

Aus der Sektion für experimentelle Endokrinologie und Diabetologie

Leiter: Prof. Dr. med. O. Hiort

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

der Universität zu Lübeck

Direktor: Prof. Dr. med. E. Herting

Modulatoren des Phänotyps bei X-chromosomal vererbter hypophosphatämischer Rachitis

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der Universität zu Lübeck

- Aus der Medizinischen Fakultät -

vorgelegt von

Cathrin Marcussen

aus Sandefjord, Norwegen

Lübeck 2014

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Olaf Hiort

2. Berichterstatter: Prof. Dr. rer. nat. Frank Kaiser

Tag der mündlichen Prüfung: 25.08.2014

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 25.08.2014

Promotionskommission der Sektion Medizin

Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis	V
Abkürzungen	VI
1 Einleitung	1
1.1 Einteilung der Rachitisformen	1
1.2 Regulationsmechanismen des Knochenstoffwechsels und seine Modulatoren	1
1.2.1 Parathormon (PTH)	2
1.2.2 Vitamin D (Calcitriol/1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol)	3
1.2.3 Calcitonin	6
1.3 Die Rolle von Calcium und Phosphat im Knochenstoffwechsel	7
1.4 Die renale Phosphatrückresorption	8
1.4.1 Die physiologische Phosphatrückresorption	8
1.4.2 Die gestörte Phosphatrückresorption bei hypophosphatämische Erkrankungen	9
1.5 Das Krankheitsbild Phosphatdiabetes (XLHR)	13
1.5.1 Klinik der XLHR	13
1.5.2 Genetik der XLHR	14
1.5.3 Diagnostik der XLHR	14
1.5.4 Therapie der XLHR	16
1.6 Fragstellung	19
2 Material und Methoden	20
2.1 Studienhintergrund	20
2.2 Patientenauswahl und –gruppierungen	20
2.3 Laborparameter	22
2.4 Statistische Auswertung	25
3 Ergebnisse	26
3.1 Basisbeschreibung	26
3.1.1 Wachstum in Abhängigkeit von Geschlecht	26
3.1.2 Wachstum in Abhängigkeit von Mutation	26
3.1.3 Wachstum in Abhängigkeit von Therapiebeginn	27
3.1.4 Wachstum in Abhängigkeit von den Phosphat- und Calcitrioldosen	27
3.1.5 Wachstum in Abhängigkeit von den erfassten Laborparametern	27
3.2 Wachstumsverlauf und potentielle Einflussfaktoren	29
3.2.1 Verlauf von Körpergröße und -gewicht der XLHR-Patienten	30
3.2.2 Wachstumsverlauf in Abhängigkeit von der Phosphatdosis	31
3.2.3 Wachstumsverlauf in Abhängigkeit von der Calcitrioldosis	32
3.2.4 Wachstumsverlauf in Abhängigkeit von den Laborparametern	34
3.2.4.1 Phosphat im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten	34
3.2.4.2 Calcium im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten	35
3.2.4.3 Alkalische Phosphatase bei gut und schlecht wachsenden Patienten	36

3.2.4.4	Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten	37
3.2.4.5	Calcium/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten	38
3.2.4.6	Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %) bei gut und schlecht wachsenden Patienten	39
3.2.4.7	Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption (TmP/GFR) bei gut und schlecht wachsenden Patienten	40
3.2.5	Einfluss des Mutationstyps auf den Wachstumsverlauf	41
3.2.5.1	Vergleich des mittleren Height-SDS bei Stop- und Missense-Mutationen	41
3.2.5.2	Vergleich der Endgröße bei Stop- und Missense-Mutationen	43
3.2.6	Einfluss des Geschlechts auf den Wachstumsverlauf	44
3.2.6.1	Vergleich des mittleren Height-SDS in Abhängigkeit vom Geschlecht	44
3.2.6.2	Vergleich der Endgröße in Abhängigkeit vom Geschlecht	46
3.3	Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Therapiebeginn	46
3.3.1	Height-SDS früh und spät behandelter Patienten	47
3.3.2	Phosphatdosis früh und spät behandelter Patienten	48
3.3.3	Calcitrioldosis früh und spät behandelter Patienten	50
3.3.4	Laborparameter früh und spät behandelter Patienten	52
3.3.4.1	Phosphat im Serum bei früh und spät behandelten Patienten	52
3.3.4.2	Calcium im Serum bei früh und spät behandelten Patienten	53
3.3.4.3	Alkalische Phosphatase bei früh und spät behandelten Patienten	54
3.3.4.4	Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten	55
3.3.4.5	Calcium/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten	56
3.3.4.6	Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %) bei früh und spät behandelten Patienten	57
3.3.4.7	Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption (TmP/GFR) bei früh und spät behandelten Patienten	58
3.4	Nephrokalzinose als Nebenwirkung der Behandlung	59
3.4.1	Nephrokalzinosehäufigkeit früh und spät behandelter Patienten	59
3.4.2	Nephrokalzinosehäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht	60
3.4.3	Nierenparameter in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose	61
3.4.3.1	Kreatininwerte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose	61
3.4.3.2	Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose	61
4	Diskussion	63
5	Zusammenfassung	71
6	Literaturverzeichnis	72
7	Anhang	80
8	Danksagung	105
9	Lebenslauf	106

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der hormonellen Regulation des Knochenstoffwechsels

Abbildung 2: Normogramm nach Walton und Bijvoet

Abbildung 3: Körpergröße und -gewicht weiblicher und männlicher Patienten

Abbildung 4: Liniendiagramm der mittleren Phosphatdosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 5: Boxplot-Diagramm der Phosphatdosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 6: Liniendiagramm der mittleren Calcitrioldosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 7: Boxplot-Diagramm der Calcitrioldosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 8: Mittelwerte des Phosphats im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 9: Mittelwerte des Calciums im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 10: Mittelwerte der alkalischen Phosphatase bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 11: Mittelwerte des DPD/Kreatinin-Quotienten bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 12: Mittelwerte Calcium/Kreatinin-Quotienten bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 13: Mittelwerte des TRP % bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 14: Mittelwerte des Tmp/GFR bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 15: Mittlerer Height-SDS bei Stop- und Missense-Mutationen

Abbildung 16: Wachstumsverlauf bei Stop- und Missense-Mutationen in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 17: Endgröße bei Stop- und Missense-Mutationen

Abbildung 18: Height-SDS männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 19: Boxplot-Diagramm des Height-SDS männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 20: Height-SDS früh und spät behandelter Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 21: Boxplot-Diagramm des Height-SDS früh und spät behandelter Patienten

Abbildung 22: Phosphatdosen früh und spät behandelter Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 23: Boxplot-Diagramm der Phosphatdosen früh und spät behandelter Patienten

Abbildung 24: Calcitrioldosen früh und spät behandelter Patienten
in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 25: Boxplot-Diagramm der Calcitrioldosen früh und spät behandelter Patienten

Abbildung 26: Phosphat im Serum bei früh und spät behandelten Patienten
in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 27: Calcium im Serum bei früh und spät behandelten Patienten
in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 28: Alkalische Phosphatase bei früh und spät behandelten Patienten
in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 29: DPD/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten
in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 30: Calcium/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten
in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 31: TRP % bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 32: TmP/GFR bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Abbildung 33: Kreatininwerte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose

Abbildung 34: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit vom Vorliegen einer
Nephrokalzinose

Tabellenverzeichnis

- Tabelle 1:** Übersicht relevanter Laborparameter bei hypophosphatämischen Erkrankungen
- Tabelle 2:** Übersichtstabelle der Basisbeschreibung
- Tabelle 3:** Häufigkeit der Nephrokalzinose früh- und spätbehandelter Patienten
- Tabelle 4:** Gradeinteilung der Nephrokalzinose früh- und spätbehandelter Patienten
- Tabelle 5:** Nephrokalzinosehäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht
- Tabelle 6:** Referenzwerte der Laborparameter des Zentrallabors UKSH Campus Lübeck
- Tabelle 7:** Phosphatdosis gut und schlecht wachsender Patienten
- Tabelle 8:** Calcitrioldosis gut und schlecht wachsender Patienten
- Tabelle 9:** Phosphat im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 10:** Calcium im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 11:** Alkalische Phosphatase bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 12:** Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 13:** Calcium/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 14:** TRP % bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 15:** TmP/GFR bei gut und schlecht wachsenden Patienten
- Tabelle 16:** Height-SDS früh und spät behandelte Patienten
- Tabelle 17:** Phosphatdosis früh und spät behandelte Patienten
- Tabelle 18:** Calcitrioldosis früh und spät behandelte Patienten
- Tabelle 19:** Phosphat im Serum bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 20:** Calcium im Serum bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 21:** Alkalische Phosphatase bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 22:** Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 23:** Calcium/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 24:** TRP % bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 25:** TmP/GFR bei früh und spät behandelten Patienten
- Tabelle 26:** Height-SDS bei Stop- und Missense-Mutationen
- Tabelle 27:** Height-SDS männlicher und weiblicher Patienten
- Tabelle 28:** Kreatininwerte bei Patienten mit und ohne Nephrokalzinose (NC)
- Tabelle 29:** Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit und ohne Nephrokalzinose (NC)

Abkürzungen

ADHR = autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis

ANF = atrialer natriuretischer Faktor

AP = alkalische Phosphatase

a. p. = anterior - posterior

AS = Aminosäuren

AWMF = Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften e.V.

Ca = Calcium

CaSR = calcium-sensing receptor

C_{Cr} = Kreatinin-Clearance

C_p = Phosphat-Clearance

cm = Zentimeter

DBP = Vitamin D Bindungsprotein

DMP1 = Dentin Matrix Protein 1

DPD = Deoxyypyridinolin

EDTA = ethylenediaminetetraacetic acid

EGF = epidermal growth factor

ENPP1 = Ectonukleotid-Pyrophosphatase

FGF = fibroblast Growth Factor

GFR = glomeruläre Filtrationsrate

GH = growth Hormone

h = hour

hCYR61 = humanes Cystein-reiches Protein 61

Height-SDS = height standard deviation score

HHRH = hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie

IGF-1 = insulin-like growth factor 1

IL-1 = Interleukin-1

IL-6 = Interleukin-6

kb = Kilobase

kDa = Kilodalton

Krea = Kreatinin

kg = Kilogramm

l = Liter

MEPE = matrix extracellular phosphoglycoprotein

mg = Milligramm
μmol = Mikromol
ml = Milliliter
mmol = Millimol
mRNA = messenger RNA = messenger ribonucleic acid
MWU-Test = Mann-Whitney-U-Test
NC = Nephrokalzinose
ng = Nanogramm
nm = Nanometer
nmol = Nanomol
OOM = oncogenic osteomalacia
PHEX = phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome
pNPP = p-Nitrophenylphosphat
PTH = Parathormon
PTHrP = PTH-related peptide
rhGH = recombinant human growth hormone
sFRP = secreted frizzled-related protein
slc = solute carrier
TGF = transforming growth factor
TIO = Tumor-induzierte Osteomalazie
TmP = Phosphattransportmaximum
TRP% = prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption
TRPV5 = transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5
TRPV6 = transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6
U/l = Units/Liter
VDAR I = Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I
VDAR II = Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II
VDR = Vitamin-D-Rezeptor
XLHR = X-linked hypophosphatemic rickets

1 EINLEITUNG

1.1 Einteilung der Rachitisformen

Definition:

„Rachitis bezeichnet eine gestörte Mineralisierung und eine Desorganisation der Wachstumsfuge, Osteomalazie eine mangelnde Mineralisation von Spongiosa und Kompakta. Daher kommen beim Kind beide Defekte vor, während beim Erwachsenen nach Epiphysenschluss lediglich eine Osteomalazie auftreten kann“ [1].

Im Buch „Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter“ von Dietrich Reinhardt [1] werden die Rachitisformen pathogenetisch in zwei Typen (calcipenische und phosphopenische Rachitiden) unterteilt, welche jeweils erworben oder angeboren sein können. Die calcipenischen Rachitiden kommen durch einen Calciummangel aufgrund einer verminderten $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}_3$ -Sekretion oder –Wirkung zu Stande. Beispiele für diesen Typ der Rachitis sind die Vitamin-D-Mangel-Rachitis, Immigrantenchitis, Rachitis im Rahmen einer renalen Osteopathie, Rachitis bei hepatobiliären und gastrointestinalen Erkrankungen, Rachitis antiepileptica, Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ I (VDAR I) und die Vitamin-D-abhängige Rachitis Typ II (VDAR II) - mangelnde Calciumzufuhr ist nur äußerst selten die alleinige Ursache. Die phosphopenischen Rachitiden sind hauptsächlich durch eine reduzierte Phosphatrückresorption im proximalen Nierentubulus bedingt, nur selten liegt die Ursache in einer zu geringen Zufuhr von Phosphat (z.B. mangelhafte Phosphatgabe bei unreifen Frühgeborenen). Beispiele für diesen Typ sind die Tumorrachitis, Fanconi-Syndrom, autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (ADHR), autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis (ARHR), hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie (HHRH) und die auch als Phosphatdiabetes bezeichnete familiäre X-chromosomal-erbliche hypophosphatämische Rachitis / X-linked hypophosphatemic Rickets (XLHR).

1.2 Regulationsmechanismen des Knochenstoffwechsels und seine Modulatoren

Die Regulation des Knochenstoffwechsels wird vorwiegend durch die Hormone Parathormon (= Parathyrin), $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}_3$ (= Calcitriol) und Calcitonin gesteuert. Zielorgane dieser drei

Hormone sind Darm, Knochen und Nieren, wobei für die genaue Regulation ein komplexes Zusammenspiel dieser Hormone erforderlich ist (siehe Abbildung 1).

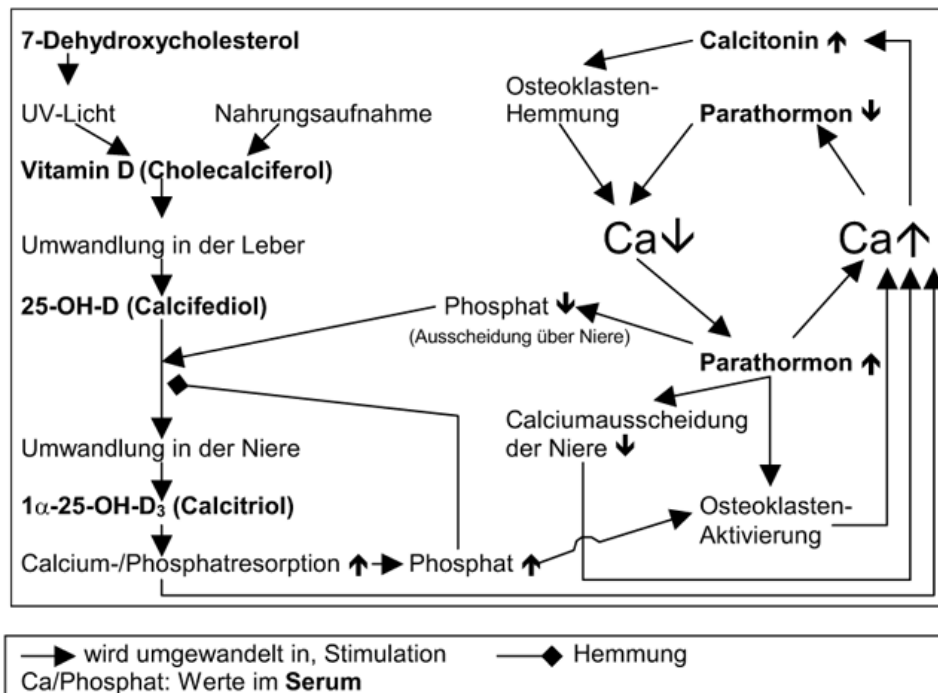


Abbildung 1: Übersicht der hormonellen Regulation des Knochenstoffwechsels [2]

1.2.1 Parathormon (PTH)

Das Parathormon ist nach dem Ort seiner Entstehung, den vier Epithelkörperchen der Glandula parathyroidea, benannt. Die biologisch aktive Form besteht aus 84 Aminosäuren (AS), hat eine sehr kurze Halbwertszeit von etwa 4 Minuten und ist ein Peptidhormon. Es entsteht durch enzymatische Spaltung aus Prä-Pro-PTH (115 AS) und Pro-PTH (90 AS), wobei die ersten 34 AS für die volle biologische Wirkung verantwortlich sind.

Hauptsignal für die Freisetzung von Parathormon aus den Epithelkörperchen ist ein Abfall des ionisierten Anteils an Calcium im Plasma unter den Normwert. Um einer Hypocalciämie entgegenzuwirken führt Parathormon über den Einfluss auf Osteoklasten zu einer Mobilisierung von Calcium- und Phosphatkristallen im Knochen und dadurch zu einer Freisetzung dieser Bestandteile in die Blutbahn. Die Osteoklasten exprimieren jedoch selbst keine PTH-Rezeptoren. PTH bindet allerdings an Osteoblasten, welche dann durch Freisetzung von Faktoren wie IL-1, IL-6 und anderen Zytokinen die Osteoklasten zu verstärkter Aktivität anregen.

Bei einem zu starken Anstieg der Konzentration freien Calciums kommt es zu einer Aktivierung des membranständigen Calcium-sensitiven Rezeptors (calcium-sensing receptor, CaSR) an den

Hauptzellen der Epithelkörperchen, welche mit einer reduzierten PTH-Sekretion reagieren und somit eine Hypercalciämie verhindern.

Eine weitere Funktion von Parathormon besteht in der Aktivitätssteigerung der renalen 1α -Hydroxylase. Dadurch wird die Bildung von Calcitriol gefördert und somit indirekt die Absorption von Calcium und Phosphat vor allem über den Darm gesteigert.

PTH entfaltet seine Wirkung zudem über die Aktivierung eines Rezeptors, welchen es sich mit PTH-related peptide (PTHrP) teilt. Die Aktivierung dieses PTH- / PTHrP-Rezeptors führt im proximalen Nierentubulus zu einer Reduktion der Expression zweier Schlüsselmoleküle (Natrium-Phosphat-Kotransporter NaPi-IIa und NaPi-IIc) [3]. Die resultierende verminderte Anzahl an Kotransportern in der tubulären Bürstensaummembran führt in der Folge zu einer gesteigerten renalen Phosphatausscheidung. Im distalen Tubulus bewirkt PTH über die Aktivierung des PTH-/PTHrP-Rezeptors einen Anstieg der Expression des Calciumkanals TRPV5 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 5), was zu einer gesteigerten Calciumreabsorption und zu einer verminderten Calciumausscheidung führt [4].

Da Calcium und Phosphat durch ein konstantes Löslichkeitsprodukt untrennbar miteinander verbunden sind, bewirken Änderungen in der Konzentration eines Partners gegenläufige Konzentrationsänderungen des anderen Partners. Aufgrund der vermehrten renalen Phosphatausscheidung durch PTH beeinträchtigt das aus dem Hydroxylapatitkristallen des Knochens ebenfalls freigesetzte Phosphat die Löslichkeit der lebenswichtigen Ca^{2+} - Ionen im Plasma nicht. Ohne die Wirkung von PTH auf die Phosphatausscheidung würde das freigesetzte Calcium somit gleich wieder ausfallen.

1.2.2 Vitamin D (Calcitriol / 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol)

Calcitriol ist ein Steroidhormon und die biologisch aktive Form des Cholecalciferols (Vitamin D₃) bzw. des Ergocalciferols (Vitamin D₂). Vitamin D ist ein Überbegriff für eine Gruppe von Sterinderivaten, die auf zwei unterschiedlichen Wegen gebildet werden können:

- Ergocalciferol entsteht in den Pflanzen aus Ergosterol und wird über die Nahrung aufgenommen
- Cholecalciferol wird entweder aus tierischen Nahrungsmitteln aufgenommen oder in der Haut aus 7-Dehydrocholesterin gebildet

Die beiden Sterinderivate unterscheiden sich strukturell nur im Aufbau einer Seitenkette, hinsichtlich ihrer biologischen Wirkung bestehen jedoch keine Unterschiede.

Vitamin D gilt nicht als echtes Vitamin, da es im Körper selbst gebildet werden kann und somit bei adäquater Sonnenexposition der Haut unabhängig von der Nahrungsaufnahme keine Mangelercheinung auftreten.

Die Calcitriolsynthese beginnt in der Leber mit der Umwandlung von Cholesterin in 7-Dehydrocholesterin durch die Cholesterin-Dehydrogenase. Dieses wird in den Keratinozyten der Haut durch UVB-Einstrahlung (280-310 nm) in Cholecalciferol (Calcio) umgewandelt, wobei in gleicher Art und Weise die Umwandlung von Ergosterol in Ergocalciferol erfolgt. Es kommt zur Spaltung der C-C-Bindung zwischen C9 und C10 der jeweiligen Sterinderivate, welche anschließend über die Blutbahn wieder in die Leber zurück transportiert werden. Dort findet durch die 25-Hydroxylase die erste der beiden Hydroxylierungen statt, wodurch 25-Hydroxy-Cholecalciferol (Calcidiol) bzw. 25-Hydroxy-Ergocalciferol entstehen. Die zweite Hydroxylierung findet danach durch die 1α -Hydroxylase in den Nieren statt und führt somit zur Bildung der aktiven Vitamin-D-Metaboliten (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol [Calcitriol] bzw. 1,25-Dihydroxy-Ergocalciferol). Die Bildung von Calcitriol wird außer von Parathormon auch durch Calcitonin sowie einen Mangel an Phosphat und Calcium stimuliert, wobei die Aktivität der 1α -Hydroxylase zudem bei einem alimentär verursachten Vitamin-D-Mangel ansteigt. Eine Hemmung der 1α -Hydroxylase erfolgt durch Calciumaufnahme mit der Nahrung, einerseits direkt über eine Erhöhung des Calciums im Serum und andererseits indirekt über eine Reduktion des Parathormons. Eine erhöhte orale Phosphataufnahme führt ebenfalls zur Hemmung der 1α -Hydroxylase.

Im Plasma werden die gebildeten Vitamin D-Metaboliten zu über 99% an Proteine (Vitamin D Bindungsprotein / DBP) gebunden transportiert. An der Zielzelle angekommen dissoziiert Calcitriol vom DBP, gelangt durch die Zell- und Kernmembran und bindet an den Vitamin-D-Rezeptor (VDR). Dieser bildet dann mit dem Retinolsäure-X-Rezeptor ein Heterodimer (Retinolsäure = Vitamin-A-Derivat), welches sich an Zielsequenzen der DNA bindet und gemeinsam mit Kofaktoren die Transkription verschiedener Gene reguliert.

Wirkung des Calcitriols im Darm:

Vitamin D gehört zu den fettlöslichen Vitaminen (E, D, K, A), weswegen für die Absorption die Bildung von Mizellen nötig ist. Dies ist wichtig, um die Aufnahme von oral zugeführtem Phosphat und Calcium im Dünndarm zu verbessern [5]. Die Calciumabsorption findet vor allem im Duodenum statt. Für die intestinale Calciumaufnahme wird ein epithelialer Calciumkanal benötigt, wobei TRPV6 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6) hierfür die größte Bedeutung

besitzt und TRPV5 eine eher untergeordnete Rolle spielt. Durch diese Kanäle können die Calciumionen ins Zellinnere strömen, werden dort sofort an spezifische Eiweiße (Calciumbindende Proteine [Calbindin]) gebunden und anschließend zur basolateralen Membran transportiert. Von hier aus werden die Calciumionen durch eine Plasmamembran- Ca^{2+} -ATPase (PMCA1b) und einen Na^+ / Ca^{2+} Austauscher (NCX1) ins Blut transportiert und stehen dem Körper somit zur Verfügung [7].

Zusätzlich zu einer Steigerung der Calciumaufnahme stimuliert das Calcitriol auch die aktive Phosphatresorption im Darm, wobei etwa 70 % im Jejunum resorbiert werden. Dies geschieht einerseits durch eine verstärkte Expression der Na-P_i -Kotransporter [8] sowie durch eine veränderte Zusammensetzung der Plasmamembran der Enterozyten [9], welche zu einer Steigerung der Fluidität und der Phosphataufnahme führen. Über die molekularen Mechanismen, die am Transport des Phosphats durch die basolaterale Membran in den Blutstrom beteiligt sind, ist jedoch nur wenig bekannt [5].

Wirkung des Calcitriols in den Nieren:

Ein wichtiger endokriner Effekt des $1,25\text{-(OH)}_2\text{-Vitamin D}_3$ an den Nieren ist eine enge Kontrolle der eigenen Homöostase durch gleichzeitige Suppression der $1\text{-}\alpha$ -Hydroxylase sowie Stimulation der 24-Hydroxylase , welche bei normalen bis erhöhten Calciumspiegeln das $25\text{-Hydroxy-Cholecalciferol}$ zum weniger aktiven Metaboliten $24,25\text{-Dihydroxy-Cholecalciferol}$ umwandelt.

Ebenso wie im Darm fördert Calcitriol auch in den Nieren die Calcium- und Phosphatresorption und begünstigt somit ebenfalls die Mineralisierung des Knochens [10]. Durch das Zusammenspiel der Wirkungen des Calcitriols in Darm und Nieren führt es zu einer maximalen Steigerung der Calciumaufnahme des Körpers, während die Ausscheidung auf ein Minimum reduziert wird.

Wirkung des Calcitriols im Knochenstoffwechsel:

Unter normalen Bedingungen erfolgt ein ständiger Auf- und Abbau des Knochengewebes durch Osteoblasten bzw. Osteoklasten. Dieser Knochenstoffwechsel wird durch ein komplexes Zusammenspiel von Calcitriol mit Parathormon und Calcitonin in Abhängigkeit von der Konzentration von Calcium im Serum reguliert. Zusammen mit Parathormon beschleunigt Calcitriol bei einem niedrigen Calciumspiegel im Serum die Mobilisierung von Calcium und Phosphat aus dem Knochen, indem es die Bildung und Aktivität der Osteoklasten fördert und gleichzeitig die Aktivität der Osteoblasten hemmt.

Andererseits werden unter dem Einfluss von Calcitriol in den Osteoblasten Faktoren wie Osteopontin, Typ-1-Kollagen und hCYR61 (humanes Cystein-reiches Protein 61) sezerniert, welche wichtig für den Knochenaufbau sind [11]. Weiterhin hemmt der durch Calcitriol bewirkte Anstieg des Calciumspiegels im Serum die Ausschüttung von Parathormon, so dass die mineralisierenden Eigenschaften des Calcitriols letztlich überwiegen. Somit resultieren bei einem Mangel an Calcitriol

Mineralisationsstörungen des Skelettes, welche sich bei Kindern in Form von Rachitis und bei Erwachsenen als Osteomalazie äußern.

Wirkung des Calcitriols auf die Nebenschilddrüse:

Bei einem Mangel an Calcitriol kommt es zu einer vermehrten Synthese und Exkretion von Parathormon und schließlich zu einer Nebenschilddrüsenhyperplasie. Wenn jedoch kein Mangel vorliegt, unterdrückt Calcitriol die Transkription des Parathormon-Gens und induziert zusätzlich die Bildung seines eigenen Rezeptors (VDR) in der Nebenschilddrüse.

Weitere Wirkungen des Calcitriols:

Zusätzlich zu den genannten Wirkungen auf Darm, Niere, Knochen und Nebenschilddrüse hat Calcitriol auch Einfluss auf andere Organsysteme des Körpers. So fördert Calcitriol die Erythropoiese sowie die Aktivität und das Überleben der Makrophagen und Monozyten, hemmt die Proliferation von Keratinozyten und fördert deren Differenzierung. Weiterhin hemmt es die Proliferation und Aktivität von T-Lymphozyten und unterdrückt somit die Immunabwehr [10].

1.2.3 Calcitonin

Das Peptidhormon Calcitonin ist das dritte wichtige Hormon für die Regulation des Knochenstoffwechsels, auch wenn es im Vergleich zu Parathormon und Calcitriol eine eher untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Es wird in den sogenannten C-Zellen gebildet, welche als parafollikuläre Zellen vor allem in der Schilddrüse, aber auch in der Nebenschilddrüse und im Thymus vorkommen.

Eine Erhöhung des Calciumspiegels im Plasma über den Referenzbereich bewirkt eine Freisetzung von Calcitonin aus den C-Zellen [6]. Dieses fördert den Einbau von Calcium und Phosphat in die Knochen, hemmt zusätzlich die Aktivität der Osteoklasten und senkt somit den Calciumspiegel im Blut. Calcitonin wirkt also hinsichtlich des Calciumeinbaus in den Knochen offenbar als Gegenspieler des Parathormons.

In den Nieren wirken die beiden Hormone dagegen synergistisch, indem sie die Phosphatausscheidung und die Calciumresorption fördern [6]. Allerdings bestehen hierzu in der Literatur unterschiedliche Meinungen, so wird von Schmidt und Lang [10] sowohl eine Förderung der renalen Phosphat-, aber auch der Calciumausscheidung durch Calcitonin beschrieben. Calcitonin führt weiterhin durch Stimulation der Calcitriol-Bildung zur Steigerung der Calcium- und Phosphatabsorption im Darm.

1.3 Die Rolle von Calcium und Phosphat im Knochenstoffwechsel

Calcium und Phosphat besitzen eine große Bedeutung für die Entwicklung und das Wachstum des Knochens. Ein Mangel an diesen Mineralien führt zu gestörter Knochenmineralisation und damit bei wachsenden Kindern mit offenen Wachstumsfugen zur Rachitis sowie bei Erwachsenen zur Osteomalazie [12]. Die Serumkonzentration von Phosphat wird durch ein enges Zusammenspiel zwischen intestinaler Absorption, Austausch im Knochenspeicher und renaler Reabsorption bzw. Ausscheidung in einem engen Bereich gehalten. Zudem ist bekannt, dass der Phosphatspiegel einem zirkadianen Rhythmus unterliegt: Morgens zwischen 7 und 10 Uhr werden die niedrigsten Werte gefunden, während es am Nachmittag zwischen 15 und 17 Uhr zu einem Anstieg kommt und gegen Mitternacht die höchsten Werte erreicht werden. Auch die Phosphatausscheidung wird durch eine zirkadiane Rhythmik beeinflusst, wobei nachmittags und im Schlaf (ca. 6 mmol/4h) eine höhere Ausscheidung als morgens (ca. 4 mmol/4h) festzustellen ist [14].

Wie von Schmidt und Lang [10] beschrieben, beeinflussen sich die Konzentrationen von Calcium und Phosphat gegenseitig, da sie aufgrund der eingeschränkten Löslichkeit der Calciumphosphatsalze in direkter Beziehung zueinander stehen. Die Löslichkeitsgrenze einiger dieser Calciumphosphatsalze liegt jedoch nur wenig über den normalen Plasmakonzentrationen und eine Zunahme der Calciumkonzentration kann somit zum Ausfallen von Calciumphosphat führen, wenn nicht gleichzeitig die Phosphatkonzentration gesenkt wird. Bei Zunahme der Phosphatkonzentration ohne gleichzeitige Senkung der Calciumkonzentration kommt es ebenfalls zum Ausfallen von Calciumphosphat. Die eingeschränkte Löslichkeit ist jedoch gleichzeitig Voraussetzung für die Mineralisierung der Knochen.

Da die alkalischen im Gegensatz zu den sauren Calciumphosphatsalzen schwer löslich sind, liegen im Knochen nur alkalische Salze wie vor allem Hydroxylapatit $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$ vor. Deswegen kann die Knochenmineralisation nur bei ausreichend hoher Calcium- und Phosphatkonzentration und bei Vermeidung eines sauren Milieus in der Umgebung aufrechterhalten werden. Hydroxylapatit kommt mit einem Anteil von 40 % im Knochen vor und bildet damit die Grundlage der Festigkeit des Knochens. Es kommt zudem auch zu 70% im Dentin und zu 95 % im Zahnschmelz vor und ist somit dafür verantwortlich, dass der Zahnschmelz das härteste Material unseres Organismus ist.

1.4 Die renale Phosphatrückresorption

1.4.1 Die physiologische Phosphatrückresorption

Phosphat wird im Jejunum hauptsächlich unter Einfluss von Calcitriol resorbiert, der Hauptregulator der Phosphathomöostase ist jedoch die Niere. Nach glomerulärer Filtration werden 70-90% der Phosphatmenge im proximalen Tubulus und 20-30% distal der Henle-Schleife rückresorbiert (TRP = Tubulär Rückresorbiertes Phosphat), ohne dabei aktiv sezerniert zu werden. Die renale Phosphatausscheidung wird daher durch die glomerulär filtrierte Menge und das TRP bestimmt. Die Rückresorptionskapazität des Tubulus für Phosphat ist begrenzt. Es besteht ein sogenanntes Transportmaximum (T_m), welches sich für Phosphat (T_mP) vor allem in Abhängigkeit von einer Volumenexpansion und einem PTH-Exzess ändert [13].

Der geschwindigkeitslimitierende Schritt der renalen Phosphatreabsorption besteht im Transport des Phosphats vom tubulären Lumen durch die apikale Bürstensaummembran des proximalen Tubulus. Phosphat wird anschließend durch die Zelle in Richtung der basolateralen Membran transportiert und tritt hier ins Blut über. Während der Phosphattransport natriumabhängig ist und somit vom Natriumgradienten angetrieben wird (extrazellulär > intrazellulär), besteht beim Kotransport von Natrium und Phosphat durch die Bürstensaummembran eine Abhängigkeit vom pH-Wert. Dabei führt ein Anstieg des pH-Wertes von 6 auf 8,5 zu einer Steigerung der Phosphataufnahme um das 10 bis 20-fache [15].

Bis jetzt wurden drei Klassen von NaP_i -Kotransportern identifiziert: Typ I NaP_i -Kotransporter werden hauptsächlich in der Bürstensaummembran der proximalen Tubuluszellen exprimiert [16] und vermitteln dort neben dem Phosphattransport auch den Transport von Chlorid und organischen Anionen. Die Typ II-Familie der NaP_i -Kotransporter umfasst drei äußere homogene Isoformen: Typ IIa und Typ IIc werden fast ausschließlich in der Bürstensaummembran des proximalen Tubulus exprimiert [17], während der Typ IIb in verschiedenen Geweben (jedoch nicht in den Nieren) vorhanden ist und unter anderem die intestinale Phosphatabsorption reguliert [18]. Typ III NaP_i -Kotransporter werden ubiquitär exprimiert und scheinen in den Nieren an der basolateralen Membran lokalisiert zu sein [15].

NaP_i -IIa und NaP_i -IIc (Proteine der SLC34 Familie) scheinen jedoch die Hauptmediatoren der renalen Phosphatreabsorption zu sein, wobei ihre Häufigkeit von zirkulierenden Faktoren und dem Phosphatgehalt der Ernährung reguliert wird [19].

Insgesamt erfolgt die Regulation der Phosphathomöostase somit durch Veränderung der Anzahl, Aktivität und intrazellulären Lokalisation der beschriebenen Transporter, während die Rückresorption von Phosphat in der Niere zusätzlich von vielen Hormonen und Zytokinen beeinflusst wird. So erfolgt eine Stimulation zum Beispiel durch Wachstumshormon (GH), Insulin-ähnlichem Wachstumsfaktor (IGF-1), Insulin, Epidermalen Wachstumsfaktor (EGF), Schilddrüsenhormonen, Calcitriol und phosphatarmer Ernährung. Im Gegensatz dazu inhibieren Parathormon (PTH), PTH-related Protein (PTHrP), Calcitonin, atrialer natriuretischer Faktor (ANF), transformierender Wachstumsfaktor (TGF) α und β sowie Glukokortikoide die Phosphatreabsorption [12].

1.4.2 Die gestörte Phosphatrückresorption bei hypophosphatämischen Erkrankungen

Die Regulation der Phosphathomöostase ist bis zum jetzigen Zeitpunkt nur unvollständig verstanden. Die meisten Erkenntnisse über zugrundeliegende Mechanismen konnten durch Erforschung der molekularen Grundlagen unterschiedlicher, durch abnormale Regulation der Phosphathomöostase gekennzeichnete Erkrankungen gewonnen werden [20].

Eine Hypophosphatämie aufgrund eines renalen Phosphatverlustes kann aufgrund angeborener oder erworbener Defekte entstehen:

Zu den angeborenen Formen gehören unter anderem die X-chromosomal dominant vererbte Form der hypophosphatämischen Rachitis (= X-linked hypophosphatemic Rickets [XLHR]), die autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (ADHR), die autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis (ARHR) und die hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hypercalciurie (HHRH). Die XLHR wird durch eine inaktivierende Mutation des PHEX-Gens (phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome) verursacht [21], während für die ADHR eine Missense-Mutation des Gens für FGF-23 (ein Mitglied der Fibroblast Growth Factor-Familie) verantwortlich ist [22]. Mutationen im DMP1- (Dentin Matrix Protein) und ENPP1- (Ectonukleotid-Pyrophosphatase/Phosphodiesterase) Gen werden als mögliche Ursache der autosomal rezessiven Form angesehen [23, 24, 25]. Als Ursache der HHRH wurde von Lorenz-Depiereux et al. [26] eine Mutation des Natrium-Phosphat-Kotransporter-Gens SLC34A3 nachgewiesen.

Erworbene Formen treten v.a. bei Tumorerkrankungen in Form einer so genannten Tumor-induzierten Osteomalazie (TIO) auf, welche in der Literatur auch als oncogenic osteomalacia (OOM) bezeichnet wird. Dies ist ein Syndrom, welches aufgrund des Vorhandenseins eines mesenchymalen, meist benignen Tumors mit einer Hypophosphatämie, Hyperphosphaturie, relativ niedrigem 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃-Serumspiegel und einer Osteomalazie assoziiert ist [27].

Die bestehenden biochemischen und klinischen Ähnlichkeiten zwischen der TIO, XLHR und ADHR haben zu der Annahme geführt, dass eine Störung im Abbau eines gemeinsamen zirkulierenden Faktors eine pathogenetische Rolle bei diesen drei Erkrankungen spielen könnte.

Zum Verständnis der Pathophysiologie der XLHR konnten zwei Mausmodelle, die so genannte Hyp- und Gy-Maus, wesentlich beitragen. Diese Mäuse weisen die gleichen phänotypischen Merkmale wie Patienten mit XLHR auf, wobei die Gy-Mäuse im Vergleich zu den Hyp-Mäusen zusätzlich Symptome wie z.B. Innenohranomalie, Sterilität und reduzierte Lebensfähigkeit zeigen. Bei Verknüpfung normaler Mäuse mit Hyp-Mäusen durch Gefäßshunts (Parabiose), entwickelten die normalen Mäuse die von Hyp-Mäusen bekannten Symptome, wie z.B. eine signifikante Hypophosphatämie, eine verminderte Phosphatreabsorption [28] und eine Reduktion des renalen natriumabhängigen Phosphattransports [29]. Die hieraus abgeleitete Annahme, dass kein primärer renaler Defekt vorliegt, sondern ein humoraler Faktor ursächlich für die Erkrankung ist, konnte durch ein Nierentransplantationsexperiment zwischen normalen und Hyp-Mäusen zusätzlich bestätigt werden. Als die Niere eines Hyp-Maus-Donors in eine normale Maus transplantiert wurde, funktionierte diese Niere hinsichtlich der Phosphatverwertung normal und die Empfängermaus entwickelte keine Hypophosphatämie. Als jedoch die normale Maus Donor und die Hyp-Maus Empfänger war, zeigte die Hyp-Maus aufgrund eines gestörten Phosphattransports der zuvor gesunden Niere eine persistierende Hypophosphatämie [30]. Diese Annahme wird auch durch die Nierentransplantation eines 47 Jahren alten Mannes mit XLHR gestützt, bei dem keine Besserung der Hypophosphatämie beobachtet werden konnte [78].

Als Kandidaten für den gesuchten humoralen Faktor kommen aufgrund mehrerer Studien unterschiedliche hormonähnliche Proteine in Frage, welche unter dem Namen „Phosphatonine“ zusammengefasst werden. Der Begriff „Phosphatonin“ wurde 1994 eingeführt, um einen oder mehrere Faktoren zu beschreiben, welche für die Hemmung der renalen Phosphatreabsorption und für eine veränderte Regulation der 1- α -Hydroxylase bei Patienten mit Tumor-induzierter Osteomalazie verantwortlich sind [31, 35]. Bislang konnte allerdings keine endgültige Einigkeit darüber erreicht werden, welcher humorale Faktor dem Phosphatonin entspricht, es wurden jedoch mehrere potenzielle Kandidaten identifiziert. So konnte zum Beispiel nachgewiesen werden, dass unter anderem fibroblast growth factor 23 (FGF-23), matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE), fibroblast growth factor 7 (FGF-7) und secreted frizzled-related protein 4 (sFRP-4) eine Rolle in der Pathogenese verschiedener hyperphosphatämischer und hypophosphatämischer Erkrankungen (XLHR, ADHR und TIO) spielen können [32], weswegen diese als mögliche Kandidaten in Frage kommen:

- **FGF-23** ist ein durch Sekretion abgegebenes, zirkulierendes, 32 kDa großes Protein, dessen entsprechendes Gen (FGF-23-Gen) auf Chromosom 12p13 lokalisiert ist und hauptsächlich in Osteozyten, Endothelzellen (welche die venösen Sinus im Knochenmark auskleiden) und im Thymus exprimiert wird [33]. Die biologische Wirkung des FGF-23 wird über FGF-Rezeptoren vermittelt, welche zum Typ 1 der transmembranalen Phosphotyrosin-Kinase-Rezeptoren gehören [34]. In der Studie von Kurosu et al. [34] wird darauf verwiesen, dass FGF-23 zur Aktivierung des FGF-Rezeptors zusätzlich einen Kofaktor benötigt, welcher Klotho genannt wird. Dieser wird in mehreren Geweben wie den Nieren, dem Reproduktionsgewebe und dem Gehirn exprimiert [35]. Die Annahme, dass Klotho eine Rolle als Kofaktor für FGF-23 spielt, wird dadurch unterstützt, dass Klotho-defiziente Mäuse einen ähnlichen Phänotyp wie die FGF-23-defizienten Mäuse aufweisen [36].

