkrankungen darstellt, eignet es sich gut für das Neugeborenencreening (Schnabel *et al.* 2000).

Die Screeningkriterien hierfür wurden von der WHO im Jahre 1968 folgendermaßen definiert (WHO, 1968):

- SV-Patienten sollten frühzeitig erkannt und adäquat behandelt werden, um Spätfolgen wie Wachstumsstörungen, Virilisierung und Pseudopubertas präcox zu vermeiden
- SW-Patienten sollten frühzeitig erfasst werden (vor Eintreten der lebensbedrohlichen Salzverlust-Krise), um Todesfälle zu vermeiden
- eine frühzeitige Identifizierung und eindeutige Zuweisung des Geschlechts sollte erfolgen, um schwere psychosoziale Belastungen der virilisierten Mädchen und deren Familien zu vermeiden und weitere Therapiemaßnahmen (Genitalkorrektur) planen zu können

Das Neugeborenencreening hat das Ziel, die Morbidität und Mortalität durch Salzverlust zu reduzieren sowie Spätfolgen der Erkrankung zu verhindern. Durch eine frühzeitige Erkennung der Erkrankung sind die Patienten gut therapierbar (Odenwald *et al.* 2015, Dörr *et al.* 1990).

Das Screening ermöglicht die Diagnose des klassischen AGS bereits wenige Tage nach der Geburt. Zwischen der 36. und 74. Lebensstunde wird aus getrocknetem Vollblut der 17-Hydroxyprogesteron-Spiegel (17-OHP) bestimmt (Speer *et al.* 2013)

Zur Bestimmung des 17-OHP stehen dabei drei immunologische Messverfahren zur Verfügung:

- Radioimmunoassay (RIA)
- Enzymelinked immunosorbent Assay (ELISA) sowie
- Fluoroimmunoassay (FIA) (van der Kamp *et al.* 2004)

Die gängigste Methode in den meisten europäischen Ländern ist das Fluoroimmunoassay, in den USA die RIA und in Japan ELISA (van der Kamp *et al.* 2004). Das Fluoroimmunoassay ist eine nichtextraktive Methode und somit den anderen Verfahren hinsichtlich der Kosteneffektivität und der Schnelligkeit überlegen und daher besonders geeignet für das Routinescreening.

Die 17-OHP Werte sind zunächst nach der Geburt physiologisch erhöht aufgrund der maternalen Hormone und durch eine kindliche Nebennierenrinden-Stimulation. Daher erfolgt die Blutentnahme erst nach dem 3. Lebenstag, um falsch positive Ergebnisse zu vermindern (Schnabel *et al.* 2000). Bei stark erhöhten Werten sollten Folgeuntersuchungen wie z. B. eine 17-OHP-Bestimmung im Plasma oder Urinsteroid-Analysen und evtl. molekulargenetische Untersuchungen folgen (White 2001, Clayton *et al.* 2002).

Frühgeborene und Neugeborene, die einer Stresssituation ausgesetzt sind/waren (z. B. Geburtsstress, Krankheit) sowie Kinder mit geringem Geburtsgewicht (< 2500g) weisen eine physiologisch erhöhte 17-OHP-Konzentration auf (Wendel *et al.* 2009, White 2001).

Besonders bei Frühgeborenen ist daher die Anzahl der falsch positiven Befunde hoch (Nordenström *et al.* 2001, Allen *et al.* 1997). Dieser hohe Anteil an falsch positiven Resultaten ist verantwortlich für einen hohen Anteil der falschen AGS-Neugeborenen-Screening-Ergebnisse. Eine schnelle Abklärung ist durch die zusätzliche Bestimmung von 21-Desoxycortisol möglich, das allerdings nur in wenigen Speziallaboratorien möglich ist. Bei grenzwertigen Screeningbefunden oder klinischer Symptomatik wie Klitorishypertrophie, intersexuellem Genitale, Gedeihstörung oder Salzverlustsyndrom ist neben einer Labordiagnostik (17-OHP im Serum, Testosteron, ACTH, Plasma-Renin-Aktivität, Elektrolyte, Säure-Basen-Haushalt, Blutzucker) eine molekulargenetische Untersuchung innerhalb weniger Tage möglich (Wendel *et al.* 2009).

Eine wichtige Voraussetzung für eine erfolgreiche und oft auch lebensrettende Therapie stellt das AGS-Screening dar. Die Mortalität und Morbidität der betroffenen Kinder wird dadurch erheblich reduziert. AGS-Patienten mit der SW-Form können bereits vor Eintreten einer lebensbedrohlichen Salzverlust-Krise diagnostiziert werden. So kann eine sofortige adäquate Therapie eingeleitet und schwerwiegende Folgen der metabolischen Krise verhindert werden (Therrell *et al.* 1998, Balsamo *et al.* 1996).

Bei männlichen Neugeborenen ohne AGS-Screening ist die Mortalität höher als bei den Mädchen, die durch ihr intersexuelles Genitale auffallen (Pang *et al.* 1988)

Es fallen jedoch nicht alle Mädchen mit SW-AGS unmittelbar nach der Geburt durch ihr virilisiertes Genitale auf, wie mehrere AGS-Studien belegen. Diese sind im gleichen Maße wie die Jungen der Gefahr ausgesetzt, eine Salzverlustkrise zu erleiden und an ihren Folgen zu versterben (Frisch *et al.* 2002, Van der Kamp *et al.* 2001).

#### **1.1.4. Therapie**

##### **1.1.4.1. Konservative Therapie**

Die Ursache der Erkrankung liegt in einem Gendefekt, somit ist eine ursächliche Behandlung nicht möglich.

Seit der Erstbeschreibung der AGS-Therapie durch den amerikanischen Pädiater Lawson Wilkens in den 1950er-Jahren erfolgt die symptomatische Therapie des 21-Hydroxylasemangels durch die lebenslange Substitution von Glukokortikoiden und ggf. Mineralokortikoiden (Kapelari 2011). Diese kann in Form von Tabletten erfolgen und sollte so früh wie möglich begonnen werden. Die Prognose des Adrenogenitalen Syndroms ist bei guter Einstellung außerordentlich gut, sodass die Symptome reduziert werden bzw. verschwinden können. Eine normale Lebensqualität sowie Fertilität kann erreicht werden (Rabe *et al.* 2012).

Trotz großer Therapieerfolge ist die klinische Umsetzung der optimalen Dosis-Einstellung kompliziert. So kann eine nicht ausreichende Substitution mit Glukokortikoiden zu einer lebensgefährlichen adrenalen Krise führen. Auf der anderen Seite führen stark erhöhte Androgenspiegel zu verstärkter Skelettalterakzelerierung. Das angestrebte Ziel ist eine optimale Cortisoneinstellung. Bei Überdosierung drohen zahlreiche Nebenwirkungen wie Übergewicht, iatrogen induziertem Cushing Syndrom und Wachstumsstörungen (Jääskeläinen *et al.* 1997, Cutler *et al.* 1990, Young *et al.* 1989).

Bei der Wahl des Glukokortikoids empfehlen Pädiater und Wissenschaftler übereinstimmend das Verabreichen von Hydrokortison (HC). Während der Wachstumsphase sollten Präparate wie Prednisolon und Dexamethason aufgrund ihres stärkeren wachstumssupprimierenden Effekts und der längeren Halbwertszeit nicht verabreicht werden (Bonfig *et al.* 2007, White *et al.* 2000).

Auch die Compliance der Patienten spielt besonders im Hinblick auf das Wachstum eine große Rolle (Eugster *et al.* 2001, Nebesio *et al.* 2010, Dörr *et al.* 2007). Daher sollte ein weiteres wichtiges Ziel in der Therapie der AGS-Patienten neben einer optimalen Doseinstellung auch die Motivation der betroffenen Kinder und ihren Familien für eine regelmäßige Medikamenteneinnahme sein.

Obwohl Hydrokortison bei der Therapie von AGS-Patienten seit Jahrzehnten laut AWMF, Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) das Mittel der Wahl ist, zeigen Langzeitstudien an großen Patientengruppen weiterhin eine Beeinträchtigung des Wachstums, der Endgröße, der Pubertätsentwicklung und zahlreiche metabolische Probleme (New *et al.* 1989, Arlt *et al.* 2010, Merke 2008).

Die Gefahr der Akzeleration der Knochenreife ist besonders in Wachstumsphasen mit höchster Wachstumsgeschwindigkeit wie in der Altersgruppe von unter drei Jahren und während der Pubertät groß. Dies beeinflusst die Erwachsenengröße der Patienten nachhaltig und negativ (Kapelari 2011, Frisch *et al.* 2002). Daher sollte in diesen sensiblen Phasen eine besondere Beobachtung und Therapieüberwachung stattfinden.

Alternative Therapiemöglichkeiten wie z. B. Retard-Hydrokortison (Plenadren), kontinuierliche Subcutan-Hydrokortison-Applikation mit einer Insulinpumpe und Kombinationstherapien mit rekombinanten Wachstumshormonen und/oder LHRH-Analoga werden derzeit diskutiert und in klinischen Studien überprüft (Kapelari 2011).

Ein vielversprechender neuer Therapieansatz in der optimalen Dosisanpassung besteht in der Entwicklung eines neuen 2-Phasen-Hydrokortison-Präparats. Es kann als Einzeldosis 1× täglich oral verabreicht werden und imitiert das physiologische Serumkortisolprofil (Johannsson *et al.* 2009).

Nach Erreichen der endgültigen Körperhöhe und der Medikamentenumstellung auf ein Präparat mit längerer Halbwertszeit sollten die Heranwachsenden in einer Erwachsenen-endokrinologischen Ambulanz weiterbetreut werden (Speiser *et al.* 2010). Die Kombination von Hypokortisolismus und Hyperandrogenismus erhöht deutlich das Risiko, dass AGS-Patienten im Erwachsenenalter ein metabolisches Syndrom mit entsprechenden kardiovaskulären Komplikationen erleiden. Weiterhin sollten auch die Knochendichte und die Fertilitätserhaltung überwacht werden (Weniger *et al.* 2012, Nebesio *et al.* 2010, Kapelari 2011).

Bei den klassischen AGS-Formen wird bis zum Abschluss des Wachstums Hydrokortison 10-20 mg/m<sup>2</sup>/Tag in drei Einzeldosen verabreicht, wobei entsprechend der Tagesrhythmik 50 % der Tagesdosis morgens eingenommen wird. Zusätzlich wird bei der SW-Form die Hydrokortison-Therapie mit einem Mineralkortikoid Astonin-H (9 $\alpha$ -Fluorcortison) in einer altersabhängigen Dosis ergänzt (Dörr *et al.* 1998,2010, AWMF-Leitlinien-Register, Clayton *et al.* 2002). Diese beträgt im Säuglingsalter ca. 0,05-0,30 mg/Tag, bei Kleinkindern ca. 0,05-0,15 mg/Tag und bei Schulkindern ca. 0,10 mg/Tag in zwei bis drei Einzeldosen. Mit wachsendem Alter nimmt die Dosis der Fludrokortisonsubstitution ab (Merke *et al.* 2005).

Nach Abschluss des Längenwachstums kann bei den Jugendlichen und Erwachsenen ein potenteres und länger wirkendes Glukokortikoid wie Prednison/Prednisolon (2-4 mg/m<sup>2</sup>/Tag in zwei Dosen) oder Dexamethason (0,25-0,5mg/Tag in einer Dosis) verabreicht werden (White *et al.* 2000, Clayton *et al.* 2002).

Stress-Situationen wie Erkrankungen, Operationen ect. erfordern eine unverzügliche Anpassung der Hydrokortison-Dosis, d.h. die Tagesdosis muss um das 3-5fache erhöht werden. Ein Notfallpass ist erforderlich, um in Akutsituationen schnelle Hilfe zu gewährleisten. Bei Komplikationen wie z. B. Erbrechen muss ein wirksames Glucocorticoid parenteral oder als Suppositorium verabreicht werden. Eine stationäre Aufnahme des Kindes ist in diesem Fall unumgänglich (Dörr *et al.* 2010, AWMF, Migeon *et al.* 2001, Speer 2013).

Bei der Nicht-klassischen AGS-Form empfiehlt sich eine niedriger dosierte Verabreichung von Hydrokortison (5-10 mg/m<sup>2</sup>/Tag in ein bis zwei Dosen), bei ausgewachsenen Jugendlichen und erwachsenen Frauen Prednison, Prednisolon oder Dexamethason. Zusätzlich kann die Therapie bei Hirsutismus mit einem Antiandrogen wie Cyproteronacetat in der Dosis 25-50 mg/m<sup>2</sup>KOF oder einem Hemmer der 5 $\alpha$ -Reduktase ergänzt werden (Dörr *et al.* 1998, Merke *et al.* 2005, Nawroth *et al.* 2014).

### **1.1.4.2. Chirurgische Therapie**

Bei weiblichen AGS-Patienten mit deutlicher Virilisierung des äußeren Genitales (ab Prader III) kann eine operative Korrektur des Genitals nötig sein. Diese darf nur nach Beratung durch ein interdisziplinäres Team und richterlicher Genehmigung geplant und durchgeführt werden. Aktuell wird die operative Geschlechtsangleichung im Kindesalter zunehmend zurückhaltender eingesetzt, zugunsten späterer Eingriffe. Die Betroffenen sollen ihre Geschlechtsidentität im Erwachsenenalter selbst entscheiden können. Kritiker sehen darin andernfalls eine Verletzung des Rechts auf körperliche Unversehrtheit durch eine irreversible Genitalverstümmelung.

Der Bundestag hat daher ein entsprechendes Gesetz im Juni 2021 verabschiedet. Geschlechtsangleichende Eingriffe, die nur das Ziel haben, das körperliche Erscheinungsbild des Kindes an das männliche oder weibliche Geschlecht anzugleichen, wurden verboten (BGB-E 2021, Ärzteblatt 07.05.2021).

Ausnahmen bilden gesundheitsgefährdende Zustände, wie beispielsweise ascendierende Harnwegsinfektionen bei Sinus urogenitalis.

Der Eingriff sollte nur in einem darauf spezialisierten und qualifizierten Zentrum durchgeführt werden (Kapelari 2011).

Der Ausprägungsgrad der Virilisierung ist abhängig vom Zeitpunkt der Androgeneinwirkung und kann sich dementsprechend folgendermaßen äußern:

- Die großen Labien können sich skrotal umwandeln
- Es kann sich ein Sinus urogenitalis, ein gemeinsamer Ausführungsgang von Scheide und Harnröhre bilden
- Die Klitoris kann hypertrophieren und sich als Penis ausbilden, wobei der Sinus urogenitalis auf der Glans mündet (Oppelt *et al.* 2015)

Die Genitalkorrektur umfasst folgende Schritte:

- Korrektur der Corporahypertrophie
- Belassen der Glans mit dorsalem Gefäßnervenstrang und ventralem Hautstreifen
- Scheideneingangsplastik mit plastische Rekonstruktion der Labia minora aus Phallushaut
- Urethral- und Vaginalplastik (Hofstetter *et al.* 2013)

Hierbei konnten sich zwei Vorgehensweisen durchsetzen: zum einen die „One-stage“-Versorgung aller Operationsschritte vor dem zweiten Lebensjahr mit eventueller präburtärer Korrektur von Restpathologien (De Jong 1995), zum anderen eine primäre Versorgung der Klitorisplastik und Labienrekonstruktion im Säuglingsalter und spätere sekundäre Vaginalplastik peripubertär (Creighton 2005).

Bei der einzeitigen und früh durchgeführten Operation ist die Komplikationsrate gering, die Operationszeit kurz und die psychische Traumatisierung gering im Gegensatz zu späteren Eingriffen in der Pubertät, bei denen die jungen Mädchen sich in einer sensiblen Phase befinden in Bezug auf die Bewusstwerdung der eigenen Sexualität sowie die Entwicklung des Selbstwertgefühls (Lean *et al.* 2005).

Beim überwiegenden Teil der Patientinnen, bei denen die „One-stage“-Versorgung bereits im Säuglingsalter durchgeführt wurde, konnte später eine normale sexuelle Entwicklung beobachtet werden (Creighton *et al.* 2001, Roll *et al.* 2006, Pippi Salle *et al.* 2007). Daher wird diese Form der Genitalkorrektur als minimalinvasive „First-line“-Therapie empfohlen (Kapelari 2011).

Das Ziel der Operation ist die Trennung von Harn- vom Genitaltrakt, wobei eine normale Miktion gewährleistet werden soll und ein adäquater Scheideneingang geformt wird.

Bei der Klitorisreduktionsplastik wird eine Corporaresektion unter Erhalt des neurovaskulären dorsalen Bündels durchgeführt (Altwein *et al.* 1989). Dies sichert nicht nur die Durchblutung der Glans clitoridis, sondern auch die Sensibilität. Für das spätere Sexualempfinden ist eine intakte Glans von wesentlicher Bedeutung (Baskin 2004). Aus der Klitorishaut werden die kleinen Schamlippen rekonstruiert (Zaparackaite *et al.* 2002).

Sonografisch kann vor der Operation in 90 % eine genaue anatomische Aussage über die Vagina und den Sinus urogenitalis getroffen werden (Chertin *et al.* 2000). Für die Planung des chirurgischen Eingriffs muss jedoch zusätzlich eine Zytoskopie und eine Genitographie durchgeführt werden, um die genaue Länge des Sinus urogenitalis, also der Strecke zwischen Vaginalöffnung und Perineum, zu bestimmen (Kapelari 2011).

Zu den häufigsten Spätfolgen der Operation gehören zum einen korrekturbedürftige Narbenbildungen, zum anderen eine Vaginalstenose. Die Vernarbungen werden nach Pubertätseintritt versorgt, da dann aufgrund der hormonellen Stimulation die Wundheilung gefördert wird (Rink *et al.* 2002). Die Dehnung der Scheide wird den Patientinnen zunächst mit Estradiol getränkten Tampons und später durch einen Vaginaldilator empfohlen (Oppelt *et al.* 2015).

#### **1.1.4.1. Therapieüberwachung**

Die Glukokortikoidtherapie bei Kindern und Jugendlichen mit Adrenogenitalem Syndrom sollte in einer pädiatrischen endokrinologischen Ambulanz in regelmäßigen Abständen kontrolliert und überwacht werden. Dies geschieht anhand klinischer Untersuchung und Labordiagnostik.

Bei der Untersuchung werden die Wachstumsgeschwindigkeit und die Pubertätsentwicklung dokumentiert. Dazu gehören Größe, Gewicht, die Entwicklung des äußeren Genitales, die

Zyklusanamnese der Mädchen und die Bestimmung des Knochenalters. Auch sollte auf Cushing-Symptomatik, Hypertonie und Gewichtszunahme geachtet werden, welche Zeichen einer Überdosierung des Hydrocortisons wären.

Empfohlen wird auch eine jährliche Sonografie der Nebennieren und der Hoden, vor allem in der Pubertät, um Tumoren auszuschließen (Cutler *et al.* 1990, Nawroth *et al.* 2014, Merke *et al.* 2001, Migeon *et al.* 2001).

Zur biochemischen Therapieüberwachung eignen sich solche Hormone und Untersuchungsmethoden, die eine integrative Erfassung unabhängig vom zirkadianen Rhythmus und von äußeren Einflüssen, wie z. B. dem Stress bei der Venenpunktion zulassen. Dazu gehören Pregnantriol im 24-h-Urin, 17-OHP aus Speichelproben (Nawroth *et al.* 2014), Serum-17-OHP sowie Androstendion- und Testosteron-Werte bei Mädchen und präpubertären Jungen (Merke *et al.* 2001, Clayton *et al.* 2002).

Die Mineralkorikoidtherapie wird durch die Bestimmung der Serum-Elektrolyte, der Plasmareninaktivität (PRA) oder Reninkonzentration und durch Blutdruckkontrollen überwacht (Nawroth *et al.* 2014, Migeon *et al.* 2001, Speiser *et al.* 2003, Dörr *et al.* 1998).

Die Steroidparameter sollten im mittleren bis oberen Normbereich liegen. Beim Versuch, die Suppression bis in den unteren Normbereich zu führen, um die ACTH-Ausschüttung und somit die Androgensynthese zu reduzieren, kommt es bereits zu einer Glukokortikoidüberdosierung mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Cushing-Symptomatik und Wachstumsretardierung (Nawroth *et al.* 2014).

Das Säuglingsalter und die Pubertät stellen aufgrund des beschleunigten Wachstums eine sensible Phase dar und erfordern daher eine besondere Aufmerksamkeit in der Therapieüberwachung.

## **1.2. Knochenphysiologie**

### **1.2.1. Aufbau und Struktur des Knochens**

Das menschliche Skelett besteht aus etwa 220 Knochen und macht ungefähr 12-15% des Körpergewichts aus.

Knochen bilden das bewegliche und dynamische Stützgewebe der Wirbeltiere und spielen eine zentrale Rolle im Zusammenspiel von Muskeln und Sehnen, denen das Skelett als physiologische Ansatzstelle dient und damit dem Körper eine optimale komplexe Balance von Flexibilität und Stabilität ermöglicht. Darüber hinaus bieten Knochen den inneren Organen Schutz vor externen mechanischen Einflüssen und stehen dem Körper als ein

Stoffwechseldepot für Mineralien (Calcium, Magnesium und Phosphat), Zytokine und verschiedene Wachstumsfaktoren (Lüllmann-Rauch 2006) zur Verfügung.

Die Aufgaben des Knochensystems lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. *Stütz- und Fortbewegungsfunktion*: das Skelett gibt Halt und Funktion
2. *Schutzfunktion*: schützt innere Organe (z. B. Herz, Lunge) vor äußeren Einflüssen
3. *Blutbildung*: der Knochen ist der wichtigste Ort der Hämatopoese
4. *Mineraldepotfunktion*: 99% des Kalziums, 85% des Phosphats und 50% des Magnesiums sind im Knochengewebe gespeichert (Aumüller 2007, Bartl 2007, Morgan *et al.* 2008).

Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Durchblutung und Stoffwechselaktivität. Das Knochengewebe besteht aus Knochensubstanz (organische und anorganische Teile) und Knochenzellen (Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten) (Aumüller 2007).

Makroskopisch betrachtet setzt sich der Knochen aus der Knochenhaut (Periost), dem kortikalen Knochen (70-80%) und dem trabekulären Knochen (20-30%) zusammen. Das Knochenmark liegt zwischen der festen Knochensubstanz in den Markräumen und ist der Ort der Hämatopoese (Junqueira *et al.* 1996).

Der kortikale Knochen (Synonym: Kortikalis bzw. äußere Substantia corticalis) bildet eine feste mineralisierte Außenzone. Er ist sehr dicht gepackt und hart und weist eine niedrige Knochenumbaurate auf. Vorzufinden ist er in langen Röhrenknochen der oberen und unteren Extremität.

Der trabekuläre Knochen (Synonym: Spongiosa bzw. innere Substantia spongiosa) zeigt einen völlig anderen Aufbau. Er ist wie ein Schwamm konstruiert, der von fester Hülle umgeben ist. Die Knochenbälkchen wirken auf dem ersten Blick ungeordnet, jedoch bei genauer Betrachtung zeigen sie eine exakte Ausrichtung entlang den Trajektionslinien. Der Knochen ist umso stabiler, je dichter die Bälkchen angeordnet sind. Aufgrund der sehr hohen Knochenumbaurate in diesem Bereich manifestiert sich der Knochenschwund daher früher im trabekulären Knochen. Dieser ist bevorzugt vorzufinden im axialen Skelett (Schädel, Thorax, Wirbelsäule, Becken).

Durch den Synergismus von trabekulärem und kortikalem Knochen entsteht eine hohe Widerstandsfähigkeit gegenüber mechanischen Belastungen wie z.B. Druck, Drehungen oder Biegungen bei gleichzeitig geringem Gewicht des Knochens (Bartl 2008, Frost 1996, Seibel *et al.* 1997).

Mikroskopisch gesehen setzt sich die Knochengrundsubstanz, auch Interzellulärsubstanz genannt, aus drei Bestandteilen zusammen. Diese sind zu 65% anorganische Elemente

(Mineralien), zu ca. 35% organische Verbindungen (organische Matrix) und zu ca. 25% Hydratationswasser. Die Knochenzellen machen lediglich ca. 2% des Knochengewichts aus (Aumüller 2007, Marks 2002).

Die Außenseite des Knochens wird von Periost überzogen, die Innenfläche wird von Endost bedeckt. Das Periost besteht aus dem Stratum fibrosum und dem Stratum osteogenicum und ist mit den Kollagenfasern, Zellen, Nerven, Blut- und Lymphgefäßen für die Ernährung des Knochens verantwortlich (Aumüller 2007).

Makroskopisch unterscheidet man nach Form, Größe und Entwicklungsart lange Röhrenknochen (z.B. Oberarmknochen), kurze Knochen (z.B. Handwurzelknochen) und platte/flache Knochen (z.B. Schädelkallotte).

Histologisch hingegen unterscheidet man nach Zusammensetzung des Knochengewebes und dem spezifischen Aufbau Geflecht- und Lamellenknochen. Der Geflechtknochen, auch primärer Knochen oder Faserknochen genannt, stellt in der Wachstumsperiode oder während der Heilung einer Fraktur ein Entwicklungsstadium der Knochenneubildung dar (Aumüller 2007). Er ist sehr zellreich, aber wenig mineralisiert. Der Geflechtknochen wird später durch Lamellenknochen ersetzt.

Der Lamellenknochen, auch sekundärer Knochen genannt, ist der typische reife und stabile Knochen. Er weist eine deutliche Schichtung der Interzellulärschicht auf. Grundbaustein des Lamellenknochens ist das Osteon, in dessen Zentrum sich Hohlräume, die sogenannten Havers-Kanäle befinden. Diese Kanäle führen Blutgefäße und Nervenfasern und sind untereinander quervernetzt (Volkmann-Kanäle).

Den Havers-Kanal umgeben Osteozyten und 4-20 konzentrisch angeordnete Lamellen. Die Osteozyten besitzen lange Fortsätze bzw. Ausläufer und kontaktieren sich über Gap junctions. Jedes Osteon wird durch eine faserarme Kittsubstanz miteinander verklebt und nach außen abgeschlossen (Aumüller 2007).

Zusammengefasst lässt sich der Knochen von außen nach innen grob in fünf Schichten einteilen:

1. Periost (= Knochenhaut)
2. Kortikalis (= Osteone mit Havers-Kanälen)
3. Spongiosa (= aus Knochenbälkchen)
4. Endost (=kleidet die Markhöhle aus)
5. Knochenmark (= Ort der Blutbildung) (Schiebler 2005).

### **1.2.2. Knochenbildung, Knochenwachstum, Knochenumbau (bone modelling und remodelling)**

Das Knochengewebe wird ständig umgebaut. Für diesen als „Remodelling“ bezeichneten Prozess sind spezialisierte Zellen zuständig. Diese werden in drei Arten unterschieden: Osteoblasten, Osteoklasten und Osteozyten (Renz 2009).

Osteoblasten sind für den Knochenaufbau zuständig. Sie sind perlschnurartig an der Knochenoberfläche angeordnet, wobei die Zellkerne abgewandt der Oberfläche liegen. Ihr Zytoplasma ist reich an *alkalischer* Phosphatase und stark basophil. In einem Zellverband befinden sich ungefähr 100–400 Zellen. (Priewe *et al.* 2007).

Osteoklasten sind mehrkernige Riesenzellen und leiten sich von Makrophagen ab. Ihr klassische Enzym hingegen ist die *saure* Phosphatase. Sie bauen verkalkte Interzellularsubstanz, also „alten“ Knochen in kurzer Zeit ab (innerhalb weniger Tage). Je nach Aktivität haben die Osteoklasten bis zu 50 Zellkerne und liegen in ihren selbstgeschaffenen Einbuchtungen (Howship-Lakunen), bis sie von Botenstoffen, die von Osteoblasten freigesetzt werden, aktiviert werden (Schmitz *et al.* 2015).

Osteozyten sind die häufigsten Knochenzellen. Sie entwickeln sich aus Osteoblasten, indem diese durch die neugebildete Knochenmatrix „eingemauert“ und umgewandelt werden. Sie besitzen zahlreiche Rezeptoren für Hormone (wie z. B. für Parathormon und Östrogene). Des Weiteren sind sie sowohl untereinander als auch mit der Knochenoberfläche verbunden (durch kleine Kanäle und lange Ausläufer). Dadurch kann sowohl ein Nährstofftransport als auch die Entsorgung von Stoffwechselprodukten erfolgen.

Die Osteoklasten beeinflussen auch die Aktivität der Osteoblasten, indem sie Signale auf sie übertragen. Daraufhin regulieren die Osteoblasten den Knochenabbau und -aufbau. So können kleine, nicht sichtbare Schäden (Mikrofrakturen) erkannt und repariert werden (Schmitz *et al.* 2015).

#### **Knochenumbau (bone modelling und remodelling):**

Der Knochen ist ein dynamisches Organ mit hoher Stoffwechselrate. Bei der Geburt sind nur wenige Knochenteile fertig angelegt. Der Großteil wird nach und nach aus Knorpel oder Bindegewebe zu festem lamellären Knochen umgebaut. Dieser Prozess wird „Modelling“ genannt. Er zeichnet sich dadurch aus, dass Knochenabbau und -neuaufbau nicht an derselben Stelle im Knochen auftreten, d. h. es findet eine Veränderung des Knochens statt. In der Pubertät wird das Modelling mit Verknöcherung der Wachstumsfugen beendet (Bartl 2008).

Auch im Erwachsenenalter wird der Knochen ständig umgebaut. Dies wird „*Remodelling*“ bezeichnet. Hier finden jedoch Knochenabbau und –neuaufbau an der gleichen Stelle statt, so dass die äußere Form des Knochens nicht beeinflusst wird. Der alternde Knochen verliert durch Mineralverlust an Elastizität und Festigkeit. Durch das Remodelling wird er ersetzt und somit die Stabilität und Funktionalität des Knochens gewährleistet. Weitere Aufgaben des Remodellings sind die Kalziummobilisation, die Reparatur von Mikrofrakturen und die Adaption des Knochens an neue Belastungsanforderungen (Bartl 2008).

Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklasten arbeiten in „Bone Remodeling Units“ (BRU) zusammen (Renz 2009).

Für den geordneten Knochenumbau stehen dem menschlichen Körper 2–5 Millionen dieser Baueinheiten zur Verfügung (Bartl 2008). Eine BRU besteht aus einem abbauenden (wenige Osteoklasten) und einem aufbauenden Teil (viele Osteoblasten). Ein Umbauzyklus umfasst etwa 120 Tage und durchläuft folgende Phasen:

- Initiale Aktivierungsphase (Bereitstellung von Osteoklasten durch Verschmelzung von Monozyten)
- Resorptionsphase (Osteoklasten bauen Knochen ab durch enzymatische Vorgänge)
- Umkehrphase (Apoptose der Osteoklasten, Einwanderung von Osteoblasten in Resorptionslakunen)
- Anbauphase/Formationsphase (Auffüllen des Defekts mit Osteoid und Mineralisation) (Renz 2009).

Die Aktivierungs- und Resorptionsphase ist bereits nach 2-4 Wochen abgeschlossen, während die Mineralisationsphase in Abhängigkeit von aktiven Vitamin-D-Metaboliten bis zur Bildung des reifen Knochens ca. 4-6 Monate andauert (Gradinger *et al.* 2006). Die Umbaurate des Skelettes beträgt ca. 8% pro Jahr (Bartl 2008). Ihre Aktivität spiegelt sich in der renalen Kalziumausscheidung und den Abbauprodukten des Kollagens wieder.

### **Knochenbildung (Ossifikation):**

Die Bildung des Knochengewebes (Ossifikation) erfolgt auf zwei verschiedenen Wegen: die desmale und die chondrale Ossifikation.

#### Desmale Ossifikation/primäre Ossifikation

Das Knochengewebe entsteht bei der desmalen Ossifikation direkt aus dem embryonalen Bindegewebe (Mesenchym) und wird deshalb auch direkte Ossifikation bezeichnet (Aumüller 2007). Dabei differenzieren sich die Mesenchymzellen unter dem Einfluss von Wachstumsfaktoren (Priewe *et al.* 2007). zu Osteoblasten. Diese bauen eine Knochengrundsubstanz (Osteoid) auf, indem sie sich durch die Anlagerung weiterer Osteoidschichten allmählich selbst einmauern und zu Osteozyten (fixe Knochenzellen)

werden. So entstehen einzelne Knochentrabekel, die fusionieren und den fertigen Knochen bilden. Das Wachstum erfolgt durch Apposition (Aumüller 2007), d. h. neue Knochensubstanz wird von außen angelegt.

Die desmale Ossifikation findet man im Knochen des Gesichtsschädels, des Schädeldachs und des Schlüsselbeins vor (Abdolvahab-Emminger *et al.* 2005, Aumüller 2007).

### Chondrale Ossifikation/sekundäre Ossifikation

Bei der chondralen Ossifikation wird das Knochengewebe nicht direkt aus dem Bindegewebe gebildet, sondern über eine Zwischenstufe aus Knorpel. Daher auch die Bezeichnung indirekte Ossifikation. Der durch die chondrale Ossifikation gebildete Knochen heißt auch Ersatzknochen. Man unterscheidet zwei Formen der chondralen Ossifikation, die bei der Knochenbildung weitgehend parallel ablaufen:

- *Enchondrale Ossifikation/Längenwachstum (Verknöcherung von innen)*

Bei der enchondralen Ossifikation findet die Verknöcherung im Knorpelinneren statt. Dabei wachsen in das Knorpelgewebe Blutgefäße ein, die von Mesenchymzellen begleitet werden. Diese differenzieren sich zu Chondroklasten (für Knorpelabbau zuständig) und Osteoblasten (für Knochenaufbau zuständig). Im Bereich der Epiphysenfugen kommt es durch den ständigen Auf- und Abbau zu einem Längenwachstum (interstitielles Wachstum) (Abdolvahab-Emminger *et al.* 2005).

- *Perichondrale Ossifikation/Breitenwachstum (Verknöcherung von außen)*

Bei der perichondralen Ossifikation findet die Verknöcherung an der Knorpeloberfläche statt. Aus dem perichondralen Bindegewebe bilden sich Osteoblasten, die sich ringförmig um das Knorpelmodell lagern und eine Knochenmanschette bilden. Der Knorpel wird dadurch von seiner Umgebung abgeschnürt. Dadurch verschlechtert sich die Stoffwechsellage im Knorpelinneren. Die Hypoxie induziert im Inneren des Knochens die Knorpelumwandlung (enchondrale Ossifikation) (Aumüller 2007). Die perichondrale Ossifikation findet an der Diaphyse der langen Röhrenknochen statt. Sie dient somit dem Breiten- bzw. Dickenwachstum (appositionelles Wachstum) (Abdolvahab-Emminger *et al.* 2005).

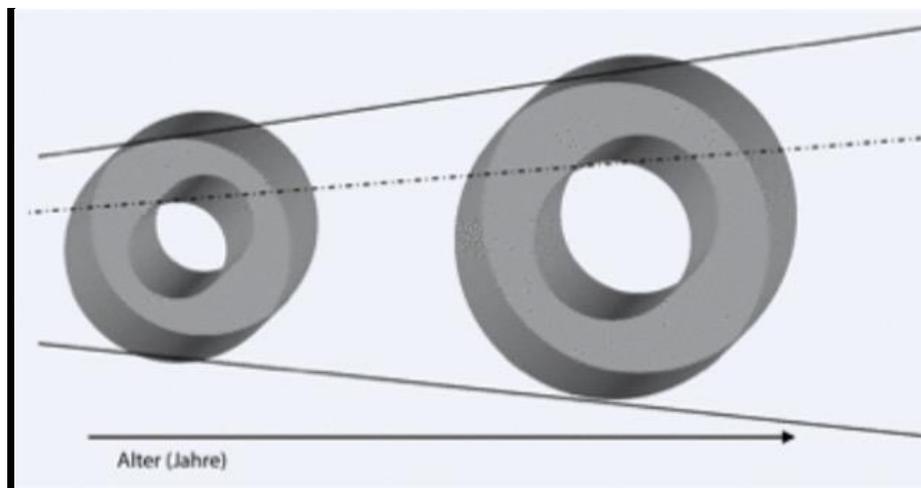
### **1.2.3. Knochendichte**

Der Begriff der Knochendichte beschreibt das Verhältnis der mineralisierten extrazellulären Knochenmatrix zu einer definierten Knochenmasse. Die Knochendichte ist ein gut bestimmbares, röntgenologisches Maß für den Kalksalzgehalt der Knochensubstanz – der „Bone Mineral Density“ (BMD). Sie wird als Masse pro Volumen in  $\text{g}/\text{cm}^3$  angegeben.

Die Knochendichte wird durch ständigen An- und Abbau von Knochenmaterial durch Osteoblasten und -klasten reguliert. Sie wird durch viele Faktoren mitbestimmt, wie z. B.:

- Ernährung (Kalziummangel, Mangelernährung)
- Körperliche Aktivität (wirkt knochenstärkend)
- Krankheiten (z. B. Morbus Crohn, Morbus Cushing, Sprue, Hyperthyreose, Diabetes Mellitus)
- Hormonstatus (Östrogenmangel, Menopause)
- Medikamente (z. B. Glukokortikoide, Thiazide)
- Untergewicht (BMI < 20)
- Nikotinabusus (Pesonen *et al.* 2005, Bandeira *et al.* 2007, Chen *et al.* 2008).

Die Knochendichte, vor allem die des trabekulären Kompartements, bleibt als Naturkonstante ein Leben lang nahezu unverändert. Bei Kindern nimmt der BMD-Wert zu. Dies ist jedoch auf die Größenzunahme zurückzuführen und nicht auf die verstärkte Mineralisation des Knochens. Durch die Zunahme der Länge und Breite des Knochens im Wachstum kommt es daher zu einer Veränderung der Knochengeometrie, indem u. a. die Querschnittsfläche größer wird. Dadurch nimmt die Knochenmasse zu bei nahezu unveränderter Knochendichte (Bechtold-Dalla Pozza 2011).



**Abb. 1:** Durch Längenwachstum nimmt die Querschnittsfläche zu und somit die Knochenmasse, nicht aber die Knochendichte (Bechtold-Dalla Pozza 2011).

### 1.2.3.1. Allgemeines zur Bestimmung der Knochendichte

Die Knochendichte ist ein Maß für den Mineralgehalt des Knochens und gibt Auskunft über die Knochenfestigkeit und das Frakturrisiko (Bechtold-Dalla Pozza 2011).

Sie wird durch die Osteodensitometrie (z. B. die quantitativen Computertomographie - QCT) bestimmt. Die gängigsten Verfahren zur Messung der Knochendichte, die DXA, beruhen auf dem Prinzip einer Röntgenuntersuchung. Dabei durchdringen geringe Mengen von Röntgenstrahlung den Knochen, wobei ein Teil davon vom Knochen resorbiert wird. Je „dichter“ ein Knochen ist, desto mehr Strahlung wird „abgefangen“.

Bei der Messung der Knochendichte im Kindes- und Jugendalter sind besondere Probleme zu berücksichtigen, wie z. B. die Lokalisation des Messortes, die Analyse der Daten und verlässliche Referenzdaten. Da bei Kindern und Jugendlichen die Wachstumsphase noch nicht abgeschlossen ist, müssen weitere Kriterien wie Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Pubertätsstatus berücksichtigt und mitbewertet werden (Bishop *et al.* 2008). Daher sollte bei ihnen die Indikation für eine Knochendichtemessung durch oder zusammen mit pädiatrischen Spezialisten streng gestellt und interpretiert werden (Bechtold-Dalla Pozza 2011).

Die Ergebnisse der Knochendichtemessungen bei pädiatrischen Patienten werden mit einem errechneten Mittelwert der Knochendichte von gesunden Kindern und Jugendlichen verglichen, wobei die Werte für die Körpergröße korrigiert werden müssen (Bechtold-Dalla Pozza 2011).

Die Angaben erfolgen als Abweichung von der Norm im Kindesalter als Z-Wert (oder Z-Score), jenseits der Wachstumsphase als T-Wert/-score. Laut der gültigen Definition der WHO, die nur das Erwachsenenalter betrifft, liegt bei Werten von 1 bis 2,5 Standardabweichung (SD) unter dem Mittelwert eine Osteopenie vor. Dabei kann es sich um eine reduzierte Knochenmasse handeln. Ab einem gewissen Alter ist der Abbau von Knochenmasse physiologisch. Liegt die Knochendichte unter einem T-Score-Wert von -2,5 SD, liegt laut WHO ein pathologischer Knochenschwund, d. h. eine Osteoporose vor, der mit einem erhöhten Knochenbruchrisiko einhergeht (Loechner *et al.* 2010).

T-Werte sind jedoch zur Klassifizierung der Knochenbeschaffenheit sowohl im Erwachsenen- als auch im Kindesalter nicht geeignet. Hierzu eignen sich Z-Werte, die definitionsgemäß auf das Kindesalter beschränkt sind und sich mit alters-, geschlechts- und ethnizitätsbezogenen Referenzdaten vergleichen lassen (Delmas 2000). Die Diagnose einer Osteoporose darf im Kindesalter nicht allein aufgrund densitometrischer Messwerte gestellt werden (Bechtold-Dalla Pozza 2011).

### **1.2.3.2. Veränderung der Knochendichte im Verlauf des Lebens**

Das Skelettsystem wird während des Kindes- und Jugendalters aufgebaut (modelling) und erreicht seine maximale Knochendichte (peak bone mass) im Alter von 25 bis 30 Jahren. Die Bilanz wird ab dem 30. Lebensjahr negativ, es kommt zu einem altersabhängigen Knochenschwund. Dieser beträgt im Durchschnitt 1% pro Jahr und ist

geschlechtsunabhängig. Bei Frauen nimmt er mit Beginn der Menopause rapide zu und steigt bis auf 4 % jährlich (Bartl 2008).

Der maximale Knochendichtewert wird bereits in der Kindheit und Jugend durch verschiedene Faktoren beeinflusst (Bonjour *et al.* 1994). Die wichtigsten Determinanten der *peak bone mass* sind neben der genetischen Komponente (Ringe 1995), hormonelle Einflüsse (Wachstumshormone, Sexualhormone, Steroidhormone) (Bartl 2008), eine kalziumreiche Ernährung (Bonjour *et al.* 1994), regelmäßige Bewegung (Välimäki *et al.* 1994) und eine ungestörte Gewichts- und Größenzunahme (Slemenda *et al.* 1994).

Dabei findet die größte Knochendichte-Zuwachsrate pro Jahr bei Mädchen zwischen dem 11. und 13. Lebensjahr statt, bei Jungen zwischen dem 13. und 17. Lebensjahr (Kröger *et al.* 1993). Daher ist die spätere Korrektur einer Störung im Knochenaufbau in der Kindheit und besonders während der Pubertät fast nicht mehr oder schwer möglich.

