

Aus der Universitätskinderklinik, Bereich pädiatrische Hämatologie und
Onkologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

**Knochenstatus bei Kindern und Jugendlichen nach
Therapie eines Hodgkin-Lymphoms oder soliden Tumors
unter Verwendung der Digitalen Radiogrammetrie (DXR)**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Ellen Kuscher
aus Görlitz
Magdeburg 2013

Dokumentationsblatt

Bibliographische Beschreibung

Kuscher, Ellen:

Knochenstatus bei Kindern und Jugendlichen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms oder soliden Tumors unter Verwendung der Digitalen Radiogrammetrie (DXR). 2013. – 92 Bl.: 18 Abb., 14 Tab.

Kurzreferat:

Anhand von 53 Patienten, die in ihrer Kindheit oder Jugend an einem soliden Malignom oder Hodgkin-Lymphom erkrankten und im Rahmen der Therapieprotokolle der GPOH behandelt wurden, erfolgte die Bestimmung des Knochenstatus mittels eines neuen Osteodensitometieverfahrens, der Digitalen X-Ray-Radiogrammetrie (DXR). An im Rahmen der onkologischen Nachsorge angefertigten Röntgenaufnahmen der linken Hand wurden retrospektiv die Knochenmineraldichte (DXR-BMD) und der Metakarpalindex (DXR-MCI) analysiert. Zusätzlich wurden die zum Zeitpunkt der Röntgenaufnahmen ermittelten anthropometrischen Daten sowie Laborparameter erfasst und ausgewertet.

Es fand sich eine positive Korrelation der DXR-Parameter mit dem Alter, der Körperhöhe und dem BMI. Zudem wiesen Jungen im Mittel höhere DXR-BMD-Werte auf als Mädchen.

Nach Einteilung der Patienten entsprechend der kumulativen Dosis in drei Gruppen je Zytostatikum wurden die DXR-Parameter der einzelnen Dosisgruppen untereinander verglichen. Das Alter und Geschlecht zeigten hierbei einen signifikanten Einfluss. Bei der Mehrzahl der Zytostatika fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Eine Abnahme der Knochendichte im Rahmen der Zytostatikatherapie zeigte sich nicht. Jedoch ließ sich unerwartet mit steigender kumulativer Prednisolondosis ein Anstieg der DXR-Parameter nachweisen, was auch nach Literaturstudium nicht erklärbar war.

Anschließend wurden die DXR-Parameter der Patienten mit denen eines aus 497 Kindern und Jugendlichen bestehenden gesunden Referenzkollektivs verglichen. Auch hier bestand kein signifikanter Unterschied zwischen erkrankten und gesunden Kindern.

Schlüsselwörter:

Digitale – X-Ray – Radiogrammetrie – DXR – Knochenstatus – Knochenminderaldichte – Bone mineral densitiy – BMD – Metakarpalindex – MCI

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	8
1.1. Maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter: Häufigkeiten und Prognose ...	8
1.2. Knochenstoffwechsel im Kindes- und Jugendalter.....	9
1.3. Definition der Osteoporose und Bedeutung im Kindesalter.....	10
1.4. Zytostatika und ihre Nebenwirkungen.....	11
1.4.1. Akute und verzögert auftretende Nebenwirkungen.....	12
1.4.2. Spätfolgen der onkologischen Therapie	12
1.5. Onkologische Therapie und ihre Nebenwirkungen auf den Knochen.....	13
1.5.1. Zytostatika und ihr Einfluss auf den Knochenstoffwechsel	13
1.5.2. Strahlentherapie und ihr Einfluss auf den Knochen.....	15
1.5.3. Knochenstatus nach Therapie einer ALL im Kindesalter	16
1.5.4. Knochenstatus nach Therapie solider Tumoren im Kindesalter.....	16
1.6. Osteodensitometrische Verfahren	17
1.6.1. Osteodensitometrie im Kindesalter.....	17
1.6.2. DXR – Vor- und Nachteile der klinischen Anwendung.....	17
1.6.3. DXR-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen	19
1.6.4. DXR-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen	19
1.6.5. DXR-Anwendung im Erwachsenenalter	20
1.7. Problemstellung.....	20
2. Material und Methoden	22
2.1. Patientencharakteristik	22
2.1.1. Patientenanzahl, Diagnosen und Geschlecht.....	22
2.1.2. Therapie	22
2.1.3. Röntgenaufnahmen	23

2.1.4. Anthropometrische Daten	24
2.1.5. Laborparameter	25
2.2. Therapieoptimierungsstudien	26
2.3. Digitale computer-assistierte X-Ray-Radiogrammetrie (DXR).....	26
2.4. Statistische Auswertung	30
3. Ergebnisse.....	32
3.1. DXR-Parameter in Abhängigkeit von Alter, Körperhöhe, Geschlecht und BMI.....	32
3.1.1. DXR-BMD und -MCI in Abhängigkeit von Alter und Körperhöhe	32
3.1.2. DXR-Parameter in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	34
3.1.3. DXR-Parameter in Abhängigkeit vom BMI	34
3.2. DXR-Parameter in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis	35
3.2.1. DXR-BMD in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis unter Berücksichtigung der Einflussgrößen Alter und Geschlecht	36
3.2.2. DXR-MCI in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis unter Berücksichtigung der Einflussgrößen Alter und Geschlecht	37
3.3. Vergleich der Patientengruppe mit einer Referenzgruppe	40
3.4. Betrachtung einzelner Patienten hinsichtlich anthropometrischer Daten und der Laborwerte in Bezug auf die DXR-BMD	43
4. Diskussion	46
4.1. Steigende Lebenserwartung bei Kindern mit Krebserkrankungen – Ursachen, Folgen und Bedeutung der Nachsorge	46
4.2. DXR – ein neues Osteodensitometrieverfahren –	47
4.3. Vergleich der Ergebnisse mit den bisher publizierten Daten.....	49
4.3.1. DXR-Parameter in Bezug auf anthropometrische Daten	49
4.3.2. Einfluss der Zytostatika auf die Knochenmineraldichte.....	50
4.4. Onkologische Patienten und ihr Knochenstoffwechsel.....	56
4.5. Kritische Analyse und Schlussfolgerung.....	6161
5. Zusammenfassung	63
6. Literaturverzeichnis	64

7. Anhang	85
Danksagung	90
Ehrenerklärung	91
Lebenslauf	92

Abkürzungsverzeichnis

ALL	– Akute lymphatische Leukämie
AML	– Akute myeloische Leukämie
AON	– Avaskuläre Osteonekrosen
AP	– Alkalische Phosphatase
BMD	– bone mineral density, Knochenmineraldichte
BMI	– Body Mass Index
COSS	– German-Austrian-Swiss Co-operative Osteosarcoma Study Group
CT	– cortical thickness, Kortikalisdicke
DAL	– Deutsche Arbeitsgemeinschaft für Leukämieforschung und – behandlung im Kindesalter
DXA	– Dual-energy X-Ray-Absorptiometry
DXR	– Digitale X-Ray-Radiogrammetry
GHD	– Growth hormone deficiency, Wachstumshormonmangel
GPOH	– Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie
HD-MTX	– Hochdosis-Methotrexat
KA	– Knochenalter
KOF	– Körperoberfläche
LESS	– Late Effects Surveillance System
LWS	– Lendenwirbelsäule
M	– männlich
MCI	– metacarpal index, Metakarpalindex
MTX	– Methotrexat
NHL	– Non-Hodgkin-Lymphom
OBW	– outer bone width, äußerer Knochendurchmesser
PBM	– Peak bone mass
QUS	– Quantitativer Ultraschall
(p)QCT	– (periphere) quantitative Computertomografie

RöA	– Röntgenaufnahme
ROI	– Region of interest
SD	– Standardabweichung (Standard deviation)
Sig.	– Signifikanz
SIOP	– International Society of Pediatric Oncology
TG	– Therapiegruppe
TSH	– Thyreotropin
VCR	– Vincristin
VP 16	– Etoposid
W	– weiblich
ZNS	– Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1. Maligne Erkrankungen im Kindes- und Jugendalter:

Häufigkeiten und Prognose

Jährlich erkranken in Deutschland etwa 1.800 Kinder und Jugendliche an einem Malignom. Durchschnittlich sind 15 pro 100.000 der unter 15-jährigen Kinder betroffen. Nach den akuten Leukämien, die ein Drittel der onkologischen Erkrankungen ausmachen, folgen die soliden Tumoren. Unter diesen bilden mit einem Anteil von 20% die Tumoren des Zentralnervensystems (ZNS) die größte Diagnosegruppe (92). Mit abnehmender Häufigkeit treten maligne Lymphome, Tumoren des sympathischen Nervensystems, Weichteilsarkome, Nieren-, Knochen- und Keimzelltumoren auf, während Karzinome im Kindesalter sehr selten beobachtet werden (43, 92).

Hinsichtlich der Altersverteilung der Malignome ist zu beobachten, dass embryonale Tumoren und die akute lymphatische Leukämie (ALL) meist bereits in den ersten sechs Lebensjahren auftreten, während ältere Kinder vergleichsweise häufiger an Knochentumoren und Lymphomen erkranken (43).

In Deutschland werden über 90% aller Kinder und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen in circa 25 aktiven Therapieoptimierungsstudien der GPOH einheitlich behandelt (173). Diese multizentrischen Studien haben in den letzten drei Jahrzehnten erheblich zur Verbesserung der Behandlungsqualität und somit der Überlebenschancen onkologischer Patienten beigetragen, so dass inzwischen gute Prognosen erreicht werden können (43, 62). Die 5-Jahres-Überlebensraten aller malignen pädiatrischen Erkrankungen sind von weniger als 10%–20% in den 50er und 60er Jahren heute auf über 80% angestiegen (43, 92). Abhängig von der Tumorentität können derzeit Überlebensraten von 60 bis über 90% erreicht werden (43, 50, 92, 162, 176).

Aufgrund der gestiegenen durchschnittlichen Lebenserwartung nimmt die Anzahl der Überlebenden zu, die im Kindesalter eine onkologische Therapie erhalten haben. Die Überwachung dieser Patienten ist notwendig, um Spätfolgen der intensiven Chemo- und Radiotherapie rechtzeitig erkennen und behandeln zu können (108). In den Therapieoptimierungsstudien steht neben der Prognoseverbesserung seit den 80er Jahren gleichzeitig die Vermeidung von Nebenwirkungen und Langzeitfolgen der Therapie, u.a. auf den Knochenstoffwechsel, im Blickpunkt des wissenschaftlichen Interesses (43).

1.2. Knochenstoffwechsel im Kindes- und Jugendalter

Der Knochen unterliegt im Kindes- und Jugendalter bedingt durch Wachstum und Pubertät erheblichen quantitativen und qualitativen Veränderungen. Während des Wachstums steigt die Skelettmasse fortschreitend. Die so genannte peak bone mass (PBM) wird definiert als die maximal erreichte Knochenmasse, die zum Ende der Knochenreifung vorhanden ist (20, 116). Studien konnten beweisen, dass eine möglichst hohe PBM eine entscheidende Bedeutung bei der Prävention der Osteoporose und assoziierter Frakturen erlangt. Ein hoher Ausgangswert stellt eine wichtige Knochenmassereserve im höheren Lebensalter dar (43, 127, 133, 177). Eine geringere PBM bedingt ein höheres Osteoporose- und damit Frakturrisiko (133, 134, 169, 238).

Die PBM wird durch Interaktion unterschiedlicher Faktoren beeinflusst. Unter diesen Faktoren machen genetische Faktoren den größten Anteil aus. In Zwillingsstudien konnten hereditäre Faktoren bis zu 90% der Schwankungen in der Knochenmasse erklären (169, 238). Dazu zählen beispielsweise der Vitamin-D- oder Östrogenrezeptor-Genotyp (127, 170, 190, 238). Alter, Körperhöhe, Körpergewicht und BMI korrelieren signifikant mit der Knochenmineraldichte (BMD) (3, 48, 65, 84, 135, 169, 170). Bei gesunden Kindern korrelieren BMD und Knochenalter (KA) positiv miteinander. Kinder mit verzögertem Wachstum weisen hingegen eine Retardierung des KA und damit eine verminderte Knochendichte auf (134). Es konnte gezeigt werden, dass das KA am besten geeignet ist, die Knochenmasse bei Kindern vorherzusagen (84).

Ein Fünftel der Schwankungen in der PBM lassen sich durch exogene bzw. Umweltfaktoren erklären. Folgende Umweltfaktoren spielen beispielsweise eine Rolle:

- Ernährungsfaktoren: Kalzium- und Vitamin-D-Aufnahme, Unterernährung bzw. Anorexie (3, 127, 142, 169, 191, 238)
- Körperliche Aktivität / Training (42, 49, 115, 142, 169, 189, 234)
- Endokrinopathien: Wachstumshormonmangel (61, 67, 142), Hypogonadismus (142)
- Medikamente: Glukokortikoide, Antikonvulsiva, Methotrexat (MTX).

Das Alter des Erreichens der PBM wird kontrovers diskutiert. Es existieren keine einheitlichen Aussagen. Bei präpubertären Kindern bestehen noch keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Knochenmasse. Mit Beginn der Pubertät, bei Mädchen etwa ab dem 11. Lebensjahr und bei Jungen zwei Jahre später, steigt die Knochenmasse kontinuierlich. Der steilste Anstieg ist dabei bis zum 16. Lebensjahr zu beobachten, wobei Jungen einen steileren Anstieg der Knochenmasse aufweisen (169,

201, 224). Die Mehrheit der PBM (bis zu 80-90%) wird während der späten Adoleszenz (etwa 18. Lebensjahr) erreicht, gefolgt von einem akzelerierten Anstieg (Konsolidation). Sie erreicht schließlich ihr Maximum in der dritten bis vierten Lebensdekade (18, 27, 27, 54, 74, 124, 201, 224). Bei Mädchen beginnt der Erwerb der Knochenmasse zwar früher, sie erreichen jedoch eine geringere PBM als Jungen (129, 163). Nach Erreichen der PBM beginnt der Knochenmassenverlust (54).

Zu erwähnen ist, dass die PBM in unterschiedlichen Skelettregionen zu verschiedenen Zeiten erreicht wird, so z. B. in den langen Röhrenknochen (Radius, Tibia) später als am Schenkelhals und der Wirbelsäule (116).

1.3. Definition der Osteoporose und Bedeutung im Kindesalter

Der Begriff Osteoporose wurde 1993 auf der „International Consensus Development Conference“ in Hongkong definiert:

„Die Osteoporose ist eine systemische Skeletterkrankung, die durch eine verminderte Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochens gekennzeichnet ist. Dies führt zu einer krankhaft erhöhten Knochenbrüchigkeit mit erhöhtem Frakturrisiko.“ (1, 95)

Die densitometrische Klassifikation der Osteoporose erfolgt auf Grundlage der WHO-Richtlinien anhand des T- und Z-Scores (Tab. 1) (95, 96, 225, 231).

Tab. 1: Klassifikation der Osteoporose

Bezeichnung	Definition
Normaler Knochen	-1 SD < T-Score < +1 SD
Osteopenie (geringe Knochenmasse)	-2,5 SD < T-Score < -1 SD
Osteoporose	T-Score < - 2,5 SD, keine Fraktur
Schwere/manifeste Osteoporose	T-Score < -2,5 SD + Fraktur

Der T-Score bezeichnet die Standardabweichung (SD) der gemessenen BMD des Patienten vom Durchschnittswert einer gesunden, geschlechtsspezifischen Referenzpopulation gleicher ethnischer Herkunft im Alter von 30 Jahren.

Der Z-Score ist die SD der gemessenen BMD des Patienten von der mittleren BMD eines alters- und geschlechtsgleichen Referenzkollektivs gleicher ethnischer Herkunft (215).

Die Osteoporose ist nicht nur eine Erkrankung des Erwachsenenalters, sie tritt inzwischen auch häufiger im Kindesalter auf. Gründe dafür sind zum einen der vermehrte Einsatz von Glukokortikoiden in der Therapie entzündlicher und chronischer Erkrankungen (38, 136) und zum anderen chronische Erkrankungen selbst. Neoplasien wie Leukämien, Neuroblastome, Lymphome und Hirntumoren begünstigen durch Knocheninfiltration oder die onkologische Therapie die Entstehung einer Osteoporose (99, 144, 155). Die Zöliakie (76, 117), zystische Fibrose (34, 139) und entzündliche Darmerkrankungen (89) können durch Malabsorption zur Osteoporose führen. Auch bei Endokrinopathien wie dem Hypogonadismus, der Hyperthyreose (204) oder dem Morbus Cushing findet man eine verminderte Knochenmasse.

Als Ursachen der Osteoporose im Kindesalter kommen weiterhin in Frage: idiopathische juvenile Osteoporose als primäre Osteoporoseform, genetische Ursachen (Osteogenesis imperfecta, Turner-Syndrom, Marfansyndrom, Homocystinurie) (41, 239), Diabetes mellitus, Anorexia nervosa (3, 191), Mangel- bzw. Fehlernährung, Vitamin-D-Mangel (29), chronische Leber-, Darm- oder Nierenerkrankungen, Rheumatoide Arthritis, Medikamente (Heparin, Antikonvulsiva, Immunsuppressiva, Kortikosteroide, MTX) und Inaktivität/Immobilisation (42, 49, 142).

1.4. Zytostatika und ihre Nebenwirkungen

Die in der pädiatrischen Onkologie angewandten Zytostatika entstammen unterschiedlichen Substanzgruppen (222):

- alkylierende Substanzen: Stickstofflost-Derivate (Cyclophosphamid, Ifosfamid, Melphalan), Alkylsulfonate (z. B. Busulfan), Procarbazin und Dacarbazin
- Antimetabolite: Folsäure-Analoga (MTX), Purin-Analoga (Thioguanin, 6-Mercaptopurin), Pyrimidin-Analoga (Cytarabin, Gemcitabin)
- Pflanzliche Zytostatika: Vincaalkaloide (Vincristin, -blastin), Etoposid
- Zytostatische Antibiotika: Actinomycin D, Anthrazykline (Doxo-, Daunorubicin)
- Platin-Verbindungen (Cis- und Carboplatin)

Die onkologische Therapie, die neben der Chemotherapie auch die operative und Strahlentherapie einschließt, ist mit verschiedenen akuten und chronischen Nebenwirkungen assoziiert. Diese werden in den folgenden Kapiteln ausführlicher besprochen.

1.4.1. Akute und verzögert auftretende Nebenwirkungen

Neben akuten Nebenwirkungen wie Myelosuppression, Alopezie und Schleimhautschädigungen geht die Chemotherapie mit einer Vielzahl an Allgemeinsymptomen (9, 101, 111, 154, 182, 222) und reversiblen oder chronischen Organschäden einher. Leberfunktionsstörungen (8, 45), Neuropathien (35, 52, 112), Enzephalopathien (2, 132), Kardiomyopathien (113, 240) sowie Hörschäden spielen eine Rolle (40, 102). Eine weitere kontrollbedürftige dosislimitierende Nebenwirkung ist die Nephrotoxizität. Die Ifosfamid- und Platin-induzierte Nephropathie hat jeweils, bedingt durch Tubulusfunktionsstörungen und vermehrte renale Elektrolytexkretion, Serumelektrolytverschiebungen mit einhergehenden Veränderungen im Kalzium- und Phosphat- sowie Magnesiumhaushalt zur Folge (10, 106, 114, 183, 187, 195).

1.4.2. Spätfolgen der onkologischen Therapie

Patienten mit Hirntumoren und Hodgkin-Lymphomen sind einem besonders hohen Risiko für Therapiespätfolgen ausgesetzt. Neben chronischen Organschäden sind primär die Endokrinopathien zu nennen, die zum Großteil als Folge der Strahlentherapie auftreten. Unter den Zytostatika-induzierten endokrinologischen Störungen sind insbesondere die Gonadotoxizität und Infertilität zu nennen. Bei Frauen manifestieren sich Fertilitätsstörungen durch eine Amenorrhoe (15, 19) und frühzeitige Ovarialinsuffizienz bzw. Menopause (104, 110). Infolge der vorzeitigen Ovarialinsuffizienz kann es zu spinalen Knochendichteverminderungen kommen. Bei Männern hingegen konnten im Rahmen der Gonadotoxizität mit einhergehender Azoospermie bisher keine BMD-Veränderungen beobachtet werden (81, 103, 180).

Bedingt durch strahleninduzierte Schäden im Bereich der Hypothalamus-Hypophysen-Achse treten neuroendokrine Störungen wie Wachstumshormonmangel, zentrale Schilddrüsendysfunktionen, hypogonadotroper Hypogonadismus bis hin zum Panhypopituitarismus auf (37, 39, 51, 58, 66). Weiterhin kann es infolge Schädelbestrahlung zu Gewichtsproblemen kommen (148).

Bestrahlungen im Halsbereich haben Störungen der Schilddrüse zur Folge, wie Struma- und Knotenbildung sowie eine Hypo- oder Hyperthyreose (37, 39, 58, 184, 188).

Neben den Endokrinopathien kann die intensive Krebstherapie mit schwerwiegenden Organpärfolgen verbunden sein. Besonders gefürchtet ist die Entwicklung von Zweitneoplasien (17, 90, 198, 212).

Daneben kommen als Therapiespätfolgen in Frage: chronische Organschäden, kardiovaskuläre Störungen (Schlaganfälle, Koronare Herzkrankheit, frühzeitige

Arteriosklerose) (30, 66, 82) sowie neuropsychiatrische bzw. neurokognitive Spätfolgen (51, 241).

1.5. Onkologische Therapie und ihre Nebenwirkungen auf den Knochen

Kinder mit malignen Erkrankungen sind bedingt durch die Erkrankung selbst oder die Komplikationen der intensiven onkologischen Therapie einem erhöhten Risiko für Störungen der Knochenmineralisation ausgesetzt.

1.5.1. Zytostatika und ihr Einfluss auf den Knochenstoffwechsel

Zahlreiche Zytostatika haben Einfluss auf die Knochendichte, das Knochenwachstum und die allgemeine Skelettentwicklung, wobei der trabekuläre Knochen metabolisch aktiver und somit chemosensitiver ist als der kortikale Knochen (47, 97).