FGF-23 wird in Tumoren von Patienten mit TIO/OOM produziert, wobei das Serum-FGF-23 bei vielen, jedoch nicht bei allen Patienten mit TIO erhöht ist [37]. Ebenso konnte eine Erhöhung der FGF-23-Expression bei XLHR-Patienten auch nicht in jedem Fall nachgewiesen werden. Yamazaki et al. [38] sowie Jonsson et al. [39] beschrieben in ihren Studien zwar eine erhöhte Konzentration von FGF-23, in der Studie von Weber et al. [40] zeigten sich jedoch normale Konzentrationen bzw. allenfalls eine bescheidene Erhöhung von FGF-23.

Larsson et al. [41] konnten zeigen, dass FGF-23 Veränderungen in Mäusen hervorruft, die ähnlich derer von Patienten mit ADHR, TIO/OOM und XLHR sind und dass FGF-23 somit ein entscheidender Faktor für Phosphathomöostase sowie Knochenmineralisation ist. Als in der Studie von Shimada et al. [42] kontinuierlich FGF-23 exprimierende Ovarialzellen chinesischer Hamster subcutan in Mäuse implantiert wurden, konnte innerhalb von 10 Tagen eine Hypophosphatämie mit erhöhter renaler Phosphatausscheidung beobachtet werden. Zusätzlich kam es zu einer Erhöhung der Serumkonzentration der alkalischen Phosphatase (AP), einer Erniedrigung von 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃, Knochendeformitäten und zu einer Verminderung der Körpergewichtszunahme. Histologische Untersuchungen zeigten zudem eine ausgeprägte Vermehrung des Osteoids sowie eine Erweiterung der Wachstumsfuge. Somit führte die kontinuierliche Produktion von FGF-23 zu klinischen, biochemischen und histologischen Merkmalen der TIO in vivo. Dies wurde von Cai et al. [27] bestätigt, welche bei einem Patienten mit TIO nach Entfernung des Tumors ein Verschwinden aller charakterisierenden biochemischen Merkmale feststellen konnten. Andere Studien [38, 41, 43] konnten nach Entfernung eines entsprechenden Tumors eine Reduktion der FGF-23-Serumkonzentration aufzeigen und einen zeitlichen Zusammenhang zwischen der Reduktion des FGF-23-Spiegels und einer Erhöhung des Phosphats im Serum, einer Verminderung der

renalen Phosphatausscheidung und einer Erhöhung der 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃-Konzentration nachweisen. Die Tatsache, dass FGF-23 eine „Downregulierung“ des Natriumphosphat-Kotransportes der Bürstensaummembran an der apikalen Seite im proximalen Tubulus vermittelt [67], erklärt, warum dieser Faktor eine vermehrte Phosphatausscheidung über die Nieren und somit eine Hypophosphatämie verursacht.

- **Matrix extracellular phosphoglycoprotein (MEPE)** wird ausschließlich in Osteoblasten, Osteozyten und Odontoblasten exprimiert, wobei es bei der XLHR in Osteoblasten und in TIO-assoziierten Tumoren besonders stark exprimiert wird [44]. Das MEPE-Gen liegt auf Chromosom 4q21 und kodiert ein aus 525 Aminosäuren bestehendes Protein [45], welches, wie auch FGF-23, einen renalen Phosphatverlust und eine Reduktion der Serumkonzentration von Phosphat in vivo bewirkt. Es konnte zusätzlich eine durch MEPE vermittelte Hemmung der natriumabhängigen Phosphatreabsorption in den Nieren der Beutelratte beobachtet werden [37]. Weiterhin scheint MEPE die Knochenmineralisation in vitro zu hemmen, da MEPE-defiziente Mäuse eine erhöhte Knochenmineralisation aufweisen [46]. Da in der Studie von Bresler et al. [47] eine Erhöhung der Konzentration von MEPE im Serum von Patienten mit XLHR nachgewiesen wurde, könnte dies dafür sprechen, dass MEPE eine Rolle in der Pathogenese der XLHR spielt. Obwohl also vieles für die Rolle von MEPE als Phosphatonin spricht, wird dieses aufgrund der Beobachtung fehlender Abweichungen der Phosphatkonzentration im Serum bei MEPE-defizienten Mäusen [46] kontrovers diskutiert.
- **sFRP-4** bewirkt ebenso wie FGF-23 und MEPE eine negative Bilanz des Phosphathaushaltes und wird auch in TIO-assoziierten Tumoren exprimiert [48]. In einer Studie an Beutelratten [37] konnte gezeigt werden, dass sFRP-4, wie auch MEPE, den natriumabhängigen Phosphattransport in den Nieren inhibiert. Auch in einer Studie an Ratten [48] kam es während der achtstündigen i.v.-Infusion mit sFRP-4 zu vermehrter renaler Phosphatausscheidung und verminderter Phosphatkonzentration im Serum.
- **FGF-7** konnte als weiterer für die Phosphathomöostase des Körpers wichtiger Faktor identifiziert werden. FGF-7 wird ebenso wie die vorher besprochenen Faktoren in TIO-assoziierten Tumoren gebildet und wirkt an der Niere als direkter, potenter Inhibitor der Phosphataufnahme in vitro [49].

Das Vorhandensein mehrerer „Phosphatonine“ mit ihren unterschiedlichen Wirkungsweisen bestätigt die Komplexität der Phosphatregulation. Aufgrund der abnormalen Produktion bzw. erhöhten Serumkonzentrationen mehrerer dieser Faktoren bei Patienten mit XLHR und bei Hyp-Mäuse bleibt es unklar, ob ein einziges Phosphatonin oder das Zusammenspiel mehrerer für die Pathophysiologie dieser Erkrankung verantwortlich sind. Die Ergebnisse von Yuan et al 2008 [68]

deuten allerdings daraufhin, dass die Effekte eines einzelnen Phosphatonins, nämlich FGF-23, alle charakteristischen Bestandteile des renalen und ossären Phänotyps in Hyp-Mäusen verursachen können. Somit erscheinen weitere Studien erforderlich, um die Rolle dieser Proteine besser zu verstehen.

1.5 Das Krankheitsbild Phosphatdiabetes (XLHR)

1.5.1 Klinik der XLHR

XLHR (X-linked hypophosphatemic rickets) ist die häufigste vererbte hypophosphatämische Erkrankung mit einem Anteil von 80% aller Fälle mit familiärer Hypophosphatämie [12]. Die angegebene Inzidenz variiert von 1:20000 [1, 50] bis 1:25000 [51, 52].

Die XLHR ist durch folgende Hauptmerkmale gekennzeichnet: Hypophosphatämie aufgrund gestörter renaler tubulärer Reabsorption von Phosphat, relativ erniedrigter 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃-Serumspiegel aufgrund einer gestörten Regulation der renalen 1 α -Hydroxylase, mangelhafte Knochenmineralisation (Rachitis/Osteomalazie) und eine gestörte (intrinsische) Osteoblastenfunktion [47, 55].

Die Annahme eines intrinsischen Knochendefekts wird dadurch gestützt, dass ein Fehlen von PHEX in Osteoblasten unabhängig von einer bestehenden Hypophosphatämie zu gestörter Mineralisation der extrazellulären Matrix führt und dass eine Transplantation von Hyp-Maus-Osteoblasten zu gesunden Tieren eine gestörte Knochenmineralisation zur Folge hat [53].

Bei Geburt sind die erkrankten Kinder klinisch vollkommen unauffällig und weisen in aller Regel eine normale Geburtslänge auf, wobei die Wachstumsgeschwindigkeit jedoch unmittelbar postnatal abnimmt [51]. Das häufigste Manifestationsalter liegt zwischen dem Beginn des zweiten und dritten Lebensjahres, allerdings wird die Diagnose manchmal auch erst bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen gestellt. Meist beginnen die Symptome, wenn die Kinder mit dem Laufen anfangen. Hierbei entstehen Deformitäten der unteren Extremität, welche sich als Genua vara bzw. seltener auch als Genua valga äußern. Zusätzlich fällt ein charakteristisches Gangbild mit starken Beckenbewegungen auf („Watschelgang“), wobei dieses aufgrund der vorliegenden Fehlstellung des coxalen Femurendes, der Coxa vara sowie der vermehrten Antekurvatur des Oberschenkels entsteht. Diese Symptome führen zusammen mit dem Kleinwuchs in der Regel zur Vorstellung beim Kinderarzt oder Orthopäden. Zudem können die betroffenen Kinder auch andere für die Rachitis typische Symptome wie Knochenschmerzen, Störungen bei der Zahnentwicklung, Zahnabszesse,

Verbreiterung der Handgelenke und evtl. einen rachitischen Rosenkranz aufweisen. Des Weiteren können die Betroffenen auch unter Innenohrschwerhörigkeit und Enthesiopathien leiden.

1.5.2 Genetik der XLHR

XLHR wird durch eine dominante, inaktivierende Mutation des PHEX-Gens verursacht [21]. Das PHEX-Gen befindet sich auf dem Chromosomenabschnitt Xp22.1, ist 243 kb groß, weist 22 Exons auf und kodiert für ein Typ II Membranprotein, welches zur M13-Familie der Zink-Metalloproteasen gehört. Die Funktion dieses Proteins ist bisher jedoch nicht vollständig verstanden. PHEX wird hauptsächlich in Osteoblasten, Osteozyten und Odontoblasten exprimiert und ist in geringeren Mengen auch in extraskelettalem Gewebe wie Gehirn, Lunge, Ovarien, Hoden, Herz und Nebenschilddrüse vorhanden [53].

Es sind bereits viele Mutationen des PHEX-Gens bekannt, wobei eine Mutation in 86% der familiären und in 57% der sporadischen Fälle nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse der Studie von Francis et al. [50] liefern ebenfalls erste Hinweise darauf, dass die meisten Fälle familiärer Hypophosphatämie sowie viele der sporadischen Fälle durch „loss-of-function“-Mutationen im PHEX-Gen verursacht sind. Vorkommende Mutationstypen sind hierbei unter anderem Deletion, sowie Stop-, Missense-, Frameshift- und Splice site-Mutationen.

Wie ein Verlust der PHEX-Funktion zu reduzierter Calcitriol-Synthese, gestörter Knochenmineralisation und erhöhtem Phosphatverlust über die Nieren führt, ist jedoch nicht im Detail bekannt. Es wird jedoch vermutet, dass PHEX einen der zirkulierenden phosphaturischen Faktoren (Phosphatonine) inaktiviert, welche in der Niere die Phosphatausscheidung stimulieren. Bei Mutationen des PHEX-Gens werden diese phosphaturischen Faktoren jedoch nicht inaktiviert und es kommt somit zu einer übermäßigen Phosphatausscheidung über die Nieren.

1.5.3 Diagnostik der XLHR

Als relevante Messgrößen in der Differenzialdiagnose der Rachitis gelten die Bestimmung von Parathormon, 25-(OH)-Vitamin D, 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃ sowie Calcium und Phosphat im Serum und Urin. Ebenso hilfreich können die Parameter des Knochenstoffwechsels sein, wobei hier insbesondere die alkalische Phosphatase (AP) als Marker der Osteoblastentätigkeit erwähnenswert ist. Der für den Knochenabbau spezifische Marker Deoxypyridinolin spielt für die Diagnosefindung keine entscheidende Rolle. Da er beim Knochenabbau in den Blutkreislauf freigesetzt und

unabhängig von der Nahrungsaufnahme über den Urin ausgeschieden wird, ist er jedoch als Verlaufparameter geeignet.

Bei der XLHR liegt der Calciumspiegel im Serum im Referenzbereich. Ebenso liegt das 25-(OH)-Vitamin D wie auch die Kreatinin-bezogene Calciumausscheidung (Ca/Krea) im Urin im Referenzbereich, was zumeist auch für den Parathormonspiegel gilt. Trotz der markanten Hypophosphatämie ist der 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃-Spiegel paradoxerweise meist relativ erniedrigt, d.h. der Absolutspiegel liegt im üblichen Referenzbereich. Die Phosphatkonzentration im Serum sowie das auf die GFR bezogene tubuläre Transportmaximum für Phosphat (TmP/GFR) sind erniedrigt, hingegen ist der Wert der AP erhöht.

Die Diagnose kann bei einer positiven Familienanamnese anhand der Laborparameter schon sehr früh gestellt werden. Aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs erkranken bei betroffenem Vater alle Töchter, während die Söhne stets gesund sind. Bei erkrankter Mutter beträgt die Erkrankungs Wahrscheinlichkeit der Kinder unabhängig vom Geschlecht 50 %.

Laut der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.) - Leitlinien [54] sind folgende Diagnostikverfahren in der momentanen Praxis gebräuchlich:

1. Stufe: AP, Calcium im Serum, Phosphat im Serum, Phosphat im Urin, Kreatinin im Urin, Calcium im Urin, Berechnung des Calcium/Kreatinin-Quotienten, prozentuale Phosphatrückresorption (TRP%) und Phosphattransportmaximum (TmP)
2. Stufe: Parathormon, 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃, FGF-23

Neben den laborchemischen Parametern wird zusätzlich eine Röntgenaufnahme der linken Hand (Alter > 1 Jahr) oder eines Kniegelenkes a. p. (Alter < 12 Monate) sowie eine Ultraschalluntersuchung der Nieren durchgeführt. Ein molekulargenetischer Nachweis ist ebenso möglich. Wenn Phosphat im Serum und AP jedoch im altersabhängigen Referenzbereich liegen, kann die Diagnose XLHR ausgeschlossen werden.

	XLH	ADHR	TIO	HHRH
Phosphat i. S.	↓	↓	↓	↓
Calcium i. S.	o.p.B.	o.p.B.	o.p.B.	o.p.B. / ↑
1,25-(OH)₂-Vitamin D₃	o.p.B. / ↓	o.p.B. / ↓	o.p.B. / ↓	↑
PTH	o.p.B. / ↑	o.p.B.	o.p.B. / ↑	supprimiert
TmP/GFR	↓	↓	↓	↓
Urin-Calcium	o.p.B.	o.p.B.	o.p.B.	↑
Erbgang	X-chromosomal dominant	Autosomal dominant	Tumor assoziiert	Autosomal rezessiv

Tabelle 1: Übersicht relevanter Laborparameter bei hypophosphatämischen Erkrankungen [12]

1.5.4 Therapie der XLHR

Da die Pathogenese der XLHR nur teilweise geklärt ist, erscheint eine kausale Therapie momentan nur zum Teil möglich. Es wird eine orale Kombinationstherapie aus Phosphat und dem aktiven Vitamin-D-Metaboliten Calcitriol empfohlen, um eine Korrektur der Hypophosphatämie und eine Kompensation der bestehenden Fehlregulation der renalen 1 α -Hydroxylase zu erreichen [55]. Weiterhin soll die Einnahme von Calcitriol der phosphatinduzierten Tendenz zur Hypocalciämie mit resultierendem sekundärem oder tertiärem Hyperparathyreoidismus entgegenwirken und somit zu einer Ausheilung der Mineralisierungsstörung beitragen [1]. Da kurzzeitige Phosphatspitzen die Entstehung eines Hyperparathyreoidismus begünstigen, wird laut Reinhardt et al. [1] eine in 4-6 Einzeldosen über den Tag verteilte Phosphatzufuhr empfohlen. Die Dosierung sollte 40-50 (-70) mg/kg/Tag Phosphat betragen, die Enddosis wird jedoch erst nach einigen Wochen erreicht. Die empfohlene Calcitriol-Dosis beträgt initial 15-20 ng/kg/Tag in zwei oralen Einzeldosen, wobei innerhalb einiger Wochen eine Steigerung bis zur Erhaltungsdosis von 20-40 ng/kg/Tag erfolgen sollte. Bei bettlägerigen Patienten erscheint die Unterbrechung der Phosphat- und Calcitriol-Gabe notwendig, da die Demobilisierung zu verstärktem Knochenabbau führt und somit eine Therapie nicht erforderlich ist [55]. In vorhergehenden Therapiestudien über XLHR variieren die verabreichten Dosen allerdings stark (Calcitriol: 10-80 ng/kg/Tag, Phosphat: 30-180 mg/kg/Tag) [76], was die Unsicherheit bezüglich der optimalen Dosierung unter Berücksichtigung potentieller Nebenwirkungen deutlich macht.

In der Studie von Kruse et al. [56] konnte gezeigt werden, dass eine Frühbehandlung mit der Kombinationstherapie (tägliche Calcitrioldosis mindestens 30-40 ng/kg und Phosphatdosis maximal 40-50 mg/kg) den Mineralstoffwechsel verbessert und somit einer starken Wachstumsverzögerung und Beindeformitäten vorzubeugen scheint. Die resultierenden Behandlungsergebnisse sind in der Praxis jedoch nicht immer zufriedenstellend. So weisen die Ergebnisse von Mäkitie et al. [57] zwar darauf hin, dass eine Frühbehandlung (Therapiebeginn < 1 Jahr) im Vergleich zu spät behandelten Patienten (Therapiebeginn ≥ 2 Jahre) zu einer verbesserten Endgröße und einer Verringerung der Erkrankungsaktivität führt, allerdings kann durch die Therapie keine vollständige Normalisierung der Knochenentwicklung erreicht werden. Auch dentale und peridontale Läsionen konnten durch die Behandlung nur zum Teil verhindert werden [58].

Als neuere Behandlungsmethode wird deshalb die zusätzliche Gabe von Wachstumshormon diskutiert. In den letzten Jahren wurden entsprechende Studien durchgeführt, in denen rekombinantes Wachstumshormon (rhGH, recombinant human growth hormone) zusätzlich zur üblichen Kombinationstherapie verabreicht wurde [59, 60, 64]. Dabei wurde GH jedoch in erster Linie nicht aufgrund eines Wachstumshormonmangels, sondern aufgrund der bekannten metabolischen Wirkungen des Hormons verabreicht. Zu diesen zählen unter anderem eine Erhöhung der renal-tubulären Phosphatreabsorption, die Aktivierung der 1α -Hydroxylase sowie eine Zunahme der Wachstumsgeschwindigkeit [55]. Allerdings wurden in der Studie von Haffner et al. [59] auch Probleme einer Behandlung mit GH aufgezeigt: Die Zunahme der Endgröße nach Behandlung mit rhGH konnte zwar als potenzieller Nutzen für die betroffenen Kinder bestätigt werden, jedoch imponierte das beobachtete disproportionale Wachstum des Truncus der präpubertären Patienten als potenzielle Nebenwirkung der Behandlung. In einer anderen Studie konnte allerdings nach 3 Jahren mit GH-Therapie ein positiver Effekt des GH auf die Endgröße ohne Zunahme von Disproportionalität nachgewiesen werden [64]. Doch auch die positiven Wirkungen einer GH-Therapie sind in der Literatur nicht unumstritten. So beschrieben Huiming und Chaomin [60] keine entsprechenden Effekte auf das Längenwachstum, den Mineralstoffwechsel, die Nierenfunktion, die Knochendichte oder die Körperproportionen.

Ein weiterer Behandlungsansatz wird in einer Studie von Aono et al. [61] diskutiert. Hier wurden Hyp-Mäuse mit anti-FGF-23 Antikörper behandelt, um die endogene Wirkung des FGF-23 zu hemmen. Eine einmalige Verabreichung der Antikörper führte zur Korrektur der Hypophosphatämie sowie der in Relation zu niedrigen $1,25\text{-(OH)}_2$ -Vitamin D_3 -Konzentration. Es kam ebenfalls zu einer erhöhten Expression der Natrium-Phosphat-Kotransporter $\text{NaP}_i\text{-IIa}$ und der 1α -Hydroxylase sowie zu einer supprimierten Expression der 24-Hydoxylase . Wiederholte Verabreichungen während der Wachstumsperiode verbesserten den normalerweise bei Hyp-Mäusen vorliegenden rachitischen

Knochen-Phänotyp. Folglich deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass die überschüssige Wirkung von FGF-23 eine wichtige Ursache der hypophosphatämischen Rachitis darstellt und zeigen somit das therapeutische Potenzial der anti-FGF-23 Antikörper für die Behandlung der XLHR auf.

Eine aktuelle Studie von Liu et al. [75] beschreibt zudem, dass auch Calcitonin eine Therapieoption für Patienten mit XLHR sein könnte. In dieser Studie wurde durch Verabreichung von Lachs-Calcitonin eine signifikante, anhaltende Reduktion von FGF-23 sowie ein Anstieg des Phosphats im Serum bei den Patienten beobachtet.

Ergänzend zu den erwähnten medikamentösen Behandlungsverfahren können bei ausgeprägten und progredienten Fehlstellungen der Beine zusätzlich Korrekturosteotomien erforderlich werden, weswegen eine Betreuung durch den Kinderorthopäden grundsätzlich empfehlenswert ist. Auch die regelmäßige Vorstellung beim Zahnarzt ist zur Sanierung eventuell bestehender Dentalabszesse wichtig.

Insgesamt erscheint eine Beurteilung des Therapieerfolges aufgrund der Variabilität des klinischen Bildes jedoch schwierig, da der Phänotyp der PHEX-Mutation innerhalb betroffener Familien zwischen beträchtlichem Kleinwuchs, nur geringer Ausprägung und komplett fehlender Symptomatik variiert [55].

Die aufgrund der oralen Phosphatzufuhr entstehende Diarrhö gehört gemeinsam mit dem sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus und der Nephrokalzinose zu den wichtigsten nennenswerten Nebenwirkungen der Therapie [55]. Seitdem die Nephrokalzinose als Nebenwirkung bekannt ist, gilt eine sorgfältige laborchemische und sonographische Kontrolle zur Vermeidung einer iatrogenen Nierenschädigung als obligat. Diese Kontrollen sind im Säuglingsalter im Abstand von 3 Monaten, später im Abstand von 6 Monaten und nach Änderung der Therapie innerhalb von 4-6 Wochen erforderlich [1]. Neben der Vitamin-D-Intoxikation ist auch die Phosphatdosis für die Entstehung einer Nephrokalzinose von entscheidender Bedeutung. So kann aufgrund hoher Phosphatdosen bei gleichzeitig unzureichender Calcitriolgabe ein sekundärer Hyperparathyreoidismus hervorgerufen werden, welcher im Verlauf zu einer Nephrokalzinose führen kann [55].

Andere Forschungsergebnisse [62] weisen zudem darauf hin, dass die Kombinationsbehandlung mit Calcitriol und Phosphat gleichzeitig mit einer erhöhten Konzentration von zirkulierendem FGF-23 einhergeht, was den therapeutischen Effekt verringern kann oder sogar zu Komplikationen der Therapie beiträgt. Es konnte weiterhin gezeigt werden, dass die FGF-23-Konzentration signifikant mit der Phosphatdosis, jedoch nicht signifikant mit der Calcitrioldosis zusammenhängt. Da nicht bekannt ist, ob der Grad der FGF-23-Erhöhung mit der Schwere der XLHR korreliert, sind zusätzliche Studien

nötig, um zu prüfen, ob eine Anpassung der Therapie zur Verminderung der Effekte einer erhöhten FGF-23-Konzentration erforderlich ist.

1.6 Fragestellung

Mit dieser Studie soll ermittelt werden, welche Parameter für das Wachstum der XLHR-Patienten von Bedeutung sind. Dabei wird der Einfluss

1. des Therapiebeginns,
2. der Medikamentendosierungen,
3. der Laborparameter des Knochenstoffwechsels,
4. der Art der PHEX-Mutation und
5. des Geschlechts

auf den Wachstumsverlauf untersucht, welcher in Form des Height-SDS und der erreichten Endgröße erfasst wird. Die Perzentilenverläufe von Körperlänge und Körpergewicht der XLHR-Patienten werden zudem dargestellt. Um eventuelle Vor- oder Nachteile in Bezug auf den Zeitpunkt des Therapiebeginns näher zu untersuchen, wird der Behandlungsverlauf ebenfalls in Abhängigkeit von Laborparametern und Medikamentendosierungen betrachtet.

Zusätzlich zu den untersuchten Einflussparametern wird das Auftreten einer Nephrokalzinose als wichtige Nebenwirkung der Behandlung analysiert. Dabei wird überprüft, ob ein Unterschied in der Auftretenswahrscheinlichkeit einer Nephrokalzinose in Abhängigkeit vom Therapiebeginn sowie dem Geschlecht vorliegt. Durch das Einbeziehen der Nierenfunktionsparameter in die Auswertung soll zudem eine eventuell vorhandene Einschränkung der Nierenfunktion untersucht werden.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studienhintergrund

Im Jahr 2004 wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität zu Lübeck eine Dissertation zum Thema „Modulatoren von Wachstum und Krankheitsverlauf bei Kindern mit X-chromosomal vererbter hypophosphatämischer Rachitis“ fertiggestellt [74]. Diese war eine Fortführung einer bereits im Jahr 1993 begonnenen prospektiven Studie zur Frühbehandlung dieses Krankheitsbildes von dem damaligen Direktor der Klinik, Herr Prof. Dr. med. Klaus Kruse, in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Klaus Mohnike (Universitätsklinikum Magdeburg) und Herrn Prof. Dr. med. Eckhard Schönau (Universitätsklinik Köln). Zu den in der damaligen Dissertation vorhandenen 45 Patienten (9 frühbehandelte Mädchen und 5 frühbehandelte Jungen, sowie 22 spätbehandelte Mädchen und 9 spätbehandelte Jungen) sind in der jetzigen Studie weitere Patienten aufgenommen worden. Insgesamt liegen Datensätze von 170 Patienten vor (37,6 % [n=64] männliche und 62,4% [n=106] weibliche) und sind in die Auswertung einbezogen worden. Zur Sicherung der Diagnose wurde bei 74 Patienten zusätzlich zu Anamnese, Laborparametern, Röntgenaufnahmen und der körperlichen Untersuchung eine molekulargenetische Untersuchung durchgeführt. Bei 26 Patienten liegen nur die Endgröße, bei 10 Patienten nur Informationen zum Mutationstyp in Kombination mit der Endgröße vor. Zudem sind im Vergleich zur vorausgegangenen Dissertation Phosphat im Serum, Calcium/Kreatinin und die GFR als zusätzliche Laborparameter erfasst worden. Unter dem Aktenzeichen AZ 04-020 liegt eine Genehmigung zur Durchführung der Studie von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Lübeck vor.

2.2 Patientenauswahl und Gruppeneinteilung

Die Patienten dieser Studie sind bzw. waren in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin an der Universität zu Lübeck in Betreuung oder hatten anderweitig konsiliarisch Kontakt mit dieser Klinik. Die Patientendaten wurden hauptsächlich der Datenbank des Labors für pädiatrische Endokrinologie der Universitätskinderklinik Lübeck entnommen und mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet. Die behandelnden Ärzte von Patienten, bei denen keine aktuellen Behandlungsdaten vorlagen, wurden mit der Bitte um Vervollständigung bzw. Aktualisierung der Daten angeschrieben bzw.

angerufen. Um unvollständige Wachstumsparameter zu ergänzen, wurden zudem auch die Patienten (bei erreichter Volljährigkeit) bzw. die Eltern der Patienten kontaktiert.

Eingangskriterien für die Patienten in dieser Studie waren eine laborchemisch oder molekulargenetisch gesicherte Diagnose sowie keine vorrausgegangene Behandlung mit Wachstumshormon (rhGH). 20 Patienten erhielten im Laufe des Beobachtungszeitraumes eine Behandlung mit rekombinantem Wachstumshormon, weswegen von diesen Patienten nur die Werte vor Beginn dieser Behandlung berücksichtigt wurden.

Bei den Patienten dieser Studie wurden im Zeitraum zwischen dem 1. und dem 18. Lebensjahr (mit Ausnahme derer, zu denen nur Information zur Endgröße und Mutation vorlagen) die Serum- und Urinparameter laborchemisch, die Nieren sonographisch und die Knochenentwicklung bzw. der Wachstumsverlauf klinisch und röntgenologisch kontrolliert. Die Daten sind von der Geburt bis zum 2. Lebensjahr halbjährlich, danach jährlich erhoben worden. Da die Messzeitpunkte nicht identisch sind, wurden Altersgruppen mit einem Zeitfenster von ± 3 bzw. ± 6 Monaten gebildet, um die Daten miteinander vergleichbar zu machen.

Die Mutationstypen der XLHR-Patienten sind in 2 Gruppen eingeteilt: Stop- und Missense-Mutationen, wobei Frameshift, Deletion und abnormal Splicing in der Gruppe der Stop-Mutationen zusammengefasst wurden.

Um die Fragestellung hinsichtlich bestehender Vor- oder Nachteile eines frühen bzw. späten Behandlungsbeginns zu beantworten, wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: diejenige, die vor Ende des 6. Lebensmonats mit einer Behandlung begannen, wurden als „Frühbehandelte“ und diejenige, die erst ab dem 7. Lebensmonat behandelt worden sind, wurden als „Spätbehandelte“ Patienten definiert.

Um Einflüsse auf einen besseren bzw. schlechteren Wachstumsverlauf der Patienten untersuchen zu können, wurden zwei Gruppen gebildet: gut wachsende und schlecht wachsende Patienten. Die Körpergröße der Normalbevölkerung liegt zu 95% innerhalb eines Bereiches zwischen -2 SDS und +2 SDS, weswegen dieser Bereich als Normalbereich definiert wird [70]. Aus diesem Grund wurde ein „cut off“ des Height-SDS bei -2,0 gewählt. Patienten die im Mittel mit ihrem Height-SDS $>-2,0$ lagen wurden demnach als „gut wachsend“ und diejenige mit einem mittleren Height-SDS von $\leq -2,0$ als „schlecht wachsend“ definiert.

Der Height-SDS (Größen-Standardabweichungs-Maß) bezeichnet das Maß der Abweichung der Körpergröße vom alters- und geschlechtsentsprechenden Mittelwert und wird wie folgt berechnet:

$$\text{Height-SDS} = \frac{\text{Größe} - \text{Durchschnittsgröße für Geschlecht und Alter (= 50. Perzentile)}}{\text{Standardabweichung für Geschlecht und Alter}}$$

2.3 Laborparameter

Die Laborparameter der Patienten, die eine Betreuung in der Kinderklinik der Uni Lübeck erhielten, wurden im Zentrallabor der Universitätsklinik Schleswig-Holstein Campus Lübeck sowie im Labor für pädiatrische Endokrinologie der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin erhoben. Von Patienten, deren medizinische Behandlung außerhalb der Kinderklinik der Universität zu Lübeck erfolgte, wurden die Laborparameter in externen Laboren erfasst. Die nachfolgende Beschreibung der durchgeführten Laborbestimmungen bezieht sich deshalb lediglich auf die Bestimmungsmethoden der beiden erstgenannten Labore. Die Laborparameter wurden wie folgt bestimmt:

Calcium:

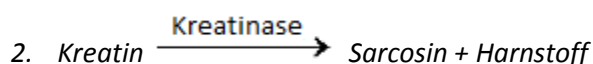
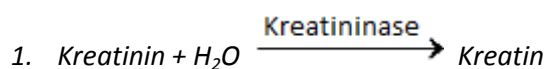
Das Calcium wird mit dem Gerät ARCHITECT Chemistry Analyzer (Abbott Laboratories, USA) analysiert. Das Prinzip der Messung besteht in einer Reaktion von Arsenazo-III mit Calcium in saurer Lösung. Diese bilden gemeinsam einen blau-violetten Komplex, dessen Absorption bei 660 nm gemessen wird (Endpunktmessung) und proportional zur Calciumkonzentration in der Probe ist.

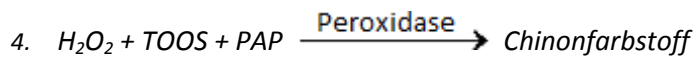
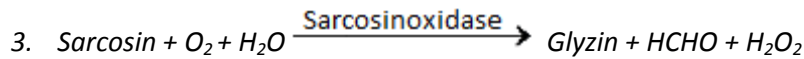
Phosphat:

Das Phosphat wird mit dem AEROSET Chemistry Analyzer (Abbott Laboratories, USA) berechnet. Dazu reagiert anorganisches Phosphat mit Ammoniummolybdat zu einem heteropolyaciden Komplex. Bei 340 nm wird die Absorption des Komplexes (Endpunktbestimmung) gemessen, die direkt proportional zur Phosphatkonzentration der Probe ist. Unspezifische Absorptionen der Probematrix werden durch eine Leerwertmessung korrigiert.

Kreatinin:

Kreatinin wird ebenso mit dem AEROSET Chemistry Analyzer (Abbott Laboratories, USA) gemessen. Hierbei wird folgender enzymatischer Farbttest (Kreatininase-Kreatinase-Sarcosinoxidase-Peroxidase-PAP) verwendet:

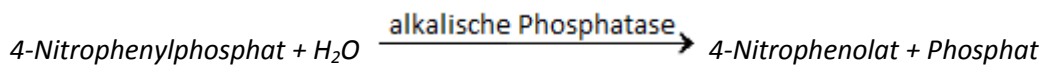




Der Absorptionsanstieg, bedingt durch die Farbstoffbildung, wird bei 548 nm gemessen und ist proportional zu Kreatininkonzentration.

Alkalische Phosphatase:

Die alkalische Phosphatase wird wie das Phosphat und das Kreatinin mit dem AEROSET Chemistry Analyzer (Abbott Laboratories, USA) berechnet. Das Prinzip der Messung beruht auf folgender Reaktion:



Das Enzym alkalische Phosphatase katalysiert die Hydrolyse von farblosem 4-Nitrophenylphosphat zu anorganischem Phosphat und p-Nitrophenolat, welches bei alkalischem pH-Wert gelb gefärbt ist. Die Reaktionslösung enthält 2-Amino-2-Methylpropanol als Puffer, Zink- und Magnesiumionen zur Aktivierung des Enzyms sowie EDTA als Chelatbildner, um störende Metallionen in der Probe in einem Komplex zu binden. Die Bildung von p-Nitrophenolat wird bei 404 nm kinetisch gemessen, die Geschwindigkeit der Absorptionzunahme ist proportional zur Aktivität der alkalischen Phosphatase.

Deoxyypyridinolin:

Die Ausscheidung von Deoxyypyridinolin im Urin wird mit einem DPD-EIA Kit der Firma Quidel[®] untersucht. Das Prinzip dieser Messung besteht in einem kompetitiven Enzym-Immunoassay, in dem DPD an einen Anti-DPD-Antikörper gebunden wird. Das DPD in der Probe konkurriert mit der konjugierten alkalischen DPD-Phosphatase um den Antikörper, wobei diese Reaktion mit Hilfe eines pNPP-Substrats (p-Nitrophenylphosphat) erfasst wird. Nach mehreren Zwischenschritten wird die optische Dichte bei 405 nm abgelesen.

TRP %:

Bei der Berechnung der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption (TRP %) wird der prozentuale Anteil des Phosphates im Primärharn bestimmt, welcher tubulär rückresorbiert wird. Für die Berechnung der TRP % wird zunächst die Phosphat-Clearance (C_p) nach folgender Formel bestimmt:

$$C_p \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Urin-Phosphat (mmol/l)} \times \text{Urinvolumen (ml)}}{\text{Serum-Phosphat (mmol/l)} \times \text{Sammelzeit (min)}}$$

Dazu wird noch die Kreatinin-Clearance wie folgt bestimmt:

$$C_{Cr} \text{ (ml/min)} = \frac{\text{Urin-Kreatinin (}\mu\text{mol/l)} \times \text{Urinvolumen (ml)} \times 1,73}{\text{Serum-Kreatinin (}\mu\text{mol/l)} \times \text{Sammelzeit (min)} \times \text{KO (m}^2\text{)}}$$

Die prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption errechnet sich dann wie folgt:

$$\text{TRP \%} = (1 - C_p/C_{Cr}) \times 100 \quad (C_p = \text{Phosphat-Clearance, } C_{Cr} = \text{Kreatinin-Clearance})$$

GFR:

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) zeigt das Gesamtvolumen des Primärharns an, welches in einer bestimmten Zeiteinheit gefiltert wird. Die GFR nach Schwartz wird mit folgender Formel berechnet:

$$\text{GFR (ml/min/1,73}^2\text{)} = \frac{\text{Körpergröße (cm)} \times k}{\text{Kreatinin im Serum (}\mu\text{mol/l)}} \quad (k=38,5)$$

TmP/GFR:

Das auch als renale Phosphatschwelle bezeichnete tubuläre Maximum der Phosphatresorption (TmP/GFR) „beschreibt die Phosphatkonzentration im Glomerulusfiltrat, unterhalb derer das gesamte filtrierte Phosphat tubulär resorbiert wird“ [und] „wird zur Abschätzung der Kapazität der renalen Phosphatresorption benutzt“ [55]. Die direkte Bestimmung von TmP/GFR ist sehr aufwendig und wird deshalb meistens nach dem Nomogramm nach Walton und Bijvoet ermittelt:

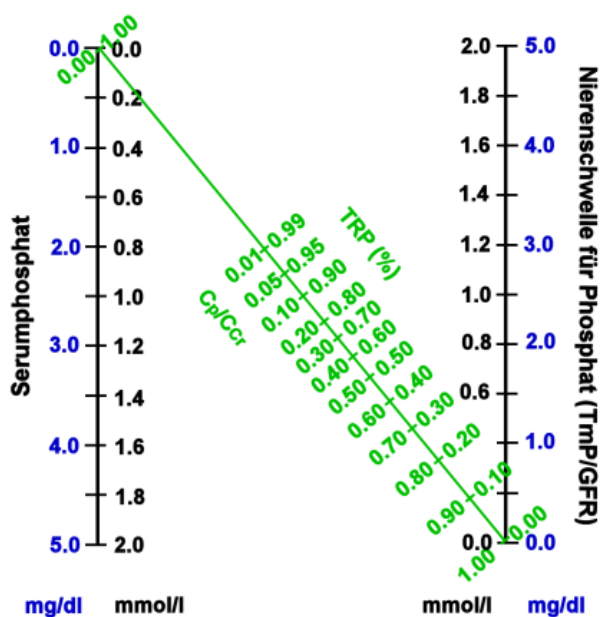


Abbildung 2: Nomogramm nach Walton und Bijvoet [72]

2.4 Statistische Auswertung

Zur Beschreibung der erhobenen Daten wurden der arithmetische Mittelwert, die Standardabweichung sowie absolute und relative Häufigkeiten herangezogen. Zur statistischen Auswertung wurden folgende statistische Tests genutzt: der Chi-Quadrat-Test, der U-Test und der T-Test. Die Chi-Quadrat-Tests dienen zur Analyse von Häufigkeitsunterscheidungen. In der Auswertung wurde der Chi-Quadrat-Vierfeldertest benutzt, um den Einfluss von Faktoren wie Geschlecht, Mutationstyp oder Medikamentendosis auf das Wachstum zu beurteilen. Weiterhin wurde er für die Untersuchung der Nephrokalzinosehäufigkeit in Abhängigkeit von Behandlungsbeginn und Geschlecht verwendet.

Der T-Test (parametrischer Test) eignet sich zum Vergleich von Mittelwerten [73]. Dabei setzt er theoretisch eine Normalverteilung der Grundgesamtheit voraus. In dieser Auswertung wurde der T-Test für zwei unverbundene Stichproben verwendet. Eine Normalverteilung lässt sich jedoch streng genommen nicht überprüfen, da die Forderungen nach Normalverteilung sich auf die Grundgesamtheit beziehen und diese normalerweise nicht bekannt ist. In dieser Auswertung wurde jedoch der Kolmogorov-Smirnow-Anpassungstest zur Überprüfung der Normalverteilung in der Stichprobe verwendet.

Eine Alternative zum T-Test für zwei unverbundene Stichproben stellt der U-Test von Mann und Whitney dar. Er gehört zu den Rangsummentests und hat weniger strenge Voraussetzungen. Dabei handelt es sich um einen verteilungsfreien oder nicht-parametrischen Test [73]. In dieser Auswertung wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um zwei Gruppen hinsichtlich nicht-normalverteilter metrischer Daten zu vergleichen.

Für die statistischen Berechnungen wurde das Softwareprogramm SPSS Version 17 benutzt. Alle p-Werte <0.05 wurden dabei als statistisch signifikant betrachtet.

3 ERGEBNISSE

3.1 Basisbeschreibung

Den ersten Teil der Auswertung bildet eine Basisbeschreibung der Daten, welche einen Überblick über potentielle Einflussfaktoren auf das Patientenwachstum ermöglicht. Hierzu wurden die Patienten in Abhängigkeit vom durchschnittlichen Height-SDS in die beiden Gruppen „gut wachsend“ (Height-SDS > -2,0) und „schlecht wachsend“ (Height-SDS \leq -2,0) eingeteilt. Im Folgenden werden mögliche Einflussfaktoren einzeln dargestellt und am Ende des Kapitels in Form einer Übersichtstabelle zusammengefasst.

3.1.1 Wachstum in Abhängigkeit vom Geschlecht

In diese Auswertung konnten insgesamt 125 Patienten einbezogen werden, wovon 61,6% (n=77) „gut wachsend“ und 38,4% (n=48) „schlecht wachsend“ waren. In dieser Gruppe gab es 41,6 % (n=52) männliche und 58,4 % (n= 73) weibliche Patienten, wobei von den Jungen 55,8 % (n=29) gut und 44,2 % (n=23) schlecht und von den Mädchen 65,8 % (n=48) gut und 34,2 % (n=25) schlecht wuchsen. In Bezug auf das Wachstums (gut/schlecht) konnte zwischen den Geschlechtern beim Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Unterschied (p=0.258) nachgewiesen werden.