Darüber hinaus ist bekannt, dass Medikamente, wie Glukokortikoide oder das Vorkommen von bestimmten Krankheiten (z.B. Anorexia nervosa, Osteogenesis imperfecta, Nebenschilddrüsen- und Schilddrüsenenerkrankungen) direkte negative Einflüsse auf die Knochendichte haben (Hadji *et al.* 2001). Ein massiver Verlust der Knochendichte im Skelettsystem führt zu dem Krankheitsbild der Osteoporose, das mit Schmerzen, Knochenfrakturen oder Knocheneinbrüchen, und einem Verlust der Knochenelastizität verbunden ist (Solomon *et al.* 2000).

### **1.2.3.2. AGS und Knochendichte: Androgen- und GC-Wirkung auf Knochen**

Die wichtigsten Hormone zur Steuerung der Knochenaktivität sind Parathormon (PTH), Kalzitinin, Insulin, Wachstumshormone, Kortison und Sexualhormone. Im Folgenden wird auf das Kortison und die Sexualhormone näher eingegangen.

#### ***Östrogene und Androgene***

Ein Mangel an Sexualhormonen (Hypogonadismus) führt regelmäßig zur Osteoporose, da Östrogene und Androgene antikatabol wirken (Rietbrock 1990). Sexualhormone haben einen stimulierenden Effekt auf Osteoblasten und einen hemmenden auf die Osteoklastenaktivität und damit die Knochenresorption. Für die Androgenwirkung am Knochen ist eine Metabolisierung von Testosteron in Östradiol notwendig (Siegenthaler *et al.* 2006). Bei einem Mangel wird die Osteoklastengenesse stimuliert, sodass vermehrt Osteoklastenvorläuferzellen und reife Osteoklasten im Knochenmark gebildet werden (Faßbender *et al.* 2008).

Ein Östrogen- oder Androgenüberschuss in der Kindheit führt unbehandelt zunächst zu einer Wachstumsbeschleunigung, dann jedoch zu einem verfrühten Epiphysenschluss und damit zu einer verminderten Körpergröße (Dörr *et al.* 1993, Bergstrand 1966, Hughes 1982).

## **Glukokortikoide**

Glukokortikoide greifen auf verschiedenen Wegen sowohl in den Aufbau als auch in den Abbau des Knochengewebes ein (Pennisi *et al.* 2006). Sie beeinflussen den Knochenstoffwechsel und die Knochendichte vielfältig.

Glukokortikoide verlängern die Lebensspanne der Osteoklasten (Hofbauer *et al.* 1999) und fördern die Apoptose von Osteoblasten, Osteozyten und Osteoklastenvorläuferzellen. Sie hemmen in Osteoblasten die Transkription von Kollagen- und Osteocalcin-Genen, induzieren RANKL („Receptor Activator of NF- $\kappa$ B Ligand“ = Tumornekrosefaktor, induziert Osteoklastogenese) und reduzieren gleichzeitig die Expression von Zytokinen (Osteoprotegrin – OPG = Antagonist von RANKL, inhibiert Osteoklastogenese). Diese Effekte steigern die Zahl und die Aktivität der Osteoklasten. Eine langandauernde Steroidtherapie führt daher durch verringerte Knochenbildung und Knochensubstanz und erhöhtem Knochenabbau zur Glukokortikoid-induzierten Osteoporose (Weinstein *et al.* 1998, Bartl 2008).

Des Weiteren wird auch ein Kalziumverlust über die Nieren und den Darm gefördert. Durch die daraus entstehende negative Kalziumbilanz kann es zu verstärkter Osteoklastenaktivität kommen, um dem Körper genügend freies Kalzium zur Verfügung zu stellen (Hahn *et al.* 1979).

Glukokortikoide können auch auf gonadaler Ebene eine Störung bewirken, indem sie die LH/FSH-Sekretion und die peripheren Sexualsteroiden beeinflussen. Durch Suppression des Hypothalamus-Hypophyse-Gonaden-Regelkreises wird in der Hypophyse vermindert ACTH sezerniert. Dadurch wird die Androgenbildung, wie z. B. Androstendion, DHEA und DHEAS (Vorstufen von Östrogen und Testosteron) in der Nebennierenrinde vermindert. Auch über Blockierung der 11- $\beta$ -Hydroxysteroid-Dehydrogenase in den Ovarien und Testes kann die Östrogen- und Testosteronsynthese durch Glukokortikoide direkt gehemmt werden (Faßbender *et al.* 2008). So wird das Erreichen der Spitzenknochenmasse (peak bone mass) beeinträchtigt, was sich klinisch in einer verspäteten Pubertätsentwicklung manifestiert (Kamischke *et al.* 1998, Sakakura *et al.* 1975).

Patienten mit klassischem AGS steht keine andere Therapiealternative zu Glukokortikoiden zur Verfügung. Sie sind daher den Glukokortikoid-Nebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel ausgesetzt.

## **1.3. Osteodensitometrie**

### **1.3.1. Allgemeines zur Bestimmung der Knochendichte**

Die Knochendichtemessung findet seine Ursprünge in der konventionellen Röntgenuntersuchung. In der ersten Hälfte des letzten Jahrhunderts wurden mit radiodensitometrischen Prozeduren die ersten quantitativen Messungen möglich. An der

Schwärzung des Röntgenfilms konnten bei Handaufnahmen durch das Verhältnis von Kortikalisdicke des Röhrenknochens zum Gesamtknochendurchmesser die Knochendichte ermittelt werden. Das Ergebnis war jedoch vom Untersucher abhängig. Zudem bedeutete diese Methode für den Patienten eine erhebliche Strahlenbelastung (Gowin *et al.* 1996).

Daher wurde in den letzten Jahrzehnten intensiv nach Methoden gesucht, die eine objektive quantitative Messung der Knochendichte - also unabhängig vom Untersucher - ermöglichen und eine geringere Strahlenbelastung aufweisen. In den 70er Jahren wurden zur Ermittlung des Knochenmineralgehalts (BMC) oder der Knochendichte (BMD) in verschiedenen Skelettabschnitten verschiedene Verfahren entwickelt (Schönau *et al.* 2004). Möglich ist dies durch die physikalische Eigenschaft des Knochens, Strahlen zu absorbieren.

Durch die Messung der Knochendichte an einer Skelettlokalisierung kann das Frakturrisiko an einer anderen Skelettlokalisierung vorhergesagt werden, denn zwischen der Knochenmasse und der Bruchfestigkeit des Knochens besteht ein direkter Zusammenhang (Cummings *et al.* 1990, 1993, Wüster 1998). Das Verhältnis von trabekulärem zu kortikalen Knochen ist jedoch an den verschiedenen Skelettorten unterschiedlich und wirkt sich auf die BMD-Verlustrate aus (Christiansen 1995).

In der Osteodensitometrie wird durch das Prinzip der Strahlenabsorption die Knochenmasse anhand der Abschwächung des Photonenstrahls durch das gesamte Material bestimmt. Erst nach Approximationsverfahren lässt sich das Ergebnis in ein Dichteäquivalent umrechnen, das sich je nach Methode auf eine Fläche oder ein Volumen bezieht. Es handelt sich daher überwiegend um eine quantitative Messung des Knochenmineralsalzgehalts. Nur wenige Geräte, wie z. B. die periphere Quantitative CT (pQCT) erlauben qualitative Unterscheidungen wie z. B. in trabekulären oder kortikalen Knochen (Heap *et al.* 2004).

Anschließend erfolgt die Umrechnung der Knochenmasse in Knochendichte mittels Kalibration der Messgeräte mit einem Phantom, welches einen definierten Hydroxylapatit-Gehalt hat (ausführliche Beschreibung folgt in Kapitel 3.2.2). Die anorganischen Bestandteile des Knochens bestehen zu ca. 85% aus Hydroxylapatit, so kann das Phantom als gute Näherung für Knochenmineralien eingesetzt werden. Die tägliche Messung dieses Phantoms dient zur Präzision und rechtzeitigen Erkennung von technisch bedingten Abweichungen. Die Ergebnisse von verschiedenen Messtechniken oder gleicher Technik aber verschiedenen Geräten sind dabei nur eingeschränkt vergleichbar (McKay *et al.* 1994).

Die Anforderungen an jedes diagnostische Verfahren sollte daher für den Patienten so wenig wie möglich belastend sein (also möglichst nicht invasiv), unabhängig vom Alter bei allen Patienten wiederholt zur Anwendung kommen können und eine Frühdiagnose ermöglichen (Gowin *et al.* 1996). Auch sollte die Wirtschaftlichkeit berücksichtigt werden und bei hoher Sensitivität sollte eine unnötige Behandlung Gesunder vermieden werden.

### 1.3.2. Densitometrische Untersuchungsverfahren

Die gebräuchlichen Osteodensitometrieverfahren nutzen die dichteabhängige Schwächung von Röntgenstrahlen. Sie lassen sich zwei Gruppen zuordnen: die Photonenabsorptionstechnik (radioaktive Quellen oder Röntgenröhren) und computertomographische Methoden. Sie sind nicht invasiv und im Moment die einzigen Verfahren, mit denen die Knochendichte direkt reproduzierbar und quantitativ bestimmt werden kann (Gowin *et al.* 1996, Schönau *et al.* 2004):

- Single-Photonen-Absorptiometrie (SPA)
  - o Radionuklidquelle
  - o Älteste der Methoden, wird nicht mehr oft eingesetzt
  - o Messung am Radius
  - o Ergebnis ist ein Längenwert (g/cm) (Ringe *et al.* 1991)
  
- Dual-Photonen-Absorptiometrie (DPA)
  - o Radionuklidquelle
  - o Messung an der Lendenwirbelsäule
  - o lange Untersuchungszeiten (20-60 min)
  - o Ergebnis ist ein Flächenwert (g/cm<sup>2</sup>) (Freyschmidt 1993)
  
- Dual-Photonen-X-ray-Absorptiometrie (DEXA)
  - o Röntgenröhre
  - o höherer Photonenfluß, dadurch höhere Auflösung
  - o kürzere Meßzeiten (5-10 min)
  - o Ergebnis ist ein Flächenwert (g/cm<sup>2</sup>) (Biersack 2002)
  
- Quantitative Computertomographie (QCT)
  - o Röntgenröhre
  - o Messung an Wirbelsäule
  - o Ergebnis ist ein Volumenwert (gm/cm<sup>3</sup>) (Ringe *et al.* 1991)
  
- Quantitative Ultrasonometrie (QUS)
  - o Ultraschallstrahlen
  - o ungenau und nicht exakt reproduzierbar, wird daher nicht mehr oft eingesetzt
  - o Messungen an Os calcaneum und Phalangen
  - o Messung der Schallgeschwindigkeit (SOS) und/oder der Breitbandultraschallabschwächung (BUA) bzw. Kombination aus beiden (Stiffness, UBPI, QUI) (Gonnelli *et al.* 1995, Soballa, Hadji *et al.* 1998).

Die verschiedenen Messmethoden zur Bestimmung der Knochendichte werden unterschiedlich bewertet. Die beiden gängigsten und am häufigsten eingesetzten Methoden sind die Zwei-Energien-Röntgenabsorptiometrie (DEXA) und die quantitativen Computertomographie (QCT), v.a. axiales und peripheres CT (Dequeker *et al.* 1993). Diese werden im Folgenden ausführlicher vorgestellt:

### **1.3.2.1. Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA)**

Die Dual-Röntgen-Absorptiometrie (DXA, früher auch DEXA) ist ein röntgendiagnostisches Verfahren zur Bestimmung der Körperzusammensetzung aus Knochen-, Fett- und Muskelmasse. Sie ist weltweit die am häufigsten verwendete Methode zur Knochendichtemessung (CDC 1993, Rossi *et al.* 2005, Bianchi *et al.* 2010).

Es werden zwei Aufnahmen mit unterschiedlicher Röntgenenergie gemacht. Durch die Messung mit zwei verschiedenen Photonenstrahlen können zwei Substanzen unterschiedlicher Dichte in einem System erfasst werden. Dabei unterscheidet sich die Strahlenschwächung der Weichteile (Wasser, Kohlenstoff, Stickstoff, Sauerstoff) energieabhängig von der Strahlenschwächung der Knochenmineralien (Phosphor, Kalium, Kalzium) (Biersack 2002). Der Photonenfluss kann direkt gemessen werden. Der Anteil des Weichteilgewebes wird anschließend von der Röntgenabsorption subtrahiert.

Die Photonenenergien sind mit zwei verschiedenen Energiepeaks bei 38 und 70 keV und unterschiedlichen Absorptionseigenschaften angegeben. Bereits kleine Dichteänderungen im Zweikomponentensystem sind somit schon messbar. Dadurch entstehen präzise Messungen. Messfehler, die aufgrund von ungleicher Verteilung des Weichteilgewebes entstehen könnten, werden minimiert (Fogelman *et al.* 1992).

Die DEXA misst die Knochenfläche ( $\text{cm}^2$ ), den Knochenmineralgehalt (BMC) (g) und die Knochenmineraldichte (BMD) ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ) (Dexa Handbuch). Dabei stellt die BMD den Knochenmineralgehalt dar, bezogen auf die Knochengröße und ist der klinisch aussagekräftigste Wert (Kanis *et al.* 2000). Die Schwächungskoeffizienten können durch verschiedene Methoden bestimmt werden (Absolutwert in  $\text{g Calciumhydroxylapatit}/\text{cm}^2$  oder in  $\text{mg Calciumhydroxylapatit}/\text{ml}$ ) (Hadjji *et al.* 2001) oder alternativ einfach der Literatur entnommen werden.

Die Messorte sind im allgemeinen Hüfte, Oberschenkel und Lendenwirbelsäule, wie z. B. L2-L4, Femur, Trochanter major, Intertrochanter, Ward'sches-Dreieck oder Gesamthüfte (Rizzoli *et al.* 1995). Diese Knochen zeichnen sich durch einen hohen Spongiosagehalt aus und sind bei Osteoporose stärker betroffen (Biersack 2002). Die Messung findet dabei im lateralen und anterior-posterioren Strahlengang statt und ist wenig strahlenbelastend, schnell und präzise (Genant *et al.* 1996, Glüer *et al.* 1990).

Die Messung der Wirbelsäule im anterior-posterioren Strahlengang ist jedoch problematisch. Es gehen Strukturen in die Dichtebestimmung mit ein, wie z. B. der Dornfortsatz, die zur Funktionsfähigkeit des Wirbelkörpers nicht beitragen und zu erhöhten Knochendichtewerten führen.

Die gemessene Knochenmineraldichte kann auch fälschlicherweise erhöht sein aufgrund von Erkrankungen, wie z. B. spinale Arthritis, Skoliose, Wirbelfrakturen und degenerativen Erkrankungen der Bandscheiben. Auch Kalküberlagerungen aufgrund von Aortenkalzifikation führen zu falsch hohen Werten (Bolotin *et al.* 2001). Daher wird empfohlen, bei degenerativen Veränderungen im Röntgenbild keine Messungen an der Wirbelsäule durchzuführen und stattdessen periphere Messungen, wie z. B. am Femur zu bevorzugen (Bjarnason *et al.* 1996, Duboeuf *et al.* 1995, Greenspan *et al.* 1994).

Die DEXA-Messmethode wurde mit Hilfe von Standardwerten für den Knochenmineralgehalt (BMC) und für die Knochenmineraldichte (BMD) geeicht. Diese wurden an der University of Wisconsin ermittelt (Dexa Handbuch).

Das Ergebnis der Messung wird als Gewicht pro Flächeneinheit angegeben ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) (Leonard *et al.* 2004), wobei eine Software die Standardabweichung errechnet. Dabei ist der T-Wert (T-Score) die Abweichung des Messwertes vom Mittelwert des Referenzkollektivs von jungen gesunden Personen des gleichen Geschlechts um das 30. Lebensjahr herum („peak bone mass“) (WHO 1994).

Ist der T-Wert größer als -1,0, ist die Knochendichte physiologisch. Liegt er zwischen -1,0 bis -2,5, spricht man von Osteopenie. Eine Osteoporose liegt vor, wenn die Knochenmasse mehr als die 2,5fache Standardabweichung unter dem Vergleichswert liegt (T-Score). Die Diagnose einer Osteoporose darf jedoch nicht allein aufgrund densitometrischer Messwerte gestellt werden. In Zusammenhang mit der Anamneseerhebung kann mithilfe der Knochendichtemessung eine Risikoabschätzung bezüglich eines individuellen Frakturrisikos getroffen werden (Cummings *et al.* 1995).

Die Vorteile der DEXA-Methode sind die Fähigkeit zur Frakturvorhersage, die geringe Strahlenbelastung (5–7  $\mu\text{Sv}$ ) (Müller 2007), weltweite Verbreitung der Geräte, internationale Standardisierung und die Möglichkeit der Kalibrierung der Geräte von verschiedenen Herstellern durch Phantome (Wasnich *et al.* 1985, Black *et al.* 1992, Glüer *et al.* 1993, Nevitt *et al.* 1995).

Als Nachteile gelten die Größe und Immobilität des Gerätes sowie wie die hohen Anschaffungskosten.

### **1.3.2.2. (Periphere) Quantitative Computertomographie ((p)QCT)**

Die quantitative Computertomographie ist ein bildgebendes Verfahren auf der Basis von Röntgenstrahlung. Sie ist eine Spezialform der Computertomographie und das erste Verfahren, das eine Erfassung der Knochenmineraldichte (BMD) in drei Dimensionen ermöglicht. Dabei wird die Messung der „echten“ volumetrischen Dichte als dreidimensionales Bild durchgeführt. Zusätzlich erlaubt sie die getrennte Analyse des

Mineralgehalts der differenten Knochenbestandteile wie Kortikalis und Spongiosa. Da im trabekulären Knochen aufgrund der größeren Fläche erhöhte Knochenstoffwechsel-Aktivitäten auftreten, sind pathologische Veränderungen (wie bei Osteoporose) früher und deutlicher zu erkennen, im Gegensatz zum DXA-Verfahren (Schneider *et al.* 1992).

QCT-Systeme sind zur Messung des gesamten Körpers geeignet. Die Messung wird normalerweise an der Wirbelsäule zwischen dem 12. Brustwirbelkörper und dem 3. Lendenwirbelkörper durchgeführt. Dabei wird zunächst ein laterales Topogramm aufgenommen, um die Schnittführung parallel zu den Deckplatten festzulegen. Die Messdicke beträgt dabei 10 mm (Ringe *et al.* 1991).

Die periphere Quantitative Computertomographie beschränkt sich auf das periphere Skelett (Radius, Tibia, Calcaneus).

Bei der klassischen CT-Untersuchungen wird die präzise Dichte jedes einzelnen Volumenelementes (Voxel) zunächst als „Grauwert“ ermittelt und anschließend nach einer Kalibrierung als Knochendichtewert angegeben (Ringe *et al.* 1991).

Im Gegensatz dazu wird im QCT-Verfahren die physikalische Dichte jedes Voxels sehr genau bestimmt, so dass man als Messergebnis einen echten Volumenwert (Masse/Volumen) in  $\text{g}/\text{cm}^3$  erhält. Bei der DXA-Methode wird die Projektion der Masse auf eine Fläche gemessen und als flächenprojizierte Masse in  $\text{g}/\text{cm}^2$  angegeben, wobei Informationen über die Größe des Knochens verloren gehen. Es kann nicht mehr zwischen Dichte und Größe unterschieden werden. Folglich werden kleine Personen sowie Kinder und Jugendliche aufgrund ihrer geringeren Knochenmasse oft fälschlicherweise als osteoporotisch diagnostiziert und übertherapiert. Eine Unterscheidung von Wachstum der Kinder und Jugendlichen ist von einem tatsächlichen Zuwachs der Knochendichte nicht mehr möglich. Die QCT erlaubt hingegen eine Unterscheidung zwischen Größe und Dichte, da die Knochendichte von der Größe unabhängig ist.

Bei Werten unterhalb von  $100 \text{ mg}/\text{cm}^3$  steigt das Frakturrisiko stark an (Genant *et al.* 1987, Cann 1988, Sievänen 1998).

Auch eine Unterscheidung der Osteomalazie von einer Osteoporose ist möglich. Patienten mit Osteoporose zeigen eine normale Kortikalisdichte ( $1100\text{--}1200 \text{ mg}/\text{cm}^3$ ), während bei Osteomalazie die Werte erniedrigt sind ( $< 1000 \text{ mg}/\text{cm}^3$ ).

Des Weiteren erhält man Informationen über den Knochenumfang und seine Architektur (Schönau *et al.* 2004). Die Knochenfestigkeit ist abhängig von der räumlichen Verteilung des Knochenmaterials. Die pQCT-Software kann aus der Querschnittsgeometrie sowohl den Trägheits- als auch den Widerstandsmoment berechnen. So kann die Bruchfestigkeit mit hoher Präzision vorhergesagt werden. Auch die Knochengeometrie kann im Querschnitt erfasst werden. Anhand der daraus ermittelten Kombination aus Dichte und Struktureigenschaften können sehr präzise mechanische Parameter des Knochens, wie z. B.

die Biegefestigkeit oder der Stress-Strain-Index (SSI) berechnet werden (Jämsä *et al.* 1998, Schießl *et al.* 1998). Die Zusammensetzung der Muskel-, Fett- und Knochenmasse kann nur lokal bestimmt werden. Im DXA-Verfahren hingegen ist dies über den gesamten Körper hinweg möglich.

Bei der pQCT wird die Strahlendosis von etwa 1-2  $\mu\text{Sv}$  eingesetzt (Braun *et al.* 1998), die QCT arbeitet mit einer erheblich höheren Strahlendosis (25-60  $\mu\text{Sv}$ ) (Njeh *et al.* 1999). Zum Vergleich: die jährliche natürliche Strahlenbelastung beträgt etwa 2100  $\mu\text{Sv}$ , dies entspricht ca. 6  $\mu\text{Sv}$  am Tag (UNSCEAR 2000). Die Belastung durch einen Transatlantikflug in 10.000 m Höhe liegt bei etwa 50  $\mu\text{Sv}$  (Weber 2016, UNSCEAR 2000).

Als Vorteile der QCT gelten die hohe Präzision und die Messung der physikalischen Dichte. Weiter besteht die Möglichkeit der Differenzierung zwischen Spongiosa und Kompakta. Anhand der Messungen an der Wirbelsäule können sehr gute Aussagen zur Knochendichte getroffen werden. Die Durchführung dieser Methode dauert ungefähr 20 Minuten (Bartl 2004).

Die Anschaffungskosten sind allerdings hoch. Weitere Nachteile sind die geringere Verfügbarkeit und Knochenmarksfettfehler, denn bei DXA- oder QCT-Messungen werden im Gegensatz zu pQCT-Messungen von Veränderungen im Fettgehalt des Knochenmarks beeinflusst. Bei der Geburt überwiegt das rote Knochenmark und wird im Verlauf zunehmend durch gelbes Knochenmark (Fettmark) ersetzt. Dieser Vorgang läuft am peripheren Skelett ab, zunächst distal (z. B. Unterarme) und anschließend proximal (z. B. Oberarme). Ab dem Erwachsenenalter ist an peripheren Messorten hauptsächlich Fettmark zu finden, in der Wirbelsäule und am proximalen Femur variiert die Zusammensetzung des Knochenmarks stark (Freyschmidt 1993, Bohndorf 2017).

Ein weiterer Nachteil ist die schwierige Messstellenwiederfindung in Verlaufskontrollen. Das bedeutet, die Präzision der Methode ist stark abhängig von der korrekten Wiederfindung des Messortes. Auch ist die Strahlenbelastung bei der QCT im Vergleich zur DEXA deutlich höher. Sie ist also für häufige Kontrollmessungen nicht geeignet (Laval-Jeantet *et al.* 1986, Glüer *et al.* 1988).

## **2. Ziel der Arbeit**

Patienten mit AGS benötigen zeitlebens eine supraphysiologische Hormonersatztherapie mit Glukokortikoiden. Diese haben aber einen negativen Effekt auf den physiologischen Knochenstoffwechsel. Die lebenslange Therapie kann sich nachteilig auf das Knochenwachstum, die Knochenstabilität und die Knochendichte der Patienten auswirken.

Ziel einer verbesserten Therapie des Adrenogenitalen Syndroms bei Kindern muss demnach die Möglichkeit sein, möglichst früh klinische Risikofaktoren zu diagnostizieren, um späteren Schaden am Skelett vorzubeugen.

In der vorliegenden Arbeit wird die Knochendichte und -geometrie an pädiatrischen Patienten mit klassischem Adrenogenitalen Syndrom mit Hilfe der dreidimensionalen peripheren quantitativen Computertomographie von der Kindheit bis zur Adoleszenz untersucht, um den Einfluss von Glukokortikoiden auf die Knochenparameter in der Wachstumsphase zu beurteilen und Risikofaktoren für Osteoporose bei Patienten mit AGS zu identifizieren.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patienten**

Für diese Arbeit wurden insgesamt 18 Patienten (10 männliche und 8 weibliche) aus dem Patientenkollektiv der Dr. von Haunersche Kinderkinderklinik München mit der genetisch gesicherten Diagnose eines Salzverlust-AGS beziehungsweise eines einfach virilisierenden AGS ausgewählt.

##### **3.1.1. Klinische Daten**

Es fand eine retrospektive Analyse der klinischen Daten von 18 Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom aus den Patientenakten statt. Dazu gehörten unter anderem Körpergröße der Kinder, Skeletalter, BMI, Medikamentendosierungen sowie die Therapieüberwachung mit AGS-spezifischem Urinparameter wie Pregnantriol und Serumparameter wie DHEAS, Androstendion und 17-OHP.

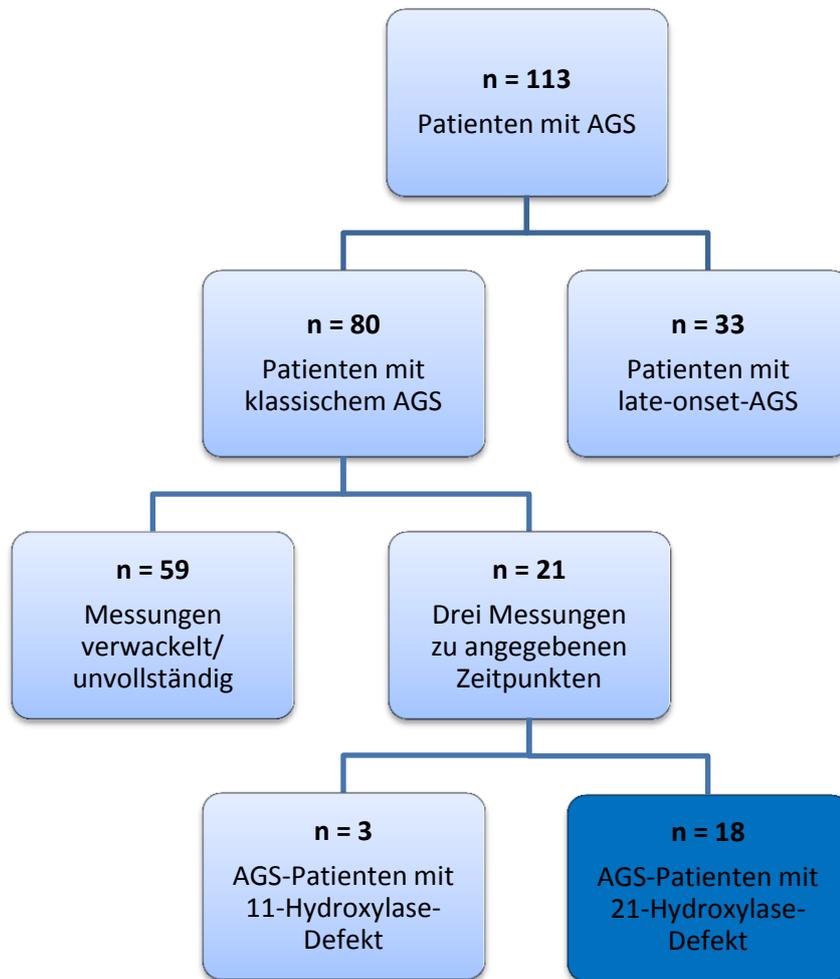
Die Daten der AGS-Patienten wurden im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunde der Von Haunersche Kinderklinik der LMU München zwischen 1988 und 2012 erfasst. Die Patienten wurden dabei über all die Jahre weitgehend von einem pädiatrischen Endokrinologen betreut.

Die regelmäßigen Vorstellungstermine erfolgten im Säuglingsalter in einem Abstand von drei bis vier Monaten, im Kleinkindesalter sowie in der Pubertät von drei bis sechs Monaten. Dabei wurden sowohl der Wachstumsverlauf als auch die Entwicklung der Kinder anhand von klinischen und biochemischen Parametern dokumentiert.

##### **3.1.2. Auswahlkriterien**

In die Studie wurden alle Patienten mit klassischem AGS (21-Hydroxylase-Defekt mit oder ohne Salzverlustsyndrom) aufgenommen, die in der Zeit von 1980 bis 1998 geboren, in der Dr. von Haunerschen Kinderklinik behandelt wurden und folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Diagnose eines klassischen AGS mit 21-Hydroxylase-Defekt
- Knochendichteparameter mittels pQCT-Messungen von guter Qualität
- Vorhandensein und vollständige Dokumentation der erhobenen Daten, Messwerte und Laborparameter in den Patientenakten zur Langzeitbeurteilung



**Abb. 2:** Auswahl der Patienten

Um die Entwicklung der Knochendichte longitudinal beurteilen zu können, wurden aus dem bereits vorhandenen Kollektiv die Patienten ausgewählt, die im Verlauf drei Knochendichtemessung zu den Zeitpunkten präpubertär, midpubertär und postpubertär vorzuweisen hatten. Unter diesen Voraussetzungen konnten 18 der insgesamt 113 Patienten in die Studie aufgenommen werden.

### 3.1.3. Diagnose

Die Diagnosestellung des Adrenogenitalen Syndroms erfolgte bei unserem Patientenkollektiv in erster Linie durch eine Salzverlustkrise, auffälliges Genitale, ACTH-Test oder erhöhte AGS-spezifische Laborparameter sowie anschließende molekulargenetische Diagnosesicherung.

Klinischen Zeichen (z.B. Salzverlustsyndrom, Virilisierung, Skelettakzelerierung) sowie endokrinologische Parameter wie Androstendion, 17-OHP, Cortisol, Pregnantriol, Testosteron, DHAS, PRA-, LH, FSH, IGF-1 sowie BP-3 wurden gemessen und dokumentiert.

Ein intersexuelles äußeres Genitale wies bei den neugeborenen Mädchen auf einen SV-/SW-AGS hin. Dabei konnte die Virilisierung in unterschiedlichem Grade stattgefunden haben. Die neugeborenen Jungen mit SW-/SV-AGS waren hingegen meist unauffällig. In der zweiten bis dritten Woche nach der Geburt konnte bei Auftreten von Salzverlustkrisen die Diagnose eines SW-AGS gestellt werden. Dabei äußerten sich die Salzverlustkrisen als Appetit- und Gewichtsverlust, rezidivierendes Erbrechen sowie Exsikkose. Laborchemisch zeigten sich Hyponatriämie, Hyperkaliämie, Hypochlorämie und metabolische Azidose. Bei allen 18 Patienten liegen Befunde der molekulargenetischen Untersuchung vor.

Das Neugeborenencreening wurde 1998 in München eingeführt. Kinder mit klassischem AGS können wenige Tage nach der Geburt diagnostiziert werden. Patienten mit nicht klassischem 21-Hydroxylase Defekt werden meist nicht erfasst (Schnabel *et al.* 2000). Da die in diese Studie aufgenommenen Kinder im Zeitraum von 1987 bis 1996 geboren wurden, wurden sie noch nicht vom Neugeborenencreening erfasst.

#### **3.1.4. Stadieneinteilung**

Das muskuloskelettale System entwickelt sich - zusätzlich zum Geschlecht - auch in Abhängigkeit von Pubertätsstadien unterschiedlich. Daher wurde das Patientenkollektiv in drei Entwicklungsstadien eingeteilt:

- Präpubertäres Stadium
- Pubertäres Stadium
- Postpubertäres Stadium

Die Kriterien für die Einteilung waren Stadien nach Tanner (Kapitel 3.2.1.1), die Zeitpunkte und das Vorhandensein der drei Knochendichtemessungen und die Sexualhormonwerte im Serum, besonders das luteinisierende Hormon (LH).

Das luteinisierende Hormon, auch Interstitialzellen-stimulierendes Hormon genannt, gehört zusammen mit dem follikelstimulierenden Hormon (FSH) zu den Gonadotropinen. Sie kontrollieren gemeinsam das Wachstum und die Funktion der Geschlechtsdrüsen bei beiden Geschlechtern und sind sowohl für die Reifung als auch für die Produktion der Geschlechtszellen zuständig. Sie führen beim weiblichen Geschlecht zur Ovulation und zur Gelbkörperbildung, beim männlichen Geschlecht zur Spermienreifung (Baenkler *et al.* 2001). Daher kann das LH gut zur Differenzierung zwischen präpubertärem und pubertärem Stadium herangezogen werden. Dabei wurde ein LH-Wert unter der Nachweisgrenze von 0,5 mU/ml mit dem präpubertären Stadium tituliert.

Jugendliche mit abgeschlossenen Wachstumsfugen und einem Tanner Studium von 5 wurden in das postpubertäre Stadium eingeteilt.

### 3.1.5. Therapie

Das Therapieziel für Patienten mit klassischem AGS beträgt laut den aktuellen Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ) aus dem Jahre 2010 im Kleinkindesalter 13-15 mg/m<sup>2</sup>Körperoberfläche/Tag Hydrocortison, danach 10-15 (-20) mg/m<sup>2</sup>KOF/Tag.

Nach dem Abschluss des Wachstums wurde die Medikation umgestellt auf länger wirkende Glukokortikoide wie Prednisolon oder Dexamethason in oraler Zufuhr.

Dabei wird die Berechnung der Äquivalenzdosis verschiedener Glukokortikoide in der aktuellen Literatur und von der Deutschen Rheuma-Liga folgendermaßen empfohlen:

Substanz	Relative Glukokortikoid-Wirkung	Cushing-Schwellendosis (mg/d)
Cortisol (Hydrokortison)	1	30 mg
Cortison	0.8	40 mg
Prednison	4	7.5 mg
Prednisolon	4	7.5 mg
Methyl-Prednison	5	6 mg
Dexamethason	25-30	1.5 mg
Betamethason	25-30	1 mg

**Tab. 2:** Äquivalenzdosis Glukokortikoide

In Anlehnung an die oben genannte Tabelle entsprechen 20 mg Hydrokortison = 25 mg Kortisonacetat = 5 mg Prednisolon = 0,8 mg Dexamethason (Wehling 2011).

Das Glukokortikoid wurde individuell ermittelt und auf die Körperoberfläche bezogen berechnet, um eine exakte Dosierung zu gewährleisten.

Zusätzlich bekamen die Kinder mit SW-AGS alpha-Fludrokortison, als Säuglinge 0,15-0,20 mg/Tag, die älteren Kinder bekamen 0,05-0,3 mg am Tag, aufgeteilt in zwei Dosen morgens und abends.

Zur Therapieüberwachung wurden regelmäßige Kontrollen des Längenwachstums, des Skelettalters und laborchemischen Untersuchungen im Rahmen der endokrinologischen Sprechstunden in der Dr. Von Hainersches Kinderspital dokumentiert.

Die Eltern wurden über eine Erhöhung der Hydrokortisondosis in Stresssituationen, wie z. B. einem Infekt oder eines operativen Eingriffes ausgiebig informiert und aufgeklärt. Zudem wurden alle Kinder mit einem Notfallausweis ausgestattet.

### 3.1.6. Referenzkollektiv

Es wird angenommen, dass AGS-Patienten veränderte Knochendichte- und/oder Muskelfläche aufweisen. Um diese Messergebnisse zu beurteilen, sind Referenzwerte einer gesunden Population unerlässlich. Optimale Bedingungen für einen direkten Vergleich sind folgende Voraussetzungen an die Referenzgruppe:

- das Kollektiv besteht aus einer Bevölkerungs-Zufallsstichprobe
- ethnische Herkunft sowie Lokalisation sind identisch
- es wurden gleiche Messverfahren wie in der Studie angewandt.

Sowohl die ethnische Herkunft des Patientenkollektivs als auch die Messmethode (ebenfalls mit dem pQCT-Gerät (XCT-2000) der Firma Stratec) am gesunden nichtdominanten Arm sind bei dem Referenzkollektiv aus der Dortmund Nutritional and Anthropometric Longitudinally Designed studie (DONALD) identisch und daher geeignet für einen Vergleich.

Die Donald-Studie ist eine seit August 1985 fortlaufende Studie, an der ca. 500 Jungen und Mädchen regelmäßig teilnehmen. Die Probanden stammen aus Dortmund und seiner näheren Umgebung, wobei jährlich zwischen 30 und 50 Probanden die Studie verlassen. Die Teilnehmerzahl bleibt jedoch durch ebenso viele neu hinzukommende Probanden weitgehend konstant. Die gesunden Säuglinge, Kinder und Jugendlichen werden in einer Altersspanne von 3 Monaten bis 18 Jahren im Längsschnitt untersucht. Dabei wird der Effekt der Kinderernährung auf ihre körperliche und gesundheitliche Entwicklung anhand von Stoffwechsel- und Wachstumsparametern analysiert (Kersting *et al.* 1998).

Die Säuglinge, Kinder und Jugendlichen werden in einjährigen Abständen ärztlich und anthropometrisch untersucht. Meistens geschieht dies nahe ihrer Geburtstage. Bis zum Besuchstermin wird zusätzlich zu einem Wiege-Protokoll ein 3-Tages-Ernährungsprotokoll erstellt (Chahda 1987). Ab dem 3. Lebensjahr sammeln die Kinder 24-h-Urine. Ab dem 4. Lebensjahr wird auch der Blutdruck gemessen. Während der Pubertät werden die Untersuchungen in halbjährlichen Abständen durchgeführt.

Im Rahmen der DONALD-Studie wurde bei 379 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 19 Jahren (183 Mädchen) die Knochendichte im Querschnitt untersucht. Dabei erfolgte die Untersuchung der Muskel- und Skelettentwicklung mittels der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) am nicht-dominanten Unterarm.

Die Ergebnisse des Referenzkollektivs wurden bereits zuvor beschrieben (Schönau *et al.* 2001, Neu *et al.* 2001).

Entsprechend der DONALD-Studie wurden die 18 AGS-Patienten in drei Pubertätsstadien eingeteilt. Das präpubertäre Stadium beinhaltet Kinder im Alter von 7 bis 13 Jahren, das

pubertäre Stadium Jugendliche von 12 bis 16 Jahre und die Postpubertät junge Erwachsene im Alter von 14 bis 20 Jahren. Die Dezimalstellen wurden dabei zum nächstgelegenen Alter auf- bzw. abgerundet. Somit wurden Kinder im Alter von 6.5 bis 12.49 Jahren in die Präpubertät, von 11.5 bis 16.46 in die Pubertät und von 13.5 bis 20.49 in die Postpubertät eingeteilt.

Die mit Hilfe des pQCTs erhobenen Messparameter (Kap. 4.2) können anhand der vorhandenen Mittelwerte und der entsprechenden Standardabweichungen für Alter und Geschlecht mit den Werten der DONALD-Studie verglichen werden. Für die Fettmasse liegen keine Normwerte vor.

## **3.2. Methoden**

### **3.2.1. Diagnostik**

#### **3.2.1.1. Auxiologische Methoden**

Die Messung der Körpergröße erfolgte im Stehen mittels eines digitalen und an der Wand montierten Stadiometers (Ulmer Stadiometer, Prof. E. Heinze, Ulm, Deutschland), mit einer 1-mm-Meßgenauigkeit. Das Körpergewicht wurde mit einer elektronischen Waage (Seca 753 E, Vogel und Hanke, Hamburg) mit einer Genauigkeit von 0,1 kg ermittelt. Dabei waren die Kinder bzw. Jugendlichen nur mit Unterwäsche bekleidet. Die Berechnung des Alters erfolgte auf zwei Dezimalstellen nach dem Komma.

Der Grad der sexuellen Entwicklung (Pubesbehaarung, Genitalgröße, Brustentwicklung) wurde nach Marshall und Tanner in verschiedene Stadien eingeteilt (Speer *et al.* 2009, Marshall *et al.* 1969, 1970). Das Tanner-Stadium 1 beschreibt dabei die präpubertäre Phase, die Tanner-Stadien 3 und 4 die Midpubertät und Stadium 5 die postpubertäre Phase. Das Alter der Kinder und Jugendlichen in den entsprechenden Tanner-Stadien wurde mit den Prader-Stadien verglichen (Prader *et al.* 1984).

Um das Knochenalter zu bestimmen wurde ein Röntgenbild der linken Hand angefertigt. Dieser wurde anschließend nach der Methode von Greulich und Pyle ausgewertet (Greulich *et al.* 1959).

#### **3.2.1.2. Bestimmung der BMIs und BMI-SDSs**

Der Body Mass Index (BMI) wird nach der nachfolgenden Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Gewicht [kg]}}{(\text{Größe [m]})^2}$$

Der BMI ist leicht zu ermitteln und korreliert gut mit der Körperfettmasse. Er ist unabhängig von der Körpergröße. Die entsprechenden BMI-Perzentile der AGS-Patienten werden ermittelt und mit deutschen Normwerten verglichen (Kromeyer-Hauschild *et al.* 2001). Dabei gelten Kinder und Jugendliche mit BMI-Werten über der 90. Perzentile als übergewichtig und bei BMI-Werten über der 97. Perzentile als adipös.

Mit der Berechnung der statistischen Kenngröße SDS (Standard Deviation Score) werden bei Kindern und Jugendlichen BMI-Veränderungen berücksichtigt, die physiologisch alters- und geschlechtsspezifisch mit Veränderungen der Fettmasse einhergehen. Anhand der SDS wird verdeutlicht, um ein wievielfaches einer Standardabweichung (SD) ein BMI-Wert bei gegebenem Alter und Geschlecht oberhalb (positiver Wert) oder unterhalb (negativer Wert) des BMI-Medianwertes liegt.

So kann eine noch präzisere Einordnung eines Individualwerts in die Referenzgruppe erfolgen. Ein Kind, dessen Messwert um 1 SD nach oben (+1) bzw. unten (-1) abweicht, liegt somit im Bereich des 84. bzw. 16. Perzentils der Referenzgruppe. Bei einer Abweichung um 2 SD nach oben (+2) bzw. unten (-2) entspricht dieser Wert dem 97,7. bzw. 2,3. Perzentil der Referenzgruppe.

Laut den „Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft Adipositas im Kindes- und Jugendalter der deutschen Adipositasgesellschaft“ (2002) sind folgende Grenzwerte festgelegt:

- das 90. Perzentil zur Definition von „Übergewicht“,
- das 97. Perzentil zur Definition von „Adipositas“ und
- das 99,5. Perzentil zur Definition von „extremer Adipositas“.

Unter einer Therapie lässt sich die BMI-Entwicklung mit dem BMI-SDS besser verfolgen als mit den Perzentilen; Behandlungserfolge sind dadurch besser zu erkennen (Esser *et al.* 2011).