Nephrotoxische Zytostatika, darunter Ifosfamid und die Platinderivate, beeinflussen durch proximale Tubulusschädigung den Kalzium- und Phosphathaushalt und führen zur Hypokalzämie und Hypophosphatämie (10, 106, 114, 167, 183). In bis zu 10% der Fälle wird die Entwicklung eines renalen Fanconi-Syndroms mit Glukosurie, Proteinurie, Aminoazidurie und renalem Phosphat- und Bikarbonatverlust beobachtet. Im Rahmen des Fanconi-Syndroms kann es bei pädiatrischen Patienten zu hypophosphatämischer Rachitis, Wachstumsstörungen sowie Veränderungen der Knochenmineraldichte kommen (106, 114, 165, 183, 186, 194). Die Platin-induzierte Hypomagnesiämie führt zur verminderten Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten, was eine Osteopenie sowie Verdünnung der Wachstumsfugen bedingt (223). An Ratten mit Hypomagnesiämie konnte man beobachten, dass das trabekuläre Knochenvolumen abnimmt, die Anzahl an Osteoblasten sinkt und die Knochenresorption durch vermehrte Anzahl an Osteoklasten zunimmt. Im Serum führt die Hypomagnesiämie zu einem Abfall von Parathormon und 1,25-(OH)₂-Vitamin D (171, 172, 223).

Auch für die Zytostatika Vincristin (VCR), Etoposid (VP16), Dauno- und Doxorubicin, Cyclophosphamid, Cisplatin, Asparaginase und Actinomycin D konnte in verschiedenen In vitro-Studien und in Tierexperimenten ein negativer Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und das Knochenwachstum nachgewiesen werden. Es wurden unterschiedliche Mechanismen identifiziert, die zur Entwicklung einer Osteopenie beitragen (33, 46). Durch Suppression der Chondrozytenproliferation in den Wachstumsfugen und Reduktion der

Zelldichte in der Proliferationszone wird das Knochenwachstum beeinträchtigt (210, 211, 237).

Der Folsäureantagonist MTX kann im Rahmen einer Osteopathie zu Knochenschmerzen, Frakturen oder einer Osteopenie bzw. Osteoporose führen. Erstmals wurde die MTX-Osteopathie bei Leukämiepatienten beschrieben (53, 140, 158, 192). Durch Suppression der Osteoblastenaktivität sowie durch Stimulation der Osteoklasten-Rekrutierung trägt MTX zur Entwicklung einer Osteopenie bei (126, 205, 230). Zusätzlich wird durch MTX das Wachstum negativ beeinflusst. Der Antimetabolit induziert eine Apoptose in den Chondrozyten, supprimiert die Chondrozytenproliferation und reduziert die Dicke der Wachstumsfugen (236).

Kortikosteroide führen durch eine Vielzahl von direkten und indirekten Mechanismen zu einer sekundären Osteoporose mit erhöhtem Frakturrisiko insbesondere am trabekulären Knochen, dabei typischerweise im Bereich der Lendenwirbelsäule (LWS) (11, 31, 107, 161, 165, 218). Der größte und schnellste BMD-Verlust ereignet sich im ersten Jahr der Therapie gefolgt von einer Art Plateau (31, 233).

Durch Hemmung der Osteoblastogenese und der Osteoblastenaktivität sowie durch Steigerung der Osteoklastenaktivität und Apoptose der Osteozyten tragen Kortikosteroide zu einer Verminderung der Knochenmineralisation bei (31, 118, 153, 161, 227, 229, 233). Eine gesteigerte renale Kalziumausscheidung und verminderte intestinale Kalziumresorption begünstigt eine negative Kalziumbalance. Es resultieren ein sekundärer Hyperparathyreoidismus und folglich eine erhöhte Knochenresorption und verminderte Knochendichte (31, 69, 118, 153, 161, 161, 227, 233). Ein weiterer Mechanismus, durch den Kortikosteroide zur Osteoporose beitragen, ist die Beeinflussung des endokrinen Systems. Durch verminderte Sekretion der hypophysären gonadotropen, der adrenalen und gonadalnen Hormone kommt es zum Hypogonadismus (119, 152, 161, 233). Zudem beeinträchtigen Glukokortikoide die lokale somatotrope Wirkung von GH und IGF-I (91, 233).

Eine weitere Nebenwirkung im Rahmen der Kortikosteroidtherapie ist die Entwicklung ischämischer avaskulärer Knochennekrosen (AON). Ihde und De Vita beschrieben als eine der Ersten den Zusammenhang zwischen einer Kortikosteroid-enthaltenden Kombinationschemotherapie und der Entwicklung von AON bei vier Lymphom-Patienten (83). In einer retrospektiven Untersuchung an 1409 Kindern mit Hochrisiko-ALL konnte bei 9,3% der Patienten eine AON insbesondere im Bereich der gewichttragenden Gelenke innerhalb von drei Jahren nach Therapiebeginn diagnostiziert werden (125).

Die Pathogenese und Ätiologie von Osteonekrosen ist noch nicht vollständig geklärt. Steroide bewirken unter anderem durch Erhöhung der Fettzellmasse im Knochenmark nichttraumatische mikroskopische Fettembolien in den Endarterien verschiedener Organe (72, 157, 199). Weiterhin kann es im Rahmen einer Steroidosteoporose zu stressinduzierten (Mikro-) Frakturen der Knochentrabekel kommen, die eine Zerstörung intratrabekulärer Blutgefäße bewirken und eine Nekrose zur Folge haben. Eine erhöhte Blutviskosität und Gerinnbarkeit spielen in der Pathogenese ebenfalls eine Rolle (72, 199). AON konnten jedoch auch infolge einer Chemotherapie ohne Glukokortikoide beobachtet werden (71, 123, 146). Dabei scheinen Cyclophosphamid und MTX potentielle Risikofaktoren darzustellen (55, 146).

1.5.2. Strahlentherapie und ihr Einfluss auf den Knochen

Neben der Zytostatikatherapie hat auch die Strahlentherapie einen negativen Einfluss auf den Knochenstoffwechsel und das Wachstum bei Kindern. Der dosisabhängige Effekt der Bestrahlung zeigt sich an allen Komponenten des wachsenden Knochens, sowohl an der Epiphyse als auch der Dia- und Metaphyse und der Knorpelmatrix (60, 165). Es besteht ein direkter zytotoxischer Effekt auf die Chondrozyten der Epiphyse (211). Durch Störungen der Chondro- und Osteogenese kommt es zu einem frühzeitigen Schluss der Epiphysenfugen und folglich zur axialen Knochenverkürzung mit einhergehender Wachstumsretardierung (60, 165).

Ein indirekter Effekt der Strahlentherapie auf das Knochenwachstum und die Knochenmineraldichte entsteht durch die Bestrahlung der neuroendokrinen Achse (60, 75, 227). Der strahleninduzierte Wachstumshormonmangel (GHD) und zentrale Hypogonadismus bedingen eine Wachstumsretardierung und BMD-Abnahme (36, 80, 93, 179, 221, 227). Der Hypothalamus ist strahlensensitiver als die Hypophyse und wird bei Dosen von weniger als 40-50 Gy geschädigt. Dosen ab 18 Gy können zu einem GHD führen. Der genaue Mechanismus, durch den die Schädelbestrahlung die Knochenmineraldichte reduziert, ist noch unklar. Jedoch stellen Hypogonadismus und GHD entscheidende Faktoren dar (80, 159).

Der durch Bestrahlung der Reproduktionsorgane bedingte primäre Hypogonadismus führt bei Frauen ebenfalls zu einer verminderten Knochendichte. Ovarielle Dysfunktion und vorzeitige Menopause sind mit Bestrahlungsdosen von ≥ 10 Gy bei präpubertären und ≥ 5 Gy bei pubertären Frauen assoziiert (227).

1.5.3. Knochenstatus nach Therapie einer ALL im Kindesalter

Der Knochenstatus bei Langzeitüberlebenden einer onkologischen Erkrankung im Kindesalter wurde an Leukämie-Patienten ausführlich untersucht. Sie weisen signifikant geringere BMD-Werte auf als andere onkologische Patienten und sind einem erhöhten sekundären Osteopenie- bzw. Osteoporoserisiko bis zu 20 Jahre nach Therapie ausgesetzt (7, 11, 99, 219, 226). Es ließ sich nachweisen, dass diese Patienten bereits bei Diagnosestellung eine BMD-Verminderung aufweisen können (70, 220). Das legt den Verdacht nahe, dass der Erkrankungsprozess selbst durch leukämische Knocheninfiltration zu Veränderungen im Knochenmetabolismus bei Kindern beiträgt (11).

Die Pathogenese der Osteopenie bzw. Osteoporose pädiatrischer ALL-Patienten ist multifaktoriell. Patientenalter (über zehn Jahre), Geschlecht (männlich), Rasse (Weiße) und Schädelbestrahlung korrelieren mit Verminderungen der BMD (5, 7, 11, 99, 200, 221). Kinder ohne Schädelbestrahlung weisen signifikant höhere BMD-Werte auf als Patienten mit positiver Strahlenanamnese (99, 226). Des Weiteren tragen die Kortikosteroid- und/oder MTX-Therapie sowie Hormonmangelsyndrome zur Entwicklung einer Osteoporose bei Langzeitüberlebenden einer ALL bei (32, 122, 140, 158, 192).

1.5.4. Knochenstatus nach Therapie solider Tumoren im Kindesalter

Neben Studien zur ALL existieren Untersuchungen, die ihr Augenmerk auf Veränderungen des Knochenstoffwechsels und der Knochenmineraldichte bei pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren gelegt haben.

Das endokrine System Überlebender eines Hirntumors im Kindesalter wird, wie bei der ALL, sowohl durch die Strahlen- als auch durch die Chemotherapie beeinflusst (36, 75, 122, 155). Die Schädelbestrahlung kann neben einem GHD einen Hypogonadismus und eine Hypothyreose zur Folge haben (14, 36, 122, 155). Bestrahlte Hirntumorpatienten weisen aufgrund dieser multiplen Endokrinopathien ein erhöhtes Osteoporoserisiko auf (75, 147) (siehe auch Kapitel 1.4.2. und 1.5.2.). Daneben spielt die lokale Strahlentherapie der LWS zusätzlich eine Rolle bei einem lokalen Knochenverlust (155).

Auch Langzeitüberlebende eines Osteosarkoms zeigen Veränderungen des Knochenmetabolismus. Holzer et al. konnten bei 65% der erwachsenen Probanden, die in ihrer Kindheit aufgrund eines hochmalignen Osteosarkoms u.a. mit MTX behandelt wurden, BMD-Defizite aufzeigen. Nur 17 Patienten (35%) wiesen normale BMD-Werte auf (79). Kaste et al. fanden heraus, dass das Risiko für BMD-Defizite nach Therapie eines Sarkoms signifikant mit dem Alter bei Diagnose und der kumulativen Cyclophosphamiddosis steigt (98).

Bedingt durch Hormonmangelsyndrome, Strahlentherapie des Skeletts und die medikamentöse Therapie mit Kortikosteroiden und MTX haben auch Lymphom-Patienten ein erhöhtes Risiko für BMD-Verminderungen (78, 144, 174).

Des Weiteren weisen Überlebende eines Wilmstumors oder Neuroblastoms ein erhöhtes Osteoporoserisiko auf (5, 100, 150).

Faktoren neben der Therapie, die die Entwicklung einer Osteoporose bei pädiatrischen Tumorpatienten begünstigen, sind allgemeine Lifestyle-Faktoren wie Nikotinabusus, Fehlernährung (Kalzium- und Vitamin D-Mangel) und geringe körperliche Aktivität während der Therapie (12, 68, 85, 200, 226). Zudem scheinen zirkulierende Zytokine wie TNF bei der Pathogenese der tumorbezogenen Osteopenie eine Rolle zu spielen (16, 226).

1.6. Osteodensitometrische Verfahren

1.6.1. Osteodensitometrie im Kindesalter

Aufgrund der zunehmenden Zahl an Erkrankungen und Therapieregimen, die Wachstum und Entwicklung beeinflussen können, steigt in den letzten Jahren das Interesse an der Knochendichthemessung im Kindesalter.

Folgende nicht-invasive Osteodensitometrie-Verfahren finden in der Pädiatrie Anwendung (21, 105, 129, 130, 143, 202, 203, 213) (Tab. 8, Seite 85):

- 2-Spektren-Röntgenabsorptiometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)
- Quantitative Computertomografie (QCT) / periphere QCT (pQCT)
- Digitale X-Ray-Radiogrammetrie (DXR)
- Quantitativer Ultraschall (QUS)

Methode der Wahl ist die DXA, auf der die Osteoporose-Definition der WHO basiert und für die auch die größte vorhandene Datenbasis vorliegt. Auch für die pQCT existieren bereits deutsche Normwerte für das Kindesalter.

1.6.2. DXR – Vor- und Nachteile der klinischen Anwendung

Die Digitale X-Ray-Radiogrammetrie (DXR) als relativ neues Osteodensitometieverfahren gewinnt in den letzten Jahren zunehmend an klinischer Bedeutung. Es wurden bereits Referenzwerte sowohl für das Erwachsenen- als auch für das Kindes- und Jugendalter

publiziert. Dabei existieren Normwerte für ein kauasisches, nordamerikanisches, afro-amerikanisches und asiatisches Kollektiv sowie eigene regionale Referenzwerte (18, 27, 121, 129, 156, 181, 201, 214, 225, 235).

Grund für das wachsende Interesse an dieser Methodik ist unter anderem der geringe Präzisionsfehler, in der Literatur angegeben mit 0,16-2,7% (120), 0,6% (166) und 0,61-0,68% (88), der sich durch das vollautomatisierte objektive Messverfahren, den sehr geringen Weichteilfehler sowie die hohe Anzahl an Messungen, die zu jeder BMD-Berechnung beitragen, erklären lässt (28, 166).

Weitere Vorteile bestehen in der einfachen Handhabung, dem geringen Zeitaufwand und der bedienerunabhängigen Verfahrensweise. Eine externe Änderung der Regions of interest (ROI) durch den Anwender ist gerätetechnisch nicht möglich (88, 166). Es konnte eine hohe Reproduzierbarkeit nachgewiesen werden (120).

Die Filmqualität oder -marke, der Film-Fokus-Abstand oder das Belichtungslevel haben keinen Einfluss auf die Berechnung von DXR-BMD und –MCI. Es konnte jedoch ein signifikanter Einfluss der Röhrenspannung auf die BMD-Berechnung festgestellt werden, so dass diese konstant gehalten werden sollte (25, 120). Eine Beeinflussung der Messresultate durch überlagerndes Weichteilgewebe kann ausgeschlossen werden (28).

Für die DXR als retrospektiv anwendbare und kosteneffektive Methode ist ausschließlich die Anfertigung einer Röntgenaufnahme der linken Hand notwendig, woraus sich eine geringere Strahlenexposition (Strahlendosis 2-5 μ Sv) im Vergleich zur DXA ergibt. Bei Kindern mit chronischen Erkrankungen werden im Rahmen der Diagnostik häufig Handröntgenaufnahmen zur KA-Bestimmung angefertigt. Diese können dann zusätzlich zur Knochendichthemessung genutzt werden, ohne den Patienten einer erneuten Strahlenbelastung auszusetzen (120).

Ähnlich wie die DXA ist die DXR ein zweidimensionales Messverfahren, das ausschließlich die Ermittlung der Knochenmasse (in g/cm²) ermöglicht. Erst sekundär wird diese in ein Dichtemaß umgerechnet (129). Weiterhin erlaubt die DXR nur eine Bestimmung der *kortikalen* BMD am *peripheren* Knochen, während bei der DXA der *trabekuläre* Knochenverlust auch an *axialen* Messorten quantifiziert wird (166).

Eine hohe Korrelation der DXR-Parameter mit den DXA-Werten konnte mehrfach in Studien bewiesen werden (18, 166, 225). Jedoch ist ein direkter Vergleich der DXR-BMD und der DXA-BMD der LWS nicht möglich, da Wirbelkörper zum Großteil aus trabekulärem Knochen bestehen. Die DXR kann daher nicht das Ausmaß der Demineralisation des gesamten Skeletts abschätzen (130).

Die Anwendbarkeit der Methodik bei Kindern mit einem KA unter sechs Jahren ist aufgrund des mangelnden Kontrastes zwischen Weichteilgewebe und Knochen eingeschränkt, die Knochenränder der Metakarpalknochen werden durch die Software nicht ausreichend erkannt (121, 129, 201, 214).

Die BMD-Berechnung an Ausdrucken von initial digitalen Bildern ist ebenfalls limitiert. Der Reproduzierbarkeitsfehler ist signifikant höher im Vergleich zu konventionellen Ausdrucken. Ursache ist ein verstärktes Verwischen der Konturen durch den Druckprozess (120).

1.6.3. DXR-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen

In den letzten Jahren wurden verschiedene Arbeiten zur Anwendbarkeit der DXR im klinischen Alltag bzw. im Rahmen klinischer Studien veröffentlicht. Besonderes Interesse fand darin die Untersuchung der BMD bei Patienten mit chronischen Erkrankungen. Einige der Untersuchungen befassen sich mit dem Vergleich der DXR mit bisher etablierten Methoden wie der DXA, dem QUS oder der QCT.

Mentzel et al. und van Rijn et al. untersuchten mittels DXR die BMD an Kindern und Jugendlichen mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen. Bei einem Teil der Patienten konnten sie DXR-BMD-Verminderungen im Sinne einer Osteopenie nachweisen. Die Ergebnisse der Studie von Mentzel et al. korrelierten signifikant mit DXA-BMD-Werten der LWS oder des proximalen Femurs (130, 214).

Ebenso quantifizierten Mentzel et al. bei nierentransplantierten Kindern den BMD-Verlust mittels DXR. Bei drei von 22 Patienten war der DXR-BMD auf < -2,5 SD reduziert. Zwölf Patienten waren osteopenisch (131).

Anhand dieser Studien an chronisch erkrankten Kindern konnten die Autoren belegen, dass die DXR eine bei Kindern gut anwendbare Technik darstellt und zur Evaluierung des peripheren Knochenstatus sowie zur Abschätzung des Osteoporoserisikos geeignet ist.

1.6.4. DXR-Anwendung bei Kindern und Jugendlichen mit onkologischen Erkrankungen

Van Rijn et al. untersuchten in ihrer Arbeit die Korrelation der DXR mit der DXA als Standardmethode der Osteodensitometrie an pädiatrischen Patienten mit ALL bzw. einem Wachstumshormonmangel (213). Die Autoren konnten in beiden Populationen eine signifikante Korrelation beider Messmethoden nachweisen.

1.6.5. DXR-Anwendung im Erwachsenenalter

Im Erwachsenenalter legen die Untersuchungen zur DXR-Methode das Hauptaugenmerk auf die Rheumatoïdarthritis (RA) und die Osteoporose. Es ließen sich Vorteile der DXR gegenüber der DXA bei RA-Patienten nachweisen (22-24, 77, 86, 87). Weiterhin ist die DXR geeignet, um postmenopausale Frauen mit einer Osteoporose zu identifizieren (21). Eine signifikante Korrelation von QUS, pQCT und den DXA-Parametern mit denen der DXR konnte mehrfach belegt werden (23, 24, 59, 151).

Somit bestätigen o.g. Studien die DXR als gute diagnostische Methode zur Quantifizierung des Knochendichtheverlustes.

1.7. Problemstellung

In den letzten Jahrzehnten hat sich die Prognose von Kindern mit onkologischen Erkrankungen deutlich gebessert, so dass immer mehr Patienten das Erwachsenenalter erreichen. Gründe für die hohen Heilungsraten und die verbesserte Behandlungsqualität liegen insbesondere in einer einheitlichen Behandlung der Patienten im Rahmen von multizentrischen Therapieoptimierungsstudien. Während die Kurzzeitfolgen und Nebenwirkungen der onkologischen Therapie gut bekannt sind, weiß man derzeit noch wenig über mögliche Langzeitfolgen der intensiven Behandlung.

Bereits in zahlreichen Studien wurde der Knochenstoffwechsel nach Therapie eines pädiatrischen Tumors untersucht. Standardmethode für die Knochendichthemessung in den meisten Untersuchungen ist die DXA.

Ein relativ neues Osteodensitometrie-Verfahren ist die in dieser Arbeit angewandte Digitale X-Ray-Radiogrammetrie (DXR). Diese Methode wurde bisher selten im Kindes- und Jugendalter zur Beurteilung der Knochenmineraldichte eingesetzt. Eine hohe Korrelation der DXR-Parameter mit denen der DXA konnte mehrfach bewiesen werden.

Grundlage der hier vorliegenden Arbeit ist die Annahme einer verminderten Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen nach onkologischer Therapie. Dabei soll ein pädiatrisches Patientenkollektiv mit soliden Tumoren oder Hodgkin-Lymphomen betrachtet werden, das im Rahmen der Therapieprotokolle der GPOH mit Chemo- und/oder Radiotherapie behandelt wurde. Anhand von bereits vorliegenden Röntgenaufnahmen der linken Hand soll retrospektiv der Knochenstatus dieser Patienten mittels DXR untersucht und mit dem einer gesunden Kontrollgruppe verglichen werden.

Hierbei sollen folgende Fragen beantwortet werden:

- Gibt es einen Anhalt für Veränderungen des Knochenstatus im Vergleich zu einem gesunden Referenzkollektiv?
- Sind mögliche Veränderungen abhängig von den verabreichten Zytostatika und deren Dosierung?
- Bestätigen sich die in der Literatur erfassten alters-, gewichts- und geschlechtsspezifischen BMD- und MCI-Unterschiede?

2. Material und Methoden

2.1. Patientencharakteristik

2.1.1. Patientenanzahl, Diagnosen und Geschlecht

Das untersuchte Patientenkollektiv besteht aus insgesamt 53 Patienten, davon 29 weiblichen und 24 männlichen Geschlechts, die in ihrer Kindheit oder Jugend an einem soliden Malignom oder einem Hodgkin-Lymphom erkrankten. Alle Patienten wurden in der Klinik für Pädiatrische Hämatologie und Onkologie des Universitätskinderklinikums Magdeburg im Zeitraum von März 1988 bis Juli 2006 behandelt und befanden sich nach Therapieende in ambulanter Nachsorge.

In dieser Arbeit wurden patientenbezogene Daten, Therapiedaten sowie archivierte Röntgenaufnahmen (RöA) der linken Hand retrospektiv analysiert.

Anzahl, Geschlechtsverteilung und Alter der Patienten sind in Tab. 2 dargestellt.