3.1.2 Wachstum in Abhängigkeit von Mutation

Diese Gruppe beinhaltete 61 Patienten, wovon 45 (73,8 %) eine Stop- und 16 (26,2 %) eine Missense-Mutation aufwiesen. Patienten mit einer Missense-Mutation zeigten zu 68,8 % (n=11) ein gutes und 31,3 % (n=5) ein schlechtes Wachstum. In der Gruppe mit Stop-Mutation wuchsen 53,3 % (n=24) gut und 46,7 % (n=21) schlecht, wobei sich keine statistische Signifikanz in Abhängigkeit von der Mutation ergab (p=0.284).

3.1.3 Wachstum in Abhängigkeit vom Therapiebeginn

Zur Analyse dieses Zusammenhangs wurden die beiden Gruppen „Früh- und Spätbehandelte“ in Abhängigkeit vom Therapiebeginn definiert. Insgesamt lagen Daten von 101 Patienten vor, wovon 25,7 % (n=26) früh und 74,3 % (n=75) spät mit der Behandlung begonnen haben. In der Gruppe der Frühbehandelten wuchsen 80,8 % (n=21) gut und 19,2 % (n=5) schlecht, während in der Gruppe der Spätbehandelten nur 53,3 % (n=40) ein gutes und 46,7 % (n=35) ein schlechtes Wachstum zeigten. Es zeigt sich mit einem p-Wert von 0.014 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen, welcher einem durchschnittlich besseren Wachstum bei den früh behandelten Patienten entspricht.

3.1.4 Wachstum in Abhängigkeit von den Phosphat- und Calcitrioldosen

In diese Auswertung wurden 114 Patienten eingeschlossen, von denen 59,6 % (n=68) zur Gruppe „gut wachsend“ und 40,4 % (n=46) zur Gruppe „schlecht wachsend“ gehörten. Dabei werden auch Messzeitpunkte mit Medikamentenpause berücksichtigt, da die Durchschnittsdosis jedes Patienten über den kompletten Beobachtungszeitraum (0-18 Jahre) berechnet wird. Hierbei lag der Mittelwert der Phosphatdosen bei den gut wachsenden Patienten bei 27,2 mg/kg/Tag ($\pm 16,3$) und bei den schlecht wachsenden Patienten bei 23,9 mg/kg/Tag ($\pm 18,1$). Mit $p=0.315$ ergibt sich zwischen den gut und schlecht wachsenden Patienten hinsichtlich der Phosphatdosis keine statistische Signifikanz. Der Mittelwert der Calcitrioldosen lag bei den gut wachsenden Patienten bei 14,1 ng/kg/Tag ($\pm 9,2$) und bei den schlecht wachsenden bei 11,5 ng/kg/Tag ($\pm 9,1$). Mit einem p-Wert von 0.144 ergab sich bezüglich der Calcitrioldosis ebenfalls kein signifikanter Unterschied.

3.1.5 Wachstum in Abhängigkeit von den erfassten Laborparametern

Phosphat im Serum (mmol/l):

SDS-Werte des Phosphatspiegels im Serum lagen bei 114 Patienten vor. Der Mittelwert lag bei den gut wachsenden Patienten (n=68) bei -1,88 ($\pm 0,62$) und bei den schlecht wachsenden (n=46) bei -2,29 ($\pm 0,78$). Hierbei zeigt ein p-Wert von 0.002 einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen, welches deutlich macht, dass Patienten mit einem im Durchschnitt höheren Phosphatserumspiegel auch besser gewachsen sind.

Calcium im Serum (mmol/l):

Hinsichtlich der SDS-Werte des Calciums im Serum lagen Daten von 111 Patienten vor. Der Mittelwert der Patienten in der Gruppe „gut wachsend“ (n=67) lag bei 0,44 (\pm 0,88), in der Gruppe „schlecht wachsend“ (n=44) bei 0,45 (\pm 0,70). Der aufgrund normalverteilter Werte verwendete T-Test zeigte mit einem p-Wert von 0.912 keine statistische Signifikanz zwischen den gut und schlecht wachsenden Patienten.

Alkalische Phosphatase (U/l):

Der mittlere SDS-Wert der alkalischen Phosphatase von 115 Patienten lag bei 3,75 (\pm 2,33) in der gut wachsenden (n=69) und bei 5,09 (\pm 4,26) in der schlecht wachsenden Gruppe (n=46). Es ergab sich ein p-Wert von 0.055, welcher eine Tendenz dahingehend erkennen lässt, dass gut wachsende Patienten im Mittel einen niedrigeren AP-Spiegel aufwiesen.

Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient (nmol/mmol):

Die SDS-Werte des Urinparameters Deoxypyridinolin/Kreatinin wurden von insgesamt 81 Patienten ausgewertet. In der Gruppe der „gut wachsenden“ (n=50) bestand ein Mittelwert von 2,97 (\pm 2,89) und in der Gruppe der „schlecht wachsenden“ (n=31) von 3,40 (\pm 3,73) vor. In dieser Auswertung konnte keine statistische Signifikanz (p=0.567) nachgewiesen werden.

Calcium/Kreatinin-Quotient (μ mol/mmol):

Der Parameter Calcium/Kreatinin wurde bei 102 Patienten erhoben. Bei den 62 gut wachsenden Patienten lag der mittlere SDS-Wert bei -0,73 (\pm 1,16), in der Gruppe der schlecht wachsenden Patienten (n=40) bei -0,452 (\pm 2,92). Der mit dem MWU-Test ausgerechnete p-Wert von 0.540 zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP) (%):

Die SDS-Werte der tubulären Phosphatrückresorption von den 100 in die Auswertung eingegangenen Patienten lagen in der gut wachsenden Gruppe (n=61) im Durchschnitt bei -7,81 (\pm 5,68) und in der schlecht wachsenden Gruppe (n=39) bei -7,47 (\pm 5,04). Mit p=0.758 ergibt sich somit kein statistisch signifikanter Unterschied.

TmP/GFR (mmol/l):

Von insgesamt 103 Patienten wiesen die SDS-Werte der Nierenschwelle für Phosphat (TmP/GFR) im Durchschnitt in der gut wachsenden Gruppe (n=63) einen Wert von -4,02 (\pm 0,98) und in der schlecht wachsenden (n=40) einen Wert von -4,27 (\pm 1,40) auf. Bei einem p-Wert von 0.331 besteht keine statistische Signifikanz.

	Gut wachsende Patienten (Height-SDS > -2,0)	Schlecht wachsende Patienten (Height-SDS ≤ -2,0)	Gesamt	p-Wert
Geschlecht:				
Männlich	29 (55,8%)	23 (44,2%)	52 (41,6%)	0.258
Weiblich	48 (65,8%)	25 (34,2%)	73 (58,4%)	
Mutation:				
Missense	11 (68,8%)	5 (31,3%)	16 (26,2%)	0.284
Stop	24 (53,3%)	21 (46,7%)	45 (73,8%)	
Therapiebeginn:				
Früh (≤ 6. Lebensmonat)	21 (80,8%)	5 (19,2%)	26 (25,7%)	0.014
Spät (> 6. Lebensmonat)	40 (53,3%)	35 (46,7%)	75 (74,3%)	
Mittelwerte Medikamente:				
Phosphat (mg/kg)	27,20 (±16,33)	23,90 (±18,13)		0.315
Calcitriol (ng/kg)	14,10 (±9,15)	11,53 (±9,09)		0.144
Mittlere SDS-Werte der Laborparameter:				
Phosphat i.S. (mmol/l)	-1,88 (±0,62)	-2,29 (±0,78)		0.002
Calcium i.S. (mmol/l)	0,44 (±0,88)	0,45 (±0,70)		0.912
Alkalische Phosphatase (U/l)	3,74 (±2,33)	5,09 (±4,26)		0.055
DPD/Krea (nmol/mmol)	2,97 (±2,89)	3,40 (±3,73)		0.567
Calcium/Krea (µmol/mmol)	-0,73 (±1,16)	-0,45 (±2,92)		0.540
TRP (%)	-7,81 (±5,68)	-7,47 (±5,041)		0.758
TmP/GFR (mmol/l)	-4,02 (±0,98)	-4,27 (±1,40)		0.331

Tabelle 2: Übersichtstabelle der Basisbeschreibung

3.2 Wachstumsverlauf und potentielle Einflussfaktoren

Die folgenden Auswertungen berücksichtigen den zeitlichen Verlauf von der Geburt bis zum 18. Lebensjahr, um somit auch eventuell bestehende Unterschiede in einzelnen Wachstumsphasen zwischen gut und schlecht wachsenden Patienten zu erfassen.

3.2.1 Verlauf von Körpergröße und -gewicht der XLHR-Patienten

Dem unten aufgeführten Somatogramm weiblicher Patienten mit XLHR (Abbildung 3) ist zu entnehmen, dass die Körpergröße nahezu konstant auf bzw. direkt unterhalb der 3. Perzentile verläuft. Ab dem 15. Lebensjahr fällt sie weiter ab und endet mit 18 Jahren bei 150,3 cm (Height-SDS = -2,80). Das Körpergewicht der Patientinnen liegt bis zum 7. Lebensjahr unterhalb der 50. Perzentile und verläuft danach im Bereich zwischen der 50. und 75. Perzentile bzw. im 16. und 17. Lebensjahr leicht darüber. Mit 18 Jahren haben die weiblichen Patientinnen ein durchschnittliches Gewicht von 59,7 kg und somit einen BMI von 26,4 kg/m².

Bei den männlichen Patienten verhält sich die Entwicklung der Körpergröße ähnlich wie bei den weiblichen Patienten (vgl. Abbildung 3): Der stetige Verlauf leicht unterhalb der 3. Perzentile endet mit 18 Jahren bei 158,6 cm (Height-SDS = -3,22), wobei auch bei den männlichen Patienten ein Absinken der Wachstumskurve nach dem 15. Lebensjahr zu beobachten ist. Das Körpergewicht der männlichen Patienten liegt zu Beginn unterhalb der 50. Perzentile, schwankt im Verlauf im Bereich zwischen der 25. und 75. Perzentile, um im Alter von 18 Jahren die 50. Perzentile zu erreichen. Die männlichen Patienten haben mit 18 Jahren ein durchschnittliches Gewicht von 64,8 kg bei einem BMI von 25,7 kg/m².

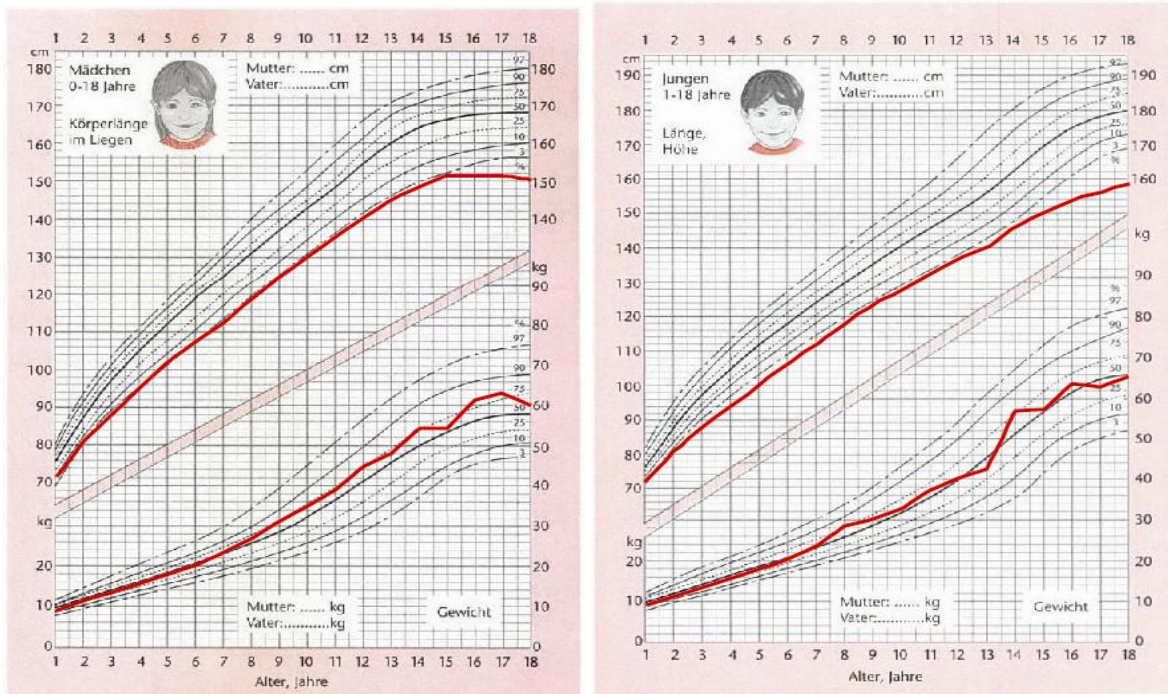


Abbildung 3: Körpergröße und -gewicht weiblicher und männlicher Patienten (modifiziertes Somatogramm nach Brand und Reinken [63]; die roten Linien entsprechen den XLHR-Patienten)

3.2.2 Wachstumsverlauf in Abhängigkeit von der Phosphatdosis

Die hier angegebenen Durchschnittsdosen beziehen keine Behandlungspausen mit ein. Wie in Abbildung 4 zu erkennen, ist die durchschnittliche Phosphatdosis bei den schlecht wachsenden Patienten zu den meisten Messzeitpunkten höher als bei gut wachsenden Patienten. Ein statistisch signifikanter Unterschied zeigt sich allerdings nur im Alter von 5 und 17 Jahren. Mit 5 Jahren lag die Durchschnittsdosis bei den gut wachsenden Patienten bei 48,5 mg/kg/Tag ($\pm 19,2$) und bei den schlecht wachsenden Patienten bei 61,4 mg/kg/Tag ($\pm 22,8$), $p=0.032$. Mit 17 Jahren lag die Medikamentendosis bei den gut wachsenden Patienten im Mittel bei 23,9 mg/kg/Tag ($\pm 5,5$), bei den schlecht wachsenden Patienten bei 38,2 mg/kg/Tag ($\pm 11,6$), $p=0.044$. Die niedrige Fallzahl im Alter von 17 Jahren ist bei der Interpretation jedoch zu berücksichtigen. Weitere Informationen zu Mittelwerten, Standardabweichungen und p-Werten sind in der Tabelle 7 im Anhang zu finden. Unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit ist in der Abbildung 4 ein Trend zu geringeren Dosierungen im höheren Lebensalter ersichtlich.

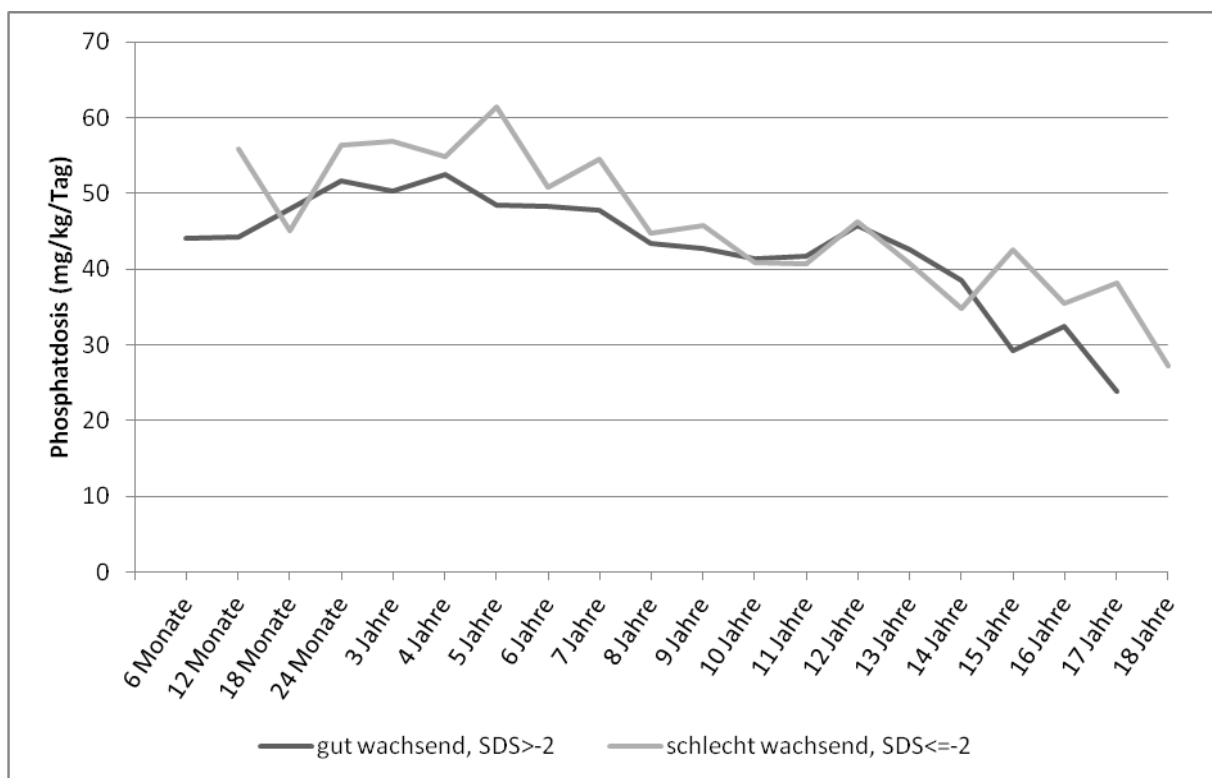


Abbildung 4: Liniendiagramm der mittleren Phosphatdosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Im unten dargestellten Boxplot-Diagramm (Abbildung 5) ist der oben beschriebene Trend ebenfalls gut zu erkennen. Hier liegt der Median in der Gruppe der schlecht wachsenden Patienten zu den

meisten Messzeitpunkten über denen der gut wachsenden Patienten. Häufige Ausreißer nach oben ab dem zweiten Lebensjahr zeigen, dass die empfohlenen Dosierungen häufig überschritten, jedoch nur äußerst selten unterschritten wurden. Größere Unterschiede zwischen den Patientengruppen zeigen sich hierbei jedoch nicht.

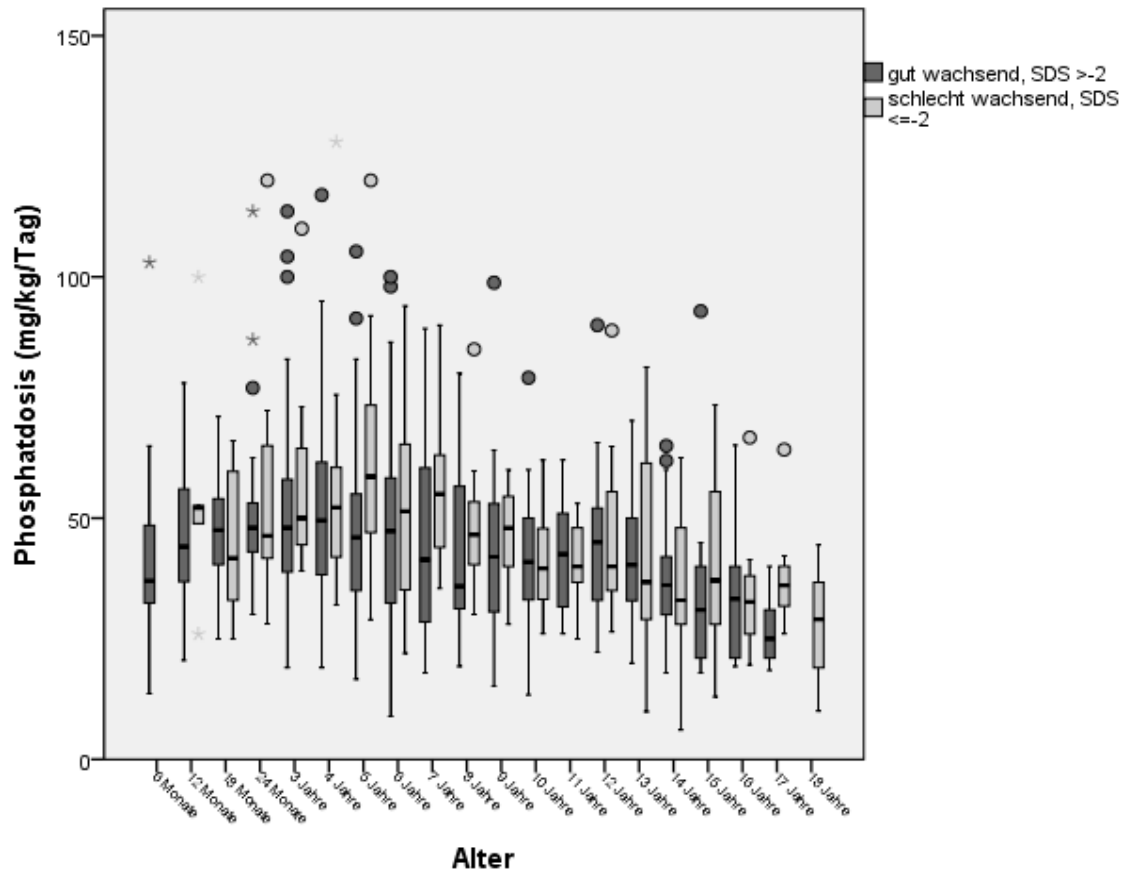


Abbildung 5: Boxplot-Diagramm der Phosphatdosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter (Ausreißer sind durch Punkte, Extremwerte durch Sternchen gekennzeichnet)

3.2.3 Wachstumsverlauf in Abhängigkeit von der Calcitrioldosis

Wie bei den Phosphatdosen wurden auch bei der Berechnung der mittleren Calcitrioldosen keine Behandlungspausen berücksichtigt. In der Gruppe der schlecht wachsenden Patienten sind die Dosen zum überwiegenden Teil etwas höher (siehe Abbildung 6), allerdings konnte zu keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Es ist – wie bei der Therapie mit Phosphat – in beiden Gruppen ein Trend zu niedrigeren Dosen bei höherem Lebensalter zu erkennen. Ausführlichere statistische Daten sind der Tabelle 8 im Anhang zu entnehmen.



Abbildung 6: Liniendiagramm der mittleren Calcitrioldosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter

In Abbildung 7 wird der oben angesprochene Trend anhand eines Boxplot-Diagrammes nochmal ersichtlich. Zumeist liegen die Medianwerte der schlecht wachsenden Patienten höher als die der gut wachsenden Patienten – dies wird vor allem ab dem 13. Lebensjahr deutlich. Im Gegensatz zu den Phosphatdosen zeigen sich beim Calcitriol Ausreißer nach oben und unten. Diese sind nahezu über den gesamten Beobachtungszeitraum verteilt und liegen sowohl in der gut wachsenden als auch in der schlecht wachsenden Gruppe vor. In einigen Fällen wurde somit sowohl deutlich oberhalb, zum Teil aber auch deutlich unterhalb der empfohlenen Dosen therapiert.

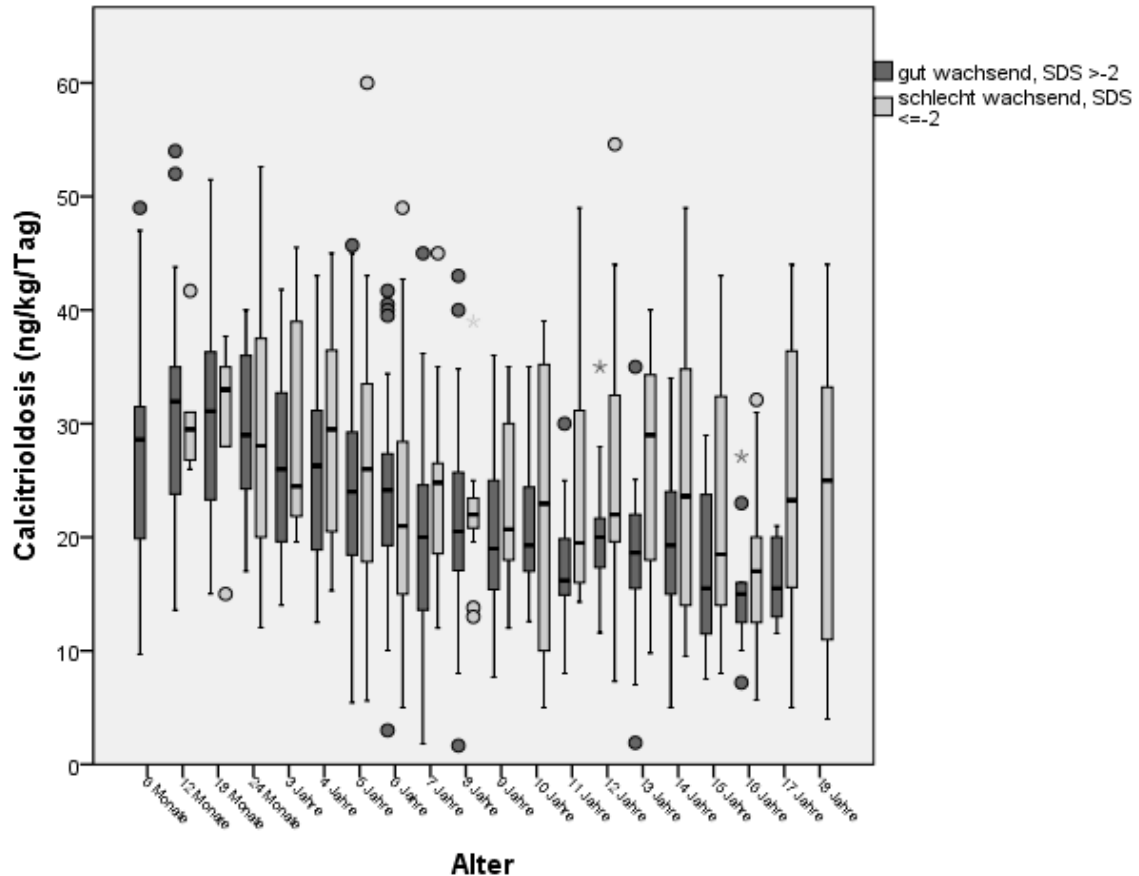


Abbildung 7: Boxplot-Diagramm der Calcitrioldosen gut und schlecht wachsender Patienten in Abhängigkeit vom Alter (Ausreißer sind durch Punkte, Extremwerte durch Sternchen gekennzeichnet)

3.2.4 Wachstumsverlauf in Abhängigkeit von den Laborparametern

3.2.4.1 Phosphat im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten

In der nachfolgenden Abbildung 8 ist zu erkennen, dass der mittlere Phosphatspiegel beider Patientengruppen stets im unteren Referenzbereich bzw. darunter lag (vgl. Tabelle 6). Zu mehreren Zeitpunkten bestanden statistisch signifikante Unterschiede zwischen den gut und schlecht wachsenden Patienten: Zum Zeitpunkt 18 Monate betrug der Mittelwert des Phosphatspiegels bei den gut wachsenden Patienten 1,10 mmol/l und bei den schlecht wachsenden Patienten 0,93 mmol/l ($p=0.017$). Ferner waren mit 8 Jahren ($p=0.028$), 10 Jahren ($p=0.021$) und 13 Jahren ($p=0.048$) statistisch signifikante Unterschiede vorhanden (siehe Tabelle 9 im Anhang).

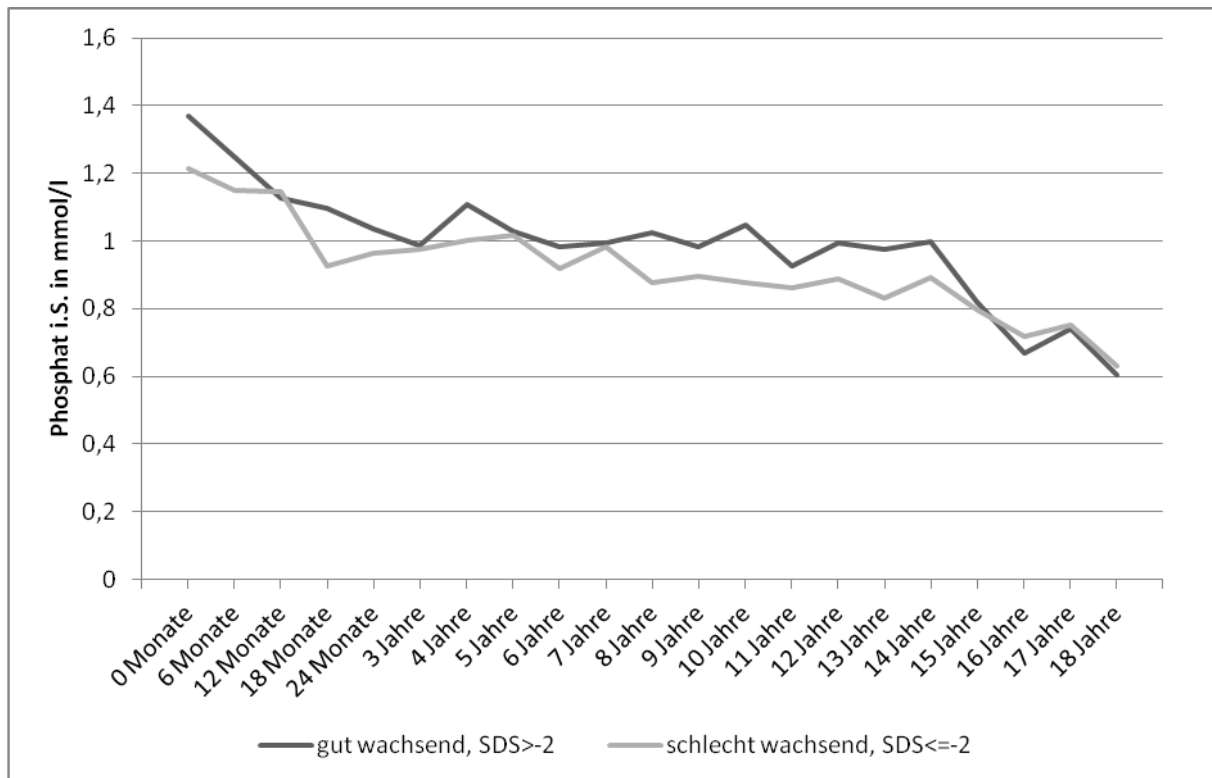


Abbildung 8: Mittelwerte des Phosphats im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.4.2 Calcium im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Wie aus dem folgenden Liniendiagramm zu entnehmen ist, zeigt sich ein ähnlicher Verlauf des Calciumspiegels in beiden Gruppen. Die Mittelwerte liegen dabei stets innerhalb des Referenzbereichs (siehe Tabelle 6). Zum Zeitpunkt 7 Jahre zeigt sich eine Tendenz zu niedrigeren Werten in der schlecht wachsenden Gruppe ($p=0.065$). Ansonsten konnte aber zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied festgestellt werden (Tabelle 10 im Anhang).

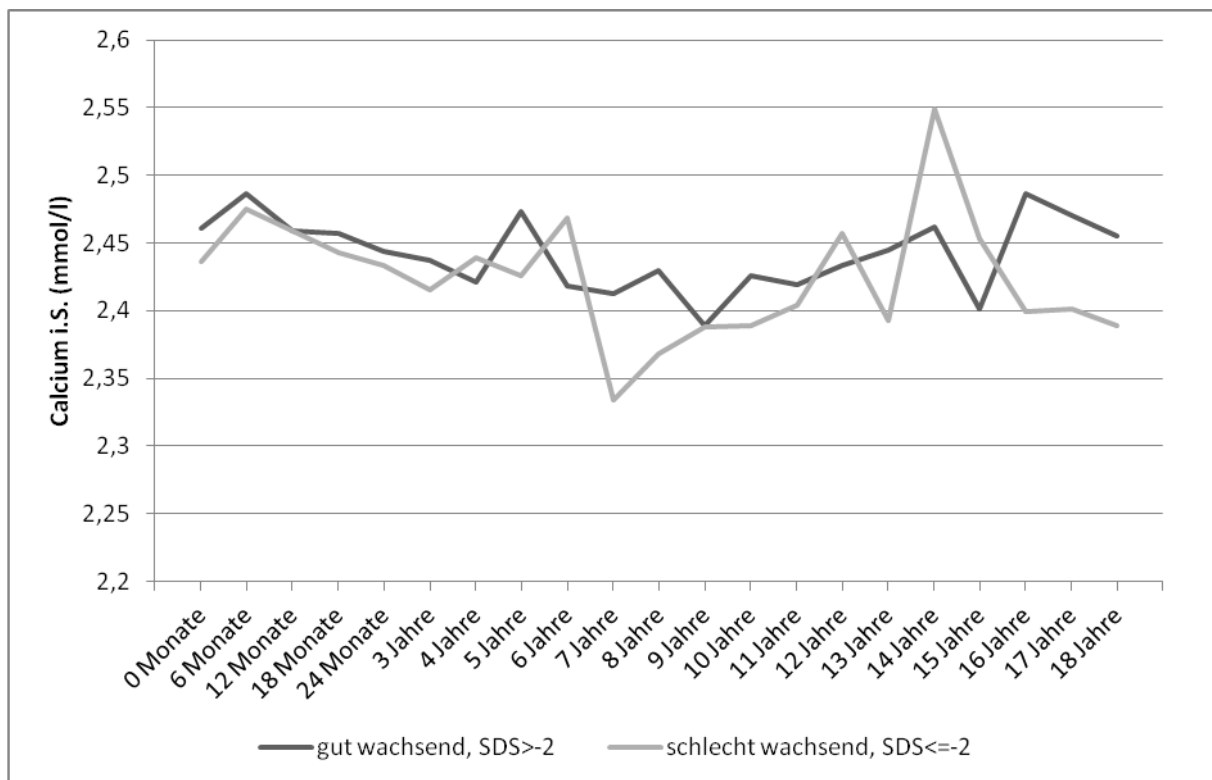


Abbildung 9: Mittelwerte des Calciums im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.4.3 Alkalische Phosphatase bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Die Werte der Patienten bezüglich des Knochenstoffwechselfparameters alkalische Phosphatase liegen in beiden Gruppen überwiegend oberhalb des Referenzbereichs. Hierbei ergab sich jedoch keine generelle Tendenz zu höheren oder niedrigeren Werten in einer der beiden Gruppen. Nur bei älteren Patienten ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede: mit 15 Jahren (gut Wachsende: 193,43 U/l [$\pm 77,46$]), schlecht Wachsende: 453,00 U/l [$\pm 308,51$], $p=0.012$), 16 Jahren (gut Wachsende: 213,90 U/l [$\pm 116,39$], schlecht Wachsende: 405,82 U/l [$\pm 236,10$], $p=0.030$) und 18 Jahren (gut Wachsende: 163,67 U/l [$\pm 46,71$], schlecht Wachsende: 235,27 U/l [$\pm 104,01$], $p=0.043$). Der Tabelle 11 im Anhang sind weitere statistische Daten zu entnehmen.

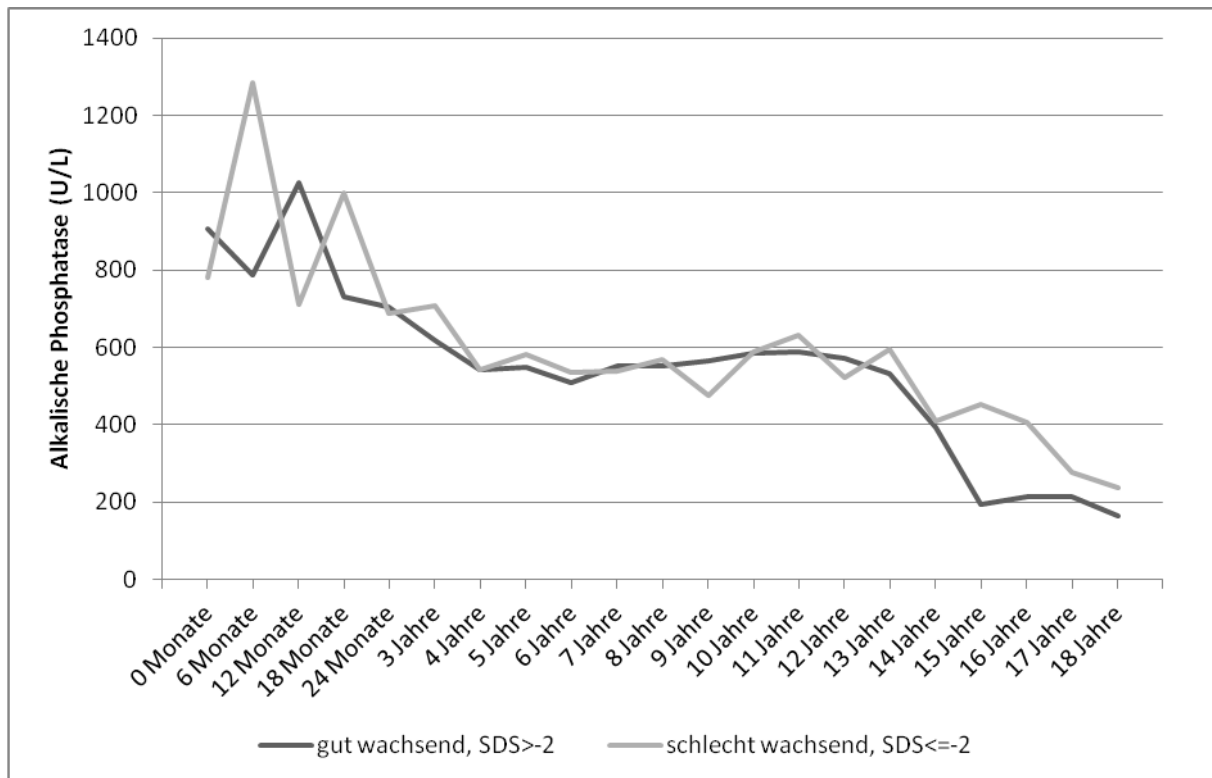


Abbildung 10: Mittelwerte der alkalischen Phosphatase bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.4.4 Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Die Werte des Knochenabbau-spezifischen Markers Deoxypyridinolin (DPD/Kreatinin) liegen bei den gut wachsenden Patienten bis zum 8. Lebensjahr über dem Referenzbereich, danach sind sie normal bis allenfalls leicht erhöht. Schlecht wachsende Patienten weisen hingegen erst ab dem 16. Lebensjahr normale Werte auf. Dabei bestehen zu den Zeitpunkten 15 Jahre ($p=0.027$), 16 Jahre ($p=0.046$), 17 Jahre ($p=0.030$) und 18 Jahre ($p=0.016$) statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Aufgrund der geringen Fallzahl sind diese Ergebnisse jedoch kritisch zu betrachten. Da die Mittelwerte beider Gruppen zu diesen Zeitpunkten überwiegend (Ausnahme: schlecht Wachsende mit 15 Jahren) im Referenzbereich lagen, ist diesem Ergebnis zudem keine klinische Relevanz beizumessen (vgl. Tabelle 6). Detailliertere Angaben sind in der Tabelle 12 im Anhang aufgeführt.

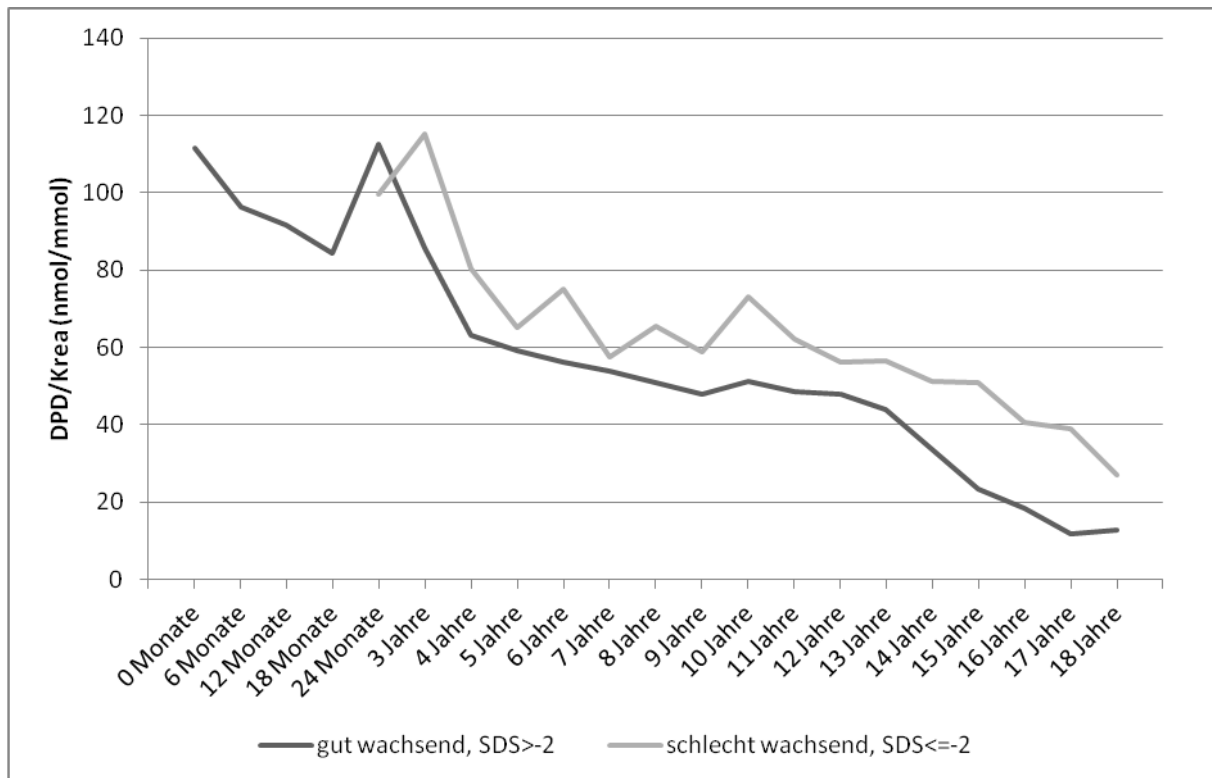


Abbildung 11: Mittelwerte des DPD/Kreatinin-Quotienten bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.4.5 Calcium/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten

In Bezug auf diesen Laborparameter ergaben sich über den gesamten Beobachtungszeitraum keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (vgl. Abbildung 12). Die mittleren Calcium/Kreatinin-Werte lagen zu jedem Zeitpunkt im jeweiligen Referenzbereich und zeigten folglich keine pathologischen Veränderungen. Die vollständige Übersicht der diesbezüglichen Daten findet sich im Anhang in Tabelle 13.