### **3.2.2. Das Messprinzip der Knochendichte**

Die verschiedenen Knochendichteparameter wurden mittels peripherer quantitativer Computertomographie mit dem XCT 2000 Bone Scanner der Firma SRATEC-Medizintechnik GmbH (Pforzheim, Deutschland) bestimmt.

Die pQCT ist in der Dr. von Haunersche Kinderklinik installiert und ermöglicht den Einsatz am gleichen Ort. Etwaige Messfehler, die durch die Inanspruchnahme von verschiedenen Messgeräten zustande kommen könnten, werden so vermieden. Die Messungen wurden über den gesamten Zeitraum von drei pädiatrischen Untersuchern durchgeführt.

Die pQCT ist ein vollautomatisches Gerät und funktioniert nach dem „Prinzip der gefilterten Rückresorption“. Aus einer Röntgenröhre werden ausgesendete Photonen nach Durchdringen des Unterarms mit den gegenüber liegenden Detektoren registriert. Ermöglicht wird dies durch zwölf Detektoreinheiten aus neuartigen Miniatur-Halbleiterkristallen. Die verwendeten Halbleiterdetektoren besitzen eine fast 100%ige Effizienz für die emittierte Röntgenstrahlung. Das Ventilations–Strahl–Detektorsystem besteht aus 12 Cadmium–Tellur–Detektoren mit Verstärkern. In einer 300-mm-Durchmesser-Öffnung durchdringt der Messstrahl den Arm im 90°-Grad-Winkel zur Längsachse. Das Messsystem rotiert dabei insgesamt 15-mal in 12°-Schritten. Das Detektorgehäuse und die gegenüber liegende Quelle können durch die Mechanik gleichzeitig in drei Richtungen bewegt werden. Dadurch entstehen Absorptionsprofile. Jedem Bildpunkt des Absorptionsprofils wird ein Schwächungskoeffizient zugeordnet. Dieser wird nach Kalibrierung mit einem Phantom bekannter Hydroxylapatit-Konzentration in einen Dichtewert umgerechnet. Dadurch ist es möglich, nur den Mineralanteil des Knochens zu berücksichtigen und durch mathematische Faltung aus einzelnen Absorptionsprofilen ein Querschnittsbild zu erstellen.

Der Scanbereich wird in ein virtuelles und dreidimensionales Gitter eingeteilt. Dadurch entstehen kleine Würfel, genannt „Voxels“. Jedes dieser Voxel wird während eines Messverfahrens einzeln ausgemessen. Dabei verwendet das Auswertprogramm Schwellenwerte. Hierdurch ist es möglich festzustellen, ob diese virtuellen Voxel der realen Struktur von Blut, Fett oder kortikalem bzw. trabekulärem Knochen entsprechen.

Der pQCT-Scanner ist mit einer Röntgenröhre ausgestattet. Ihr Fokus ist sehr klein und erzeugt eine Hochspannung von 45 kV. Durch die Filterung von Röntgenstrahlung wird ein Energiepeak bei 150  $\mu$ A erzeugt. Niederenergetische Anteile werden weggefiltert, sodass eine schmalbandige Röntgenlinie bei 38,5 keV mit einer Halbwertsbreite von 18 keV emittiert wird. Durch den hohen Photonenfluss wird eine sehr gute Ortsauflösung und hohe Präzision erreicht.

Die Strahlenexposition beträgt im Bereich des Radius deutlich weniger als 0,1  $\mu$ Sv. Dazu muss noch die Strahlenbelastung durch den initialen Scan hinzuaddiert werden, welcher unterschiedlich viele Scanschritte erfordert. Pro Scanschritt sind das circa 5% (das entspricht 0,0005 mSv) der Dosisleistung. Die Strahlenexposition ist für Außenstehende laut Hersteller vernachlässigbar.

Die Scanzeit ist relativ gering und beträgt ca. 2,5-5 Minuten. Die Reproduzierbarkeit bei pQCT-Messungen liegt zwischen 0,3-2% (Felsenberg 1995, Wapniarz *et al.* 1994).



**Abb. 3:** XCT 2000 Bone Scanner (Stratec Medizintechnik GmbH); Standort: Dr. von Haunersche Kinderklinik, München

### 3.2.2.1. Technischer Ablauf der pQCT

Die Knochendichte wird am distalen Unterarm der nicht dominanten Hand gemessen. Die Messung erfolgt bei abgewinkeltem Arm vom Olecranon bis zum Processus styloideus ulnae. Der Arm des Patienten wird auf einer strahlendurchlässigen Handschiene gelagert. Dadurch werden Bewegungsartefakte vermieden. Vor der Durchführung der Messung muss die Unterarmlänge bestimmt werden.

Die Messung bezieht sich auf eine genau definierte Fläche am Radius. Sie wird an zwei Punkten durchgeführt, einem distalen und einem proximalen Messpunkt. Dabei werden die Messpunkte über einen „Referenzpunkt“ ausgewertet. Um den Messpunkt exakt zu definieren, wird zunächst ein digitaler Übersichtsscan des Unterarmes durchgeführt. Dabei wird am distalen Gelenk die am proximalsten liegende Gelenkfläche als Bezugspunkt identifiziert. Von diesem Referenzpunkt aus werden anschließend die einzelnen Messpunkte in 4% und 65% der gesamten Ulnallänge festgelegt und ergeben dadurch den 4%- bzw. 65%-Messbereich.

Der distale Messpunkt ist somit 4% der Unterarmlänge vom distalen Gelenkspalt entfernt. An diesem Messort werden die trabekuläre Dichte und die Gesamtknochendichte gemessen und berechnet. Der proximale Messpunkt ist ausgehend vom distalen Gelenkspalt bei 65% der Unterarmlänge vorzufinden. Dieser Messort definiert den maximalen Durchmesser des Unterarms. Hier werden die kortikale Dichte und die Gesamtdichte bestimmt. Zudem werden Daten über die Muskulatur, die Fettmasse sowie Biege- und Scherkräfte erhoben (Schönau *et al.* 2000, 2001, Neu *et al.* 2001).

An beiden Messorten werden einzelne tomographische Schichtbilder mit einer Dicke von je 2 mm und einer Voxelgröße von 0.4 mm aus 72 verschiedenen Winkeln erstellt.

Die Ergebnisse der Knochendichte werden als Volumenäquivalenz (bone mineral density; BMD) in  $\text{mg}/\text{cm}^3$  angegeben. Sie beziehen sich auf eine Kalibrierung mit einem Hydroxyapatitphantom. Die Kalibrierung des Gerätes wurde in einfacher Form (single slice) jeden zweiten Tag oder in erweiterter Form (multiple slice) einmal im Monat durchgeführt. Dies geschieht anhand von Phantomen, welche der Hersteller bereitstellt. Bei weniger als 1 % Sollwert-Messwert-Differenz durch die Vermessung eines Standard QA-Phantoms (Quality-Assurance) wird eine Fehlermeldung abgegeben.

Die Daten werden mit Namen, Geschlecht und Geburtsdatum des Patienten in den zum pQCT-Gerät gehörenden Computer eingetragen. Der DOS-kompatible Computer erhält die Messdaten über eine Standard V24 Schnittstelle. Pro Winkelschnitt wird aus 300 Messpunkten ein Querschnittsbild mit 300 x 300 Bildpunkten erstellt. Die Bildverarbeitung und Berechnung der Daten erfolgt durch die vom Hersteller mitgelieferte Software (Version 5.40, Stratec inc.; Pforzheim, Germany). Die Auswertung erfolgt dabei nach jeder Messung. Präsentiert werden anschließend volumenbezogene Knochenstatuswerte.

In die Analyse werden nur Messungen einbezogen, die von guter Qualität zeugen und keine Bewegungsartefakte aufweisen.

### **3.2.2.2. Erhobene Messwerte**

Am *distalen Messpunkt (4%)* wird die äußere Knochenkontur des Radius mit einem Schwellenwert von  $280\text{mg}/\text{cm}^3$  gesucht. Der Computer berechnet anschließend den Knochenmineralgehalt, die Gesamtknochendichte (BMD<sub>tot-4</sub>) und die trabekuläre Dichte (TrbD-4). Am 65%-Messbereich sind aus anatomischen Gegebenheiten kaum trabekuläre Strukturen nachzuweisen. Die Gesamtknochendichte beschreibt den mittleren Mineralgehalt des Gesamtknochenquerschnitts.

Am *proximalen Messpunkt (65%)* werden anhand der äußeren und inneren Kortikaliskontur bei einem Schwellenwert von  $710\text{mg}/\text{cm}^3$  die Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) und

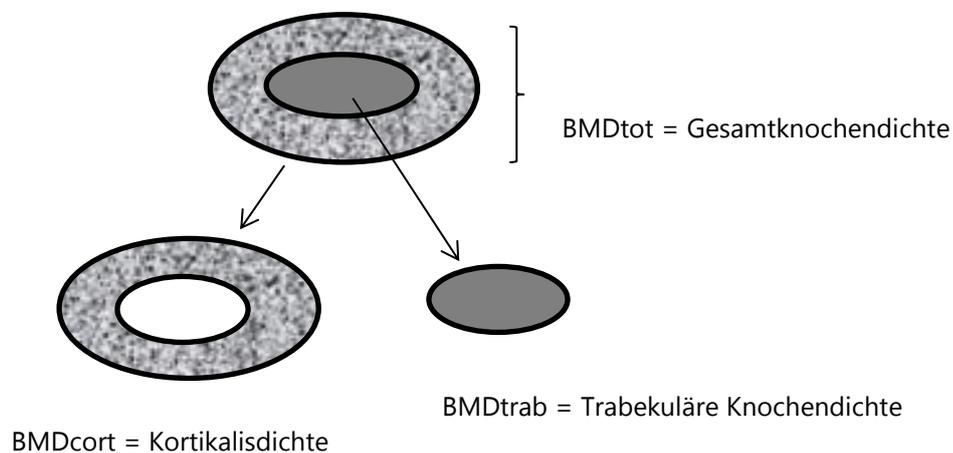
die Kortikalisfläche (CA-65) des Radius berechnet. Wenn dabei ein Voxel die durchschnittliche Dichte von  $711\text{mg/cm}^3$  überschreitet, wird es als kortikale Knochenstruktur erkannt. Des Weiteren können die Gesamtknochendichte (BMDtot-65), die kortikale Dichte (CtD-65) und die Muskelmasse bzw. -fläche durch die Herstellersoftware berechnet werden. Entscheidende Faktoren für die Geometrie des Knochens sind dabei die beiden Flächenparameter Gesamtknochenquerschnittsfläche (TA-65) und die Kortikalisfläche (CA-65).

Durch ein Ringmodell können die Kortikalisdicke (CtTh-65), die medulläre Fläche (MA-65) sowie die äußere und innere Zirkumferenz des Knochenschafts mathematisch ermittelt werden. Die Knochendichte wird als Volumenäquivalenz in  $\text{mg/cm}^3$  angegeben, Flächen hingegen in  $\text{mm}^2$ .

Somit ergeben sich folgende Parameter der pQCT-Messung, die zur weiteren Analyse herangezogen werden:

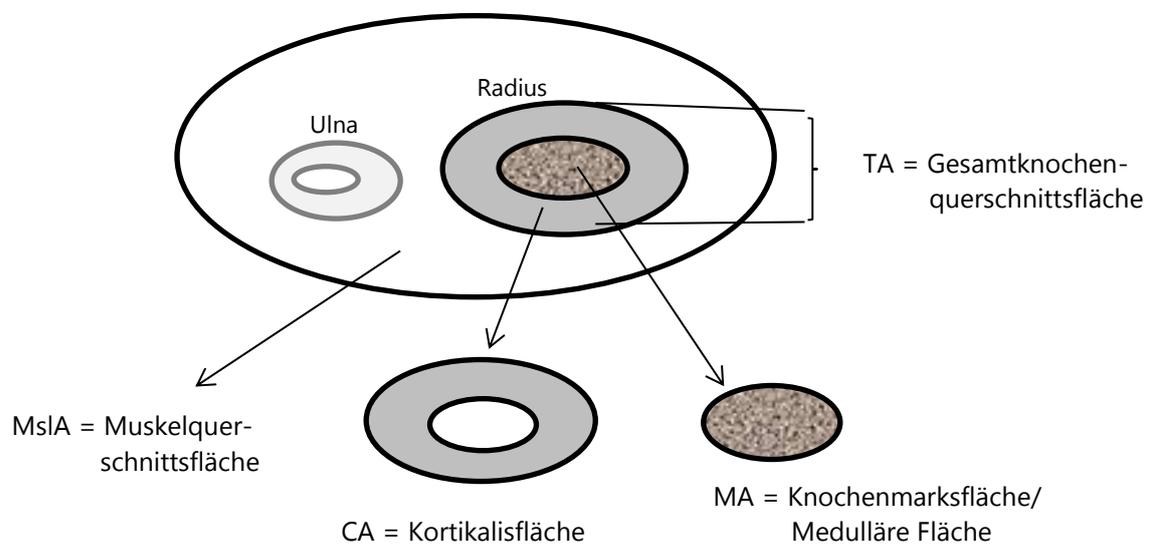
**Abb. 4: Distale Parameter am 4% Messpunkt:**

- Trabekuläre Dichte [ $\text{mg/cm}^3$ ] - (TrbD-4): Trabekuläre Knochendichte des Radius
- Kortikalisdicke [ $\text{mg/cm}^3$ ] - (BMDcort-4)
- Gesamtknochendichte [ $\text{mg/cm}^3$ ] - (BMDtot-4)



**Abb. 5: Proximale Parameter am 65% Messpunkt:**

- Kortikale Dichte [ $\text{g}/\text{cm}^3$ ] - (CtD-65): Kortikale Knochendichte des Radius.
- Kortikalisfläche [ $\text{mm}^2$ ]- (CA-65): Gesamtquerschnittsfläche der Kortikalis des Radius
- Kortikalisdicke [mm]- (CtTh-65): Dicke der Kortikalis des Radius
- Gesamtknochenquerschnittsfläche [ $\text{mm}^2$ ] - (TA-65): Gesamtquerschnittsfläche des Radius
- Knochenmarksfläche/Medulläre Fläche [ $\text{mm}^2$ ] – (MA-65)
- Muskelquerschnittsfläche [ $\text{mm}^2$ ]- (MslA-65): Gesamtquerschnittsfläche der Unterarmmuskulatur



### 3.2.2.3. Skeletalter

Bei den AGS-Patienten wurde alle 12 Monate eine Röntgenaufnahme von der linken Hand angefertigt. Dabei wurde das distale Drittel von Radius und Ulna eingeschlossen. Das Skeletalter wurde anhand der „Atlasmethode von Greulich und Pyle“ ausgewertet (Greulich *et al.* 1959).

Eine Abweichung des Skeletalters vom Lebensalter bis zu einem Jahr gilt dabei als physiologisch. Bei mehr als einem Jahr wird es als „akzeleriert“ genannt, ist es hingegen um mehr als ein Jahr zurückgeblieben, wird es „retardiert“ bezeichnet.

### 3.2.3. Laborparameter

Zum Zeitpunkt der jeweiligen Knochendichtemessungen bzw. bis zu 6 Monate davor oder danach erfolgte neben der Abnahme der Standardlaborparameter die Bestimmung von

Androstendion, Testosteron, Pregnantriol, Cortisol, 17-Hydroxy-Progesteron (17-OHP), Plasmareninaktivität (PRA), Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS), Luteinisierendes Hormon (LH), Follikelstimulierendes Hormon (FSH) und IGF-Binding-Protein-3 (BP-3).

Zur Therapiekontrolle wurden die Serumparameter Androstendion, DHEAS und 17-OHP sowie der Urinparameter Pregnantriol bestimmt.

Das Steroidhormon 17-OH-Progesteron ist von großer klinischer Bedeutung und kann als qualitatives Qualitätsmerkmal angesehen werden. Es ist eine unmittelbare Vorstufe des Androstendions und des 11-Desoxycortisols und somit ein indirekter Parameter für die 21-Hydroxylase-Enzymaktivität der Nebennierenrinde. Bei einer 21-Hydroxylasestörung wird das 17-OHP und das Androstendion, ein 17-Ketosteroid und Vorläufer von Östradiol und Testosteron, im Überschuss sezerniert.

Das Dehydroepiandrosteron-Sulfat (DHEAS) ist ein C-19-Steroid und ein Vorläufer bei der Testosteron- und Estrogensynthese. Die Erhöhung von DHEAS und Testosteron dient als Marker für die Androgensekretion der Nebennierenrinde.

Das Ausscheidungsprodukt des 17-OH-Progesteron Pregnantriol ist im Blut nicht nachweisbar und wird im 24-h-Sammelurin bestimmt. Die Urinsammlungen erfolgen zu Hause, nachdem die Kinder und Eltern eingehend mit der Urin-Sammelvorschrift vertraut gemacht werden.

Die Sammlung beginnt morgens. Der erste Morgenurin wird dabei verworfen. Danach werden alle Urinportionen inklusive dem nächsten Morgenurin aufgefangen und in einem Sammelgefäß mit 0,1 - 0,3 dl zehnpromzentiger Essigsäure zur Konservierung des Urins aufbewahrt. Daraus werden ca. 0,2 - 0,3 dl zur Bestimmung des Pregnantriols entnommen. Urine von kranken Kindern wurden nicht in die Auswertung einbezogen. Auch Medikamenten-Einnahmen während der Urin-Sammlung, die die zu analysierenden Parameter beeinflussen könnten, waren ein Ausschlusskriterium. Weitere Ausschlusskriterien für die Urin-Diagnostik waren: Zeichen der Zersetzung im Urin, Fremdkörper, Verdacht auf Blutbeimengung, unklare Sammelzeit, Sammelfehler, fehlender Nachturin.

Die Analyse erfolgte anhand einer Gas-Flüssigkeits-Chromatographie. In der Dr. Von Haunersches Kinderspital liegt das Modell „DANI 86.10 HT GAS CHROMATOGRAPH“ vor. Dabei erfolgte die chromatographische Auftrennung eines Stoffgemisches in einzelne chemische Verbindungen, da die Einzelsubstanzen in dem Gemisch unterschiedliche Siedepunkte aufweisen. Erhöhte Pregnantriol-Werte deuten darauf hin, dass die Hydrocortison-Dosis noch nicht optimal eingestellt ist, sodass die Nebennierenrinde immer noch zu viele Vorstufenprodukte produziert.

Die Substitution von Mineralokortikoiden wurde anhand von Blutdruck- und Elektrolytmessungen sowie der Bestimmung der Plasmareninaktivität (PRA) überwacht (Reisch *et al.* 2012).

Folgenden Assays wurden für die Bestimmung der Laborwerte zur Therapiekontrolle verwendet:

<b>Laborwert</b>	<b>Assay</b>	<b>Maßeinheit</b>
PRA	Radioimmunoassay (RIA)	[g/ml/h]
FSH	Sandwich-Chemolumineszenz-Immunoassay (CLIA)	[mU/ml]
LH	Sandwich-CLIA	[mU/ml]
DHEAS	CLIA	[µg/dl]
17-OHP	ELISA (kompetitiver Festphasen-Enzymimmunoassay)	[ng/dl]
Androstendion	ELISA	[ng/dl]
IGF-1	ELISA	[ng/ml]
BP-3	ELISA	[µg/ml]
Pregnantriol	Dünnschicht-Chromatographie	[µg/dl]
Cortisol	RIA	[µg/dl]

**Tab. 3:** Laborwerte und Assays

Der Cortisolspiegel kann durch Stress, Schmerz oder Angst erhöht werden. Daher wurde eine stressfreie Blutabnahme angestrebt.

Die Blutwerte konnten vollständig aus den Krankenakten entnommen werden. Es waren keine zusätzlichen Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie notwendig.

Das Ziel bei den Laborparametern waren normwertige Androgene bei leicht erhöhten 17-OHP-Werten.

### 3.3. Statistische Analyse

Die statistische Analyse der Daten aus dieser Arbeit erfolgte deskriptiv, vergleichend und korrelativ. Eine lineare Korrelation wurde dabei berechnet.

Zunächst erfolgte eine deskriptive Analyse der Daten. Die Probanden wurden drei Stadien zugeordnet: Präpubertät, Pubertät und Postpubertät.

Anschließend wurden die persönlichen Daten der AGS-Patienten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI), die Laborparameter sowie die einzelnen Knochendichteparameter wurden in das Statistikprogramm SPSS für Windows eingegeben und als Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD: Standard Deviation) dargestellt. Die erfassten Daten wurden mit Hilfe der Statistik- und Analysesoftware SPSS (Version 23.0 für Windows; SPSS Inc.; Chicago, USA) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Knochendichtemessungen wurden in geschlechts-, alters- und größenspezifische Standardabweichungswerte (SD = standard deviation score oder Z-Score) umgewandelt.

Dafür wurde folgende Formel angewandt:

$$\text{SD} = \frac{(\text{Daten der AGS-Patienten}) - (\text{alters- oder größenspezifischer Mittelwert der Referenzpopulation})}{(\text{alters- oder größenspezifische Standardabweichung der Referenzpopulation})}$$

Um eine signifikante Unterscheidung eines Parameters vom Normkollektiv festzustellen, wurde der Unterschied des mittleren SD-Scores gegenüber 0 bestimmt. Das Signifikanzniveau wurde in allen Auswertungen mit  $p = 0,05$  festgesetzt.

Zur Ermittlung von unterschiedlichen signifikanten Messergebnissen zwischen Jungen und Mädchen wurde ein gepaarter T-Test für unabhängige Stichproben (Welch-Test-Variante) durchgeführt. Aufschluss über die Stärke des Zusammenhangs der Variablen gibt der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) an, wobei Werte zwischen 0 und 1 möglich sind. Die Richtung des Zusammenhangs (positiver bzw. negativer) wird anhand des Vorzeichens angegeben.

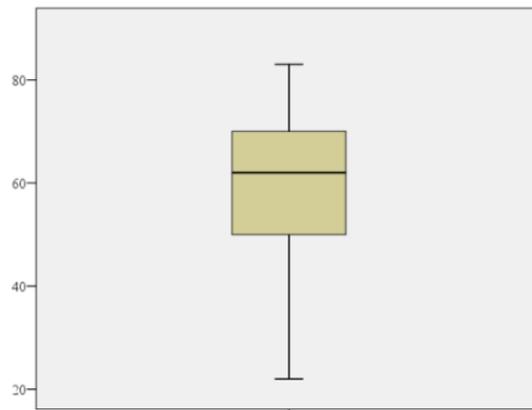
Die Korrelationen wurden mithilfe des Pearson's Korrelationskoeffizienten berechnet und alle Tests zweiseitig durchgeführt. Dabei wurden Werte  $p < 0,05$  als statistisch signifikant definiert.

Die Korrelationen dienen als statistisches Hilfsmittel. Mögliche Zusammenhänge können dadurch erkannt und analysiert werden. In dieser Studie wurden immer nur je zwei Variablen miteinander verglichen. Weitere, nicht eingebrachte Variablen können die Korrelation mitbeeinflussen. Dies muss bei der Interpretation auch berücksichtigt werden.

Die Ergebnis-Interpretation erfolgte anhand folgender Gradeinteilung (Fleischer 1988):

sehr hohe Korrelation:	$r = 1$
hohe Korrelation:	$1 > r > 0,7$
mittlere Korrelation:	$0,7 \geq r > 0,4$
geringe Korrelation:	$0,4 \geq r > 0$
keine Korrelation:	$r = 0$

Die Ergebnisse wurden grafisch hauptsächlich in Form von Boxplotdiagrammen mit Hilfe von SPSS erstellt. Um den longitudinalen Verlauf der Daten über die drei Pubertätsstadien hinweg darzustellen, wurden Liniendiagramme des Excel-Programms (Version für Windows XP) verwendet.



*Abbildung: Beispiel für einen Boxplot.*

Der „Boxplot“, auch „Box-Whisker-Plot“ oder „Kastengrafik“ genannt, ermöglicht einen schnellen Überblick über die Verteilung der Daten sowie eventuelle Ausreißer.

Dabei enstricht die „Box“ (der Kasten) dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen.

Von der Box gehen auf beiden Seiten Linien bzw. Antennen ab, sog. „Whisker“, die mit einem Strich abgeschlossen werden, welcher den Median der Verteilung repräsentieren.

Die Whisker repräsentieren die Daten, die sich maximal 1,5 „Interquartilsabstände“ (IQR = der Länge der Box) außerhalb der Box entfernt befinden.

Als „Ausreißer“ bezeichnet man die Werte, die darüberhinaus liegen und als einzelne Punkte aufgetragen werden. Liegen diese zwischen 1,5 und 3 IQR, werden sie „milde Ausreißer“ genannt, sollten sie über 3 IQR liegen, nennt man sie „extreme Ausreißer“. Im Diagramm werden sie meist unterschiedlich charakterisiert (Kronthaler 2014, Mosler 2006).

## **4. Ergebnisse**

Das Anliegen dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob Kinder und Jugendliche mit AGS im Vergleich zur alters- und geschlechtsspezifischen Norm Veränderungen in ihrer Knochengometrie aufweisen. Hierzu wurden im Zeitraum von 2000 bis 2014 die Knochendichteparameter bei 113 AGS-Patienten untersucht, die im Dr. von Haunerschen Kinderspital sowohl ambulant als auch stationär betreut wurden. Von diesen insgesamt 113 Patienten konnten 18 nach Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien (Kapitel 3.1) in die vorliegende Studie eingeschlossen werden.

Zu diesem Zweck wurden zuerst die Realwerte der Knochendichteparamter der AGS-Patienten in die jeweiligen Pubertätsstadien und das Geschlecht unterteilt und anschließend der Referenzpopulation gegenübergestellt. Zur besseren Veranschaulichung werden die Ergebnisse sowohl in Tabellen als auch als Abbildungen wiedergegeben.

### **4.1. Patientenkollektiv**

#### **4.1.1. Geschlechtsverteilung**

Die Geschlechtsverteilung in dieser Studie war nicht homogen. Das Gesamtkollektiv der retrospektiv analysierten Kinder und Jugendlichen umfasste 18 Patienten, darunter 8 junge Frauen (44,4 %) und 10 junge Männer (55,6 %). Dies entspricht einer Geschlechtsverteilung von 1:1.25. Seit ihrer Diagnosestellung im Säuglingsalter erschienen die Patienten regelmäßig zu den vorgesehenen Untersuchungsterminen und wurden nur im Dr. von Haunersches Kinderspital betreut. Von allen Patienten lagen bis auf einige wenige Laborparameter die kompletten Datensätze über den gesamten Studienzeitraum vor.

#### **4.1.2. Einteilung in die Pubertätsstadien**

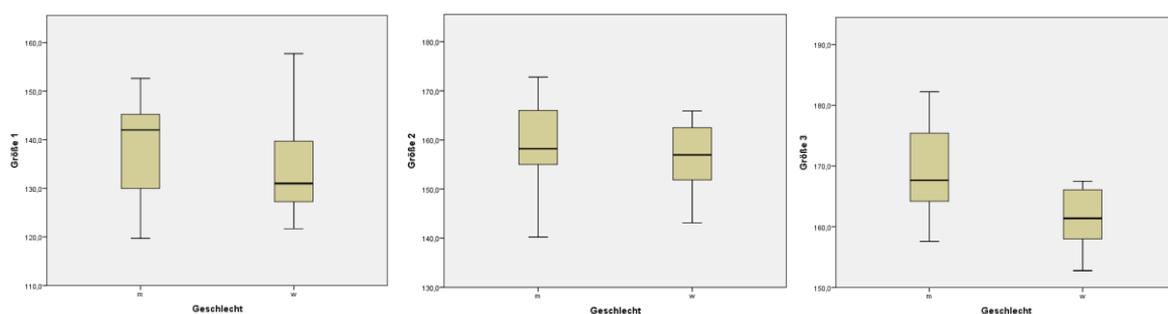
Das muskuloskelettale System entwickelt sich unterschiedlich in Abhängigkeit von Geschlecht und Entwicklungsstadium. Daher werden die AGS-Patienten unterteilt nach Geschlecht und Pubertätsstadium gesondert betrachtet. Anhand von Entwicklungsstadien nach Tanner, Zeitpunkten der Knochendichtemessungen und Sexualhormonwerten im Serum wurden die 18 Kinder zu den verschiedenen Untersuchungszeitpunkten in drei Gruppen eingeteilt: in eine präpubertäre Gruppe, eine pubertäre sowie eine postpubertäre Gruppe (Einteilungskriterien siehe Kapitel 3.1.6).

### 4.1.3. Größenverteilung

Die AGS-Patienten erreichten präpubertär eine Körpergröße von durchschnittlich 136,69 cm  $\pm$  11,59 cm, wobei die Jungen im Mittel 138,52 cm  $\pm$  11,49 groß waren und die Mädchen 134,41 cm  $\pm$  11,36. Die kleinste Größe ist dabei im Gesamtkollektiv mit 119,7 cm angegeben, die größte mit 157,7 cm. Im pubertären Alter betrug die mittlere Größe im Gesamtkollektiv 157,89 cm  $\pm$  8,33. Das Minimum war bei 140,0 cm und das Maximum erreichte 172,8 cm. Die Jungen waren durchschnittlich 158,86 cm  $\pm$  9,08, die Mädchen 156,45 cm  $\pm$  7,66 groß. In der postpubertären Phase ist der Mittelwert beider Geschlechter mit 165,69 cm  $\pm$  7,77 angegeben. Der Minimalwert beträgt 152,8 cm, der Maximalwert hingegen 182,2 cm. Die männlichen Jugendlichen erreichten einen Mittelwert von 169,12 cm  $\pm$  8,02 und die weiblichen Jugendlichen 161,41 cm  $\pm$  5,11. Somit erlangten die Jungen von der Pubertät bis zur Postpubertät durchschnittlich ein Wachstum von 10,26 cm  $\pm$  8,55 cm, die Mädchen von 4,96 cm  $\pm$  6,39.

Für das Gesamtkollektiv zeigte sich nach Standardisierung eine signifikante Erniedrigung der Mittelwerte für die Größe. Es ließ sich bei allen 18 Patienten eine Tendenz zur Wachstumsretardierung feststellen, wobei in allen drei Pubertätsstadien die Patienten eine Körpergröße erreichten, die unter dem jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwert des Normkollektivs lagen. Die präpubertären Patienten haben eine standardisierte Größe von  $-0,77 \pm 0,87$  (MW  $\pm$  SD), pubertär von  $-1,13 \pm 0,86$  sowie postpubertär von  $-1,1 \pm 0,99$ .

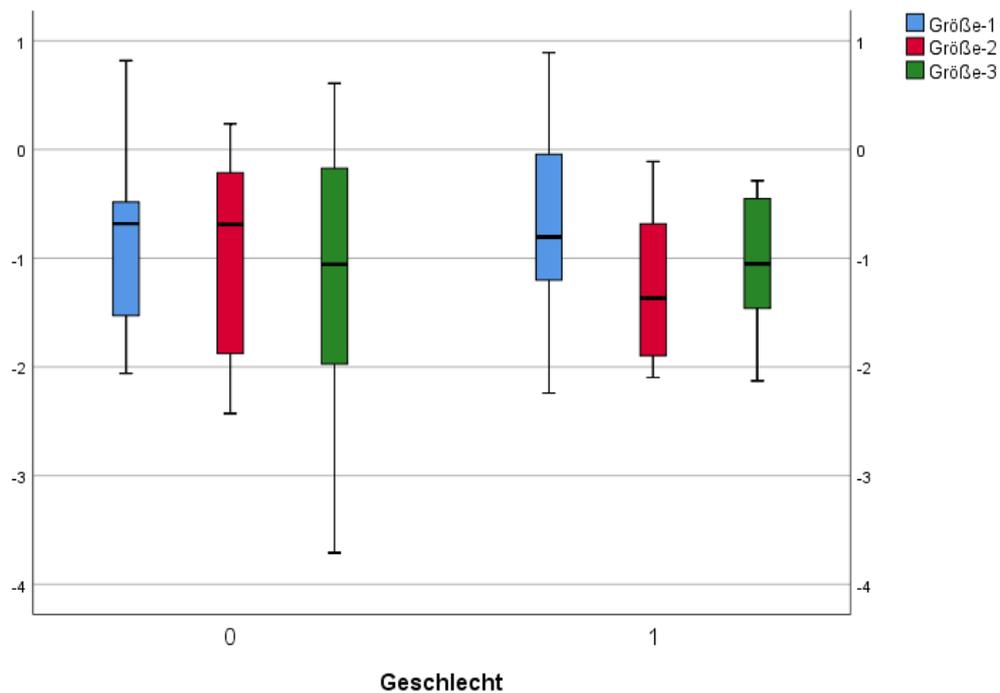
Somit kommt es zu einem frühen Größenverlust bei den AGS-Patienten. Zur besseren Veranschaulichung wird die Körpergröße der Jungen und Mädchen mit AGS als Boxplot wiedergegeben.



**Abb. 6:** Größe präpubertär

Größe pubertär

Größe postpubertär



**Abb. 7:** Größen-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)

	N	Mittelwert	Min	Max	N(m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	18	-0,77 ( $\pm$ 0,87)	-2,24	0,89	10/8	-0.83 ( $\pm$ 0,8)	-0.68 ( $\pm$ 1,0)
Pubertär	18	-1,13 ( $\pm$ 0,86)	-2,43	0,24	10/8	-1.03 ( $\pm$ 0,9)	-1.26 ( $\pm$ 0,8)
Postpubertär	18	-1,10 ( $\pm$ 0,99)	-3,71	0,60	10/8	-1.15 ( $\pm$ 1,2)	-1.04 ( $\pm$ 0,6)

**Tab. 4:** Größen-SD mit Mittelwert, Minimum und Maximum

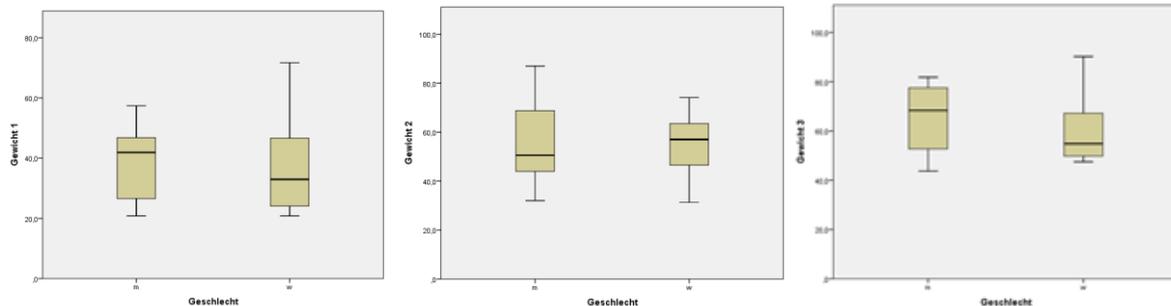
#### 4.1.4. Gewichtsverteilung

Präpubertär betrug das Gewicht durchschnittlich  $38,02 \text{ kg} \pm 14,99$ . Die Jungen wogen im Mittel  $38,55 \text{ kg} \pm 12,33$  und die Mädchen  $37,48 \text{ kg} \pm 17,51$ . Das leichteste Kind wog dabei  $20,8 \text{ kg}$  und das schwerste  $71,7 \text{ kg}$ .

In der Pubertät lag das mittlere Gewicht bei  $55,19 \text{ kg} \pm 14,65$  mit einem Minimum von  $31,3$  und einem Maximum von  $87,0 \text{ kg}$ . Das durchschnittliche Gewicht der Jungen lag bei  $55,4 \text{ kg} \pm 16,26$ . Die Mädchen hatten ähnliche Werte ( $54,93 \text{ kg} \pm 13,46$ ).

Im postpubertären Status war der Mittelwert für beide Geschlechter  $63,18 \text{ kg} \pm 13,51$  (mit einem Minimum von  $43,7 \text{ kg}$  und Maximum von  $90,2 \text{ kg}$ ). Die männlichen Jugendlichen erreichten dabei einen Mittelwert von  $65,6 \text{ kg} \pm 12,91$  und die weiblichen Jugendlichen  $60,15 \text{ kg} \pm 14,49$ .

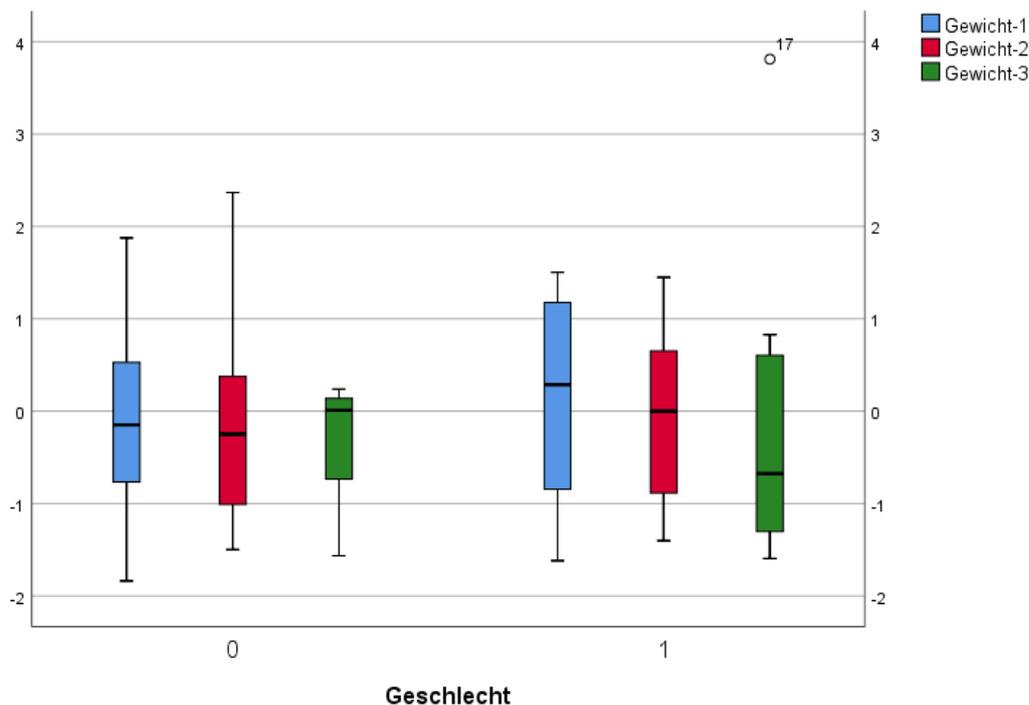
Die standardisierten Werte zeigen für das Körpergewicht im pubertären und postpubertären Stadium eine geringe Erniedrigung der Mittelwerte dem Normkollektiv gegenüber (präpubertär  $0,00 \pm 1,1$ , pubertär  $-0,69 \pm 1,04$  und postpubertär  $-0,21 \pm 1,26$ ).



**Abb. 8:** Gewicht präpubertär

Gewicht pubertär

Gewicht postpubertär



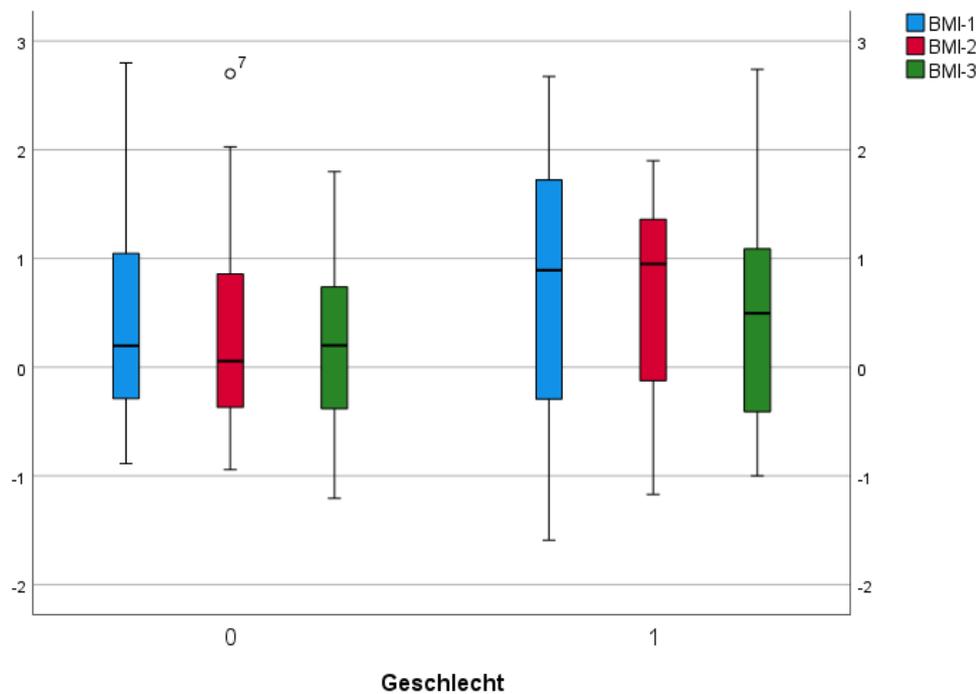
**Abb. 9:** Gewichts-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)

	N	Mittelwert	Min	Max	N(m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	18	0,00 ( $\pm 1,10$ )	-1,84	1,88	10/8	-0,10 ( $\pm 1,05$ )	0,14 ( $\pm 1,02$ )
Pubertär	18	-0,07 ( $\pm 1,04$ )	-1,50	2,37	10/8	-0,82 ( $\pm 1,13$ )	-0,05 ( $\pm 0,98$ )
Postpubertär	18	-0,21 ( $\pm 1,26$ )	-1,59	3,81	10/8	-0,32 ( $\pm 0,67$ )	-0,07 ( $\pm 1,79$ )

**Tab. 5:** Gewichts-SD mit Mittelwert, Minimum und Maximum

#### 4.1.5. BMI

Bei beiden Geschlechtern lässt sich eine Tendenz zu Übergewicht feststellen. Die durchschnittlichen SD-Werte für den BMI in der präpubertären Phase betragen  $0,55 \pm 1,26$  (MW  $\pm$  SD), in der pubertären  $0,52 \pm 1,10$  und in der postpubertären Phase  $0,34 (\pm 1,07)$ . Die BMI-Mittelwerte (MW) lagen dabei präpubertär bei  $20,09 \pm 5,11 \text{ kg/m}^2$  (Minimum  $12,8 \text{ kg/m}^2$ , Maximum  $31,0 \text{ kg/m}^2$ ), pubertär bei  $21,95 \pm 4,64 \text{ kg/m}^2$  ( $15,3 \text{ kg/m}^2 - 31,0 \text{ kg/m}^2$ ) und postpubertär bei  $22,96 \pm 4,42 \text{ kg/m}^2$  (Minimum:  $17,6 \text{ kg/m}^2$ , Maximum:  $32,7 \text{ kg/m}^2$ ). Somit lässt sich bei einigen Kindern und Jugendlichen bereits eine Tendenz zu Präadipositas und Adipositas Grad I erkennen, vor allem bei den Jungen in der pubertären und bei den Mädchen in der postpubertären Phase. Bei den Jungen bessert sich der BMI von pubertär bis postpubertär.



