

Eva-Maria R uth, geb. M ller  
Dr.med.

## **Knochenmetabolismus und Knochenstruktur im Verhältnis zur Muskelmasse bei pädiatrischen Nierentransplantatempf ngern**

Geboren am 1.10.1974 in Marburg/Lahn  
Reifeprüfung am 1.6.1994 in Bad Laasphe  
Studiengang der Fachrichtung Medizin vom SS 1996 bis WS 2002/03  
Physikum am 25.3.1998 an der Universität Heidelberg  
Klinisches Studium in Heidelberg  
Praktisches Jahr in Glarus (Schweiz) und Heidelberg  
Staatsexamen am 13.11.2002 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Kinderheilkunde  
Doktorvater: Professor Dr. med. B. Tönshoff

Die vorliegende Arbeit stellt die erste Untersuchung zu Parametern der Knochenarchitektur und der Körperzusammensetzung mittels drei unterschiedlicher radiologischer Methoden an einem großen Kollektiv nierentransplantierte Kinder und Jugendlicher dar. Es wurden 55 nierentransplantierte Kinder und Jugendliche im Alter von sechs bis 25 Jahren untersucht. Der Zeitpunkt der Untersuchung betrug im Mittel 4,9 (0,3 bis 16) Jahre nach Nierentransplantation. Hierbei wurden als radiologische Methoden die Duale Röntgenabsorptiometrie (DEXA) zur Bestimmung der Knochendichte und des Gesamtmineralsalzgehalts an der Lendenwirbelsäule und am Gesamtkörper, die periphere Quantitative Computertomographie (pQCT) am Radius der nicht-dominanten Hand, sowie zusätzlich eine radiographische Ermittlung der Kortikalisdicke am Metacarpale II der nicht-dominanten Hand gewählt. Weitere Schwerpunkte waren die Ermittlung der Muskelquerschnittsfläche und -kraft als Teil der Untersuchung der Muskel-Knochen-Einheit der Patienten. Für eine aussagekräftige Interpretation der Daten wurden anthropometrische Parameter wie Körpergröße und -gewicht sowie die körperliche Entwicklung der Patienten zum Untersuchungszeitpunkt ermittelt.

Die DEXA-Messungen zeigten, dass die untersuchten Parameter der Knochendichte und des Gesamtmineralsalzgehalts der Lendenwirbelsäule an den Wirbelkörpern 2-4 und am gesamten Skelett bei unserem Kollektiv nierentransplantierte Patienten im Vergleich zu den alters- und geschlechtsspezifischen Referenzdaten signifikant erniedrigt sind. Da die verminderte Körpergröße der Patienten mit einer kleineren Knochengr e einhergeht, wurden die mittels DEXA erhobenen Daten auch auf das Größenalter der Patienten bezogen, um sie adäquat interpretieren zu können. Hierbei lagen die SDS-Werte für die Knochendichte und den Gesamtmineralsalzgehalt im Normbereich. Zusätzlich bezogen wir die Ergebnisse der DEXA-Messung auf die fettfreie Muskelmasse der Patienten. Die so ermittelten SDS-Werte zeigten keinen Unterschied zu den auf das Größenalter bezogenen Werten. Ziel war es zum einen, eine Alternative zum Bezug auf das Größenalter der Patienten zu bieten, da dieses oft als artifiziell kritisiert wird, zum anderen wollten wir hiermit einen Interpretationsansatz für die Muskel-Knochen-Einheit auch bei der DEXA-Methode ermöglichen.

Die pQCT-Messung und die röntgenologische Untersuchung des Metacarpale II wiesen hingegen verschiedene Pathologien unseres Kollektivs im Vergleich zu den gesunden Probanden des Referenzkollektivs auf. Nicht nur die Kortikalisdicke (am distalen und proximalen Radius sowie an der Diaphyse des Metacarpale II), sondern auch die relative Kortikalisfl che (proximaler Radius) und der Bone Strength Index (distaler und proximaler