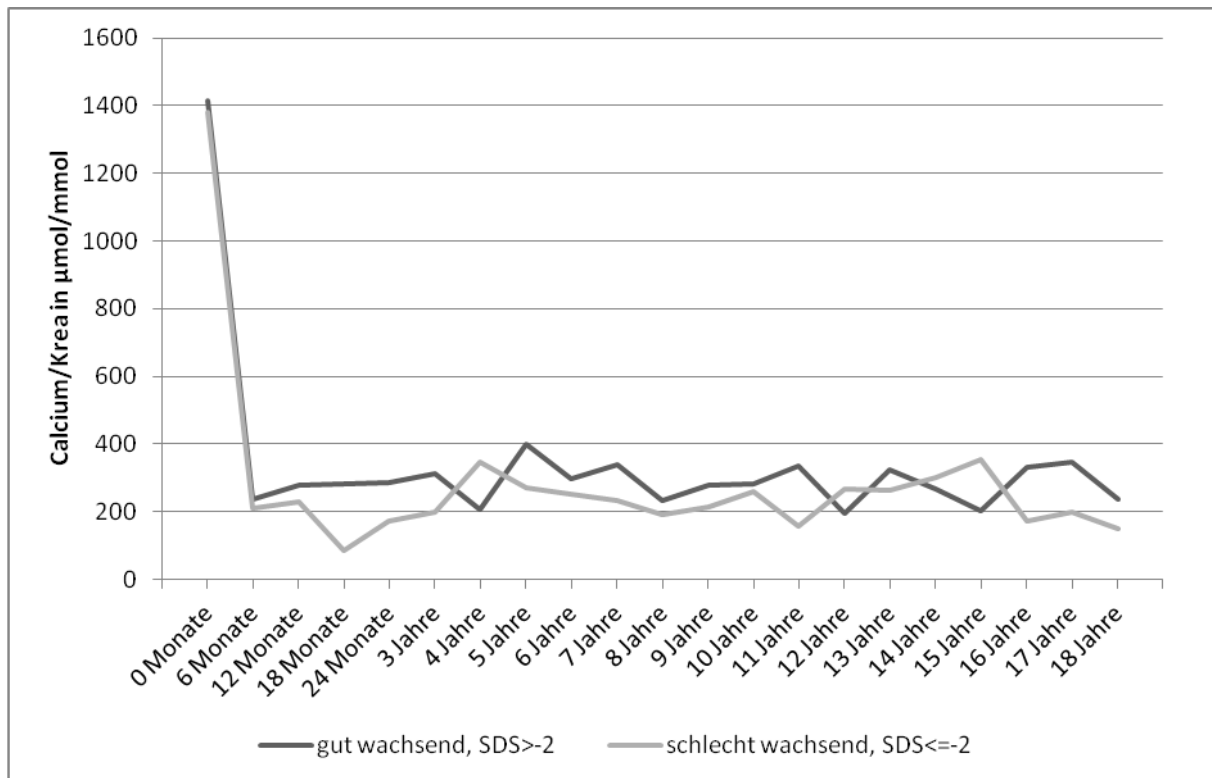


Abbildung 12: Mittelwerte des Calcium/Kreatinin-Quotienten bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.4.6 Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %) bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alle betrachteten Patienten zeigten im Mittel eine erhöhte Phosphatausscheidung über die Nieren, wobei die Mittelwerte der TRP % entsprechend deutlich unter dem Referenzbereich des jeweiligen Alters lagen (Ausnahme: Zeitpunkt 0 Monate). Wie in der Abbildung 13 zu erkennen, besteht keine eindeutige Tendenz für eine bessere bzw. schlechtere tubuläre Phosphatrückresorption in einer der betrachteten Gruppen – ein signifikanter Unterschied konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden.

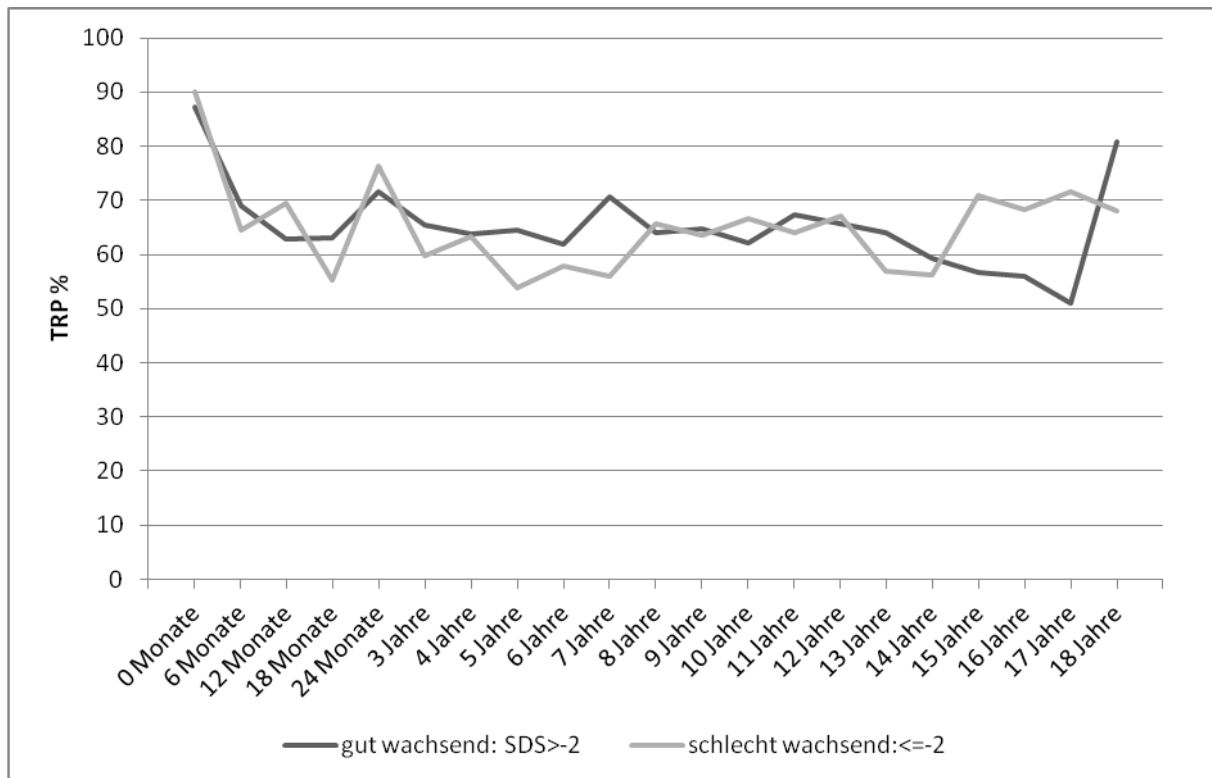


Abbildung 13: Mittelwerte des TRP % bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.4.7 Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption (TmP/GFR) bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Die Durchschnittswerte dieses Laborparameters lagen bei allen untersuchten Patienten (Ausnahme: Zeitpunkt 0 Monate) unter dem Referenzbereich (vergleiche Tabelle 6 im Anhang). In Bezug auf das Wachstum konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nachgewiesen werden. Der zeitliche Verlauf von TmP/GFR wird in Abhängigkeit vom Wachstum in Abbildung 14 dargestellt.



Abbildung 14: Mittelwerte des TmP/GFR bei gut und schlecht wachsenden Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.5 Einfluss des Mutationstyps auf den Wachstumsverlauf

3.2.5.1 Vergleich des mittleren Height-SDS bei Stop- und Missense-Mutationen

Es lagen Daten zu 61 Patienten vor, von denen 73,8% (n=45) eine Stop-Mutation und 26,2% (n=16) eine Missense-Mutation aufwiesen. Der durchschnittliche Mittelwert des Height-SDS in der Gruppe mit Stop-Mutation lag bei $-1,87 (\pm 0,90)$ und in der Gruppe mit Missense-Mutation bei $-1,53 (\pm 0,74)$. Somit ist kein statistisch signifikanter Unterschied nachweisbar ($p=0.189$).

Wie die Abbildung 15 veranschaulicht, lag der kleinste Wert in der Gruppe mit Stop-Mutation bei $-4,31$, der größte bei $-0,02$. Die daraus resultierende Spannweite beträgt $4,29$. In der Gruppe mit Missense-Mutation lagen das Minimum bei $-2,56$ und das Maximum bei $-0,49$; hier beträgt die Spannweite $2,07$.

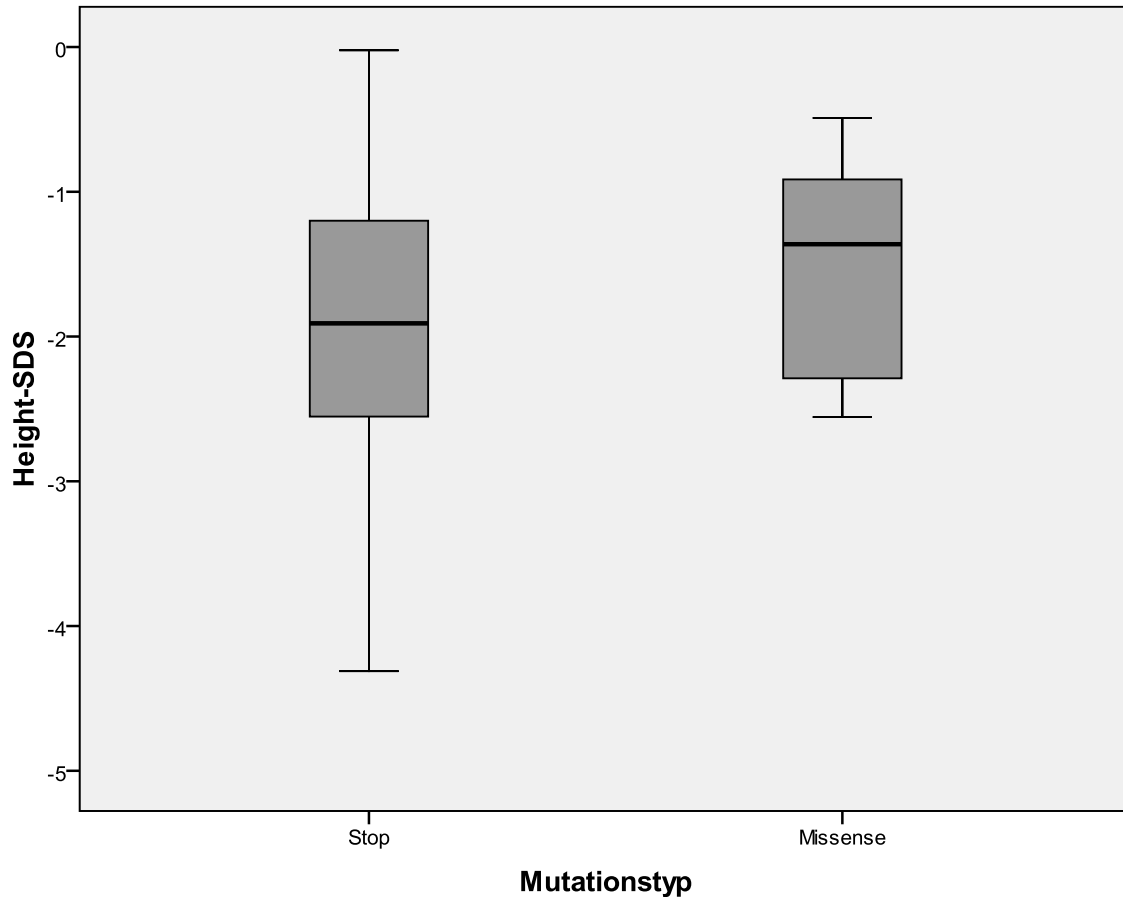


Abbildung 15: Mittlerer Height-SDS bei Stop- und Missense-Mutationen

Betrachtet man den gesamten Wachstumsverlauf in den beiden Mutationsgruppen (Abbildung 16) scheint bei Patienten mit Missense-Mutation ein Trend zu einem besseren Wachstumsverlauf zu bestehen. Nur zum Zeitpunkt 15 Jahre ist jedoch ein statistisch signifikanter Unterschied (Stop: -2,73 $[\pm 0,54]$, Missense: -1,63 $[\pm 0,93]$, $p=0.025$) feststellbar. Aufgrund geringer Fallzahlen ($n= 8$ bzw. 4) ist diese Ergebnis jedoch kritisch zu betrachten.

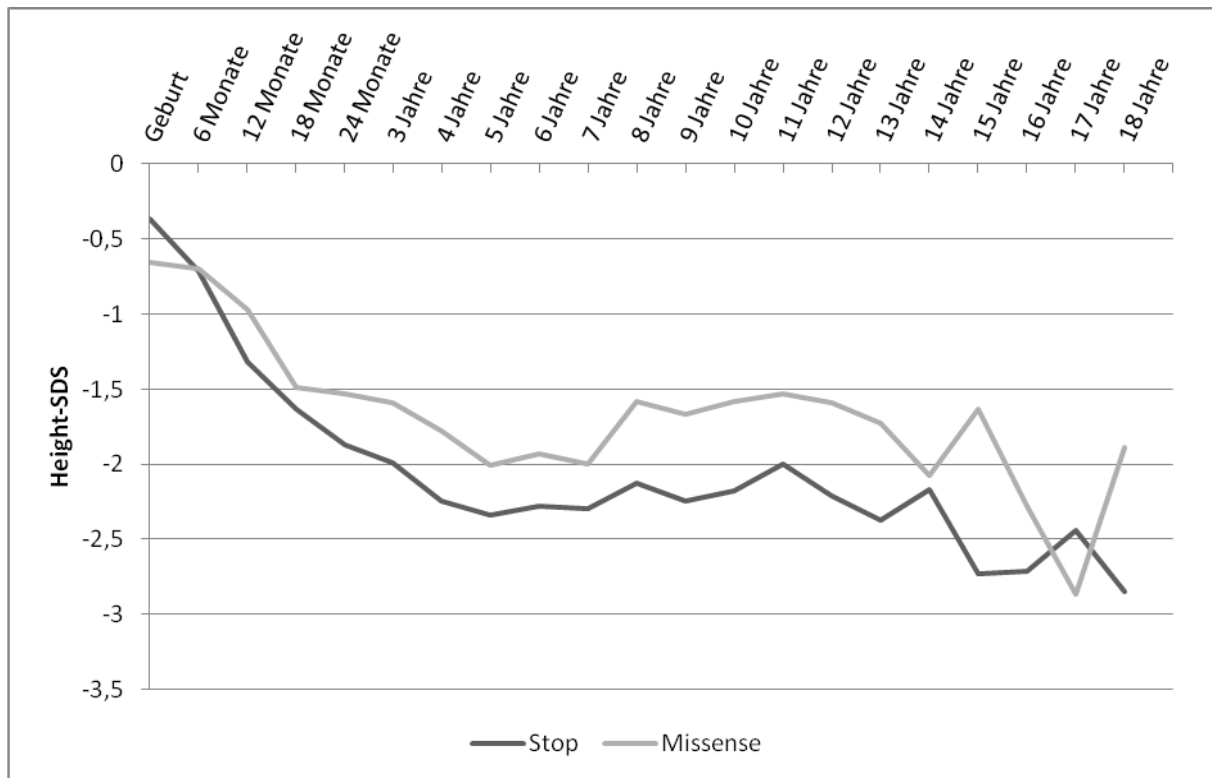


Abbildung 16: Wachstumsverlauf bei Stop- und Missense-Mutationen in Abhängigkeit vom Alter

3.2.5.2 Vergleich der Endgröße bei Stop- und Missense-Mutationen

Insgesamt lagen bei 26 Patienten sowohl Informationen zur Endgröße als auch zum Mutationstyp vor, wobei 20 Patienten eine Stop- und 6 eine Missense-Mutation aufwiesen. In der Gruppe mit Stop-Mutation betrug die durchschnittliche Endgröße (Height-SDS mit 18 Jahren) $-2,85 (\pm 1,43)$, in der Gruppe mit Missense-Mutation $-1,88 (\pm 1,29)$. Mit einem p-Wert von 0.155 kann somit bezüglich der Endgröße keine statistische Signifikanz zwischen den Gruppen nachgewiesen werden. Beide Gruppen werden in Abbildung 17 grafisch gegenübergestellt: Hier zeigt sich bei der Endgröße in der Gruppe mit Stop-Mutation ein Medianwert von $-2,77$ und in der Gruppe mit Missense-Mutation einer von $-1,86$; die jeweiligen Spannweiten betragen 5,96 bzw. 2,48. Die kleinste erreichte Endgröße in der Gruppe mit Stop-Mutation beträgt $-5,51$ und die größte $0,45$. Bei den Patienten mit Missense-Mutation beträgt die minimale Endgröße $-3,32$ und die maximale $-0,48$.

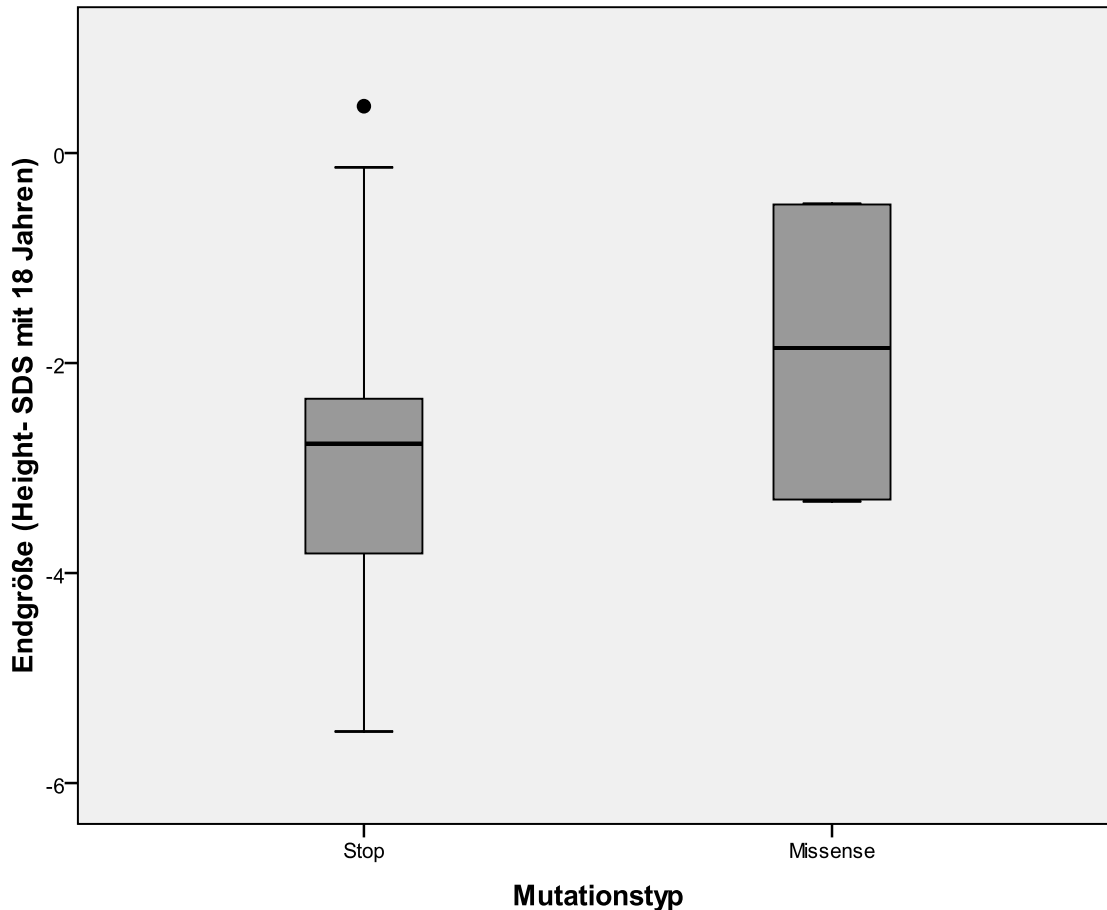


Abbildung 17: Endgröße bei Stop- und Missense-Mutationen (Ausreißer sind durch Punkte gekennzeichnet)

3.2.6 Einfluss des Geschlechts auf den Wachstumsverlauf

3.2.6.1 Vergleich des mittleren Height-SDS in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei Betrachtung des Wachstumsverlaufs zeigt sich bei Geburt ein signifikanter Unterschied ($p=0.002$) zwischen den Geschlechtern (Abbildung 18). Die Jungen hatten zu diesem Zeitpunkt einen durchschnittlichen Height-SDS von $-0,03 (\pm 0,91)$, während die Mädchen einen Height-SDS von $-0,87 (\pm 1,12)$ aufwiesen. Da diese Werte innerhalb des Referenzbereiches (-2 bis $+2$) liegen, besitzt dieser Unterschied jedoch keine klinische Relevanz. Im Verlauf zeigten sich weiterhin zu den Zeitpunkten 4 und 5 Jahre statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Zu diesen Messzeitpunkten wiesen die Mädchen bessere Werte auf als die Jungen: Mit 4 Jahren lagen die Mädchen bei $-1,84 (\pm 0,99)$ und die Jungen bei $-2,26 (\pm 0,71)$; $p=0.037$. Mit 5 Jahren wiesen die Mädchen einen Height-SDS von $-1,91 (\pm 1,05)$ auf, während dieser bei den Jungen bei $-2,31 (\pm 0,68)$ lag; $p=0.045$. Für weitere Einzelheiten siehe Tabelle 27 im Anhang.

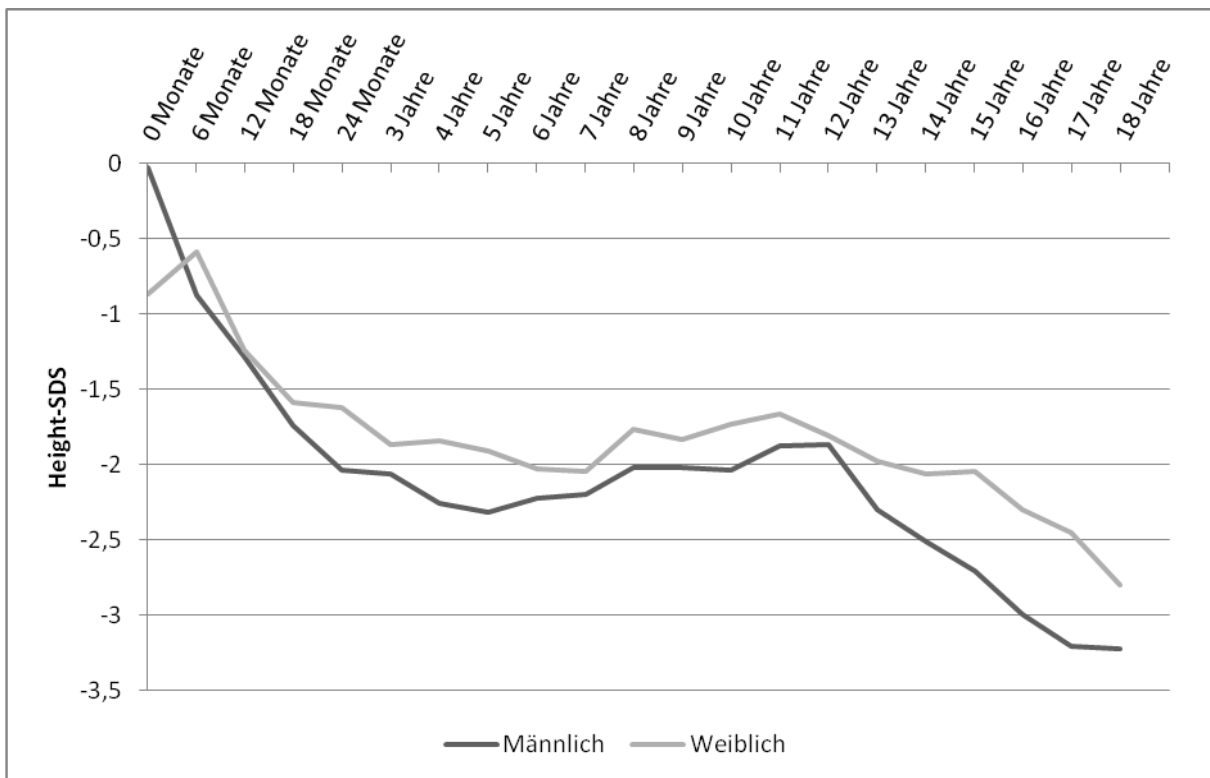


Abbildung 18: Height-SDS männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Der Abbildung 19 ist zusätzlich zu entnehmen, dass ab dem 2. Lebensjahr bei weiblichen Patienten generell ein höherer Medianwert vorliegt als bei den männlichen. Die Spannweite des Height-SDS verhält sich im zeitlichen Verlauf über die Geschlechter hinweg relativ ähnlich, wobei die weiblichen Patienten mit 18 Jahren eine im Vergleich zu den männlichen Patienten deutlich größere Spannweite aufweisen.

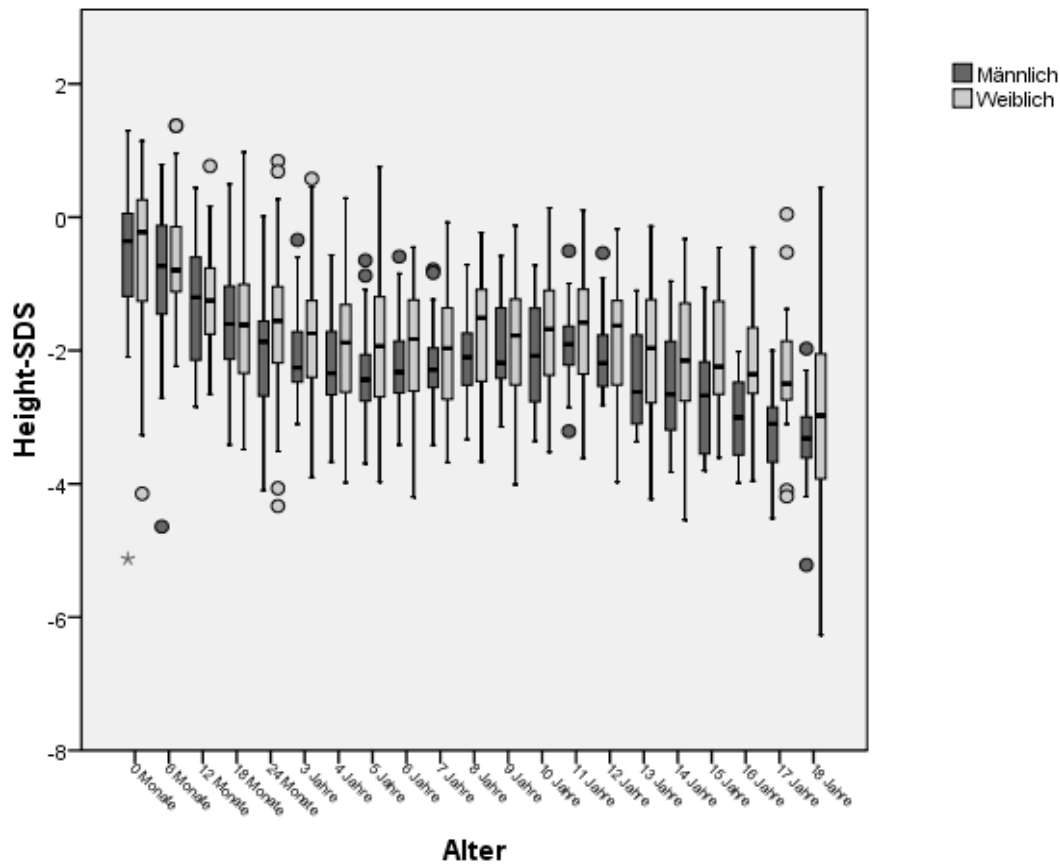


Abbildung 19: Boxplot-Diagramm des Height-SDS männlicher und weiblicher Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.2.6.2 Vergleich der Endgröße in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei den weiblichen Patienten (n=50) betrug die durchschnittliche Endgröße 150,3 cm ($\pm 9,1$), wobei die gemessenen Werte einen Bereich von 128,0 cm bis 171,0 cm umfassten. Die Endgröße der männlichen Patienten (n=17) lag im Mittel bei 158,6 cm ($\pm 6,9$), in dieser Gruppe wurden Werte zwischen 145,0 cm und 174,0 cm erfasst. Die entsprechenden SDS-Werte, hatten bei den weiblichen Patienten einen Mittelwert von -2,80 ($\pm 1,44$) und bei den männlichen Patienten von -3,22 ($\pm 1,01$). Der hieraus errechnete p-Wert von 0.268 weist auf keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Endgrößen der Geschlechter hin.

3.3 Krankheitsverlauf in Abhängigkeit vom Therapiebeginn

In diesem Abschnitt wird untersucht, ob ein früher und später Therapiebeginn Einfluss auf die betrachteten Parameter besitzt. Dazu werden wiederum die Gruppen „Früh- und Spätbehandelte“ unterschieden.

3.3.1 Height-SDS früh und spät behandelter Patienten

Um den Verlauf des Wachstums beurteilen zu können, wurde der Height-SDS in Abhängigkeit vom Alter zwischen beiden Gruppen verglichen. Bei der Geburt waren die Patienten in beiden Gruppen im Durchschnitt nahezu identisch groß (Frühbehandelte: Mittelwert: $-0,562 [\pm 1,307]$, Spätbehandelte: Mittelwert: $-0,560 [\pm 1,056]$), ab dem 6. Lebensmonat bis einschließlich des 10. Lebensjahres konnten jedoch statistisch signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Die Frühbehandelten wiesen in diesem Zeitraum einen signifikant besseren Height-SDS als die Spätbehandelten auf (6 Monate: $p=0,021$; 12 Monate: $p=0,011$; 18 Monate: $p<0,001$; 24 Monate: $p=0,002$; 3 Jahre: $p<0,001$; 4 Jahre: $p=0,013$; 5 Jahre: $p<0,001$; 6 Jahre: $p<0,001$; 7 Jahre: $p=0,002$; 8 Jahre: $p=0,003$; 9 Jahre: $p=0,007$; 10 Jahre: $p=0,030$). Ab dem 11. Lebensjahr war kein signifikanter Unterschied mehr feststellbar. Bei der Interpretation der Abbildung 20 ist zu beachten, dass die Gruppe der Frühbehandelten zum Zeitpunkt 15 Jahre nur aus 3 Patienten bestand, weswegen dem beobachteten Abfall des Height-SDS nur geringe Bedeutung beigemessen werden sollte.

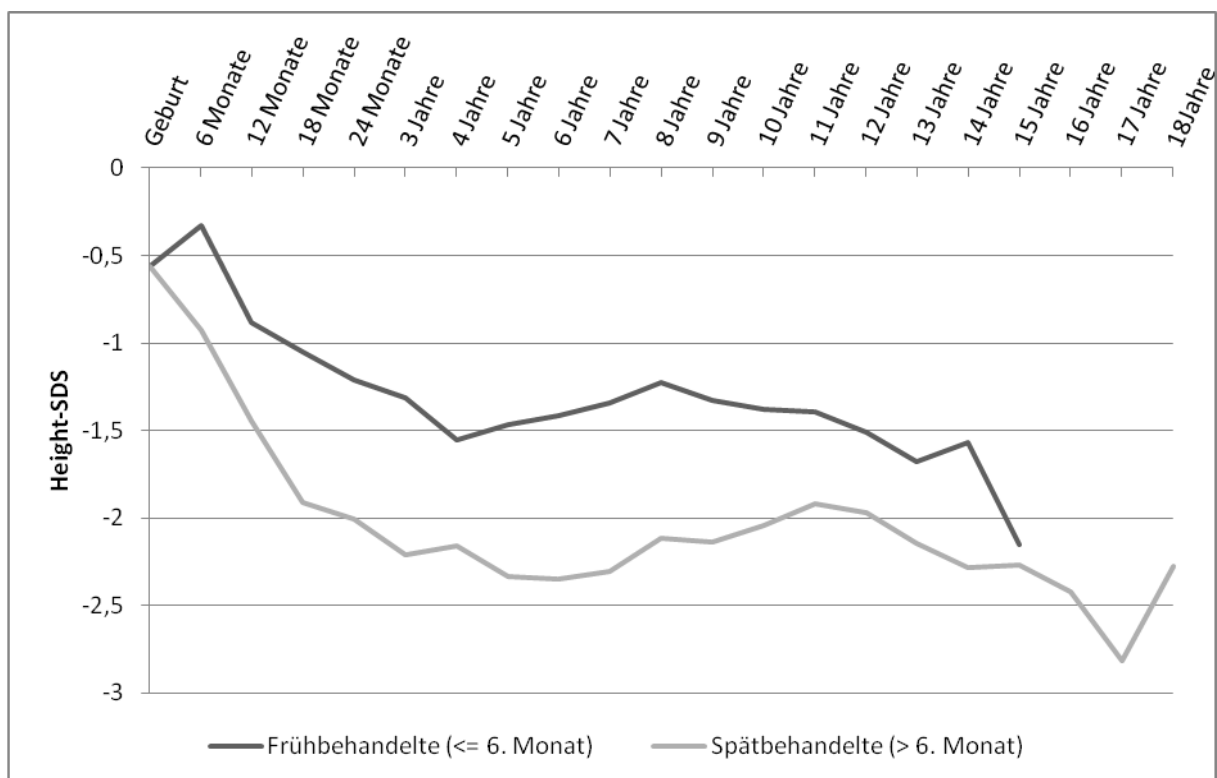


Abbildung 20: Height-SDS früh und spät behandelter Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Im unten abgebildeten Boxplot-Diagramm (Abbildung 21) ist dieser Verlauf detailliert dargestellt und lässt die Tendenz zu höheren Height-SDS-Werten der Frühbehandelten klar erkennen. Zudem wird aus dieser Abbildung ersichtlich, dass die kleinsten Height-SDS-Werte in der Gruppe der spät

behandelten Patienten auftreten und diese außerdem deutlich niedriger sind als die kleinsten Werte der früh behandelten Patienten. Die höchsten Werte der früh behandelten Patienten sind zudem mit wenigen Ausnahmen größer als die der spät behandelten Patienten. Genauere Angaben finden sich in Tabelle 16 im Anhang.

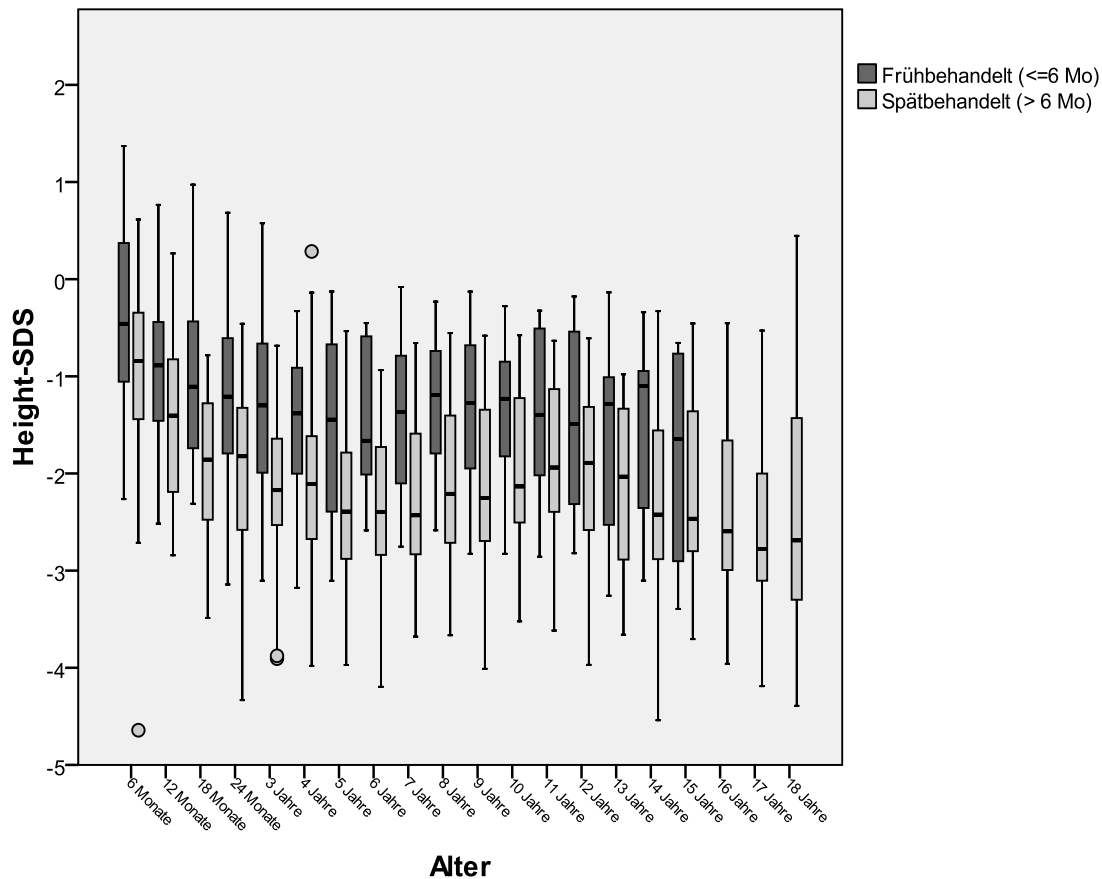


Abbildung 21: Boxplot-Diagramm des Height-SDS früh und spät behandelter Patienten (Ausreißer sind durch Punkte gekennzeichnet)

3.3.2 Phosphatdosis früh und spät behandelter Patienten

In Hinsicht auf die verabreichten Phosphatdosen wiesen Spätbehandelte (außer mit 14 Jahren) im Durchschnitt durchgehend höhere Dosierungen als Frühbehandelte auf (siehe Abbildung 22). Ein statistisch signifikanter Unterschied war jedoch nur im Alter von 8, 9 und 10 Jahren auszumachen (8 Jahre: $p=0.046$, 9 Jahre sowie 10 Jahre: $p=0.006$). Der Mittelwert lag mit 8 Jahren bei den früh behandelten Patienten bei 37,5 mg/kg/Tag ($\pm 11,5$) und bei den Spätbehandelten bei 47,5 mg/kg/Tag ($\pm 13,5$), mit 9 Jahren bei 34,1 mg/kg/Tag ($\pm 14,6$) und 49,7 mg/kg/Tag ($\pm 14,7$) sowie mit 10 Jahren bei 32,3 mg/kg/Tag ($\pm 13,8$) und 46,8 mg/kg/Tag ($\pm 11,8$). Im Verlauf der Behandlung zeigt sich ein Trend zu abnehmenden Dosierungen: So liegt die Dosis bei den Frühbehandelten mit 8, 9, 10, 11 und 13

Jahren unterhalb des empfohlenen Bereichs von 40-50 (70) mg/kg/Tag, bei den Spätbehandelten ist dies ab einem Alter von 14 Jahren der Fall. Weitere Angaben sind der Tabelle 17 im Anhang zu entnehmen.

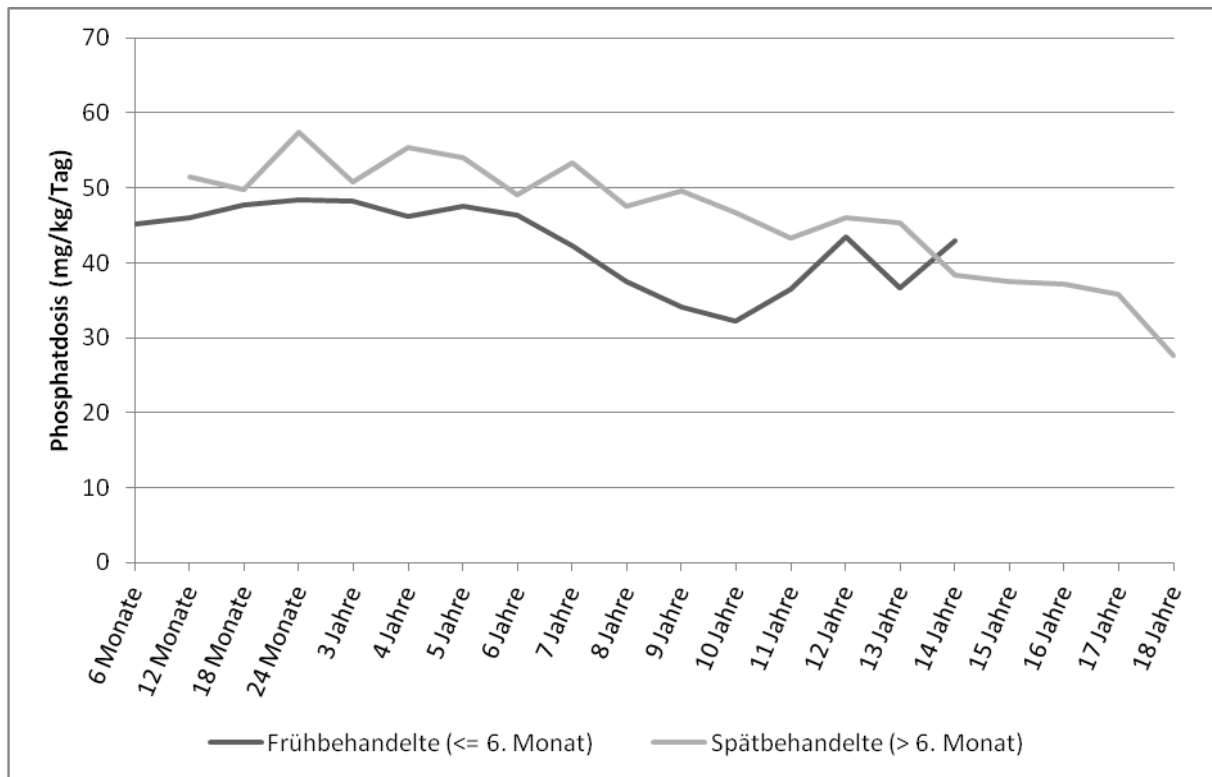


Abbildung 22: Phosphatdosen früh und spät behandelter Patienten in Abhängigkeit vom Alter

In der Abbildung 23 wird der obengenannte Trend zu höheren Dosierungen in der Gruppe der Spätbehandelten ebenfalls durch überwiegend höhere Medianwerte erkennbar. Zudem ist der Abbildung zu entnehmen, dass in der Gruppe der Spätbehandelten die Spannweite der Dosierungen zu mehreren Zeitpunkten deutlich größer ist als in der Gruppe der Frühbehandelten – auch starke Ausreißer nach oben kommen in der Gruppe der spät behandelten Patienten häufiger vor.