**Abb. 10:** BMI-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)

	N	Gesamt	N(m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	18	0,55 ( $\pm 1,26$ )	10/8	0,42 ( $\pm 1,11$ )	0,71 ( $\pm 1,48$ )
Pubertär	18	0,52 ( $\pm 1,10$ )	10/8	0,43 ( $\pm 1,17$ )	0,64 ( $\pm 1,08$ )
Postpubertär	18	0,34 ( $\pm 1,07$ )	10/8	0,21 ( $\pm 0,99$ )	0,51 ( $\pm 1,20$ )

**Tab. 6:** BMI-SD, Mittelwerte mit Standardabweichung

#### 4.1.6. Hydrokortison-Dosis

Es wird angenommen, dass eine Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden die Größen- und Gewichtsentwicklung sowie die Knochenparameter der Kinder und Jugendlichen mit AGS beeinflusst. Daher waren sowohl die Dosis- als auch die Altersabhängigkeit dieses Einflusses von Interesse.

Die mittleren Hydrokortison-Dosierungen wurden bei Kindern im präpubertären, im pubertären und im postpubertären Stadium analysiert und deren Einflüsse auf den Knochen der Kinder und Jugendlichen betrachtet. Dabei wurde die notwendige Hydrokortison-Dosis bzw. die Dosissteigerung in Abhängigkeit von den Laborparametern bestimmt. Die Aufteilung der Patienten erfolgte nach dem bereits im Methodenteil erläuterten Prinzip. Anhand der in den Patientenakten vollständig dokumentierten Messdaten konnten die Hydrokortison-Dosen des Gesamtkollektivs ausgewertet werden. Die Dosisangaben wurden dabei bezogen auf die Körperoberfläche (BSA: body surface area) umgerechnet.

Die mittlere Hydrokortison-Dosierung präpubertär betrug 15,57 mg/m<sup>2</sup>/Tag ( $\pm$  2,93), wobei die Minimaldosis 9,03 mg/m<sup>2</sup>/Tag und die Maximaldosis 20,41 mg/m<sup>2</sup>/Tag erreichte. Der Mittelwert bei den 10 Jungen betrug 15,91 mg/m<sup>2</sup>/Tag ( $\pm$  3,58), bei den 8 Mädchen 15,14 mg/m<sup>2</sup>/Tag ( $\pm$  1,99). Im pubertären Alter lagen der Mittelwert im gesamten Kollektiv bei 16,66 mg/m<sup>2</sup>/Tag ( $\pm$  2,89) mit einem Minimalwert von 11,21 mg/m<sup>2</sup>/Tag und einem Maximalwert von 21,72 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Im postpubertären Stadium betrug die mittlere Kortisondosis insgesamt 20,96 mg/m<sup>2</sup>/Tag ( $\pm$  6,51), mit einem Minimum von 13,18 und einem Maximum von 33,65 mg/m<sup>2</sup>/Tag. Insgesamt war eine recht hohe Kortison-Dosis, vor allem postpubertär, notwendig, wobei sich hier die Frage nach der Compliance der Patienten stellt, die zum größten Teil ihre Medikamente in der Postpubertät selbstständig einnahmen.

	N	Gesamt	Min-Max	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	18	15,57 ( $\pm$ 2,93)	9,03-20,41	10/8	15,91 ( $\pm$ 3,58)	15,14 ( $\pm$ 2,00)
Pubertär	18	16,66 ( $\pm$ 2,89)	11,21-21,72	10/8	16,51 ( $\pm$ 3,05)	17,81 ( $\pm$ 4,30)
Postpubertär	18	20,96 ( $\pm$ 6,51)	13,18-33,65	10/8	20,43 ( $\pm$ 6,42)	21,62 ( $\pm$ 7,01)

**Tab. 7:** Dosis-BSA [mg/m<sup>2</sup>KOF/Tag] Mittelwerte mit Standardabweichung

#### 4.1.7. Laborparameter

Zeitgleich mit den drei Knochendichtemessungen wurden auch diverse Laborparameter abgenommen und untersucht. Im Folgenden werden diese Werte als Mittelwert mit zugehörigem Konfidenzintervall und Standardabweichung dargestellt.

#### 4.1.7.1. 17-OHP

Das 17-Hydroxy-Progesteron ist von großer klinischer Bedeutung, da es eine unmittelbare Vorstufe des 11-Desoxycortisols und des Androstendions ist und somit ein indirekter und qualitativer Parameter für die 21-Hydroxylase-Enzymaktivität.

Präpubertär betrug das Minimum 2,3 und das Maximum 1463,0 ng/dl (Jungen: 8-1463, Mädchen 2-1274). In der pubertären Phase stiegen die Werte bei beiden Geschlechtern an. Dabei waren das Minimum bei den Jungen 75 ng/dl und das Maximum 4000 ng/dl. Die Referenzwerte bei Jungen im Alter von 12-15 Jahren betragen 120 - 1390 ng/l.

Die Werte der Mädchen befanden sich zwischen 10 und 3378 ng/dl. Bei Mädchen betragen die Referenzwerte im Alter von 12-17 Jahren 110-1140 ng/l, wobei nach der jeweiligen Zyklusphase Schwankungen entstehen und hier die Referenzwerte für die Follikelphase mit 100-800 ng/l und in der Lutealphase mit 270-2900 ng/l in der Literatur angegeben werden. Die Laborkontrolle bei den Mädchen erfolgte jedoch nicht zyklusabhängig. Das Gesamtkollektiv erreichte dabei ein Minimalwert von 10,0 ng/dl und ein Maximalwert von 4000,00 ng/dl und zeigte eine sehr große Streuung.

Postpubertär lagen die 17-OHP-Mittelwerte bei 957,61 ng/dl ( $\pm$  1402,00) mit einem Minimum von 17,0 und einem Maximum von 6000,00 ng/dl. Die Werte der Mädchen zeigten große Differenzen (17- 6000 ng/dl), was sich durch die unterschiedlichen Zyklen zum Zeitpunkt der Blutabnahme erklären lässt. Die Werte der Jungen lagen zwischen 236 und 1473 ng/dl. Auch hier stellt sich die Frage nach der Compliance, denn es bleibt unklar, wieviel Glukokortikoid tatsächlich von den Jugendlichen und jungen Erwachsenen selbstständig eingenommen wurde.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	18	309,41 ( $\pm$ 431,99)	10/8	307,20 ( $\pm$ 463,19)	312,63 ( $\pm$ 421,14)
Pubertär	18	966,78 ( $\pm$ 1260,65)	10/8	1067,00 ( $\pm$ 1326,56)	841,50 ( $\pm$ 1250,88)
Postpubertär	18	957,61 ( $\pm$ 1402,00)	10/8	778,60 ( $\pm$ 484,27)	1181,38 ( $\pm$ 2090,60)

**Tab. 8:** 17-OHP [ng/dl]

#### 4.1.7.2. Pregnantriol

Über einen Zeitraum von 24 Stunden wurde die Menge des im Urin ausgeschiedenen Pregnantriols erfasst. Dabei deuten erhöhte Pregnantriol-Werte darauf hin, dass die Nebennierenrinde immer noch zu viele Vorstufenprodukte produziert aufgrund der noch nicht optimal eingestellten Hydrocortison-Dosis.

Im Mittel lagen die ermittelten Werte präpubertär bei den Jungen zwischen 149 und 7073 µg/dl, bei den Mädchen zwischen 10 und 4247 µg/dl. Die pubertären Werte betragen bei den Jungen zwischen 346 und 17225 und bei den Mädchen zwischen 10 und 40731 µg/dl. Die größte Streuung zeigten die postpubertären Werte der Jungen. Diese betragen 333 – 78359 µg/dl, bei den Mädchen 10 – 32675 µg/dl. Die Höchstwerte wurden bei den Mädchen in der pubertären Phase erzielt. Die Behandlungssituation stellte sich insgesamt schwierig dar aufgrund der zum größten Teil viel zu hohen Androgenwerte postpubertär und der letztendlich unklaren tatsächlich eingenommenen Glukokortikoid-Dosis.

	N	Gesamt	N (m/w)	Min-Max (m)	Min-Max (w)
Präpubertär	18	1.741	10/8	149 – 7.073	120 – 4.247
Pubertär	18	8.113	10/8	346 – 17.225	10 – 40.731
Postpubertär	18	12.396	10/8	333 – 78.359	10 – 32.675

**Tab. 9:** Pregnantriol [ $\mu\text{g/dl}$ ]

#### 4.1.7.3. DHEAS

Die Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Werte (DHEAS) dienen als Marker für die Androgensekretion. Bei den Mädchen waren die Werte präpubertär höher als bei den Jungen. Beim Gesamtkollektiv lagen sie im Mittel bei 6,06 µg/dl ( $\pm 7,22$ ). In der Literatur werden die Normwerte für beide Geschlechter mit 2,8 – 85,2 µg/dl angegeben. Im pubertären Alter lag das DHEAS bei 37,00 µg/dl ( $\pm 45,84$ ) (Normwert für Mädchen: 33,9 – 280 µg/dl, für Jungen: 24,4 – 247 µg/dl). Postpubertär erreichten die DHEAS-Mittelwerte 44,00 µg/dl mit einem Maximum von 202,00 und einem Minimum von 2,0 µg/dl. Dabei liegen die Normwerte zwischen 66,1 – 368 µg/dl für die Mädchen und 70,2 – 492 µg/dl für die Jungen. Pubertär und postpubertär hatten die Jungen höhere DHEAS-Werte als die Mädchen.

Insgesamt bewegten sich die Parameter im präpubertären und pubertären Status im unteren Normbereich, postpubertär waren sie bei beiden Geschlechtern niedriger als der in der Literatur angegebene Normbereich, was sich durch Suppression aufgrund der hohen Glukokortikoid-Dosen erklären lässt.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	17	6,06 ( $\pm 7,22$ )	10/7	3,20 ( $\pm 3,79$ )	10,14 ( $\pm 9,19$ )
Pubertär	18	37,00 ( $\pm 45,84$ )	10/8	40,90 ( $\pm 36,53$ )	32,13 ( $\pm 57,78$ )
Postpubertär	18	44,00 ( $\pm 46,43$ )	10/8	48,40 ( $\pm 22,61$ )	38,50 ( $\pm 67,20$ )

**Tab. 10:** DHEAS [ $\mu\text{g/dl}$ ]

#### 4.1.7.4. Androstendion

Die Androstendion-Mittelwerte erreichten präpubertär für das Gesamtkollektiv Werte von einem Minimum von 2,0 ng/dl und einem Maximum von 131,0 ng/dl lagen somit im Normbereich. Pubertäres Minimum betrug 20,0 ng/dl und Maximum 545,0 ng/dl (Normwert Mädchen: 42 - 341 ng/dl, Jungen: < 221 ng/dl). In der postpubertären Phase lagen der Minimalwert bei 20,0 ng/dl und der Maximalwert bei 1755,0 ng/dl. Hier betragen die Normwerte 70 – 431 ng/dl für die Mädchen und 44 – 265 ng/dl für die Jungen.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	17	43,88 (± 43,30)	10/7	28,92 (± 29,83)	65,29 (± 58,92)
Pubertär	18	147,78 (± 157,37)	10/8	136,40 (± 120,43)	162,00 (± 202,68)
Postpubertär	18	239,00 (± 393,91)	10/8	155,90 (± 95,15)	342,88 (± 584,05)

**Tab. 11:** Androstendion [ng/dl]

#### 4.1.8. Zusammenfassung Patientenkollektiv und Laborparameter

Geschlecht	männlich (n=10)			weiblich (n=8)		
	Präpubertät	Pubertät	Postpubertät	Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
Zeitpunkt						
Alter (Jahre)	10.30±2.0	14.00±1.2	17.01±1.8	8.94±1.7	13.87±0.5	17.04±1.0
Größe-SD	-0.83±0.8	-1.03±0.9	-1.15±1.2	-0.68±1.0	-1.26±0.8	-1.04±0.6
BMI-SD	0.43±1.1	0.43±1.2	0.21±1.0	0.71±1.5	0.64±1.1	0.51±1.2
HC-Dosis (mg/m <sup>2</sup> )	15.91±3.6	16.51±3.0	20.43±6,4	15.14±2.0	17.81±4.3	21,62±7.0
17-OHP (ng/dl)	8-1463	75-4000	236-1473	2-1274	10-3378	17-6000
Pregnantriol (µg/dl)	149-7073	346-17225	333-78359	120-4247	10-40731	10-32675
DHEAS (ng/dl)	3,20±3,79	40,90±36,53	48,40±22,61	10,14±9,19	32,13±57,78	38,50±67,20
Androstendion (ng/dl)	28,9±29,8	136,4± 120,4	155,9± 95,1	65,29±58,9	162,0±202,6	342,8±584,1

**Tab. 12:** Zusammenfassung des Patientenkollektiv und der Laborparameter

## **4.2. Ergebnisse der Osteodensitometrie**

### **4.2.1. Allgemeines**

Glukokortikoid-Behandlungen können die Knochen- und Muskelentwicklung bei Patienten mit AGS beeinflussen. Ziel dieser Arbeit ist es herauszufinden, ob AGS-Patienten im Gegensatz zur alters- und geschlechtsspezifischen Referenzpopulation Veränderungen in ihren Knochen- bzw. Muskelparameter aufweisen. Dazu wurde in einer Längsstudie die Knochenmineraldichte, Knochengeometrie und die Muskelquerschnittsfläche von Kindern und Jugendlichen untersucht.

Mittels densitometrischer Messverfahren kann eine Verminderung der Knochendichte und der Knochenmasse festgestellt werden. Die Ergebnisse werden zur Erleichterung der Interpretation als Standardabweichung zu einer Referenzpopulation angegeben.

Die Messwerte der AGS-Patienten werden geschlechtsspezifisch in die drei Pubertätsstadien unterteilt und der Referenzpopulation gegenübergestellt. Das mittlere Alter betrug bei der ersten Messung (präpubertär)  $9.70 \pm 1,95$  Jahre, bei der zweiten (pubertär)  $13.94 \pm 0,98$  Jahre und bei der letzten Messung (postpubertär)  $17,03 \pm 1,11$  Jahre. Das Knochenalter entsprach dabei innerhalb der jeweiligen Pubertätsstadien  $\pm 1$  Jahr dem chronologischen Alter.

Aus den nachfolgenden Tabellen geht die Anzahl der Kinder pro Pubertätsstadium und ihr Geschlecht hervor. Die Daten der distalen und proximalen Messpunkte werden in zwei unterschiedlichen Kapiteln näher erläutert. Die Ergebnisse werden zur besseren Veranschaulichung sowohl als Tabellen, als auch in Form von Abbildungen dargestellt.

### **4.2.2. Distale Parameter (am 4% Messpunkt)**

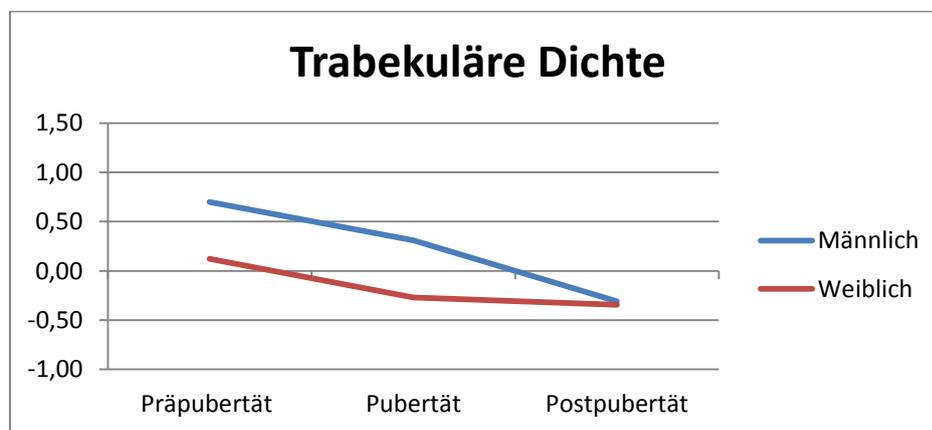
Die Messung wird am 4%-Messpunkt des Radius der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Die Ergebnisse des gesamten AGS-Kollektivs werden zur besseren Veranschaulichung in Anlehnung an das Referenzkollektiv in die drei Pubertätsstadien und in Geschlechter unterteilt.

#### 4.2.2.1. Trabekuläre Dichte (TrbD-4)

Die Mittelwerte der trabekulären Knochenmineraldichte am distalen Messpunkt waren präpubertär und pubertär bei den Jungen höher im Vergleich zum Referenzkollektiv. Im Verlauf zeigten beide Geschlechter eine Verringerung der trabekulären Dichte vom präpubertären bis postpubertären Status, befinden sich jedoch noch im Normbereich.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	14	0,37 ( $\pm$ 1,24)	6/8	0,70 ( $\pm$ 1,37)	0,12 ( $\pm$ 0,70)
Pubertär	15	0,00 ( $\pm$ 1,54)	7/8	0,30 ( $\pm$ 1,76)	-0,27 ( $\pm$ 0,60)
Postpubertär	18	-0,32 ( $\pm$ 1,12)	10/8	-0,31 ( $\pm$ 0,77)	-0,34 ( $\pm$ 0,53)

**Tab. 13:** Trabekuläre Dichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



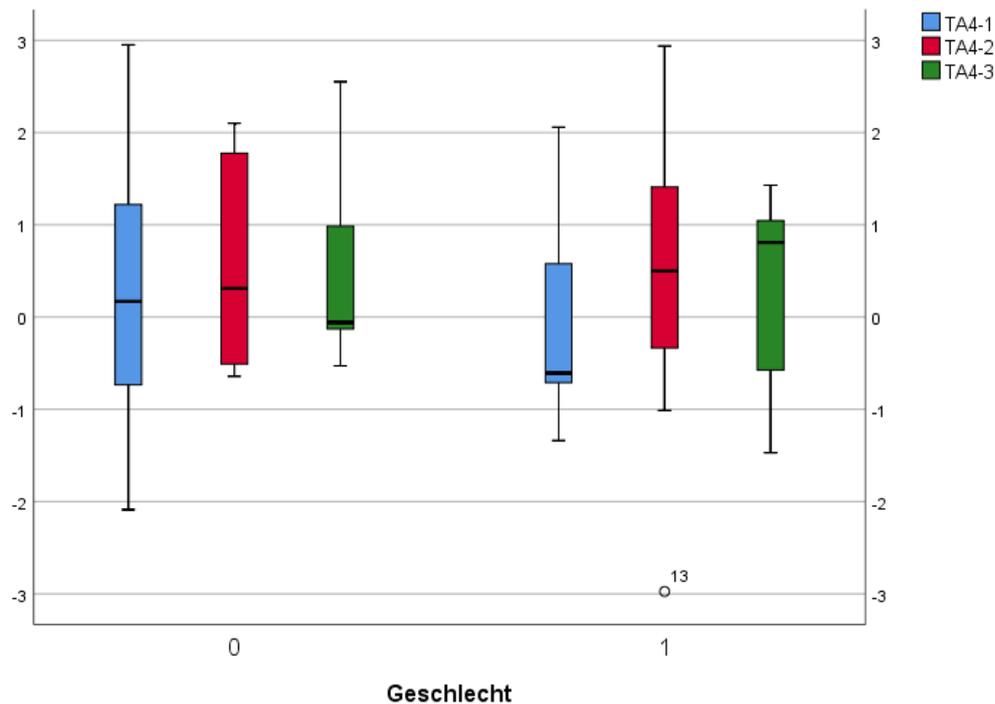
**Abb. 11:** Trabekuläre Dichte (SD)

#### 4.2.2.2. Gesamtfläche distal (TA-4)

Die distale Gesamtfläche am 4%-Messpunkt lag präpubertär bei einem Mittelwert von  $0,12 \pm 2,83$ . Pubertär vergrößerte sich die Fläche auf  $0,49 \pm 1,40$ , postpubertär konnte eine Reduktion der Gesamtfläche bei beiden Geschlechtern festgestellt werden ( $-0,28 \pm 1,11$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	18	0,25 ( $\pm$ 1,46)	10/8	0,47 ( $\pm$ 1,68)	-0,02 ( $\pm$ 1,18)
Pubertär	18	0,49 ( $\pm$ 1,40)	10/8	0,54 ( $\pm$ 1,08)	0,44 ( $\pm$ 1,80)
Postpubertär	18	-0,28 ( $\pm$ 1,11)	10/8	0,36 ( $\pm$ 1,20)	0,18 ( $\pm$ 1,06)

**Tab. 14:** Gesamtfläche distal [ $\text{cm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



**Abb. 12:** TA4-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)

#### 4.2.3. Proximale Parameter (am 65% Messpunkt)

Im Folgenden werden die proximalen Messparameter in Tabellen wiedergegeben. Diese sind in weibliche und männliche AGS-Patienten sowie in die jeweiligen Pubertätsstadien unterteilt und werden mit Referenzkollektiv verglichen. Anschließend werden die Ergebnisse der gesamten AGS-Gruppe (SD-Werte) graphisch/optisch dargestellt und tabellarisch zusammengefasst.

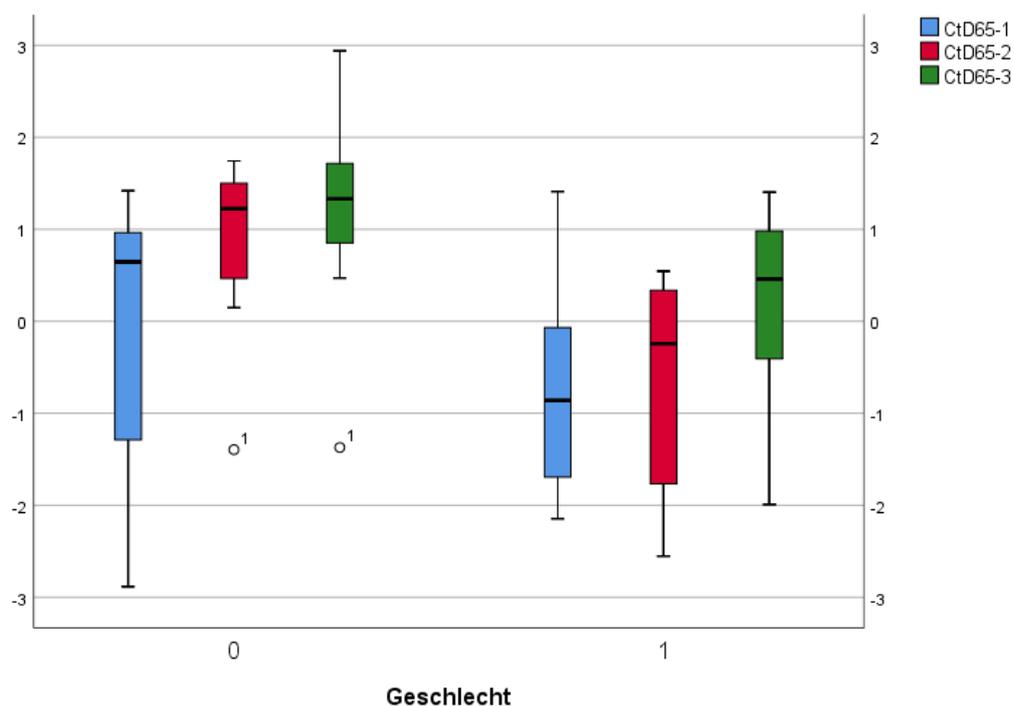
Da jedoch AGS-Patienten im Mittel kleiner sind als die Durchschnittspopulation, wurden größenadaptierte Normwerte bei größenabhängigen Parametern wie Kortikalisfläche, Gesamtquerschnittsfläche und Muskelquerschnittsfläche genutzt (Referenzwerte: Rauch, Schönau 2008).

#### 4.2.3.1. Kortikale Dichte (CtD-65)

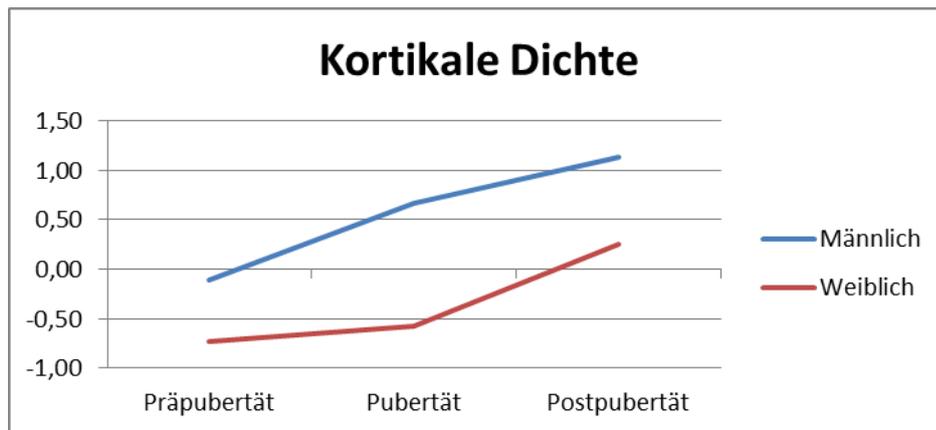
Die Mittelwerte für die kortikale Knochendichte nahmen im Gegensatz zur trabekulären Knochendichte im Verlauf zu (von  $-0,40 \pm 1,40$  präpubertär auf  $0,74 \pm 1,19$  postpubertär), bewegten sich jedoch relativ im Normbereich. Bei den Jungen zeigte sich tendenziell eine höhere Kortikalisdichte als bei den Mädchen. Die Mädchen erreichten postpubertär Normwerte. Bei beiden Geschlechtern nahm die kortikale Dichte im pubertären Alter zu, was auf einen fehlenden Umbau als Folge der Langzeitsteroidtherapie deuten kann.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	$-0,40 (\pm 1,39)$	8/8	$-0,10 (\pm 1,61)$	$-0,69 (\pm 1,20)$
Pubertär	18	$0,12 (\pm 1,26)$	10/8	$0,67 (\pm 1,00)$	$-0,58 (\pm 1,26)$
Postpubertär	18	$0,74 (\pm 1,18)$	10/8	$1,13 (\pm 1,13)$	$0,26 (\pm 1,14)$

**Tab. 15:** Kortikale Dichte [ $\text{mg}/\text{cm}^3$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



**Abb. 13:** CtD65-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)



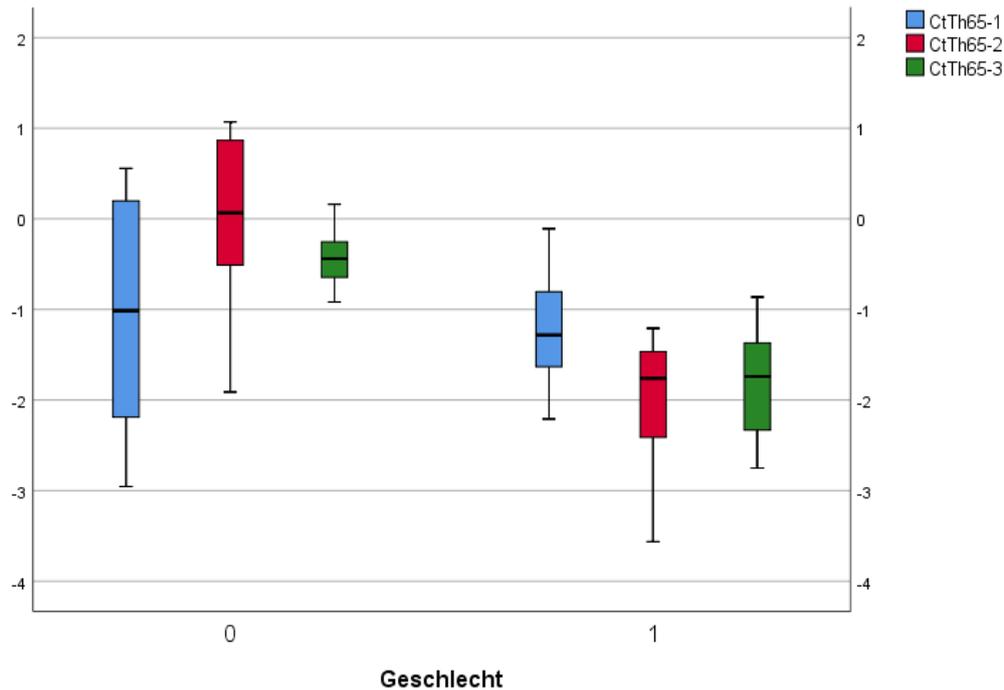
**Abb. 14:** CtD65-SD

#### 4.2.3.2. Kortikalisdicke (Cth-65)

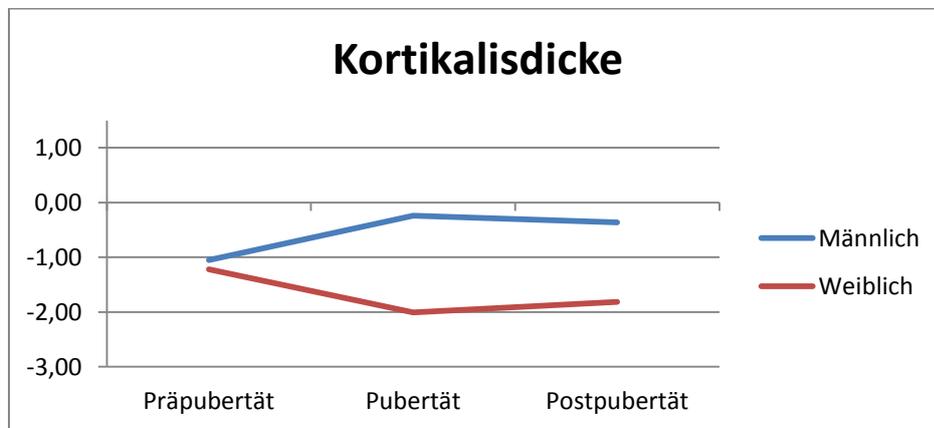
Die relative Kortikalisdicke war bei allen AGS-Patienten in allen Pubertätsstadien reduziert. Bei den Mädchen nahm sie im pubertären Status noch mehr ab (fehlende endostale Apposition), bei den Jungen hingegen nahm sie pubertär etwas zu (periostale Knochenapposition). Die Werte lagen jedoch bei beiden Geschlechtern auf einem niedrigeren Niveau.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	-1,13 ( $\pm$ 1,03)	8/8	-1,05 ( $\pm$ 1,36)	-1,21 ( $\pm$ 0,65)
Pubertär	18	-1,02 ( $\pm$ 1,28)	10/8	-0,24 ( $\pm$ 1,03)	-2,01 ( $\pm$ 0,77)
Postpubertär	18	-1,00 ( $\pm$ 0,89)	10/8	-0,36 ( $\pm$ 0,35)	-1,81 ( $\pm$ 0,64)

**Tab. 16:** Kortikalisdicke [mm] Mittelwerte mit Standardabweichung



**Abb. 15:** CtTh65-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)



**Abb. 16:** CtTh65-SD

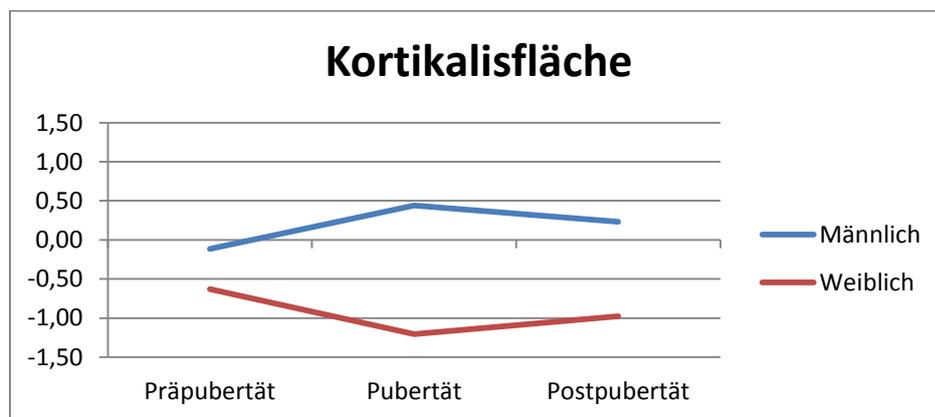
#### 4.2.3.3. Kortikalisquerschnittsfläche (CA-65)

Die Mittelwerte der Querschnittsfläche der Kortikalis am 65%-Messpunkt lagen präpubertär bei den Jungen bei  $-0,13 \pm 1,60$  und bei den Mädchen bei  $-0,63 \pm 0,73$ . Im pubertären Alter stiegen diese bei den Jungen an, bei den Mädchen war die Kortikalisquerschnittsfläche pubertär signifikant reduziert ( $\Delta -0,58$ ).

Postpubertär erhöhten sich die Werte auf  $-0,98 \pm 0,73$  ( $\Delta 0,23$ ). Für das Gesamtkollektiv blieb die relative kortikale Querschnittsfläche zu allen drei Messzeitpunkten auf einem reduzierten Niveau stabil (von  $-0,36 \pm 1,18$  zu  $-0,30 \pm 0,94$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	$-0,36 (\pm 1,18)$	8/8	$-0,13 (\pm 1,60)$	$-0,63 (\pm 0,73)$
Pubertär	18	$-0,29 (\pm 1,36)$	10/8	$0,44 (\pm 1,31)$	$-1,21 (\pm 0,73)$
Postpubertär	18	$-0,30 (\pm 0,94)$	10/8	$0,23 (\pm 0,73)$	$-0,98 (\pm 0,73)$

**Tab. 17:** Kortikalisquerschnittsfläche [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



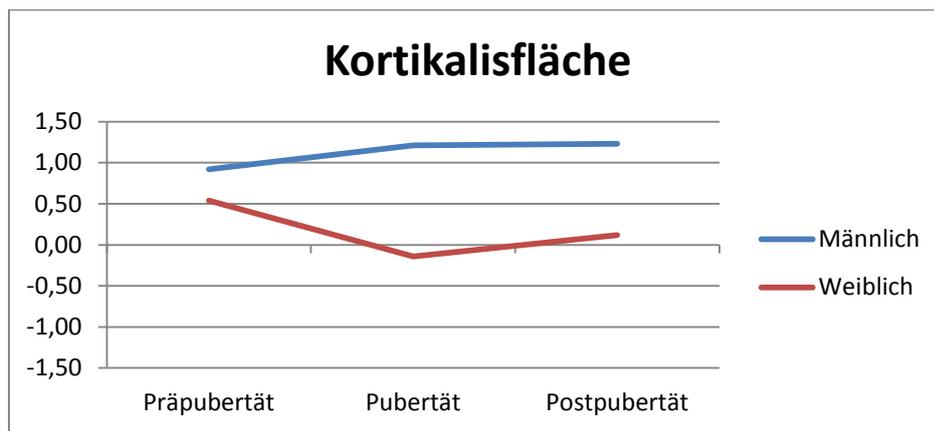
**Abb. 17:** CA65-SD

### **Kortikalisquerschnittsfläche größenadaptiert (CA-65):**

Nach Korrektur für die Körpergröße zeigt sich die kortikale Querschnittsfläche (CA-65) bei den Mädchen präpubertär zwar etwas erhöht, jedoch in allen drei Pubertätsstadien konstant im Normbereich, bei den Jungen hingegen nimmt sie kontinuierlich in allen Wachstumsphasen zu. Die Mittelwerte zeigen sich beiden Geschlechtern nach Korrektur für die Größe höher als Normwerte (präpubertär  $0,73 \pm 1,17$ , pubertär  $0,61 \pm 1,35$  sowie postpubertär  $0,85 \pm 1,04$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	$0,73 (\pm 1,17)$	8/8	$0,92 (\pm 1,19)$	$0,54 (\pm 1,20)$
Pubertär	18	$0,61 (\pm 1,35)$	10/8	$1,21 (\pm 1,22)$	$-0,14 (\pm 1,15)$
Postpubertär	18	$0,85 (\pm 1,04)$	10/8	$1,43 (\pm 0,86)$	$0,12 (\pm 0,76)$

**Tab. 18:** Kortikalisquerschnittsfläche größenadaptiert [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



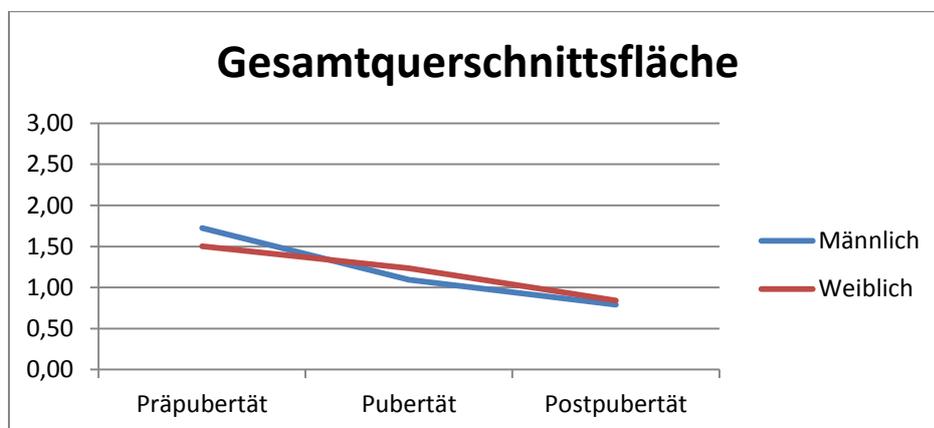
**Abb. 18:** CA65-SD Größenadaptiert

#### 4.2.3.4. Gesamtquerschnittsfläche (TA-65)

Die proximale Gesamtquerschnittsfläche war zu allen drei Messzeitpunkten bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht. Sie nahm bei den Mädchen und Jungen kontinuierlich im Zeitverlauf ab. Postpubertär waren die Mittelwerte reduziert bei  $0,81 \pm 1,02$  (Jungen:  $0,79 \pm 1,12$ , Mädchen:  $0,84 \pm 0,94$ ), aber dennoch im Vergleich zum Referenzkollektiv erhöht ( $\Delta - 0.802$ ,  $p < 0,001$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	15	1,62 ( $\pm 1,49$ )	8/7	1,72 ( $\pm 1,50$ )	1,50 ( $\pm 1,57$ )
Pubertär	18	1,16 ( $\pm 1,18$ )	10/8	1,09 ( $\pm 1,35$ )	1,23 ( $\pm 1,00$ )
Postpubertär	18	0,81 ( $\pm 1,02$ )	10/8	0,79 ( $\pm 1,12$ )	0,84 ( $\pm 0,94$ )

**Tab. 19:** Gesamtknochenquerschnittsfläche [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



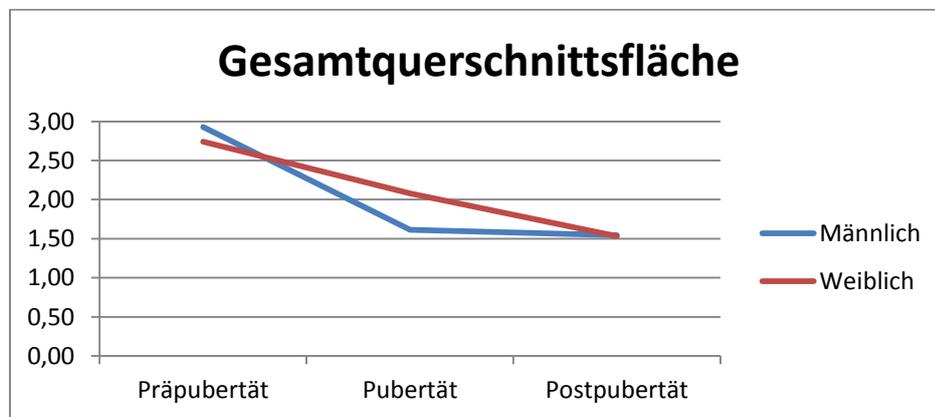
**Abb. 19:** TA65-SD

**Gesamtquerschnittsfläche größenadaptiert (TA-65):**

Nach Korrektur um die Körpergröße zeigt sich die Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) bei beiden Geschlechtern deutlich verbreitert (Mittelwerte TA-65 im präpubertären Alter  $2,84 \pm 0,87$ , im pubertären Alter  $1,91 \pm 1,12$  sowie postpubertär  $1,65 \pm 0,70$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	15	2,84 ( $\pm 0,87$ )	8/7	2,92 ( $\pm 0,24$ )	2,74 ( $\pm 1,29$ )
Pubertär	18	1,91 ( $\pm 1,12$ )	10/8	1,75 ( $\pm 1,29$ )	2,12 ( $\pm 0,90$ )
Postpubertär	18	1,65 ( $\pm 0,70$ )	10/8	1,63 ( $\pm 0,84$ )	1,67 ( $\pm 0,53$ )

**Tab. 20:** Gesamtknochenquerschnittsfläche größenadaptiert [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



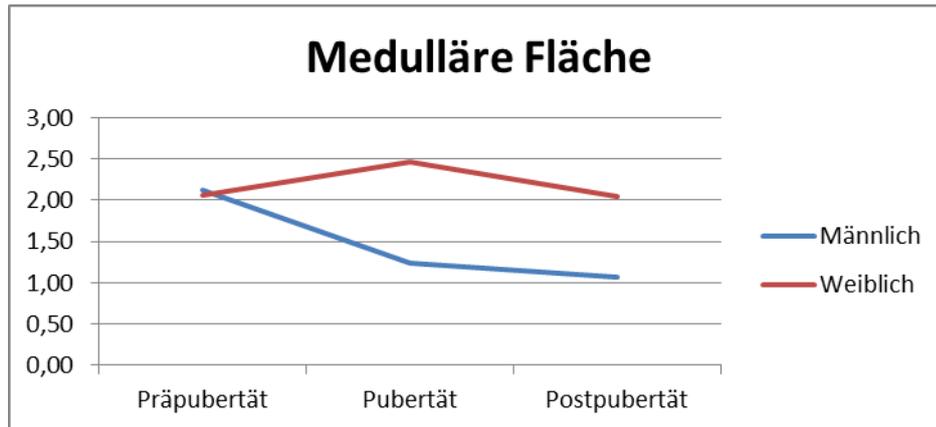
**Abb. 20:** TA65-SD größenadaptiert

**4.2.3.5. Medulläre Fläche (MA-65)**

Die Medulläre Fläche betrug präpubertär für das Gesamtkollektiv  $2,10 \pm 1,87$  und war bei beiden Geschlechtern erhöht. Pubertär nahm diese bei den Mädchen zu, bei den Jungen hingegen ab. In der postpubertären Phase nahm diese bei beiden Geschlechtern wieder ab und betrug im Mittel  $1,50 \pm 1,21$ . Somit war die Medulläre Querschnittsfläche zu allein Messzeitpunkten deutlich erhöht, nahm jedoch mit der Zeit ab ( $\Delta -0,61$ ,  $p < 0,001$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	2,10 ( $\pm 1,87$ )	8/8	2,13 ( $\pm 1,99$ )	2,07 ( $\pm 1,88$ )
Pubertär	18	1,79 ( $\pm 1,60$ )	10/8	1,25 ( $\pm 1,63$ )	2,47 ( $\pm 1,35$ )
Postpubertär	18	1,50 ( $\pm 1,21$ )	10/8	1,06 ( $\pm 1,21$ )	2,05 ( $\pm 1,05$ )

**Tab. 21:** Medulläre Fläche [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



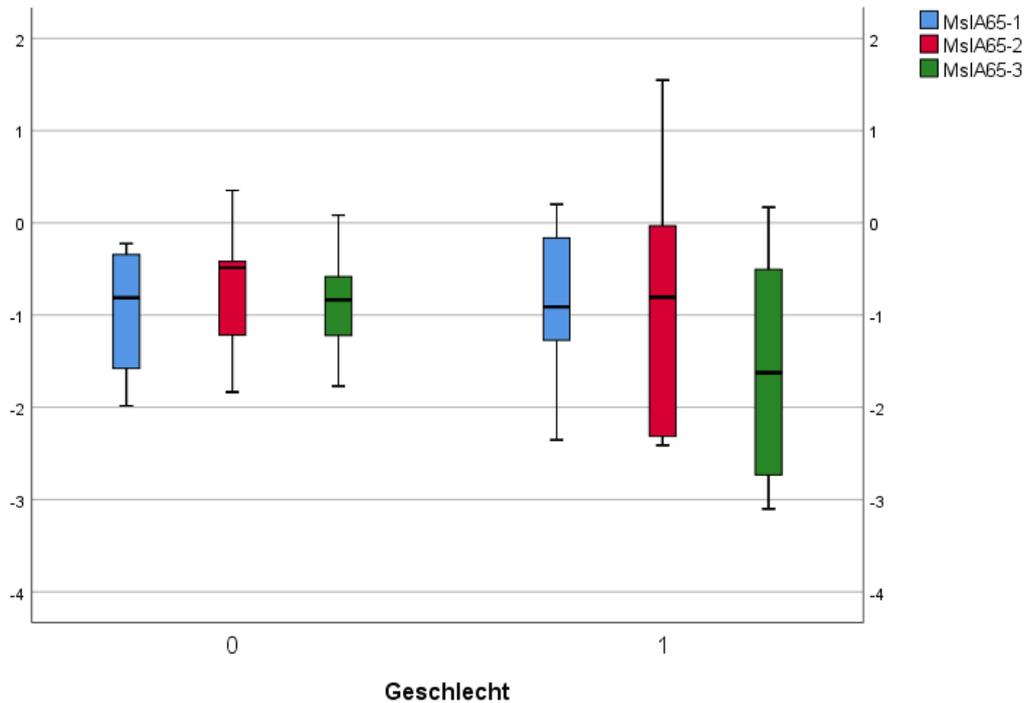
**Abb. 21:** MA65-SD

#### 4.2.3.6. Muskelquerschnittsfläche (MslA-65)

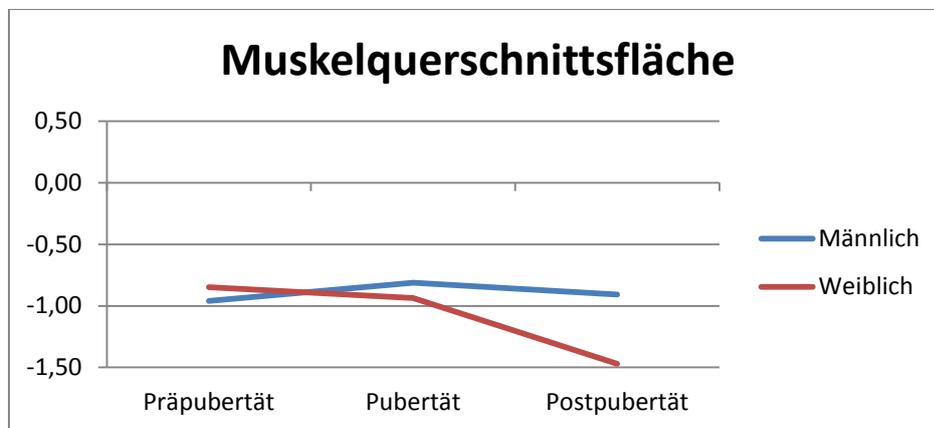
Die Gesamtquerschnittsfläche der Unterarmmuskulatur war in allen Pubertätsstadien bei beiden Geschlechtern zunächst signifikant reduziert. Nach der Pubertät nahm sie weiter ab, bei den Mädchen mehr als bei den Jungen (von  $-85 \pm 0,88$  auf  $-1,47 \pm 1,26$  bzw. von  $-0,91 \pm 0,75$  auf  $-1,16 \pm 0,94$ ). Nach Anpassung an die geringere Körpergröße der AGS-Patienten waren die Werte normwertig.