Tab. 2: Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Patienten

Diagnose	Anzahl Patienten (n)	Häufigkeit Patienten (%)	Weiblich (n)	Männlich (n)	Alter von – bis (Jahre)
Hodgkin-Lymphom	23	43,4	11	12	8,4 – 25,3
Ewingsarkom	7	13,2	7	0	10,7 – 22,4
Osteosarkom	7	13,2	2	5	10,5 – 29,0
Rhabdomyosarkom	6	11,3	3	3	8,7 – 19,1
Wilmstumor	4	7,5	2	2	8,9 – 17,1
Medulloblastom	4	7,5	3	1	8,4 – 17,4
Neuroblastom	2	3,8	1	1	13,1 – 14,5
Gesamt	53	100	29	24	8,4 – 29,0

2.1.2. Therapie

Alle Patienten wurden diagnosespezifisch im Rahmen von Therapieprotokollen der GPOH medikamentös mittels Polychemotherapie behandelt. 69,8 % der Patienten (n=37) wurden zusätzlich bestrahlt, 30,2 % (n= 16) erhielten keine Radiotherapie.

Einzelheiten zur Anzahl und Verteilung der Patienten in die entsprechenden Therapie- oder Risikogruppen sowie Randomisierungsarme der jeweiligen Therapiestudien sind Tab. 9 im Anhang zu entnehmen (Tab. 9, Seite 86).

In dieser Arbeit wurden die Patienten entsprechend der verabreichten kumulativen Medikamentendosierungen pro Zytostatikum in drei Gruppen eingeteilt, wobei eine Gruppe das jeweilige Zytostatikum nicht erhielt (kumulative Dosis entspricht Null). Tab. 10 fasst die Patientengruppen zusammen (Tab. 10, Seite 87).

Nachfolgend sind die verabreichten mittleren und maximalen Medikamentendosen aller Patienten dargestellt, einschließlich derer mit der kumulativen Dosis Null (Tab. 3).

Tab. 3: Kumulative Zytostatikadosen aller Patienten (einschließlich Patienten mit kumulativer Dosis 0,0 mg/m²)

Zytostatika	Dosis Mittelwert (mg/m ²)	Dosis Median (mg/m ²)	Dosis Maximum (mg/m ²)
Anthrazykline	238,68	160,0	530,0
Methotrexat	16230,51	0,0	144000,0
Cyclophosphamid	1872,08	0,0	10500,0
Ifosfamid	22059,14	0,0	102000,0
Platinderivate	553,386	0,0	4500,0
Actinomycin D	2,116	0,0	12,0
Vincaalkaloide	14,698	16,1	46,5
Etoposid	973,148	1000,0	4150,0
Prednisolon	1411,13	0,0	4200,0
Procarbazin	2054,72	0,0	9000,0

Tab. 11 stellt ebenfalls die kumulativen Zytostatikadosen der Patienten dar, wobei die Patientengruppe mit der kumulativen Dosis Null nicht mit einbezogen wurde (Tab. 11, Seite 88).

2.1.3. Röntgenaufnahmen

Von den 53 Patienten wurden insgesamt 64 RöA (bis zu vier RöA pro Patient) in der Universitätsklinik für Diagnostische Radiologie und Nuklearmedizin Magdeburg im Zeitraum von September 1998 bis Februar 2008 angefertigt und mittels DXR ausgewertet.

In der statistischen Auswertung wurde jeweils ausschließlich die zuletzt angefertigte RöA berücksichtigt.

Lebensalter: Zum Zeitpunkt der RöA waren die Patienten im Alter von 6,3 bis 29,0 Jahren (Mittelwert 17,2; Median 17,2 Jahre). Das Alter der weiblichen Patienten lag im Mittel bei 17,1, das mittlere Alter der Jungen bei 17,3 Jahren. Die RöA wurden 0,1 bis 15,8 Jahre (Mittelwert 5,5, Median 5,2 Jahre) nach Therapieabschluss angefertigt.

Knochenalter: Nach Anfertigung der RöA wurde das KA unter Verwendung der Methode von Greulich und Pyle bestimmt (63). Das KA des Patientenkollektivs lag zwischen 5,5 Jahren und einem ausgereiften KA (Mittelwert 15,1, Median 16,0 Jahre). Als ausgereift wurde bei Mädchen ein KA ab 16 und bei Jungen ab 18 Jahren definiert. 26 Patienten wiesen ein ausgereiftes und 27 Patienten ein nicht ausgereiftes KA auf. Hinsichtlich des Knochenalterstatus wurde unterschieden zwischen einem normalen, retardierten oder akzelerierten KA jeweils in Bezug auf das Lebensalter (Tab. 4).

Tab. 4: Knochenalterstatus des Patientenkollektivs

Knochenalter-Status	Anzahl der Patienten	Häufigkeit in %
normal	49	92,5
retardiert	3	5,7
akzeleriert	1	1,9

2.1.4. Anthropometrische Daten

Die zum Zeitpunkt der RöA ermittelten anthropometrischen Daten wurden den z. T. archivierten Patientenakten entnommen.

Körperhöhe: Die Körperhöhe des gesamten Patientenkollektivs lag im Mittel bei 164,3 cm (Median 167,0 cm). Die Maße der männlichen Patienten betrugen 119,5 bis 194 cm, die der weiblichen 115,8 bis 181,4 cm. 46 Patienten hatten zum Zeitpunkt von 53 RöA eine altersgerechte Körperhöhe. Vier Patienten waren zum Zeitpunkt von acht RöA kleinwüchsrig, d. h. ihre Körperhöhe lag unterhalb der 3. altersbezogenen Perzentile (entspricht < -2 SDS). Bei einer Patientin nach Therapie eines Medulloblastoms wurden im Verlauf von vier Jahren insgesamt vier RöA angefertigt, wobei sie zum Zeitpunkt aller Aufnahmen kleinwüchsrig war. Bei einer weiteren Patientin mit Medulloblastom lag die Körperhöhe ebenfalls zum Zeitpunkt von zwei RöA unterhalb der 3. altersbezogenen Perzentile. Drei Patienten waren zum Zeitpunkt der RöA hochwüchsrig. Ihre Körperhöhe lag oberhalb der 97. Perzentile der Altersnorm (> +2 SDS bezogen auf das Lebensalter).

Body mass index: Der Body mass index (BMI) des Patientenkollektivs wurde zwischen 14,48 und 41,33 kg/m² (Mittelwert 21,62, Median 21,3 kg/m²) errechnet. Bezogen auf das Lebensalter ließ nur ein Patient einen BMI > 2 SDS erkennen, d. h. er war übergewichtig. Zwei Patienten waren zum Zeitpunkt von vier RöA untergewichtig (BMI < 2 SDS bezogen auf das Lebensalter), darunter eine Patientin nach Therapie eines Medulloblastoms zum Zeitpunkt von drei RöA. 51 Patienten des Patientenkollektivs wiesen zum Zeitpunkt von 59 RöA Normalgewicht auf (-2 SDS ≤ BMI ≤ 2 SDS).

2.1.5. Laborparameter

Neben den Patientendaten wurden Laborparameter am Tag der RöA ausgewertet, die jedoch nicht bei jedem Patienten vollständig vorlagen. Folgende laborchemische Auffälligkeiten stellten sich dar:

Der Serum-Kalzium-Wert war bei 41 Patienten bestimmt. Fünf der 41 Patienten zeigten eine Hyperkalzämie, keiner eine Hypokalzämie.

Der Serum-Phosphat-Wert wurde bei 32 Patienten bestimmt, wovon ein Patient eine Hyperphosphatämie und vier Patienten eine Hypophosphatämie aufwiesen.

Das Parathormon im Serum lag bei neun Patienten vor und war nur bei einem Patienten erniedrigt.

Die Werte der Alkalischen Phosphatase im Serum konnten bei 28 Patienten ausgewertet werden. Neun Patienten wiesen dabei eine Erhöhung auf.

Zur Ermittlung der Nierenfunktion wurden die Werte für Kreatinin, Cystatin C und die Phosphateabsorption analysiert. Drei Patienten wiesen sowohl erhöhte Kreatinin- als auch Cystatin C-Werte auf. Bei einer Patientin war zusätzlich eine reduzierte Phosphateabsorption auffällig. Bei weiteren zehn Kindern und Jugendlichen waren entweder Kreatinin oder Cystatin C erhöht oder die Phosphateabsorption vermindert.

Des Weiteren wurden die vorliegenden Schilddrüsenparameter zum Zeitpunkt der RöA ausgewertet: Bei insgesamt neun Patienten wurde aufgrund einer Hypothyreose L-Thyroxin® oder Euthyrox® substituiert. Das basale TSH lag bei 42 Patienten am Tag der Anfertigung von 49 RöA vor. Davon wiesen fünf Patienten pathologisch erhöhte Werte im Sinne einer Hypothyreose und drei Patienten erniedrigte TSH-Werte auf. Eine Patientin zeigte nach Therapie eines metastasierten Medulloblastoms trotz täglicher Substitutionstherapie mit L-Thyroxin bei einer ihrer zwei RöA eine hypothyreote Stoffwechsellage. Vier Patienten waren latent hypothyreot, wobei zwei dieser Patienten bisher keine Substitutionstherapie erhalten. Eine Hyperthyreose im Rahmen der Substitutionstherapie mit Euthyrox® fand sich bei einer Patientin, die aufgrund eines

Hodgkin-Lymphoms in Behandlung war. Nur eine Patientin wies eine latente Hyperthyreose auf. Insgesamt 37 Patienten zeigten am Tag von 41 RöA eine euthyreote Stoffwechsellage.

Bei einer 18-jährigen Patientin, die aufgrund eines Ewingsarkoms behandelt wurde, bestand laborchemisch der Verdacht einer Ovarialinsuffizienz. Es lag ein erhöhtes FSH (>170 mU/ml) bei gleichzeitig vermindertem Estradiol (< 73,4 pmol/l) vor.

2.2. Therapieoptimierungsstudien

Alle Kinder und Jugendlichen des Patientenkollektivs wurden im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien der GPOH diagnosespezifisch und risikoadaptiert behandelt.

2.3. Digitale computer-assistierte X-Ray-Radiogrammetrie (DXR)

Die Knochenmineraldichte (bone mineral density = BMD, g/cm²) und der Metakarpalindex (MCI) der drei mittleren Metakarpalknochen wurden unter Anwendung des Pronosco X-Posure Systems (Version 2.0, Sectra Pronosco A/S, Vedbaek, Dänemark) mittels DXR, einem Computer-assistierten Bildanalyseverfahren (CAD: computer assisted detection), anhand konventioneller analoger RöA der nicht-dominanten Hand ermittelt.

Die Digitale Radiogrammetrie basiert auf den Prinzipien der klassischen Radiogrammetrie. Diese ist charakterisiert durch die Messung von Distanzen an konventionellen Röntgenbildern des Knochens zur Beurteilung des Skelettsystems und der Knochendichte (201). Die Nutzung der Kortikalsdicke als Maß für die Knochenfestigkeit wurde ursprünglich 1960 von Barnett und Nordin vorgestellt. Sie berechneten erstmals den Metakarpalindex (13, 129, 141, 225). Durch zunehmende Verfeinerung der traditionellen Radiogrammetrie und durch die Anwendung computerbasierter Bildanalysen konnte die Präzision und Zuverlässigkeit dieser Methodik mehr und mehr verbessert werden (18, 225).

Das Pronosco X-Posure System besteht aus einem hochauflösenden 300-dpi (dots per inch) Flachbettscanner, einem auf Windows - basierenden Computer mit einer systemeigenen Software, einem Bildschirm und einem Drucker, Tastatur und Mouse.

In regelmäßigen Abständen fordert das System einen Scannertest, wobei durch Einscannen eines zum System gehörigen Testblattes die Qualität der Bildanalyse

überprüft wird. Im Anschluss an den erfolgreich abgeschlossenen Test können weitere Hand-RöA mittels DXR ausgewertet werden.

Die RöA der nicht-dominanten Hand wird mittels Scanner eingelesen und digitalisiert. Das Scannen und die automatisierte Analyse der Röntgenbilder dauern wenige Minuten. Das System selbst kontrolliert dabei die Qualität der eingescannten Bilder, identifiziert die notwendigen Knochenstrukturen und unterbricht den Messvorgang im Falle einer ungenügenden Bildqualität und Identifikation. In diesem Zusammenhang kann das Pronosco X-Posure System nur Knochenstrukturen von Patienten erkennen, die älter als sechs Jahre sind. Um die Knochen im Röntgenbild lokalisieren zu können, wendet das Pronosco X-Posure System einen modellbasierten Algorhythmus an. Diese Methode der Bildverarbeitung ist bekannt als Active Shape Model (ASM). Nach Identifikation der Diaphysen der drei mittleren Metakarpalknochen erkennt und lokalisiert die Software automatisch die Regions of interest (ROI) im Bereich der Metakarpalia II, III und IV. Die ROI werden dabei am schmalsten Knochenabschnitt platziert. Die Länge der ROI variiert zwischen 1,6 cm am vierten, 1,8 cm am dritten und 2,0 cm am zweiten Metakarpalknochen. Die analysierten Bilder mit den ROI werden auf dem Computermonitor dargestellt, so dass der Systemnutzer die korrekte Position der ROI kontrollieren kann. Der Bediener muss die Lage der ROI bestätigen, eine manuelle Korrektur und Modifikation der ROI durch den Anwender ist jedoch nicht möglich (Abb. 1).

Innerhalb jeder ROI werden die endostalen (inneren) und periostalen (äußereren) Kanten der kortikalen Knochenanteile automatisch erkannt. Dadurch wird die Knochendiaphyse automatisch in zwei kortikale Regionen und eine endostale bzw. medulläre Region aufgeteilt. Diese Trennung ermöglicht die Messung einer mittleren kortikalen Dicke (cortical thickness = CT) und eines durchschnittlichen Außendurchmessers (outer bone width = OBW) an jedem der drei Metakarpalia bzw. ROI. Zur Berechnung der CT tragen der radiale und ulnare kortikale Knochenanteil bei (Abb. 2).

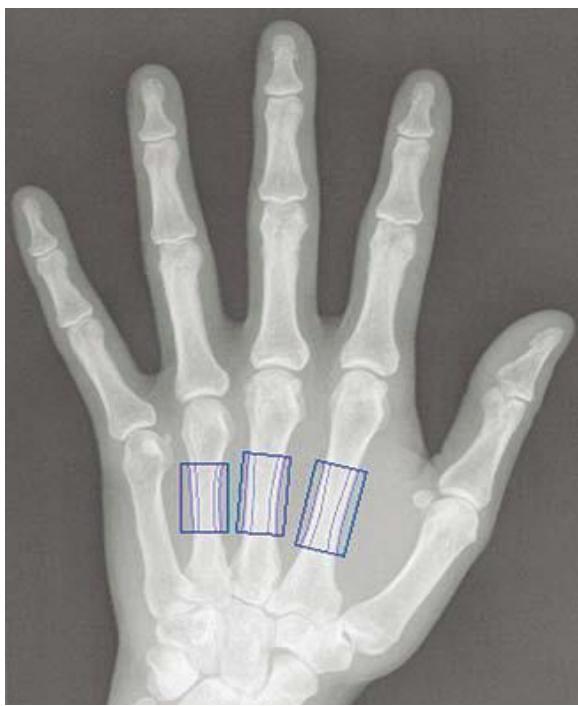


Abb. 1: Automatische Lokalisation der ROI durch das Pronosco X-Posure System (26)

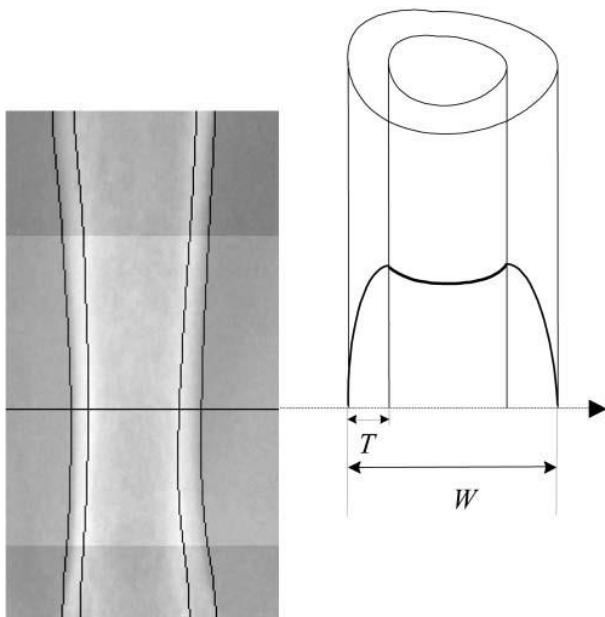


Abb. 2: Definition von Kortikaler Dicke (CT) und Außendurchmesser (OBW) am Metakarpalknochen (166)

Die Scannerauflösung ($300 \text{ dpi} \approx 5.5 \text{ lp/mm}$) ermöglicht annähernd 118 Messungen pro Zentimeter entlang einer ROI. Beispielsweise beträgt bei einer Messregion des dritten Metakarpalknochens von 1,8 cm die Anzahl der Messungen $1,8 \times 118 \approx 200$. Es erfolgt eine Mittelwert-Berechnung der Variablen OBW und CT aus den einzelnen Messungen.

Die so genannte *Bone Volume per Area* als Annäherung zur Knochendichte wird für jeden Metakarpalknochen aus CT (T) und OBW (W) des Knochens berechnet. Die VPA ist definiert als *Knochenvolumen pro projizierte Fläche*. Unter der Annahme, dass der Knochen die *Form eines Zylinders* besitzt, lautet die Formel zur Berechnung der VPA:

$$\text{VPA} = \pi \times T \times (1 - T/W)$$

Zur Verbesserung der Präzision wird eine kombinierte VPA als ein *Mittelwert aus den drei Metakarpalknochen* berechnet, wobei der vierte Metakarpalknochen aufgrund einer limitierten klinischen Bedeutung sowie geringeren Präzision geringer bewertet wird:

$$\text{VPAmc} = (\text{VPA}_2 + \text{VPA}_3 + 0,5\text{VPA}_4)/2,5$$

Die DXR bringt die VPA mit der BMD über die allgemeine proportionale Beziehung zwischen Masse m eines homogenen Körpers und Volumen V des Körpers in Verbindung: $m = \rho \times V$. In Bezug auf die BMD ist ρ die *Volumendichte der Mineralsubstanz des Knochens*. Trotz einiger individueller Schwankungen der Volumenmineraldichte ρ kann eine gute Annäherung der BMD durch Multiplikation der VPA mit einer entsprechenden *Dichtekonstante* ($\approx 1.2 \text{ g Ca/cm}^3$) erreicht werden. Das System korrigiert den BMD-Wert um die *Streifung* und die *Porosität* des kortikalen Knochens. Die Porosität wird ähnlich wie die CT und OBW des Knochens von den Bilddaten geschätzt. Der Porositätsindex für jeden beteiligten Knochen ist ein struktureller Parameter mit Werten zwischen 1 und 19. Die Porosität ist definiert als prozentualer Raumanteil der lokalen Intensitätsminima (Löcher) des kortikalen Knochens in Beziehung zur gesamten Kortikalisfläche. Sie quantifiziert den Anteil der Hohlräume bzw. Poren in der Kortikalis, d. h. den prozentualen Knochenanteil, der nicht von kompaktem Knochen eingenommen wird. Durch Mittelwertberechnung aus den beteiligten Knochen und durch entsprechende Skalierung wird ein *kombiniertes Porositätsmaß p* ermittelt, um eher einen Volumen-Anteil widerzuspiegeln als einen projizierten Flächenanteil. In der Regel ist p der drei Metakarpalia weniger als 2%. Die Streifung drückt die Unregelmäßigkeiten der inneren Oberfläche des kortikalen Knochens aus. Sie ist ein visuelles Phänomen an RöA und ist charakterisiert als longitudinale Streifung im Bereich der endostalen Region zwischen den inneren kortikalen Knochenkanten. Die endgültige Abschätzung der DXR-BMD wird folgendermaßen berechnet:

$$\text{DXR-BMD [g/cm}^2\text{]} = c \times \text{VPA}_{\text{comb}} \times (1-p).$$

Die *Skalierungskonstante c* wurde empirisch ermittelt, so dass DXR-BMD durchschnittlich dem BMD-Wert des distalen Radius gleicht, der mittels DXA (Hologic QDR-2000 Densitometer, Waltham, Mass, USA) gemessen wurde. Zur Berechnung wurden Daten von 264 kaukasischen amerikanischen Frauen im Alter von 20 bis 80 Jahren genutzt. Die

Konstante gleicht VPA sowohl an die Volumenmineraldichte des kompakten Knochens als auch die typischen Formcharakteristika der betroffenen Knochen an.

Der *Metakarpalindex (DXR-MCI)* ist ein Indikator der Knochenstärke und basiert auf den physischen Dimensionen des Knochens. Für den DXR-MCI werden die mittlere CT (T) und der mittlere OBW (W) für jeden Knochenanteil ins Verhältnis gesetzt (141).

DXR-MCI = 2 T / W

Der Gesamt-DXR-MCI der drei Metakarpalia wird ebenfalls als gewichteter Durchschnitt berechnet:

$$\text{DXR-MCI} = (\text{DXR-MCI}_2 + \text{DXR-MCI}_3 + 0,5\text{DXR-MCI}_4)/2,5$$

(26, 166, 213, 225).

2.4. Statistische Auswertung

Alle RöA dieser Arbeit wurden im Rahmen klinischer Routine- und Nachsorgeuntersuchungen erhoben. Es wurden keine zusätzlichen Röntgenbilder zu Studienzwecken angefertigt.

In die statistische Auswertung ging nur eine RöA pro Patient ein, dabei wurden die Daten zum Zeitpunkt der zuletzt angefertigten RöA des Patienten berücksichtigt. Ältere Röntgenbilder von Patienten, bei denen mehrere angefertigt wurden, gingen in die Berechnungen nicht mit ein.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programmsystem SPSS, Version 15.

Zunächst wurde der Einfluss von Geschlecht und Alter auf DXR-BMD und DXR-MCI überprüft. Dazu wurde in Einzelanalysen der t-Test für unabhängige Stichproben bzw. der Korrelationstest nach Pearson verwendet. Die gemeinsame Betrachtung beider Einflussfaktoren erfolgte mittels Kovarianzanalyse.

Vergleiche der DXR-BMD- und DXR-MCI-Werte zwischen den Zytostatika-Untergruppen wurden in einem ersten Schritt unter Verwendung der einfaktoriellen Varianzanalyse durchgeführt. In Kovarianzanalysen wurden gleichzeitig Geschlecht und Alter berücksichtigt.

Beim Vergleich der DXR-BMD- und DXR-MCI-Werte zwischen Patienten- und Referenzgruppe kam zunächst der t-Test für unabhängige Stichproben zum Einsatz. Um

auch hierbei den Einfluss von Geschlecht und Alter zu berücksichtigen, wurden einerseits univariate und andererseits Kovarianzanalysen gerechnet.