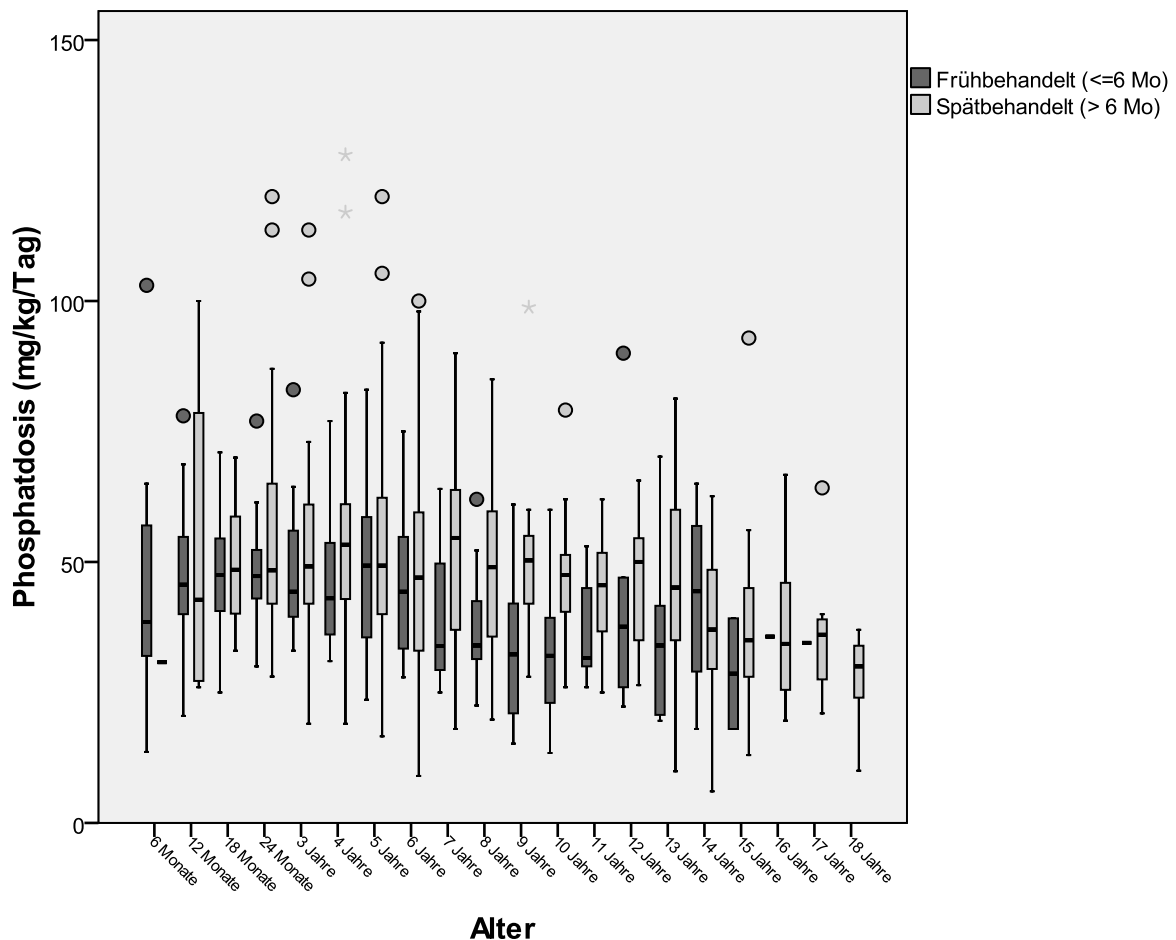


Abbildung 23: Boxplot-Diagramm der Phosphatdosen früh und spät behandelter Patienten (Ausreißer sind durch Punkte, Extremwerte durch Sternchen gekennzeichnet)

3.3.3 Calcitrioldosis früh und spät behandelter Patienten

Hinsichtlich der Calcitrioldosen zeigt sich, dass Frühbehandelte zu Anfang höhere, im Verlauf jedoch niedrigere Dosierungen als Spätbehandelte erhielten (siehe Abbildung 24). Zu den Zeitpunkten 18 Monate (Frühbehandelte: 34,3 ng/kg/Tag [$\pm 7,7$]; Spätbehandelte: 25,4 ng/kg/Tag [$\pm 7,2$]; $p=0.011$) und 24 Monate (Frühbehandelte: 32,7 ng/kg/Tag [$\pm 6,5$]; Spätbehandelte: 25,6 ng/kg/Tag [$\pm 9,7$]; $p=0.017$) ergaben sich statistisch signifikant höhere Mittelwerte bei den frühbehandelten Patienten. Mit 9 Jahren (Frühbehandelte: 15,8 ng/kg/Tag [$\pm 5,1$]; Spätbehandelte: 23,9 ng/kg/Tag [$\pm 7,7$]; $p=0.001$) und 10 Jahren (Frühbehandelte: 16,6 ng/kg/Tag [$\pm 4,1$]; Spätbehandelte: 25,1 ng/kg/Tag [$\pm 8,4$]; $p=0.001$) bestehen wieder signifikante Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen, allerdings sind die Frühbehandelten nun durchschnittlich niedriger dosiert als die Spätbehandelten. Dem Anhang (Tabelle 18) sind detailliertere Informationen zu entnehmen.

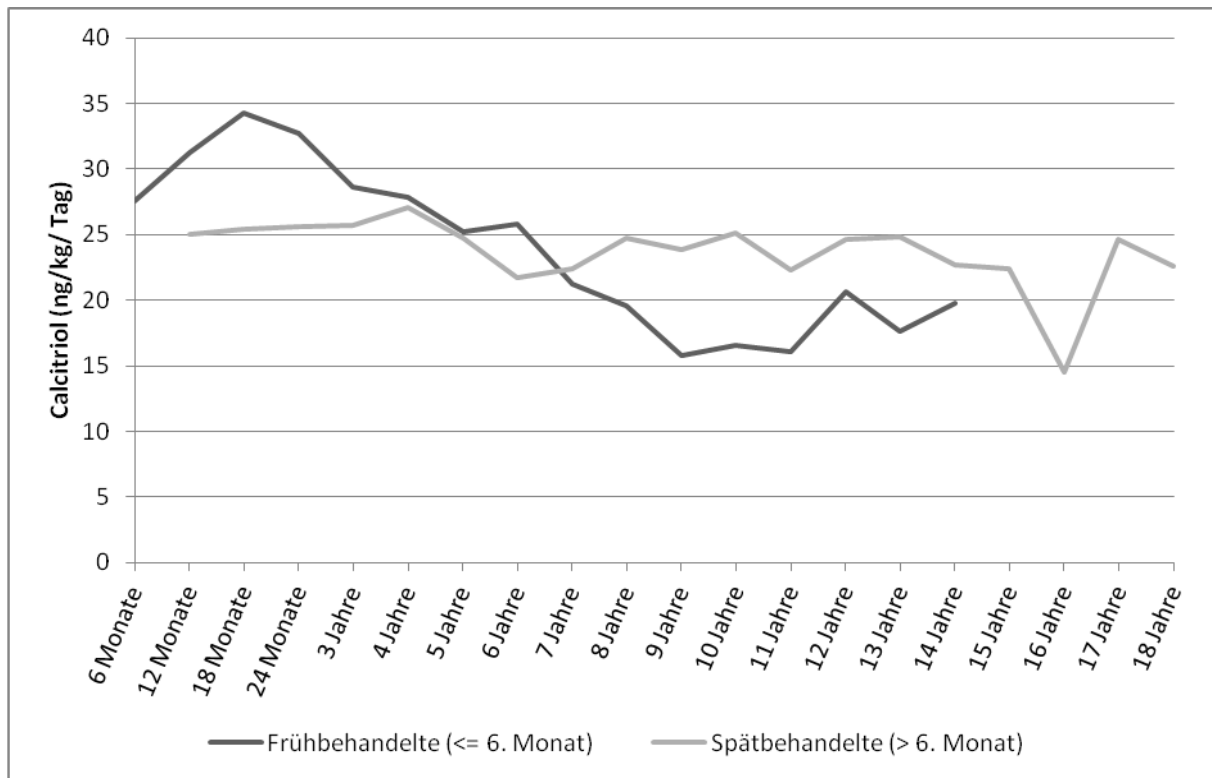


Abbildung 24: Calcitrioldosen früh und spät behandelter Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Im Boxplot-Diagramm (Abbildung 25) ist ebenfalls zu erkennen, dass frühbehandelte Patienten bis zum 7. Lebensjahr höher, danach allerdings niedriger als spätbehandelte Patienten dosiert wurden. Die unterschiedlich großen Spannweiten der Dosierungen werden ab dem 8. Lebensjahr zunehmend ersichtlich, wobei die Spätbehandelten eine deutlich höhere Spannweite aufweisen als die früh behandelten Patienten. Es zeigen sich auch einige Ausreißer, welche ebenfalls in der spät behandelten Gruppe häufiger auftreten. Im Allgemeinen entsprechen die verabreichten Dosen im Mittel den empfohlenen Dosierungen (20-40 ng/kg/Tag), liegen aber tendenziell eher im unteren Bereich und im höheren Alter vor allem bei Frühbehandelten sogar darunter.

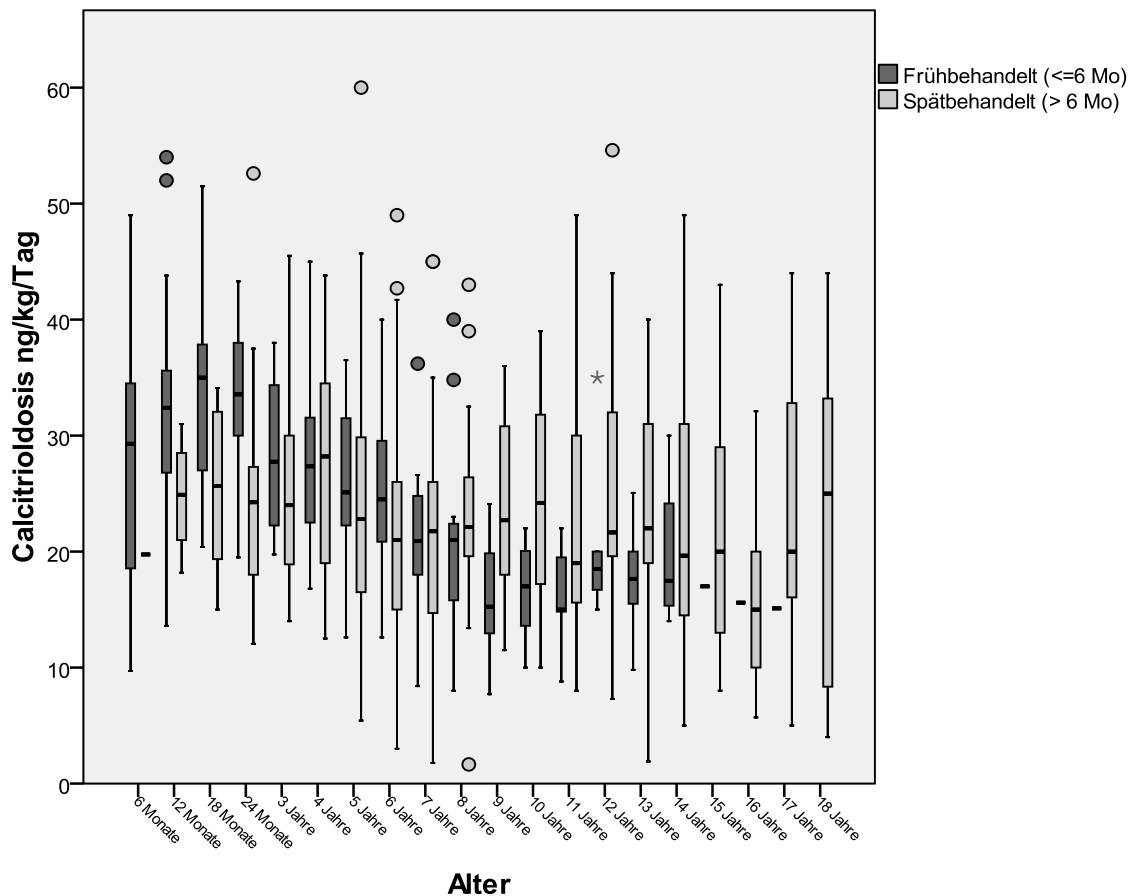


Abbildung 25: Boxplot-Diagramm der Calcitrioldosen fröh und spät behandelter Patienten (Ausreißer sind durch Punkte, Extremwerte durch Sternchen gekennzeichnet)

3.3.4 Laborparameter fröh und spät behandelter Patienten

3.3.4.1 Phosphat im Serum bei fröh und spät behandelten Patienten

In Bezug auf den Phosphatspiegel ließ sich keine generelle Tendenz zu erhöhten oder erniedrigten Werten in einer der beiden Gruppen nachweisen. Wie der Abbildung 26 zu entnehmen, lagen die Werte generell im unteren Referenzbereich bzw. unter dem Referenzbereich (vergleiche Tabelle 6). Nur zu zwei Zeitpunkten zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen: Der Mittelwert des Phosphats im Serum lag zum Zeitpunkt 6 Monate bei den Frühbehandelten bei 1,27 mmol/l ($\pm 0,26$) und bei den Spätbehandelten bei 1,02 mmol/l ($\pm 0,05$); $p=0.001$. Aufgrund der geringen Fallzahl ($n=3$) in der Gruppe der Spätbehandelten ist die statistische Aussagekraft jedoch stark eingeschränkt. Mit 24 Monaten bestand bei den Frühbehandelten ein Mittelwert von 1,16 mmol/l ($\pm 0,24$) und bei den Spätbehandelten von 0,96 mmol/l ($\pm 0,18$); $p=0.002$. Auch mit 4 Jahren zeigt sich eine Tendenz ($p=0.057$) zu höheren Werten in der Gruppe der Frühbehandelten, welche

sich im weiteren Verlauf jedoch nicht mehr nachweisen lässt. Genauere Angaben sind in Tabelle 19 im Anhang aufgeführt.

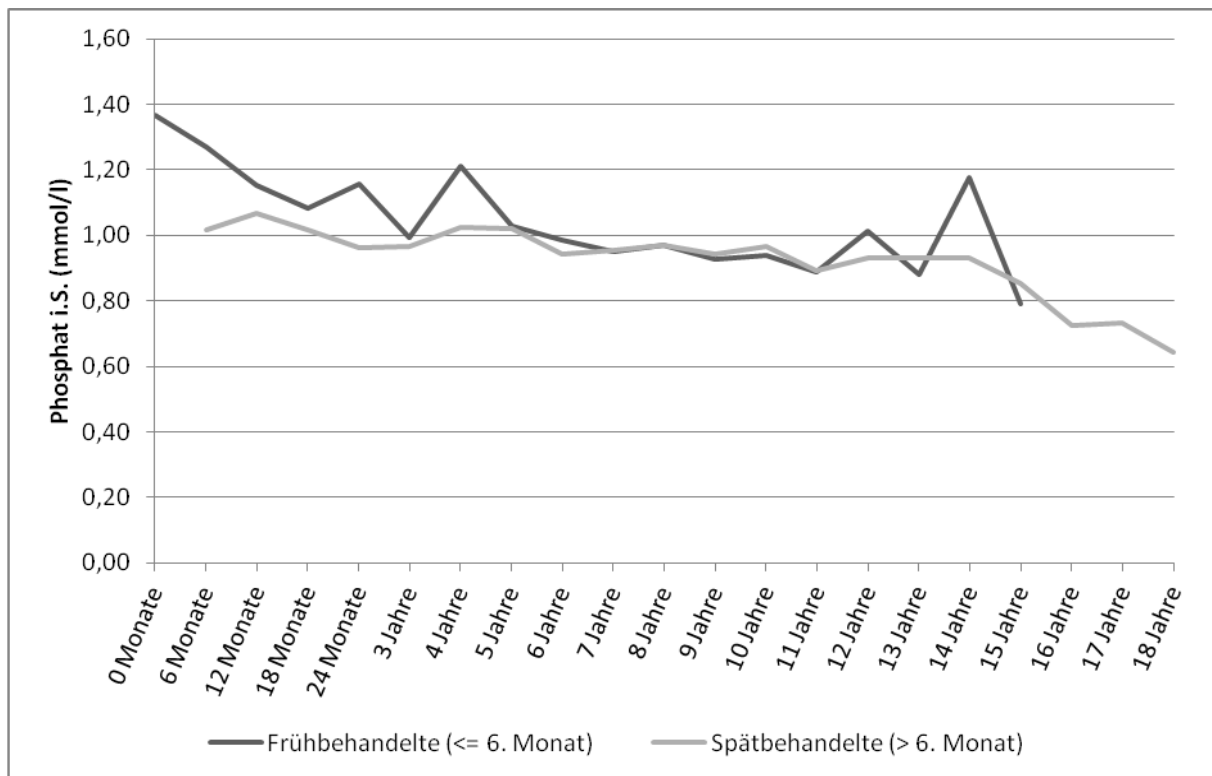


Abbildung 26: Phosphat im Serum bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4.2 Calcium im Serum bei früh und spät behandelten Patienten

Hinsichtlich des Calciumspiegels zeigten sich ebenfalls keine relevanten Unterschiede zwischen den betrachteten Gruppen. Auch wenn sich zu den Zeitpunkten 10 und 12 Jahren statistisch signifikante Unterschiede ergaben (10 Jahre: Frühbehandelte: 2,34 mmol/l [$\pm 0,06$], Spätbehandelte 2,42 mmol/l [$\pm 0,11$], $p=0.033$; 12 Jahre: Frühbehandelte: 2,36 mmol/l [$\pm 0,13$], Spätbehandelte 2,49 mmol/l [$\pm 0,11$], $p=0.010$), ist aufgrund der sich im Referenzbereich befindenden Werte diesen Ergebnissen keine klinische Relevanz beizumessen. Im Anhang befindet sich in der Tabelle 20 eine detailliertere Darstellung der Werte.

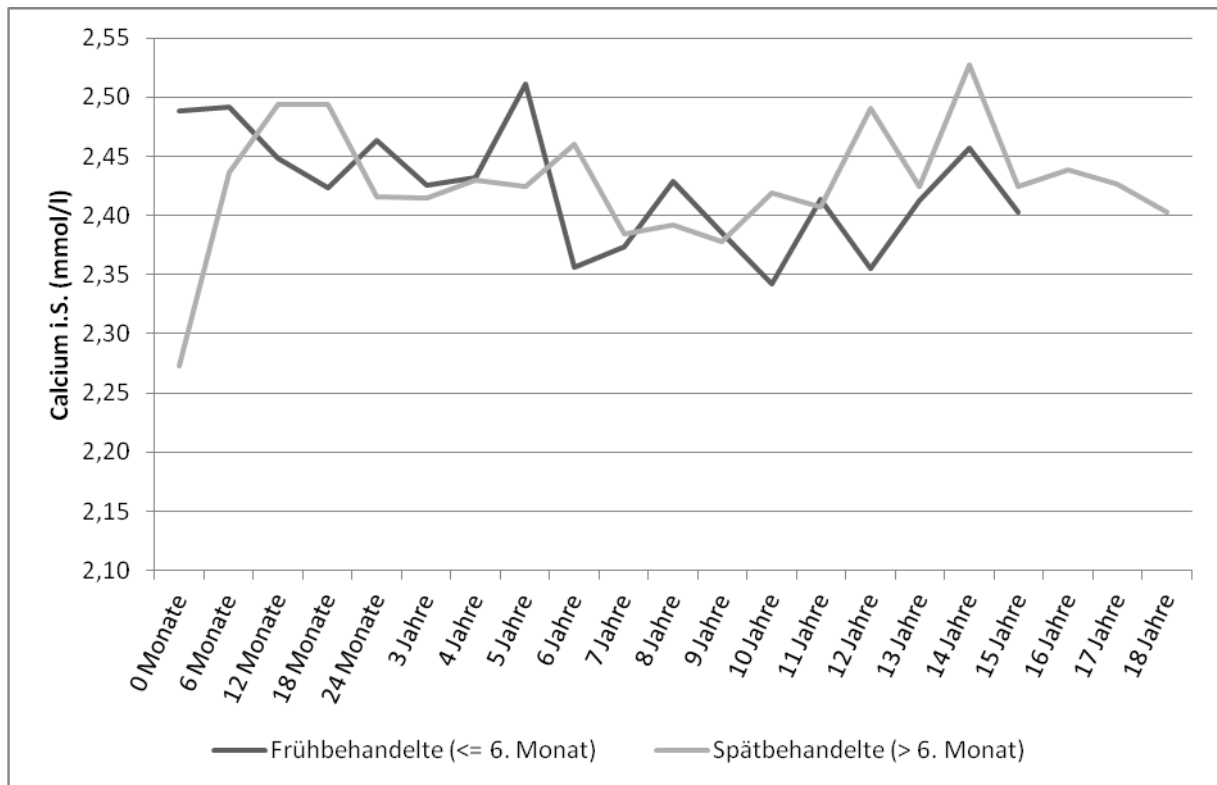


Abbildung 27: Calcium im Serum bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4.3 Alkalische Phosphatase bei früh und spät behandelten Patienten

Wie im Liniendiagramm (Abbildung 28) zu erkennen, lagen die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase bei den spätbehandelten Patienten mit Ausnahme des 6. Lebensmonats sowie des 5. Lebensjahres stets höher als bei den frühbehandelten. Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich jedoch nur zu den Zeitpunkten 2, 3 und 10 Jahre: Mit 2 Jahren lag der Mittelwert der Frühbehandelten bei 603,72 U/l ($\pm 206,61$) und der Spätbehandelten bei 756,97 U/l ($\pm 276,91$); $p=0.032$. Mit 3 Jahren betrug der Mittelwert der Frühbehandelten 458,95 U/l ($\pm 176,96$) und der Spätbehandelten 761,32 U/l ($\pm 633,35$); $p=0.018$ sowie mit 10 Jahren 446,64 U/l ($\pm 109,79$) und 615,50 U/l ($\pm 237,99$); $p=0.009$. Auch mit 12 Jahren lässt sich eine entsprechende Tendenz nachweisen ($p=0,065$). Eine ausführlichere Darstellung findet sich in Tabelle 21 des Anhangs.

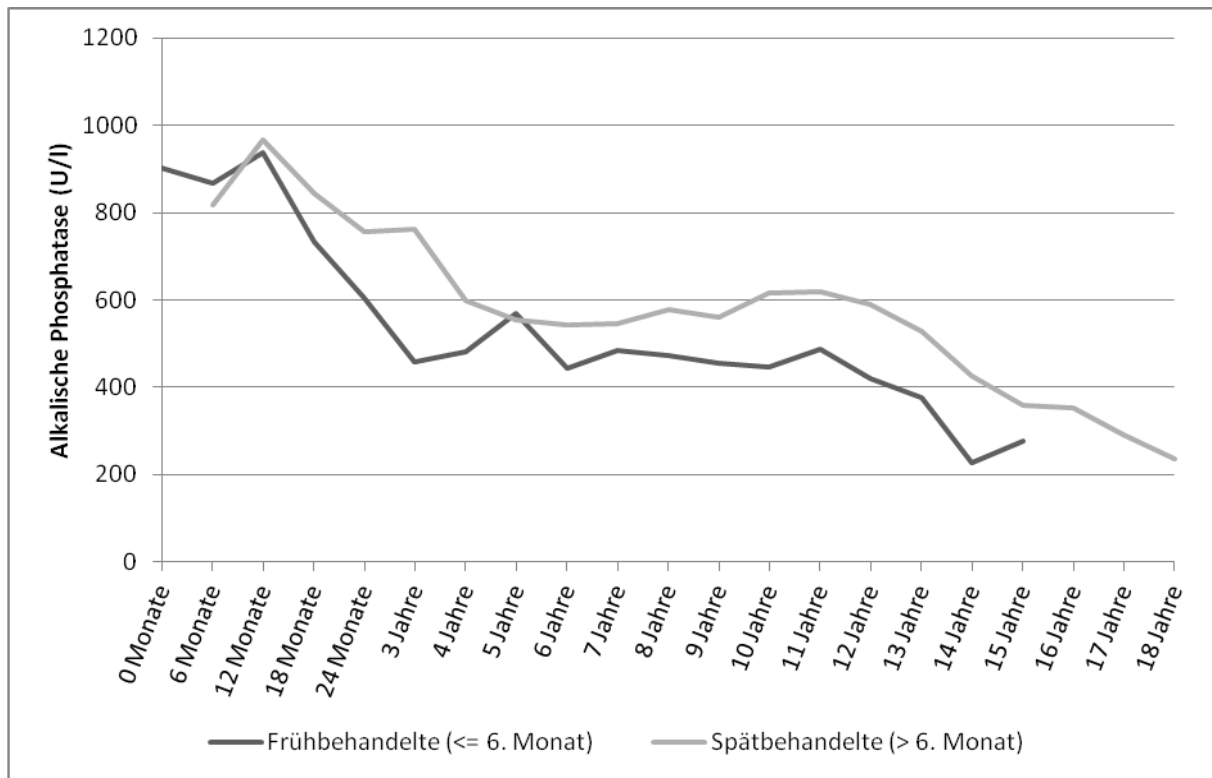


Abbildung 28: Alkalische Phosphatase bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4.4 Deoxyypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten

Die Mittelwerte beider Gruppen liegen – wie in Abbildung 29 zu sehen – bis einschließlich des 4. Lebensjahres über dem Referenzbereich, danach finden sich mit annähernd gleicher Verteilung Werte im oberen bzw. oberhalb des Referenzbereichs. Ein statistisch signifikanter Unterschied konnte nur zum Zeitpunkt 4 Jahre festgestellt werden (Frühbehandelte: 54,57 nmol/mmol [$\pm 21,58$], Spätbehandelte: 84,69 nmol/mmol [$\pm 42,25$]; $p=0.041$). Der Tendenz zu niedrigeren Werten der frühbehandelten Patienten zeigte sich jedoch ebenfalls zum Zeitpunkt 24 Monate (Frühbehandelte: 90,03 nmol/mmol [$\pm 29,39$] und Spätbehandelte: 129,47 nmol/mmol [$\pm 60,68$]; $p=0.062$). Genauere Angaben können der Tabelle 22 im Anhang entnommen werden.

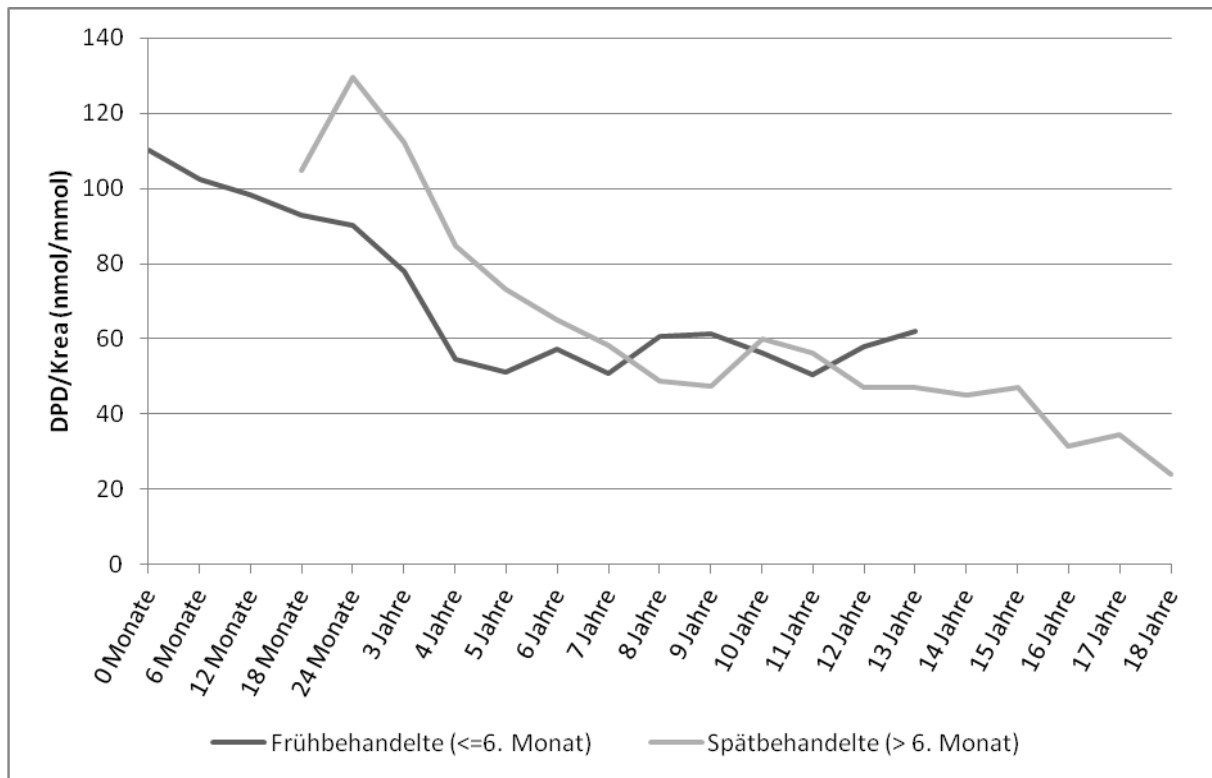


Abbildung 29: DPD/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4.5 Calcium/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten

Beim Vergleich des Calcium/Kreatinin-Quotienten im Urin ergab sich nur zum Zeitpunkt 12 Monate ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, wobei das Ergebnis aufgrund einer geringen Fallzahl der Spätbehandelten (n=5) kritisch zu betrachten ist (Frühbehandelte: 300,52 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ [$\pm 269,31$], Spätbehandelte: 125,66 $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ [$\pm 91,28$]; $p=0.026$). Der Darstellung in Abbildung 30 ist weiterhin zu entnehmen, dass die Werte beider Gruppen stets innerhalb des Referenzbereichs lagen (vgl. Tabelle 6) und somit keine klinische Relevanz besitzen.

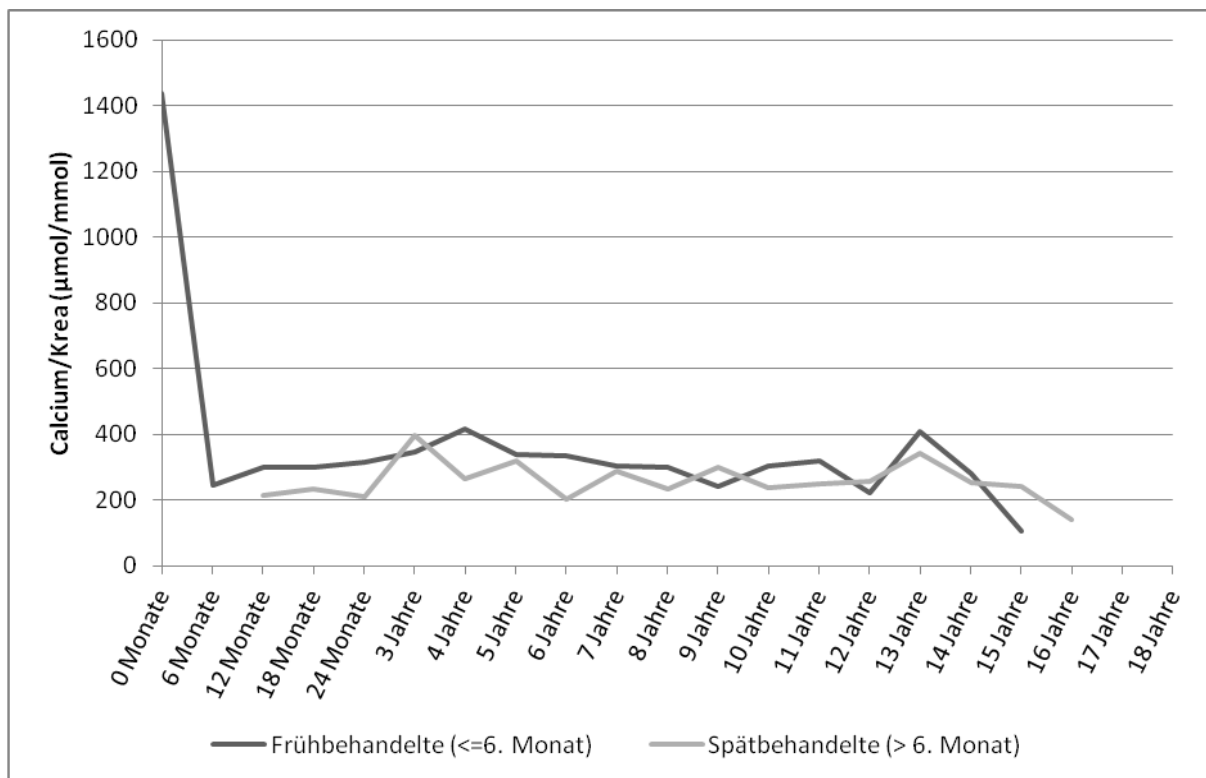


Abbildung 30: Calcium/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4.6 Prozentuale tubuläre Phosphatrückresorption (TRP %) bei früh und spät behandelten Patienten

Der unten aufgeführten Abbildung 31 ist zu entnehmen, dass die Werte in beiden Gruppen (bis auf den Zeitpunkt 0 Monate) unterhalb des Referenzbereiches liegen (vgl. Tabelle 6). Beim Vergleich der tubulären Phosphatrückresorption ergab sich nur zum Zeitpunkt 24 Monate ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p=0.006$). Dabei zeigten die Frühbehandelten einen mittleren Wert von $64,67\% (\pm 15,10)$, während die Spätbehandelten mit $78,40\% (\pm 8,08)$ einen höheren Wert aufwiesen. Eine gegenläufige Tendenz konnte hingegen im siebten Lebensjahr nachgewiesen werden ($p=0.054$). Frühbehandelte Patienten wiesen zu diesem Zeitpunkt einen Mittelwert von $77,22\% [\pm 11,83]$ und spätbehandelte Patienten einen Mittelwert von $61,45\% [\pm 18,74]$ auf. Weitere Werte können der Tabelle 24 im Anhang entnommen werden.

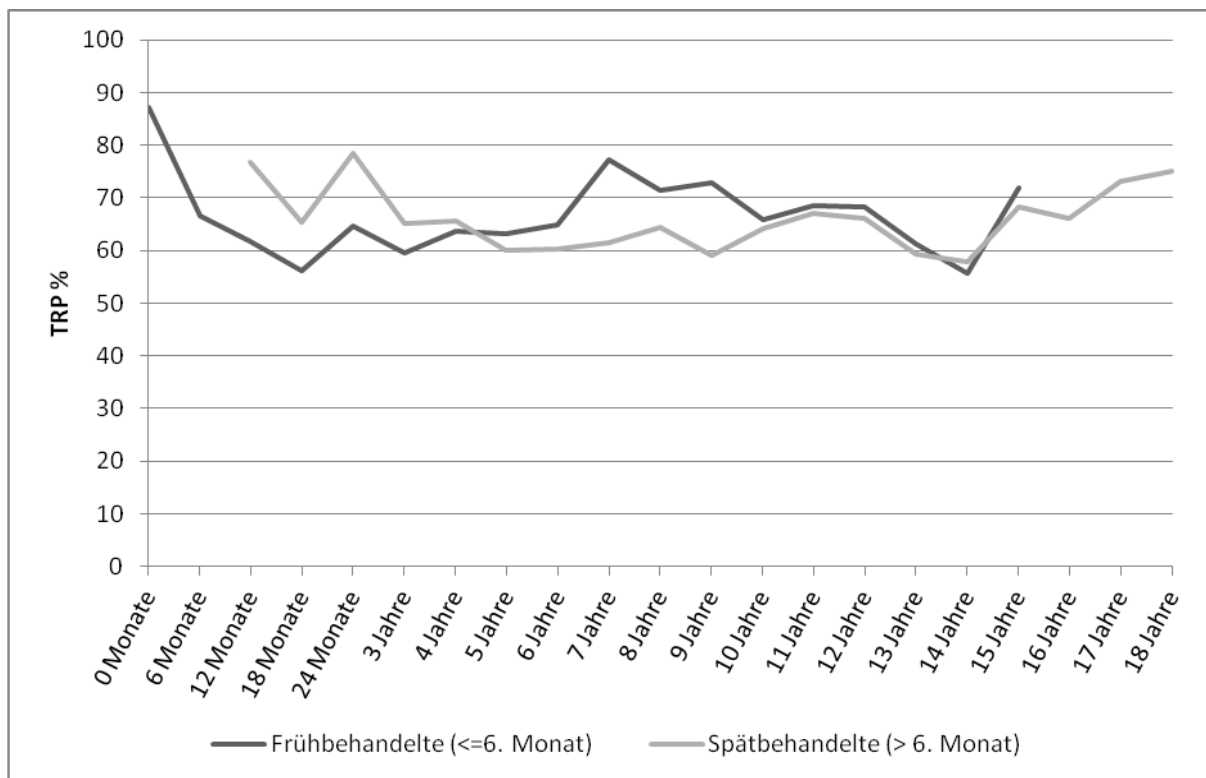


Abbildung 31: TRP % bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.3.4.7 Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption (TmP/GFR) bei früh und spät behandelten Patienten

Hinsichtlich des Transportmaximums für Phosphat konnte zu keinem Zeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen nachgewiesen werden (siehe Tabelle 25). Wie in der Abbildung 32 zu erkennen, ist auch kein allgemeiner Trend zu höheren oder niedrigeren Werten in einer der beiden Gruppen zu erkennen. Außer bei den frühbehandelten Patienten zum Zeitpunkt 0 Monate lagen jedoch alle Werte stets unterhalb des klinischen Referenzbereichs (vgl. Tabelle 6).

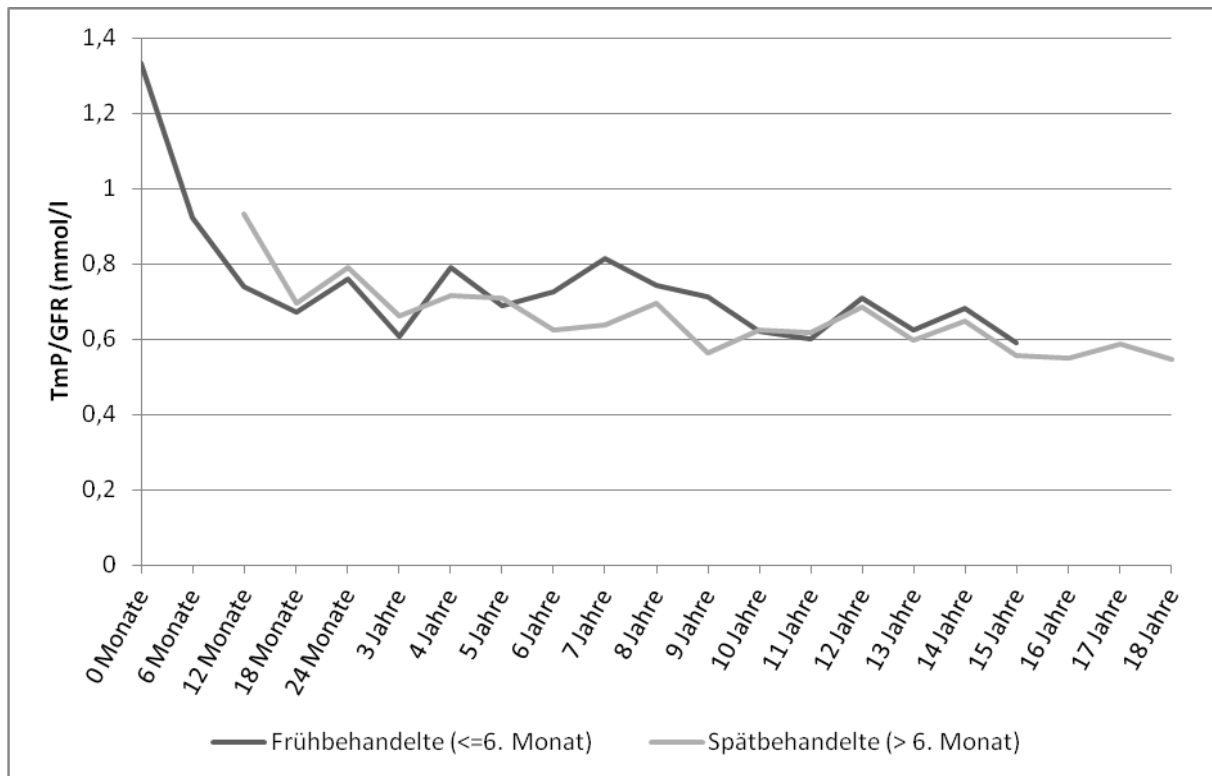


Abbildung 32: TmP/GFR bei früh und spät behandelten Patienten in Abhängigkeit vom Alter

3.4 Nephrokalzinose als Nebenwirkung der Behandlung

3.4.1 Nephrokalzinosehäufigkeit früh und spät behandelter Patienten

Daten zu Therapiebeginn in Kombination mit dem Nephrokalzinosegrad lagen von insgesamt 57 Patienten vor, wovon 18 früh und 39 spät behandelt wurden (Tabelle 3). Dieses Patientenkollektiv wurde auf Unterschiede in der Auftretenswahrscheinlichkeit von Nephrokalzinosen in Abhängigkeit vom Behandlungsbeginn untersucht: 66,7% (n=12) der Frühbehandelten und 64,1% (n=25) der Spätbehandelten wiesen eine Nephrokalzinose im Laufe des Untersuchungszeitraumes auf. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen bestand somit nicht ($p=0.850$).