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	$-0,91 (\pm 0,75)$	8/8	$-0,96 (\pm 0,68)$	$-0,85 (\pm 0,88)$
Pubertär	18	$-0,87 (\pm 1,04)$	10/8	$-0,81 (\pm 0,64)$	$-0,94 (\pm 1,24)$
Postpubertär	18	$-1,16 (\pm 0,94)$	10/8	$-0,91 (\pm 0,51)$	$-1,47 (\pm 1,26)$

**Tab. 22:** Muskelquerschnittsfläche [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



**Abb. 22:** MslA-SD, unterteilt nach Geschlecht (0=m, 1=w) und Pubertätsstadien (1=präpubertär, 2=pubertär, 3=postpubertär)



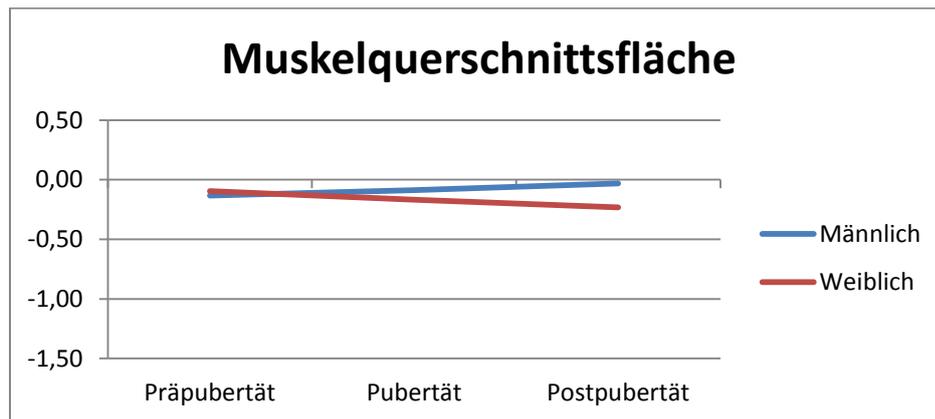
**Abb. 23:** MslA-SD

**Muskelquerschnittsfläche größenadaptiert (MslA-65):**

Nach Korrektur für die Körpergröße zeigen sich die Werte für die Muskelquerschnittsfläche bei beiden Geschlechtern im leicht reduzierten Normbereich stabil (präpubertär  $-0,11 \pm 0,16$ , pubertär  $-0,12 \pm 0,15$ , postpubertär  $-0,12 \pm 0,16$ ).

	N	Gesamt	N (m/w)	(m)	(w)
Präpubertär	16	-0,11 ( $\pm$ 0,16)	8/8	-0,13 ( $\pm$ 0,10)	-0,09 ( $\pm$ 0,21)
Pubertär	18	-0,12 ( $\pm$ 0,15)	10/8	-0,08 ( $\pm$ 0,13)	-0,16 ( $\pm$ 0,17)
Postpubertär	18	-0,12 ( $\pm$ 0,16)	10/8	-0,03 ( $\pm$ 0,14)	-0,23 ( $\pm$ 0,14)

**Tab. 23:** Muskelquerschnittsfläche größenadaptiert [ $\text{mm}^2$ ], Mittelwerte mit Standardabweichung



**Abb. 24:** MslA-SD größenadaptiert

#### 4.2.4. Zusammenfassung

Die folgende Tabelle fasst die Mittelwerte der verschiedenen Knochenstatusparameter, getrennt nach Geschlecht zusammen. Signifikante Unterschiede zum Referenzkollektiv lassen sich bei den Jungen in der erhöhten trabekulären Dichte am 4%-Messpunkt (in Präpubertät und Pubertät) erkennen. Die kortikale Dichte (CtD-65) ist bei den Jungen postpubertär erhöht.

Eine kleinere Kortikalisfläche (CA-65) ist bei den Mädchen vor und während der Pubertät feststellbar. Die Gesamtquerschnittsfläche (TA) am 65%-Messpunkt war sowohl bei den Jungen (vor und während der Pubertät) als auch bei den Mädchen (zu allen drei Messpunkten) signifikant erhöht. Zu allen drei Messzeitpunkten bei beiden Geschlechtern waren die medulläre Fläche (MA-65) signifikant erhöht und die Muskelquerschnittsfläche (MslA-65) signifikant reduziert.

Nach Korrektur für die reduzierte Körpergröße haben sich sowohl die kortikale Querschnittsfläche (CA-65) bei den Mädchen als auch die Muskelquerschnittsfläche bei beiden Geschlechtern normalisiert. Nur die Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) zeigte sich danach bei beiden Geschlechtern deutlich verbreitert.

Geschlecht	männlich (n=10)			weiblich (n=8)		
	Präpubertät	Pubertät	Postpubertät	Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
<b>Trabekuläre Dichte (SD)</b>	0.70±1.37*	0.30±1.76*	-0.31±0.77	0.12±0.70	-0.27±0.60	-0.34±0.53
<b>Kortikale Dichte (SD)</b>	-0.10±1.61	0.67±1.00	1.13±1.13*	-0.69±1.20	-0.58±1.25	0.26±1.14
<b>Kortikalisfläche (SD)</b>	-0.13±1.60	0.44±1.31	0.23±0.73	-0.63±0.73	-1.21±0.73*	-0.98±0.73*
<b>Gesamtquerschnitt (SD)</b>	1.72±1.50*	1.09±1.35*	0.79±1.12	1.50±1.57*	1.23±1.00*	0.84±0.94*
<b>Medulläre Fläche (SD)</b>	2.13±1.99*	1.25±1.63*	1.06±1.21*	2.07±1.88*	2.47±1.35*	2.05±1.05*
<b>Muskelquerschnittsfläche (SD)</b>	-0.96±0.68*	-0.81±0.64*	-0.91±0.51*	-0.85±0.88*	-0.94±1.24*	-1.47±1.26*

**Tab. 24:** Knochendichteparameter (m/w) in allen drei Pubertätsstadien

\*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

#### 4.2.5. Vergleich der Knochendichte bei Jungen und Mädchen

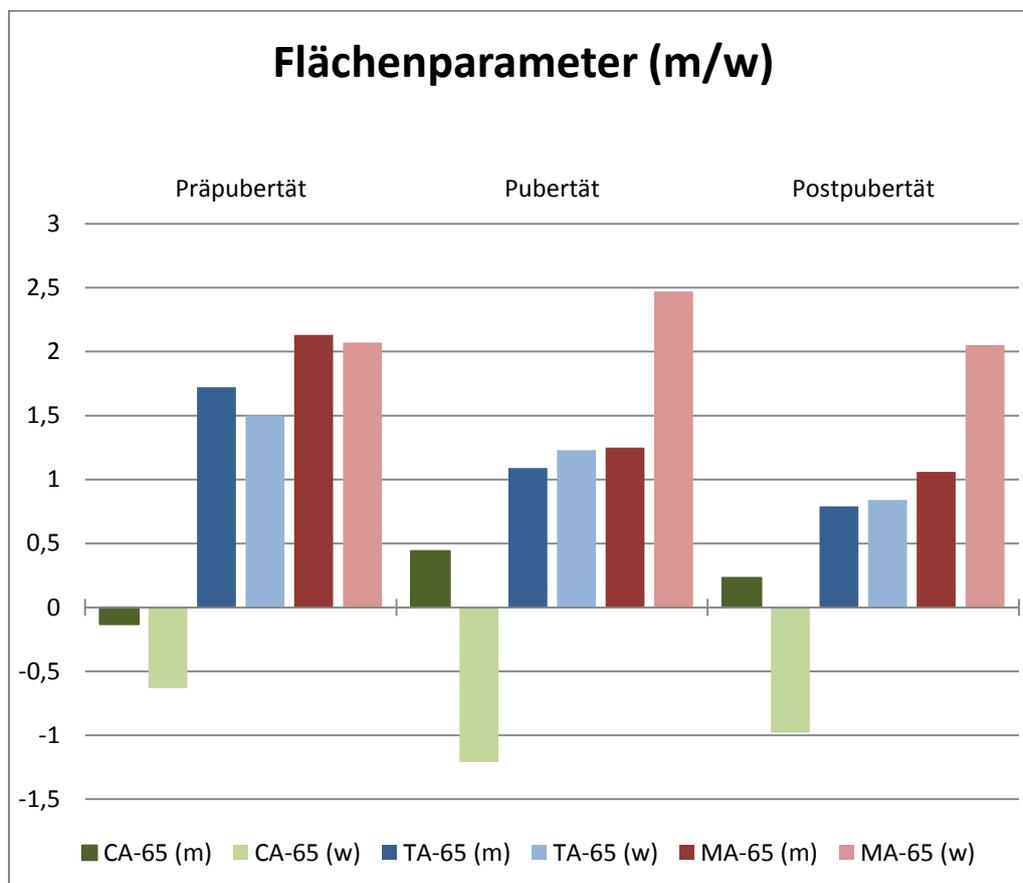
Vergleicht man nun die Werte der Mädchen und den Jungen miteinander, lassen sich bei der trabekulären Dichte (präpubertär, pubertär), kortikalen Dichte (pubertär), Kortikalisdicke (pubertär, postpubertär) und Kortikalisfläche (pubertär, postpubertär) bei den Mädchen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) geringere Werte aufweisen (Tabelle).

Besonders starke Unterschiede lassen sich bei der trabekulären Knochendichte und der kortikalen Dichte zwischen den Geschlechtern beobachten. Hier erreichen Mädchen nur 65% und 71% (Präpubertät und Pubertät) bzw. 61% (in der Pubertät) der männlichen Durchschnittswerte. Weniger ausgeprägt sind die Unterschiede der weiteren Knochendichtewerte (Kortikalisdicke: 99%, Kortikalisfläche: 96% und 97% der jeweiligen Durchschnittswerte bei Jungen).

t-Test (Welch-Variante)			
	Präpubertärer Status	Pubertärer Status	Postpubertärer Status
<b>TrbD-4</b>	0,035*	0,029*	0,951
<b>CtD-65</b>	0,413	0,039*	0,128
<b>CtTh-65</b>	0,758	0,001*	0,00*
<b>CA-65</b>	0,404	0,004*	0,003*
<b>TA-65</b>	0,787	0,809	0,919
<b>MA-65</b>	0,951	0,101	0,084
<b>MslA-65</b>	0,79	0,825	0,268

**Tab. 25:** Vergleich der Knochendichte bei Jungen und Mädchen, t-test (Welch-Variante) zw. Geschlechtern, \*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

Die für die Knochengeometrie entscheidenden Faktoren Kortikalisfläche (CA-65), Medulläre Fläche (MA-65) und Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) werden, nach Geschlecht getrennt, hier zusammenfassend während der drei Pubertätsstadien grafisch dargestellt:



**Abb. 25:** Knochenflächenparameter-SD m/w (Kortikalisfläche: CA-65, Gesamtquerschnittsfläche: TA-65, Medulläre Fläche: MA-65)

### 4.3. Abhängigkeit der Knochendichte von den Körpermaßen, den Laborparametern und der Cortison-Dosis

Untersucht wurde die Korrelation zwischen der Knochendichte und den anthropometrischen Daten, der Laborparameter sowie der Cortison-Dosis. Die Korrelationskoeffizienten wurden in Tabellen dargestellt und die dazugehörigen Signifikanzen angegeben (akzeptiert wurde ein Signifikanzniveau  $< 0,05$ ).

#### 4.3.1. Korrelationsergebnisse Cortison-Dosis vs. Knochendichteparameter:

Die Korrelationsergebnisse des AGS-Kollektivs zeigen, dass zwischen der Kortison-Dosis und der Knochendichte- bzw. Knochengeometrieparameter, bis auf einen Wert, kein Zusammenhang besteht. Eine mittlere Korrelation konnte in der Pubertät zwischen der Cortison-Dosis-BSA und nur dem Knochendichteparameter Kortikale Dichte (CtD-65) festgestellt werden. Des Weiteren besteht ebenfalls eine geringe Korrelation mit der Muskelquerschnittsfläche (MslA-65).

Die folgende Tabelle zeigt den pearsonschen Korrelationskoeffizienten der AGS-Patienten in der Präpubertät, Pubertät und Postpubertät:

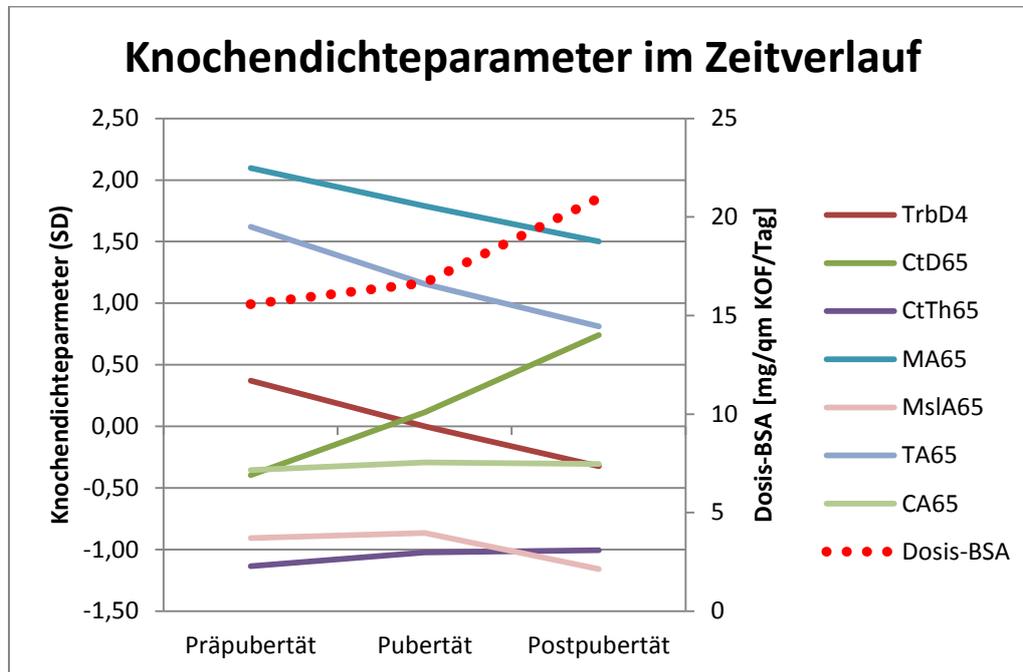
		Dosis-BSA		
		Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
<b>TrbD-4</b>	Korrelation nach Pearson	,219	,035	-0,02
	Signifikanz (2-seitig)	,383	,891	,937
<b>CtD-65</b>	Korrelation nach Pearson	,399	,590**	,444
	Signifikanz (2-seitig)	,14	,01	,065
<b>CtTh-65</b>	Korrelation nach Pearson	,205	,442	,105
	Signifikanz (2-seitig)	,447	,066	,677
<b>CA-65</b>	Korrelation nach Pearson	,229	,442	-,107
	Signifikanz (2-seitig)	,411	,066	,671
<b>TA-65</b>	Korrelation nach Pearson	-,093	,183	-,345
	Signifikanz (2-seitig)	,742	,468	,161
<b>MA-65</b>	Korrelation nach Pearson	-,143	-,223	-,363
	Signifikanz (2-seitig)	,597	,374	,139
<b>MslA-65</b>	Korrelation nach Pearson	,259	,565*	,065
	Signifikanz (2-seitig)	,352	,015	,798

**Tab. 26:** Korrelationsergebnisse Cortison-Dosis vs. Knochendichteparameter

\*\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant.

\* Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

Die folgende Grafik visualisiert den zeitlichen Verlauf der Knochendichteparameter und der Dosis-BSA zur besseren Veranschaulichung.



**Abb. 26:** Knochendichteparameter

#### 4.3.2. Korrelationsergebnisse Laborparameter vs. Flächenparameter

Im Folgenden beschränken wir uns auf zwei Knochenflächenparameter, die entscheidende Faktoren für die Knochengeometrie darstellen. Eine Korrelationsanalyse wurde zwischen den Parametern Kortikalisquerschnittsfläche (CA-65) und Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) und den Laborparametern Pregnantriol, 17-OHP, DHEAS und Androstendion durchgeführt (Tabelle 1+2). Zwischen den Laborparametern und den Knochenparameter gab es keine Korrelation.

		Kortikalisfläche (CA-65)		
		Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
<b>Pregnantriol</b>	Korrelation nach Pearson	,103	,360	,025
	Signifikanz (2-seitig)	,715	,142	,933
<b>17-OHP</b>	Korrelation nach Pearson	,279	,340	-,282
	Signifikanz (2-seitig)	,315	,168	,257
<b>DHEAS</b>	Korrelation nach Pearson	-,030	,296	,011
	Signifikanz (2-seitig)	,905	,233	,964
<b>Androstendion</b>	Korrelation nach Pearson	,082	,179	,269
	Signifikanz (2-seitig)	,746	,476	,279

**Tab. 27:** Korrelation Kortikalisfläche mit Laborparameter

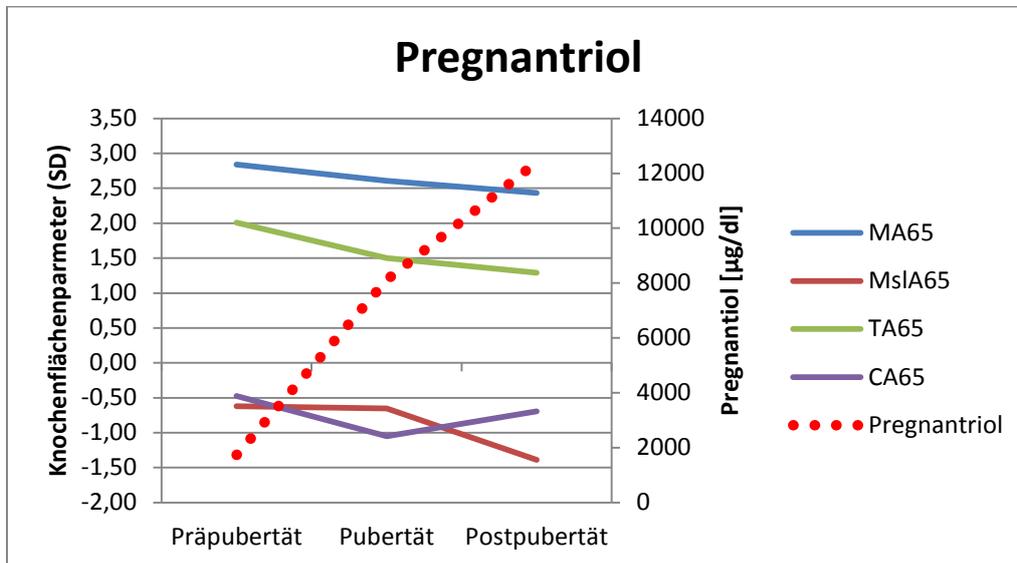
\*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

		Gesamtquerschnittsfläche (TA-65)		
		Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
<b>Pregnantriol</b>	Korrelation nach Pearson	,079	,231	-,265
	Signifikanz (2-seitig)	,780	,357	,359
<b>17-OHP</b>	Korrelation nach Pearson	-,030	,122	,095
	Signifikanz (2-seitig)	,916	,631	,707
<b>DHEAS</b>	Korrelation nach Pearson	-,002	,138	,329
	Signifikanz (2-seitig)	,995	,585	,181
<b>Androstendion</b>	Korrelation nach Pearson	-,143	,127	,238
	Signifikanz (2-seitig)	,570	,614	,341

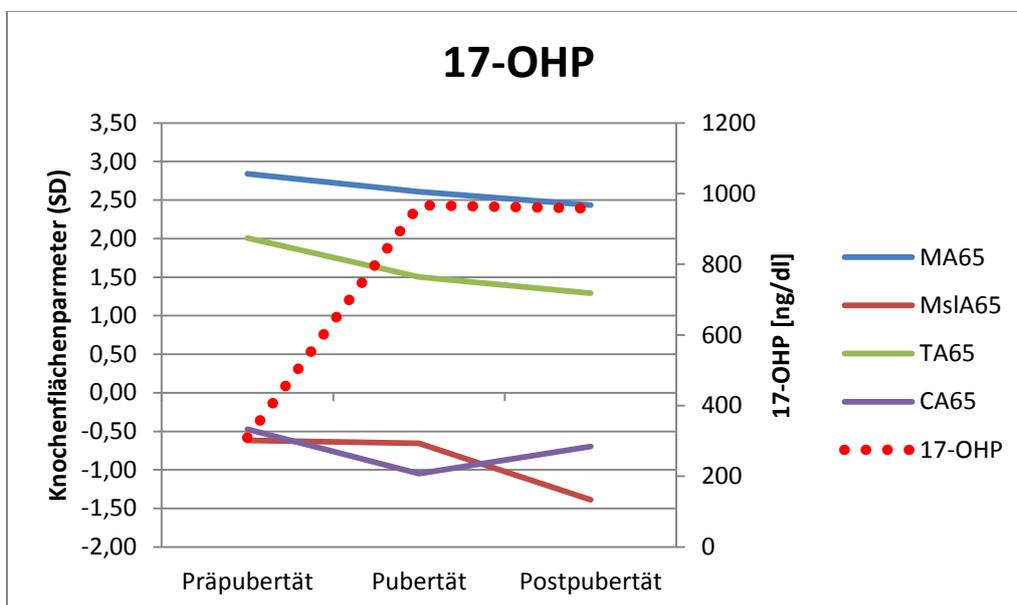
**Tab. 28:** Korrelation Gesamtquerschnittsfläche mit Laborparameter

\*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

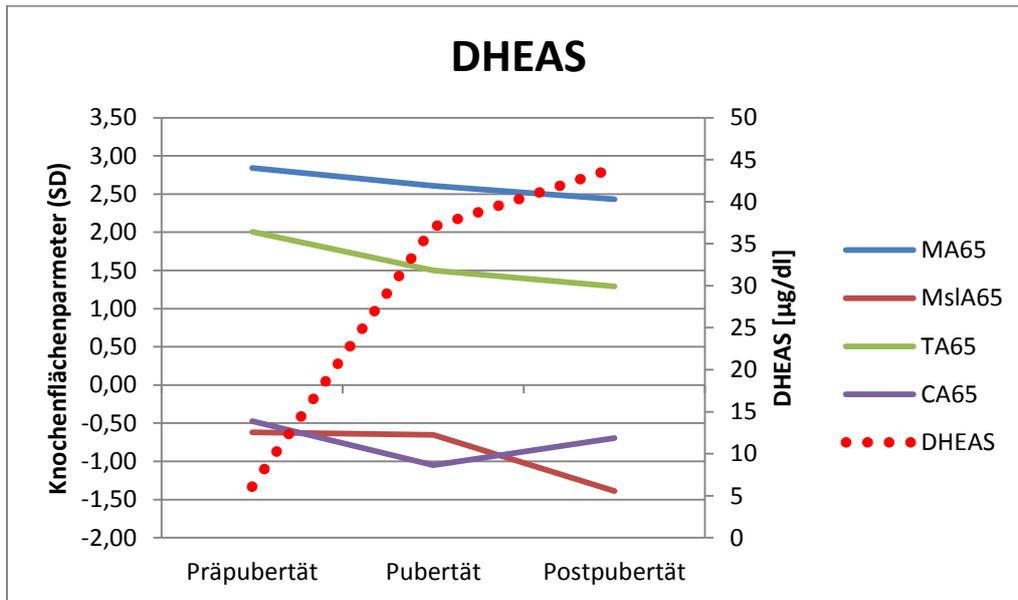
Zur besseren Veranschaulichung werden die Ergebnisse der Laborparameter und allen Knochenflächenparametern während der drei Pubertätsstadien grafisch dargestellt:



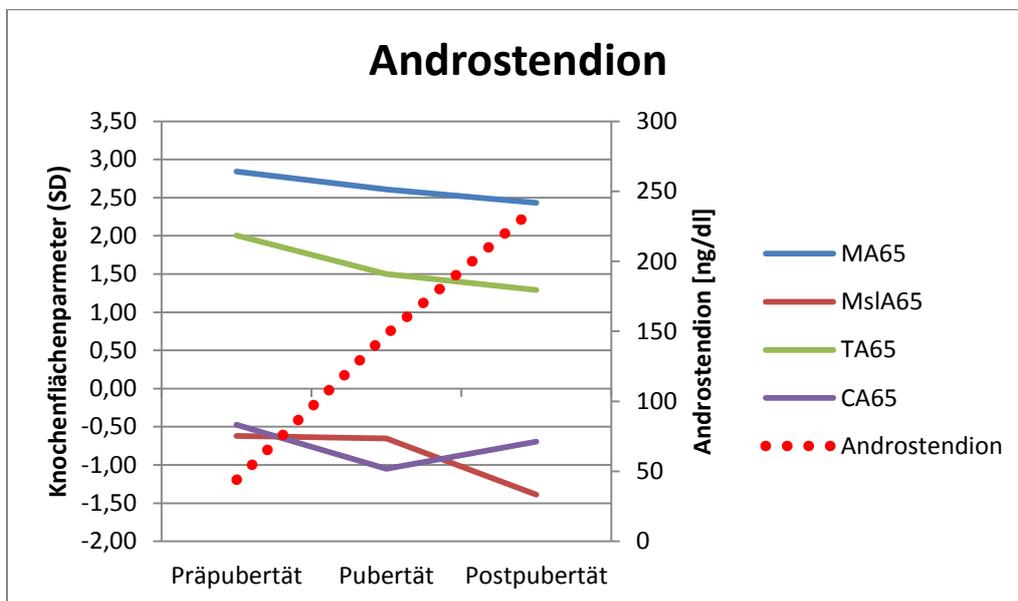
**Abb. 27:** Pregnantriol und Knochenflächenparameter



**Abb 28:** 17-OHP und Knochenflächenparameter



**Abb 29:** DHEAS und Knochenflächenparameter



**Abb. 30:** Androstendion und Knochenflächenparameter

### 4.3.3. Korrelationsergebnisse Größe und BMI vs. Flächenparameter

Eine signifikante Korrelation konnte in der Präpubertät zwischen der Kortikalisfläche (CA-65) und der Größe sowie in der Postpubertät zwischen der Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) und der Größe festgestellt werden.

		Größe		
		Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
<b>CA-65</b>	Korrelation nach Pearson	0,672*	0,363	0,493
	Signifikanz (2-seitig)	0,002	0,137	0,037
<b>TA-65</b>	Korrelation nach Pearson	0,377	0,371	0,821*
	Signifikanz (2-seitig)	0,122	0,129	0,000

**Tab. 29:** Korrelation Kortikalis- und Gesamtquerschnittsfläche mit Größe

\*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

In unserem Kollektiv zeigten sich die BMI-Werte in allen drei Pubertätsstadien bei beiden Geschlechtern erhöht, bei einigen Kindern und Jugendlichen lässt sich bereits eine Tendenz zu Adipositas erkennen. Es zeigte sich keine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem BMI in allen drei Pubertätsstadien und der Kortikalisfläche sowie der Gesamtquerschnittsfläche.

		BMI		
		Präpubertät	Pubertät	Postpubertät
<b>CA-65</b>	Korrelation nach Pearson	,035	,06	,017
	Signifikanz (2-seitig)	,443	,889	,689
<b>TA-65</b>	Korrelation nach Pearson	,010	,56	,49
	Signifikanz (2-seitig)	,829	,149	,220

**Tab. 30:** Korrelation Kortikalisfläche und Gesamtquerschnittsfläche mit BMI

\*.Die Korrelation ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant

## 5. Diskussion

Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom erhalten ab der Diagnosestellung Glukokortikoide, um ein angeborenes Defizit in der Cortisol-Synthese zu ersetzen und eine übermäßige Androgenproduktion zu vermeiden. Bei lebenslanger Glukokortikoidtherapie sorgen sich die AGS-Patienten hauptsächlich um die potentiell negative Auswirkung auf ihr muskuloskelettales System.

Die Behandlung mit Glukokortikoiden kann die Entwicklung von Knochen und Muskeln beeinflussen und ist eine der Hauptursachen für eine sekundäre Osteoporose (Saag 2003).

Daher spielt die Erfassung der Knochendichte für die Prävention und Diagnostik der Osteoporose eine wichtige Rolle, vor allem in den größten Wachstumsphasen, wie z. B. in der Pubertät.

Es war ein Anliegen dieser Arbeit, die Knochendichte von AGS-Patienten mit 21-Hydroxylase-Defekt von ihrer Kindheit an bis zur Adoleszenz in einer Längsschnittstudie mit einer Messmethode zu untersuchen und die Ergebnisse mit Referenzwerten zu vergleichen, mit dem Ziel, die Knochendichte im Verlauf zu beschreiben und Risikofaktoren für eine veränderte Knochengometrie und erniedrigte Knochendichte festzustellen. Zusätzlich zu den Messwerten der pQCT-Untersuchung wurden zu allen drei Messzeitpunkten umfangreiche Daten zu laborchemischen Parametern, auxologischen Daten und Medikation der Patienten ermittelt.

### 5.1. Patienten und Datenmaterial

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive Datenauswertung von 18 Patienten mit Adrenogenitalem Syndrom. Es wurde auf ein bereits vorhandenes Datenmaterial mit objektiven Informationen zurückgegriffen, welche aufgrund von präziser und lückenloser Dokumentationen aus den Patientenakten entnommen werden konnten. Aufgrund von objektiven Daten sind Fehlerquellen zwar nicht auszuschließen, aber kaum zu erwarten. Die erhobenen Daten wurden auf Plausibilität geprüft.

Während die klinische Untersuchung von nur einem Untersucher (Professor Schwarz) über den gesamten Zeitraum durchgeführt wurde und somit gleiche Methoden und gleiche Behandlungsstrategien gewährleistet werden können, führten mehrere Personen die pQCT-Messungen über diesen Zeitraum durch. Hierbei kam es vereinzelt zu einer Messung zu nahe an der Wachstumsfuge. Diese Messungen konnten nicht verwertet werden (trabekuläre Dichte) und mussten aus dem Datensatz extrahiert werden.

Bei den Untersuchungsterminen wurden zu allen drei Messzeitpunkten zusätzlich zu der pQCT-Untersuchung umfangreiche Daten zu laborchemischen Parametern, auxologischen Daten und Medikation der Patienten ermittelt. Mit 18 Patienten handelt es sich bei dieser Studie zwar um eine kleine Kohorte, jedoch einzigartig, da andere longitudinale Publikationen dieser Art bisher nicht vorhanden sind.

## 5.2. Auxologische Parameter

Die auxologischen Daten von Kindern und Jugendlichen mit unterschiedlichem chronologischen Alter sowie Skelettalter wurden erhoben. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden diese Messwerte als altersunabhängige Standard Deviation Scores (SDS) wiedergegeben. Hier lagen die Normwerte der Donald-Studie zugrunde. Diese ist eine seit August 1985 fortlaufende Studie, an der ca. 500 Jungen und Mädchen regelmäßig teilnehmen. Die Probanden stammen aus Dortmund und seiner näheren Umgebung. Die gesunden Säuglinge, Kinder und Jugendlichen werden in einer Altersspanne von drei Monaten bis 18 Jahren im Längsschnitt untersucht. Dabei wird der Effekt der Kinderernährung auf ihre körperliche und gesundheitliche Entwicklung anhand von Stoffwechsel- und Wachstumsparametern analysiert (Kersting *et al.* 1998).

Die Knochendichtennormwerte werden hier ab dem 6. Lebensjahr angegeben, größenadaptierte Normwerte sind in der Publikation von F. Rauch *et al.* dargestellt (Rauch *et al.* 2008).

In der vorliegenden Studie lag das Mittlere Alter der Probanden bei der ersten Messung  $9,70 \pm 1,95$  Jahre, bei der zweiten  $13,94 \pm 0,98$  Jahre und bei der dritten  $17,03 \pm 1,11$  Jahre.

Bei allen 18 Patienten zeigte sich eine Tendenz zur Wachstumsretardierung, wobei in allen drei Pubertätsstadien die Patienten (beide Geschlechter) eine Körpergröße erreichten, die unter dem jeweiligen alters- und geschlechtsspezifischen Mittelwert des Normkollektivs lagen (Jungen präpubertär:  $-0,83 \pm 0,8$ , Mädchen präpubertär:  $-0,68 \pm 1,0$ ; Jungen pubertär:  $-1,03 \pm 0,9$ , Mädchen pubertär:  $-1,26 \pm 0,8$ ; Jungen postpubertär:  $-1,15 \pm 1,2$ , Mädchen postpubertär:  $-1,04 \pm 0,6$ ). Die Mädchen zeigen demnach eine deutlich geringere Größe in der Pubertät. Bis zum postpubertären Status erlangten die Mädchen durchschnittlich ein Wachstum von  $4,96 \text{ cm} \pm 6,39$ , die Jungen von  $10,26 \text{ cm} \pm 8,55 \text{ cm}$ . Eine signifikante Korrelation konnte bei präpubertären Patienten zwischen der Kortikalisfläche (CA-65) und der Größe sowie postpubertär zwischen der Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) und der Größe festgestellt werden.

Das Ergebnis über die Körpergröße bei AGS-Patienten stimmt somit mit früheren Veröffentlichungen überein (Pinto *et al.* 2003, Eugster *et al.* 2001, Balsamo *et al.* 2003).

Hargitai *et al.* untersuchten retrospektiv die Körpergröße von 341 AGS-Patienten. Dabei zeigten die Wachstumsdaten, dass die Endgröße dieser Patienten signifikant unter denen der allgemeinen Referenzpopulation lag. Bei den Jungen waren es durchschnittlich 10 cm unter der Zielgröße, bei den Mädchen 8 cm (entspricht einer mittleren Größendifferenz von  $-1,55$  bzw.  $-1,25$  SD der Zielgröße) (Hargitai *et al.* 2001).

Bonfig et al. zeigte 2007 in einer retrospektiven Studie an 125 AGS-Patienten, dass das gesamte pubertäre Wachstum der AGS-Patienten im Vergleich zu einer Referenzpopulation signifikant reduziert war (Frauen mit SV-AGS: 11,9 +/- 6,5 cm, und Frauen mit SW-AGS: 13,8 +/- 7,6 cm vs. Referenz: 20,3 +/- 6,8 cm,  $P < 0,01$ ; und Männer mit SV-AGS: 15,4 +/- 6,6 cm, und Männer mit SW-AGS: 18,5 +/- 6,9 cm vs. Referenz: 28,2 +/- 8,2 cm,  $P < 0,01$ ) und die Behandlung mit Prednison zu einer Verringerung der endgültigen Körpergröße führte. 33 Patienten wurden mit Prednison behandelt, was zu einer reduzierten Endhöhe im Vergleich zu Patienten ( $n = 92$ ) führte, die mit Hydrokortison (-1,0 +/- 0,9 SDS vs. -0,6 +/- 0,9 SDS;  $P < 0,05$ ) behandelt wurden. Bonfig empfiehlt daher, dass zusätzlich zur biochemischen Analyse die Behandlung auch auf die normale Wachstumsgeschwindigkeit eingestellt werden sollte - insbesondere in der Pubertät - denn dann könnten auch AGS-Patienten mit konventioneller Therapie eine ausreichende Körpergröße erreichen (Bonfig *et al.* 2007).

Auch Eugster et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen. Die Endgröße von AGS-Patienten lag nach einer Analyse von 30 Studien unter der Zielgröße oder knapp darunter (innerhalb des Bereichs einer Standardabweichung). Die Endgröße konnte durch eine frühe Diagnosestellung und eine gute Compliance positiv beeinflusst werden (Eugster *et al.* 2001).

Manoli et al. konnten zeigen, dass die Endgröße von AGS-Patienten mit Salzverlustsyndrom mit der Zielgröße vergleichbar war. Die Patienten mit der einfachen virilisierenden Form erreichten nicht so gute Ergebnisse, die hauptsächlich auf die verspätete Diagnose und die daraus resultierende Zunahme des Knochenalters und der frühen Pubertät zurückzuführen war. Daher ist die Überwachung der Behandlung in den ersten zwei Jahren und während der Pubertät für die Längenentwicklung dieser Patienten von entscheidender Bedeutung (Manoli *et al.* 2002).

In Deutschland zeigt sich bei Kindern und Jugendlichen seit Beginn der 80er Jahre eine deutliche Zunahme von Übergewicht und Adipositas (Böhm *et al.* 2002, Kromeyer-Hausschild *et al.* 2001).

In unserem Kollektiv zeigten sich die BMI-Werte in allen drei Pubertätsstadien bei beiden Geschlechtern erhöht. Die durchschnittlichen SD-Werte für den BMI in der präpubertären Phase betragen  $0,55 \pm 1,26$  (MW  $\pm$  SD), in der pubertären  $0,52 \pm 1,10$  und in der postpubertären Phase  $0,34 (\pm 1,07)$ . Präpubertär erreichten die Kinder ein BMI-Minimum von  $12,8 \text{ kg/m}^2$  und Maximum  $31,0 \text{ kg/m}^2$  und pubertär zwischen  $15,3$  und  $31,0 \text{ kg/m}^2$ . Postpubertär zeigten sich BMI-Werte von Minimum  $17,6 \text{ kg/m}^2$  und Maximum  $32,7 \text{ kg/m}^2$ . Unterteilt in Geschlechtern verbesserte sich jedoch der BMI-SD bei den Jungen im Verlauf. Vom präpubertären bis pubertären Status blieb er stabil ( $0,42 \pm 1,11$  und  $0,43 \pm 1,17$ ), postpubertär sank er auf  $0,21 (\pm 0,99)$ . Bei den Mädchen hingegen nahm der BMI kontinuierlich ab, von  $0,71 \pm 1,48$  auf  $0,51 (\pm 1,20)$ .

Somit lässt sich bei einigen Kindern und Jugendlichen bereits eine Tendenz zu Präadipositas und Adipositas Grad I erkennen, vor allem bei den Mädchen in der präpubertären und vereinzelt postpubertären Phase.

Die Ursachen hierfür sind vielfältig, wie z.B. eine kalorienreiche Ernährung, genetische Prädisposition zum Übergewicht, weniger Bewegung und körperliche Aktivität, soziale Schichtangehörigkeit sowie Migrationshintergrund (Kurth *et al.* 2007). Auch die elterliche Adipositas sollte mitberücksichtigt werden. Sie gilt als ein wichtiger Einflussfaktor auf die BMI-Entwicklung der Kinder (Volkl *et al.* 2006) und sollte daher in ihrer BMI-Interpretation berücksichtigt werden. Aufgrund fehlender elterlicher und sozioökonomischer Daten konnte dieser Punkt in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt werden.