Als Signifikanzniveau bei den statistischen Tests wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $\alpha=0.05$ (alle p-Werte < 0.05 gelten als signifikant) angenommen.

3. Ergebnisse

3.1. DXR-Parameter in Abhängigkeit von Alter, Körperhöhe, Geschlecht und BMI

3.1.1. DXR-BMD und -MCI in Abhängigkeit von Alter und Körperhöhe

Wie bereits in der Literatur mehrfach dargelegt, untersuchten wir ebenfalls anhand unseres Patientenkollektivs den Einfluss von Alter und Körperhöhe auf die DXR-Parameter. Auch hier bestätigte sich eine positive Korrelation der DXR-BMD mit dem Alter ($r=0,716$, $p<0,001$) und der Körperhöhe ($r=0,845$, $p<0,001$). Ebenso besteht ein positiver Zusammenhang des DXR-MCI mit dem Alter ($r=0,642$, $p<0,001$) und der Körperhöhe ($r=0,556$, $p<0,001$) (Tab. 5, Abb. 3-6, Tab. 12, Seite 88, Tab. 13, Seite 89)

Tab. 5: DXR-Parameter in Abhängigkeit vom Alter

Alter in Jahren	Anzahl weiblicher Patienten	Anzahl männlicher Patienten	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert	DXR-MCI Mittelwert
8-11	5	4	0,407	0,352
12-14	4	3	0,520	0,420
15-16	3	5	0,564	0,431
17-18	5	4	0,535	0,427
19-20	5	4	0,575	0,474
≥ 21	7	4	0,593	0,497

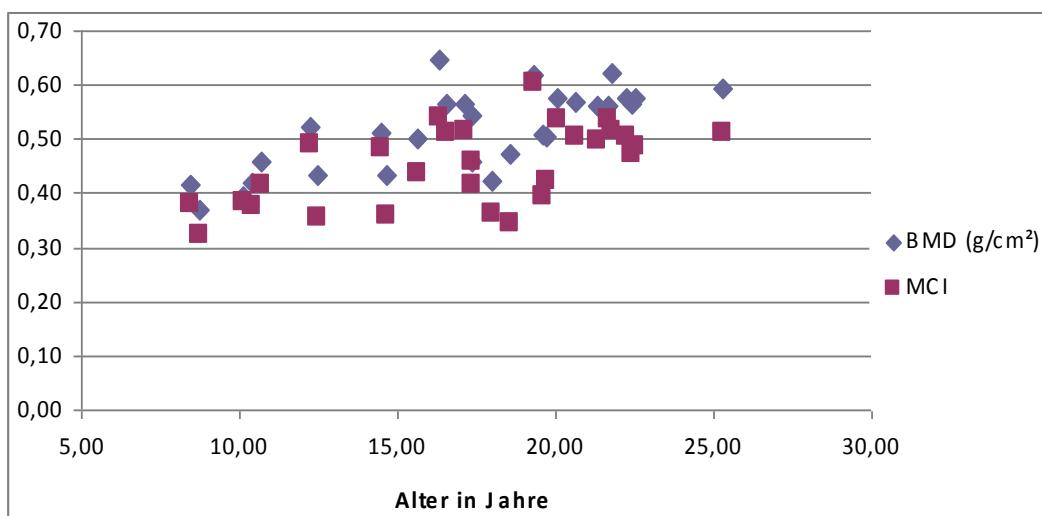


Abb. 3: DXR-Parameter in Abhängigkeit vom Alter weiblicher Patienten

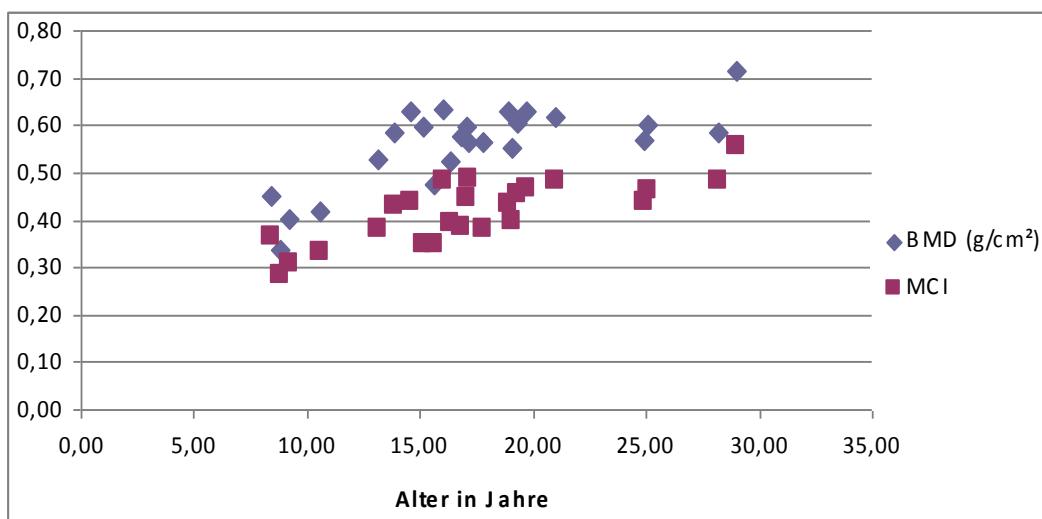


Abb. 4: DXR-Parameter in Abhängigkeit vom Alter männlicher Patienten

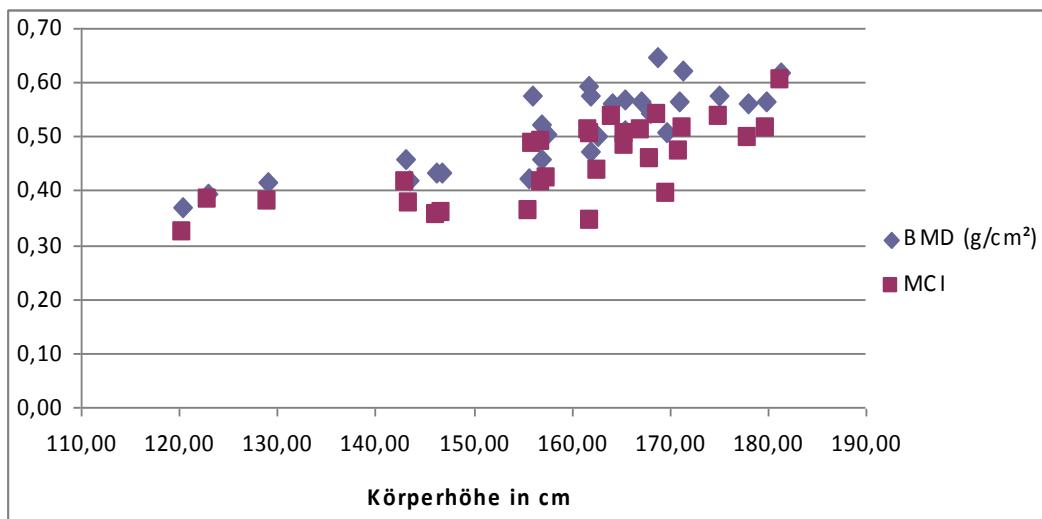


Abb. 5: DXR-Parameter in Abhängigkeit von der Körperhöhe weiblicher Patienten

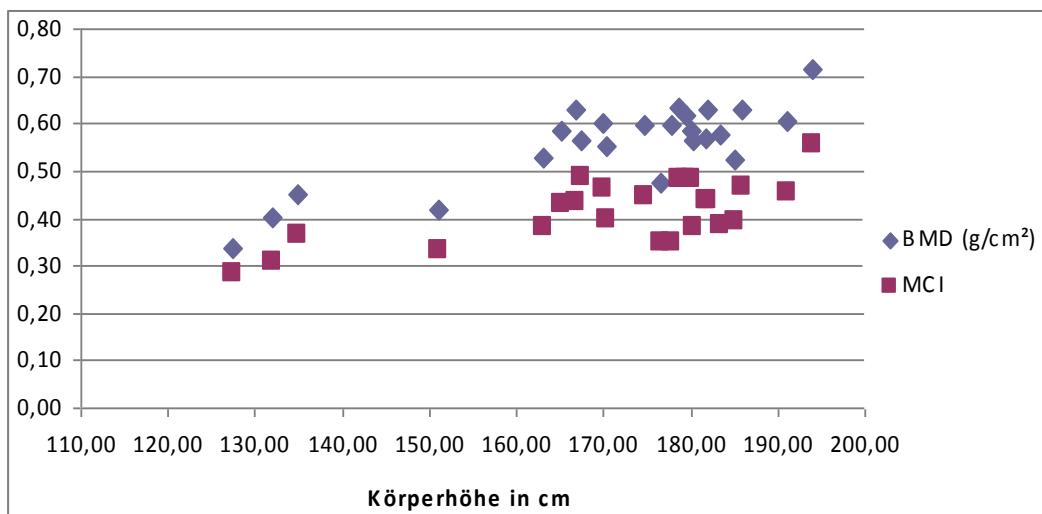


Abb. 6: DXR-Parameter in Abhängigkeit von der Körperhöhe männlicher Patienten

3.1.2. DXR-Parameter in Abhängigkeit vom Geschlecht

Bei beiden DXR-Parametern zeigten sich (in der Tendenz signifikante) geschlechtsspezifische Unterschiede. Die DXR-BMD der weiblichen Patienten liegt mit einem Mittelwert von $0,516 \pm 0,075 \text{ g/cm}^2$ unter dem der männlichen Patienten ($0,557 \pm 0,087 \text{ g/cm}^2$), $p=0,071$.

Hingegen liegt der DXR-MCI der männlichen Patienten im Mittel bei $0,417 \pm 0,065$ und damit unerwartet unterhalb des Mittelwertes der weiblichen Patienten ($0,453 \pm 0,073$), $p=0,063$.

3.1.3. DXR-Parameter in Abhängigkeit vom BMI

Neben dem Einfluss von Alter, Körperhöhe und Geschlecht zeigt sich auch eine Abhängigkeit vom BMI – so korrelieren DXR-BMD ($r=0,534$, $p<0,001$) und DXR-MCI ($r=0,476$, $p<0,001$) signifikant mit dem BMI (Tab. 14, Seite 89, Abb. 7).

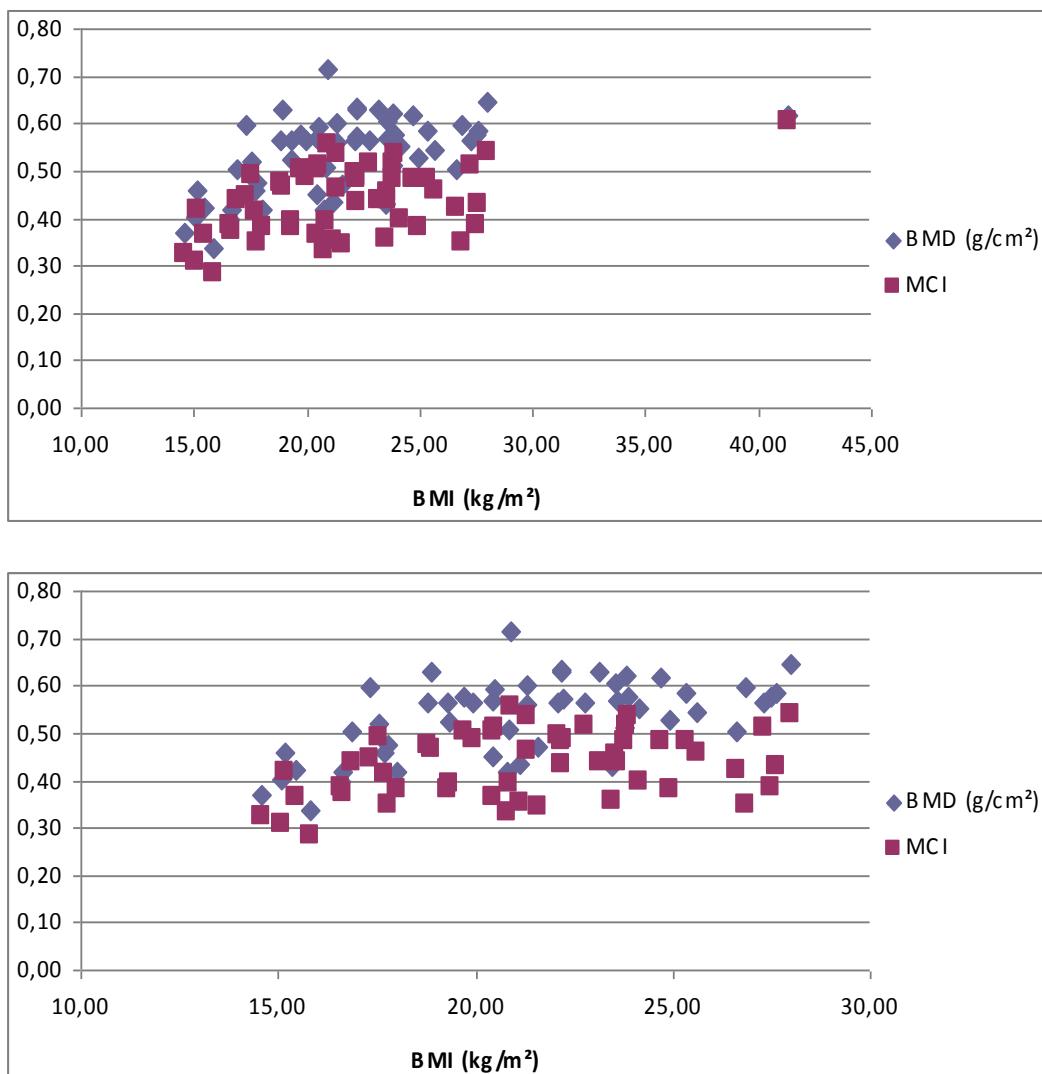


Abb. 7: DXR-Parameter in Abhängigkeit vom BMI (obere Abb. alle Patienten, untere Abb. ohne Patientin mit $\text{BMI} = 41,33 \text{ g}/\text{cm}^2$)

3.2. DXR-Parameter in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis

Wie in Tab. 10 dargestellt, wurden die Patienten entsprechend der verabreichten kumulativen Zytostatikadosis je Medikament in drei Gruppen eingeteilt (Tab. 10, Seite 87). Die jeweiligen Gruppen wurden untereinander hinsichtlich ihrer DXR-Parameter verglichen. Da das Patientenalter ($p < 0,001$) und -geschlecht ($p = 0,015$) einen signifikanten Einfluss auf DXR-BMD und DXR-MCI haben, wurden beide Einflussgrößen in die Berechnungen einbezogen.

3.2.1. DXR-BMD in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis unter Berücksichtigung der Einflussgrößen Alter und Geschlecht

Unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht ließ sich bei der Mehrzahl der Zytostatika kein signifikanter Unterschied zwischen den drei Dosisgruppen hinsichtlich der DXR-BMD-Werte nachweisen. Einzig die Anthrazyklin- ($p = 0,02$) und Prednisolon-Gruppen ($p = 0,014$) unterscheiden sich signifikant voneinander.

Abb. 8 und 9 stellen die mittleren DXR-BMD-Werte der Anthrazyklin- und Prednisolon-Guppen dar.

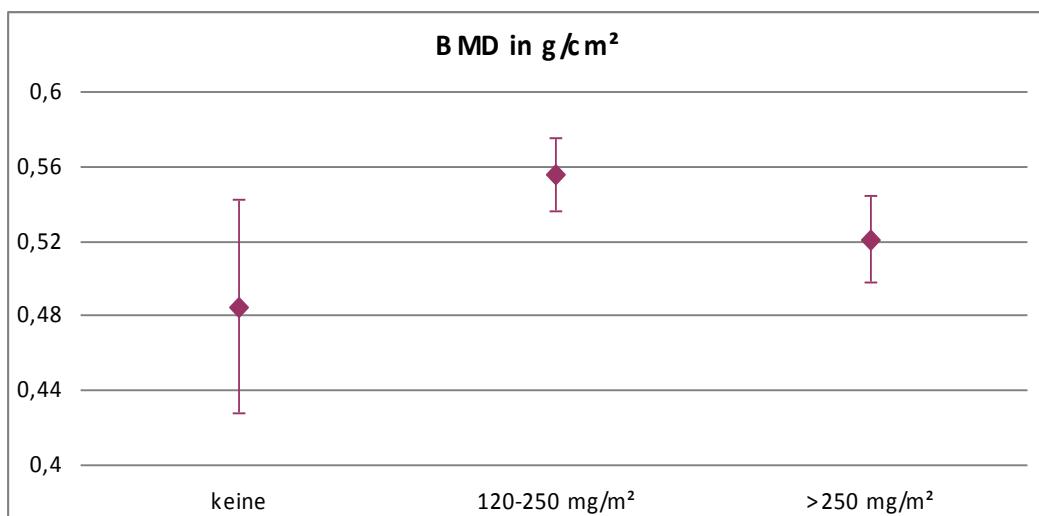


Abb. 8: Mittlere DXR-BMD-Werte der Anthrazyklin-Dosisgruppen

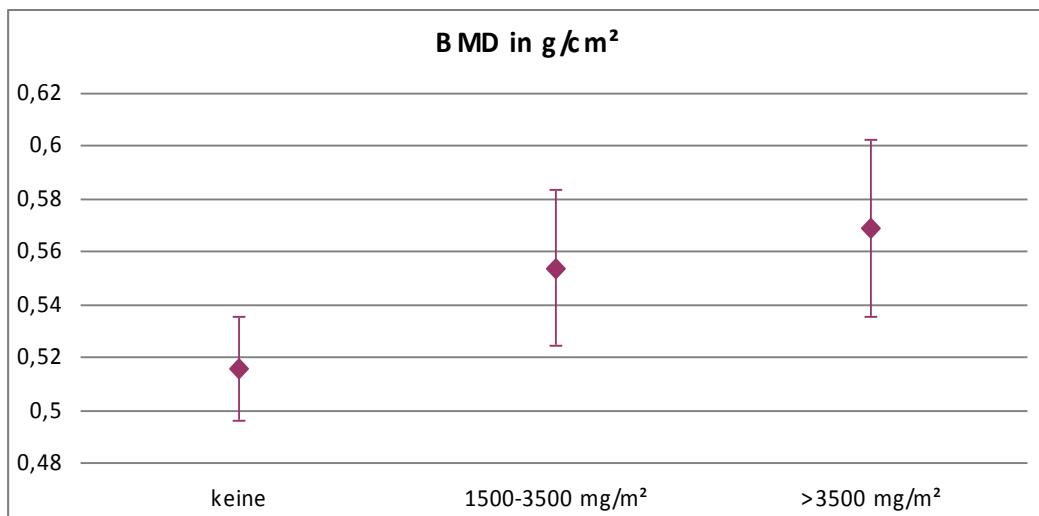


Abb. 9: Mittlere DXR-BMD-Werte der Prednisolon-Dosisgruppen

Hierbei zeigten Patienten ohne Anthracyklin-Therapie die geringste DXR-BMD. Patienten mit einer kumulativen Anthracyklin-Dosis von 120 - 250 mg/m² hingegen wiesen die höchsten DXR-BMD-Werte auf.

Bei den Patienten mit Prednisolontherapie fand sich mit steigender kumulativer Dosis eine Zunahme der DXR-BMD. Unerwartet wurde sowohl bei den weiblichen als auch bei den männlichen Patienten mit der höchsten kumulativen Prednisolondosis (> 3500 mg/m²) die höchste DXR-BMD gemessen, während Patienten ohne Prednisolon-Therapie die geringsten DXR-BMD-Werte aufweisen.

3.2.2. DXR-MCI in Abhängigkeit von der kumulativen Zytostatikadosis unter Berücksichtigung der Einflussgrößen Alter und Geschlecht

Ähnlich den DXR-BMD-Werten verhält es sich mit den DXR-MCI-Werten. Auch hier stellen Alter und Geschlecht signifikante Einflussfaktoren dar. Unter Einberechnung beider Größen unterscheiden sich folgende Zytostatikagruppen signifikant voneinander (siehe auch Abb. 10-16):

- Anthracycline: p = 0,017
- Ifosfamid: p = 0,026
- Actinomycin D: p = 0,003
- Vincaalkaloide: p = 0,033
- Etoposid: p = 0,023
- Prednisolon: p = 0,003
- Procarbazin: p = 0,013

Analog der DXR-BMD fällt auf, dass Patienten mit der höchsten kumulativen Prednisolondosis die höchsten DXR-MCI-Werte aufweisen, während bei Patienten ohne Prednisolontherapie der geringste DXR-MCI ermittelt wurde.

Ebenso verhält es sich mit Procarbazin, mit steigender kumulativer Dosis nimmt auch hier der DXR-MCI zu.

Hingegen konnte gesehen werden, dass mit zunehmender Ifosfamid-, Vincaalkaloid- sowie Etoposiddosis der DXR-MCI abnimmt. Patienten, deren Therapie diese Medikamente nicht beinhaltete, wiesen den höchsten DXR-MCI auf.