			Nephrokalzinose		Gesamt
			Keine	Vorhanden	
Früh-/Spät-behandelt	Früh (≤ 6 Mo)	Anzahl %	6 33,3%	12 66,7%	18 100,0%
	Spät (> 6 Mo)	Anzahl %	14 35,9%	25 64,1%	39 100,0%
Gesamt		Anzahl %	20 35,1%	37 64,9%	57 100,0%

Tabelle 3: Häufigkeit der Nephrokalzinose früh- und spätbehandelter Patienten

Bei den betroffenen Patienten lagen unterschiedliche Nephrokalzinosegrade vor. Tabelle 4 gibt einen Überblick über die Gradeinteilung in Abhängigkeit vom Behandlungsbeginn.

Nephrokalzinose	Frühbehandelte	Spätbehandelte
Grad 0	6 (33,3%)	14 (35,9%)
Grad 1	4 (22,2%)	11 (28,2%)
Grad 2a	6 (33,3%)	6 (15,4%)
Grad 2b	2 (11,1%)	7 (17,9%)
Grad 3	0 (0%)	1 (2,6%)

Tabelle 4: Gradeinteilung der Nephrokalzinose früh- und spätbehandelter Patienten

3.4.2 Nephrokalzinosehäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

Insgesamt lagen Daten über das Vorkommen einer Nephrokalzinose bei 66 Patienten vor, wovon 48,5% (n=32) männlich und 51,5% (n=34) weiblich waren. Wie die Tabelle 5 zeigt, wiesen 65,6% der männlichen und 61,8% der weiblichen Patienten dieses Kollektivs eine Nephrokalzinose auf. Ein Einfluss des Geschlechts auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer Nephrokalzinose konnte somit nicht nachgewiesen werden (p=0.745).

			Nephrokalzinose		Gesamt
			Keine	Vorhanden	
Geschlecht	Männlich	Anzahl %	11 34,4%	21 65,6%	32 100,0%
	Weiblich	Anzahl %	13 38,2%	21 61,8%	34 100,0%
Gesamt		Anzahl %	24 36,4%	42 63,6%	66 100,0%

Tabelle 5: Nephrokalzinosehäufigkeit in Abhängigkeit vom Geschlecht

3.4.3 Nierenparameter in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose

3.4.3.1 Kreatininwerte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose

Zu jedem Messzeitpunkt wurden in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nephrokalzinose die Mittelwerte des Kreatinins miteinander verglichen. Wie in der Abbildung 33 dargestellt, besteht zwischen den betrachteten Gruppen überwiegend kein statistisch relevanter Unterschied. Nur zum Zeitpunkt 5 Jahre konnte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden ($p=0.006$). Da die Kreatininwerte jedoch zu jedem Messzeitpunkt innerhalb des Referenzbereichs lagen, kommt diesem Befund keine klinische Bedeutung zu. Weitere Daten sind der Tabelle 28 im Anhang zu entnehmen.

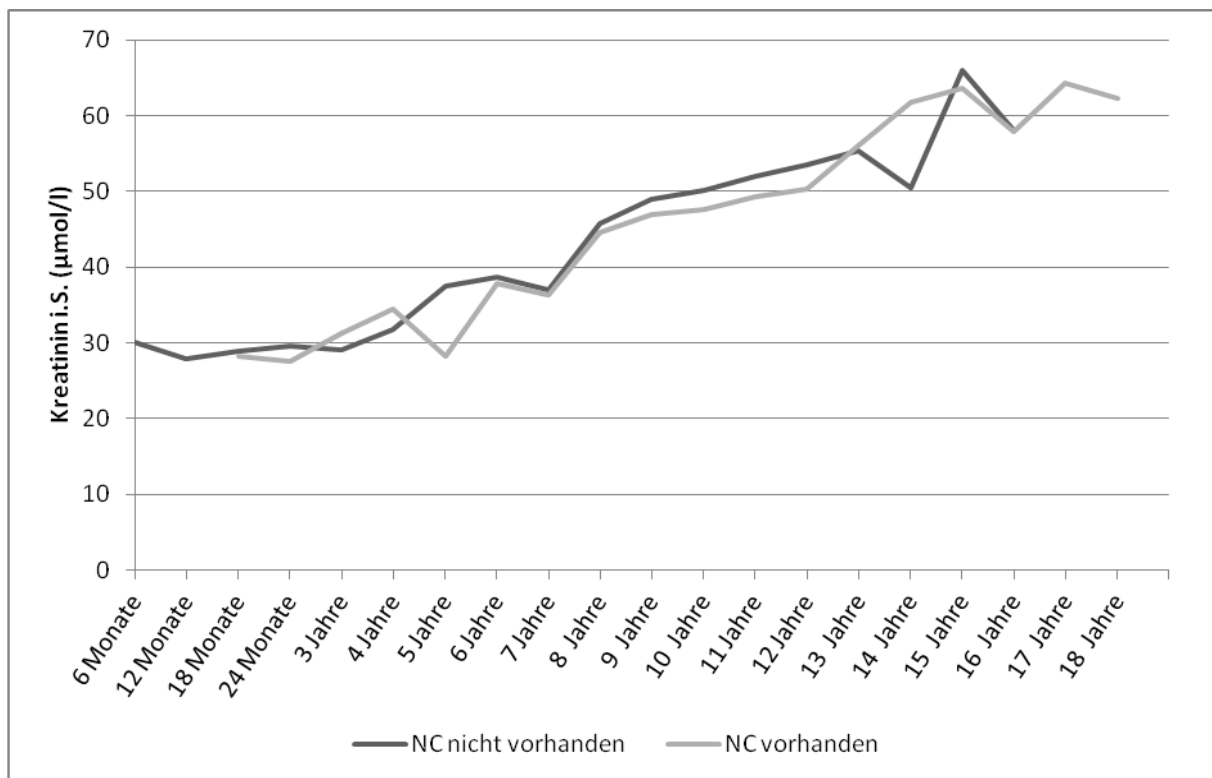


Abbildung 33: Kreatininwerte in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose

3.4.3.2 Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose

Analog zur Untersuchung der Kreatininwerte wurde zu jedem Messzeitpunkt die durchschnittliche GFR in Abhängigkeit vom Vorhandensein einer Nephrokalzinose betrachtet. Es konnte über den gesamten Zeitraum kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne Nephrokalzinose festgestellt werden. Die GFR lag dabei zu keinem Zeitpunkt unterhalb des

Referenzbereichs. Die Abbildung 34 veranschaulicht den Verlauf der GFR über den gesamten Beobachtungszeitraum. Ausführliche statistische Daten sind der Tabelle 29 im Anhang zu entnehmen.

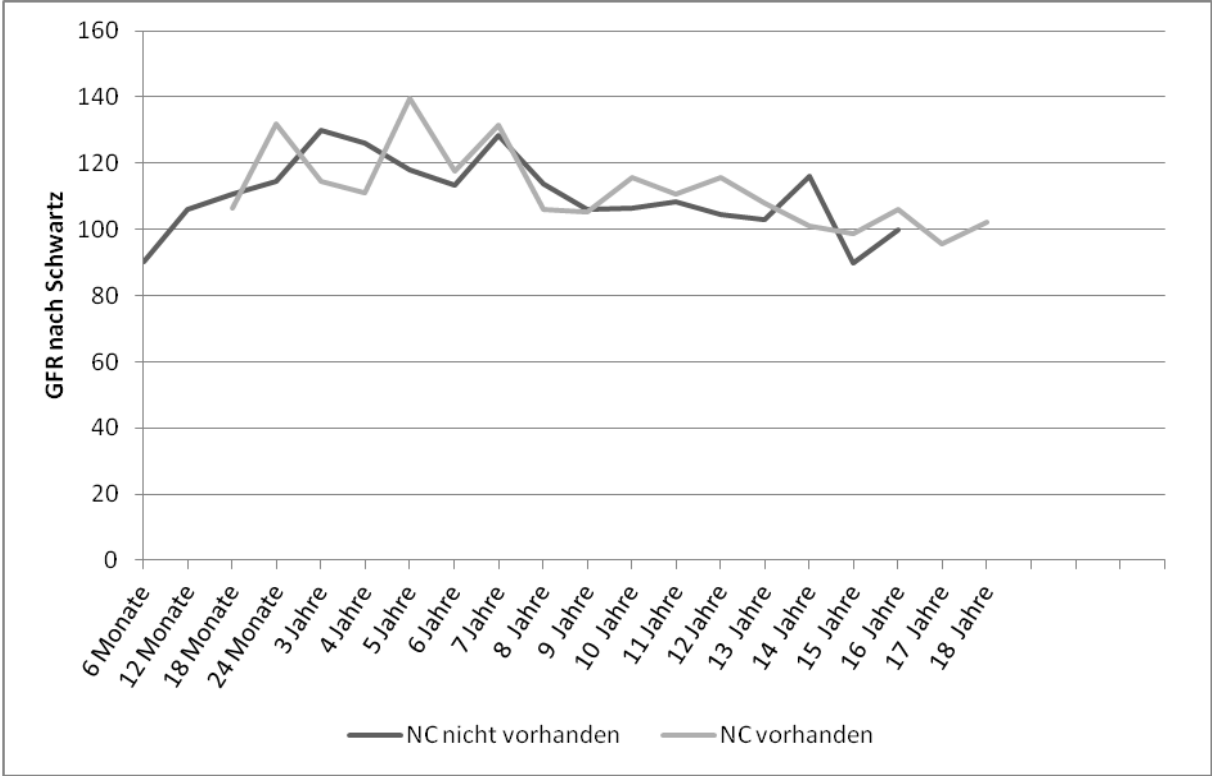


Abbildung 34: Glomeruläre Filtrationsrate in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose

4 DISKUSSION

Die Ergebnisse der ausgewerteten Daten bestätigen überwiegend die bisherigen Erkenntnisse über die Erkrankung XLHR (X-linked hypophosphatemic rickets). Retrospektiv war es nicht immer möglich, bei allen Patienten vollständige Datensätze zu erheben, weswegen die Diskontinuität der Daten eine Schwäche der Studie darstellt. Im Gegensatz zu vorausgegangenen Studien [56, 57, 69, 74] waren die Patientenzahlen und der Beobachtungszeitraum jedoch größer, auch wenn zu einigen Messzeitpunkten (überwiegend ab dem 14. - 15. Lebensjahr) eine zu geringe Anzahl an Datensätzen vorlag, um statistische Aussagen treffen zu können.

Einflussfaktoren auf das Wachstum

Zunächst wird der Einfluss des Geschlechts auf den Wachstumsverlauf betrachtet. Da das Krankheitsbild X-chromosomal vererbt wird, wäre bei weiblichen Patienten aufgrund des Vorhandenseins eines zweiten normalen Allels ein weniger ausgeprägtes Krankheitsbild zu vermuten. Bei der Auswertung der Daten konnte in den Gruppen der gut und schlecht wachsenden Patienten jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern hinsichtlich des Wachstums gefunden werden. Wird der Wachstumsverlauf beider Geschlechter verglichen, zeigen sich nur zu einzelnen Messzeitpunkten signifikant bessere Height-SDS-Werte der Mädchen. Bis zum 24. Lebensmonat liegt der Height-SDS beider Geschlechter innerhalb des Referenzbereiches (-2 bis +2), danach fällt der Height-SDS der Jungen unter den Referenzbereich, während dies bei den Mädchen erst ab dem Zeitpunkt 6 Jahre der Fall ist.

Auch in Hinsicht auf die Endgröße konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern beobachtet werden. Allerdings ist hierbei die im Allgemeinen ungleiche Verteilung in den beiden Gruppen zu berücksichtigen, so liegt z. B. bei der Endgröße ein wesentlich größerer Anteil weiblicher (n=50) als männlicher Patienten (n=17) vor. Die hier erfassten Endgrößen betragen im Mittel 150,3 cm ($\pm 9,1$) bei den weiblichen und 158,6 cm ($\pm 6,9$) bei den männlichen Patienten. Bei Berndt et al. [79] zeigten sich mit einer mittleren Endgröße von 152,4 cm bei 19 weiblichen und 157,3 cm bei 4 männlichen Patienten vergleichbare Werte.

In der Studie von Holm et al. [65] konnte ebenfalls keine signifikante Korrelation zwischen dem Geschlecht und dem Schweregrad der skelettalen und dentalen Krankheitsausprägung gefunden werden. Auch bei Quinlan et al. [69] fehlte eine Beeinflussung des Wachstumsverlaufes durch das Geschlecht, in anderen Studien gab es jedoch Hinweise für einen stärker ausgeprägten Phänotyp bei männlichen Erwachsenen [66].

Im Vergleich zu bisherigen Studien, die sich ebenfalls mit dem Wachstum bei XLHR beschäftigten, wurde in dieser Studie zusätzlich der Gewichtsverlauf betrachtet. Mit 18 Jahren zeigten die weiblichen Patienten im Durchschnitt einen BMI von $26,4 \text{ kg/m}^2$, bei den männlichen Patienten lag dieser bei $25,7 \text{ kg/m}^2$, womit beide Gruppen zu diesem Zeitpunkt ein leichtes Übergewicht aufwiesen. Auf mögliche Ursachen wurde dabei nicht eingegangen, weswegen weitere Studien zu diesem Thema sinnvoll erscheinen.

Als weiterer potentieller Einflussfaktor auf das Wachstum der XLHR-Patienten wurde der Mutationstyp untersucht. Hierbei wurde zwischen Missense- und Stop-Mutation unterschieden, wobei zwischen diesen beiden Gruppen im Mittel kein statistisch signifikanter Unterschied in Bezug auf das Wachstum nachgewiesen werden konnte. In der altersbezogenen Auswertung zeigte sich nur zum Zeitpunkt 15 Jahre ein statistisch signifikant besseres Wachstum der Patienten mit Missense-Mutation, wobei dies aufgrund einer geringen Fallzahl (Stop: $n=8$, Missense: $n=4$) keine große Aussagekraft besitzt.

Der Zusammenhang zwischen der Mutation und der Endgröße konnte bei insgesamt 26 Patienten untersucht werden. Hiervon wiesen 20 eine Stop-Mutation und 6 Patienten eine Missense-Mutation auf. Bezüglich der Endgröße zeigt sich kein signifikanter Unterschied. Auch in den Studien von Holm et al. [65] und Quinlan et al. [69] konnte keine signifikante Korrelation zwischen dem Schweregrad der Krankheit und dem Mutationstyp bzw. der Lokalisationsort der Mutation gefunden werden. In den hier ausgewerteten Daten fällt allerdings auf, dass die Spannweite der Werte in der Gruppe mit Stop-Mutation größer ist als in der Gruppe der Missense-Mutationen. So erreichten die Patienten mit Stop-Mutation sowohl die geringste als auch die größte Endgröße – in beiden Fällen waren die Patienten dabei weiblich. Die Ursache liegt vermutlich in der größeren Anzahl der Stop-Mutationen und der damit höheren Wahrscheinlichkeit einer größeren Streuung der Werte. Im Gegensatz zu den hier gewonnen Erkenntnissen und den Studien von Holm et al. [65] und Quinlan et al. [69] zeigte sich in der Studie von Morey et al. [77] jedoch ein Hinweis darauf, dass die Art der PHEX-Mutation den Schweregrad des XLHR-Phänotyps vorhersagen könne.

Als nächstes wird der Wachstumsverlauf in Abhängigkeit vom Therapiebeginn betrachtet. Bei der Auswertung ist jedoch zu berücksichtigen, dass während des gesamten Beobachtungszeitraums ein Verhältnis früh- zu spätbehandelter Patienten von ca. 1:2 bis 1:3 vorlag. Die frühbehandelten Kinder wiesen dabei im Durchschnitt ein signifikant besseres Wachstum auf. Bezogen auf das Alter zeigten sich bei Geburt bei beiden Gruppen nahezu identische Körperlängen. Ab dem 6. Lebensmonat bis einschließlich des 10. Lebensjahres konnten jedoch signifikante Unterschiede bezüglich des Height-

SDS zwischen den beiden Gruppen beobachtet werden. Die größte Differenz betrug dabei 0,96 Standardabweichungen im Alter von 7 Jahren. Auch nach dem 10. Lebensjahr lagen die Mittelwerte des Height-SDS der frühbehandelten Patienten durchgehend über denen der Spätbehandelten, statistisch signifikante Unterschiede bestanden jedoch nicht. Dies könnte allerdings durch die mit zunehmendem Alter stark abnehmenden Fallzahlen der Frühbehandelten erklärt werden. Somit zeigt sich insgesamt ein eindeutig besseres Wachstum der frühbehandelten Patienten. Das bis zum Zeitpunkt des Therapiebeginns versäumte Wachstum der spätbehandelten Patienten kann im Verlauf durch die Therapie scheinbar nicht aufgeholt werden, was die Wichtigkeit eines frühzeitigen Therapiebeginns deutlich macht.

Aus den erhobenen Daten wird zudem ersichtlich, dass die frühbehandelten Kinder (bis auf den Zeitpunkt 15 Jahre) im Mittel durchgehend innerhalb des Referenzbereichs (-2 bis +2 SD) liegen, während die Spätbehandelten ab dem 2. Lebensjahr eher zu Werten unterhalb des Referenzbereichs tendieren. Ein Vergleich der Endgrößen der beiden Gruppen war aufgrund der geringen Fallzahl in der frühbehandelten Gruppe zum Zeitpunkt 18 Jahre nicht möglich.

In anderen Studien konnten die Vorteile eines frühen Behandlungsbeginns auch bestätigt werden. So zeigten sich bei Mäkitie et al. [57] und Quinlan et al. [69] ebenfalls bessere Height-SDS-Werte in der frühbehandelten (Alter bei Therapiebeginn < 1 Jahr) als in der spätbehandelten Gruppe (Alter bei Therapiebeginn > 1 Jahr). Auch Kruse et al. [56] konnten nachweisen, dass ein früher Behandlungsbeginn eine schwere Wachstumsverzögerung verhindern kann.

Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte bei Verdacht auf eine Wachstumsstörung die Möglichkeit des Vorliegens einer XLHR frühzeitig in Betracht gezogen und bei Neugeborenen betroffener Familien durch Genanalyse immer eine Screeninguntersuchung durchgeführt werden, um die Krankheit möglichst früh zu diagnostizieren und somit rechtzeitig eine Therapie einleiten zu können.

Bezüglich der jeweiligen Medikamentendosen konnten Daten von 114 Patienten ausgewertet werden. Dabei scheinen keine eindeutigen Unterschiede zwischen gut und schlecht wachsenden Patienten vorzuliegen.

Im altersabhängigen Verlauf zeigt sich bei den schlecht wachsenden Kindern zu den meisten Zeitpunkten im Durchschnitt eine höhere Phosphatdosis als bei den gut wachsenden Kindern, signifikant ist der Unterschied jedoch nur im Alter von 5 und 17 Jahren. Allerdings besitzt das Ergebnis zum Zeitpunkt 17 Jahre aufgrund der geringen Fallzahlen nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Diese Ergebnisse stützen die Studie von Reusz et al. [81], welche ebenfalls keinen

Zusammenhang zwischen der Phosphatdosis und der Veränderung des Height-SDS feststellen konnte.

Hinsichtlich der Calcitrioldosen konnte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen gut und schlecht wachsenden Patienten festgestellt werden. In der Abbildung 6 ist allenfalls ein Trend zu etwas höheren Durchschnittsdosen bei den schlecht Wachsenden zu erkennen. Bei Živičnjak et al. [80] konnte ebenfalls keine positive Korrelation zwischen den durchschnittlichen Phosphat- und Calcitrioldosen und der Körperlänge beobachtet werden. Trotz des fehlenden Effektes höherer Dosierungen zeigte sich in dieser Studie, dass die am stärksten betroffenen Patienten die höchsten Calcitrioldosen erhielten. Dies ist jedoch vermutlich als Dosisanpassung durch die behandelnden Ärzte bei dieser Patientengruppe zu bewerten.

Aus den beiden Abbildungen 4 und 5 ist zudem ersichtlich, dass mit zunehmendem Alter geringere Dosen verabreicht werden. Dies ist am ehesten als Anpassung der Therapie an den mit zunehmendem Alter physiologisch geringeren Bedarf an Phosphat und Vitamin D₃ aufgrund einer geringeren Wachstumsgeschwindigkeit bzw. weniger Umbauprozessen im Knochen zu erklären. Eine ähnlich Tendenz zeigt sich auch in der Studie von Živičnjak et al. [80]; hier wiesen jüngere Patienten (Alter < 10 Jahre) signifikant höhere Phosphat- und Calcitrioldosen auf als ältere Patienten (≥ 10 Jahre). Die in unserer Studie verabreichten Dosierungen variieren allerdings im Allgemeinen sehr stark: Die Phosphatdosis reicht dabei von 6,06 mg/kg/Tag bis 128 mg/kg/Tag und die Calcitrioldosis von 1,78 ng/kg/Tag bis 60 ng/kg/Tag. Auch in [76] wird von stark divergierenden Dosierungen in den meisten XLHR-Therapiestudien berichtet (Phosphat: 30-180 mg/kg/Tag; Calcitriol: 10-80 ng/kg/Tag).

Diese starken Schwankungen bringen zum Ausdruck, wie schwierig es sein kann, die optimale Dosis unter Berücksichtigung der potentiellen Nebenwirkungen zu finden. Als problematisch hat sich des Weiteren gezeigt, dass eine Kombinationstherapie von Phosphat und Calcitriol die Konzentration von FGF-23 erhöht [62]. Dadurch wird der renale Phosphatverlust verstärkt und somit der therapeutische Effekt verringert. Allerdings ist bisher nicht bekannt, ob der Grad der FGF-23-Erhöhung mit der Ausprägung der XLHR korreliert. Somit sind weitere Studien erforderlich, um zu prüfen, inwiefern eine angepasste Therapie notwendig ist.

Bei der folgenden Betrachtung der Laborparameter AP, TRP %, TmP/GFR ist zu beachten, dass das Geschlecht aufgrund der relativ kleinen Gruppengrößen bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden konnte.

Das Phosphat zeigte im Durchschnitt eine statistisch signifikant bessere Serumkonzentration bei den gut wachsenden Patienten, wobei die mittleren SDS-Werte von 114 Patienten betrachtet wurden. In

Abhängigkeit vom Alter wiesen die gut wachsenden Patienten zu den Zeitpunkten 18 Monate, 8, 10 und 13 Jahre signifikant bessere Werte auf. Obwohl zu den anderen Messzeitpunkten keine signifikanten Unterschiede festzustellen waren, ist aus der Abbildung 8 ersichtlich, dass der Phosphatspiegel der gut wachsenden Patienten überwiegend höher lag als der der schlecht wachsenden Patienten. Aufgrund dieser Ergebnisse erscheint die Annahme berechtigt, dass Patienten mit höheren Konzentrationen von Phosphat im Serum besser wachsen, weswegen eine Erhöhung des Phosphatspiegels im Serum angestrebt werden sollte. So konnte auch in der Studie von Živičnjak et al. [80] bei Patienten mit höherem Phosphatspiegel im Serum ein besseres und proportionaleres Körperwachstum nachgewiesen werden.

Als weiterer Parameter des Knochenstoffwechsels wurde die alkalische Phosphatase in Abhängigkeit vom Wachstum betrachtet. Der Abbildung 10 ist zu entnehmen, dass die Werte der AP bei XLHR-Patienten im Allgemeinen über dem Referenzbereich liegen. Diese Tatsache ist als Zeichen eines erhöhten Knochenumsatzes eines der laborchemischen Merkmale der XLHR. Mit einem durchschnittlichen p-Wert von 0.055 lässt sich allerdings eine Tendenz zu niedrigeren AP-Spiegeln bei gut wachsenden Patienten erkennen. Signifikante Unterschiede waren in Abhängigkeit vom Alter jedoch nur zu späteren Messzeitpunkten nachweisbar. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Fallzahlen zu diesen Zeitpunkten gering sind und somit die statistische Aussagekraft vermindert ist. Nichtsdestotrotz scheint die alkalische Phosphatase mit dem Wachstum zu korrelieren, weshalb sie für die prognostische Einschätzung des Wachstumsverlaufs hilfreich sein könnte.

Für den Knochenabbau-spezifischen Marker Deoxypyridinolin ergab sich hinsichtlich der SDS-Werte des Deoxypyridinolin/Kreatinin-Quotienten im Durchschnitt kein signifikanter Unterschied zwischen den gut und schlecht wachsenden Patienten. In Abhängigkeit vom Alter bestanden allerdings zu späteren Messzeitpunkten – analog zur alkalischen Phosphatase – bei den gut wachsenden Patienten signifikant niedrigere Werte als bei den schlecht wachsenden Patienten. Aufgrund geringer Fallzahlen ist die statistische Aussagekraft bei dieser Auswertung zwar wiederum begrenzt, allerdings lässt sich eine Tendenz zu einer früheren Normalisierung der Werte bei den gut wachsenden Patienten erkennen. Wie in der Literatur beschrieben [55], scheint somit auch der Parameter Deoxypyridinolin/Kreatinin als Indikator eines besseren Wachstums geeignet zu sein.

Bezüglich der Kreatinin-bezogenen Calciumausscheidung im Urin (Calcium/Kreatinin) ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den gut und schlecht wachsenden Kindern. Über den gesamten Beobachtungszeitraum (von Geburt bis zum 18. Lebensjahr) lagen die altersbezogenen Mittelwerte im Referenzbereich und wiesen somit entsprechend bestehender Kenntnisse [55] keine pathologischen Veränderungen auf.

Hinsichtlich der prozentualen tubulären Phosphatrückresorption ergab sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die bekanntermaßen gesteigerte Phosphatausscheidung [55] zeigte sich auch in dieser Studie durch Mittelwerte der TRP % deutlich unterhalb des Referenzbereichs. Gleicherweise ergab sich bei der renalen Phosphatschwelle (TmP/GFR) kein signifikanter Unterschied zwischen gut und schlecht wachsenden Patienten und die Werte lagen erwartungsgemäß unter der Norm.

Medikamentendosen und Laborparameter in Abhängigkeit vom Therapiebeginn

Bezüglich des Einflusses des Therapiebeginns auf die Medikamentendosierungen zeigt sich in der Gruppe der spätbehandelten Patienten ein Trend zu höheren mittleren Phosphatdosen als in der frühbehandelten Gruppe. Dies könnte ein Hinweis auf den Versuch der behandelnden Ärzte sein, durch höhere Dosierung von Phosphat den verspäteten Behandlungsbeginn zu kompensieren. Ein signifikanter Unterschied konnte zwar im Alter von 8, 9 und 10 Jahren nachgewiesen werden, insgesamt bestand jedoch kein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Auch in der Studie von Quinlan et al. [69] bestand hinsichtlich der durchschnittlichen Phosphatdosis kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen früh und spät behandelten Patienten.

Bei der Betrachtung der Calcitrioldosen fällt auf, dass die frühbehandelten Patienten zu Beginn der Therapie zum Teil statistisch signifikant höhere Dosen als die Spätbehandelten erhalten. Im weiteren Behandlungsverlauf nehmen die Dosierungen der frühbehandelten Patienten ab und liegen ab dem 7. Lebensjahr unterhalb denen der spätbehandelten Patienten, auch hier teilweise mit statistisch signifikantem Unterschied. Da frühbehandelte Kinder im Durchschnitt signifikant höhere Height-SDS-Werte aufweisen, stellt sich die Frage, ob auch spätbehandelte Kinder von einer höheren Dosierung zu Beginn der Therapie profitieren könnten. Bei Quinlan et al. [69] konnte hinsichtlich der durchschnittlichen Calcitrioldosierung hingegen kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen früh und spät behandelten Patienten nachgewiesen werden.

Die Gruppen der Früh- und Spätbehandelten wurde des Weiteren in Bezug auf die Laborwerte miteinander verglichen:

Bezüglich des Phosphats im Serum ließen sich nur selten signifikant bessere Mittelwerte bei den frühbehandelten Patienten nachweisen, somit konnte kein eindeutiger Unterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien, in denen die beiden verglichenen Gruppen ebenfalls eine gleich stark ausgeprägte Hypophosphatämie aufwiesen [57, 69].

Die Mittelwerte der alkalischen Phosphatase liegen in der spätbehandelten Gruppe fast immer höher als bei den Frühbehandelten, signifikante Unterschiede waren allerdings nur vereinzelt festzustellen. Bei Mäkitie et al. [57] blieb die AP in der spätbehandelten Gruppe ebenfalls die ganze Kindheit über erhöht. Hier konnte zudem gezeigt werden, dass je eher der Therapiebeginn erfolgte, desto signifikanter war die Besserung der AP-SDS-Werte während des ersten Behandlungsjahres. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass ein früher Therapiebeginn sich positiv auf den Knochenstoffwechsel und somit auch auf den Wachstumsverlauf auswirkt.

Bei den spätbehandelten Patienten konnten ebenfalls ein überwiegend höherer DPD/Kreatinin-Quotient als bei den frühbehandelten Patienten nachgewiesen werden – statistisch signifikant ist dieser Unterschied jedoch nur an einem Messzeitpunkt. Im Allgemeinen nähern sich die AP- und DPD/Kreatinin-Werte mit zunehmendem Alter dem Referenzbereich an und deuten auf eine Verbesserung des Knochenstoffwechsels unter der Therapie hin.

Insgesamt ist hinsichtlich dieser Parameter des Knochenumsatzes kein eindeutiger Unterschied zwischen früh und spätbehandelten Patienten festzustellen. Ein Trend zu einem besser eingestellten Knochenstoffwechsel bei den Frühbehandelten scheint jedoch zu bestehen.

Nephrokalzinose als Nebenwirkung

Bei den beobachteten Nephrokalzinosen konnte weder zwischen früh- und spätbehandelten Patienten noch zwischen männlichen und weiblichen Patienten ein statistisch signifikanter Unterschied nachgewiesen werden. Beim Betrachten der Nierenparameter in Abhängigkeit vom Vorliegen einer Nephrokalzinose lagen insgesamt normale Kreatininwerte vor, auch die glomeruläre Filtrationsrate zeigte sich zu keinem Zeitpunkt vermindert. Somit wiesen die Patienten mit einer Nephrokalzinose in dieser Studie keine Beeinträchtigung der Nierenfunktion auf. Diese Beobachtung wird in der Literatur ebenfalls mehrfach beschrieben: So wird im Buch von Kiess et al. [71] bis zu einer Nephrokalzinose Grad II nach Hoyer ebenfalls nicht mit einer Einschränkung der Nierenfunktion gerechnet und auch die Daten von Quinlan et al. [69], Reusz et al. [81] und Goodyer et al. [82] deuten darauf hin, dass das Vorliegen einer Nephrokalzinose die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

Zusammenfassung klinisch relevanter Schlussfolgerungen

Ein zentrales Ergebnis dieser Studie ist, dass frühbehandelte Kinder ein eindeutig besseres Wachstum aufweisen. Dabei erscheint es nicht möglich, das versäumte Wachstum der spätbehandelten Kinder im weiteren Verlauf durch die Therapie aufzuholen. Somit wird deutlich wie wichtig ein frühzeitiger

Therapiebeginn ist. Aus diesem Grund ist bei Neugeborenen betroffener Familien ein Screening dringend zu empfehlen.

Des Weiteren erscheint es sinnvoll im Rahmen der Therapie, eine Erhöhung des Phosphatspiegels anzustreben, da bei hoher Serumkonzentration ein statistisch signifikant besseres Wachstum besteht. Es zeigt sich weiterhin, dass frühbehandelte Kinder zu Beginn der Therapie zum Teil statistisch signifikant höhere Calcitrioldosen erhalten und dabei im Verlauf im Durchschnitt signifikant höhere Height-SDS-Werte aufweisen. Eine höhere Calcitrioldosierung zu Beginn der Therapie könnte somit auch bei spätbehandelten Kindern ein sinnvolles Vorgehen sein. Dies sollte in weiteren Studien näher untersucht werden. Zudem konnte in dieser Studie, wie in der Literatur beschrieben [69, 81, 82] nachgewiesen werden, dass das Vorliegen einer Nephrokalzinose die Nierenfunktion nicht beeinträchtigt.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Fragestellung

Die X-chromosomal erbliche hypophosphatämische Rachitis wird durch eine Mutation des PHEX-Gens verursacht und geht mit einer Hypophosphatämie, relativ erniedrigtem 1,25-(OH)₂-Vitamin D₃-Serumspiegel und mangelhafter Knochenmineralisation einher. Trotz der empfohlenen Behandlung mit Calcitriol und Phosphat kann keine vollständige Normalisierung der Knochenentwicklung erreicht werden. Um mehr über den Wachstumsverlauf von XLHR-Patienten zu erfahren, wurden in dieser Studie wachstumsrelevante Parameter sowie der Einfluss eines frühen bzw. späten Therapiebeginns untersucht.

Methodik

Retrospektiv wurden audiologische Daten, Medikamentendosierungen, Blut- und Urinwerte, das Vorliegen einer Nephrokalzinose sowie der Mutationstyp von insgesamt 170 betroffenen Patienten im Zeitraum 0 bis 18 Jahren erhoben und mit dem Softwareprogramm SPSS statistisch ausgewertet.

Ergebnisse

Hinsichtlich des Wachstumsverlaufs konnte der positive Einfluss eines durchschnittlich höheren Phosphatspiegels im Serum nachgewiesen werden. Ein früher Behandlungsbeginn wirkte sich ebenfalls positiv auf das Wachstum aus. Andere Faktoren wie Geschlecht, Mutationstyp und Medikamentendosen hatten keinen eindeutigen Einfluss auf den Wachstumsverlauf. Zwischen früh und spät behandelten Kindern bestanden keine eindeutigen Unterschiede bezüglich der betrachteten laborchemischen Parameter. Das Vorliegen einer Nephrokalzinose scheint nicht vom Therapiebeginn oder dem Geschlecht abhängig zu sein und hat keine Auswirkungen auf die Nierenfunktion.

Schlussfolgerung

Zusammenfassend zeigt sich, dass die Behandlung der XLHR schwierig und komplex ist. Aus den hier dargestellten Ergebnissen wird ersichtlich, dass die Therapie so früh wie möglich eingeleitet werden sollte, um den Wachstumsverlauf günstig zu beeinflussen. Dabei scheint ein wichtiges Therapieziel in einem höheren Phosphatspiegel im Serum zu bestehen. Zur prognostischen Einschätzung des Wachstumsverlaufs scheinen die alkalische Phosphatase und DPD/Kreatinin geeignete Parameter darzustellen. Insgesamt zeigt sich aufgrund der Unzulänglichkeit der Behandlungserfolge, dass weitere Studien zur Weiterentwicklung bestehender Therapiekonzepte dringend erforderlich sind. Die Ergebnisse dieser Studie können hierbei als Ansatzpunkte dienen.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1

Hiort O: Störungen des Kalzium- und Phosphatstoffwechsels. In Reinhardt D et al (Hrsg.): Therapie der Krankheiten im Kindes- und Jugendalter. 8. Aufl., 203-210, Springer, Heidelberg, 2007

2

http://www.google.de/imgres?imgurl=http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/06-Calciumhaushalt.gif&imgrefurl=http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Abbildungen/06-Calciumhaushalt.htm&h=465&w=638&sz=54&tbnid=fi9I4YKDYC7XwM:&tbnh=90&tbnw=123&zoom=1&usg=__YmTeUAarPCqxtCF-fobYZ3ME9ol=&docid=Qimvb_0_jC2dVM&hl=de&sa=X&ei=ZwNGUayPGIn64QSA0YH4BQ&sqi=2&ved=0CEUQ9QEwBA&dur=322
(Tag des Zugriffs: 17.03.13)

3

Segawa H, Yamanaka S, Onitsuka A et al: Parathyroidhormone-dependent endocytosis of renal type IIc Na-Picoporter. *Am J Physiol Renal Physiol* 292: 395–403; 2007

4

Shimada T, Muto T, Urakawa I, Yoneya T, Yamazaki Y, Okawa K, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T: Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo. *Endocrinology* 143: 3179–3182; 2002

5

Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E: Vitamin D. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: 8-28; 2005

6

Oberleithner H: Salz- und Wasserhaushalt. In Klinker R, Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S (Hrsg.): *Physiologie*. 6. Aufl., 409-411, Thieme, Stuttgart, 2010

7

Bouillon R, Van Cromphaut S, Carmeliet G: Intestinal calcium absorption: molecular vitamin D mediated mechanisms. *J Cell Biochem* 88: 332–339; 2003

8

Yagci A, Werner A, Murer H, Biber J: Effect of rabbit duodenal mRNA on phosphate transport in *Xenopus laevis* oocytes: dependence on 1,25-dihydroxy-vitamin-D3. *Pflügers Arch* 422: 211–216; 1992

9

Kurnik BR, Hruska KA: Mechanism of stimulation of renal phosphate transport by 1,25-dihydroxycholecalciferol. *Biochim Biophys Acta* 817: 42–50; 1985

10

Lang F, Murer H: Kalzium- und Phosphathaushalt. In: Schmidt RF, Lang F (Hrsg.): *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. 30. Aufl., 741-746, Springer, Heidelberg, 2007

11

Biesalski HK, Köhrle J, Schümann K (Hrsg.). Vitamine, Spurenelemente und Mineralstoffe. Prävention und Therapie mit Mikronährstoffen, 21-33, Thieme, Stuttgart, 2002

12

Jan De Beur SM, Levine MA: Molecular Pathogenesis of Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 2467-2473; 2002

13

Alscher DM, Walb D: Störungen des Mineralhaushaltes und des Vitamin-D-Stoffwechsels. In: Kuhlmann U, Walb D, Böhrer J, Luft FC (Hrsg.): *Nephrologie: Pathophysiologie – Klinik – Nierenersatzverfahren*. 5. Aufl., 282, Thieme, Stuttgart, 2008

14

W.G. Guder, J. Nolte (Hrsg.). *Das Laborbuch für Klinik und Praxis*. 1. Aufl., 865-867, Urban & Fischer, München, 2005

15

Tenenhouse HS: Phosphate transport: Molecular basis, regulation and pathophysiology. *J Steroid Biochem Mol Biol* 103: 572–577; 2007

16

Biber J, Custer M, Werner A, Kaissling B, Murer H: Localization of NaPi-1, a Na/Pi cotransporter, in rabbit kidney proximal tubules. II. Localization by immunohistochemistry. *Pflügers Arch* 424: 210–215; 1993

17

Segawa H, Kaneko I, Takahashi A, Kuwahata M, Ito M, Ohkido I, Tatsumi S, Miyamoto K: Growth-related renal type II Na/Pi cotransporter. *J Biol Chem* 277: 19665–19672; 2002

18

Hilfiker H, Hattenhauer O, Traebert M, Forster I, Murer H, Biber J: Characterization of a murine type II sodium-phosphate cotransporter expressed in mammalian small intestine. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14564–14569; 1998

19

Villa-Bellosta R, Ravera S, Sorribas V, Stange G, Levi M, Murer H, Biber J, Forster IC: The Na⁺-Pi cotransporter PIT-2 (SLC20A2) is expressed in the apical membrane of rat renal proximal tubules and regulated by dietary Pi. *Am J Physiol Renal Physiol* 296: 691-699; 2009

20

Jüppner H: Novel Regulators of Phosphate Homeostasis and Bone Metabolism. *Ther Apher Dial* 11 : 3-22; 2007

21

Francis F, Hennig S, Korn B, Reinhardt R, de Jong P, Poustka A, Lehrach H, Rowe PSN, Goulding JN, Summerfield T, Mountford R, Read AP, Popowska E, Pronicka E, Davies KE, O'Riordan JLH, Econs MJ, Nesbitt T, Drezner MK, Oudet C, Pannetier S, Hanauer A, Strom TM, Meindl A, Lorenz B, Cagnoli B, Mohnike KL, Murken J, Meitinger T: A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. *Nat Genet* 11: 130–136; 1995

22

White KE, Evans WE, O'Riordan JLH, Speer MC, Econs MJ et al: Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23. *Nat Genet* 26: 345–348; 2000

23

Mäkitie O, Pereira RC, Kaitila I, Turan S, Bastepe M, Laine T, Kröger H, Cole WG, Jüppner H: Long-term clinical outcome and carrier phenotype in autosomal recessive hypophosphatemia caused by a novel DMP1 mutation. *J Bone Miner Res* 25: 2165–2174; 2010

24

Lorenz-Depiereux B, Schnabel D, Tiosano D, Häusler G, Strom TM: Loss-of-function ENPP1 mutations cause both generalized arterial calcification of infancy and autosomal-recessive hypophosphatemic rickets. *Am J Hum Genet* 86: 267–272; 2010

25

Levy-Litan V, HersHKovitz E, Avizov L, Leventhal N, Bercovich D, Chalifa-Caspi V, Manor E, Buriakovsky S, Hadad Y, Goding J, Parvari R: Autosomal-recessive hypophosphatemic rickets is associated with an inactivation mutation in the ENPP1 gene. *Am J Hum Genet* 86: 273–278; 2010

26

Lorenz-Depiereux B, Benet-Pages A, Eckstein G, Tenenbaum-Rakover Y, Wagenstaller J, Tiosano D, Gershoni-Baruch R, Albers N, Lichtner P, Schnabel D, Hochberg Z, Strom TM: Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria is caused by mutations in the sodium-phosphate cotransporter gene SLC34A3. *Am J Hum Genet* 78: 193–201; 2006