Die Studiendaten von Völkl *et al.* aus dem Jahr 2006 zeigen ähnliche Ergebnisse. Es wurde eine Querschnittsuntersuchung an 89 Kindern und Jugendlichen mit klassischem AGS (48 weibliche und 41 männliche Probanden; Alter: 0,2 - 17,9 Jahre) durchgeführt. Der BMI-SD der gesamten Gruppe reichte von -2,7 bis 4,3 (MW SD:  $0,88 \pm 1,3$ ) und war im Mittel signifikant erhöht. 15 Probanden (16,8%) hatten einen BMI-SD von  $>2,0$ , was auf eine deutlich höhere Häufigkeit von Adipositas bei Patienten mit AGS hinwies. Der BMI-SD unterschied sich nicht signifikant zwischen Patienten, die Hydrokortison, Prednison oder Dexamethason erhielten. Die Hydrokortison-Dosierungen (einschließlich der äquivalenten Dosierungen von Prednison und Dexamethason) lagen dabei zwischen 6,2 und 30,1 mg/m<sup>2</sup>/KOF (SD:  $14,7 \pm 4,8$  mg/m<sup>2</sup>/KOF). Die Dosierungen von Hydrokortison korrelierten positiv mit dem BMI-SD. Das relative Risiko, einen BMI-SD von  $>2,0$  zu haben, war bei Kindern und Jugendlichen mit Prednison/Dexamethason im Vergleich zu denen mit Hydrocortison nicht signifikant erhöht. Laut Völkl *et al.* haben Kinder und Jugendliche mit AGS ein höheres Risiko für Übergewicht. Dabei tragen GC-Dosierung, chronologisches Alter, fortgeschrittene Knochenalter-Reifung und elterliche Adipositas zu einem erhöhten BMI-SD bei, während Geburtsgewicht und -länge, Serumleptin Spiegel, verwendetes Glukokortikoid und Fludrokortison-Dosierung nicht mit Adipositas korrelieren (Volkl *et al.* 2006).

Für die Entwicklung einer Osteoporose stellen neben vielen anderen Faktoren auch das Körpergewicht bzw. der BMI Risikofaktoren dar.

So haben Menschen mit niedrigem Körpergewicht oft Mangelerscheinungen, die sich auch auf den Knochenstoffwechsel auswirken und zu einer verminderten Knochendichte führen können (Heaney *et al.* 2000).

Bei übergewichtigen Personen hingegen besteht ein positiver Zusammenhang zwischen Körpergewicht und Knochendichte. Das zusätzlich vorhandene Fettgewebe produziert Östrogene aus Androgenen. Diese wirken sich positiv auf den Knochenstoffwechsel aus - wie alle Sexualhormone (Heshmati *et al.* 1997, 1998).

Einige Studien konnten diesen positiven Zusammenhang ebenfalls belegen (Ellis *et al.* 2003, Leonard *et al.* 2004), anderen Studien zeigten jedoch keinen Unterschied zwischen der Knochendichte und dem BMI von Kindern und Jugendlichen (Hasanoglu *et al.* 2000, Manzoni *et al.* 1996). In unserem Kollektiv konnte eine signifikante Korrelation zwischen der Gesamtquerschnittsfläche und dem BMI in der Pubertät festgestellt werden.

Nagasaki *et al.*, Eliakim *et al.* sowie Longhi *et al.* zeigten hingegen, dass ein erhöhter BMI von Kindern und Jugendlichen negativ mit der Knochendichte assoziiert ist (Nagasaki *et al.* 2004, Chwalczynska *et al.* Eliakim *et al.* 2001, Longhi *et al.* 2013). Dies würde auf eine U-förmige Verteilung hindeuten, d.h. übergewichtige bzw. adipöse Kinder und Jugendliche haben demnach wieder eine reduzierte Knochenmineraldichte, was an verminderter Bewegung liegen könnte. Die Empfehlung der WHO für Kinder und Jugendliche hierzu lautet: „Körperliche Aktivität von mittlerer bis hoher Intensität, mindestens eine Stunde pro Tag“ (WHO 2010). Auch in der Literatur spiegelt sich der positive Effekt der körperlichen Bewegung auf die Knochendichte wieder (Janz *et al.* 2001, 2004, 2010, Clark *et al.* 2008, Meyer *et al.* 2011, Tobias *et al.* 2007, Prais *et al.* 2008).

In vielen Studien konnte eine Zunahme der Knochendichte durch körperliche Aktivität durch schulbasierende Bewegungsprogramme nachgewiesen werden (Bradney *et al.* 1998, Linden *et al.* 2006, Macdonald *et al.* 2007, Morris *et al.* 1997). Baxter-Jones *et al.* zeigte in einer Längsschnittstudie in Kanada, dass der positive Effekt der häufigen körperlichen Aktivität im Kindes- und Jugendalter bis ins junge Erwachsenenalter anhält (Baxter-Jones *et al.* 2008). Meyer *et al.* konnte nachweisen, dass dieser positive Effekt der Bewegung für die Knochendichte präpubertär sogar größer ist als während oder nach der Pubertät (Meyer *et al.* 2011).

Die Entwicklungen der letzten Jahrzehnte zeigen jedoch eine Entwicklung zu einem vorwiegend „sitzenden Lebensstil“. Die Bewegung nimmt stark ab und zeitgleich steigt die Anzahl/Dauer an sitzenden Freizeitbeschäftigungen wie beispielsweise Fernsehen, Computer-Spiele, Handy-Gebrauch, ect. (Nething *et al.* 2006).

In der Studie von Wapniarz *et al.* korrelierte die Gesamt- und trabekuläre Dichte am Radius signifikant mit dem BMI bei - jedoch gesunden - postmenopausalen Frauen (Wapniarz *et al.* 1997). Das widerspricht den Ergebnissen der anderen Studien. Butz *et al.* fanden heraus, dass die Knochendichte am Radius bei Frauen nicht von anthropometrischen Variablen beeinflusst wurde. Ihre Stichprobengröße war jedoch kleiner und die Analyse wurde nicht auf postmenopausale Frauen beschränkt (Butz *et al.* 1994).

In der vorliegenden Arbeit ließ sich dieser Zusammenhang ebenfalls nicht bestätigen. Es ließ sich nur eine mittlere Korrelation zwischen der Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) und dem BMI im pubertären Status feststellen.

### 5.3. Laborparameter

Um sowohl den Therapieverlauf als auch den Androgenüberschuss zu kontrollieren, eignet sich bei Patienten mit AGS die Bestimmung der laborchemischen Parameter.

Die **Androstendion**-Mittelwerte erreichten präpubertär Werte zwischen 2,0 und 131,0 ng/dl und lagen somit im Referenzbereich. Pubertär lagen die Werte zwischen 20,0 und 545,0 ng/dl und in der postpubertären Phase zwischen 20,0 und 1755,0 ng/dl. Die Mittelwerte waren somit im Gegensatz zu den Normwerten teilweise erhöht; bei den Mädchen mehr als bei den Jungen. Hier gilt es jedoch eine zirkadiane (höchste Werte am Morgen) und eine zyklusabhängige Rhythmik (höchste Werte in der Eizellreifungsphase/Follikelphase) zu berücksichtigen. Empfohlen wird daher, die Blutentnahme möglichst in der frühen Follikelreifungsphase durchzuführen (Tag 1 bis 5). Nach dieser Zeit kann die Androstendion-Konzentration in größerem Ausmaß schwanken. In der klinischen Praxis war dies jedoch nicht immer umsetzbar aufgrund von logistischen oder Compliance Gründen, sodass sich die Schwankungen im Messbereich dadurch erklären lassen könnten. Die erhöhten Androstendion-Werte unter Therapie können auch einen Hinweis für eine unzureichende Androgensuppression liefern und folglich eine suboptimale medikamentöse Glukokortikoidtherapie (eventuell zu niedrig oder keine regelmäßige Einstellung).

<b>Mädchen:</b>	Präpubertät	< 241ng/dl
	Pubertät	42 - 341 ng/dl
	Postpubertät	70 - 431 ng/dl
<b>Jungen:</b>	Präpubertät	< 74 ng/dl
	Pubertät	< 221ng/dl
	Postpubertät	44 - 265 ng/dl

**Tab. 31:** Androstendion-Referenzbereiche (Endokrinologikum 2019, MVZ Labor 2011)

Die Dehydroepiandrosteron-Sulfat-Werte (**DHEAS**) dienen als Marker für die Androgensekretion. Sie waren präpubertär bei den Mädchen höher, pubertär und postpubertär bei den Jungen erhöht. Insgesamt betrachtet bewegten sich die Parameter des Gesamtkollektivs im präpubertären und pubertären Status im unteren Normbereich, postpubertär waren sie bei beiden Geschlechtern deutlich erniedrigt.

El-Maouche geht davon aus, dass Patienten mit klassischem AGS eine unzureichende DHEAS-Produktion aufweisen aufgrund ihrer unvollständigen Nebennierenentwicklung. Diese wirke sich negativ auf den Knochenstoffwechsel aus, unabhängig von der Glukokortikoiddosis. Er erwähnt außerdem, dass gerade männliche AGS-Patienten konsekutiv niedrigere Knochendichte zeigen, die auch zu niedrige DHEAS-Spiegel aufwiesen (El-Maouche *et al.* 2015).

In der vorliegenden Studie konnte eine Korrelation zwischen den DHEAS-Werten und den Knochendichteparametern nicht festgestellt werden.

Greendale et al. konnten diesen Zusammenhang zwischen DHEAS und Knochendichte nur für postmenopausale Frauen an LWS, Radius und Femur nachweisen (Greendale *et al.* 1997).

Die **Pregnantriol**-Werte lagen im Mittel vor der pubertären Phase bei den Jungen zwischen 149 und 7073 µg/dl, bei den Mädchen zwischen 10 und 4247 µg/dl. Die pubertären Werte betragen bei den Jungen zwischen 346 und 17225 und bei den Mädchen zwischen 10 und 40731 µg/dl. Die größte Streuung zeigten die postpubertären Werte der Jungen. Bei den Mädchen wurden Höchstwerte im pubertären Alter erzielt. Die Referenzbereiche für Therapiekontrollen bei Adrenogenitalem Syndrom werden in der Literatur folgendermaßen angegeben:

- Kleinkinder: < 0,15 mg/24h,
- Schulkinder: < 0,4 mg/24h und
- Erwachsene: < 2,0 mg/24h (Medizin Zentrum Dortmund 2019).

Erhöhte Pregnantriol-Werte deuten darauf hin, dass die Nebennierenrinde immer noch zu viele Vorstufenprodukte produziert aufgrund der noch nicht optimal eingestellten Hydrocortison-Dosis. Insgesamt handelt es sich um eine schwierige Behandlungssituation, da es auch immer unklar bleibt, wieviel Glukokortikoide von den Kindern und Jugendlichen im häuslichen Umfeld auch tatsächlich eingenommen wurde.

Sowohl bei den Jungen als auch bei den Mädchen zeigte das **17-OHP** als weiterer Serummarker der Steroidhormonvorstufe ein sehr variables Spektrum. Es gab deutliche Abweichungen vom empfohlenen Zielbereich (343 - 1031 ng/dl). Die Werte waren dabei sowohl zu niedrig als auch zu hoch. Der Mittelwert des 17-Hydroxy-Progesteron betrug präpubertär 309,41 ng/dl ± 431,99. Im pubertären Alter lagen die Mittelwerte bei 966,78 ng/dl ± 1260,65, wobei die Werte bei den Jungen deutlich höher waren als bei den Mädchen. Postpubertär zeigten sich große Differenzen mit einem Mittelwert von 957,61 ng/dl ± 1402,00. Die Werte der Mädchen waren dabei deutlich höher. Die erhöhten Werte lassen sich durch Schwankungen in der jeweiligen Zyklusphase erklären.

Die Referenzwerte für die Follikelphase werden in der Literatur mit 100-800 ng/dl und in der Lutealphase mit 270-2900 ng/dl angegeben.

Eine Korrelationsanalyse wurde zwischen den Knochenflächenparametern und den Laborparametern Pregnantriol, 17-OHP, DHEAS und Androstendion durchgeführt. Eine Korrelation konnte in der vorliegenden Studie nicht nachgewiesen werden.

#### 5.4. Knochendichteparameter

Bei der Messung der Knochendichte von Kindern und Jugendlichen stellen sich technische und theoretische Herausforderungen, wie z.B. die Lokalisation der Messung, die Analyse der Daten und die zur Verfügung stehenden Referenzdaten. In die Auswertung und Interpretationen sollten auch Faktoren wie z.B. Alter, Größe, Geschlecht, Gewicht und Pubertätsstadium miteinfließen (Bischof *et al.* 2008).

Weiter sollten keine therapeutischen Konsequenzen aufgrund von einzelnen Knochendichtemessungen erfolgen. Nach ISCD (International Society of Clinical Densitometry) sollten für die Diagnose einer Osteoporose im Kindesalter folgende Kriterien erfüllt sein:

- Reduzierte Knochendichte (per DXA oder pQCT) und
- Wirbelkörperfraktur oder
- „Low-trauma“-Fraktur der langen Röhrenknochen der Beine oder
- Fraktur der langen Röhrenknochen der Arme:
  - zwei oder mehr Frakturen bis zu einem Alter von 10 Jahren
  - drei oder mehr Frakturen bis zu einem Alter von 19 Jahren (Pediatric Positions of the ISCD 2019).

Die Ergebnisse der aktuellen Studienlage zur Knochendichte bei AGS-Patienten zeigen sich vielschichtig und sind durch ein sehr heterogenes Bild geprägt (s. Tabelle).

Einige Studien berichten über keine signifikanten Unterschiede in der Knochenmineraldichte zwischen Patienten und einem Kontrollkollektiv, während andere eine geringere Knochendichte oder Knochenmineralgehalt bei AGS-Patienten fanden (Jääskeläinen *et al.* 1996, Hagenfeldt *et al.* 2000). Aufgrund der Heterogenität der Studienkohorten gestaltet sich ein Vergleich dieser Studien untereinander sehr schwierig. So waren in manchen Studien ausschließlich weibliche Probanden vertreten oder gemischte Populationen (Kinder im Wachstumsalter und Erwachsene gemeinsam in eine Studie eingeschlossen).

Im Folgenden werden nur Studien berücksichtigt, die sich auch mit Kindern und Jugendlichen bzw. jungen Erwachsenen mit AGS-Patienten beschäftigen (s. Tabelle), da in der vorliegenden Studie ebenfalls nur Kinder und Jugendliche mit AGS eingeschlossen wurden.

Nur vier Studien haben die Knochendichte bei präpubertären und jugendlichen Patienten mit AGS untersucht (Gussinyé *et al.* 1997, Cameron *et al.* 1995, Paganini *et al.* 2000, Zimmermann *et al.* 2009).

Gussinyé *et al.* untersuchte in den USA die Knochenmineraldichte (BMD) in der präpubertären Phase sowie bei Jugendlichen und jungen erwachsenen AGS-Patienten mit 21-Hydroxylase-Defekt. In die Studie eingeschlossen waren 33 Patienten, davon 16 präpubertär (10 Mädchen

und 6 Jungen; Alter: 1,5 - 8,3 Jahre) und 17 Jugendliche und junge Erwachsene (13 Frauen und 4 Männer; Alter: 17,1 - 28,2 Jahre) mit normaler pubertärer Entwicklung und normaler Gonadenfunktion. Die durchschnittlichen Hydrocortison-Dosen betragen  $21,2 \pm 2,2$  bzw.  $22,3 \pm 2,6$  mg/m<sup>2</sup>KOF/ Tag. Die mittleren BMD Z-Werte zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede mit alters- und geschlechtsspezifischen Kontrollen. Dennoch hatten 4 dieser Kinder einen BMD von weniger als -1 SD. Die Messwerte für die Körpergröße bei den erwachsenen AGS-Patienten fielen niedriger als beim Referenzkollektiv aus, eine Adjustierung für die Größe wurde nicht vorgenommen (Gussinyé *et al.* 1997).

Cameron *et al.* kamen in Australien auch zu dem Schluss, dass eine Ersatztherapie mit Glukokortikoid- und Mineralokortikoidhormonen bei 21 AGS-Patienten im Alter von 8 bis 32 Jahren zwar einen Einfluss auf die Körpergröße hatte, aber nicht auf den BMI und auch nicht schädlich für die allgemeine Knochenmineralisierung war (Cameron *et al.* 1995).

Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen konnten in anderen Studien eine Minderung der Knochendichte nachgewiesen werden (Tabelle).

2009 wurden von Zimmermann *et al.* in einer rumänischen Kohorte 28 AGS-Patienten (10 Männer, 18 Frauen) mit 21-Hydroxylase-Mangel zwischen 5 - 39 Jahren in einer Querschnittsstudie untersucht. Mittlere Hydrokortisonäquivalentdosen ( $> 20$  mg/m<sup>2</sup>/Tag) führten zu deutlich niedrigeren lumbalen BMD-Z-Scores ( $-2,16 \pm 1,4$  SD) im Vergleich zu Dosen  $\leq 20$  mg/m<sup>2</sup>/Tag ( $-0,59 \pm 1,25$  SD) ( $P = 0.008$ ). Mittlere/kumulative Glukokortikoiddosen wirkten sich somit negativ auf die Knochenmineraldichte bei Kindern und jungen Erwachsenen AGS-Patienten aus. Eine Korrektur um die reduzierte Körpergröße fand jedoch in dieser Studie nicht statt (Zimmermann *et al.* 2009).

Die Daten von Paganini *et al.* aus dem Jahre 2000 zeigten ähnliche Ergebnisse. Es wurden 50 AGS-Patienten im Alter von 1-28 Jahren (23 Männer, 27 Frauen) untersucht, 27 mit Salzverlust-Form (SW), 14 mit einfacher Virilisierung (SV) und 9 mit nicht klassischer Form (NC). Eine Beeinträchtigung des Knochenwachstums und der -mineralisierung bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen (aber nicht bei Kindern) mit AGS (klassischen Form) konnte festgestellt werden kann (Paganini *et al.* 2000).

Ein weiterer Grund für die widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur kann an den Diskrepanzen bei der Interpretation der Messergebnisse sowie der unterschiedlich gewählten Messmethode per DXA, Ultraschall und pQCT liegen. Vor allem die Ultraschalluntersuchung gilt hier als völlig unzuverlässig und als Methode sehr umstritten.

In fast allen bisher publizierten Arbeiten wurde zur Messung der Knochendichte bei AGS-Patienten die Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA) verwendet (s. Tabelle).

Mit dieser Methode lässt sich jedoch nur der Knochenmineralgehalt bestimmen, bezogen auf die Knochenfläche (areal bone mineral density, aBMD), d. h. die Flächen- Knochendichte bestimmen. Die echte, dreidimensionale Knochendichte wird dabei nicht berücksichtigt. Bei diesem Verfahren besteht die Gefahr, dass die Knochendichte bei reduzierter Knochenfläche bei unzureichendem Knochenwachstum unterschätzt wird (Ahmed *et al.* 2004).

Referenzen	Patienten (m/w)	Alter (Jahre)	Ergebnisse der Knochendichtemessungen (KD)	Messmethode
Bachelot <i>et al.</i>	9/36	18-47	Vermindert	DXA
Cameron <i>et al.</i>	13/8	8-32	Normal bei Frauen/ Vermindert bei Männern	DXA
Christiansen <i>et al.</i>	10/8	18-33	Normal	DXA
De Almeida Freire <i>et al.</i>	17/28	5-16	Vermindert	DXA
Elnecave <i>et al.</i>	0/16	4-19	Vermindert	DXA
Falhammar <i>et al.</i>	0/61	18-63	Vermindert	DXA
Guo <i>et al.</i>	6/5	19-65	Normal	DXA
Gussinyé <i>et al.</i>	23/10	1-28	Normal	DXA
Halper <i>et al.</i>	17/25	±12,3	Vermindert	DXA
King <i>et al.</i>	0/26	21-71	Vermindert	DXA
Paganini <i>et al.</i>	23/27	1-28	Vermindert	DXA
Sciannamblo <i>et al.</i>	15/15	16-30	Vermindert	DXA
Stikkelbroeck <i>et al.</i>	15/15	17-25	Normal	DXA
Zimmermann <i>et al.</i>	10/18	5-39	Vermindert	DXA

**Tab. 32:** Studienlage zu Knochendichte bei Patienten mit AGS

(Bachelot *et al.* 2007, Cameron *et al.* 1995, Christiansen *et al.* 2004, De Almeida Freire *et al.* 2003, Elnecave *et al.* 2008, Falhammar *et al.* 2007, Guo *et al.* 1996, Gussinyé *et al.* 1997, King *et al.* 2006, Paganini *et al.* 2000, Sciannamblo *et al.* 2006, Stikkelbroeck *et al.* 2003, Zimmermann *et al.* 2009).

In dieser Arbeit wurde die periphere quantitative Computertomographie verwendet. Sie ermöglicht eine Beurteilung der Entwicklung der lokalen Knochendichte im Wachstumsalter bei nur äußerst geringer Strahlenbelastung. Anschließend ist ein Vergleich der Daten mit einem Normkollektiv aus der DONALD-Studie möglich, da in dieser alters- und geschlechtsabhängige Normwerte erhoben werden (Neu *et al.* 2001).

Außerdem erlaubt die pQCT-Messung als Schnittbildverfahren eine spezifische 3-dimensionale Analyse der Knochendichte. Dabei können die einzelnen Kompartimente des

Knochens, d. h. trabekulärer und kortikaler Knochen, getrennt beurteilt werden (Neu *et al.* 2001). Bei der DXA-Messmethode ist dies nicht möglich.

In den abgebildeten Liniendiagrammen lassen sich besonders gut erkennen, dass die Mittelwerte der AGS-Patienten von den MW des gesunden Referenzkollektivs leicht abweichen.

Bei den distalen Knochendichte-Parametern beträgt die Teilnehmerzahl der männlichen Probanden präpubertär 6 und pubertär 7. Aufgrund von Messfehlern, verursacht durch unterschiedliche Untersucher, mussten die Messungen von 3 bzw. 4 Jungen extrahiert werden.

Das pQCT-Messgerät steht im Dr. von Haunersches Kinderklinik. Über die lange Beobachtungszeit von 24 Jahren wurden die Messungen durch drei Untersucher durchgeführt. Dadurch entstanden Messfehler. Bei den präpubertären Messungen waren drei zu sehr verwackelt und nicht mehr verwertbar. Eine präpubertäre und drei pubertäre Messungen mussten extrahiert werden, da die Messungen zu nah an den Wachstumsfugen (eine teilweise in der Fuge) durchgeführt und nicht wie erforderlich genau am 4%-Messpunkt des Radius der nicht-dominanten Hand stattfanden. Hierdurch kommt es zu falsch hohen trabekulären Dichtemessungen.

Beide Geschlechter zeigten initial eine erhöhte trabekuläre Dichte (**TrbD-4**), die vom präpubertären bis zum postpubertären Alter abnahm. Im pubertären Alter nehmen die Werte bei beiden Geschlechtern ab, bei den Jungen liegen sie bei  $0,31 (\pm 1,76)$ , wohingegen sie bei den Mädchen  $-0,27 \pm 0,60$  betragen. Postpubertär gleichen sich die Werte beider Geschlechter fast an.

Androgene üben eine anabole Wirkung auf den Organismus aus (Michael *et al.* 2005), indem sie eine Erhöhung der Osteoblastenaktivität und eine gleichzeitige Hemmung der Osteoklasten steuern (Wiren *et al.* 2005). Auch Thole konnte 2014 nachweisen, dass Tiere nach einer Sexualhormonbehandlung die höchsten Appositionsraten zeigten, und zwar sowohl in der Kortikalis als auch in der Spongiosa, was bedeutet, dass sowohl über den Androgenrezeptor (AR) als auch über den Östrogenrezeptor (ER) durch  $17\beta$ -Östradiol bzw.

Estradiolbenzoat und  $5\alpha$ -Dihydrotestosteron ähnliche Wirkungen erzeugt werden können (Thole *et al.* 2014).

Für die Aufrechterhaltung der trabekulären Knochenmasse bei männlichen Mäusen machten andere Autoren wie Lindberg *et al.* und Movérare *et al.* ebenfalls den Androgen- und den Östrogenrezeptor verantwortlich (Lindberg *et al.* 2002, Movéares *et al.* 2003, Sims *et al.* 2003).

Ein verminderter Umbau von Knochen hingegen führt zunächst zu einem Verlust an trabekulärem Knochen und im weiteren Verlauf von kortikalem Knochen und so zu Osteoporose (Manolagas *et al.* 2000, D'Ippolito *et al.* 1999).

Durch die dabei entstehende Trabekularisierung des kortikalen Knochens kommt es schließlich zu einer Erhöhung der Porosität (Bousson *et al.* 2001).

Durch den Hyperandrogenismus werden somit in dieser Studie initial mehr Trabekel aufgebaut, die sich dann durch die Glukokortikoid-Gabe im Verlauf vermindern. Die Werte für die trabekuläre Dichte befinden sich dennoch im Normbereich trotz Langzeit-Steroideinnahme. Durch möglicherweise einen reduzierten Umbau des Knochens kommt es hier zu einer geringeren Porosität und messbar erhöhten kortikalen Dichte.

Im Gegensatz dazu nahm die kortikale Dichte (**CtD-65**) bei beiden Geschlechtern vom präpubertären bis postpubertären Alter kontinuierlich zu (von  $-0,40 \pm 1,39$  auf  $0,74 \pm 1,18$ ). Bei den Jungen zeigte sich tendenziell eine höhere Kortikalisdichte als bei den Mädchen. Präpubertär lagen die Mittelwerte bei den Jungen bei  $-0,10 (\pm 1,61)$  und bei den Mädchen bei  $-0,69 (\pm 1,20)$ . Mit der pubertären Phase ergeben sich erhebliche Unterschiede zwischen der kortikalen Dichte von Mädchen und Jungen. Die Werte beider Geschlechter stiegen an, bei den Jungen jedoch mehr und lagen bei  $0,67 (\pm 1,00)$ , bei den Mädchen konnte nur ein geringer Anstieg beobachtet werden ( $-0,58 \pm 1,26$ ). Postpubertär erreichten die Mädchen Normwerte mit  $0,26 (\pm 1,14)$ , die Werte der Jungen stiegen weiter an auf  $1,13 (\pm 1,13)$ .

Insgesamt zeigte sich bei beiden Geschlechtern eine normale kortikale Dichte. Im geschlechtlichen Unterschied war sie bei den Jungen jedoch tendenziell höher. Die Zunahme der kortikalen Dichte in der pubertären Phase könnte auf einen fehlenden Umbau als Folge der Langzeitsteroideinnahme hindeuten. Die Hydrocortison-Dosierung nahm bei den Jungen von  $16,51 \pm 3,0 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  pubertär auf  $22,47 \pm 9,5 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$  zu. Es konnte eine mittlere Korrelation zwischen der Cortison-Dosis-BSA und nur dem Knochendichteparameter Kortikale Dichte (CtD-65) im pubertären Status nachgewiesen werden.

Schönau *et al.* haben die Zusammenhänge von Kortikalis- und Muskelflächen untersucht. Sie stellten fest, dass sich bei gesunden Frauen ab der Pubertät eine höhere Kortikalisfläche im Verhältnis zur Muskelfläche zeigte. Dies wurde als östrogeninduzierter Effekt gedeutet. So soll vermutlich der zusätzliche kortikale Knochen endostal als Kalziumspeicher für Zeiten der Schwangerschaft und des Stillens dienen (Schönau *et al.* 2000). Auch in unserem weiblichen AGS-Kollektiv zeigte sich postpubertär eine höhere Kortikalisfläche im Verhältnis zur Muskelfläche, wobei beide Querschnittsflächen im Gegensatz zum Normkollektiv zunächst deutlich reduziert erscheinen, nach Größenadaption zeigten sich die Werte der Kortikalisfläche und der Muskelfläche jedoch im Normbereich.

Die relative Kortikalisdicke (**CtTh-65**) war bei allen AGS-Patienten bei beiden Geschlechtern in der Präpubertät im Mittel reduziert ( $-1,13 \pm 1,03$ ) im Vergleich zum Normalkollektiv ( $p < 0,05$ ). Bei den Jungen stiegen die Werte auf  $-0,24 (\pm 1,03)$  an und errichteten fast Normwerte. Bei den Mädchen hingegen nahm sie in der Pubertät noch mehr ab auf  $-2,01 (\pm 0,77)$ . Diese Entwicklung bei den Mädchen deutet auf eine fehlende endostale Knochenapposition in der Pubertät hin und ist Folge der Interaktion von Androgenen und Östrogenen.

Die allgemeine Annahme ist, dass durch Androgene eine stimulierende Wirkung auf die periostale Knochenapposition ausgeübt wird (Kim *et al.* 2003).

Testosteron wirkt hierbei auf der periostalen Kortikalisseite am stärksten. Über die Aromatasereaktion werden die Östrogenrezeptoren ER $\alpha$  und ER $\beta$  beeinflusst (Lindberg *et al.* 2002). Vor allem in der männlichen Adoleszenz entsteht so eine starke periostale Apposition und folglich eine dickere Kortikalis (Seeman 2001).

Östrogen wirkt sowohl an der endostalen als auch an der periostalen Kortikalisseite. Dabei werden an der periostalen Kortikalis inhibitorische Wirkungen erzeugt (Seeman 2001, Turner *et al.* 1989, Thole 2014).

Die Werte blieben auch postpubertär konstant und lagen bei  $-0,36 (\pm 0,35)$ . Bei den Mädchen konnte man einen leichten Anstieg auf  $-1,81 (\pm 0,64)$  sehen.

Auch Bechtold Dalla-Pozza *et al.* erzielte 2014 ähnliche Ergebnisse. Es wurden 73 erwachsene AGS-Patienten untersucht. Die Knochendichte, Knochengeometrie sowie die Muskelmasse wurden mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) gemessen. Die mittlere Gesamt- ( $0,86 \pm 1,12$ ) und medulläre Querschnittsfläche ( $1,12 \pm 1,17$ ) waren signifikant erhöht ( $p < 0,001$ ). Bei allen Patienten waren die SD-Werte für die kortikale Dicke ( $-0,65 \pm 0,91$ ) und die Muskelquerschnittsfläche ( $-0,83 \pm 0,91$ ) verringert (Bechtold *et al.* 2014).

Turner *et al.* konnte in einem Tiermodell ebenfalls den stimulierenden Effekt von Androgenen auf die Kortikalis aufzeigen. Unter der Gabe von Androgenen kam es zu einer Zunahme der trabekulären und kortikalen Dichte, was auf eine stärkere Mineralisation hindeutet. Zuvor wurde der stimulierende Effekt durch die Orchiektomie in seinem periostalen Wachstum gehemmt (Turner *et al.* 1990).

In einer 6-monatigen Untersuchung konnte Anderson *et al.* bei jungen Männern nach einer Androgen-Supplementation ebenfalls einen positiven Effekt auf die Knochendichte aufzeigen. Dabei wurden in einer repräsentativen Studie 21 Männer im Alter von 34 bis 73 Jahren (Mittelwert 58) 6 Monate lang alle 2 Wochen mit intramuskulärem Testosteronestern (Sustanon 250) behandelt. Dabei stieg die BMD der Lendenwirbelsäule um 5% von 0,799 auf

0,839 g/cm<sup>2</sup> (p <0,001). Alle Knochenmarker nahmen ab, was darauf hinweist, dass die Behandlung den Knochenumsatz unterdrückte (Anderson *et al.* 1997).

In der pQCT-Messung waren bei den Kindern und Jugendlichen mit AGS die deutlich verbreiterte Gesamt- (**TA-65**) und medulläre Querschnittsfläche (**MA-65**) bei beiden Geschlechtern eine weitere wesentliche Auffälligkeit. Bei der medullären Fläche übersteigen die Werte der Mädchen die der Jungen und erreichten ihr Maximum in der Pubertät, um danach langsam wieder abzufallen. Die Mittelwerte bei den Jungen lagen postpubertär bei  $1,06 \pm 1,21$ . Bei den Mädchen stieg der Wert auf  $2,05 \pm 1,05$ .

Auch nach Korrektur um die Körpergröße zeigt sich die Gesamtquerschnittsfläche (TA-65) bei beiden Geschlechtern deutlich verbreitert [Mittelwerte TA-65 im präpubertären Alter  $2,84 \pm 0,87$  (Jungen  $2,92 \pm 0,24$ , Mädchen  $2,74 \pm 1,29$ ), im pubertären Alter  $1,91 \pm 1,12$  (Jungen  $1,75 \pm 1,29$ , Mädchen  $2,12 \pm 0,90$ ) sowie postpubertär  $1,65 \pm 0,70$  (Jungen  $1,63 \pm 0,84$ , Mädchen  $1,67 \pm 0,53$ )].

Androgene und Östrogene hemmen die Knochenresorption durch Hemmung der Osteoklasten. Beide Sexualhormone üben einen stimulierenden Effekt auf die Osteoblasten und bewirken somit eine höhere Knochenapposition. Dabei wirken Androgene entweder direkt oder indirekt durch Metabolisierung zu Östradiol auf den Knochen ein (Seeman 2001).

Notelovitz M. *et al.* konnte in einer Studie an osteoporotischen Frauen ebenfalls zeigen, dass Androgene - entweder direkt oder über Aromatisierung zu Östrogen - einen tiefgreifenden Einfluss auf den Erhalt von Knochen sowie auf Muskelmasse und Muskelkraft hat. Testosteron wird auch bei Frauen in geringen Mengen in den Ovarien gebildet. Durch Testosteron konnte ein anaboler Effekt auf den Knochen, eine Verbesserung der Dichte von Knochenmineralisation und eine Erhöhung der Muskelmasse nachgewiesen werden (Notelovitz 2002).

2006 zeigten Venken *et al.* eine Stimulierung der periostalen Knochenbildung an männlichen Mäusen nach Testosteron-Gabe. Die Tiere wurden vorher orchietomiert. Infolgedessen konnte nachgewiesen werden, dass die kortikale Dicke erhöht wurde. Männliche Aromatase-Knockout-Mäuse hingegen wiesen keine Reaktion auf. Diese Ergebnisse legen nahe, dass die AR-Aktivierung eine wichtige Rolle bei der normalen Entwicklung des Trabekelknochen- und Periostknochenwachstums bei männlichen Mäusen spielt. Darüber hinaus wird eine optimale Stimulation des Periostwachstums nur in Gegenwart von AR- und ER-Aktivierung erreicht. Daraus lässt sich schließen, dass eine höhere Androgen-Konzentration vermutlich zu einer hohen periostalen Apposition führt. (Venken *et al.* 2006).

Es ist anzunehmen, dass auch in unserer Studie erhöhte Androgenspiegel zu einer erhöhten periostalen Knochenapposition führten und zu einer fehlenden endostalen Apposition. Das bedeutet, es entwickeln sich früh breite Knochen mit einer großen Markhöhle. Parallel sind ja

auch alle Androgene im Verlauf angestiegen als Folge einer fehlenden Compliance (da die GC-Dosierungen recht hoch waren) oder unphysiologischen GC-Gabe. Besonders unter Steroidgabe kommt es zu einer fehlerhaften Umverteilung des Knochens mit einem breiteren Knochen und einer relativ großen medullären Fläche, um ein Maximum an Stabilität bei wenig Knochenmaterial zu erzielen. Infolge dessen ist die Kortikalis relativ klein und dünn.

Auch Kim et al. konnten in einem Tiermodell nachweisen, dass Androgene bei wachsenden Ratten die Knochenapposition stimulieren. Die kortikale Verdickung erfolgte fast ausschließlich durch Erwerb von Knochen an der äußeren (periostalen) Oberfläche bei männlichen Mäusen und hauptsächlich an der inneren (endokortikalen) Oberfläche bei den weiblichen Mäusen. Die Gabe von Antiandrogenen führte sowohl bei weiblichen als auch bei den männlichen Tieren zu einer verminderten Knochenmasse und damit zu einer größeren Brüchigkeit (Kim et al. 2003).

Diese Studien bestätigen die wichtige Rolle der Androgene auf die periostale Apposition. Vanderschueren et al. hat untersucht, ob eine gewisse Menge an Östrogenen vorhanden sein müsse für eine Androgenreaktion. Dabei stellte sich heraus, dass niedrige Östrogenspiegel die mechanische Empfindlichkeit des Periosts steigern, höhere Konzentrationen hingegen sollen das Gegenteil bewirken (Vanderschueren et al. 2006).

Durch Östrogene konnte bei Frauen eine Begünstigung der endostalen Bildung festgestellt werden. Auch sollen Östrogene sogar die periostale Apposition unterdrücken (Seeman 2001, Turner et al. 1989), indem sie die Osteoblastenaktivität mit vermehrter Produktion des Osteoprotegerins, das die Population von aktiven Osteoklasten reguliert, und so zu einer Erhöhung des OPG/RANK-L Quotienten führt. Dieser ist maßgebend für den Knochenstoffwechsel. Dadurch wird der Knochenabbau verhindert, indem die Osteoklastenaktivität gesenkt wird, da alle RANK-L Liganden besetzt sind. Die Osteoklasten-Vorläufer können also nicht aktiviert werden (Schöni-Affolter 2019).

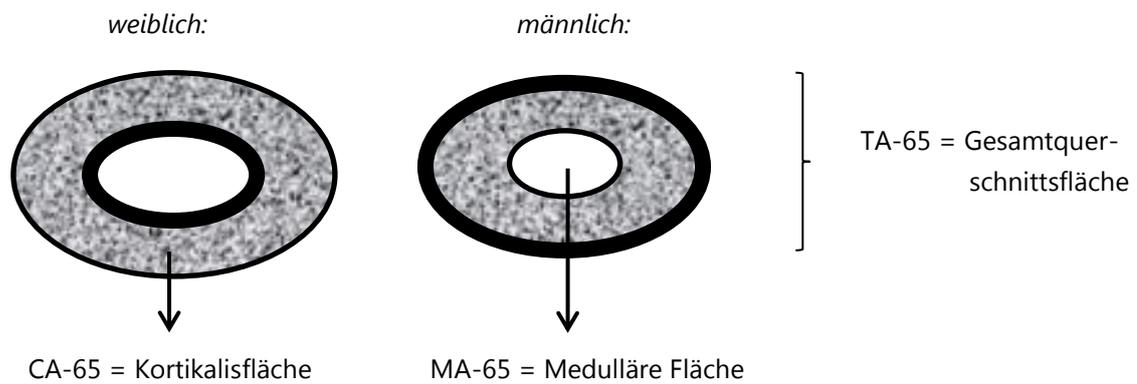
Papenberg konnte ebenfalls im Tierversuch eine hohe endostale Appositionsrate für die mit  $17\beta$ -Östradiol (bzw. Estradiolbenzoat) therapierten Ratten ermitteln (Papenberg 2011).

Die Ergebnisse der Kortikalisquerschnittsfläche (**CA-65**) bei den Mädchen in der vorliegenden Studie deuten daher auf einen fehlenden Östrogeneffekt und somit eine fehlende endostale Apposition hin. Östrogen fördert die Beschleunigung der Reifung, den Schluss der Epiphysenfuge sowie die Erhöhung der Osteoblastenaktivität. Ebenso führt Östrogen zu einer Hemmung der Osteoblasten-induzierten Rekrutierung von Osteoklasten. Testosteron hingegen fördert das Wachstum und die Reifung und Ossifikation der Epiphysenfuge.

Die Werte der Mädchen bewegten sich somit in allen drei Pubertätsstadien unterhalb des Mittelwerts. Präpubertär lagen sie bei  $-0,63 (\pm 0,73)$ . Im pubertären Alter kam es zu einer weiteren Reduktion der Kortikalisquerschnittsfläche auf  $-1,21 (\pm 0,73)$  und postpubertär kam es zu einem leichten Anstieg auf  $-0,98 (\pm 0,73)$ . Bei den Jungen hingegen zeigten sich die Werte in allen drei Pubertätsstadien auf einem konstanten Niveau im Normbereich.

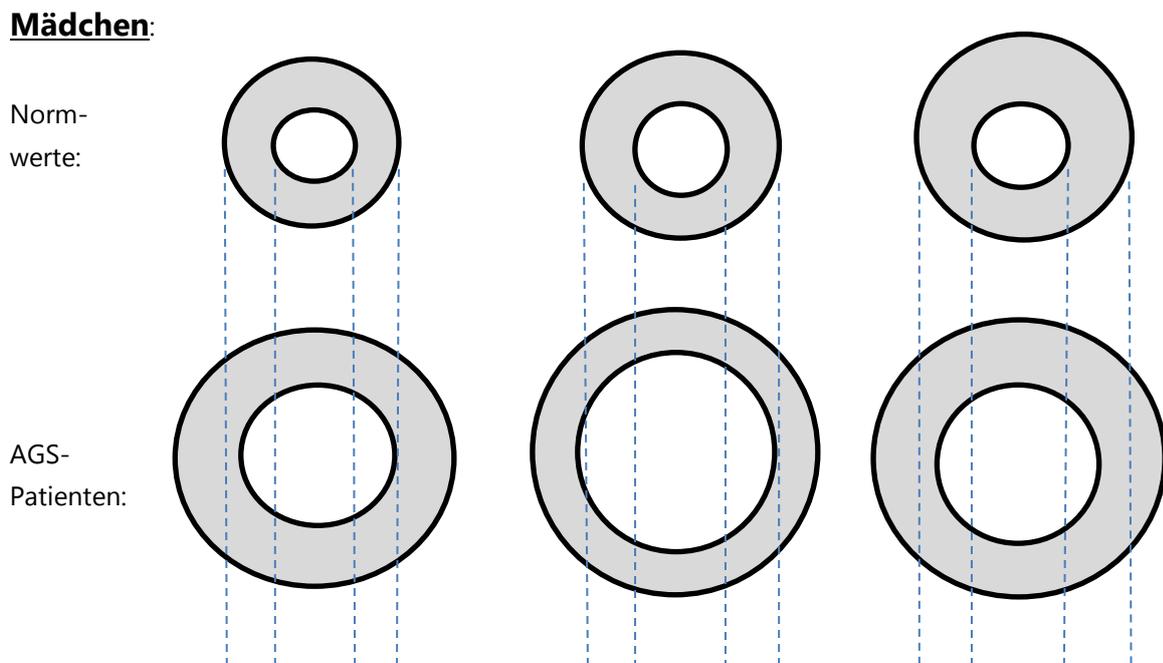
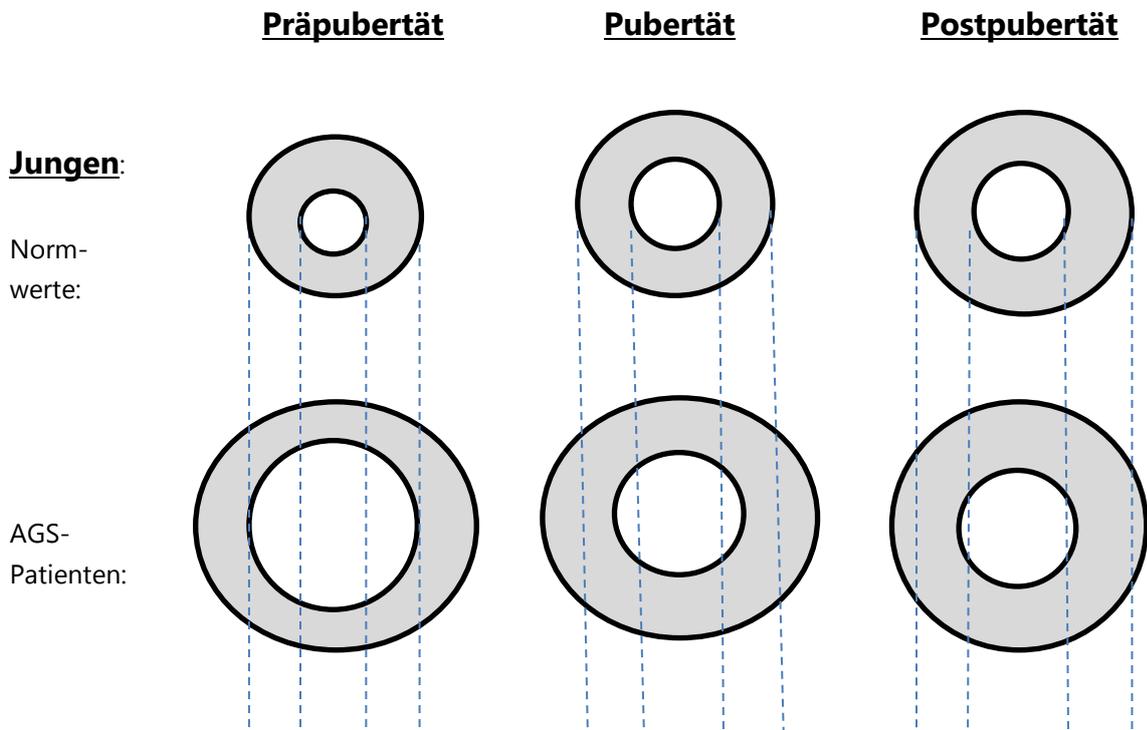
Nach standardisierter Korrektur für die Körpergröße zeigt sich die kortikale Querschnittsfläche (CA-65) bei den Mädchen präpubertär zwar etwas erhöht, jedoch in allen drei Pubertätsstadien konstant im Normbereich. Bei den Jungen hingegen nimmt sie kontinuierlich in allen drei Pubertätsstadien zu. Die Mittelwerte zeigen sich beiden Geschlechtern nach Korrektur für die Größe höher als die Normwerte (präpubertär  $0,73 \pm 1,17$ , pubertär  $0,61 \pm 1,35$  sowie postpubertär  $0,85 \pm 1,04$ ).