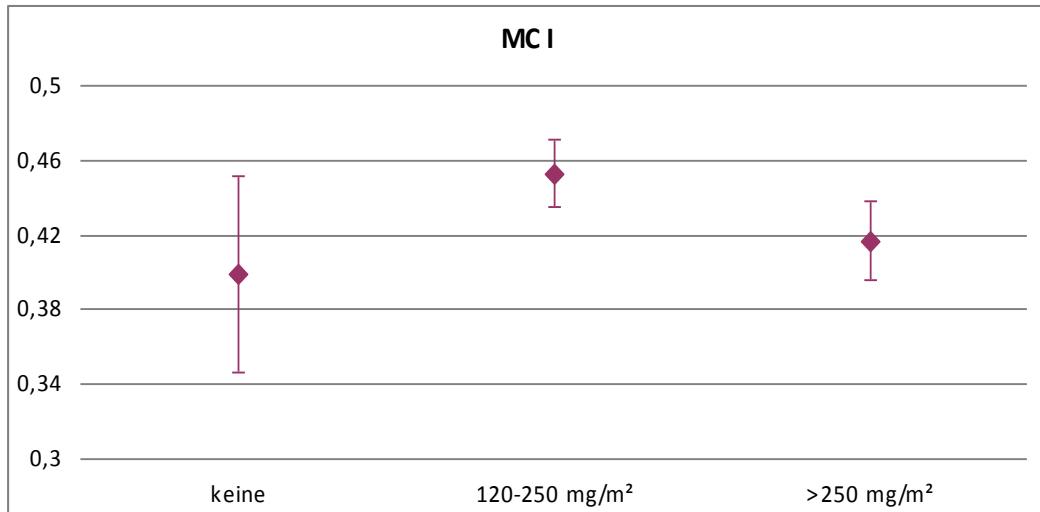


Abb. 10: Mittlere DXR-MCI-Werte der Anthracyklin-Dosisgruppen

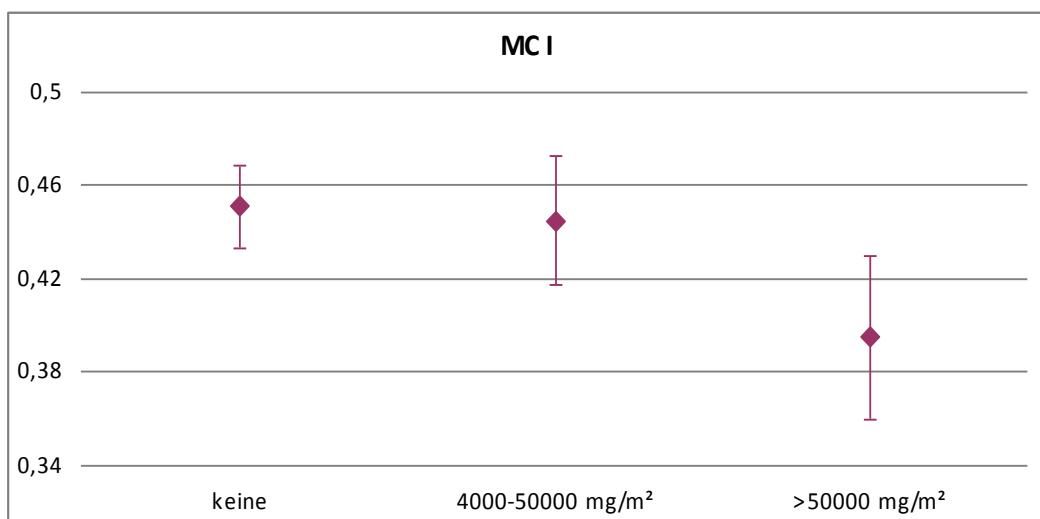


Abb. 11: Mittlere DXR-MCI-Werte der Ifosfamid-Dosisgruppen

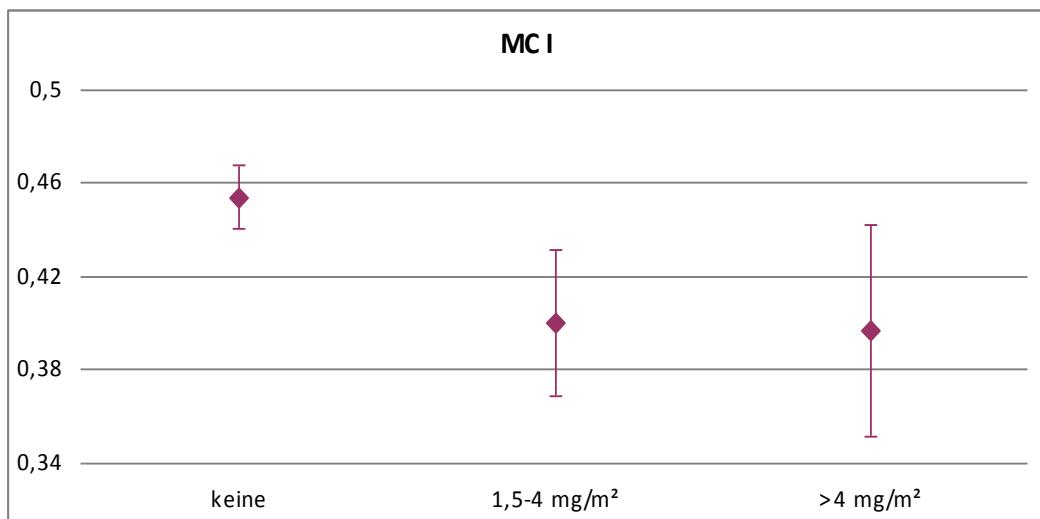


Abb. 12: Mittlere DXR-MCI-Werte der Actinomycin D-Dosisgruppen

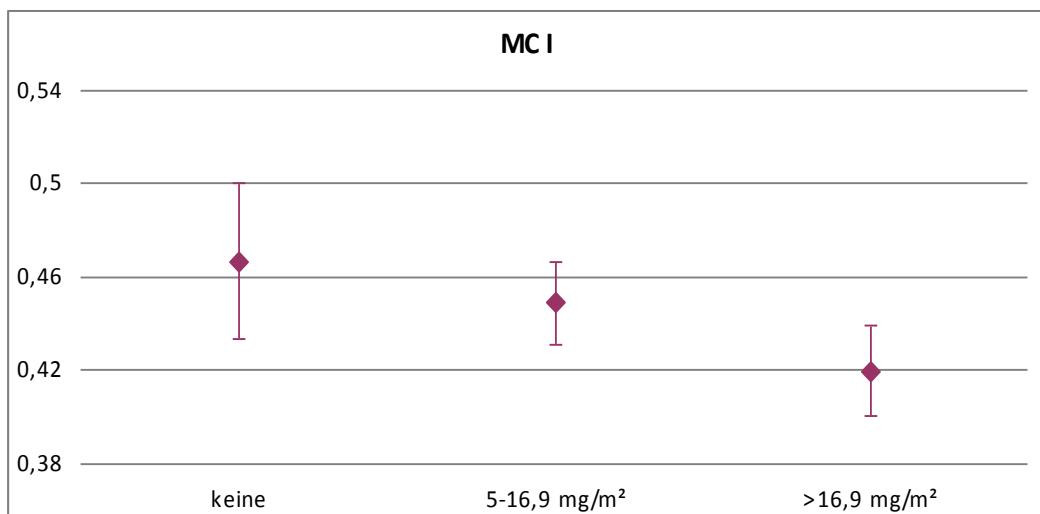


Abb. 13: Mittlere DXR-MCI-Werte der Vincaalkaloide-Dosisgruppen

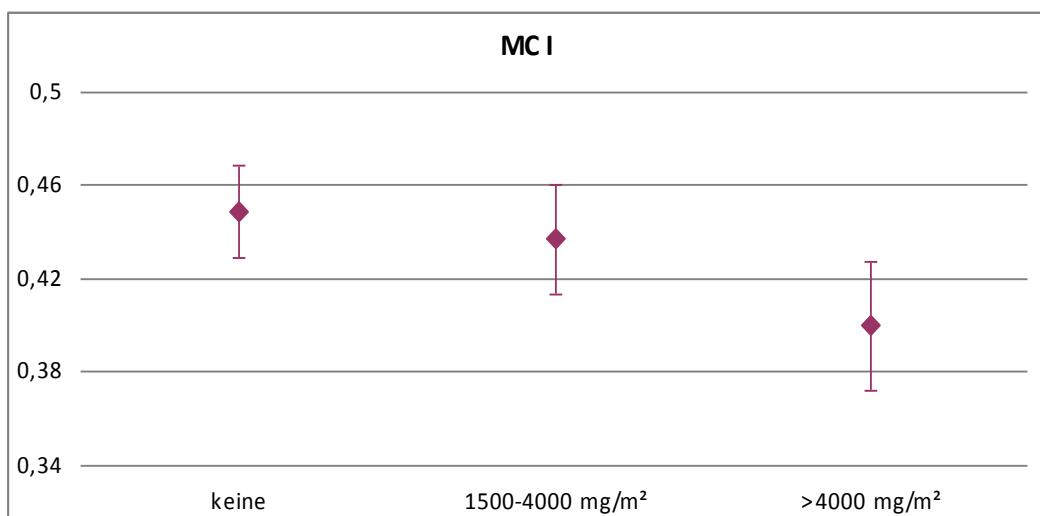


Abb. 14: Mittlere DXR-MCI-Werte der Etoposid-Dosisgruppen

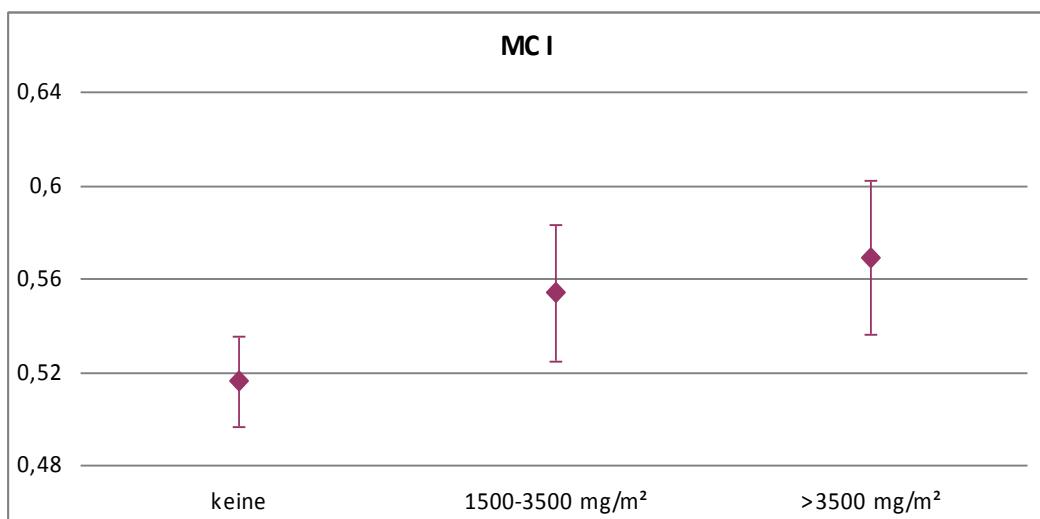


Abb. 15: Mittlere DXR-MCI-Werte der Prednisolon-Dosisgruppen

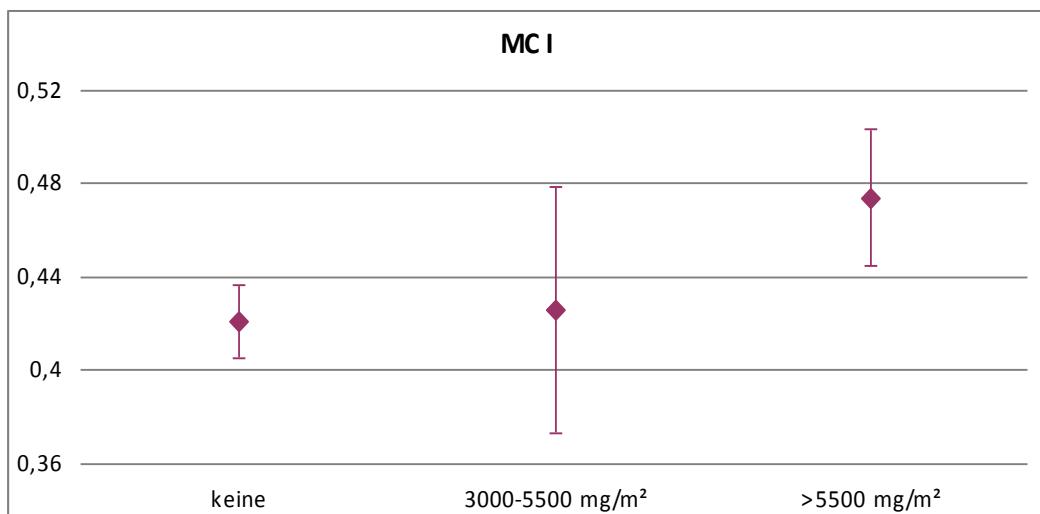


Abb. 16: Mittlere DXR-MCI-Werte der Procarbazin-Dosisgruppen

3.3. Vergleich der Patientengruppe mit einer Referenzgruppe

Die Referenzgruppe besteht aus 497 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4,2 bis 18,0 Jahren (Mittelwert 11,6, Median 11,8 Jahre) ohne onkologische Grunderkrankung oder zytostatische Therapie in der Vergangenheit. Alle Referenzpatienten wurden zur Beurteilung des Wachstums und der körperlichen Entwicklung in der endokrinologischen Spezialsprechstunde der Universitätskinderklinik Magdeburg vorgestellt. Häufigster Vorstellungsgrund war die Berechnung der prospektiven Erwachsenengröße. Mittels klinischer Untersuchung sowie Kardiokarpogramm ließ sich bei allen Jungen und Mädchen ein pathologisches Geschehen ausschließen. Eine Grunderkrankung, die den Knochenstoffwechsel beeinflusst, bestand bei keinem der Referenzpatienten.

Tab. 6 stellt die Alters- und Geschlechtsverteilung der Patienten- und Referenzgruppe im Vergleich dar.

Die DXR-BMD- und DXR-MCI-Werte der Patienten- und Referenzgruppe unterscheiden sich signifikant voneinander ($p<0,001$), wobei die Messwerte der Patientengruppe im Mittel höher liegen als die der Referenzgruppe. Es lässt sich ein signifikanter Einfluss des Geschlechtes auf beide DXR-Parameter nachweisen. Aber auch getrennt nach dem Geschlecht betrachtet, bleibt der signifikante Unterschied der DXR-Parameter zwischen den Gruppen bestehen.

Die mittleren DXR-BMD- und - MCI-Werte beider Gruppen sind in Tab. 7 aufgeführt. Abb. 17 stellt die Mittelwerte der DXR-BMD-Werte geschlechtsspezifisch grafisch dar.

Tab. 6: Vergleich von Alter und Geschlecht der Patienten- und der Referenzgruppe

	Patientengruppe	Referenzgruppe
Anzahl Patienten (n)	53	497
Weiblich	29	241
Männlich	24	256
Alter Mittelwert (Jahre)	17,2	11,6
Alter Median (Jahre)	17,2	11,8
Alter SD (Jahre)	5,0	2,8
Alter Minimum (Jahre)	8,4	4,2
Alter Maximum (Jahre)	29,0	18,0
Perzentile 25 (Jahre)	14,2	9,7
Perzentile 50 (Jahre)	17,2	11,8
Perzentile 75 (Jahre)	20,3	13,6

Tab. 7: Die DXR-Parameter der Patienten- und Referenzgruppe

	Patientengruppe	Referenzgruppe
DXR-BMD Mittelwert gesamt (g/cm²)	0,535	0,460
DXR-BMD SD gesamt (g/cm²)	0,082	0,070
DXR-BMD Mittelwert weibliche Probanden (g/cm²)	0,516	0,455
DXR-BMD Mittelwert männliche Probanden (g/cm²)	0,557	0,464
DXR-MCI Mittelwert gesamt	0,437	0,380
DXR-MCI SD gesamt	0,071	0,057
DXR-MCI Mittelwert weibliche Probanden	0,453	0,391
DXR-MCI Mittelwert männliche Probanden	0,417	0,370

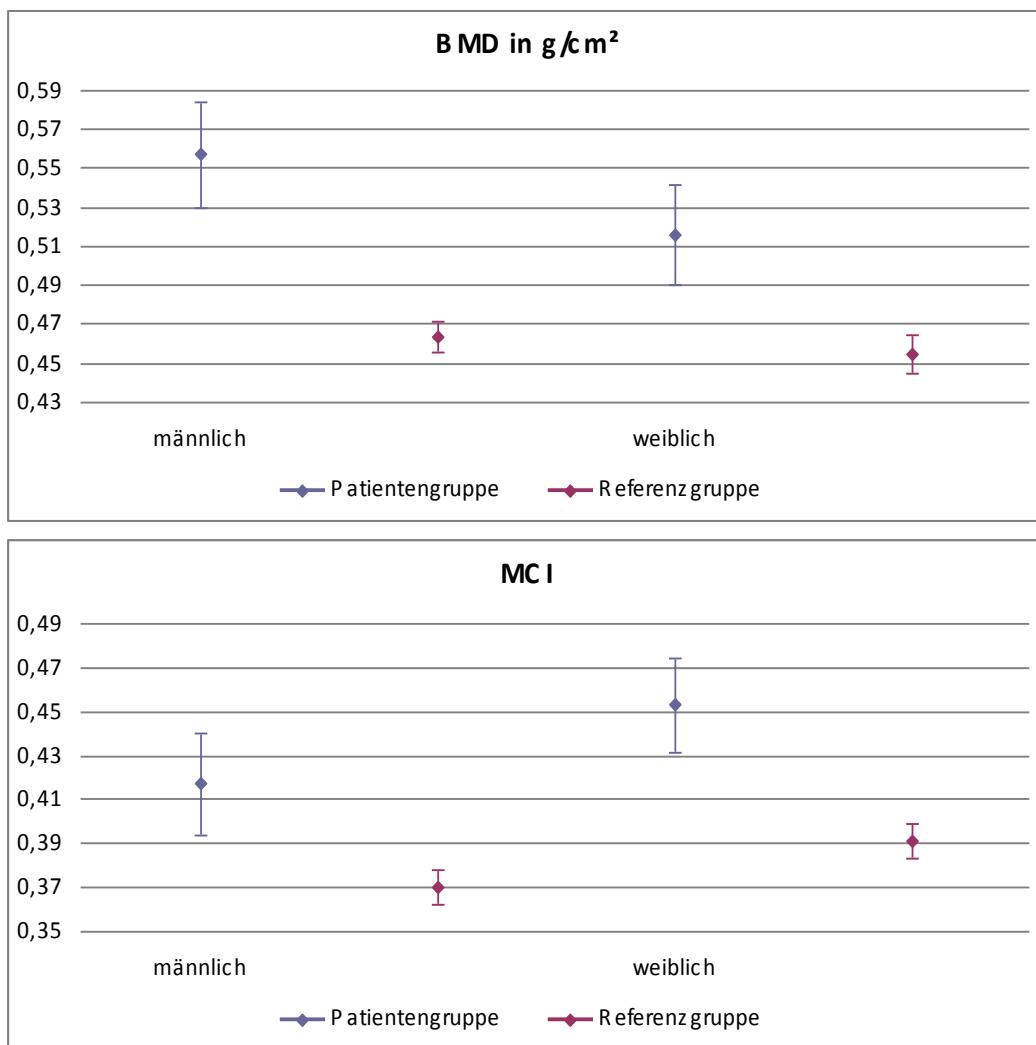


Abb. 17: DXR-Parameter (obere Abbildung DXR-BMD, untere Abbildung DXR-MCI): Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Patienten- und Referenzgruppe unter Berücksichtigung des Geschlechtes

Das Patientenalter zeigt einen hochsignifikanten Einfluss auf die DXR-BMD- und -MCI-Werte beider Gruppen. Unter Berücksichtigung dieser Einflussgröße werden die zuvor ermittelten Unterschiede zwischen Patienten- und Referenzgruppe aufgehoben (Abb. 18).

Die DXR-Messwerte der Patienten- und Referenzgruppe unterschieden sich demzufolge nicht, so dass die onkologische Therapie scheinbar keinen Einfluss auf die DXR-BMD und den DXR-MCI hat.

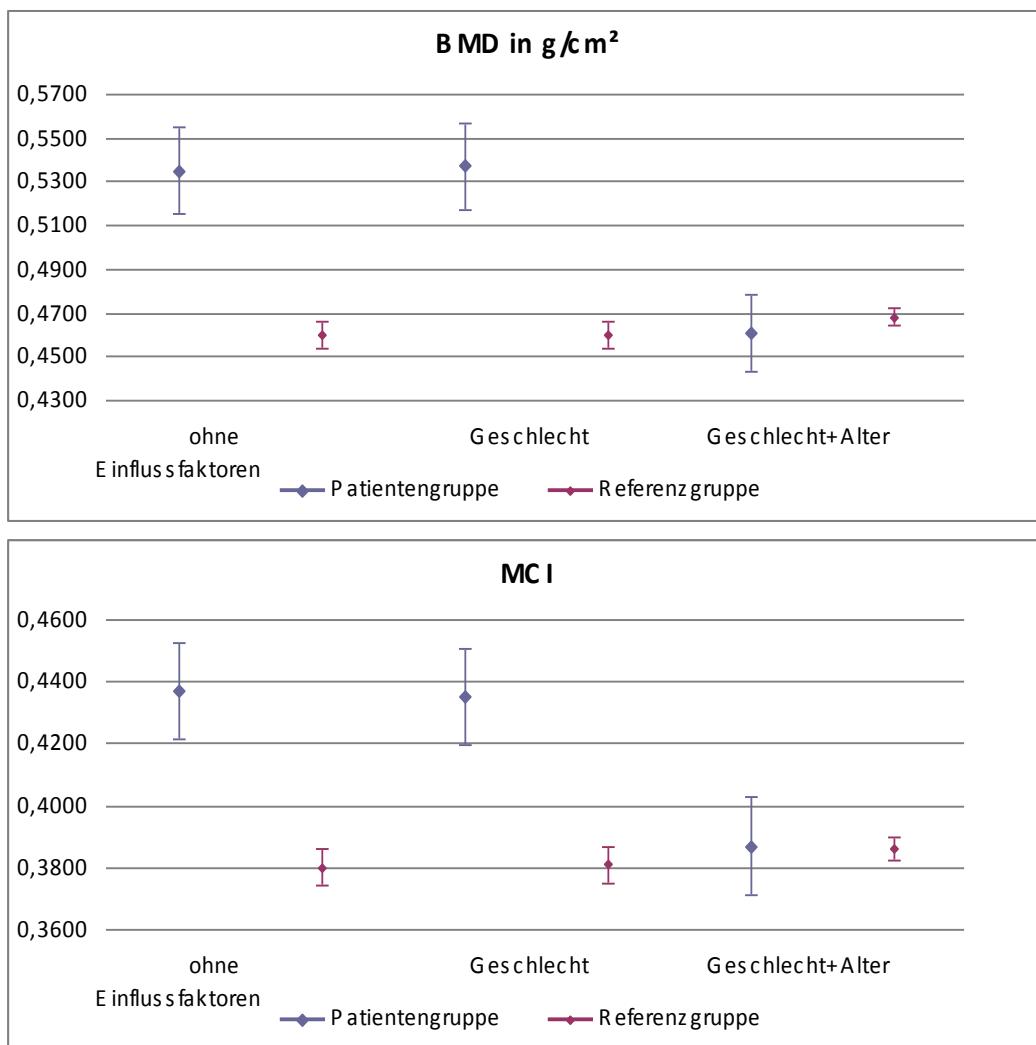


Abb. 18: DXR-Parameter (obere Abbildung DXR-BMD, untere Abbildung DXR-MCI): Mittelwerte und Konfidenzintervalle der Patienten- und Referenzgruppe: 1. ohne Berücksichtigung weiterer Einflussfaktoren; 2. unter Berücksichtigung des Geschlechtes; 3. unter Berücksichtigung von Alter und Geschlecht.