27

Cai Q, Hodgson SF, Kao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmiester AR, Kumar R.: Brief report: inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 330: 1645–1649; 1994

28

Meyer RA Jr, Meyer MH, Gray RW: Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner Res* 4: 493–500; 1989

29

Meyer RA Jr, Tenenhouse HS, Meyer MH, Klugerman AH: The renal phosphate transport defect in normal mice parabiosed to X-linked hypophosphatemic mice persists after parathyroidectomy. *J Bone Miner Res* 4: 523–532; 1989

30

Nesbitt T, Coffman TM, Griffiths R, Drezner MK: Cross-transplantation of kidneys in normal and Hyp mice. Evidence that the Hyp phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. *J Clin Invest* 89: 1453–1459; 1992

31

Econs MJ, Drezner MK: Tumor-induced osteomalacia – unveiling a new hormone. *N Engl J Med* 330: 1679–1681; 1994

32

Shaikh A, Berndt T, Kumar R: Regulation of phosphate homeostasis by the phosphatonins and other novel mediators. *Pediatr Nephrol* 23: 1203–1210; 2008

33

Liu S, Zhou J, Tang W, Jiang X, Rowe DW, Quarles LD: Pathogenic role of Fgf23 in Hyp mice. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 291: 38-49; 2006

34

Kurosu H, Ogawa Y, Miyoshi M, Yamamoto M, Nandi A, Rosenblatt KP, Baum MG, Schiavi S, Hu MC, Moe OW, Kuro-o M: Regulation of fibroblast growth factor-23 signaling by klotho. *J Biol Chem* 281: 6120-6123; 2006

35

Kato Y, Arakawa E, Kinoshita S, Shirai A, Furuya A, Yamano K, Nakamura K, Iida A, Anazawa H, Koh N, Iwano A, Imura A, Fujimori T, Kuro-o M, Hanai N, Takeshige K, Nabeshima Y: Establishment of the anti-Klotho monoclonal antibodies and detection of Klotho protein in kidneys. *Biochem Biophys Res Commun* 267: 597-602; 2000

36

Kuro-o M, Matsumura Y, Aizawa H, Kawaguchi H, Suga T, Utsugi T, Ohyama Y, Kurabayashi M, Kaname T, Kume E, Iwasaki H, Iida A, Shiraki-Iida T, Nishikawa S, Nagai R, Nabeshima YI: Mutation of the mouse klotho gene leads to a syndrome resembling ageing. *Nature* 390: 45-51; 1997

37

Berndt TJ, Schiavi S, Kumar R: "Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis. *Am J Physiol Renal Physiol* 289: 1170-1182; 2005

38

Yamazaki Y, Okazaki R, Shibata M, Hasegawa Y, Satoh K, Tajima T, Takeuchi Y, Fujita T, Nakahara K, Yamashita T, Fukumoto S: Increased circulatory level of biologically active full-length FGF-23 in patients with hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4957-4960; 2002

39

Jonsson KB, Zahradnik R, Larsson T, White KE, Sugimoto T, Imanishi Y, Yamamoto T, Hampson G, Koshiyama H, Ljunggren O, Oba K, Yang IM, Miyauchi A, Econs MJ, Lavigne J, Juppner H: Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 348: 1656-1663; 2003

40

Weber TJ, Liu S, Indridason OS, Quarles LD: Serum FGF23 levels in normal and disordered phosphorus homeostasis. *J Bone Miner Res* 18: 1227-1234; 2003

41

Larsson T, Marsell R, Schipani E, Ohlsson C, Ljunggren O, Tenenhouse HS, Juppner H, Jonsson KB: Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis. *Endocrinology* 145: 3087-3094; 2004

42

Shimada T, Mizutani S, Muto T, Yoneya T, Hino R, Takeda S, Takeuchi Y, Fujita T, Fukumoto S, Yamashita T: Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 6500-6505; 2001

43

Takeuchi Y, Suzuki H, Ogura S, Imai R, Yamazaki Y, Yamashita T, Miyamoto Y, Okazaki H, Nakamura K, Nakahara K, Fukumoto S, Fujita T: Venous sampling for fibroblast growth factor-23 confirms preoperative diagnosis of tumor-induced osteomalacia. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 3979-3982; 2004

44

Rowe PS, Kumagai Y, Gutierrez G, Garrett IR, Blacher R, Rosen D, Cundy J, Navvab S, Chen D, Drezner MK, Quarles LD, Mundy GR: MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minihinin. *Bone* 34: 303-319; 2004

45

MacDougall M, Simmons D, Gu TT, Dong J: MEPE / OF45, a new dentin / bone matrix protein and candidate gene for dentin diseases mapping to chromosome 4q21. *Connect Tissue Res* 43: 320-330; 2002

46

Gowen LC, Petersen DN, Mansolf AL, Qi H, Stock JL, Tkalcevic GT, Simmons HA, Crawford DT, Chidsey-Frink KL, Ke HZ, McNeish JD, Brown TA: Targeted disruption of the osteoblast / osteocyte factor 45 gene (OF45) results in increased bone formation and bone mass. *J Biol Chem* 278: 1998-2007; 2003

47

Bresler D, Bruder J, Mohnike K, Fraser WD, Rowe PSN: Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets. *J Endocrinol* 183: 1-9; 2004

48

Berndt T, Craig TA, Bowe AE, Vassiliadis J, Reczek D, Finnegan R, Jan De Beur SM, Schiavi SC, Kumar R: Secreted frizzled-related protein 4 is a potent tumor-derived phosphaturic agent. *J Clin Invest* 112: 785-794; 2003

49

Carpenter TO, Ellis BK, Insogna KL, Philbrick WM, Sterpka J, and Shimkets R. Fibroblast growth factor 7: an inhibitor of phosphate transport derived from oncogenic osteomalacia-causing tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 1012-1020; 2004

50

Francis F, Strom TM, Hennig S, Böddrich A, Lorenz B, Brandau O, Mohnike KL, Cagnoli M, Steffens C, Klages S, Borzym K, Pohl T, Oudet C, Econs MJ, Rowe PSN, Reinhardt R, Meitinger T, Lehrach H: Genomic Organization of the Human *PEX* Gene Mutated in X-Linked Dominant Hypophosphatemic Rickets. *Genome Res* 7: 573-585; 1997

51

Patzer L: X-chromosomal vererbte hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes). In: *Monatsschr Kinderheilkd* 148: 564-571, 2000

52

Schönau E, Schwahn B: Metabolische Knochenerkrankungen. In: Speer CP, Gahr M (Hrsg.): *Pädiatrie*. 3. Aufl., 128, Springer, Heidelberg, 2009

53

Quarles LD: FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285: E1-E9; 2003

54

http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/027-038_S1_Hereditaere_hypophosphataemische_Rachitis_01-2010_01-2015.pdf (Tag des Zugriffs: 03.01.2012)

55

Mohnike K, Klingebiel K-H(Hrsg.): Familiäre hypophosphatämische Rachitis. Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen. 1. Aufl., ABW Wissenschaftsverlag, Berlin, Leiben, 2004

56

Kruse K, Hinkel GK, Griefahn B: Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets. *Eur J Pediatr* 157: 894-900; 1998

57

Mäkitie O, Doria A, Kooh SW, Cole WG, Daneman A, Sochett E: Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3591-3597; 2003

58

Baroncelli GI, Angiolini M, Ninni E, Galli V, Saggese R, Giuca MR: Prevalence and pathogenesis of dental and periodontal lesions in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Eur J Paediatr Dent* 7: 61-66; 2006

59

Haffner D, Nissel R, Wühl E, Mehls O: Effects of Growth Hormone Treatment on Body Proportions and Final Height Among Small Children With X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *Pediatrics* 113: 593-596; 2004

60

Huiming Y, Chaomin W: Recombinant growth hormone therapy for X-linked hypophosphatemia in children. *Cochrane Database Syst Rev* 25: CD004447; 2005

61

Aono Y, Yamazaki Y, Yasutake J, Kawata T, Hasegawa H, Urakawa I, Fujita T, Wada M, Yamashita T, Fukumoto S, Shimada T: Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia. *J Bone Miner Res* 24: 1879-1888; 2009

62

Imel EA, DiMeglio LA, Hui SL, Carpenter TO, Econs MJ: Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 1846-1850; 2010

63

Claßen M, Illing S: Anhang und Tabellarium. In: S. Illing, M. Claßen (Hrsg.): *Klinikleitfaden Pädiatrie*. 7. Aufl., 902-905, Urban&Fischer, München, 2006

64

Živičnjak M, Schnabel D, Staude H, Even G, Marx M, Beetz R, Holder M, Billing H, Fischer D-C, Rabl W, Schumacher M, Hiort O, Haffner D: Three-Year Growth Hormone Treatment in Short Children with X-Linked Hypophosphatemic Rickets: Effects on Linear Growth and Body Disproportion. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 2097-2105; 2011

65

Holm IA, Nelson AE, Robinson BG, Mason RS, Marsh DJ, Cowell CT, Carpenter TO: Mutational Analysis and Genotype-Phenotype Correlation of the PHEX Gene in X-Linked Hypophosphatemic Rickets. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3889–3899; 2001

66

Hardy DC, Murphy WA, Siegel BA, Reid IR, Whyte MP: X-linked hypophosphatemia in adults: prevalence of skeletal radiographic and scintigraphic features. *Radiology* 171: 403-414; 1989

67

Yan X, Yokote H, Jing X, Yao L, Sawada T, Zhang Y, Liang S, Sakaguchi K: Fibroblast growth factor 23 reduces expression of type IIa Na⁺/Pi co-transporter by signaling through a receptor functionally distinct from the known FGFRs in opossum kidney cells. *Genes Cells* 10: 489–502; 2005

68

Yuan B, Takaiwa M, Clemens TL, Feng JQ, Kumar R, Rowe PS, Xie Y, Drezner MK: Aberrant Phex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia. *J Clin Invest* 118: 722–734; 2008

69

Quinlan C, Guegan K, Offiah A, O' Neill R, Hiorns MP, Ellard S, Bockenbauer D, Van't Hoff W, Waters AM: Growth in PHEX-associated X-linked hypophosphatemic rickets: the importance of early treatment. *Pediatr Nephrol* 27: 581-588; 2012

70

Ranke MB: Wachstumsstörungen (ohne Skelettdysplasien). In: Lentze MJ, Schaub J, Schulte FJ, Spranger J (Hrsg.): *Pädiatrie Grundlagen und Praxis*. 2. Aufl., 579, Springer, Berlin, Heidelberg, New York, 2003

71

Hiort O, Kapellen TM, Pfäffle R, Raile K, Willgerodt H: Erkrankungen der endokrinen Drüsen inkl. Diabetes und Wachstumsstörungen. In: Kiess W, Merckenslager A, Pfäffle R, Siekmeyer W (Hrsg.): *Therapie in der Kinder- und Jugendmedizin - Strategien für Klinik und Praxis*. 1. Aufl., 559, Urban&Fischer, München, 2007

72

http://www.med4you.at/laborbefunde/referenzwerte/referenzbereiche_phosphat.htm
(Tag des Zugriffs: 04.01.2012)

73

Weiß (Hrsg.): *Basiswissen medizinische Statistik*. 5. Aufl., 197-219, Springer, Heidelberg, 2010

74

Nissen S: Modulatoren von Wachstum und Krankheitsverlauf bei Kindern mit X-chromosomal vererbter hypophosphatämischer Rachitis. *Med. Diss. Lübeck*, 2005

75

Liu ES, Carpenter TO, Gundberg CM, Simpson CA, Insogna KL: Calcitonin administration in X-linked hypophosphatemia. *N Engl J Med* 364: 1678-1680, 2011

76

Carpenter TO, Imel EA, Holm IA, Jan de Beur SM, Insogna KL: A clinical's guide to X-linked hypophosphatemia. *J Bone Miner Res* 26: 1381-1388; 2011

77

Morey M, Castro-Feijóo L, Barreiro J, Cabanas P, Pombo M, Gil M, Bernabeu I, Díaz-Grande JM, Rey-Cordo L, Ariceta G, Rica I, Nieto J, Vilalta R, Martorell L, Vila-Cots J, Aleixandre F, Fontalba A, Soriano-Guillén L, García-Sagredo JM, García-Miñaur S, Rodríguez B, Juaristi S, García-Pardos C, Martínez-Peinado A, Millán JM, Medeira A, Moldovan O, Fernandez A, Loidi L: Genetic diagnosis of X-linked dominant hypophosphatemic rickets in a cohort study: Tubular reabsorption of phosphate and 1,25(OH)₂D serum levels are associated with PHEX mutation type. *BMC Med Genet* 12: 116; 2011

78

Strom TM, Lorenz-Depiereux B: Monogen vererete Hypophosphatämien. In: Ganten D, Ruckpaul K, Janssen OE, Heufelder AE (Hrsg.): *Molekularmedizinische Grundlagen von Endokrinopathien*. 365 – 386, Springer, Berlin, Heidelberg, 2001

79

Berndt M, Ehrich JH, Lazovic D, Zimmermann J, Hillmann G, Kayser C, Prokop M, Schirg E, Siegert B, Wolff G, Brodehl J: Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults. *J Clin Nephrol* 45: 33-41; 1996

80

Zivičnjak M, Schnabel D, Billing H, Staude H, Filler G, Querfeld U, Schumacher M, Pyper A, Schröder C, Brämwig J, Haffner D: Age-related stature and linear body segments in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Pediatr Nephrol* 26: 223-231; 2010

81

Reusz GS, Hoyer PF, Lucas M, Krohn HP, Ehrich JH, Brodehl J: X linked hypophosphataemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis. *Arch Dis Child* 65: 1125-1128; 1990

82

Goodyer PR, Kronick JB, Jequier S, Reade TM, Scriver CR: Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets. *J Pediatr* 111: 700-704; 1987

7 ANHANG

Laborparameter	Alter	Referenzbereich		Einheit
		Männlich	Weiblich	
Calcium i.S.	0-10 Wochen	1,90 - 2,70	1,90 - 2,70	mmol/l
	10 Wochen -12 Monate	2,00 - 2,65	2,00 - 2,65	mmol/l
	1 Jahr -18 Jahre	2,10 - 2,60	2,10 - 2,60	mmol/l
Phosphat i.S.	0 -1 Monat	1,35 - 2,80	1,35 - 2,80	mmol/l
	1 - 12 Monate	1,20 - 2,35	1,20 - 2,35	mmol/l
	1 - 5 Jahre	1,05 - 2,00	1,05 - 2,00	mmol/l
	5 - 15 Jahre	0,90 - 1,75	0,90 - 1,75	mmol/l
	15 - 18 Jahre	0,85 - 1,45	0,85 - 1,45	mmol/l
Kreatinin i.S.	0 -1 Woche	53,0 - 97,0	53,0 - 97,0	µmol/l
	1 -2 Wochen	27,0 - 62,0	27,0 - 62,0	µmol/l
	2 Wochen - 12 Monate	18,0 - 40,0	18,0 - 40,0	µmol/l
	1 - 9 Jahre	20,0 - 62,0	20,0 - 62,0	µmol/l
	9 - 15 Jahre	25,0 - 90,0	25,0 - 90,0	µmol/l
	15 -18 Jahre	45,0 - 104,0	40,0 - 84,0	µmol/l
Alkalische Phosphatase	0 - 2 Wochen	80,0 - 360,0	80,0 - 360,0	U/l
	2 -10 Wochen	90,0 - 520,0	90,0 - 520,0	U/l
	10 Wochen - 12 Monate	100,0 -600,0	100,0 -600,0	U/l
	1 -2 Jahre	90,0 - 530,0	90,0 -530,0	U/l
	2 - 9 Jahre	80,0 -450,0	80,0 -450,0	U/l
	9 -15 Jahre	50,0 - 480,0	40,0 - 370,0	U/l
	15 - 18 Jahre	44,0 -155,0	38,0 - 145,0	U/l
Calcium/Kreatinin	0 -12 Monate	85,0 - 2290,0	85,0 -2290,0	µmol/mmol
	1 - 2 Jahre	85,0 - 1585,0	85,0 -1585,0	µmol/mmol
	2 -3 Jahre	57,0 - 1415,0	57,0 - 1415,0	µmol/mmol
	3 - 5 Jahre	113,0 - 1160,0	113,0 - 1160,0	µmol/mmol
	5 - 7 Jahre	28,0 - 848,0	28,0 - 848,0	µmol/mmol
	7 - 18 Jahre	14,0 - 492,0	14,0 - 492,0	µmol/mmol
TRP %	0 - 6 Jahre	85,0 - 98,0	85,0 - 98,0	%
	6 - 7 Jahre	86,8 - 98,1	83,9 - 95,8	%
	7 - 8 Jahre	88,3 - 98,1	89,0 - 98,1	%
	8 - 9 Jahre	90,7 - 98,4	85,7 - 97,5	%

	9 - 10 Jahre	88,5 - 98,1	83,5 - 97,2	%
	10 - 11 Jahre	82,1 - 99,3	88,7 - 97,9	%
	11 - 12 Jahre	85,9 - 96,7	79,9 - 97,9	%
	12 - 13 Jahre	79,6 - 98,6	76,2 - 97,7	%
	13 - 14 Jahre	88,1 - 98,7	81,1 - 98,5	%
	14 - 15 Jahre	80,2 - 98,4	86,8 - 88,3	%
	15 - 16 Jahre	88,2 - 95,7	85,7 - 97,5	%
	16 - 17 Jahre	83,8 - 96,4	82,3 - 95,8	%
	17 - 18 Jahre	85,8 - 94,8	82,7 - 95,3	%
TmP/GFR	0 - 6 Jahre	1,29 - 2,58	1,29 - 2,58	mmol/l
	6 - 7 Jahre	1,55 - 2,58	1,45 - 2,23	mmol/l
	7 - 8 Jahre	1,45 - 2,26	1,52 - 2,58	mmol/l
	8 - 9 Jahre	1,58 - 2,29	1,39 - 2,48	mmol/l
	9 - 10 Jahre	1,35 - 2,52	1,52 - 2,39	mmol/l
	10 - 11 Jahre	1,31 - 2,42	1,42 - 2,48	mmol/l
	11 - 12 Jahre	1,25 - 2,13	1,27 - 2,65	mmol/l
	12 - 13 Jahre	1,19 - 2,23	1,10 - 2,35	mmol/l
	13 - 14 Jahre	1,38 - 2,41	1,06 - 2,34	mmol/l
	14 - 15 Jahre	0,83 - 2,27	1,10 - 2,02	mmol/l
	15 - 16 Jahre	1,16 - 1,90	1,05 - 2,07	mmol/l
	16 - 17 Jahre	1,12 - 1,90	0,90 - 1,65	mmol/l
	17 - 18 Jahre	1,07 - 1,90	1,03 - 1,47	mmol/l
DPD/Kreatinin	0 - 6 Monate	17,0 - 95,0	17,0 - 95,0	nmol/mmol
	6 - 12 Monate	14,0 - 49,0	14,0 - 49,0	nmol/mmol
	1 - 6 Jahre	6,0 - 53,0	6,0 - 53,0	nmol/mmol
	6 - 12 Jahre	12,0 - 51,0	12,0 - 51,0	nmol/mmol
	12 - 18 Jahre	5,0 - 41,0	5,0 - 41,0	nmol/mmol

Tabelle 6: Referenzwerte der Laborparameter des Zentrallabors UKSH Campus Lübeck

Alter		Anzahl	Mittelwert Phosphatdosis (mg/kg/Tag)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	1	55,0	-	-
	Schlecht Wachsende	0	-	-	
6 Monate	Gut Wachsende	15	44,1	±21,0	0,910
	Schlecht Wachsende	2	46,0	±26,9	
12 Monate	Gut Wachsende	19	44,3	±13,2	0,176
	Schlecht Wachsende	5	55,9	±27,0	
18 Monate	Gut wachsend	22	48,0	±8,7	0,733
	Schlecht Wachsende	5	45,1	±17,4	
24 Monate	Gut wachsend	25	51,7	±18,0	0,543
	Schlecht Wachsende	10	56,4	±26,0	
3 Jahre	Gut wachsend	38	50,2	±18,5	0,227
	Schlecht Wachsende	16	56,9	±17,7	
4 Jahre	Gut Wachsende	32	52,5	±19,3	0,698
	Schlecht Wachsende	19	54,8	±21,4	
5 Jahre	Gut Wachsende	37	48,5	±19,2	0,032
	Schlecht Wachsende	18	61,4	±22,8	
6 Jahre	Gut Wachsende	31	48,2	±21,6	0,712
	Schlecht Wachsende	15	50,7	±21,3	
7 Jahre	Gut Wachsende	30	47,7	±20,0	0,264
	Schlecht Wachsende	14	54,6	±15,1	
8 Jahre	Gut Wachsende	25	43,3	±17,1	0,768
	Schlecht Wachsende	10	44,7	±9,5	
9 Jahre	Gut Wachsende	25	42,8	±17,9	0,576
	Schlecht Wachsende	14	45,7	±10,6	
10 Jahre	Gut Wachsende	25	41,4	±14,3	0,911
	Schlecht Wachsende	11	40,9	±10,7	
11 Jahre	Gut Wachsende	20	41,6	±11,2	0,833
	Schlecht Wachsende	9	40,7	±9,5	
12 Jahre	Gut Wachsende	15	45,7	±17,3	0,941
	Schlecht Wachsende	14	46,2	±17,7	
13 Jahre	Gut Wachsende	16	42,6	±14,6	0,784
	Schlecht Wachsende	11	40,7	±20,8	
14 Jahre	Gut Wachsende	17	38,6	±14,7	0,513
	Schlecht Wachsende	12	34,8	±15,5	
15 Jahre	Gut Wachsende	8	29,3	±10,6	0,066
	Schlecht Wachsende	9	42,6	±16,2	
16 Jahre	Gut Wachsende	8	32,5	±15,3	0,679
	Schlecht Wachsende	9	35,4	±13,6	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	23,9	± 5,5	0,044
	Schlecht Wachsende	8	38,2	±11,6	
18 Jahre	Gut Wachsende	1	31,2	-	-
	Schlecht Wachsende	9	27,1	±11,3	

Tabelle 7: Phosphatdosis gut und schlecht wachsender Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Calcitrioldosis (ng/kg/Tag)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	2	40,5	±13,4	-
	Schlecht Wachsende	0	-	-	
6 Monate	Gut Wachsende	15	27,3	±11,5	0,842
	Schlecht Wachsende	2	25,5	±16,3	
12 Monate	Gut Wachsende	20	30,4	±9,9	0,901
	Schlecht Wachsende	5	31,0	±6,3	
18 Monate	Gut Wachsende	23	31,1	±8,9	0,766
	Schlecht Wachsende	5	29,7	±9,0	
24 Monate	Gut Wachsende	25	29,2	±6,9	0,866
	Schlecht Wachsende	10	29,7	±13,0	
3 Jahre	Gut Wachsende	37	26,1	±7,6	0,200
	Schlecht Wachsende	16	29,2	±9,4	
4 Jahre	Gut Wachsende	32	25,6	±8,2	0,211
	Schlecht Wachsende	19	28,8	±9,7	
5 Jahre	Gut Wachsende	35	24,5	±9,5	0,552
	Schlecht Wachsende	18	26,3	±13,1	
6 Jahre	Gut Wachsende	31	23,6	±8,9	0,871
	Schlecht Wachsende	16	23,1	±11,6	
7 Jahre	Gut Wachsende	30	20,1	±8,7	0,096
	Schlecht Wachsende	14	24,8	±8,1	
8 Jahre	Gut Wachsende	25	21,9	±7,7	0,838
	Schlecht Wachsende	11	22,5	±6,8	
9 Jahre	Gut Wachsende	25	20,6	±7,8	0,480
	Schlecht Wachsende	13	22,5	±7,8	
10 Jahre	Gut Wachsende	26	21,0	±6,2	0,625
	Schlecht Wachsende	10	23,0	±12,0	
11 Jahre	Gut Wachsende	19	17,0	±5,0	0,091
	Schlecht Wachsende	10	24,9	±13,1	
12 Jahre	Gut Wachsende	15	20,5	±5,6	0,187
	Schlecht Wachsende	12	26,1	±13,2	
13 Jahre	Gut Wachsende	16	19,6	±6,4	0,074
	Schlecht Wachsende	10	26,6	±10,4	
14 Jahre	Gut Wachsende	17	20,2	±7,1	0,325
	Schlecht Wachsende	12	24,2	±12,0	
15 Jahre	Gut Wachsende	7	16,1	±7,4	0,138
	Schlecht Wachsende	9	23,5	±10,4	
16 Jahre	Gut Wachsende	8	14,2	±4,7	0,530
	Schlecht Wachsende	9	16,2	±7,8	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	15,3	±4,2	0,097
	Schlecht Wachsende	8	24,9	±13,6	
18 Jahre	Gut Wachsende	1	11,7	-	-
	Schlecht Wachsende	8	23,3	±14,5	

Tabelle 8: Calcitrioldosis gut und schlecht wachsender Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Phosphat i. S. (mmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	15	1,37	±0,23	0,226
	Schlecht Wachsende	4	1,22	±0,19	
6 Monate	Gut Wachsende	24	1,25	±0,27	0,497
	Schlecht Wachsende	4	1,15	±0,22	
12 Monate	Gut Wachsende	21	1,13	±0,23	0,880
	Schlecht Wachsende	7	1,15	±0,46	
18 Monate	Gut Wachsende	25	1,10	±0,18	0,017
	Schlecht Wachsende	9	0,93	±0,16	
24 Monate	Gut Wachsende	37	1,04	±0,25	0,280
	Schlecht Wachsende	17	0,96	±0,17	
3 Jahre	Gut Wachsende	40	0,99	±0,21	0,861
	Schlecht Wachsende	23	0,98	±0,24	
4 Jahre	Gut Wachsende	32	1,11	±0,32	0,235
	Schlecht Wachsende	23	1,00	±0,33	
5 Jahre	Gut Wachsende	36	1,03	±0,18	0,821
	Schlecht Wachsende	19	1,02	±0,26	
6 Jahre	Gut Wachsende	36	0,98	±0,21	0,254
	Schlecht Wachsende	18	0,92	±0,17	
7 Jahre	Gut Wachsende	28	1,00	±0,31	0,876
	Schlecht Wachsende	15	0,98	±0,20	
8 Jahre	Gut Wachsende	25	1,02	±0,20	0,028
	Schlecht Wachsende	13	0,88	±0,17	
9 Jahre	Gut Wachsende	26	0,98	±0,21	0,200
	Schlecht Wachsende	16	0,90	±0,20	
10 Jahre	Gut Wachsende	28	1,05	±0,22	0,021
	Schlecht Wachsende	14	0,88	±0,20	
11 Jahre	Gut Wachsende	22	0,92	±0,17	0,283
	Schlecht Wachsende	13	0,86	±0,15	
12 Jahre	Gut Wachsende	19	0,99	±0,28	0,240
	Schlecht Wachsende	14	0,89	±0,21	
13 Jahre	Gut Wachsende	17	0,98	±0,23	0,048
	Schlecht Wachsende	15	0,83	±0,17	
14 Jahre	Gut Wachsende	17	1,00	±0,27	0,211
	Schlecht Wachsende	13	0,89	±0,16	
15 Jahre	Gut Wachsende	9	0,82	±0,18	0,778
	Schlecht Wachsende	14	0,80	±0,19	
16 Jahre	Gut Wachsende	10	0,67	±0,21	0,502
	Schlecht Wachsende	12	0,72	±0,11	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	0,74	±0,10	0,902
	Schlecht Wachsende	11	0,75	±0,20	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	0,60	±0,19	0,760
	Schlecht Wachsende	16	0,63	±0,18	

Tabelle 9: Phosphat im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Calcium i. S. (mmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	14	2,46	±0,12	0,894
	Schlecht Wachsende	5	2,44	±0,38	
6 Monate	Gut Wachsende	21	2,49	±0,14	0,881
	Schlecht Wachsende	4	2,48	±0,13	
12 Monate	Gut Wachsende	19	2,46	±0,13	0,994
	Schlecht Wachsende	7	2,46	±0,09	
18 Monate	Gut Wachsende	24	2,46	±0,15	0,825
	Schlecht Wachsende	9	2,44	±0,16	
24 Monate	Gut Wachsende	33	2,44	±0,10	0,732
	Schlecht Wachsende	18	2,43	±0,09	
3 Jahre	Gut Wachsende	38	2,44	±0,11	0,456
	Schlecht Wachsende	21	2,42	±0,09	
4 Jahre	Gut Wachsende	31	2,42	±0,13	0,657
	Schlecht Wachsende	20	2,44	±0,16	
5 Jahre	Gut Wachsende	34	2,47	±0,34	0,922
	Schlecht Wachsende	15	2,43	±0,16	
6 Jahre	Gut Wachsende	35	2,42	±0,18	0,464
	Schlecht Wachsende	17	2,47	±0,31	
7 Jahre	Gut Wachsende	29	2,41	±0,12	0,065
	Schlecht Wachsende	14	2,33	±0,14	
8 Jahre	Gut Wachsende	24	2,43	±0,12	0,231
	Schlecht Wachsende	13	2,37	±0,19	
9 Jahre	Gut Wachsende	26	2,39	±0,09	0,961
	Schlecht Wachsende	14	2,39	±0,08	
10 Jahre	Gut Wachsende	27	2,43	±0,12	0,339
	Schlecht Wachsende	14	2,39	±0,12	
11 Jahre	Gut Wachsende	23	2,42	±0,10	0,688
	Schlecht Wachsende	13	2,40	±0,14	
12 Jahre	Gut Wachsende	20	2,43	±0,14	0,597
	Schlecht Wachsende	14	2,46	±0,11	
13 Jahre	Gut Wachsende	16	2,45	±0,10	0,234
	Schlecht Wachsende	14	2,39	±0,14	
14 Jahre	Gut Wachsende	16	2,46	±0,15	0,440
	Schlecht Wachsende	14	2,55	±0,38	
15 Jahre	Gut Wachsende	8	2,40	±0,10	0,456
	Schlecht Wachsende	13	2,45	±0,17	
16 Jahre	Gut Wachsende	10	2,49	±0,14	0,303
	Schlecht Wachsende	9	2,40	±0,22	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	2,47	±0,27	0,492
	Schlecht Wachsende	10	2,40	±0,11	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	2,46	±0,17	0,324
	Schlecht Wachsende	15	2,39	±0,12	

Tabelle 10: Calcium im Serum bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert alkalische Phosphatase (U/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	15	907,67	±307,76	0,468
	Schlecht Wachsende	4	780,00	±296,88	
6 Monate	Gut Wachsende	15	788,22	±269,21	0,090
	Schlecht Wachsende	4	1283,50	±1304,86	
12 Monate	Gut Wachsende	20	1024,50	±894,34	0,240
	Schlecht Wachsende	7	711,00	±203,89	
18 Monate	Gut Wachsende	25	730,28	±284,22	0,086
	Schlecht Wachsende	8	997,88	±579,59	
24 Monate	Gut Wachsende	37	703,27	±269,28	0,839
	Schlecht Wachsende	17	687,29	±261,31	
3 Jahre	Gut Wachsende	39	619,56	±564,34	0,226
	Schlecht Wachsende	23	706,26	±430,00	
4 Jahre	Gut Wachsende	32	543,06	±218,56	0,980
	Schlecht Wachsende	21	541,29	±282,20	
5 Jahre	Gut Wachsende	37	547,00	±277,33	0,692
	Schlecht Wachsende	17	581,06	±321,87	
6 Jahre	Gut Wachsende	37	509,57	±209,10	0,671
	Schlecht Wachsende	17	535,29	±198,00	
7 Jahre	Gut Wachsende	28	550,93	±210,14	0,850
	Schlecht Wachsende	15	538,47	±195,03	
8 Jahre	Gut Wachsende	24	552,00	±172,25	0,813
	Schlecht Wachsende	13	568,31	±242,51	
9 Jahre	Gut Wachsende	25	566,32	±186,63	0,113
	Schlecht Wachsende	14	475,86	±122,35	
10 Jahre	Gut Wachsende	26	586,08	±206,69	0,966
	Schlecht Wachsende	14	589,43	±291,13	
11 Jahre	Gut Wachsende	23	589,43	±202,41	0,632
	Schlecht Wachsende	12	632,25	±321,21	
12 Jahre	Gut Wachsende	20	570,65	±270,80	0,531
	Schlecht Wachsende	14	520,03	±139,38	
13 Jahre	Gut Wachsende	16	531,06	±328,30	0,708
	Schlecht Wachsende	14	593,86	±564,24	
14 Jahre	Gut Wachsende	17	393,71	±237,17	0,840
	Schlecht Wachsende	14	410,86	±229,10	
15 Jahre	Gut Wachsende	7	193,43	±77,46	0,012
	Schlecht Wachsende	13	453,00	±308,51	
16 Jahre	Gut Wachsende	10	213,90	±116,39	0,030
	Schlecht Wachsende	11	405,82	±236,10	
17 Jahre	Gut Wachsende	5	213,40	±80,89	0,373
	Schlecht Wachsende	9	275,78	±136,57	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	163,67	±46,71	0,043
	Schlecht Wachsende	15	235,27	±104,01	

Tabelle 11: Alkalische Phosphatase bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Deoxyypyridinolin/Kreatinin (nmol/mmol)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	9	111,48	±48,98	0,913
	Schlecht Wachsende	3	114,87	±24,44	
6 Monate	Gut Wachsende	12	96,42	±46,21	0,067
	Schlecht Wachsende	2	165,00	±17,54	
12 Monate	Gut Wachsende	11	91,75	±56,07	0,391
	Schlecht Wachsende	4	118,44	±31,93	
18 Monate	Gut Wachsende	11	84,36	±28,67	0,007
	Schlecht Wachsende	2	163,00	±47,09	
24 Monate	Gut Wachsende	17	112,46	±52,21	0,580
	Schlecht Wachsende	8	99,49	±57,63	
3 Jahre	Gut Wachsende	21	85,55	±61,57	0,277
	Schlecht Wachsende	8	115,04	±70,38	
4 Jahre	Gut Wachsende	21	63,17	±26,62	0,259
	Schlecht Wachsende	6	80,29	±47,77	
5 Jahre	Gut Wachsende	14	59,04	±26,75	0,664
	Schlecht Wachsende	8	65,14	±38,28	
6 Jahre	Gut Wachsende	15	56,05	±21,59	0,100
	Schlecht Wachsende	5	75,08	±19,93	
7 Jahre	Gut Wachsende	10	53,69	±27,15	0,805
	Schlecht Wachsende	6	57,35	±29,99	
8 Jahre	Gut Wachsende	11	50,77	±20,25	0,400
	Schlecht Wachsende	4	65,30	±46,64	
9 Jahre	Gut Wachsende	15	47,86	±25,56	0,463
	Schlecht Wachsende	5	58,66	±34,75	
10 Jahre	Gut Wachsende	18	51,17	±23,91	0,186
	Schlecht Wachsende	8	72,99	±40,21	
11 Jahre	Gut Wachsende	16	48,63	±24,23	0,258
	Schlecht Wachsende	7	62,07	±28,39	
12 Jahre	Gut Wachsende	13	47,76	±30,18	0,581
	Schlecht Wachsende	6	56,12	±29,83	
13 Jahre	Gut Wachsende	12	43,82	±21,33	0,376
	Schlecht Wachsende	7	56,47	±39,95	
14 Jahre	Gut Wachsende	11	33,66	±22,61	0,143
	Schlecht Wachsende	7	51,10	±24,68	
15 Jahre	Gut Wachsende	5	23,34	±12,77	0,027
	Schlecht Wachsende	7	50,77	±20,82	
16 Jahre	Gut Wachsende	7	18,29	±8,68	0,046
	Schlecht Wachsende	7	40,61	±23,27	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	11,75	±2,22	0,030
	Schlecht Wachsende	6	39,05	±20,16	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	12,68	±2,30	0,016
	Schlecht Wachsende	8	27,14	±12,92	

Tabelle 12: Deoxyypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Calcium/Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	12	1415,68	$\pm 2406,67$	0,978
	Schlecht Wachsende	4	1380,83	$\pm 489,22$	
6 Monate	Gut Wachsende	17	236,81	$\pm 188,86$	0,785
	Schlecht Wachsende	4	208,30	$\pm 163,77$	
12 Monate	Gut Wachsende	18	280,02	$\pm 271,30$	0,656
	Schlecht Wachsende	7	228,33	$\pm 211,73$	
18 Monate	Gut Wachsende	21	281,06	$\pm 245,37$	0,002
	Schlecht Wachsende	7	86,64	$\pm 28,09$	
24 Monate	Gut Wachsende	24	287,23	$\pm 236,22$	0,165
	Schlecht Wachsende	10	171,26	$\pm 157,57$	
3 Jahre	Gut Wachsende	33	310,64	$\pm 346,97$	0,348
	Schlecht Wachsende	16	199,60	$\pm 288,31$	
4 Jahre	Gut Wachsende	27	206,35	$\pm 269,01$	0,200
	Schlecht Wachsende	15	344,95	$\pm 421,53$	
5 Jahre	Gut Wachsende	29	398,91	$\pm 466,07$	0,224
	Schlecht Wachsende	12	269,10	$\pm 205,64$	
6 Jahre	Gut Wachsende	30	296,98	$\pm 328,59$	0,706
	Schlecht Wachsende	11	253,05	$\pm 327,20$	
7 Jahre	Gut Wachsende	26	337,42	$\pm 287,53$	0,229
	Schlecht Wachsende	13	231,08	$\pm 173,19$	
8 Jahre	Gut Wachsende	21	234,00	$\pm 142,15$	0,527
	Schlecht Wachsende	8	192,11	$\pm 194,15$	
9 Jahre	Gut Wachsende	21	277,50	$\pm 230,55$	0,473
	Schlecht Wachsende	9	215,56	$\pm 163,95$	
10 Jahre	Gut Wachsende	25	283,48	$\pm 270,29$	0,822
	Schlecht Wachsende	11	260,62	$\pm 295,86$	
11 Jahre	Gut Wachsende	22	336,38	$\pm 396,11$	0,208
	Schlecht Wachsende	9	158,60	$\pm 172,74$	
12 Jahre	Gut Wachsende	18	194,61	$\pm 141,87$	0,270
	Schlecht Wachsende	12	265,80	$\pm 205,38$	
13 Jahre	Gut Wachsende	15	322,81	$\pm 290,65$	0,607
	Schlecht Wachsende	10	264,86	$\pm 239,57$	
14 Jahre	Gut Wachsende	16	266,61	$\pm 199,11$	0,665
	Schlecht Wachsende	11	301,71	$\pm 211,81$	
15 Jahre	Gut Wachsende	7	202,93	$\pm 111,17$	0,193
	Schlecht Wachsende	10	354,22	$\pm 320,00$	
16 Jahre	Gut Wachsende	9	332,35	$\pm 264,01$	0,158
	Schlecht Wachsende	8	173,16	$\pm 156,78$	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	346,12	$\pm 106,55$	0,134
	Schlecht Wachsende	8	197,84	$\pm 163,44$	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	237,52	$\pm 138,77$	0,273
	Schlecht Wachsende	11	148,20	$\pm 161,92$	

Tabelle 13: Calcium/Kreatinin-Quotient bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert TRP (%)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	11	0,87	±0,10	0,626
	Schlecht Wachsende	4	0,90	±0,11	
6 Monate	Gut Wachsende	14	0,69	±0,21	0,719
	Schlecht Wachsende	4	0,65	±0,22	
12 Monate	Gut Wachsende	18	0,63	±0,21	0,442
	Schlecht Wachsende	7	0,70	±0,16	
18 Monate	Gut Wachsende	17	0,63	±0,20	0,429
	Schlecht Wachsende	7	0,55	±0,25	
24 Monate	Gut Wachsende	22	0,72	±0,14	0,395
	Schlecht Wachsende	10	0,76	±0,14	
3 Jahre	Gut Wachsende	30	0,65	±0,17	0,400
	Schlecht Wachsende	14	0,60	±0,26	
4 Jahre	Gut Wachsende	25	0,64	±0,17	0,932
	Schlecht Wachsende	14	0,63	±0,17	
5 Jahre	Gut Wachsende	23	0,65	±0,21	0,235
	Schlecht Wachsende	9	0,54	±0,26	
6 Jahre	Gut Wachsende	24	0,62	±0,22	0,649
	Schlecht Wachsende	8	0,58	±0,17	
7 Jahre	Gut Wachsende	17	0,71	±0,16	0,060
	Schlecht Wachsende	9	0,56	±0,22	
8 Jahre	Gut Wachsende	18	0,64	±0,21	0,873
	Schlecht Wachsende	7	0,66	±0,24	
9 Jahre	Gut Wachsende	20	0,65	±0,17	0,882
	Schlecht Wachsende	9	0,64	±0,23	
10 Jahre	Gut Wachsende	21	0,62	±0,20	0,541
	Schlecht Wachsende	11	0,67	±0,18	
11 Jahre	Gut Wachsende	21	0,67	±0,14	0,661
	Schlecht Wachsende	7	0,64	±0,24	
12 Jahre	Gut Wachsende	16	0,66	±0,19	0,850
	Schlecht Wachsende	9	0,67	±0,15	
13 Jahre	Gut Wachsende	11	0,64	±0,12	0,263
	Schlecht Wachsende	10	0,57	±0,15	
14 Jahre	Gut Wachsende	15	0,59	±0,20	0,732
	Schlecht Wachsende	7	0,56	±0,17	
15 Jahre	Gut Wachsende	6	0,57	±0,22	0,107
	Schlecht Wachsende	9	0,71	±0,09	
16 Jahre	Gut Wachsende	9	0,56	±0,19	0,095
	Schlecht Wachsende	9	0,68	±0,08	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	0,51	±0,25	0,064
	Schlecht Wachsende	8	0,72	±0,10	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	0,81	±0,14	0,095
	Schlecht Wachsende	13	0,68	±0,15	