Zur besseren Veranschaulichung werden die Ergebnisse der postpubertären Messung im Folgenden anhand eines Ringmodells visualisiert:



**Abb. 31:** Knochengeometrie am 65%-Messpunkt bei den postpubertären Mädchen und Jungen mit AGS. Die Gesamtquerschnittsfläche ist bei den Mädchen vergrößert, ebenso die medulläre Fläche. Die verdickte Linie stellt die Knochenapposition dar: durch Östrogene eine stärkere **endostale** Knochenapposition, durch Testosteron hingegen eine stärkere **periostale** Knochenapposition.

Im Folgenden erfolgt eine Visualisierung der Knochengeometrieänderungen im zeitlichen Verlauf anhand eines Ringmodells:



**Abb. 32:** Veränderung der Knochengeometrie am 65%-Messpunkt bei Mädchen und Jungen mit AGS über alle drei Pubertätsstadien.

Bei den Jungen zeigt sich durch eine größere Gesamtquerschnittsfläche normale bis verbreiterte Kortikalis sowie eine konsequent niedrige Muskelquerschnittsfläche.

Bei den Mädchen ist ein fehlender Effekt der weiblichen Hormone auf den endostalen Umfang bzw. der medullären Fläche zu beobachten. Die Querschnittsfläche zeigt sich normal bezogen auf die Körpergröße durch periostale androgengetriggerte Knochenapposition. Durch die Korrektur für die Körpergröße ist ein deutlicherer Effekt zu beobachten.

Das Muskel- und Skelettsystem stellt eine Einheit dar. Dabei ist nicht das Körpergewicht die größte Kraft, die auf den Knochen einwirkt, sondern die Muskelkraft (Parfitt 2004).

Frost beschreibt diesen Zusammenhang in seinem Mechanostat-Modell, d.h. das Knochenwachstum und der Knochenabbau werden durch die maximale elastische Verformung des Knochens bestimmt. Ursächlich hierfür sind auftretende kurzzeitige Maximalkräfte, die ein Leben lang stattfinden. Der Knochen kann die einwirkenden Kräfte messen und somit seine Geometrie anpassen. Es besteht demnach im Muskel-Knochen-Regelkreis ein linearer Zusammenhang zwischen Muskelquerschnittsfläche und Knochenquerschnittsfläche (Frost 1987).

Die Muskelquerschnittsfläche (**MslA-65**) wurde in der vorliegenden Studie an der Unterarmmuskulatur gemessen. Sie war in allen Pubertätsstadien bei beiden Geschlechtern signifikant reduziert, bei den Mädchen mehr als bei den Jungen. Im präpubertären und pubertären Alter weisen beide Geschlechter ähnlich niedrigere Werte auf. Präpubertär lagen die Werte der Jungen bei  $-0,96 (\pm 0,68)$  und der Mädchen bei  $-0,85 (\pm 0,88)$ , pubertär bei  $-0,81 (\pm 0,64)$  und  $-0,94 (\pm 1,24)$ . Nach der pubertären Phase blieben die Werte der Jungen stabil, bei den Mädchen nahmen sie weiterhin ab auf  $-1,47 (\pm 1,26)$ .

Nach Korrektur für die Körpergröße zeigen sich die Werte für die Muskelquerschnittsfläche im Verlauf bei den Jungen aufsteigend, bei den Mädchen absteigend, jedoch bei beiden Geschlechtern im leicht reduzierten Normbereich stabil (präpubertär  $-0,11 \pm 0,16$ , pubertär  $-0,12 \pm 0,14$ , postpubertär  $-0,12 \pm 0,16$ ).

Die Muskelmasse ist bei den Jungen im Verlauf gleichbleibend, bei den Mädchen ist sie zum Teil deutlich reduziert. Dies könnte auf den sarkopenischen Effekt der Steroidtherapie zurückzuführen sein. Es ist bekannt, dass Steroide erhebliche Nebenwirkungen verursachen können, wie zum Beispiel die Induktion einer diabetischen Stoffwechsellage oder eine Gewichtszunahme, die sich oft schwer kontrollieren lässt. Weitere schwerwiegende Nebenwirkungen sind ein negativer Einfluss auf den Fettstoffwechsel, eine steroidinduzierte Osteoporose und auch Muskelatrophien (Karow *et al.* 2015). Die vorliegende Studie zeigte eine geringe Korrelation zwischen der Kortison-Dosis und der Muskelquerschnittsfläche (MslA-65).

Auch Umweltfaktoren wie Bewegung oder Ernährung wirken auf den Knochen ein. So konnten Schönau et al. zeigen, dass bei körperlicher Inaktivität es zu einem sekundären Knochenverlust infolge von Muskelatrophie kommen kann (Schönau *et al.* 2002). Andererseits konnten durch körperliche Aktivitäten, wie z.B. durch Springübungen der größte Zuwachs an Knochenmasse bzw. Knochendichte erzielt werden (Goulding *et al.* 2000). Ebenso konnte in Studien nachgewiesen werden, dass z. B. Vibrationstraining zu einer deutlichen Zunahme der Muskulatur führen kann (Machado *et al.* 2009).

In dieser Studie geht aus den Abbildungen hervor, dass bei diesem AGS-Kollektiv eine stetige Reduktion der Knochenparameter und der Muskelparameter stattfindet. Das deutet darauf hin, dass weniger Umbau am Knochen stattfindet durch eine geringere Osteoblastenaktivität.

Glukokortikoide haben eine antianabole Wirkung auf den Knochenmetabolismus. Sie verursachen eine verminderte Osteoblastendifferenzierung bei erhöhter Osteoblastenapoptose, wodurch es zu einem geringeren Knochenaufbau kommt (Bartl *et al.* 2009, Hofbauer *et al.* 1999).

Nur bei der kortikalen Dichte lässt sich ein stetiger Anstieg der Werte bei beiden Geschlechtern erkennen, was zu dem Bild des geringeren Knochenumbaus passt.

Anhand der Referenzdaten war auch in dieser Studie zu erwarten, dass die Jungen insgesamt mehr Knochen- und Muskelmasse aufweisen.

Vergleicht man die Werte der Mädchen und der Jungen miteinander, lassen sich bei der trabekulären Dichte (präpubertär, pubertär), kortikalen Dichte (pubertär), Kortikalisdicke (pubertär, postpubertär) und Kortikalisfläche (pubertär, postpubertär) bei den Mädchen statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) geringere Werte aufweisen. Besonders starke geschlechtsspezifische Unterschiede lassen sich bei der trabekulären Knochendichte und der kortikalen Dichte beobachten. Hier erreichen Mädchen nur 65% und 71% (Präpubertät und Pubertät) bzw. 61% (in der Pubertät) der männlichen Durchschnittswerte. Nicht ganz so ausgeprägt sind die Unterschiede der weiteren Knochendichtewerte (Kortikalisdicke: 99%, Kortikalisfläche: 96% und 97% der jeweiligen Durchschnittswerte bei Jungen). Ältere Kinder bzw. Jugendliche mit AGS scheinen sich tendenziell eher den alters- und geschlechtsentsprechenden Mittelwerten der Referenzdaten anzunähern.

Die Knochen- und Muskelparameter der AGS-Patienten bewegen sich überwiegend innerhalb der zwei Standardabweichungen zum Mittelwert des gesunden Referenzkollektivs, wie anhand der vorausgegangenen Abbildungen ersichtlich.

Mit zunehmendem Alter zeichnet sich ein Trend dahingehend ab, dass sich die Parameter den Mittelwerten des gesunden Referenzkollektivs annähern (Kortikalisfläche, Kortikale Dichte, Gesamtquerschnittsfläche, Trabekuläre Dichte).

Die initial höheren Knochenflächenparameter lassen sich durch die Wirkung von Androgenen erklären. Im Verlauf zeigen sich ein kumulativer negativer Effekt der Glukokortikoide und anschließend ein ausgleichender Effekt der Glukokortikoid-Dauertherapie zu Ende der Pubertät. Sowohl die Auswirkungen der Glukokortikoid-Substitutionstherapie auf den Knochen als auch die damit verbundene Suppression der adrenalen Androgene ist allerdings umstritten.

Die Fallzahlen in diesem Kollektiv sind sehr klein und können daher statistisch nicht weiter untersucht werden. Sie nehmen einen deskriptiven Charakter ein. Vorteile dieser Studie waren die in regelmäßigen Abständen wahrgenommenen Untersuchungstermine, in denen sowohl die Laborparameter bestimmt als auch die Knochenuntersuchungen durchgeführt werden konnten und somit einen vollständigen Datensatz für eine Längsschnittstudie lieferten.

### **5.5. Glukokortikoid-Substitutionstherapie**

Es ist bekannt, dass eine Langzeittherapie mit Glukokortikoiden auch einige Nebenwirkungen hat. Glukokortikoide wirken auf den Knochenstoffwechsel in zwei Schritten ein: zunächst erfolgt eine Zunahme des Knochenumbaus und der Osteoklastenaktivität, gefolgt von einem drastischen Rückgang der Knochenbildung und einer Zunahme der Osteozytenapoptose (Lukert *et al.* 1996, Canalis 1996). Weiterhin hemmen sie die Differenzierung von Osteoblastenvorläufern und führen so zu einem erhöhten Osteoporoserisiko.

Die optimale Behandlung des AGS ist und bleibt daher eine Herausforderung für Pädiater und Endokrinologen. Die fest verabreichten Kortison-Dosen führen zwangsläufig zu einer vorübergehenden Über- oder Unterdosierung, da Hydrocortison nicht den physiologischen Rhythmus der Cortisolfreisetzung nachahmen kann (Debono *et al.* 2009, Grossman 2010).

Eine Unterdosierung im Säuglingsalter führt aufgrund von Hyperandrogenismus zu einer Beschleunigung der Wachstumsgeschwindigkeit und einem vorzeitigen Verschluss der Epiphysen (Cameron *et al.* 1995), umgekehrt führt eine Überdosierung zur Wachstumsretardierung (Silva *et al.* 1997, Girgis *et al.* 1997). Hier stellt sich nun die Frage, ob die während der Pubertät erworbene Spitzenknochenmasse von der Glukokortikoid-Therapie betroffen sein könnte, da das gesamte pubertäre Wachstum abnimmt.

Auch in der vorliegenden Studie gestaltete es sich schwierig, die optimale Cortison-Dosis bei den AGS-Patienten einzustellen, vor allem in der Pubertät und beim weiblichen Geschlecht. Bei der ersten Messung im Alter von 2 Jahren betrug die mittlere Hydrocortison-Dosis bei den Jungen  $14,59 \pm 2,80$  mg/m<sup>2</sup>/Tag und bei den Mädchen  $12,92 \pm 1,91$  mg/m<sup>2</sup>/Tag. Präpubertär lagen die Werte beim Gesamtkollektiv bei  $15,57$  mg/m<sup>2</sup>/Tag  $\pm 2,93$ , in der Pubertät bei  $16,66$  mg/m<sup>2</sup>/Tag  $\pm 2,89$  und im postpubertären Stadium bei  $20,96$  mg/m<sup>2</sup>/Tag  $\pm 6,51$ , in Anlehnung an die aktuelle Leitlinie zur AGS-Therapie (AWMF 2010).

Unterteilt in Geschlechtern war die Kortisondosis präpubertär bei beiden Geschlechtern fast gleich (Jungen  $15,91 \pm 3,6$ , Mädchen  $15,14 \pm 2,0$ ). Im pubertären Alter war bei den Mädchen eine höhere Dosierung notwendig ( $17,81 \pm 4,3$  vs. Jungen  $16,51 \pm 3,0$ ). Im postpubertären Stadium wurde diese Differenz noch größer. Die Mittelwerte betragen hier für die Mädchen  $24,6 \pm 9,7$  und für die Jungen  $22,47 \pm 9,5$ . Insgesamt war hier eine recht hohe Kortison-Dosis notwendig, wobei sich hier die Frage nach der Compliance der Patienten stellt, die zum größten Teil ihre Medikamente im pubertären und postpubertären Alter selbstständig einnahmen. Diese Frage ist umso mehr berechtigt, da sich neben höheren Glukokortikoiddosen auch ansteigende Androgenkonzentrationen zeigten.

Eine tendenzielle Steigerung der Hydrokortisondosis ist von der präpubertären bis zur postpubertären Phase erkennbar und wurde auch von anderen Autoren beschrieben (Manoli *et al.* 2002, Pinto *et al.* 2003).

Charmandari's Erklärung für diesen Umstand liegt in den Änderungen in der Cortisol-Pharmakokinetik in der Pubertät. In seiner Studie zeigte sich eine vermehrte Kortison-Clearance ohne einen signifikanten Unterschied in der mittleren Halbwertszeit des gesamten Cortisols präpubertär (Mittelwert 80,2 min; SD 19,4), pubertär (Mittelwert 84,4 min; SD 24,9) und postpubertär (Mittelwert 96,7 min; SD 9,9). Weiterhin stellte er fest, dass die Halbwertszeit von freiem Cortisol bei Frauen im Vergleich zu Männern signifikant kürzer war ( $P = 0,04$ ). Diese Daten legen nahe, dass die Pubertät mit Veränderungen der Pharmakokinetik von Cortisol einhergeht, die zu einer erhöhten Clearance und einem erhöhten Verteilungsvolumen führen, ohne dass sich die Halbwertszeit ändert. Diese Veränderungen können Auswirkungen auf die Therapie von AGS und anderen Erkrankungen haben, die eine Kortisolsubstitution in der Jugend erfordern. Zur Therapieoptimierung schlug der Autor vor, die Substitutionstherapie auf mehr als drei Dosen pro Tag zu verteilen. Doch gerade in der Pubertät gestaltet sich dieser Vorschlag bezüglich der Compliance schwieriger in der Umsetzung (Charmandari *et al.* 2001).

Falhammar *et al.* versuchte 2007 unterschiedliche Substitutionsregimes (Hydrocortison, Kortisonacetat, Dexamethason und Prednisolon) miteinander zu vergleichen, sowohl in aktueller Dosierung als auch in kumulativer Dosis. In die Studie eingeschlossen wurden dabei 61 AGS-Patientinnen zwischen 18-63 Jahren ( $<30$  J:  $n=27$ ;  $\geq 30$  J:  $n= 34$ ). Es zeigten sich hierbei signifikant niedrigere Knochendichtewerte. Die Messorte waren hierbei der Oberschenkelhal sowie die Lendenwirbelsäule (L2-L4). Das Therapieregime sah folgendermaßen aus: die Patientinnen erhielten hauptsächlich Prednisolon ( $n=30$ ), gefolgt von Hydrocortison ( $n=17$ ), Dexamethason ( $n=7$ ) sowie Cortisonacetat ( $n=5$ ). Des Weiteren wurde eine Kombination aus zwei GC-Präparaten ( $n=2$ ) verabreicht. Dabei lag die durchschnittliche Hydrocortison-Äquivalentdosis bei  $16,9 \pm 0,9$  mg/m<sup>2</sup>/KOF. Zwischen der Glukokortikoid-Dosis, der Knochendichte oder den Knochenabbaumarkern konnte keine Korrelation festgestellt werden (Falhammar *et al.* 2007). Auch in der vorliegenden Studie zeigten die Korrelationsergebnisse, dass zwischen der Kortison-Dosis und der Knochendichte- bzw. Knochengeometrieparameter bis auf einen Wert kein Zusammenhang

besteht: eine signifikante Korrelation ( $r=0,590$ , 2-seitig) konnte in der Pubertät zwischen der Cortison-Dosis-BSA und nur dem Knochendichteparameter kortikale Dichte (CtD-65) festgestellt werden.

Weiterhin zeigte sich eine signifikante Korrelation ( $r=0,565$ , 2-seitig) zwischen der Kortison-Dosis und der Muskelquerschnittsfläche (MslA-65).

In der Pubertät zeigte sich eine positive Korrelation zwischen der Cortison-Dosis-BSA und der kortikalen Knochendichte (CtD-65).

Für alle weiteren Knochendichteparameter und Knochengeometrieparameter ergab sich kein Zusammenhang mit der täglichen Hydrokortison-Dosis pro BSA zu allen drei Messzeitpunkten in den Pubertätsstadien, was bestätigt, dass die Glucokortikoid-Dosis nicht mit der Knochendichte in Verbindung zu stehen scheint, wie zuvor bereits beschrieben (Falhammar *et al.* 2007, Stikkelbroeck *et al.* 2003). Hierfür könnte die geringe Fallzahl eine Rolle spielen.

## 6. Zusammenfassung

Das Adrenogenitale Syndrom ist eine autosomal rezessive Erkrankung, die durch mangelnde Aktivität der an der Cortisol-Synthese beteiligten Enzyme verursacht wird. Die Therapie des AGS erfolgt durch lebenslange Substitution von Glukokortikoiden. Dies erfolgt entweder als Monotherapie mit Hydrokortison bzw. nach Abschluss der Wachstumsphase mit Prednisolon, oder bei der SW-Form als Kombi-Therapie bestehend aus Prednisolon oder Hydrokortison und Fludrokortison.

Die Glukokortikoidtherapie gilt jedoch als die häufigste Ursache der medikamentösen Osteoporose. Für die Prävention und Diagnostik der Osteoporose spielt die Erfassung der Knochendichte daher eine wichtige Rolle. Sie dient als Maß für die Bruchfestigkeit eines Knochens.

Ziel der durchgeführten Untersuchung war daher, die Knochendichte von Kindern und Jugendlichen mit der Diagnose AGS durch 21-Hydroxylase-Defekt longitudinal zu untersuchen. Dabei wurden die Knochenmineraldichte, Knochengeometrie und Muskelmasse mit Hilfe der peripheren quantitativen Computertomographie (pQCT) während der Präpubertät, Pubertät und Postpubertät beurteilt. Alle Knochendichtemessungen wurden durch einen pQCT-Osteodensitometer vorgenommen, der sich im Dr. von Haunersches Kinderspital in München befindet. Somit waren die Werte vergleichbar und reproduzierbar. Die Messungen fanden am nicht-dominanten Radius an zwei Lokalisationen statt, am 4%-Messpunkt und am 65%-Messpunkt.

Die Probanden wurden getrenntgeschlechtlich in drei Pubertätsstadien unterteilt und für jede Gruppe die durchschnittliche Knochendichte mit Standardabweichung dargestellt. Untersucht wurden neben der Knochendichte und –geometrieparameter auch Körpergröße, Gewicht, BMI, Laborparameter und die Kortisondosis.

Die benötigten Daten konnten aufgrund präziser Dokumentationen nahezu vollständig aus den Patientenakten erhoben werden. Mit 18 Patienten handelt es sich um eine kleine Kohorte.

Um die gemessenen Knochendichtewerte der AGS-Patienten beurteilen zu können, sind Referenzwerte notwendig, die das Geschlecht und das Alter mitberücksichtigen. Für die bessere Vergleichbarkeit der Messergebnisse wurden daher die auxiologischen Daten von Kindern und Jugendlichen unterschiedlichen Alters als altersunabhängiger Standard Deviation Scores (SDS) angegeben. Dabei entstammen die zu Grunde liegenden Normwerte der DONALD-Studie. Diese Referenzen sind besonders geeignet, da es sich bei der DONALD-Studie um eine Vergleichskohorte handelt, die gleichzeitig longitudinal, regional und zeitnah ist und einen umfassenden Stichprobenumfang bietet.

Die Untersuchung zeigte, dass die Knochendichte von der Kindheit bis zum Jugendalter, vor allem aber nach der Pubertät, eine Reduzierung der trabekulären Knochenmineraldichte (bei den Mädchen mehr als bei den Jungen) **[TrbD-4]** beobachtet werden konnte, diese sich aber postpubertär im Normalbereich zeigte. Die kortikale Knochendichte **[CtD-65]** nahm jedoch im Verlauf bei beiden Geschlechtern zu, insbesondere bei Buben postpubertär, bewegte sich dann jedoch ebenfalls im Nombereich, allerdings in unterschiedlicher Richtung. Die relative kortikale Querschnittsfläche **[CA-65]** zeigte sich bei allen AGS-Patienten auf einem reduzierten Niveau stabil. Nach Korrektur für die reduzierte Körpergröße lag sie bei den Jungen postpubertär im Durchschnitt bei + 1 SD. Bei der Knochengeometrie nahmen zwar die Gesamtquerschnittsfläche **[TA-65]** und medulläre Fläche **[MA-65]** bei AGS-Patienten vom präpubertären bis postpubertären Alter kontinuierlich ab, lagen aber postpubertär immer noch deutlich über den Werten des Referenzkollektivs, d.h. es entwickelten sich früh breite Knochen mit einer großen Markhöhle.

Diese Umverteilung des Knochens zu Ungunsten der Kortikalis betraf insbesondere Mädchen in der Postpubertät. Dies kann Folge der Interaktion von Androgenen und Östrogenen sein.

Es ist anzunehmen, dass erhöhte Androgenspiegel zu einer erhöhten periostalen Knochenapposition führten. Besonders unter Steroidgabe kommt es zu einem breiteren Knochen mit einer relativ großen medullären Fläche, so dass die Kortikalis relativ klein und dünn ist und somit der Knochen nicht mehr ganz so stabil. Östrogen fördert die Beschleunigung der Reifung, den Schluss der Epiphysenfuge sowie die Erhöhung der Osteoblastenaktivität. Ebenso führt Östrogen zu einer Hemmung der osteoblasten-induzierten Rekrutierung von Osteoklasten. Testosteron hingegen fördert das Wachstum und die Reifung und Ossifikation der Epiphysenfuge.

Bei den Jungen zeigte sich eine größere Gesamtquerschnittsfläche bei einer normalen bis verbreiterten Kortikalis sowie eine konsequent niedrige Muskelquerschnittsfläche **[MslA-65]**. Bei den Mädchen war ein fehlender Effekt der weiblichen Hormone auf den endostalen Umfang bzw. der medullären Fläche zu beobachten. Die Querschnittsfläche zeigte sich normal bezogen auf die Körpergröße durch periostale androgengetriggerte Knochenapposition. Durch die Korrektur für die Körpergröße ist ein deutlicherer Effekt zu beobachten.

Die beobachteten Veränderungen in der Knochendichte und Knochengeometrie bei AGS-Patienten können sich möglicherweise langfristig auf die Knochenstabilität auswirken.

Diese longitudinale Studie über die Knochendichtewerte der AGS-Patienten zeigt durch die aktuelle angewandte Hydrocortison-Substitution keinen erheblichen Einfluss auf die Knochendichtewerte.

Allerdings ist die Fallzahl dieser Studie sehr klein, um geringe Auswirkungen der aktuellen Glukokortikoid-Substitutionstherapie auf den Knochen und somit Frakturrisiken ausschließen zu können. Hier empfehlen sich weitere Langzeitstudien, um festzustellen, ob mit weiteren

Abnahmen der Knochenparameter zu rechnen wäre und dies gegebenenfalls die erhöhte Frakturrate im Erwachsenenalter erklären würde.

AGS-Patienten sind durch die lebenslange Glukokortikoidtherapie per se einem höheren Risiko ausgesetzt, bei möglicherweise nicht optimal eingestellter Substitutionstherapie Langzeiteffekte zu erleiden.

Deshalb sollten regelmäßige pädiatrische Vorstellungen stattfinden. In den Verlaufskontrollen sollten auch endokrinologische Laborparameter bestimmt werden, um erforderliche Anpassungen der medikamentösen Therapie rechtzeitig durchführen zu können. Hierbei sollte die Optimierung gemäß dem Motto „so wenig wie möglich, so viel wie nötig“ angestrebt werden.

Des Weiteren sollten die Patienten - um die negativen Effekte der lebenslangen Glukokortikoidtherapie auf den Knochen weitestgehend zu minimieren - ausreichend über präventive Maßnahmen aufgeklärt werden. Hierzu zählen körperliche Aktivität, adäquate Ernährung, Vermeidung von Unter- und Übergewicht, ausreichende Zufuhr von Kalzium sowie mögliche Vitamin D-Substitution.

## 7. Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
Abb.	Abbildung
ACTH	Adrenocortikotropes Hormon
AGS	Adrenogenitales Syndrom
AP	alkalische Phosphatase
AR	Androgenrezeptor
BMD	Bone mineral density
BMDcort-4	Kortikalisdichte
BMDtot-4	Gesamtknochendichte
BMI	Body mass index
BP-3	IGF-Binding-Protein-3
bzgl.	bezüglich
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CA-65	Kortikalisfläche
cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikmeter
Cortis	Glukokortikoide
CtD-65	Kortikale Dichte
CtTh-65	Kortikalisdicke
d.h.	das heißt
DEXA	Dual-Photonen-X-ray-Absorptiometrie
DHEAS	Dehydroepiandrosteron-Sulfat
DPA	Dual-Photonen-Absorptiometrie
E2	Östradiol
ER	Östrogenrezeptor
etc.	et cetera
FSH	Follikelstimulierendes Hormon
g	Gramm
ggf.	gegebenenfalls
i. U.	Im Urin
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht

I	Liter
LH	Luteinisierendes Hormon
m	Meter
(m)	männlich
m <sup>2</sup>	Quadratmeter
MA-65	Knochenmarksfläche/Medulläre Fläche
Max	Maximum
mg	Milligramm
ml	Milliliter
mmol	Millimol
MslA-65	Muskelquerschnittsfläche
mSv	Millisievert
MW	Mittelwert
N	Anzahl
ng	Nanogramm
nmol	Nanomol
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
Pat	Patienten/Patientinnen
pQCT	periphere quantitative Computertomographie
PRA	Plasmareninaktivität
PTH	Parathormon
Q	Qualitativ
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitative Ultraschallsonometrie
r	Pearson'scher Korrelationskoeffizient
r <sup>2</sup>	Bestimmtheitsmaß
RANKL	Rezeptor Aktivator des NF- $\kappa$ B- Liganden
s.o.	siehe oben
SD	Standardabweichung
sog.	Sogenannt
SPA	Single-Photonen-Absorptiometrie
SV	Simple Virilising Form, einfach virilisierendes AGS (ohne Salzverlust)
SW	Salt Wasting Form, Salzverlust-AGS (mit Salzverlust)
TA-65	Gesamtknochenquerschnittsfläche
Tab.	Tabelle
TrbD-4	Trabekuläre Dichte
u.a.	unter anderem
vs	versus
(w)	weiblich

WHO	Weltgesundheitsorganisation
z. B.	zum Beispiel
z. Z.	zur Zeit
µg	Mikrogramm
µm	Mikrometer
<	kleiner
>	größer
17- OHP	17-Hydroxy-Progesteron

## 8. **Abbildungsverzeichnis**

- Abb. 1: Knochengeometrie im Längenwachstum
- Abb. 2: Auswahl der Patienten
- Abb. 3: XCT 2000 Bone Scanner (Stratec Medizintechnik GmbH)
- Abb. 4: Distale Parameter am 4% Messpunkt
- Abb. 5: Proximale Parameter am 65% Messpunkt
- Abb. 6: Größen
- Abb. 7: Größen-SD
- Abb. 8: Gewicht
- Abb. 9: Gewichts-SD
- Abb. 10: BMI-SD
- Abb. 11: TrbD4-SD
- Abb. 12: TA4-SD
- Abb. 13: CtD65-SD
- Abb. 14: CtD65-SD
- Abb. 15: CtTh65-SD
- Abb. 16: CtTh65-SD
- Abb. 17: CA65-SD
- Abb. 18: CA65-SD größenadaptiert
- Abb. 19: TA65-SD
- Abb. 20: TA65-SD größenadaptiert
- Abb. 21: MA65-SD
- Abb. 22: MslA65-SD
- Abb. 23: MslA65-SD
- Abb. 24: MslA65-SD größenadaptiert
- Abb. 25: Knochenflächenparameter-SD
- Abb. 26: Knochendichteparameter
- Abb. 27: Pregnantriol und Knochenflächenparameter
- Abb. 28: 17-OHP und Knochenflächenparameter
- Abb. 29: DHEAS und Knochenflächenparameter
- Abb. 30: Androstendion und Knochenflächenparameter
- Abb. 31: Knochengeometrie am 65%-Messpunkt
- Abb. 32: Veränderung der Knochengeometrie am 65%-Messpunkt

## 9. Tabellenverzeichnis:

Tab. 1:	Formen des AGS
Tab. 2:	Äquivalenzdosis Glukokortikoide
Tab. 3:	Laborwerte und Assays
Tab. 4:	Größen-SD
Tab. 5:	Gewichts-SD
Tab. 6:	BMI-SD
Tab. 7:	Dosis-BSA
Tab. 8:	17-OHP
Tab. 9:	Pregnantriol
Tab. 10:	DHEAS
Tab. 11:	Androstendion
Tab. 12:	Zusammenfassung Patientenkollektiv und Laborparameter
Tab. 13:	Trabekuläre Dichte
Tab. 14:	Gesamtfläche Distal
Tab. 15:	Kortikale Dichte
Tab. 16:	Kortikalisdicke
Tab. 17:	Kortikalisquerschnittsfläche
Tab. 18:	Kortikalisquerschnittsfläche größenadaptiert
Tab. 19:	Gesamtquerschnittsfläche
Tab. 20:	Gesamtquerschnittsfläche größenadaptiert
Tab. 21:	Medulläre Fläche
Tab. 22:	Muskelquerschnittsfläche
Tab. 23:	Muskelquerschnittsfläche größenadaptiert
Tab. 24:	Zusammenfassung Knochendichteparameter
Tab. 25:	Vergleich Knochendichte bei Jungen und Mädchen
Tab. 26:	Korrelationsergebnisse Cortison-Dosis vs. Knochendichteparameter
Tab. 27:	Korrelation Kortikalisfläche mit Laborparameter
Tab. 28:	Korrelation Querschnittsfläche mit Laborparameter
Tab. 29:	Korrelation Kortikalis- und Gesamtquerschnittsfläche mit Größe
Tab. 30:	Korrelation Kortikalis- und Gesamtquerschnittsfläche mit BMI
Tab. 31:	Androstendion-Referenzbereiche
Tab. 32:	Studienlage zu Knochendichte bei Patienten mit AGS

## 10. Literaturverzeichnis

Abdolvahab-Emminger H, Benz C: Physikum exakt. Das gesamte Prüfungswissen für die 1. ÄP; 199 Tabellen ; (Medi-Learn Gütesiegel). Thieme, Stuttgart, 2005, S. 83-85.

Ahmed SF, Horrocks IA, Patterson T, et al.: Bone mineral assessment by dual energy X-ray absorptiometry in children with inflammatory bowel disease: evaluation by age or bone area. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004, S. 276-280.

Akhmetova VL, Ramova ZF, et al.: Mutational spectrum of the gene for 21-hydroxylase in the patients with congenital adrenal hyperplasia from Bashkortostan. Genetika, Vol. 44, No. 10, 2008, S. 1420–1428.

Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, et al.: Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight-adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. The Journal of pediatrics, Vol. 130, No. 1, 1997, S. 128–133.

Altwein JE, Homoki J: Nervenerhaltende, schaftresezierende Feminisierungsoperation zur Korrektur des virilisierten Genitales: Erfahrungsbericht über 25 Kinder mit adrenogenitalem Syndrom. European Journal of Pediatric Surgery, Vol. 44, No. 04, 1989, S. 228–233.

Anderson F, Francis R, et al.: Androgen therapy in eugonadal men with osteoporosis – effects of 6 months on markers of bone formation and resorption. J Bone Miner Res 1997, S. 472–478.

Antal Z, Zhou P: Congenital adrenal hyperplasia: diagnosis, evaluation, and management. Pediatrics in review / American Academy of Pediatrics, Vol. 30, No. 7, 2009, S. 49-57.

Arlt W, Willis DS, Wild SH, et al.: The United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE), Health Status of Adults with Congenital Adrenal Hyperplasia: A Cohort Study of 203 Patients, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 95, Issue 11, 2010, S. 5110–5121

Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, et al.: Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. The Journal of clinical endocrinology and metabolism, Vol. 94, No. 8, 2009, S. 2835–2840.

Ärzteblatt: Geschlechtsangleichende Operationen an Kindern werden verboten. 07.05.2021, abgerufen am 06.07.2021.

Aumüller, G. Anatomie. 208 Tabellen. Thieme, Stuttgart, 2007, S. 50-55, S. 198.

Avent ND, Chitty LS: Non-invasive diagnosis of fetal sex; utilisation of free fetal DNA in maternal plasma and ultrasound. Prenatal diagnosis, Vol. 26, No. 7, 2006, S. 598–603.

Azziz R, Dewailly D, Owerbach D: Clinical review 56: Nonclassic adrenal hyperplasia: current concepts. J Clin Endocrinol Metab, 1994, S. 810-5.

Bachelot A, Plu-Bureau G, Thibaud E, et al.: Long-term outcome of patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone Research*. 2007, S. 268–276.

Baenkler HW, Clement U, Fritze D: *Innere Medizin*. 299 Synapsen. Thieme, Stuttgart, 2001. S. 748.

Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, et al.: CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003, 5680–5688.

Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi S, et al.: Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia-Romagna region of Italy, *Pediatrics*, Vol. 98, 3 Pt 1, 1996, S. 362–367.

Bandeira FF, Miranda CR, et al.: High bone mass associated with berardinelli lipodystrophy. *Endocrine practice: official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*, Vol.13, No.7, 2007, S. 764–769.

Bartl R, Gradinger R: Aktuelle Diagnostik und Therapie der Osteoporose auf der Basis der "European Guidance 2008". *Orthopäde*38: 2009, S. 365-379.

Bartl R: *Osteoporose. Prävention - Diagnostik - Therapie ; 10 Tabellen*. Thieme, Stuttgart, New York, NY, 2008, S. 8-21.

Bartl R, Bartl C, Gradinger R: Medikamenteninduzierte Osteopathien. *Orthopäde*38: 2009, S. 1245–1261.

Baskin LS: Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstructive implications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004, S. 581–587.

Baxter-Jones AD, et al.: A longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual from adolescence to young adulthood. *Bone*. 2008, S. 1101-1107.

Bechtold S et al.: Sexual difference in bone geometry of adult patients with classical congenital adrenal hyperplasia: data using peripheral quantitative computed tomography. *Horm Res Paediatr*. 2014, S. 171-178.

Bechtold-Dalla Pozza S: Knochendichtemessung am wachsenden Skelett und klinische Konsequenzen. Bone density measurements on growing skeletons and the clinical consequences. *Zeitschrift für Rheumatologie*, Vol. 70, No. 10, 2011, S. 844-852.

Bianchi ML, Baim S, Bishop NJ, et al.: Official positions of the International Society for Clinical Densitometry (ISCD) on DXA evaluation in children and adolescents. *Pediatric nephrology (Berlin, Germany)*, Vol. 25, No. 1, 2010, S. 37–47.

Biersack HJ: *Die wichtigsten Diagnosen in der Nuklearmedizin*. Springer, Berlin, 2002. S. 122-123.

Bürgerliches Gesetzbuch: § 1631c Absatz 2 Satz 1 BGB-E. 05/2021

Bishop NP, Braillon NP, Burnham J, et al.: Dual-energy X-ray absorptiometry assessment in children and adolescents with diseases that may affect the skeleton: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *Journal of clinical densitometry: the official journal of the International Society for Clinical Densitometry*, Vol. 11, No. 1, 2008, S. 29–42.

Bjarnason K, Hassager C, Svendsen OL, et al.: Anteroposterior and Lateral Spinal DXA for the Assessment of Vertebral Body Strength: Comparison with Hip and Forearm Measurement. *Osteoporosis International*, 1996, S. 37-42.

Black DM, Cummings SR, Genant HK, et al.: Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* 7: 1992, S. 633-638.

Böhm A, Friese E, et al.: Körperliche Entwicklung und Übergewicht bei Kindern und Jugendlichen – Eine Analyse von Daten aus ärztlichen Reihenuntersuchungen des Öffentlichen Gesundheitsdienstes im Land Brandenburg. *Monatsschr Kinderheilkd* 2002. S. 48-57.

Bohndorf K, et al.: *Radiologische Diagnostik der Knochen und Gelenke*, Thieme, 2017, S. 348.

Bolotin HH, Sievänen H: Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry In vivo bone mineral density can seriously mislead diagnostic/prognostic interpretations of patientspecific bone fragility. *J Bone Miner Res* 16: 2001, S. 799-805.

Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, et al.: Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: deceleration of growth velocity during puberty. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 92, No. 5, 2007, S. 1635–1639.

Bonjour JP, Theintz G, Law F, et al.: Peak bone mass. *Osteoporosis international: a joint initiative of the International Osteoporosis Foundation and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 1994, S. S7-13.

Bousson V, Meunier V, Bergot A, et al.: Distribution of intracortical porosity in human midfemoral cortex by age and gender. *J Bone Miner Res*, 16, 2001, S. 1308-1317.

Bradney M, Pearce G, Naughton G, et al. Moderate exercise during growth in prepubertal boys: changes in bone mass, size, volumetric density, and bone strength: a controlled prospective study. *J Bone Miner Res*. 1998, S. 1814-21.

Braun MJ, et al.: Clinical evaluation of a high-resolution new peripheral quantitative computed tomography (pQCT) scanner for the bone densitometry at the lower limbs, *Phys. Med. Biol.*, Vol.43, 1998, S. 2279–2294.

Butz S, Wüster C, Scheidt-Nave C, et al.: Forearm BMD as measured by peripheral quantitative computed tomography (pQCT) in a German reference population *Osteoporosis Int* 4: 1994, S. 179–184.

Cameron FJ, Kaymakci B, et al.: Bone mineral density and body composition in congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995, S. 2238–2243.

Canalis E: Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1996; 81: 4331-4447.

Cann CE: Quantitative CT for determination of bone mineral density: a review. *Radiology* 166: 1998, S. 509-522.

Chahda C: Aufgaben eines Diätassistenten im Forschungsinstitut für Kinderernährung. *Ernähr-Umsch*, 24, 1987, S. 522-524.

Charmandari E, et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, S. 2701-2708.

Chen ZL, Arendell, Aickin M, et al.: Hip bone density predicts breast cancer risk independently of Gail score: results from the Women's Health Initiative. *Cancer*, Vol. 113, No. 5, 2008, S. 907–915.

Chertin B, Hadas-Halpern I, Fridmans A, et al.: Transabdominal pelvic sonography in the preoperative evaluation of patients with congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Ultrasound* 2000, S. 122–124.

Christiansen P, Molgaard C, Müller J: Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone Research*. 2004, S. 133–136.

Christiansen C: Osteoporosis: Diagnosis and Management Today and Tomorrow. *Bone*, 1995. 17 (5 Suppl.): S. 513-516.

Chwalczynska A, Pluskiewicz W, Strycka J, Bolanowski M: Quantitative ultrasound at the hand phalanges in adolescent boys in relation to their pubertal development and physical efficiency. *Endokrynol Pol*. 2013, S. 353-357.

Clark EM, Ness AR, Tobias JH: Vigorous physical activity increases fracture risk in children irrespective of bone mass: a prospective study of the independent risk factors for fractures in healthy children. *J Bone Miner Res*. 2008, S. 1012-1022.

Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al.: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Hormone research*, Vol. 58, No. 4, 2002, S. 188–195.

Concolino PA, Minucci A, Mello E, et al.: A new CYP21A2 nonsense mutation causing severe 21-hydroxylase deficiency. *Clinical chemistry and laboratory medicine: CCLM / FESCC*, Vol. 47, No. 7, 2009, S. 824–825.

Concolino PE, Mello E, Minucci A, et al.: A new CYP21A1P/CYP21A2 chimeric gene identified in an Italian woman suffering from classical congenital adrenal hyperplasia form. *BMC medical genetics*, Vol. 10, 2009, S. 72.

Consensus Development Conference 1993 Jun; 94(6): S. 646-65.

Creighton SM, Minto CL, Steele SJ: Objective cosmetic and anatomical outcomes at adolescence of feminizing surgery for ambiguous genitalia done in childhood. *Lancet* 2001, S. 124–125.

Creighton SM. Feminizing genital surgery: what should be done and when? *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2005, S. 63–69.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, et al.: Risk factors for hip fractures in white women. *N Engl J Med* 332: 1995, S. 767-773.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al.: Bone density at various sites for prediction of hip fracture-res. *Lancet*, 1993; 341: S. 72-75.

Cummings SR, Black DM, Nevitt MC, et al.: Appendicular Bone Density and Age Predict Hip Fracture in Women. *JAMA*. 1990; 263: S. 665-668.