Radius) waren im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen auch nach Bezug auf das Größenalter signifikant erniedrigt. Betrachtet man diese Ergebnisse im Kontext der Muskel-Knochen-Einheit, so wird deutlich, dass sich Kortikalisdicke am proximalen Messort und der Bone Strength Index unserer Patienten auch im Bezug auf die Muskelquerschnittsfläche signifikant von den Einzelwerten der Referenzdaten unterschieden, d.h. im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen hatten unsere Patienten bezogen auf ihre Muskelquerschnittsfläche eine signifikant niedrigere Kortikalisdicke und einen ebenfalls signifikant erniedrigten Bone Strength Index. Die Untersuchung der Muskulatur mittels pQCT-Messung der Muskelquerschnittsfläche und Bestimmung der Muskelkraft mit einem Handdynamometer zeigte bei Bezug auf das Größenalter der Patienten, dass die Muskulatur hinsichtlich Masse und Kraft normal ist. Dieses stellt einen überraschenden Befund dar, denn wegen der körperlichen Inaktivität der Patienten und der katabolen Wirkung der Steroide auf die Muskulatur erwarteten wir eine Sarkopenie. Im Kontext des „Mechanostat“-Modells nach Frost und Schönau deutet diese Beobachtung einer verschmälerten Kortikalis auf eine primäre Störung des Knochens hin. Mögliche Ursachen hierfür sind eine verminderte IGF-Aktivität nach Transplantation, welche nach tierexperimentellen Untersuchungen zu einer verminderten Kortikalisdicke und -fläche beitragen kann, sowie ein milder sekundärer Hyperparathyreoidismus als Folge der vorbestehenden chronischen Niereninsuffizienz oder einer verminderten Transplantatfunktion. Die Kortikalisdicke und die relative Kortikalisfläche zeigten eine signifikante inverse Korrelation zur Zeit nach Transplantation. Dies ist ein Hinweis darauf, dass die Knochenarchitektur von nierentransplantierten Patienten auch im Langzeitverlauf beeinträchtigt ist. Als Ursachen kommen eine reduzierte periostale Knochenformationsrate (erniedrigtes „Modeling“) und/oder ein erhöhtes endostales „Remodeling“ in Frage. Zusätzliche Hinweise auf eine Störung der Knochenstabilität gab der auch nach Korrektur auf das Größenalter der Patienten signifikant erniedrigte Bone Strength Index an beiden Messpunkten des Radius. Diese Vorgänge im Stoffwechsel des Knochens spielen sich über einen längeren Zeitraum ab, welcher mittels Biomarker der Knochenformation und -resorption nicht erfasst werden kann. Somit ist plausibel, dass die Mehrzahl (80%) unserer Patienten keine erhöhte Knochenresorptionsrate aufwies, die sich in einer vermehrten Ausscheidung des Biomarkers Desoxypyridinolin ausgedrückt hätte. Die zeitliche Dauer erklärt ebenfalls, warum die Pathologien zum einen an der Kortikalis zu Tage treten, deren Stoffwechselaktivität wesentlich geringer als die der Spongiosa ist. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der kumulativen Glukokortikoiddosis und den Ergebnissen der radiologischen Untersuchungen konnte, wahrscheinlich aufgrund der heutzutage üblichen niedrigeren Steroiddosis, nicht aufgezeigt werden.

Der Vergleich der beiden radiologischen Messmethoden pQCT und DEXA zeigt, dass die Messergebnisse bezüglich des Gesamtmineralsalzgehalts und der Gesamtknochendichte zu vergleichbaren Aussagen kommen. Nur eine Patientin hatte eine Fraktur (am distalen Radius), so dass eine Beurteilung der beiden Methoden hinsichtlich ihrer Sensitivität zur Aufdeckung einer zu Frakturen disponierenden Osteopenie nicht möglich ist. Für die DEXA-Methode gilt jedoch die Einschränkung, dass keine Aussagen bezüglich der unterschiedlichen Knochenkompartimente gemacht werden können.

Siebzehn der insgesamt 55 Patienten wurden im Verlauf nach Nierentransplantation mehrfach osteodensitometrisch mittels der DEXA-Methode untersucht. Die Langzeitergebnisse der Knochendichtemessung mittels DEXA zeigten einen insgesamt befriedigenden Verlauf. Hier konnte mit einer Ausnahme keine Progredienz einer niedrigen Knochendichte an Lendenwirbelsäule oder am gesamten Körper festgestellt werden, die überwiegende Mehrzahl der Patienten zeigte in der longitudinalen Beobachtung zumindest einen perzentilengetreuen Verlauf, teilweise sogar eine Verbesserung der Knochendichte. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass wir in der vorliegenden Untersuchung zeigen konnten, dass die mittels DEXA und pQCT gemessene Knochendichte bei unserem Kollektiv

nierentransplantiertes Kinder und Jugendlicher im Gegensatz zu Erwachsenen nach Nierentransplantation im Normbereich liegt. Die Untersuchungen zur Knochenarchitektur und zur Knochenstabilität zeigten jedoch eine signifikant verdünnte Kortikalis, die im Langzeitverlauf nach Nierentransplantation progredient zu sein scheint. Da in der Kindheit und Jugend die Grundlage für stabile Knochen im späteren Lebensalter gelegt wird, könnten diese Ergebnisse als Grundlage für weiterführende Untersuchungen und für eine entsprechende Beratung nierentransplantiertes Patienten auch jenseits der Adoleszenz dienen.