3.4. Betrachtung einzelner Patienten hinsichtlich anthropometrischer Daten und der Laborwerte in Bezug auf die DXR-BMD

Bei drei der 53 pädiatrischen Patienten wurde ein retardiertes Knochenalter ermittelt, die übrigen Patienten (92,5%) zeigten ein normales Knochenalter.

Eine 18-jährige Patientin mit Ewingsarkom wies drei Monate nach Ende der Chemotherapie ein KA von 15,5 Jahren auf. Zudem war diese Patientin mit einem BMI von 15,45 kg/m² bezogen auf ihr Alter untergewichtig. Laborchemisch stellte sich bei ihr

der Verdacht einer Ovarialinsuffizienz. Ihr DXR-BMD-Wert ($0,422 \text{ g/cm}^2$) lag mehr als 2 SD unterhalb der Altersnorm, somit bestand bei ihr eine Osteoporose (129, 156).

Ebenso wurde bei einer anderen Patientin mit Ewingsarkom im Alter von 14,7 Jahren ein retardiertes KA von zwölf Jahren ermittelt. Sie war außerdem zum Zeitpunkt der RöA kleinwüchsig. Die Phosphat- und Calcium-Werte lagen im Normbereich, allerdings unter der Therapie mit Calcitriol. Ihr DXR-BMD-Wert ($0,432 \text{ g/cm}^2$) lag in Abhängigkeit von den verwendeten Referenzwerten zwischen -1SD und -2SD (129) bzw. 2 SD unterhalb der Altersnorm (156), sie wies also eine Osteopenie bzw. Osteoporose auf.

Die dritte Patientin mit retardiertem KA war eine 8-jährige Patientin mit Rhabdomyosarkom mit einem KA von 5,5 Jahren. Auch hier fielen eine Körperhöhe unterhalb der dritten altersbezogenen Perzentile sowie eine Osteopenie (DXR-BMD $0,369 \text{ g/cm}^2$) auf (156).

Eine Patientin mit Medulloblastom war zum Zeitpunkt von vier RöA kleinwüchsig und zum Zeitpunkt von drei RöA untergewichtig. Bei ihr wurde eine Hypophyseninsuffizienz diagnostiziert. Sie erhielt L-Thyroxin und zum Zeitpunkt der letzten zwei RöA, mit 16,3 und 17,4 Jahren, zusätzlich Wachstumshormon. Das Knochenalter war stets normal, allerdings bestand zum Zeitpunkt aller vier RöA eine Osteoporose.

Ebenso konnte bei einem 15,6-jährigen Patienten mit Medulloblastom 1,3 Jahre nach Beenden der onkologischen Therapie eine Osteopenie festgestellt werden (DXR-BMD = $0,474 \text{ g/cm}^2$). Er wies ein normales Knochenalter auf und war normalwüchsig.

Eine andere Patientin mit Medulloblastom war zum Zeitpunkt von zwei RöA (mit 8,6 und 10,1 Jahren) kleinwüchsig, jedoch konnte bei ihr stets eine normale Knochendichte gemessen werden. Unter der Therapie mit L-Thyroxin wies sie zum Zeitpunkt der ersten RöA eine hypothyreote Stoffwechsellage auf.

Auch bei der vierten Patientin mit Medulloblastom konnten im Alter von 6,7 und 8,4 Jahren unauffällige DXR-BMD-Werte gemessen werden. Allerdings wurden bei ihr zum Zeitpunkt der zweiten RöA eine Epiphysiolysis capitis femoris sowie eine Pubertas praecox diagnostiziert.

Insgesamt vier Patienten zeigten laborchemisch eine Hypophosphatämie. Drei davon wiesen Normwerte für die DXR-BMD auf. Darunter befand sich eine 22,3-jährige Patientin 8,5 Jahre nach Therapie eines Ewingsarkoms, die neben der Hypophosphatämie außerdem eine verminderte Phosphateabsorption aufwies. Bei ihr wurde bereits Phosphat in Form von Reducto spezial® substituiert.

Bei einer 12,5-jährigen Patientin mit Wilmstumor mit Hypophosphatämie bzw. Phosphatdiabetes und zusätzlich erhöhten Werten für Cystatin C und Alkalische Phosphatase konnte in Abhängigkeit von den verwendeten Referenzwerten eine normale Kochendichte (129) bzw. eine Osteopenie (156) festgestellt werden (DXR-BMD = 0,433 g/cm²). Diese Patientin wies ein normales KA auf und war normalwüchsig.

Eine weitere Patientin mit Wilmstumor im Alter von 8,9 Jahren war ebenfalls osteopenisch (DXR-BMD = 0,336 g/cm²). Auch bei ihr wurden erhöhte Werte für Cystatin C, Alkalische Phosphatase und Kreatinin ermittelt. Kalzium und Phosphat waren normwertig.

Eine Patientin mit Ewingsarkom war zum Zeitpunkt von zwei RöA, im Alter von 18,6 und 19,6 Jahren, osteopenisch (DXR-BMD = 0,496 bzw. 0,508 g/cm²). Knochenalter und Körpergröße lagen in der altersentsprechenden Norm. Bei ihr ließen sich erhöhte Werte für Kreatinin und Cystatin C sowie eine verminderte Phosphateabsorption feststellen. Sie wurde bereits mit Phosphat und Calcitriol behandelt.

Ein Patient mit Neuroblastom erkrankte im Alter von neun Jahren, 1,5 Jahre nach Ende der Neuroblastom-Behandlung, zusätzlich an einem T-NHL. Im Alter von sechs Jahren wurde bei dem Patienten ein Ifosfamid-induziertes renales Fanconi-Syndrom diagnostiziert. Er entwickelte im Verlaufe eine Hypothyreose und wurde entsprechend substituiert. Außerdem erfolgte die Behandlung mit Calcitriol und zum Zeitpunkt der zweiten RöA mit Testosteron. Die DXR-BMD war zum Zeitpunkt von drei RöA, d. h. mit 6,3 Jahren, 12,0 und 13,1 Jahren, jeweils normwertig. Knochenalter, Größe und Gewicht lagen jeweils in der altersentsprechenden Norm.

4. Diskussion

4.1. Steigende Lebenserwartung bei Kindern mit Krebserkrankungen – Ursachen, Folgen und Bedeutung der Nachsorge

Über 90% der Patienten mit Tumoren im Kindes- und Jugendalter werden derzeit im Rahmen von Therapieoptimierungsstudien deutschlandweit behandelt. Neben international verfügbarem Fachwissen gehen auch Erkenntnisse aus Nachbeobachtungsstudien in die Protokolle ein. Eine dieser Nachbeobachtungsstudien ist das Late Effects Surveillance System (LESS), das 1990 im Auftrag der GPOH gegründet wurde, um Spätfolgen in der pädiatrisch-onkologischen Nachsorge prospektiv zu erfassen und geeignete diagnostische Maßnahmen zur Identifizierung von Risikogruppen zu etablieren (128).

In den letzten Jahrzehnten haben sich dank verbesserter risikoadaptierter Radio- und Chemotherapie- sowie operativer Verfahren die Prognose und damit auch die Lebenserwartung von Kindern und Jugendlichen mit malignen Erkrankungen stetig verbessert. Inzwischen werden beispielsweise 10-Jahres-Überlebensraten von über 90% bei Patienten mit Hodgkin-Lymphom beschrieben. Folglich steigt auch die Prävalenz erwachsener Langzeitüberlebender, aber auch derer mit therapie- und krankheitsbedingten Spätfolgen. Besondere Bedeutung haben hierbei die Spätfolgen, die mit einer jahrelangen Latenz zur Erkrankung und Therapie auftreten. Die engmaschige Langzeitbetreuung ehemaliger pädiatrischer Krebspatienten scheint daher notwendig, um Spätfolgen rechtzeitig erkennen und adäquat behandeln zu können. Lange Beobachtungszeiträume sind für die Nachsorge notwendig und gehen über das Kindes- und Jugendalter hinaus. Entsprechende Empfehlungen für eine strukturierte Nachsorge werden unter anderem auch in den Therapieoptimierungsstudien gegeben.

Nach zahlreichen retrospektiven Untersuchungen zu Spätfolgen wurde 1998 von der LESS-Arbeitsgruppe eine prospektive Nachsorgestudie initiiert. Die LESS-Nachsorge erfasst neben Kindern auch Erwachsene. Im Rahmen von standardisierten Nachsorgeplänen werden Organ- und risikoadaptierte Untersuchungen durchgeführt. Diese umfassen neben der körperlichen und neurologischen Untersuchung u.a. die Tanner-Stadien, die Audiometrie, kardiologische und pulmologische Untersuchungen, die Überprüfung der Nierenfunktion und die Erfassung der Lebensqualität. Eine retrospektive

Studie zur Ifosfamid-induzierten Nephropathie erfasst zwar u.a. auch die Beeinflussung des Wachstums mittels Bildung von Standard Deviation Scores. Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel sind in der LESS-Nachsorge bisher jedoch noch nicht inbegriffen (109).

Neben chronischen Organschäden, Endokrinopathien, neuroendokrinen Störungen und Zweitneoplasien werden in den letzten Jahren jedoch zunehmend Folgen der intensiven onkologischen Therapie sowie der Krebserkrankung auf den Knochenstoffwechsel beschrieben. Dazu wurden bereits zahlreiche Arbeiten publiziert, wobei sich ein Großteil der Untersuchungen auf den Knochenstatus Langzeitüberlebender einer ALL bezieht. Aber auch solide Tumoren, wie Osteosarkome oder Hirntumoren, wurden hinsichtlich ihrer Auswirkungen auf die Knochenmineraldichte untersucht. In der Mehrzahl der Publikationen fand hier jedoch die DXA als Osteodensitometrieverfahren Verwendung.

4.2. DXR – ein neues Osteodensitometrieverfahren –

Die klinische Bedeutung der Osteoporosediagnostik durch Bestimmung der Knochenmineraldichte im Kindesalter hat in den letzten Jahren zugenommen (129, 213). Grund dafür sind unter anderem neue Therapiekonzepte und zahlreiche chronische Erkrankungen, die Wachstum und Entwicklung beeinflussen können, so auch die onkologische Therapie. Allerdings sind nicht alle Osteodensitometrieverfahren zur Anwendung in der Pädiatrie geeignet.

Die Standardverfahren im Kindesalter stellen derzeit die DXA und die QCT dar. Limitierender Faktor der QCT ist neben den hohen Kosten auch die hohe Strahlenbelastung. Sie ist daher als Screeningmethode ungeeignet. Methode der Wahl zur Beurteilung des Knochenstatus sowohl im Kindes- als auch im Erwachsenenalter ist derzeit die DXA. Sie ist in der Lage die Knochendichte an unterschiedlichen Knochenarealen zu messen. Es liegen allerdings keine ausreichenden DXA-Referenzwerte für Kinder vor, und auch eine Angabe von T-Werten bei Patienten unter 18 Jahren ist nicht möglich.

Eine kostengünstige und leicht verfügbare Alternative zur DXA stellt die in dieser Arbeit angewandte Methode, die DXR, dar. Für dieses noch relativ neuartige Osteodensitometrieverfahren wurden inzwischen Referenzwerte sowohl für das Erwachsenen- als auch für das Kindes- und Jugendalter publiziert (18, 27, 121, 129, 201, 214). Die DXR basiert auf den Prinzipien der klassischen Radiogrammetrie und kombiniert diese mit einer digitalen Bildanalyse.

Die Geschichte der Radiogrammetrie ist lang und geht bis in die frühen 1960er Jahre zurück. 1960 wurde diese neue Technik von Barnett und Nordin präsentiert. Die Messung erfolgte an den Metakarpalknochen von RöA der nicht-dominanten Hand und wurde in der Mitte des zweiten Metakarpale angewandt (13, 225). Durch Addition der zwei Kortikalisdicken und Division durch die Gesamtknochendicke entwickelten sie den sog. Metakarpalindex (MCI) bzw. den Barnett und Nordin Index (13, 18, 129, 141, 225). Dieses kostengünstige und uneingeschränkt verfügbare Verfahren geht allerdings aufgrund der anwenderabhängigen Bestimmung der endostalen Grenze und des Schaftmittelpunktes mit einer großen Ungenauigkeit einher. In den 1970er Jahren haben sich sowohl Röntgenaufnahmetechniken als auch die Radiogrammetrie selbst weiterentwickelt, z. B. durch den Einsatz genauerer Messwerkzeuge. In den letzten Jahren hat der vermehrte Einsatz von Computern und die damit verbundene computergestützte Bild- und Texturanalyse sowie die zunehmende Nutzung peripherer Densitometieverfahren erneut das Interesse an der Radiogrammetrie geweckt (166, 201, 225). Eine automatisierte Lokalisation der ROI sowie die hohe Anzahl von Messungen an multiplen Stellen konnten die Präzision dieser Methodik weiterhin deutlich verbessern (225).

Verschiedene Studien konnten eine Korrelation der DXR-Messergebnisse mit denen der DXA belegen. Dabei korrelieren die DXR-Parameter sowohl mit den DXA-BMD-Werten des Unterarmes als auch mit denen der LWS und des Femurs (18, 166, 225). So konnten auch Van Rijn et al. bei pädiatrischen Patienten mit ALL eine signifikante Korrelation beider Messmethoden nachweisen (213). Vorteile gegenüber der DXA bestehen u.a. in der retrospektiven Anwendbarkeit, der geringeren Strahlenexposition und dem geringeren Weichteilfehler.

Die (p)QCT ermöglicht im Gegensatz zur DXR und DXA eine dreidimensionale Darstellung des Knochens und damit die Bestimmung einer echten Knochenmineraldichte und geht daher mit einer hohen Präzision einher. Böttcher et al. konnten eine signifikante Korrelation der DXR-Parameter mit den pQCT-Messdaten ermitteln (23).

Der QUS stellt ebenfalls eine Methode zur Beurteilung des Knochenstatus im Kindesalter dar, wobei ausschließlich die Beurteilung der Knochenstruktur und nicht der Knochendichte möglich ist. Von Vorteil sind die geringen Kosten und die fehlende Strahlenbelastung. Böttcher et al. konnten jedoch anhand von erwachsenen Patienten mit RA zeigen, dass der QUS im Vergleich zur DXR nicht für alle Fragestellungen geeignet ist (24). Auch Goerres et al. stellten in ihrer Untersuchung an Patienten mit Gonarthrose fest, dass der QUS im Vergleich zur DXR nicht ausreichend in der Lage ist, Patienten mit einem Osteopenierisiko zu identifizieren (59).

Tab. 8 fasst die Vor- und Nachteile o.g. Verfahren zur Knochendichthemessung zusammen (Tab. 8, Seite 85).

Die DXR stellt folglich eine kosteneffektive, retrospektiv anwendbare Alternative zu den bisher angewandten Osteodensitometrieverfahren mit einfacher Handhabung, geringer Strahlenbelastung und nachgewiesen hoher Präzision und Reproduzierbarkeit dar.

4.3. Vergleich der Ergebnisse mit den bisher publizierten Daten

In der hier vorliegenden Arbeit wurden RöA der linken Hand von insgesamt 53 pädiatrische Patienten mittels DXR untersucht, die in ihrer Vergangenheit an einem soliden Tumor oder Hodgkin-Lymphom erkrankt waren und im Rahmen von Therapieprotokollen der GPOH behandelt wurden. Nach Einteilung der Patienten in jeweils drei Dosisgruppen je Zytostatikum wurden die DXR-Parameter in Bezug auf anthropometrische Daten und Medikamentendosis analysiert und mit einem gesunden Referenzkollektiv verglichen.

4.3.1. DXR-Parameter in Bezug auf anthropometrische Daten

In dieser Arbeit ließ sich erwartungsgemäß ein Anstieg der DXR-Parameter mit dem Alter, der Körperhöhe und dem BMI nachweisen. Weiterhin bestätigte sich ein geschlechtsspezifischer Unterschied von DXR-BMD und –MCI, wobei die DXR-BMD der männlichen Patienten im Mittel oberhalb des DXR-BMD-Wertes der weiblichen Patienten lag.

Einen altersabhängigen Anstieg von DXR-BMD und DXR-MCI konnten auch Böttcher et al., Malich et al. und Toledo et al. in ihren Arbeiten an gesunden Kindern und Erwachsenen nachweisen (27, 121, 201). Ebenso sahen Böttcher et al. in ihrer Untersuchung eine positive Korrelation der DXR-BMD mit Körperhöhe und –gewicht (28). Die geschlechtsspezifischen Unterschiede der DXR-Parameter wurden unter anderem auch von van Rijn et al., Böttcher et al. und Malich et al. beschrieben (27, 121, 214).

Die Abhängigkeit der Knochenmineraldichte von den oben beschriebenen Merkmalen wurde neben Studien zur DXR auch in zahlreichen Arbeiten zum Knochenstoffwechsel mit Anwendung der DXA als Standardmethode der Osteodensitometrie analysiert (48, 65, 135, 169).

4.3.2. Einfluss der Zytostatika auf die Knochenmineraldichte

Die Bedeutung der PBM für die weitere Knochenentwicklung und die Entwicklung einer Osteoporose ist ein häufig untersuchtes Thema in der Literatur. Ein hoher Ausgangswert der PBM erlangt dabei eine entscheidende Bedeutung bei der Prävention der Osteoporose im höheren Lebensalter (43, 127, 133, 177). Durch unterschiedliche endogene und exogene Faktoren kann die PBM beeinflusst werden. Neben Alter, Körperhöhe, BMI sowie genetischen Faktoren nehmen exogene Faktoren, wie Ernährung, körperliche Aktivität, Endokrinopathien und auch Medikamente, Einfluss auf die Knochendichte (3, 48, 115, 127, 135, 169, 170, 234, 238). Unter den Medikamenten sind insbesondere Glukokortikoide, Antikonvulsiva, aber auch Zytostatika zu nennen. Über verschiedene Mechanismen scheinen zytostatische Medikamente die BMD zu vermindern und die Knochenstruktur zu verändern. Hierzu wurden zahlreiche In vivo- und In vitro-Studien publiziert.

Nachfolgend sollen die Ergebnisse der hier vorliegenden Arbeit hinsichtlich zytostatikabedingter DXR-BMD- und -MCI-Veränderung mit den Daten aus der Literatur verglichen werden.

Alkylantien und Platinderivate – Nephrotoxische Zytostatika:

Betrachtet man die Cyclophosphamid- und Ifosfamidgruppen jeweils untereinander, macht es zunächst den Anschein, dass Patienten mit höheren Cyclophosphamid- oder Ifosfamiddosen geringere DXR-BMD-Werte aufweisen als Patienten ohne Therapie mit Alkylantien. Gleches gilt für die Platinderivate. Aufgrund des signifikanten Einflusses von Alter und Geschlecht auf die DXR-Parameter lassen sich in dieser Arbeit allerdings keine signifikanten Veränderungen des Knochenstatus im Rahmen der Alkylantien- oder Platintherapie feststellen.

Hingegen konnte in der Literatur bewiesen werden, dass nephrotoxische Zytostatika den Knochenmetabolismus beeinflussen. Nephrotoxische Chemotherapeutika, wie Alkylantien oder Platinderivate, führen über Tubulusschädigung oder Störung der glomerulären Funktion zur Nephropathie und damit sekundär zu Knochenveränderungen.

Die Ifosfamid-induzierte Nephropathie manifestiert sich hauptsächlich durch eine proximal tubuläre Schädigung, seltener durch eine glomeruläre Dysfunktion. Loebstein et al. ermittelten für die Ifosfamid-induzierte Nephrotoxizität eine Inzidenz von 41,1%. Laborchemisch präsentierte sich in deren Arbeit die proximal tubuläre Schädigung bei einem Großteil der Patienten durch eine Hypophosphatämie, gefolgt von einer

Hypomagnesiämie und Proteinurie. 9.2% der Patienten entwickelten eine generalisierte proximale Tubulopathie oder ein renales Fanconi-Syndrom. Sieben Patienten litten an einer chronisch tubulären Dysfunktion, die eine Phosphatsubstitution erforderlich machte. Vier dieser sieben Patienten entwickelten zudem eine hypophosphatämische Rachitis (114). Auch Skinner et al. konnten bei sechs von 23 Patienten eine hypophosphatämische Rachitis unter Alkylantien-Therapie nachweisen (186). Oben beschriebene Nierenschäden mit einhergehenden laborchemischen Veränderungen wie Hypophosphatämie (durch vermehrte Phosphatausscheidung), Hypomagnesiämie und Aminoazidurie konnten ebenso von anderen Autoren bestätigt werden (10, 106, 108, 167, 183, 186, 186, 194, 196). Auch das seltene Vollbild des renalen Fanconi-Syndroms mit Glukosurie, Proteinurie und renalem Phosphat- und Bikarbonatverlust wurde mehrfach beschrieben (106, 167, 185). Ein Zusammenhang zwischen renalem Fanconi-Syndrom und Veränderungen der Körperhöhe bzw. der Knochenmineraldichte sowie einem rachitischen Krankheitsbild bei Kindern wird angenommen (106, 183). In einer Untersuchung von Shore et al. wiesen 84% der Patienten mit Ifosfamid-Nephrotoxizität eine Hypophosphatämie auf. Außerdem wurde bei diesen Patienten eine signifikant geringere Körperhöhe gemessen. Sie nahmen an, dass renale Veränderungen zu Störungen im Wachstum und der Knochenentwicklung führen (183). Auch Stöhr et al. sahen Einschränkungen des Wachstums im Rahmen einer renalen Tubulopathie (194). Die Ifosfamid-Nephropathie ist eine meist reversible toxische NW, wobei auch chronische Fälle mit persistierenden renalen Veränderungen möglich sind (56, 185, 194).

Auch Platinverbindungen können im Rahmen einer Nephropathie zur Reduktion der glomerulären Filtrationsrate oder zu Serumelektrolytverschiebungen, darunter bevorzugt einer Hypomagnesiämie, aber auch Hypophosphatämie oder -kalzämie, führen. Die Hypomagnesiämie kann eine verminderte Knochenbildung zur Folge haben und die Wachstumsfugen verdünnen. Durch Hemmung der Aktivität der Osteoblasten und Osteoklasten kann eine Osteopenie resultieren (223).

Des Weiteren konnte für Cisplatin in vitro ein direkter Effekt auf die Chondrozyten der Wachstumsfugen und somit ein negativer Einfluss auf das Knochenlängenwachstum festgestellt werden (164, 211).

Ebenso hat Cyclophosphamid Einfluss auf die Zellproliferation und -apoptose der Wachstumsfugen und damit auf das Knochenwachstum. Im Tierexperiment induziert Cyclophosphamid die Apoptose der Chondrozyten in der Proliferationszone der Wachstumsfugen, was eine Abnahme der Zeldichte in der Proliferationszone, eine verminderte Dicke der Wachstumsfugen und ein gestörtes longitudinales Knochenwachstum zur Folge hat (232, 237, 242).