Cutler GB, Laue L: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *The New England journal of medicine*, Vol. 323, No. 26, 1990, S. 1806–1813.

De Almeida Freire PO, Valente De Lemos-Marini SH, et al.: Classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: a cross-sectional study of factors involved in bone mineral density. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*. 2003, S. 396–401.

De Jong TPVM, Boemers TML: Neonatal management of female intersex by clitorovaginoplasty. *J Urol* 1995; 154: S. 830–832.

Debono M, Price JN, Ross RJ: Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Practice and Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 2009, S. 221-232.,

Delmas PD: Do We Need to Change the WHO Definition of Osteoporosis? *Osteoporosis international : a joint initiative of the International Osteoporosis Foundation and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, 11 (2000), 2000, S. 189–191.

Dequeker J, Reeve J, Pearson J, et al.: Quantitative Assessment Of Osteoporosis Study Group. Multicentre European COMAC-BME study on the standardisation of bone densitometry procedures. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*, Vol. 1, No. 2, 1993, S. 127–131.

D'Ippolito G, Schiller P, et al.: Age-related osteogenic potential of mesenchymal stromal stem cells from human vertebral bone marrow. *J Bone Miner Res*, 14, 1999, S. 1115-1122.

Dörr HG, Riepe FG: AWMF Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Leitlinien der Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin (DGKJ), 01/2010, AWMF-Leitlinien-Register Nr. 027/04

Dörr HG, Nennstiel-Ratzel U: AGS-Screening - Neugeborenen-Screening auf das Adrenogenitale Syndrom mit 21-Hydroxylase-Defekt. *Kinderärztliche Praxis*, 2005. 76: S. 284-291.

Dörr HG: Growth in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Hormone research*, 68 Suppl 5, 2007, S. 93–99.

Dörr HG, Schulze E: Das adrenogenitale Syndrom (AGS). *Der Gynäkologe : Fortbildungsorgan der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe*, 31 (1998), 1998, S. 539–548.

Dörr HG, Sippell WG, Willig RP: Pränatale Diagnostik und Therapie des Adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit 21-Hydroxylase-Defekt. *Geburtshilfe und Frauenheilkunde*, Vol. 52, No. 10, 1992, S. 586–588.

Dörr HG, Sippell WG, Bidlingmaier F, et al.: Erfahrungen mit einem gezielten Screening zur Früherkennung des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms (AGS) mit 21-Hydroxylase-Defekt. *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*, Vol. 138, No. 1, 1990, S. 17–22.

Duboeuf F, Jergas M, Schott AM, et al.: A comparison of bone densitometry measurements of the central skeleton in post-menopausal women with and without vertebral fracture. *Br-J-Radiol*. 1995, S. 747-53.

Eliakim A, Nemet D, Wolach B: Quantitative ultrasound measurements of bone strength in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2001, S. 159-64.

Ellis KJ, Shypailo RJ, Wong WW, Abrams SA: Bone mineral mass in overweight and obese children: diminished or enhanced? *Acta Diabetol*. 2003, S. 274-277.

El-Maouche D, et al.: Cortical bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, S. 330-337.

Elnecave RH, Kopacek C, Rigatto M, et al.: Bone mineral density in girls with classical congenital adrenal hyperplasia due to CYP21 deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2008, S. 1155-1162.

Endokrinologikum; hormone-parameter androstendion, Stand 17.06.2019.

Esser G, Ballaschk K: *Lehrbuch der Klinischen Psychologie und Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen*. 90 Tabellen. Thieme, Stuttgart, 2011. S. 406.

Eugster EA, Dimeglio LA, Wright JC, et al.: Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis. *The Journal of pediatrics*, Vol. 138, No. 1, 2001, S. 26–32.

Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, et al.: Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2007, S. 4643–4649.

Faßbender WJ, Pfeilschifter J: *Osteoporose kompakt*. Schattauer GmbH Verlag für Medizin und Naturwissenschaften, 2008. S. 127.

Felsenberg D: Bilgebende Verfahren und Knochendichtemessungen. In: „Osteoporose. Moderne Diagnostik – therapeutische Konsequenzen in für Klinik und Praxis“, Seibel MJ, Kraenzlin M.E. (Hrsg.), Karger GmbH, Freiburg, 1995, S. 6-12.

Fleischer H: „Grundlagen der Statistik.“ Schorndorf: Hofmann (Verlag), 1988.

Fogelman I, Ryan P: Measurement of bone mass. *Bone*; 13; Suppl. 1; 1992. S. 23-28.

Freyschmidt J: *Skeletterkrankungen. Klinisch-radiologische Diagnose und Differentialdiagnose*. Springer Berlin Heidelberg; Imprint; Springer, Berlin, Heidelberg, 1993. S. 130-132. S. 448.

Frisch H, Waldhauser F, Lebl J, et al.: Congenital adrenal hyperplasia: lessons from a multinational study. *Hormone research*, 57 Suppl 2, 2002, S. 95–101.

Frost HM: Bone development during childhood. A tutorial (some insights of a new paradigm), In: Schönau E.: Pediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapie. Elsevier Science BV, Amsterdam. 1996; S. 3-39.

Frost HM: The mechanostat: a proposed pathogenic mechanism of osteoporoses and the bone mass effects of mechanical and nonmechanical agents. Bone Miner. 1987, S. 73-85.

Genant HK, Block JE, Steiger P, et al.: Quantitative computed tomography in assessment of osteoporosis; Semin Nucl Med. 1987, S. 316-333.

Genant HK, Engelke K, Fuerst T, et al.: Noninvasive assesment of bone mineral and structure: state of the art. J Bone Miner Res 11: 1996, S. 707-730.

Girgis R, Winter JSD: The effects of glucocorticoid replacement therapy on growth, bone mineral density, and bone turnover markers in children with congenital adrenal hyperplasia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 1997, S. 3926–3929.

Glatt K, Garzon DL, Popovic J: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Journal for specialists in pediatric nursing : JSPN, Vol. 10, No. 3, 2005, S. 104–114.

Glüer CC, Faulkner KG, Estilo MJ: Quality assurance for bone densitometry research studies: concept and impact. Osteoporos Int 3: 1993. S. 227-235.

Glüer CC, Genant HK: Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. J Comput Assist Tomogr 13: 1989, S. 1023-1035.

Glüer CC, Reiser UJ, Davis CA, et al.: Vertebral mineral determination by quantitative computed tomography (QCT): accuracy of single and dual energy measurements. J. Comput Assist Tomogra 12: 1998, S. 242-258

Glüer CC, Steiger P, Selvidge R, et al.: Comparative assessment of the dual photon absorptiometry and dual-energy radiography. Radiology 174: 1990, S. 223-228.

Gonnelli S, Cepollaro C, Agnusdei D, et al.: Diagnostic value of ultrasound analysis and bone densitometry as predictors of vertebral deformity in postmenopausal women; Osteoporos Int. 1995, S. 413-418.

Goulding A, Jones IE, Taylor RW, et al.: More broken bones: a 4-year double cohort study of young girls with and without distal forearm fractures. J Bone Miner Res. 2000, S. 2011-2018.

Gowin W, Felsenberg D: Methods in osteodensitometry. In: Schönau E.: Pediatric Osteology: New Developments in Diagnostics and Therapie. Elsevier Science BV, Amsterdam. 1996, S.73-81.

Gradinger R, Gollwitzer H: Ossäre Integration. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2006, S. 26.

Greendale GA, Edelstein S, Barrett-Connor E: Endogenous sex steroids and bone mineral density in older women and men: the Ranch Bernardo Study. *Journal of Bone and Mineral Research* 12, 1997, S. 1833-1843.

Greenspan SL, Maitland LA, Myers, et al.: Femoral Bone Loss Progress with Age: A Longitudinal Study in Women Over Age 65. 1994, S. 1959-1960.

Gressner AM, Arndt T: *Lexikon der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. Springer, Berlin, Heidelberg, 2013, S. 366-368.

Greulich WW, Pyle SI: *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist*. 2 ed. Palo Alto: Stanford University Press, 1959.

Grossman AB: The Diagnosis and Management of Central Hypoadrenalism. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2010, S. 4855–4863.

Guo CY, Weetman AP, Eastell R: Bone turnover and bone mineral density in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clinical Endocrinology*. 1996, S. 535–541.

Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, et al.: Bone mineral density in prepubertal and in adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*. 1997, S. 671–674.

Hadji P, Wüster C, Emons G, Schulz KD: Prävention der Osteoporose-eine Herausforderung für die gynäkologische Praxis. *Frauenarzt* 12, 1998, Sonderdruck 1-10.

Hadji P, Emons G, Schulz KD: Möglichkeiten und Grenzen der Osteoporosetherapie; *Frauenarzt*, 2001; 42, S. 2-13.

Hadji P, Bock K, Wüster C, et al.: Osteodensitometrie: Quo vadis? Möglichkeiten und Grenzen der modernen Osteoporosediagnostik. *Reproduktionsmedizin*; 17; 2001, S. 261-270.

Hagenfeldt K, Ritzen EM, Ringertz H, et al.: Bone mass and body composition of adult women with congenital virilizing 21-hydroxylase deficiency after glucocorticoid treatment since infancy. *Eur J Endocrinol* 143. 2000, S. 667–671.

Hahn TJ, Halstead LR, et al.: Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 1979, S. 655-665.

Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, et al. and the MEWPE-CAH study group: Growth Patterns and Final Height in Congenital Adrenal Hyperplasia due to Classical 21-Hydroxylase Deficiency; Results of a Multicenter Study *Hormone Research*. 2001, S. 161–171.

Hasanoglu A, Bideci A, Cinaz P, et al.: Bone mineral density in childhood obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2000, S. 307-311.

Heaney RP, Abrams S, et al.: Peak bone mass *Osteoporos. Int*. 2000, S. 985-1009.

Heap J, Murray MA, Miller SC, et al.: Alterations in bone characteristics associated with glycemic control in type 1 diabetes adolescents mellitus adolescents. *J Pediatr* 2004, S. 56-62.

Heshmati HM, Hofbauer LC: Multiple endocrine neoplasia type 2: recent progress in diagnosis and management. *Eur J Endocrinol.* 1997, S. 572-578.

Heshmati HM, Khosla S: Idiopathic osteoporosis: a heterogeneous entity. *Ann Med Interne (Paris).* 1998, S. 77-81.

Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, et al.: Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999, S. 4382-4389.

Hofstetter AG, Eisenberger F: *Urologie für die Praxis.* Springer, Berlin Heidelberg, 2013, S. 187.

Hughes IA: Congenital adrenal hyperplasia: 21-hydroxylase deficiency in the newborn and during infancy. *Seminars in reproductive medicine*, Vol. 20, No. 3, 2002, S. 229–242.

Hughes IA: Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex. *Clinics in endocrinology and metabolism*, Vol. 11, No. 1, 1982, S. 89–125.

Hughes IA: Management of congenital adrenal hyperplasia. *Archives of disease in childhood*, Vol. 63, No. 11, 1988, S. 1399–1404.

Jääskeläinen J, Voutilainen R: Bone mineral density in relation to glucocorticoid substitution therapy in adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 45: 1996, S. 707–713.

Jääskeläinen J, Hippeläinen M, et al.: Child rate, pregnancy outcome and ovarian function in females with classical 21-hydroxylase deficiency. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, Vol. 79, No. 8, 2000, S. 687–692.

Jääskeläinen J, Voutilainen R: Growth of patients with 21-hydroxylase deficiency: an analysis of the factors influencing adult height. *Pediatric research*, Vol. 41, No. 1, 1997, S. 30–33.

Jämsä T, Jalovaara P, Peng Z, et al.: Comparison of three-point bending test and peripheral quantitative computed tomography analysis in the evaluation of the strength of mouse femur and tibia, *Bone.* 1998, S. 155-161

Janz KF, Burns TL, Levy SM, et al.: Everyday activity predicts bone geometry in children: the iowa bone development study. *Med Sci Sports Exerc.* 2004, S. 1124-1131.

Janz KF, Burns TL, Torner JC, et al.: Physical activity and bone measures in young children: the iowa bone development study. *Pediatrics.* 2001, S. 1387-1393.

Janz KF, Gilmore JM, Burns TL, et al.: Physical activity augments bone mineral accrual in young children: The Iowa Bone Development study. *J Pediatr.* 2006, S. 793-799.

Janz KF, Letuchy EM, Eichenberger Gilmore JM, et al.: Early physical activity provides sustained bone health benefits later in childhood. *Med Sci Sports Exerc.* 2010, S. 1072-1078.

Jaruratanasirikul S, Thongseiratch T: Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia: 20-year experience in Songklanagarind Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet*, Vol. 96, No. 3, 2013, S. 288–293.

Jeanet P, Rügsegger G, van der Perre, Comac-Bme: Quantitative Assessment Of Osteoporosis Study Group. Multicentre European COMAC-BME study on the standardisation of bone densitometry procedures. *Technology and health care: official journal of the European Society for Engineering and Medicine*, Vol. 1, No. 2, 1993, S. 127–131.

Johannsson G, Bergthorsdottir R, Nilsson AG, et al.: Improving glucocorticoid replacement therapy using a novel modified-release hydrocortisone tablet: a pharmacokinetic study. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, Vol. 161, No. 1, 2009, S. 119–130.

Junqueira LC, Carneiro J: Knochen und Knochenverbindungen, In: Junqueira, LC., Carneiro J.: *Histologie*. Übersetzt, überarbeitet und ergänzt von T.H. Schiebler; 4. Auflage, Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York. 1996, S. 190-217.

Kamischke A, Kemper DE, Castel MA, et al.: Testosterone levels in men with chronic obstructive pulmonary disease with or without glucocorticoid therapy. *Eur Respir J* 1998; 11(1): S. 41-45.

Kanis JA, Glüer CC: An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporos Int*; 11; 2000, S. 192-202.

Kapelari K: Pathophysiologie und Therapie des adrenogenitalen Syndroms. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 4, No. 2, 2011, S. 28–34.

Karow T, Lang-Roth R: *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie: Vorlesungsorientierte Darstellung und klinischer Leit-faden für Studium und Praxis*. 23ed. 2015, Puhlheim: Karow-Verlag, S. 676-682, S. 873-881.

Kersting M, Sichert-Hellert W, Alexy U, et al.: Ernährung, Stoffwechsel, Wachstum und Entwicklung von Säuglingen, Kindern und Jugendlichen – die DONALD-Studie. *AID-Verbraucherdienst*, 43, 1998. S. 609-614.

Kim BT, Mosekilde L, Duan Y, et al.: The structural and hormonal basis of sex differences in peak appendicular bone strength in rats. *J Bone Miner Res* 2003, S. 150-155.

King JA, Wisniewski AB, Bankowski BJ, et al.: Long-term corticosteroid replacement and bone mineral density in adult women with classical congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006, S. 865–869.

Kröger H, Kotaniemi A, et al.: Development of bone mass and bone density of the spine and femoral neck-a prospective study of 65 children and adolescents. *Bone and mineral*, Vol. 23, No. 3, 1993, S. 171–182.

Kronthaler F: *Statistik angewandt. Datenanalyse ist (k)eine Kunst*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 2014, S. 38.

Kromeyer-Hauschild K, Wabitsch M, et al.: Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. *Monatsschr Kinderheilkd*, 2001, S. 807-818.

Krone N, Stewart PM: Adrenal function: An overlooked cause of glucocorticoid deficiency? *Nat Rev Endocrinol*, 2009, S. 362-363.

Kulshreshtha B, Eunice M, Ammini AC: Pubertal development among girls with classical congenital adrenal hyperplasia initiated on treatment at different ages. *Indian journal of endocrinology and metabolism*, Vol. 16, No. 4, 2012, S. 599–603.

Kurth BM, Schaffrath Rosario A: The prevalence of overweight and obese children and adolescents living in Germany. Results of the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 2007, S. 736-743.

Laval-Jeantet AM, Roger B, Bouysee S, et al.: Influence of vertebral fat content on quantitative CT density; *Radiology*. 1986 May;159(2):, 1986, S. 463-166

Lean WL, Deshpande A, Hutson J, et al.: Cosmetic and anatomic outcomes after feminizing surgery for ambiguous genitalia. *J Pediatr Surg* 2005, S. 1856–1860.

Leitlinien der Deutschen Adipositas-Gesellschaft: Adipositas im Kindes- und Jugendalter. In: Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin. 2002, Urban & Fischer, München Jena.

Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J: Pädiatrie. Grundlagen und Praxis. Springer Berlin Heidelberg; Imprint: Springer, Berlin, Heidelberg, 2001, S. 502-509.

Leonard MB, Shults J, Elliot DM, et al.: Interpretation of whole body dual X-ray absorption measures in children: comparison with peripheral quantitative computed tomography, *Bone*, Vol.34, 2004, S. 1044-1052.

Leonard MB, Shults J, Wilson BA, et al.: Obesity during childhood and adolescence augments bone mass and bone dimensions. *Am J Clin Nutr*. 2004, S. 514-523.

Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, et al.: Two different pathways for the maintenance of trabecular bone in adult male mice. *J Bone Miner Res* 2002, S. 555-562.

Linden C, Ahlborg HG, Besjakov J, et al.: A school curriculum-based exercise program increases bone mineral accrual and bone size in prepubertal girls: two-year data from the pediatric osteoporosis prevention (POP) study. *J Bone Miner Res*. 2006, S. 829-835.

Loechner KJ, Patel S, et al.: Decreased bone mineral density and vertebral compression fractures in a young adult male with 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia (CAH): is CAH an unrecognized population at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis? *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, Vol. 23, 1-2, 2010, S. 179–187.

Longhi S, Pasquino B, Calcagno A, et al.: Small metacarpal bones of low quality in obese children. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013, S. 79-85.

Lukert BP, Kream BE: Clinical and basic aspects of glucocorticoid action in bone. In Principles of bone biology, San Diego, CA: Academic Press; 1996, S. 533-548.

Lüllmann-Rauch : Histologie, Verstehen-Lernen-Nachschieben; Thieme Verlag Stuttgart, 2. Auflage. 2006.

Macdonald HM, Kontulainen SA, et al.: Is a school-based physical activity intervention effective for increasing tibial bone strength in boys and girls? J Bone Miner Res. 2007, S. 434-446.

Machado A, Garcia-Lopez D, et al.: Whole-body vibration training increases muscle strength and mass in older women: a randomized-controlled trial." Scand J Med Sci Sports. 2009.

Manolagas SC: Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. Endocr Rev, 21, 2000, S. 115-137.

Manoli I, et al.: Early growth, pubertal development, body mass index and final height of patients with congenital adrenal hyperplasia: factors influencing the outcome. Clin Endocrinol (Oxf), 2002. S. 669-676.

Manzoni P, Brambilla P, Pietrobelli A, et al.: Influence of body composition on bone mineral content in children and adolescents. Am J Clin Nutr. 1996, S. 603-607.

Marks SC, Odgren IR: Structure and development of the skeleton. In: Bilezikian, J.P.; Raiz, L.G.; Radan, G.A.: Principles of bone biology. Second Edition. Volume 1, Academic Press. 2002, S. 3-16.

Marshall WA, Tanner JM: Variations in pattern of pubertal changes in girls. Arch Dis Child 1969; 44(235): p.291-303.

Marshall WA, Tanner JM: Variations in the pattern of pubertal changes in boys. Arch Dis Child 1970, S. 13-23.

Marumudi E, Khadgawat R, Surana V, et al.: Diagnosis and management of classical congenital adrenal hyperplasia. Steroids, Vol. 78, No. 8, 2013, S. 741-746.

Mathur R, Kabra M, Menon PS: Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia: clinical, molecular and prenatal aspects. The National medical journal of India, Vol. 14, No. 1, 2001, S. 26-31.

McKay HA, Bailey DA, Wilkinson AA, Houston CS: Familial comparison of bone mineral density at the proximal femur and lumbar spine. Bone Miner 1994; S. 95-107.

Meaney C, Norbury G: Non-invasive prenatal diagnosis. Methods in molecular biology (Clifton, N.J.), Vol. 688, 2011, S. 155-172.

Medizin Zentrum Dortmund, Endokrinologie, [https://www.medizin-zentrum-dortmund.de/de/untersuchungsprogramm\\_print.php?abteilung=61&kapitel=63](https://www.medizin-zentrum-dortmund.de/de/untersuchungsprogramm_print.php?abteilung=61&kapitel=63), am 01.08.2019.

Merke DP, Bornstein SR: Congenital adrenal hyperplasia. Lancet (London, England), Vol. 365, No. 9477, 2005, S. 2125-2136.

Merke DP, Kabbani M: Congenital adrenal hyperplasia: epidemiology, management and practical drug treatment. Paediatric drugs, Vol. 3, No. 8, 2001, S. 599-611.

Merke DP, Camacho CA: Novel basic and clinical aspects of congenital adrenal hyperplasia. *Rev Endocr Metab Disord*, 2001, S. 289-96.

Merke DP, Bornstein SR: Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, 2005, S. 2125-2136.

Merke DP, et al.: NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Intern Med*, 2002, S. 320-334.

Merke DP: Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 2008, S. 653–660.

Meyer U, Romann M, Zahner L, et al.: Effect of a general school-based physical activity intervention on bone mineral content and density: a cluster-randomized controlled trial. *Bone*. 2011, S. 792-797.

Michael H, Harkonen PL, et al.: Estrogen and testosterone use different cellular pathways to inhibit osteoclastogenesis and bone resorption *J Bone Miner Res.*; 20(12): 2005, S. 2224-2232.

Migeon CJ, Wisniewski AB: Congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Growth, development, and therapeutic considerations. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, Vol. 30, No. 1, 2001, S. 193–206.

Miller WL: Clinical review 54: Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1994. 78(2): S. 241-2466.

Mönig, H, Jacobeit JW: Das Adrenogenitale Syndrom bei männlichen Jugendlichen und Männern. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, Vol. 9, No. 5, 2012, S. 314–319.

Moran C, Azziz R, Carmina E, et al.: 21-Hydroxylase-deficient nonclassic adrenal hyperplasia is a progressive disorder: a multicenter study. *American journal of obstetrics and gynecology*, Vol. 183, No. 6, 2000, S. 1468–1474.

Morgan EF, Barnes GL, Einhorn TA: The bone organ system: form and function. In: Marcus R, Feldman D, Nelson DA, Rosen CJ, Hrsg. *Osteoporosis*. Burlington: Elsevier Academic Press, 2008: S. 1-23.

Morris FL, Naughton GA, Gibbs JL, et al.: Prospective ten-month exercise intervention in premenarcheal girls: positive effects on bone and lean mass. *J Bone Miner Res*. 1997, S. 1453-1462.

Mosler K, Schmid F: *Beschreibende Statistik und Wirtschaftsstatistik*. 3. Auflage. Springer-Verlag, Berlin / Heidelberg 2006, ISBN 978-3-540-37459-6, S. 33.

Movérare S, Venken K, Eriksson AL, et al.: Differential effects on bone of estrogen receptor alpha and androgen receptor activation in orchidectomized adult male mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 23: 2003, 13573-13578.

Müller MJ: *Ernährungsmedizinische Praxis: Methoden – Prävention – Behandlung*. Springer, Heidelberg 2007, S. 40–42.

MVZ Labor PD Dr. Volkmann und Kollegen GbR, 07.12.2011.

Nagasaki K, Kikuchi T, Hiura M, Uchiyama M: Obese Japanese children have low bone mineral density after puberty. *J Bone Miner Metab.* 2004, S. 376-381.

Nawroth PP, Ziegler R: *Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel.* Springer Berlin, Berlin, 2014, S. 221-222.

Nebesio TD, Eugster EA: Growth and reproductive outcomes in congenital adrenal hyperplasia. *International journal of pediatric endocrinology*, Vol. 2010, 2010, 298937.

Nething K, Stroth S, Wabitsch M, et al.: Primärprävention von Folgeerkrankungen des Übergewichts bei Kindern und Jugendlichen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin.* 2006, S. 42-45.

Neu CM, Rauch F, Manz F, Schönau E: Modelling of cross-sectional bone size, mass and geometry at the proximal radius: a study of normal bone development using peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int.* 2001, S. 538-547.

Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schönau E: Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2001, S. 227-232.

Nevitt MC, Lane NE, et al.: Radiographic osteoarthritis of the hip and bone mineral density. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group; *Arthritis Rheum.* 1995, S. 907-916.

New MI: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. The United States experience. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*, Vol. 30, No. 1, 2001, S. 1–13.

New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P: Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition*, 30 Suppl, 1988, S. 79–88.

New MI, Gertner JM, Speiser PW, Del Balzo P: Growth and final height in classical and nonclassical 21-hydroxylase deficiency. *Journal of endocrinological investigation*, Vol. 12, 8 Suppl 3, 1989, S. 91–95.

New MI, Tong YK, Yuen T, et al.: Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 99, No. 6, 2014, S. 1022-1030.

New MI: Diagnosis and management of congenital adrenal hyperplasia. *Annu Rev Med*, 1998. 49: S. 311-328.

Njeh CF, et.al: Radiation exposure in bone mineral density assessment. *Appl Radiat Isot* 1999, S. 215–236.

Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, et al. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics*, Vol. 108, No. 4, 2001, S. 68.

Notelovitz M: Androgen effects on bone and muscle. *Fertil Steril.* 2002 Apr; 77, Suppl 4: S. 34-41.

- Odenwald B, Dörr HG, Bonfig W, et al.: Klassisches AGS durch 21-Hydroxylasemangel: 13 Jahre Neugeborenencreening und Langzeitbeobachtung in Bayern. *Klinische Pädiatrie*, Vol. 227, No. 05, 2015, S. 278–283.
- Oppelt PG, Dörr HG, Anthuber S, et al.: *Kinder- und Jugendgynäkologie*. Thieme, Stuttgart, 2015, S. 383. S. 513.
- Otten BJ, Stikkelbroeck MML, Claahsen-van der Grinten HL, Hermus ARMM: Puberty and fertility in congenital adrenal hyperplasia. *Endocrine development*, Vol. 8, 2005, S. 54–66.
- Paganini C, Radetti G, Livieri C, et al.: Height, bone mineral density and bone markers in congenital adrenal hyperplasia. *Hormone Research*. 2000, S. 164–168.
- Pang S, Shook MK: Current status of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Current opinion in pediatrics*, Vol. 9, No. 4, 1997, S. 419–423.
- Pang S: Congenital adrenal hyperplasia. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 1997, S. 281-306.
- Pang SY, Wallace MA, Hofman L, et al.: Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*, Vol. 81, No. 6, 1988, S. 866–874.
- Papenberg S: Beeinflussung der Knochenparameter und der Knochendefektheilung des osteoporotischen Knochens am Modell der orchidektomierten Ratte durch Vibrations-therapie in Kombination mit Dihydrotestosteron und Östradiol. *Med. Diss. Göttingen* 2011.
- Parfitt AM: The attainment of peak bone mass: what is the relationship between muscle growth and bone growth? *Bone*. 2004, S. 767-70.
- Pediatric Positions of the ISCD as updated in 2013. *Skeletal Health Assessment In Children from Infancy to Adolescence. Official Fracture Prediction and Definition of Osteoporosis*. <https://www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-pediatric/> am 31.07.2019.
- Pennisi P, Trombetti A, Rizzoli R: Glucocorticoid-induced osteoporosis and its treatment. *Clinical orthopaedics and related research*, Vol. 443, 2006, S. 39–47
- Pesonen J, Sirola J, Tuppurainen M, et al.: High bone mineral density among perimenopausal women. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA*, Vol. 16, No. 12, 2005, S. 1899–1906.
- Pintér A: Feminizing genitoplasty: one-stage genital reconstruction in congenital adrenogenital syndrome. *Acta chirurgica Hungarica*, Vol. 30, No. 4, 1989, S. 243–249.
- Pinto G, Tardy V, Trivin C, et al.: Follow-up of 68 children with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: relevance of genotype for management. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003, S. 2624–2633.
- Pippi Salle JL, Braga LP, Macedo N, et al.: Corporeal sparing dismembered clitoroplasty: an alternative technique for feminizing genitoplasty. *The Journal of urology*, Vol. 178, 4 Pt 2, 2007, S. 1796-1800.

Prader A, Largo RH, Wolf C: Timing of pubertal growth and maturation in the first Zurich longitudinal growth study. *Acta Paediatr Hung* 1984, S. 155-159.

Prader A: Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms; Morphologie, Häufigkeit, Entwicklung und Vererbung der verschiedenen Genitalformen. *Helvetica paediatrica acta*, Vol. 9, No. 3, 1954, S. 231–248.

Prais D, Diamond G, Kattan A, et al.: The effect of calcium intake and physical activity on bone quantitative ultrasound measurements in children: a pilot study. *J Bone Miner Metab.* 2008, S. 248-253.

Priewe J, Tümmers D: *Kompendium Vorklinik - GK1*. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2007, S. 381

Rabe T, Reisch N, Bettendorf M, et al.: Das Adrenogenitale Syndrom bei der Frau. Gemeinsame Stellungnahme der DGGEF e.V. und des BVF e.V. *Journal für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie - Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology*, Vol. 9, No. 3, 2012, S. 201–224.

Rauch F, Schönau E: Peripheral quantitative computed tomography of the proximal radius in young subjects – New reference data and interpretation of results. *Musculoskelet Neuronal Interact* 2008, S. 217-226.

Reisch N, Reincke M: Das adrenogenitale Syndrom. *Der Gynäkologe*, 2012, S. 355-362.

Reisch N, et al.: Quality of life is less impaired in adults with congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase deficiency than in patients with primary adrenal insufficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2011, S. 166-173.

Renz H: *Praktische Labordiagnostik. Lehrbuch zur Laboratoriumsmedizin, klinischen Chemie und Hämatologie* ; [141 Tabellen]. de Gruyter, Berlin, 2009, S. 410-412.

Ringe JD, Bühring M: *Osteoporose. Pathogenese, Diagnostik und Therapiemöglichkeiten* ; [62 Tabellen]. de Gruyter, Berlin, 1991. S. 168-183.

Rink RC, Kaefer M: Surgical management of intersexuality, cloacal malformation and other abnormalities of the genitalia in girls. In: Walsch PC, Vaughan E, Retik AB, et al (eds). *Cambell's Urology*. Saunders, Philadelphia, 2002, S. 2428–2467.

Rizzoli R, Slosman D, Bonjour J: The role of dual energy x-ray absorptiometry of lumbar spine and proximal femur in the diagnosis and follow-up of osteoporosis. *Am J Med*; 98; 1995, S. 33-36.

Roll MF, Kneppo C, Roth H, et al.: Feminising Genitoplasty: One-Stage Genital Reconstruction in Congenital Adrenal Hyperplasia: 30 Years' Experience. *European Journal of Pediatric Surgery*, Vol. 16, No. 05, 2006, S. 329–333.

Rossi F, Perrotta S, Falcone E, et al.: L'osteoporosi primitiva e secondaria in età pediatrica. *Minerva pediatrica*, Vol. 57, No. 5, 2005, S. 203–211.

Saag KG: Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32: 2003, S. 135–157.

Sakakura M, Takebe K, Nakagawa S: Inhibition of luteinizing hormone secretion induced by synthetic LRH by long-term treatment with glucocorticoids in human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1975, S. 774-779.

Schartl M: Chancen und Risiken der modernen Biotechnologie. Springer Fachmedien Wiesbaden, 2014, S. 34.

Schiebler TH: Anatomie. Histologie, Entwicklungsgeschichte, makroskopische und mikroskopische Anatomie, Topographie. Springer Medizin Verlag Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2005, S. 54.

Schießl H, Frost HM, Jee WSS: Estrogen and Bone-Muscle Strength and Mass Relationships, *Bone*, Vol.22, 1998, S. 1-6.

Schmitz F, Bley CH: Anatomie, Physiologie. [mit Biologie, Chemie, Physik und Histologie]. Thieme, Stuttgart, 2015, S. 88.

Schnabel D, l'Allemand D, et al.: Ergebnisse des Neugeborenen Screenings zur Früherkennung des Adrenogenitalen Syndroms in Berlin (1992–1999). *Monatsschrift Kinderheilkunde : Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde*, 148, 2000, S. 1006–1011.

Schneider P, et al.: Stellenwert zweier unterschiedlicher Knochendichtemessmethoden zur Bestimmung des Mineralgehalts am peripheren und axialen Skelett, *Z. Orthop.* Vol.130, 1992, S. 16-21.

Schönau E, Schwahn B, Rauch F: The muscle-bone relationship: methods and management—perspectives in glycogen storage disease. *European Journal of Pediatrics*. October 2002, Volume 161, Issue 1, S. 50–52.

Schönau E, Neu CM, Beck B, et al.: Bone mineral content per muscle cross-sectional area as an index of the functional muscle-bone unit. *J Bone Miner Res* 2002, S. 1095-1101.

Schönau E, Neu CM, Rauch F, Manz F: The development of bone strength at the proximal radius during childhood and adolescence. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001, S. 613-618

Schönau E, Saggese G, Peter F, et al.: From bone biology to bone analysis. *Horm Res. Epub* 2004 Feb 11. Review 2004, S. 257-269.

Schöni-Affolter, Bona Gotzos: Universität Freiburg Abteilung Medizin, Ch. du Musée 8, 1700 Freiburg, Schweiz. med-web@unifr.ch. 22/01/2019.

Sciannamblo M, Russo G, Cuccato D, et al.: Reduced bone mineral density and increased bone metabolism rate in young adult patients with 21-hydroxylase deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2006; 91(11): S. 4453–4458.

Seeman E: Clinical review 137: Sexual dimorphism in skeletal size, density, and strength. *J Clin Endocrinol Metab* 86(10): 2001, S. 4576-4584.

Seeman E: During aging, men lose less bone than women because they gain more periosteal bone, not because they resorb less endosteal bone. *Calcif Tissue Int* 69(4): S. 205-208.

Seibel MJ, Stracke H: *Metabolische Osteopathien: Handbuch für Klinik und Praxis*, Schattauer, Stuttgart. 1997.

Siegenthaler W, Amann-Vesti BR: *Klinische Pathophysiologie*. 239 Tabellen. Thieme, Stuttgart, 2006, S. 355.

Sievänen H, Vuori I: Peripheral Quantitative Computed Tomography in Human Long Bones: Evaluation of in Vitro and in Vivo Precision, *J Bone Miner. Res.*, Vol. 13, 1998, S. 871-882.

Silva IN, Kater CE, Cunha CDF, Viana MB: Randomised controlled trial of growth effect of hydrocortisone in congenital adrenal hyperplasia. *Archives of Disease in Childhood*. 1997; 77(3): S. 214–218.

Sims NA, Clément-Lacroix P, Minet D, et al.: A functional androgen receptor is not sufficient to allow estradiol to protect bone after gonadectomy in estradiol receptor-deficient mice. *J Clin Invest* 111(9): 2003, S. 1319-1327.

Slemenda CW, Reister TK, Hui SL, et al.: Influences on skeletal mineralization in children and adolescents: evidence for varying effects of sexual maturation and physical activity. *The Journal of pediatrics*, Vol. 125, No. 2, 1994, S. 201–207.

Soballa T, Wüster C, Schlegel J, et al.: Ultrasound transmission speed and ultrasound bone profile score (UBPS) of the phalanges in normal women and women with osteoporosis; *Horm Metab Res*. 1998 Aug;30(8): S. 536-541.

Solomon DH, Kuntz KM: "Should postmenopausal women with rheumatoid arthritis who are starting corticosteroid treatment be screened for osteoporosis? A cost-effectiveness analysis." *Arthritis Rheum* 43(9): 2000, S. 1967-1975.

Spandri A, Cogliardi P, Maggi A, et al.: Congenital adrenal hyperplasia. *Archivio italiano di urologia, andrologia : organo ufficiale [di] Società italiana di ecografia urologica e nefrologica/ Associazione ricerche in urologia*, Vol. 76, No. 3, 2004, S. 143–146.

Speer CP, Gahr M: *Pädiatrie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2009. S. 739-789.

Speiser PW, White PC: Congenital adrenal hyperplasia. *The New England journal of medicine*, Vol. 349, No. 8, 2003, S. 776–788.

Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. An Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 95, No. 9, 09.2010, S. 4133–4160.

Stikkelbroeck NMML, Oyen WJG, Van Der Wilt G-J, et al.: Normal bone mineral density and lean body mass, but increased fat mass, in young adult patients with congenital adrenal hyperplasia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2003, S. 1036–1042.

Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa JM, et al.: New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol. 99, No. 4, 2014, S. 1180–1188.

Therrell BL, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, et al.: Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics*, Vol. 101, 4 Pt 1, 1998, S. 583–590.

Thole S: Zentrum Zahn-, Mund-und Kieferheilkunde der Medizinischen Fakultät der Universität Göttingen. Dissertation. Die Wirkung von Sexual-und Phytohormonen auf das Remodelling des osteoporotischen Knochens der orchietomierten Ratte nach Trepanation und Vibration. 2014.

Tobias JH, Steer CD, Mattocks CG, et al.: Habitual levels of physical activity influence bone mass in 11-year-old children from the United Kingdom: findings from a large population-based cohort. *J Bone Miner Res*. 2007 Jan;22(1): S. 101-109.

Trinh L, Nimkarn S, New MI, Lin-Su K: Growth and pubertal characteristics in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Journal of pediatric endocrinology & metabolism: JPEM*, Vol. 20, No. 8, 2007, S. 883–891.

Turner RT, Hannon KS, Demers LM, et al.: Differential effects of gonadal function on bone histomorphometry in male and female rats. *J Bone Miner Res* 4(4): 1989, S. 557-563.

Turner RT, Wakley GK, Hannon KS: Differential effects of androgens on cortical bone histomorphometry in gonadectomized male and female rats. *J Orthop Res* 8 (4): 1990, S. 612-617.

United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation, "UNSCEAR 2000 Report to the General Assembly—Annex B: Exposures from natural radiation sources", 2000.

Välimäki MJ, Kärkkäinen M, Lamberg-Allardt C, et al.: Exercise, smoking, and calcium intake during adolescence and early adulthood as determinants of peak bone mass. *Cardiovascular Risk in Young Finns Study Group. BMJ (Clinical research ed.)*, Vol. 309, No. 6949, 1994, S. 230–235.

Van der Kamp HJ, Noordam K, Elvers B, et al.: Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in the Netherlands. *Pediatrics*, Vol. 108, No. 6, 2001, S. 1320–1324.

Van der Kamp, Hetty J, Wit JH: Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies*, 151 Suppl 3, 2004, S. U71-75.

Vanderschueren D, Venken K, Ophoff J, et al.: Clinical Review: Sex steroids and the periosteum—reconsidering the roles of androgens and estrogens in periosteal expansion. *J Clin Endocrinol Metab* 91(2): 2006, S. 378-382.

Venken K, De Gendt K, Boonen S, et al.: Relative impact of androgen and estrogen receptor activation in the effects of androgens on trabecular and cortical bone in growing male mice: a study in the androgen receptor knockout mouse model. *J Bone Miner Res* 21(4): 2006, S. 576-585.

Völkl TM, Simm D, Beier C, Dörr HG: Obesity among children and adolescents with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Pediatrics*. 2006, S. 98-105.

Wapniarz M, Lehmann R, Reincke M, et al.: Determinants of radial bone density as measured by PQCT in pre- and postmenopausal women: the role of bone size. *J Bone Miner Res.* 1997, S. 248-54.

Wapniarz M, Lehmann R, Randerath O, et al.: Precision of Dual X-Ray Absorptiometry and Peripheral Computed Tomography Using Mobile Densitometry Units. *Calcified Tissue International*, 1994; 54: S. 219-23

Wasnich RD, Ross PD, Heilbrun LK, Vogel JM: Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements; *Am J Obstet Gynecol.* 1985, S. 745-51.

Weber T: *Memorix Zahnmedizin.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 2016, S. 227.

Wehling M: *Klinische Pharmakologie.* Springer, Heidelberg, 2011. S. 599.

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC: Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102(2): S. 274-282.

Wendel U, Lindner M, Bettendorf M: *Neugeborenen-Screening in Deutschland. Positiver Screeningbefund - was ist zu tun?* Schattauer, Stuttgart, 2009.

Weniger M, Reisch N, Kuhnle-Krahl U: Das adrenogenitale Syndrom aufgrund eines 21-Hydroxylasemangels bei Männern. *Journal für Klinische Endokrinologie und Stoffwechsel - Austrian Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, Vol. 5, No. 2, 2012, S. 16–20.

White PC: Congenital adrenal hyperplasias. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, Vol. 15, No. 1, 2001, S. 17–41.

White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocrine reviews*, Vol. 21, No. 3, 2000, S. 245–291.

White PC, Speiser PW: Long-term consequences of childhood-onset congenital adrenal hyperplasia. Best practice & research. *Clinical endocrinology & metabolism*, Vol. 16, No. 2, 2002, S. 273–288.

White PC, Dupont J, New MI, et al.: A mutation in CYP11B1 (Arg-448-His) associated with steroid 11 beta-hydroxylase deficiency in Jews of Moroccan origin. *The Journal of clinical investigation*, Vol. 87, No. 5, 1991, S. 1664–1667.

WHO Study-Group, Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report; Series 843. Geneva. Switzerland; World Health Organization; 1994, S. 1-129.

WHO: *Global recommendations on physical activity for health.* Geneva: WHO Press; 2010.

WHO: *Screening for inborn errors of metabolism.* Report of a WHO Scientific Group. World Health Organ Tech Rep Ser, 1968. S. 1-57.

Wiren KM, Androgens and bone growth: it's location, location, location *Curr Opin Pharmacol*; 2005, S. 626-32.

Wüster C: Dt Ärztebl 1998; 95. Heft 41: S. 2547–2551.

Young MC, Ribeiro J, Hughes IA: Growth and body proportions in congenital adrenal hyperplasia. Archives of disease in childhood, Vol. 64, No. 11, 1989, S. 1554–1558.

Zaparackaite I, Barauskas V, et al.: Adrenogenitalinis sindromas: feminizuojanti genitaliju plastika, pooperaciniai rezultatai. Medicina (Kaunas, Lithuania), Vol. 38, No. 7, 2002, S. 706–711.

Zimmermann A, Sido PG, Schulze E, et al.: Bone mineral density and bone turnover in Romanian children and young adults with classical 21-hydroxylase deficiency are influenced by glucocorticoid replacement therapy. Clinical Endocrinology. 2009, S. 477–484.

---

## 11. Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Longitudinale Knochendichtemessung bei Kindern mit Adrenogenitalem Syndrom (AGS)“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 30.12.2022

Leyla Duman

(Ort, Datum)

(Unterschrift)

---

## **Danksagung**

Mein herzlicher Dank gilt Frau Prof. Dr. med. Susanne Bechtold-Dalla Pozza für die Bereitstellung des Themas dieser Arbeit, für die über die Jahre geduldige Unterstützung und ganz besonders dafür, dass sie mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite stand.

Auch danke ich allen Mitarbeitern der endokrinologischen Abteilung der Dr. von Haunersche Kinderklinik für die Hilfsbereitschaft, die sie mir entgegenbrachten.

Nicht zuletzt gilt mein größter Dank meiner Tochter für Ihre unermüdliche Unterstützung, Motivation und Geduld.