Tabelle 14: TRP % bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert TmP/GFR (mmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Gut Wachsende	11	1,34	±0,37	0,978
	Schlecht Wachsende	4	1,35	±0,37	
6 Monate	Gut Wachsende	14	0,96	±0,45	0,382
	Schlecht Wachsende	4	0,74	±0,23	
12 Monate	Gut Wachsende	18	0,75	±0,32	0,606
	Schlecht Wachsende	7	0,84	±0,47	
18 Monate	Gut Wachsende	18	0,74	±0,36	0,177
	Schlecht Wachsende	7	0,53	±0,27	
24 Monate	Gut Wachsende	23	0,78	±0,21	0,982
	Schlecht Wachsende	10	0,79	±0,23	
3 Jahre	Gut Wachsende	30	0,66	±0,24	0,756
	Schlecht Wachsende	14	0,64	±0,35	
4 Jahre	Gut Wachsende	26	0,73	±0,31	0,646
	Schlecht Wachsende	15	0,68	±0,23	
5 Jahre	Gut Wachsende	25	0,71	±0,31	0,739
	Schlecht Wachsende	10	0,67	±0,46	
6 Jahre	Gut Wachsende	25	0,67	±0,35	0,568
	Schlecht Wachsende	9	0,60	±0,23	
7 Jahre	Gut Wachsende	17	0,78	±0,31	0,134
	Schlecht Wachsende	10	0,59	±0,29	
8 Jahre	Gut Wachsende	18	0,72	±0,34	0,263
	Schlecht Wachsende	7	0,56	±0,18	
9 Jahre	Gut Wachsende	20	0,66	±0,25	0,328
	Schlecht Wachsende	9	0,56	±0,21	
10 Jahre	Gut Wachsende	21	0,68	±0,33	0,453
	Schlecht Wachsende	11	0,60	±0,21	
11 Jahre	Gut Wachsende	21	0,62	±0,18	0,473
	Schlecht Wachsende	7	0,57	±0,21	
12 Jahre	Gut Wachsende	16	0,72	±0,35	0,351
	Schlecht Wachsende	9	0,60	±0,20	
13 Jahre	Gut Wachsende	11	0,66	±0,19	0,194
	Schlecht Wachsende	11	0,53	±0,27	
14 Jahre	Gut Wachsende	15	0,61	±0,25	0,595
	Schlecht Wachsende	8	0,69	±0,47	
15 Jahre	Gut Wachsende	6	0,46	±0,20	0,415
	Schlecht Wachsende	9	0,55	±0,19	
16 Jahre	Gut Wachsende	9	0,40	±0,16	0,086
	Schlecht Wachsende	9	0,55	±0,18	
17 Jahre	Gut Wachsende	4	0,36	±0,13	0,144
	Schlecht Wachsende	7	0,58	±0,25	
18 Jahre	Gut Wachsende	6	0,56	±0,33	0,470
	Schlecht Wachsende	12	0,47	±0,21	

Tabelle 15: TmP/GFR bei gut und schlecht wachsenden Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Height-SDS	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	21	-0,56	±1,31	0,996
	Spätbehandelte	44	-0,56	±1,06	
6 Monate	Frühbehandelte	25	-0,33	±0,92	0,021
	Spätbehandelte	37	-0,93	±1,01	
12 Monate	Frühbehandelte	22	-0,88	±0,82	0,011
	Spätbehandelte	40	-1,44	±0,81	
18 Monate	Frühbehandelte	21	-1,05	±0,83	<0,001
	Spätbehandelte	33	-1,91	±0,83	
24 Monate	Frühbehandelte	20	-1,21	±0,98	0,002
	Spätbehandelte	48	-2,01	±0,94	
3 Jahre	Frühbehandelte	21	-1,32	±0,99	<0,001
	Spätbehandelte	45	-2,21	±0,74	
4 Jahre	Frühbehandelte	17	-1,55	±0,84	0,013
	Spätbehandelte	48	-2,16	±0,83	
5 Jahre	Frühbehandelte	17	-1,47	±0,88	<0,001
	Spätbehandelte	49	-2,34	±0,78	
6 Jahre	Frühbehandelte	15	-1,42	±0,78	<0,001
	Spätbehandelte	45	-2,35	±0,81	
7 Jahre	Frühbehandelte	11	-1,34	±0,90	0,002
	Spätbehandelte	41	-2,30	±0,83	
8 Jahre	Frühbehandelte	12	-1,22	±0,75	0,003
	Spätbehandelte	33	-2,11	±0,85	
9 Jahre	Frühbehandelte	12	-1,33	±0,83	0,007
	Spätbehandelte	32	-2,13	±0,84	
10 Jahre	Frühbehandelte	11	-1,38	±0,80	0,030
	Spätbehandelte	30	-2,04	±0,85	
11 Jahre	Frühbehandelte	9	-1,39	±0,89	0,102
	Spätbehandelte	29	-1,92	±0,80	
12 Jahre	Frühbehandelte	9	-1,51	±0,98	0,180
	Spätbehandelte	26	-1,97	±0,84	
13 Jahre	Frühbehandelte	7	-1,68	±1,13	0,239
	Spätbehandelte	23	-2,14	±0,82	
14 Jahre	Frühbehandelte	5	-1,57	±1,13	0,162
	Spätbehandelte	25	-2,28	±0,99	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	-2,15	±1,39	0,863
	Spätbehandelte	16	-2,27	±0,99	
16 Jahre	Frühbehandelte	2	-2,83	±1,05	0,599
	Spätbehandelte	14	-2,42	±0,98	
17 Jahre	Frühbehandelte	2	-3,02	±0,92	0,792
	Spätbehandelte	11	-2,81	±0,99	
18 Jahre	Frühbehandelte	1	-3,61	-	-
	Spätbehandelte	22	-2,27	±1,27	

Tabelle 16: Height-SDS früh und spät behandelter Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Phosphatdosis (mg/kg/Tag)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	1	55,0	-	-
	Spätbehandelte	0	-	-	
6 Monate	Frühbehandelte	16	45,2	±21,1	-
	Spätbehandelte	1	30,8	-	
12 Monate	Frühbehandelte	21	46,0	±12,1	0,844
	Spätbehandelte	3	51,5	±42,0	
18 Monate	Frühbehandelte	18	47,7	±8,2	0,634
	Spätbehandelte	8	49,7	±12,8	
24 Monate	Frühbehandelte	17	48,4	±10,1	0,205
	Spätbehandelte	17	57,5	±26,9	
3 Jahre	Frühbehandelte	20	48,3	±12,2	0,594
	Spätbehandelte	29	50,8	±17,7	
4 Jahre	Frühbehandelte	16	46,1	±12,8	0,133
	Spätbehandelte	29	55,5	±22,3	
5 Jahre	Frühbehandelte	15	47,6	±15,7	0,321
	Spätbehandelte	34	54,1	±22,7	
6 Jahre	Frühbehandelte	14	46,4	±15,1	0,707
	Spätbehandelte	27	49,0	±24,1	
7 Jahre	Frühbehandelte	11	42,2	±13,0	0,086
	Spätbehandelte	28	53,3	±19,0	
8 Jahre	Frühbehandelte	12	37,5	±11,5	0,046
	Spätbehandelte	17	47,5	±13,5	
9 Jahre	Frühbehandelte	12	34,1	±14,6	0,006
	Spätbehandelte	21	49,7	±14,7	
10 Jahre	Frühbehandelte	10	32,3	±13,8	0,006
	Spätbehandelte	19	46,8	±11,8	
11 Jahre	Frühbehandelte	9	36,4	±10,0	0,126
	Spätbehandelte	14	43,3	±10,1	
12 Jahre	Frühbehandelte	6	43,4	±24,7	0,742
	Spätbehandelte	18	46,0	±13,2	
13 Jahre	Frühbehandelte	6	36,7	±18,7	0,312
	Spätbehandelte	17	45,4	±17,5	
14 Jahre	Frühbehandelte	4	43,0	±19,6	0,606
	Spätbehandelte	19	38,4	±15,0	
15 Jahre	Frühbehandelte	2	28,6	±15,0	0,350
	Spätbehandelte	11	37,5	±11,5	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	35,7	-	-
	Spätbehandelte	10	37,1	±16,7	
17 Jahre	Frühbehandelte	1	34,5	-	-
	Spätbehandelte	7	35,8	±14,0	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	7	27,6	±9,8	

Tabelle 17: Phosphatdosis früh und spät behandelter Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Calcitrioldosis (ng/kg/Tag)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	2	40,5	±13,4	-
	Spätbehandelte	0	-	-	
6 Monate	Frühbehandelte	16	27,6	±11,8	-
	Spätbehandelte	1	19,8	-	
12 Monate	Frühbehandelte	21	31,2	±9,6	0,259
	Spätbehandelte	3	25,1	±6,5	
18 Monate	Frühbehandelte	18	34,3	±7,7	0,011
	Spätbehandelte	8	25,4	±7,2	
24 Monate	Frühbehandelte	17	32,7	±6,5	0,017
	Spätbehandelte	17	25,6	±9,7	
3 Jahre	Frühbehandelte	20	28,7	±6,2	0,222
	Spätbehandelte	29	25,7	±9,2	
4 Jahre	Frühbehandelte	16	27,9	±7,9	0,780
	Spätbehandelte	29	27,1	±9,6	
5 Jahre	Frühbehandelte	15	25,3	±6,6	0,861
	Spätbehandelte	32	24,8	±12,6	
6 Jahre	Frühbehandelte	15	25,8	±7,8	0,197
	Spätbehandelte	27	21,7	±10,7	
7 Jahre	Frühbehandelte	11	21,2	±7,4	0,703
	Spätbehandelte	28	22,4	±9,6	
8 Jahre	Frühbehandelte	12	19,6	±6,6	0,076
	Spätbehandelte	18	24,7	±8,0	
9 Jahre	Frühbehandelte	12	15,8	±5,1	0,001
	Spätbehandelte	21	23,9	±7,7	
10 Jahre	Frühbehandelte	11	16,6	±4,1	0,001
	Spätbehandelte	19	25,1	±8,4	
11 Jahre	Frühbehandelte	9	16,0	±4,0	0,079
	Spätbehandelte	15	22,3	±12,0	
12 Jahre	Frühbehandelte	6	20,6	±7,3	0,438
	Spätbehandelte	17	24,7	±11,6	
13 Jahre	Frühbehandelte	6	17,6	±5,0	0,102
	Spätbehandelte	16	24,9	±9,8	
14 Jahre	Frühbehandelte	4	19,7	±7,1	0,618
	Spätbehandelte	19	22,7	±11,0	
15 Jahre	Frühbehandelte	1	17,0	-	-
	Spätbehandelte	12	22,4	±10,2	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	15,6	-	-
	Spätbehandelte	11	14,5	±7,6	
17 Jahre	Frühbehandelte	1	15,1	-	-
	Spätbehandelte	8	24,7	±13,8	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	8	22,6	±15,0	

Tabelle 18: Calcitrioldosis früh und spät behandelter Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Phosphat i. S. (mmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	17	1,37	±0,22	0,113
	Spätbehandelte	2	1,10	±0,07	
6 Monate	Frühbehandelte	24	1,27	±0,26	0,001
	Spätbehandelte	3	1,02	±0,05	
12 Monate	Frühbehandelte	21	1,15	±0,21	0,505
	Spätbehandelte	7	1,07	±0,48	
18 Monate	Frühbehandelte	17	1,08	±0,20	0,307
	Spätbehandelte	15	1,02	±0,15	
24 Monate	Frühbehandelte	18	1,16	±0,24	0,002
	Spätbehandelte	32	0,96	±0,18	
3 Jahre	Frühbehandelte	20	0,99	±0,19	0,613
	Spätbehandelte	37	0,96	±0,21	
4 Jahre	Frühbehandelte	15	1,21	±0,39	0,057
	Spätbehandelte	35	1,02	±0,27	
5 Jahre	Frühbehandelte	14	1,03	±0,19	0,916
	Spätbehandelte	35	1,02	±0,22	
6 Jahre	Frühbehandelte	14	0,99	±0,26	0,573
	Spätbehandelte	33	0,94	±0,17	
7 Jahre	Frühbehandelte	11	0,95	±0,16	0,924
	Spätbehandelte	29	0,96	±0,21	
8 Jahre	Frühbehandelte	12	0,97	±0,15	1,000
	Spätbehandelte	20	0,97	±0,25	
9 Jahre	Frühbehandelte	12	0,93	±0,23	0,848
	Spätbehandelte	24	0,94	±0,21	
10 Jahre	Frühbehandelte	11	0,94	±0,18	0,747
	Spätbehandelte	23	0,97	±0,25	
11 Jahre	Frühbehandelte	8	0,89	±0,17	0,977
	Spätbehandelte	20	0,89	±0,18	
12 Jahre	Frühbehandelte	7	1,01	±0,38	0,492
	Spätbehandelte	22	0,93	±0,23	
13 Jahre	Frühbehandelte	7	0,88	±0,32	0,700
	Spätbehandelte	20	0,93	±0,13	
14 Jahre	Frühbehandelte	4	1,18	±0,50	0,403
	Spätbehandelte	20	0,93	±0,16	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	0,79	±0,13	0,583
	Spätbehandelte	15	0,85	±0,19	
16 Jahre	Frühbehandelte	2	0,70	±0,05	0,825
	Spätbehandelte	13	0,73	±0,19	
17 Jahre	Frühbehandelte	2	0,71	±0,45	0,912
	Spätbehandelte	8	0,73	±0,24	
18 Jahre	Frühbehandelte	1	0,50	-	-
	Spätbehandelte	13	0,64	±0,18	

Tabelle 19: Phosphat im Serum bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Calcium i. S. (mmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	16	2,49	±0,15	0,462
	Spätbehandelte	3	2,27	±0,41	
6 Monate	Frühbehandelte	22	2,49	±0,14	0,531
	Spätbehandelte	3	2,44	±0,14	
12 Monate	Frühbehandelte	20	2,45	±0,08	0,614
	Spätbehandelte	6	2,49	±0,20	
18 Monate	Frühbehandelte	16	2,42	±0,14	0,213
	Spätbehandelte	15	2,49	±0,17	
24 Monate	Frühbehandelte	16	2,46	±0,06	0,104
	Spätbehandelte	30	2,42	±0,10	
3 Jahre	Frühbehandelte	17	2,43	±0,11	0,717
	Spätbehandelte	36	2,42	±0,10	
4 Jahre	Frühbehandelte	14	2,43	±0,12	0,963
	Spätbehandelte	32	2,43	±0,15	
5 Jahre	Frühbehandelte	14	2,51	±0,49	0,604
	Spätbehandelte	29	2,42	±0,18	
6 Jahre	Frühbehandelte	14	2,36	±0,11	0,173
	Spätbehandelte	31	2,46	±0,27	
7 Jahre	Frühbehandelte	11	2,37	±0,10	0,821
	Spätbehandelte	28	2,38	±0,15	
8 Jahre	Frühbehandelte	12	2,43	±0,12	0,527
	Spätbehandelte	20	2,39	±0,18	
9 Jahre	Frühbehandelte	12	2,39	±0,06	0,801
	Spätbehandelte	23	2,38	±0,09	
10 Jahre	Frühbehandelte	11	2,34	±0,06	0,033
	Spätbehandelte	23	2,42	±0,11	
11 Jahre	Frühbehandelte	9	2,41	±0,15	0,901
	Spätbehandelte	20	2,41	±0,10	
12 Jahre	Frühbehandelte	8	2,36	±0,13	0,010
	Spätbehandelte	22	2,49	±0,11	
13 Jahre	Frühbehandelte	7	2,41	±0,12	0,844
	Spätbehandelte	19	2,42	±0,13	
14 Jahre	Frühbehandelte	4	2,46	±0,31	0,690
	Spätbehandelte	20	2,53	±0,32	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	2,40	±0,15	0,839
	Spätbehandelte	14	2,43	±0,17	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	2,43	-	-
	Spätbehandelte	12	2,44	±0,20	
17 Jahre	Frühbehandelte	2	2,43	±0,01	0,907
	Spätbehandelte	8	2,43	±0,07	
18 Jahre	Frühbehandelte	-	-	-	-
	Spätbehandelte	13	2,40	±0,12	

Tabelle 20: Calcium im Serum bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert alkalische Phosphatase (U/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	17	902,47	±310,66	0,377
	Spätbehandelte	2	696,50	±147,79	
6 Monate	Frühbehandelte	24	867,13	±569,34	0,883
	Spätbehandelte	3	817,33	±195,21	
12 Monate	Frühbehandelte	21	936,62	±858,89	0,629
	Spätbehandelte	6	966,33	±489,57	
18 Monate	Frühbehandelte	17	733,00	±306,28	0,444
	Spätbehandelte	14	843,29	±480,26	
24 Monate	Frühbehandelte	18	603,72	±206,61	0,032
	Spätbehandelte	32	756,97	±276,91	
3 Jahre	Frühbehandelte	19	458,95	±176,96	0,018
	Spätbehandelte	37	761,32	±633,35	
4 Jahre	Frühbehandelte	16	481,50	±192,34	0,138
	Spätbehandelte	33	599,64	±282,13	
5 Jahre	Frühbehandelte	14	568,21	±394,91	0,876
	Spätbehandelte	34	553,09	±258,13	
6 Jahre	Frühbehandelte	14	442,21	±132,21	0,109
	Spätbehandelte	33	543,10	±213,13	
7 Jahre	Frühbehandelte	10	483,20	±170,90	0,379
	Spätbehandelte	29	545,28	±195,64	
8 Jahre	Frühbehandelte	11	472,82	±132,66	0,150
	Spätbehandelte	21	577,24	±212,56	
9 Jahre	Frühbehandelte	11	454,64	±111,07	0,079
	Spätbehandelte	23	561,17	±178,35	
10 Jahre	Frühbehandelte	11	446,64	±109,79	0,009
	Spätbehandelte	22	615,50	±237,99	
11 Jahre	Frühbehandelte	9	486,56	±174,45	0,204
	Spätbehandelte	19	618,63	±277,73	
12 Jahre	Frühbehandelte	9	420,44	±131,29	0,065
	Spätbehandelte	21	590,38	±249,10	
13 Jahre	Frühbehandelte	7	374,86	±172,12	0,206
	Spätbehandelte	18	527,56	±288,98	
14 Jahre	Frühbehandelte	4	227,75	±151,90	0,136
	Spätbehandelte	21	425,81	±245,22	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	277,33	±172,76	0,629
	Spätbehandelte	13	358,77	±269,28	
16 Jahre	Frühbehandelte	2	305,00	±155,56	0,793
	Spätbehandelte	13	354,31	±248,77	
17 Jahre	Frühbehandelte	2	161,00	±77,78	0,235
	Spätbehandelte	8	291,38	±134,09	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	13	236,15	±112,16	

Tabelle 21: Alkalische Phosphatase bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Deoxyypyridinolin/Kreatinin (nmol/mmol)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	11	110,07	±44,44	-
	Spätbehandelte	1	137,10	-	
6 Monate	Frühbehandelte	12	102,47	±48,55	0,510
	Spätbehandelte	2	128,70	±68,87	
12 Monate	Frühbehandelte	13	98,30	±54,26	0,918
	Spätbehandelte	2	102,55	±35,00	
18 Monate	Frühbehandelte	9	92,74	±47,65	0,651
	Spätbehandelte	4	104,83	±27,87	
24 Monate	Frühbehandelte	11	90,03	±29,39	0,062
	Spätbehandelte	13	129,47	±60,68	
3 Jahre	Frühbehandelte	12	77,92	±68,55	0,180
	Spätbehandelte	15	112,28	±60,64	
4 Jahre	Frühbehandelte	11	54,57	±21,58	0,041
	Spätbehandelte	15	84,69	±42,25	
5 Jahre	Frühbehandelte	10	51,16	±19,48	0,103
	Spätbehandelte	11	73,09	±35,94	
6 Jahre	Frühbehandelte	11	57,43	±19,99	0,469
	Spätbehandelte	9	64,94	±25,49	
7 Jahre	Frühbehandelte	7	50,73	±31,29	0,593
	Spätbehandelte	9	58,43	±25,19	
8 Jahre	Frühbehandelte	8	60,51	±35,45	0,510
	Spätbehandelte	5	48,70	±18,56	
9 Jahre	Frühbehandelte	7	61,29	±28,61	0,372
	Spätbehandelte	9	47,44	±30,65	
10 Jahre	Frühbehandelte	8	56,16	±32,63	0,781
	Spätbehandelte	13	60,14	±30,58	
11 Jahre	Frühbehandelte	7	50,37	±32,46	0,664
	Spätbehandelte	12	56,33	±25,88	
12 Jahre	Frühbehandelte	6	58,09	±27,27	0,445
	Spätbehandelte	9	47,12	±25,83	
13 Jahre	Frühbehandelte	4	45,75	±62,17	0,409
	Spätbehandelte	11	24,18	±46,95	
14 Jahre	Frühbehandelte	2	33,75	±32,03	0,511
	Spätbehandelte	12	45,00	±20,57	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	34,70	±22,46	0,444
	Spätbehandelte	7	47,13	±22,35	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	30,30	-	-
	Spätbehandelte	8	31,65	±26,38	
17 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	7	34,69	±21,72	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	10	23,95	±13,23	

Tabelle 22: Deoxyypyridinolin/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Calcium/Kreatinin ($\mu\text{mol}/\text{mmol}$)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	15	1437,27	$\pm 2141,66$	-
	Spätbehandelte	1	952,40	-	
6 Monate	Frühbehandelte	19	246,40	$\pm 182,76$	0,250
	Spätbehandelte	2	88,65	$\pm 86,76$	
12 Monate	Frühbehandelte	20	300,52	$\pm 269,31$	0,026
	Spätbehandelte	5	125,66	$\pm 91,28$	
18 Monate	Frühbehandelte	15	300,80	$\pm 265,41$	0,113
	Spätbehandelte	12	158,34	$\pm 155,70$	
24 Monate	Frühbehandelte	15	315,08	$\pm 249,89$	0,195
	Spätbehandelte	18	214,59	$\pm 185,93$	
3 Jahre	Frühbehandelte	15	347,08	$\pm 369,00$	0,274
	Spätbehandelte	30	233,75	$\pm 299,44$	
4 Jahre	Frühbehandelte	13	414,66	$\pm 456,64$	0,155
	Spätbehandelte	25	210,69	$\pm 255,79$	
5 Jahre	Frühbehandelte	13	338,55	$\pm 400,34$	0,698
	Spätbehandelte	25	395,45	$\pm 437,74$	
6 Jahre	Frühbehandelte	12	334,68	$\pm 333,35$	0,562
	Spätbehandelte	24	265,96	$\pm 314,42$	
7 Jahre	Frühbehandelte	8	302,08	$\pm 207,83$	0,871
	Spätbehandelte	27	320,00	$\pm 285,93$	
8 Jahre	Frühbehandelte	9	299,68	$\pm 161,54$	0,148
	Spätbehandelte	15	201,82	$\pm 150,85$	
9 Jahre	Frühbehandelte	9	242,53	$\pm 215,19$	0,621
	Spätbehandelte	16	288,75	$\pm 224,34$	
10 Jahre	Frühbehandelte	10	303,90	$\pm 306,29$	0,496
	Spätbehandelte	19	234,82	$\pm 227,47$	
11 Jahre	Frühbehandelte	8	317,72	$\pm 299,95$	0,924
	Spätbehandelte	16	301,03	$\pm 436,88$	
12 Jahre	Frühbehandelte	8	221,36	$\pm 223,41$	0,825
	Spätbehandelte	18	238,64	$\pm 161,27$	
13 Jahre	Frühbehandelte	5	408,81	$\pm 331,69$	0,226
	Spätbehandelte	16	248,60	$\pm 222,81$	
14 Jahre	Frühbehandelte	3	281,22	$\pm 251,47$	0,847
	Spätbehandelte	18	256,35	$\pm 197,47$	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	105,70	$\pm 82,04$	0,208
	Spätbehandelte	11	343,87	$\pm 298,74$	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	144,80	-	-
	Spätbehandelte	10	251,67	$\pm 278,66$	
17 Jahre	Frühbehandelte	1	35,84	-	-
	Spätbehandelte	8	241,70	$\pm 160,81$	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	11	138,52	$\pm 116,46$	

Tabelle 23: Calcium/Kreatinin-Quotient bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert TRP (%)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	14	87,12	±9,43	-
	Spätbehandelte	1	99,09	-	
6 Monate	Frühbehandelte	16	66,63	±21,74	0,124
	Spätbehandelte	2	79,62	±6,44	
12 Monate	Frühbehandelte	20	61,66	±19,66	0,118
	Spätbehandelte	5	76,82	±13,14	
18 Monate	Frühbehandelte	13	56,16	±24,69	0,313
	Spätbehandelte	10	65,42	±15,76	
24 Monate	Frühbehandelte	14	64,67	±15,10	0,006
	Spätbehandelte	17	78,40	±8,08	
3 Jahre	Frühbehandelte	15	59,55	±15,90	0,405
	Spätbehandelte	26	65,07	±22,29	
4 Jahre	Frühbehandelte	13	63,57	±12,37	0,718
	Spätbehandelte	23	65,58	±17,61	
5 Jahre	Frühbehandelte	11	63,27	±17,06	0,714
	Spätbehandelte	19	60,04	±25,76	
6 Jahre	Frühbehandelte	11	64,82	±17,82	0,576
	Spätbehandelte	18	60,21	±23,03	
7 Jahre	Frühbehandelte	7	77,22	±11,83	0,054
	Spätbehandelte	16	61,45	±18,74	
8 Jahre	Frühbehandelte	8	71,43	±13,05	0,435
	Spätbehandelte	12	64,41	±25,83	
9 Jahre	Frühbehandelte	8	72,79	±11,87	0,091
	Spätbehandelte	16	59,03	±20,20	
10 Jahre	Frühbehandelte	8	65,74	±18,76	0,832
	Spätbehandelte	17	64,22	±15,43	
11 Jahre	Frühbehandelte	7	68,47	±13,55	0,874
	Spätbehandelte	14	67,15	±19,44	
12 Jahre	Frühbehandelte	6	68,40	±7,28	0,790
	Spätbehandelte	15	66,05	±20,49	
13 Jahre	Frühbehandelte	4	61,34	±15,69	0,829
	Spätbehandelte	12	59,39	±15,25	
14 Jahre	Frühbehandelte	3	55,61	±21,51	0,856
	Spätbehandelte	14	57,93	±19,44	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	71,79	±16,61	0,666
	Spätbehandelte	9	68,19	±10,74	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	63,93	-	-
	Spätbehandelte	11	66,13	±12,12	
17 Jahre	Frühbehandelte	1	74,65	-	-
	Spätbehandelte	8	73,03	±11,45	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	13	75,12	±14,85	

Tabelle 24: TRP % bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert TmP/GFR (mmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Frühbehandelte	14	1,33	±0,36	-
	Spätbehandelte	1	1,55	-	
6 Monate	Frühbehandelte	16	0,92	±0,44	0,758
	Spätbehandelte	2	0,82	±0,14	
12 Monate	Frühbehandelte	20	0,74	±0,31	0,294
	Spätbehandelte	5	0,93	±0,52	
18 Monate	Frühbehandelte	13	0,67	±0,45	0,868
	Spätbehandelte	11	0,70	±0,20	
24 Monate	Frühbehandelte	14	0,76	±0,25	0,702
	Spätbehandelte	18	0,79	±0,19	
3 Jahre	Frühbehandelte	15	0,61	±0,21	0,511
	Spätbehandelte	26	0,66	±0,29	
4 Jahre	Frühbehandelte	13	0,79	±0,36	0,425
	Spätbehandelte	25	0,71	±0,21	
5 Jahre	Frühbehandelte	11	0,69	±0,31	0,899
	Spätbehandelte	22	0,71	±0,40	
6 Jahre	Frühbehandelte	11	0,73	±0,41	0,430
	Spätbehandelte	20	0,63	±0,28	
7 Jahre	Frühbehandelte	7	0,82	±0,29	0,130
	Spätbehandelte	17	0,64	±0,24	
8 Jahre	Frühbehandelte	8	0,74	±0,22	0,769
	Spätbehandelte	12	0,70	±0,39	
9 Jahre	Frühbehandelte	8	0,71	±0,33	0,171
	Spätbehandelte	16	0,56	±0,19	
10 Jahre	Frühbehandelte	8	0,62	±0,25	0,952
	Spätbehandelte	17	0,63	±0,21	
11 Jahre	Frühbehandelte	7	0,60	±0,22	0,880
	Spätbehandelte	14	0,62	±0,18	
12 Jahre	Frühbehandelte	6	0,71	±0,30	0,874
	Spätbehandelte	15	0,68	±0,34	
13 Jahre	Frühbehandelte	4	0,62	±0,26	0,831
	Spätbehandelte	13	0,60	±0,23	
14 Jahre	Frühbehandelte	3	0,68	±0,32	0,892
	Spätbehandelte	15	0,65	±0,37	
15 Jahre	Frühbehandelte	3	0,59	±0,22	0,777
	Spätbehandelte	9	0,56	±0,17	
16 Jahre	Frühbehandelte	1	0,42	-	-
	Spätbehandelte	11	0,55	±0,18	
17 Jahre	Frühbehandelte	1	0,51	-	-
	Spätbehandelte	7	0,59	±0,25	
18 Jahre	Frühbehandelte	0	-	-	-
	Spätbehandelte	12	0,55	±0,26	

Tabelle 25: TmP/GFR bei früh und spät behandelten Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Height-SDS	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Stop	25	-0,37	±1,13	0,471
	Missense	13	-0,65	±1,13	
6 Monate	Stop	26	-0,72	±1,21	0,956
	Missense	11	-0,70	±0,83	
12 Monate	Stop	25	-1,31	±0,92	0,278
	Missense	12	-0,97	±0,79	
18 Monate	Stop	26	-1,64	±1,05	0,708
	Missense	9	-1,49	±0,94	
24 Monate	Stop	32	-1,87	±1,09	0,335
	Missense	12	-1,53	±0,75	
3 Jahre	Stop	31	-1,99	±0,95	0,241
	Missense	10	-1,59	±0,80	
4 Jahre	Stop	28	-2,25	±0,86	0,101
	Missense	13	-1,78	±0,77	
5 Jahre	Stop	29	-2,34	±0,92	0,260
	Missense	13	-2,00	±0,77	
6 Jahre	Stop	25	-2,28	±0,86	0,241
	Missense	13	-1,93	±0,80	
7 Jahre	Stop	21	-2,30	±0,91	0,400
	Missense	10	-2,00	±0,89	
8 Jahre	Stop	19	-2,12	±0,97	0,178
	Missense	8	-1,58	±0,81	
9 Jahre	Stop	20	-2,24	±0,92	0,142
	Missense	8	-1,67	±0,88	
10 Jahre	Stop	16	-2,18	±0,84	0,107
	Missense	8	-1,58	±0,79	
11 Jahre	Stop	17	-2,00	±0,88	0,211
	Missense	8	-1,53	±0,81	
12 Jahre	Stop	15	-2,21	±0,84	0,145
	Missense	7	-1,59	±0,98	
13 Jahre	Stop	13	-2,37	±1,01	0,260
	Missense	5	-1,73	±1,16	
14 Jahre	Stop	11	-2,17	±0,91	0,844
	Missense	6	-2,07	±1,10	
15 Jahre	Stop	8	-2,73	±0,54	0,025
	Missense	4	-1,63	±0,93	
16 Jahre	Stop	6	-2,71	±0,63	0,376
	Missense	4	-2,28	±0,82	
17 Jahre	Stop	7	-2,44	±1,27	0,594
	Missense	3	-2,87	±0,33	
18 Jahre	Stop	20	-2,85	±1,43	0,155
	Missense	6	-1,88	±1,29	

Tabelle 26: Height-SDS bei Stop- und Missense-Mutationen

Alter		Anzahl	Mittelwert Height-SDS	Standardabweichung	p-Wert
0 Monate	Männlich	28	-0,03	±0,91	0,002
	Weiblich	41	-0,87	±1,12	
6 Monate	Männlich	25	-0,88	±1,17	0,241
	Weiblich	44	-0,59	±0,83	
12 Monate	Männlich	23	-1,28	±0,96	0,831
	Weiblich	46	-1,24	±0,79	
18 Monate	Männlich	19	-1,74	±0,88	0,562
	Weiblich	42	-1,59	±0,95	
24 Monate	Männlich	28	-2,03	±0,86	0,086
	Weiblich	51	-1,62	±1,07	
3 Jahre	Männlich	29	-2,06	±0,64	0,315
	Weiblich	45	-1,86	±1,03	
4 Jahre	Männlich	31	-2,26	±0,71	0,037
	Weiblich	44	-1,84	±0,99	
5 Jahre	Männlich	32	-2,31	±0,68	0,045
	Weiblich	45	-1,91	±1,05	
6 Jahre	Männlich	27	-2,22	±0,65	0,329
	Weiblich	43	-2,03	±0,98	
7 Jahre	Männlich	22	-2,19	±0,65	0,478
	Weiblich	40	-2,04	±0,98	
8 Jahre	Männlich	17	-2,02	±0,71	0,324
	Weiblich	36	-1,76	±0,95	
9 Jahre	Männlich	14	-2,02	±0,76	0,475
	Weiblich	41	-1,83	±0,89	
10 Jahre	Männlich	14	-2,04	±0,82	0,269
	Weiblich	39	-1,73	±0,89	
11 Jahre	Männlich	12	-1,88	±0,79	0,448
	Weiblich	35	-1,66	±0,88	
12 Jahre	Männlich	8	-1,87	±0,79	0,852
	Weiblich	35	-1,80	±0,89	
13 Jahre	Männlich	7	-2,30	±0,79	0,427
	Weiblich	29	-1,97	±0,99	
14 Jahre	Männlich	7	-2,51	±1,01	0,293
	Weiblich	30	-2,06	±1,00	
15 Jahre	Männlich	8	-2,71	±0,92	0,099
	Weiblich	19	-2,05	±0,91	
16 Jahre	Männlich	5	-2,99	±0,80	0,133
	Weiblich	18	-2,30	±0,90	
17 Jahre	Männlich	6	-3,21	±0,84	0,173
	Weiblich	13	-2,45	±1,17	
18 Jahre	Männlich	17	-3,22	±1,01	0,268
	Weiblich	50	-2,80	±1,44	

Tabelle 27: Height-SDS männlicher und weiblicher Patienten

Alter		Anzahl	Mittelwert Kreatinin (µmol/l)	Standardabweichung	p-Wert
6 Monate	Keine NC	16	30,00	±8,09	0,802
	NC vorhanden	2	31,50	±2,12	
12 Monate	Keine NC	19	27,89	±6,15	-
	NC vorhanden	1	33,00	-	
18 Monate	Keine NC	21	28,86	±6,71	0,867
	NC vorhanden	4	28,25	±5,56	
24 Monate	Keine NC	26	29,58	±7,60	0,639
	NC vorhanden	4	27,50	±11,73	
3 Jahre	Keine NC	26	29,04	±8,53	0,554
	NC vorhanden	7	31,29	±9,95	
4 Jahre	Keine NC	24	31,75	±10,16	0,520
	NC vorhanden	7	34,43	±6,95	
5 Jahre	Keine NC	26	37,46	±13,80	0,006
	NC vorhanden	8	28,25	±4,37	
6 Jahre	Keine NC	23	38,74	±10,06	0,809
	NC vorhanden	9	37,78	±9,83	
7 Jahre	Keine NC	18	37,06	±10,95	0,877
	NC vorhanden	7	36,29	±11,38	
8 Jahre	Keine NC	15	45,80	±14,22	0,835
	NC vorhanden	6	44,50	±7,01	
9 Jahre	Keine NC	13	48,92	±12,85	0,758
	NC vorhanden	5	47,00	±6,89	
10 Jahre	Keine NC	17	50,06	±13,72	0,690
	NC vorhanden	7	47,57	±13,64	
11 Jahre	Keine NC	9	52,00	±15,04	0,718
	NC vorhanden	6	49,33	±11,27	
12 Jahre	Keine NC	10	53,50	±10,52	0,578
	NC vorhanden	9	50,33	±13,77	
13 Jahre	Keine NC	6	55,33	±9,99	0,930
	NC vorhanden	11	56,00	±16,44	
14 Jahre	Keine NC	5	50,40	±8,96	0,205
	NC vorhanden	9	61,78	±17,51	
15 Jahre	Keine NC	4	66,00	±14,35	0,817
	NC vorhanden	5	63,60	±15,27	
16 Jahre	Keine NC	3	58,00	±4,00	0,983
	NC vorhanden	6	57,83	±12,35	
17 Jahre	Keine NC	0	-	-	-
	NC vorhanden	4	64,25	±11,15	
18 Jahre	Keine NC	2	58,00	±25,46	0,822
	NC vorhanden	3	62,33	±15,31	

Tabelle 28: Kreatininwerte bei Patienten mit und ohne Nephrokalzinose (NC)

Alter		Anzahl	Mittelwert GFR (ml/min/1,73m ²)	Standardabweichung	p-Wert
6 Monate	Keine NC	16	90,25	±19,95	0,534
	NC vorhanden	2	81,00	±7,07	
12 Monate	Keine NC	19	106,11	±24,03	-
	NC vorhanden	1	83,00	-	
18 Monate	Keine NC	21	110,52	±26,64	0,780
	NC vorhanden	4	106,50	±22,05	
24 Monate	Keine NC	26	114,35	±28,29	0,566
	NC vorhanden	4	131,75	±53,50	
3 Jahre	Keine NC	25	130,12	±43,60	0,383
	NC vorhanden	7	114,71	±25,82	
4 Jahre	Keine NC	24	126,13	±36,45	0,315
	NC vorhanden	7	111,00	±25,01	
5 Jahre	Keine NC	28	118,14	±43,23	0,186
	NC vorhanden	8	139,75	±22,78	
6 Jahre	Keine NC	22	113,41	±28,10	0,708
	NC vorhanden	9	117,67	±29,22	
7 Jahre	Keine NC	18	128,50	±39,10	0,865
	NC vorhanden	7	131,57	±42,67	
8 Jahre	Keine NC	14	113,71	±25,54	0,509
	NC vorhanden	6	106,00	±16,82	
9 Jahre	Keine NC	13	105,92	±28,87	0,953
	NC vorhanden	6	105,33	±14,33	
10 Jahre	Keine NC	17	106,35	±27,17	0,475
	NC vorhanden	7	115,57	±30,90	
11 Jahre	Keine NC	9	108,33	±27,85	0,850
	NC vorhanden	6	110,83	±18,41	
12 Jahre	Keine NC	10	104,50	±19,20	0,330
	NC vorhanden	9	115,78	±29,33	
13 Jahre	Keine NC	6	102,83	±21,87	0,718
	NC vorhanden	11	107,82	±28,85	
14 Jahre	Keine NC	6	116,00	±17,97	0,294
	NC vorhanden	9	101,00	±29,98	
15 Jahre	Keine NC	4	90,00	±16,27	0,547
	NC vorhanden	5	98,80	±23,54	
16 Jahre	Keine NC	3	100,00	±5,57	0,634
	NC vorhanden	6	106,00	±19,86	
17 Jahre	Keine NC	0	-	-	-
	NC vorhanden	4	95,75	±17,06	
18 Jahre	Keine NC	2	114,00	±48,08	0,733
	NC vorhanden	3	102,00	±26,29	

Tabelle 29: Glomeruläre Filtrationsrate (GFR) bei Patienten mit und ohne Nephrokalzinose

8 DANKSAGUNG

Für die Möglichkeit der Promotion zu diesem Thema und für seine freundliche Unterstützung möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. med. Olaf Hiort bedanken.

Desweiteren danke ich Herrn Dr. med. Marius Schumacher für das Überlassen der im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Daten und für seine fachkundige Betreuung.

Ebenfalls richtet sich ein großer Dank an Frau PD Dr. rer. nat. Annika Waldmann für ihre hilfreiche und freundliche Beratung bei der statistischen Auswertung.

Zudem möchte ich allen Ärzten und Patienten danken, die Ihre Daten zur Verfügung gestellt und diese Studie damit erst ermöglicht haben.

Von ganzem Herzen danke ich auch meinem Mann für seine liebevolle und unermüdliche Unterstützung.

9 LEBENSLAUF



Persönliche Angaben

Name	Cathrin Marcussen
Geburtsdatum, -Ort	03.07.1982 in Tønsberg, Norwegen
Staatsangehörigkeit	Norwegisch

Hochschulausbildung

08/2001- 06/2002	Sport Grundstudium an der norwegischen Sporthochschule, (Norges Idrettshøyskole), Oslo
10/2002 - 12/2008	Studium der Medizin an der Universität zu Lübeck
08/2007 - 07/2008	Praktisches Jahr <ol style="list-style-type: none">1. Tertial: Pädiatrie, UKSH Campus Lübeck2. Tertial: Chirurgie, Hue College of Medicine and Pharmacy, Vietnam3. Tertial: Innere Medizin, Sana Klinikum Lübeck

Dissertation (Zeitraum vom Beginn bis zur Abgabe)

01/2009 - 05/2009	Datenerhebung
04/2010 - 08/2010	Auswertung der Daten
12/2011 – 02/2012	Schriftliche Ausarbeitung
01/2014	Fertigstellung

Berufliche Tätigkeit

06/2009 - 03/2010	Assistenzärztin im distriktpsychiatrischen Zentrum (Søndre Vestfold DPS), Sandefjord, Norwegen
09/2010 - 10/2011	Assistenzärztin in der Curschmann Klinik, Rehabilitationsklinik für Kardiologie, Angiologie und Diabetologie
03/2012 – 01/2013	Assistenzärztin in der Abteilung für Innere Medizin, Kongsberg sykehus, Vestre Viken HF, Norwegen
01/2013 – 01/2014	Assistenzärztin in der Abteilung für Physikalische Medizin und Rehabilitation, Sykehuset i Vestfold, Norwegen