Anthrazykline – Kardiotoxische Zytostatika:

Anthrazykline sind für ihre Kardiotoxizität bekannt. Es existieren nur wenige Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel. In der hier vorliegenden Arbeit ließ sich kein signifikanter DXR-BMD-Abfall im Rahmen der Anthrazylin-Therapie nachweisen.

Allerdings ließ sich in vitro ein Einfluss der Anthrazykline auf den Knochenstoffwechsel belegen. Doxorubicin hemmt in vitro die Chondrozytendestruktion in den Wachstumsfugen und folglich das Längenwachstum der Knochen (209, 211). Van Leeuwen et al. bewiesen an Ratten, dass Doxorubicin das Längenwachstum der Tibia negativ beeinflusst. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe war das Längenwachstum in der Doxorubicin-Gruppe um 18% vermindert (210). Auch in späteren Arbeiten an Ratten konnten van Leeuwen et al. ähnliche Ergebnisse ermitteln. Sie wiesen nach, dass Doxorubicin die Wachstumsfugen verdünnt, so dass diese sensibler gegenüber Scherkräften sind und folglich schneller Risse bzw. Frakturen im Bereich der Epiphysenfugen auftreten können (208, 209).

Friedlaender et al. untersuchten die Wirbelknochen histomorphologisch nach Therapie mit Doxorubicin und MTX und wiesen eine 11,5%ige bzw. 26,9%ige Volumenabnahme des trabekulären Knochens nach. Beide Medikamente verringern die Knochenbildungsrate um nahezu 60%. Als Ausdruck des toxischen Effektes auf die Osteoblasten zeigte sich ein reduziertes Volumen und eine verminderte Dicke des Osteoids, wobei die Anzahl der Osteoblasten nicht beeinflusst wird (57).

Ebenso trägt Daunorubicin in vitro zur Osteopenie bei, indem es die Osteoblastenfunktion beeinträchtigt, die Typ-I-Kollagensynthese reduziert, die Aktivität der Alkalischen Phosphatase vermindert und die Knochenmineralisation hemmt (46).

Actinomycin D:

In der hier vorliegenden Arbeit ließen sich keine signifikanten DXR-BMD-Veränderungen unter Actinomycin D-Therapie ermitteln.

Wie bereits für Doxorubicin beschrieben, beeinflusst auch Actinomycin D in vitro die Chondrozyten der Wachstumsfugen und hemmt somit das Längenwachstum der Knochen (164, 211). Untersuchungen zur Knochenmineraldichte unter oder nach Actinomycin D-Therapie wurden bisher nicht publiziert.

Vincaalkaloide und Etoposid:

Wie bereits bei den zuvor beschriebenen Zytostatika konnte in dieser Arbeit auch für die Vincaalkaloide und Etoposid kein signifikanter Unterschied zwischen den Dosis-Gruppen gesehen werden.

Ähnlich wie Daunorubicin tragen Vincristin und Etoposid durch Störung der Osteoblastenfunktion und durch verminderte Knochenmineralisation in vitro zur Osteopenie bei. Ebenso reduzieren beide Medikamente die Typ I-Kollagensynthese und beeinflussen die Aktivität der Alkalischen Phosphatase (46). Für Etoposid konnte in vitro außerdem dosisabhängig ein negativer Effekt auf die Chondrozytenzahl der Wachstumsfugen und die Chondrozytenkoloniebildung festgestellt werden (164).

Prednisolon – Sekundäre Osteoporose als häufige Nebenwirkung:

Kortikosteroide sind als Ursache einer sekundären Osteoporose hinreichend bekannt. Die Pathogenese ist multifaktoriell, über verschiedene direkte und indirekte Mechanismen scheinen sie den Knochenstoffwechsel negativ zu beeinflussen. Hierbei konnte ein dosisabhängiger Effekt auf den Knochenstoffwechsel und damit auch auf das Frakturrisiko nachgewiesen werden (216, 217).

Durch Hemmung der Knochenkollagensynthese, der Osteoblastogenese und Osteoblastenaktivität sowie über eine gesteigerte Osteoklastenaktivität und verlängerte Überlebenszeit der Osteoklasten tragen sie zu einer Verminderung der Knochenmineralisation bei (31, 118, 153, 161, 228, 229, 233). Zudem führt die Therapie mit Kortikosteroiden zur Apoptose von Osteozyten (229). Des Weiteren nehmen sie Einfluss auf den Kalziumstoffwechsel und bedingen durch eine negative Kalziumbalance einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit erhöhter Knochenresorption (31, 69, 118, 153, 161, 227, 233). Weiterhin führt die Kortikosteroidtherapie durch verminderte hormonelle Sekretion zu einem Hypogonadismus und beeinträchtigt die lokale somatotrope Wirkung von GH und IGF-I (91, 119, 152, 161, 233). Durch Kombination aller Wirkmechanismen hat die Therapie mit Prednisolon ein erhöhtes Osteopenie-/Osteoporoserisiko zur Folge.

Weiterhin können Kortikosteroide ischämische avaskuläre Knochennekrosen verursachen. Diese Nebenwirkung wurde in der Literatur, betrachtet man ausschließlich die onkologischen Erkrankungen, am häufigsten im Zusammenhang mit Lymphomen und Leukämien beschrieben (4, 83, 125, 137, 149, 206). Die Prävalenz symptomatischer AON bei Patienten mit ALL schwankt in der Literatur zwischen 1,1% und 9,3% (4, 125, 197).

Entgegen den in der Literatur vorbeschriebenen Erkenntnissen ließ sich in der hier vorliegenden Untersuchung bei den Patienten mit Prednisolon-Therapie keine Verminderung der Knochendichte nachweisen. Es bestand zwar ein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Patientengruppen, allerdings zeigte sich mit steigender kumulativer Prednisolon-Dosis unerwartet ein Anstieg der DXR-BMD, während Patienten ohne Kortikosteroidtherapie den niedrigsten DXR-BMD-Wert aufwiesen. Ähnlich verhielt es sich mit dem DXR-MCI. Hier zeigten sich ebenfalls ansteigende Werte mit zunehmender Prednisolon-Dosis. Dieser beschriebene Anstieg der DXR-Parameter unter der Kortikosteroidtherapie lässt sich auch nach Literaturstudium nicht hinreichend erklären.

Bei einem 19-jährigen Patienten mit Hodgkin-Lymphom, der Prednisolon in einer kumulativen Dosis von 4200 mg/m² erhielt, wurde im Alter von 15 Jahren, zwei Jahre nach Therapieende, ein Knocheninfarkt im linken Femur diagnostiziert. Weitere ossäre Nebenwirkungen im Rahmen der Prednisolon-Therapie wurden in diesem Patientenkollektiv nicht erfasst.

Procarbazin – ein gonadotoxisches Zytostatikum:

Unter Berücksichtigung der Einflussfaktoren Patientenalter und –geschlecht ließ sich auch unter den Procarbazin-Gruppen kein signifikanter Unterschied bezüglich der DXR-BMD nachweisen.

In der Literatur sind bisher keine Daten zu Knochendichteveränderungen im Rahmen einer Procarbazin-Therapie publiziert. Jedoch werden Fertilitätsstörungen beschrieben, insbesondere beim männlichen Geschlecht. Patienten mit Hodgkin-Lymphom sind daher besonders gefährdet, gonadale Schäden zu entwickeln. Diese äußern sich dosis- und altersabhängig bei Jungen in einer Azoospermie oder Dysspermie und bei Mädchen in einer vorzeitigen Ovarialinsuffizienz. Kreuser et al. konnten nachweisen, dass Frauen mit therapieinduzierter vorzeitiger Ovarialinsuffizienz eine signifikant geringere spinale Knochendichte besitzen als Frauen mit normaler Ovarialfunktion nach Therapie. Die Männer zeigten in dieser Untersuchung keinen Knochendichteverlust (103). Auch Howell et al. untersuchten die Knochendichte bei Frauen mit zytostatikainduzierter Amenorrhoe nach Therapie maligner hämatologischer Erkrankungen. Sie konnten nur bei sieben von 33 Patientinnen einen BMD-Z-Score < -2 SD feststellen. Die unbehandelte frühzeitige Ovarialinsuffizienz führte in dieser Studie nur in einem geringen Grad zur Reduktion der Knochenmineraldichte (81).

Knochendichteänderungen unter Procarbazin-Therapie scheinen also im Rahmen der Gonadotoxizität möglich, konnten in der hier vorliegenden Arbeit aber nicht nachgewiesen werden.

Methotrexat – MTX-Osteopathie:

Ein signifikanter Einfluss der MTX-Dosis auf die DXR-Parameter konnte in dieser Arbeit nicht nachgewiesen werden, es zeigte sich kein DXR-BMD-Abfall bei Patienten mit höher dosierter MTX-Therapie.

Hingegen wird in der Literatur eine Osteopathie im Zusammenhang mit der MTX-Therapie mehrfach diskutiert. Erstmals wurde die MTX-Osteopathie bei Kindern mit Leukämie und low-dose-MTX-Behandlung beschrieben (158, 178, 192, 193). Diese Knochenpathologie äußert sich durch Knochenschmerzen, eine Osteopenie und/oder (Mikro-)Frakturen, bevorzugt an der unteren Extremität (53, 140, 158, 168, 178, 192, 193). Ragab et al. beschrieben bei fünf von elf ALL-Kindern eine Osteoporose mit assoziierten Frakturen (158). Auch Stanisavljevic und Babcock diagnostizierten bei 20 von 37 Patienten, die mit MTX behandelt wurden, eine Osteopenie einhergehend mit Knochenschmerzen. Sieben Patienten erlitten multiple Frakturen (192). In einer weiteren Studie beschrieben Nesbit et al. bei 26 von 216 Leukämie-Patienten ähnliche Symptome einer MTX-Osteopathie (140).

Auch bei Osteosarkom-Patienten mit High-dose-Applikation von MTX konnte in einer Untersuchung bei 9% der Patienten (acht von 87) eine MTX-Osteopathie diagnostiziert werden. Alle acht Patienten zeigten eine Osteopenie, sechs Kinder wiesen z. T. multiple Frakturen auf. Auffällig in dieser Studie war eine Tendenz der MTX-Osteopathie zum jüngeren Alter hin (53).

Radiologische Zeichen der MTX-Osteopathie sind neben der Osteopenie dichte Kalzifikationszonen, scharf umrissene Epiphysen sowie pathologische Frakturen bevorzugt im Bereich der Metaphysen. Des Weiteren kann es im Rahmen dieser Knochenpathologie zu einer eingeschränkten Frakturheilung kommen (165).

Tierexperimentell und an Kindern mit ALL zeigte sich, dass sich nach längerer Low-dose-MTX-Therapie eine Osteopenie entwickeln kann. Grund dafür ist einerseits die Suppression der Osteoblastenaktivität und eine gehemmte Differenzierung der frühen Osteoblasten, andererseits die Stimulation der Osteoklasten-Rekrutierung (44, 126, 205, 211, 230). MTX supprimiert die Knochenbildung und steigert gleichzeitig die Knochenresorption (126, 230). Wheeler et al. stellten fest, dass MTX durch Hemmung der DNA-Synthese zu einer verminderten Replikation der Osteoblasten führt. Hingegen ist die Anzahl der Osteoklasten gesteigert, was beweist, dass MTX ausschließlich die

Knochenbildung und nicht die Knochenresorption hemmt und folglich zur Osteopenie und einem erhöhten Frakturrisiko beiträgt (230). Die verminderte Knochenbildung äußert sich laborchemisch durch erniedrigte AP- und Osteocalcin-Werte (126). In vitro supprimiert MTX die Aktivität der AP dosisabhängig (205).

Auch Xian et al. wiesen tierexperimentell an Ratten einen negativen Einfluss von MTX auf Wachstum und Knochendichte nach. MTX induziert eine Apoptose der Chondrozyten und supprimiert die Chondrozytenproliferation. Außerdem reduziert der Antimetabolit die Expression der Kollagen-II-mRNA sowie die Dicke der Wachstumsplatten. Im angrenzenden metaphysären Knochen waren sowohl die Produktion des primären trabekulären Knochens reduziert als auch das Knochenvolumen der sekundären Spongiosa vermindert, was auf die verminderte Proliferation der Osteoblasten und Präosteoblasten zurückzuführen ist (236). Van Leeuwen et al. konnten ebenfalls ein vermindertes Knochenlängenwachstum der Tibia an Ratten mit MTX-Therapie belegen. Das Wachstum war im Vergleich zu einer Kontrollgruppe um 5% vermindert (210).

4.4. Onkologische Patienten und ihr Knochenstoffwechsel

Die mittels DXR ermittelten Werte des Patientenkollektives wurden mit denen eines gesunden Referenzkollektives verglichen, das aus 497 Kindern und Jugendlichen im Alter von 4,2 bis 18,0 Jahren (Mittelwert 11,6 Jahre) bestand.

Ein signifikanter Unterschied der DXR-BMD- und -MCI-Werte zwischen der Patienten- und Referenzgruppe konnte nicht erfasst werden. Ein DXR-BMD- oder –MCI-Abfall bei Patienten nach onkologischer Therapie ließ sich in dieser Arbeit nicht nachweisen.

In der Literatur hingegen gelang vielfach der Nachweis von Knochendichteveränderungen bei onkologischen pädiatrischen Patienten. Am besten untersucht wurde der Knochenstatus an Langzeitüberlebenden einer ALL. Diese Patienten unterliegen einem erhöhten Risiko für eine Osteopenie oder Osteoporose. BMD-Verminderungen lassen sich bis zu 20 Jahre nach Therapieabschluss nachweisen (7, 11, 73, 99, 145, 207, 226). Patienten, die eine ALL überlebt haben, weisen signifikant geringere BMD-Werte auf als Überlebende einer anderen malignen Erkrankung (7, 226).

Henderson et al. zeigten in einer Studie an 24 ALL-Überlebenden, dass die Knochendichte bis zu zwölf Monate nach Beenden der Therapie signifikant unterhalb einer alters- und geschlechtsgleichen gesunden Gruppe lag. Alter und Schädelbestrahlung korrelierten hierbei mit dem BMD-Abfall (73). Auch Kaste et al. sahen

im Durchschnitt vier Jahre nach Therapieende bei 68% der Patienten BMD-Werte unterhalb einer alters- und geschlechtsgleichen Kontrollgruppe (99).

Aber auch BMD-Veränderungen schon vor Therapiebeginn oder während der Therapie wurden beschrieben (70, 160, 207). Van der Sluis et al. stellten eine signifikante Abnahme der BMD der LWS bereits vor Induktionstherapie fest. Diese verminderten Werte persistierten bis zu drei Jahre nach Therapieabschluss (207). In einer weiteren Arbeit konnten ebenfalls vor Behandlungsbeginn Veränderungen des Knochenstoffwechsels und der Knochenmasse nachgewiesen werden. Osteocalcin und 1,25-Dihydroxyvitamin D3 waren bereits bei Diagnosestellung vermindert. Auch während der Polychemotherapie bei Hochrisikopatienten bestand eine diffuse Osteopenie, die bei 39% der Patienten von Frakturen begleitet war (70). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen Atkinson et al. (12). Rayat et al. fanden zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits bei 30% der Patienten eine Osteopenie und bei 11% eine Osteoporose (160).

Verschiedene Ursachen werden diskutiert und konnten aufgedeckt werden, die zur Entstehung der Osteoporose bei ALL-Patienten beitragen. Zum einen scheint der Erkrankungsprozess selbst Knochenveränderungen auszulösen (12, 70, 160), zum anderen spielen Alter, Geschlecht, Schädelbestrahlung, Rasse, MTX-Gaben sowie Hormonmangelsyndrome eine Rolle bei der Entstehung der sekundären Osteoporose oder Osteopenie bei ALL-Patienten (7, 32, 68, 73, 97, 99, 122, 145, 200, 221). Ein entscheidender Faktor bei der Pathogenese der Osteoporose ist allerdings die Kortikosteroid-Therapie. Aber auch körperliche Inaktivität, Fehlernährung sowie Nikotinabusus während der ALL-Therapie stellen Risikofaktoren für BMD-Verminderungen dar (64, 68, 85, 160, 200, 226).

Ähnliches gilt für Patienten mit soliden Tumoren. In den letzten Jahren wurden vor allem Patienten mit Hirntumoren auf Veränderungen der Knochenmineraldichte hin untersucht. Bedingt durch die Schädelbestrahlung und die zytostatische Therapie stellen Endokrinopathien die Hauptursache für BMD-Verminderungen bei dieser Patientengruppe dar (36, 75, 155).

In einer Arbeit an zwölf Patienten mit Z. n. Hirntumor stellten Petraroli et al. zum Zeitpunkt einer ersten DXA-Messung (mittleres Patientenalter 16,4 Jahre) bei neun Patienten ein Wachstumshormonmangel (GHD), bei drei Patienten ein Hypogonadismus und bei sechs Patienten eine Hypothyreose fest. Elf der zwölf Patienten wiesen BMD-Werte unterhalb der Norm auf. Den höheren Knochenverlust im Bereich der LWS führten die Autoren dabei auf die lokale spinale Strahlentherapie und den Effekt des Hormonmangels vorwiegend auf den trabekulären Knochen zurück. Bei einer zweiten DXA-Messung

(mittleres Patientenalter 17,5 Jahre) zeigten allen Patienten einen GHD, sechs eine Hypothyreose und zwei Patienten einen Hypogonadismus (155). Auch Clarson et al. beschrieben einen GHD und eine primäre Hypothyreose als Folge der kraniellen Strahlentherapie (36).

Odame et al. diagnostizierten in ihrer Untersuchung bei 44% der Hirntumorpatienten eine Osteopenie und bei 20% eine Osteoporose. Sie fanden heraus, dass Patienten nach Schädelbestrahlung signifikant häufiger an einer Osteoporose oder Osteopenie leiden als Patienten ohne Bestrahlung (147).

Barr et al. stellten im Durchschnitt sieben Jahre nach Therapie eines Hirntumors einen mittleren Abfall des BMD-Z-Scores der LWS auf -1,05 und des Femurs auf -0,84 fest. Neun Patienten waren osteopenisch, darunter auch fünf von sechs Patienten mit Wachstumshormonsubstitution. Zehn Patienten zeigten normale BMD-Werte (14).

Auch in unserer Arbeit konnten bei zwei der vier Medulloblastom-Patienten verminderte DXR-BMD-Werte ermittelt werden, wobei bei einer Patientin zum Zeitpunkt von vier Röntgenaufnahmen eine Hypophyseninsuffizienz bestand, die aufgrund des Kleinwuchses eine Wachstumshormonsubstitution erforderlich machte. Außerdem wurde sie aufgrund einer Hypothyreose mit L-Thyroxin behandelt.

Man kann also zusammenfassen, dass Patienten mit einem Hirntumor aufgrund multipler Endokrinopathien einem erhöhten Osteoporose-Risiko ausgesetzt sind.

Auch Langzeitüberlebende eines Osteosarkoms wurden hinsichtlich ihres Knochenmetabolismus untersucht. Holzer et al. schlossen in ihre Studie 48 erwachsene Probanden ein, die in ihrer Kindheit oder Jugend aufgrund eines hochmalignen Osteosarkoms nach COSS-Therapieprotokollen behandelt wurden. Die Chemotherapie beinhaltete unter anderem die Gabe von Hoch-Dosis-MTX. Zehn Patienten konnten hier als osteoporotisch und 21 als osteopenisch identifiziert werden. Nur 17 Patienten zeigten normale BMD-Werte, d. h. 65% des Patientenkollektivs wiesen BMD-Defizite auf, die möglicherweise im Rahmen einer MTX-Osteopathie zu bewerten sind (79). Kaste et al. fanden heraus, dass das Risiko für BMD-Defizite nach Sarkom-Therapie signifikant mit dem Alter bei Diagnose, aber auch mit der kumulativen Cyclophosphamiddosis steigt (98).

Unter den sieben Osteosarkom-Patienten der hier vorliegenden Arbeit befand sich nur ein 28-jähriger Patient mit einer verminderten DXR-BMD. In Anwendung der Erwachsenen-Referenzwerte von Wüster et al. handelt es sich bei ihm um eine Osteopenie (235). Allerdings erhielt er im Rahmen des COSS-Interim-Protokolls kein Cyclophosphamid, jedoch MTX mit 132000 mg/m². Die anderen sechs Patienten wiesen normale DXR-BMD-Werte auf.

Auch an Lymphom-Patienten (Hodgkin-Lymphom und NHL) konnten in der Literatur mehrere Jahre nach Therapie verminderte BMD-Werte gemessen werden (78, 144, 174). Als Ursachen werden zum einen Hormonmangelsyndrome wie der zytostatikainduzierte Hypogonadismus, zum anderen die Kortikosterid- und MTX-Therapie sowie die Strahlentherapie des Skelettes diskutiert (78, 144).

Kelly et al. konnten in ihrer Arbeit nachweisen, dass erwachsene Überlebende eines pädiatrischen soliden Tumors einem erhöhten Risiko ausgesetzt sind, wenigstens eine regionale vorzeitige Osteopenie oder Osteoporose zu entwickeln. Sie schlossen 38 Probanden mit der Diagnose eines Lymphoms, Sarkoms, Neuroblastoms oder eines Wilmstumors ein, die vor ihrem 16. Lebensjahr behandelt wurden. Die Knochendichthemessung erfolgte im Alter von 12-32 Jahren. 50 % der Patienten wiesen eine Osteopenie oder Osteoporose auf, davon zehn im Bereich der LWS oder an multiplen Stellen, sechs nur an der oberen Extremität, und drei Patienten hatten eine isolierte unilaterale Osteopenie/-porose der unteren Extremität. Fünf von sechs Patienten mit einem Knochensarkom einer Extremität hatten wenigstens eine regionale Osteopenie oder Osteoporose der betroffenen Extremität. Die Autoren stellten einen direkten Zusammenhang zwischen der Anzahl der verabreichten Zytostatika und dem Auftreten einer Osteopenie oder Osteoporose der unteren Extremität fest. Allerdings ließ sich kein einzelner Therapiebestandteil (Zytostatika, Bestrahlung, Kortikosteroide) als potentiell ursächlicher Faktor isolieren (100).

Das Osteopenie-Risiko von Überlebenden eines Wilmstumors konnte in zwei weiteren Studien bestätigt werden (138, 150).

Auch in unserer Arbeit wurden bei zwei der vier Wilmstumor-Patienten reduzierte DXR-BMD-Werte ermittelt, wobei bei einer Patientin laborchemisch ein Phosphatdiabetes bestand.

Ebenso fanden wir bei vier der sieben Ewingsarkom-Patienten eine Osteopenie oder Osteoporose. Zwei Patientinnen wiesen ein retardiertes KA auf, eine Patientin wurde bereits mit Phosphat und Calcitriol behandelt.

Ähnliche Ergebnisse wurden bei den Patienten nach Therapie eines Rhabdomyosarkoms ermittelt. Hier wurde bei vier von sechs Patienten eine Osteopenie festgestellt.

Hingegen konnte bei nur zwei von 23 Patienten mit Hodgkin-Lymphom eine verminderte DXR-BMD gemessen werden. 21 Patienten wiesen normale Werte auf. Trotz normaler Knochendichte wurde bei einem Patienten zwei Jahre nach Therapieende ein Knocheninfarkt im linken Femur diagnostiziert, wobei die RöA vier Jahre nach Diagnosestellung angefertigt wurde.

In einer prospektiven Studie untersuchten Arikoski et al. an insgesamt 46 Kindern mit neu diagnostiziertem Tumor die longitudinalen BMD-Veränderungen bis sechs Monate nach Diagnosestellung. Sowohl Patienten mit einer Leukämie oder einem Lymphom, als auch Kinder mit einem soliden Tumor wurden hinsichtlich ihres Knochenstoffwechsels analysiert. Der mittels DXA ermittelte BMD-Wert war zum Diagnosezeitpunkt normal, während nach sechs Monaten Therapie eine signifikante BMD-Abnahme im Vergleich zum Vorwert auffällig war. Der BMD-Verlust während der sechs Beobachtungsmonate stellte sich bei präpubertären Kindern höher dar als bei pubertären Patienten. Die Knochendichte unterschied sich zwischen den einzelnen Diagnosegruppen nicht. Laborchemisch zeigten sich bereits zum Diagnosezeitpunkt eine gesteigerte Knochenresorption und eine verminderte Knochenbildung. Nach sechs Monaten normalisierten sich die Knochenbildungsmarker, wobei die Resorption weiterhin gesteigert war und somit eine negative Bilanz des Knochenstoffwechsels vorlag. Es konnte keine Korrelation der BMD-Reduktion mit einer spezifischen antineoplastischen Substanz nachgewiesen werden (5).

In einer weiteren Arbeit konnten Arikoski et al. an neudiagnostizierten Krebspatienten beweisen, dass diese bereits bei Diagnosestellung sowie nach einem Jahr verminderte 1,25-OH-VitaminD3-Konzentrationen aufweisen. Zudem konnten erhöhte Konzentrationen der Knochenresorptionsparameter ermittelt werden (6).

Es ist ersichtlich, dass die Genese der sekundären Osteoporose bei Langzeitüberlebenden einer malignen Erkrankung im Kindes- und Jugendalter multifaktoriell ist. Neben Chemo- und Radiotherapie haben insbesondere allgemeine Lifestyle-Faktoren wie Rauchen, Fehlernährung und körperliche Inaktivität während der Krebstherapie Einfluss auf die Knochenmineraldichte (12, 68, 85, 200, 226). Auch Endokrinopathien wie der GHD und Sexualhormonmangel spielen eine Rolle bei der Pathogenese der Osteopenie/Osteoporose (36, 39, 80, 81, 94, 104, 110, 179).

Zirkulierende Zytokine scheinen bei der Pathogenese der tumorbezogenen Osteopenie ebenfalls von Bedeutung zu sein. So haben die proinflammatorischen Zytokine TNF α und IL-6 eine stark inhibierende Wirkung auf die Knochenbildung, sie können auf verschiedene Knochenstoffwechselparameter Einfluss nehmen und führen letztlich zu einem Knochenmasse- und -dichteverlust (16, 226). TNF α induziert in höheren Konzentrationen eine Apoptose in den Osteoblasten (31, 175).

Insgesamt hat die intensive, multimodale onkologische Therapie das Potential, komplexe hormonelle, metabolische und ernährungsbedingte Effekte zu bewirken, die den Erwerb der Skelettmasse bei Kindern beeinträchtigen. Folglich ist es möglich, dass

Langzeitüberlebende einer Krebserkrankung das Erwachsenenalter bereits mit einer verminderten PBM erreichen und damit im späteren Leben einem erhöhten Osteoporoserisiko ausgesetzt sind.

4.5. Kritische Analyse und Schlussfolgerung:

Die Mehrzahl der oben genannten Arbeiten befasst sich ausschließlich mit einer Tumorentität und kann anhand der Messergebnisse der Knochendichthemessung Rückschlüsse auf den Tumor bzw. die Therapie ziehen. In der hier vorliegenden Untersuchung wurden sieben Tumorentitäten innerhalb eines vergleichsweise kleinen Patientenkollektivs ausgewählt, wobei beim Medulloblastom beispielsweise nur vier Patienten und beim Neuroblastom nur zwei Patienten eingeschlossen wurden. Lediglich die Zahl der Patienten mit Hodgkin-Lymphom ist mit 23 Patienten z.T. vergleichbar mit den publizierten Untersuchungen. Aufgrund der geringen Patientenzahl war es in unserer Arbeit nicht sinnvoll, die Ergebnisse der Knochendichthemessung auf den jeweiligen Tumor zu beziehen. Stattdessen wurden die einzelnen Zytostatika hinsichtlich ihrer Wirkung auf die DXR-BMD untersucht. Außerdem wurde das Patientenkollektiv mit einem gesunden Referenzkollektiv verglichen. Die Messergebnisse der Patienten wurden retrospektiv erhoben, die RöA wurden 0,1 bis 15,8 Jahre, im Mittel 5,5 Jahre, nach Abschluss der Therapie angefertigt. Hiervon wurden 27 der 53 RöA (50,9%) mehr als fünf Jahre und nur fünf RöA (9,4%) zehn Jahre nach Therapieende angefertigt.

Entgegen den Ergebnissen der Literatur ließ sich allerdings in der hier vorliegenden Arbeit kein negativer Effekt der onkologischen Therapie auf die DXR-BMD nachweisen. Kein Zytostatikum ließ sich eindeutig mit Knochendichtheverminderungen in Verbindung bringen. Stattdessen fiel auf, dass mit steigender kumulativer Prednisolondosis die DXR-BMD zunimmt. Eine Osteopenie im Rahmen der Glukokortikoidtherapie konnte also nicht nachgewiesen werden.

Möglicherweise sind das zu kleine Patientenkollektiv oder die zu kurze Zeitspanne zwischen Therapieende und Röntgenaufnahme ursächlich für die Abweichung der Ergebnisse von den Daten aus der Literatur.

Unabhängig von den hier vorliegenden Ergebnissen konnte jedoch in zahlreichen Untersuchungen bewiesen werden, dass onkologische pädiatrische Patienten einem erhöhten Osteoporose- und somit auch erhöhtem Frakturrisiko ausgesetzt sind. Sowohl die onkologische Erkrankung selbst als auch die intensive onkologische Therapie können durch verschiedene Mechanismen die Knochendichte vermindern, die Pathogenese des

Knochendichteverlustes ist hierbei multifaktoriell. Insbesondere Patienten, die mit nephrotoxischen Zytostatika, MTX oder Kortikosteroiden behandelt wurden, sowie Patienten mit Bestrahlung vor allem der Neuroachse gehören zu den Risikopatienten und müssen engmaschig nachbetreut werden. Endokrinopathien, Elektrolytverschiebungen und Knochendichteänderungen müssen hierbei rechtzeitig erkannt werden.

Wie lange der Knochenstoffwechsel onkologischer Patienten kontrolliert werden sollte, lässt sich anhand der bisher durchgeführten Untersuchungen nicht ausreichend sagen. Oben genannte Publikationen zeigen jedoch, dass BMD-Verminderungen bei Langzeitüberlebenden eines pädiatrischen Tumors bis zu 20 Jahre nach Therapie nachzuweisen sind. Folglich sind Knochendichtemessungen bis ins Erwachsenenalter notwendig, um Langzeitfolgen, die mit einer jahrelangen Latenz auftreten, rechtzeitig erkennen und behandeln zu können. Prospektive Studien hierzu sind notwendig.

Die DXR ist geeignet, Knochendichteänderungen auch bei Kindern und Jugendlichen aufzuzeigen und stellt hierbei eine gute Alternative zu den bisher etablierten Osteodensitometrieverfahren dar, insbesondere der DXA. Auf Grund der einfachen technischen Voraussetzungen und Handhabung ist sie vielseitig anwendbar. Die im Rahmen der Knochenalterbestimmung angefertigten Handröntgenaufnahmen können ohne zusätzliche Strahlenbelastung zur Knochendichtemessung genutzt werden. Die DXR ist sowohl zur Diagnostik als auch zum longitudinalen Therapiemonitoring geeignet.

5. Zusammenfassung

Dank verbesserter Diagnostik- und Therapiemaßnahmen erreichen immer mehr Kinder und Jugendliche mit Krebserkrankungen das Erwachsenenalter. Dadurch steigt auch die Prävalenz Überlebender mit Spätfolgen, darunter auch derer mit Nebenwirkungen auf den Knochenstoffwechsel.

Zahlreiche In vivo- und In vitro-Studien sowie klinische Untersuchungen bestätigen den negativen Einfluss der zytostatischen Therapie auf die Knochenentwicklung. Insbesondere Patienten mit ALL und Lymphomen aber auch mit soliden Tumoren wie z. B. Hirntumoren sind einem erhöhten Osteoporoserisiko ausgesetzt.

Die in dieser Arbeit angewandte Methode zur Knochendichtemessung, die digitale X-Ray-Radiogrammetrie ist ein relativ neues computerbasiertes Osteodensitometrieverfahren mit Vorteilen gegenüber der DXA. Viele Studien bestätigen die DXR als gute diagnostische Methode zur Beurteilung des Knochenstatus auch im Kindesalter. Zur Ermittlung der DXR-Parameter benötigt man ausschließlich eine Handröntgenaufnahme, was eine relativ geringe Strahlendosis erfordert, so dass dieses Verfahren in der Pädiatrie durchaus angewendet werden kann. Es existieren bereits Normwerte auch für das Kindesalter.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv RöA der linken Hand von 53 Patienten, die in ihrer Kindheit oder Jugend aufgrund eines Hodgkin-Lymphoms oder soliden Tumors behandelt wurden, mittels DXR untersucht. Anschließend wurden die Knochenstatusparameter DXR-BMD und DXR-MCI in Bezug auf die zum Zeitpunkt der RöA erfassten anthropometrischen Daten und die verabreichten Zytostatikadosen analysiert und mit einem gesunden Referenzkollektiv verglichen.

Ähnlich den Ergebnissen vorangegangener Arbeiten fand sich eine positive Korrelation der DXR-Parameter mit dem Alter, der Körperhöhe und dem BMI. Zudem wiesen Jungen im Mittel höhere DXR-BMD-Werte auf als Mädchen.

Für keines der untersuchten Zytostatika ließ sich eine signifikante Verminderung der Knochendichte nachweisen. Unerwartet zeigte sich jedoch mit steigender kumulativer Prednisolondosis ein Anstieg der DXR-Parameter, was anhand der bisherigen Erkenntnisse aus der Literatur nicht erklärbar ist. Auch ein Vergleich der DXR-Parameter der Patienten mit denen des Referenzkollektivs ergab keinen signifikanten Unterschied.

Die in der Literatur ermittelten Ergebnisse bezüglich des Knochenstatus onkologischer pädiatrischer Patienten bestätigten sich in der hier vorliegenden Arbeit somit nicht. Prospektive Untersuchungen zum Knochenstoffwechsel auch über das Kindes- und Jugendalter hinaus sollten sich anschließen.

6. Literaturverzeichnis

1. Consensus Development Conference on Osteoporosis. Hong Kong, April 1-2, 1993. *Am J Med* 95: 1S-78S, 1993.
2. **Alici-Evcimen Y, Breitbart WS.** Ifosfamide neuropsychiatric toxicity in patients with cancer. *Psychooncology* 16: 956-960, 2007.
3. **Apter D, Sipila I.** Development of children and adolescents: physiological, pathophysiological, and therapeutic aspects. *Curr Opin Obstet Gynecol* 5: 764-773, 1993.
4. **Arico M, Boccalatte MF, Silvestri D, Barisone E, Messina C, Chiesa R, Santoro N, Tamaro P, Lippi A, Gallisai D, Basso G, De RG.** Osteonecrosis: An emerging complication of intensive chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Haematologica* 88: 747-753, 2003.
5. **Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, Parviainen M, Jurvelin JS, Voutilainen R, Kroger H.** Impaired development of bone mineral density during chemotherapy: a prospective analysis of 46 children newly diagnosed with cancer. *J Bone Miner Res* 14: 2002-2009, 1999.
6. **Arikoski P, Komulainen J, Riikonen P, Voutilainen R, Knip M, Kroger H.** Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 3174-3181, 1999.
7. **Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, Riikonen P, Parviainen M, Tapanainen P, Knip M, Kroger H.** Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 20: 234-240, 1998.
8. **Arndt C, Hawkins D, Anderson JR, Breitfeld P, Womer R, Meyer W.** Age is a risk factor for chemotherapy-induced hepatopathy with vincristine, dactinomycin, and cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 22: 1894-1901, 2004.
9. **Arndt C, Tefft M, Gehan E, Anderson J, Jenson M, Link M, Donaldson S, Breneman J, Wiener E, Webber B, Maurer H.** A feasibility, toxicity, and early response study of etoposide, ifosfamide, and vincristine for the treatment of children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) IV pilot study. *J Pediatr Hematol Oncol* 19: 124-129, 1997.
10. **Ashraf MS, Brady J, Breathnach F, Deasy PF, O'Meara A.** Ifosfamide nephrotoxicity in paediatric cancer patients. *Eur J Pediatr* 153: 90-94, 1994.
11. **Athanassiadou F, Tragiannidis A, Roussou I, Katsos G, Sidi V, Papageorgiou T, Papastergiou C, Tsitouridis I, Koliouskas D.** Bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Turk J Pediatr* 48: 101-104, 2006.

12. Atkinson SA, Halton JM, Bradley C, Wu B, Barr RD. Bone and mineral abnormalities in childhood acute lymphoblastic leukemia: influence of disease, drugs and nutrition. *Int J Cancer Suppl* 11: 35-39, 1998.
13. BARNETT E, NORDIN BE. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 11: 166-174, 1960.
14. Barr RD, Simpson T, Webber CE, Gill GJ, Hay J, Eves M, Whitton AC. Osteopenia in children surviving brain tumours. *Eur J Cancer* 34: 873-877, 1998.
15. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, Schmitz T, Wildt L, Diehl V, Engert A. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 23: 7555-7564, 2005.
16. Bertolini DR, Nedwin GE, Bringman TS, Smith DD, Mundy GR. Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature* 319: 516-518, 1986.
17. Bhatia S, Yasui Y, Robison LL, Birch JM, Bogue MK, Diller L, DeLaat C, Fossati-Bellani F, Morgan E, Oberlin O, Reaman G, Ruymann FB, Tersak J, Meadows AT. High risk of subsequent neoplasms continues with extended follow-up of childhood Hodgkin's disease: report from the Late Effects Study Group. *J Clin Oncol* 21: 4386-4394, 2003.
18. Black DM, Palermo L, Sorensen T, Jorgensen JT, Lewis C, Tylavsky F, Wallace R, Harris E, Cummings SR. A normative reference database study for Pronosco X-posure System. *J Clin Densitom* 4: 5-12, 2001.
19. Blumenfeld Z, Dann E, Avivi I, Epelbaum R, Rowe JM. Fertility after treatment for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 13 Suppl 1: 138-147, 2002.
20. Bonjour JP, Theintz G, Law F, Slosman D, Rizzoli R. Peak bone mass. *Osteoporos Int* 4 Suppl 1: 7-13, 1994.
21. Boonen S, Nijs J, Borghs H, Peeters H, Vanderschueren D, Luyten FP. Identifying postmenopausal women with osteoporosis by calcaneal ultrasound, metacarpal digital X-ray radiogrammetry and phalangeal radiographic absorptiometry: a comparative study. *Osteoporos Int* 16: 93-100, 2005.
22. Bottcher J, Pfeil A. Diagnosis of periarticular osteoporosis in rheumatoid arthritis using digital X-ray radiogrammetry. *Arthritis Res Ther* 10: 103, 2008.
23. Bottcher J, Pfeil A, Heinrich B, Lehmann G, Petrovitch A, Hansch A, Heyne JP, Mentzel HJ, Malich A, Hein G, Kaiser WA. Digital radiogrammetry as a new diagnostic tool for estimation of disease-related

osteoporosis in rheumatoid arthritis compared with pQCT. *Rheumatol Int* 25: 457-464, 2005.

24. **Bottcher J, Pfeil A, Mentzel H, Kramer A, Schafer ML, Lehmann G, Eidner T, Petrovitch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA.** Peripheral bone status in rheumatoid arthritis evaluated by digital X-ray radiogrammetry and compared with multisite quantitative ultrasound. *Calcif Tissue Int* 78: 25-34, 2006.
25. **Bottcher J, Pfeil A, Rosholt A, Malich A, Petrovitch A, Heinrich B, Lehmann G, Mentzel HJ, Hein G, Linss W, Kaiser WA.** Influence of image-capturing parameters on digital X-ray radiogrammetry. *J Clin Densitom* 8: 87-94, 2005.
26. **Bottcher J, Pfeil A, Rosholt A, Schafer ML, Malich A, Petrovitch A, Seidl B, Lehmann G, Mentzel HJ, Hein G, Wolf G, Kaiser WA.** Computerized digital imaging techniques provided by digital X-ray radiogrammetry as new diagnostic tool in rheumatoid arthritis. *J Digit Imaging* 19: 279-288, 2006.
27. **Bottcher J, Pfeil A, Schafer ML, Petrovitch A, Seidl BE, Mentzel HJ, Lehmann G, Malich A, Heyne JP, Hein G, Wolf G, Kaiser WA.** Normative data for digital X-ray radiogrammetry from a female and male German cohort. *J Clin Densitom* 9: 341-350, 2006.
28. **Bottcher J, Pfeil A, Teufl F, Petrovitch A, Lehmann G, Kramer A, Mentzel HJ, Hansch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA.** Influence of body constitution on bone mineral density measured by digital radiogrammetry. *Rofo* 177: 197-203, 2005.
29. **Bowden SA, Robinson RF, Carr R, Mahan JD.** Prevalence of vitamin D deficiency and insufficiency in children with osteopenia or osteoporosis referred to a pediatric metabolic bone clinic. *Pediatrics* 121: e1585-e1590, 2008.
30. **Bowers DC, McNeil DE, Liu Y, Yasui Y, Stovall M, Gurney JG, Hudson MM, Donaldson SS, Packer RJ, Mitby PA, Kasper CE, Robison LL, Oeffinger KC.** Stroke as a late treatment effect of Hodgkin's Disease: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 23: 6508-6515, 2005.
31. **Braun J, Buttgereit F, Felsenberg D, Sieper J.** Pathogenesis and therapy of steroid-induced osteoporosis. *Z Rheumatol* 60: 100-103, 2001.
32. **Brennan BM, Mughal Z, Roberts SA, Ward K, Shalet SM, Eden TO, Will AM, Stevens RF, Adams JE.** Bone mineral density in childhood survivors of acute lymphoblastic leukemia treated without cranial irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 689-694, 2005.
33. **Cegiela U, Folwarczna J, Pytlik M, Janiec W.** Effect of etoposide on the processes of osseous tissue remodeling in rats. *Pol J Pharmacol* 56: 327-336, 2004.

34. **Cemlyn-Jones J, Gamboa F, Loureiro M, Fontes BM.** Evaluation of bone mineral density in cystic fibrosis patients. *Rev Port Pneumol* 14: 625-634, 2008.
35. **Citak EC, Oguz A, Karadeniz C, Karaoglan B, Tan MO, Okur V, Cansu A.** Vincristine-induced peripheral neuropathy and urinary bladder paralysis in a child with rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 30: 61-62, 2008.
36. **Clarson CL, Del Maestro RF.** Growth failure after treatment of pediatric brain tumors. *Pediatrics* 103: E37, 1999.
37. **Cohen LE.** Endocrine late effects of cancer treatment. *Curr Opin Pediatr* 15: 3-9, 2003.
38. **Compeyrot-Lacassagne S, Tyrrell PN, Atenafu E, Doria AS, Stephens D, Gilday D, Silverman ED.** Prevalence and etiology of low bone mineral density in juvenile systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56: 1966-1973, 2007.
39. **Constine LS, Woolf PD, Cann D, Mick G, McCormick K, Raubertas RF, Rubin P.** Hypothalamic-pituitary dysfunction after radiation for brain tumors. *N Engl J Med* 328: 87-94, 1993.
40. **Coradini PP, Cigana L, Selistre SG, Rosito LS, Brunetto AL.** Ototoxicity from cisplatin therapy in childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 29: 355-360, 2007.
41. **Costa AM, Lemos-Marini SH, Baptista MT, Morcillo AM, iel-Guerra AT, Guerra G, Jr.** Bone mineralization in Turner syndrome: a transverse study of the determinant factors in 58 patients. *J Bone Miner Metab* 20: 294-297, 2002.
42. **Courteix D, Lespessailles E, Jaffre C, Obert P, Benhamou CL.** Bone material acquisition and somatic development in highly trained girl gymnasts. *Acta Paediatr* 88: 803-808, 1999.
43. **Creutzig U, Bielack S, Henze G, Jürgens H, Herold R.** Bedeutung der Therapie-Optimierungs-Studien für die erfolgreiche Behandlung krebskranker Kinder. *WIR-Informationschrift der Aktion für krebskranke Kinder e V (Bonn)* 3: 7-12, 2002.
44. **Crofton PM, Ahmed SF, Wade JC, Stephen R, Elmlinger MW, Ranke MB, Kelnar CJ, Wallace WH.** Effects of intensive chemotherapy on bone and collagen turnover and the growth hormone axis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 3121-3129, 1998.
45. **Czauderna P, Katski K, Kowalczyk J, Kurylak A, Lopatka B, Skotnicka-Klonowicz G, Sawicz-Birkowska K, Godzinski J.** Venoocclusive liver disease (VOD) as a complication of Wilms' tumour management in the series of consecutive 206 patients. *Eur J Pediatr Surg* 10: 300-303, 2000.

46. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, Gregory JW. Effects of chemotherapeutic agents on the function of primary human osteoblast-like cells derived from children. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 6088-6097, 2003.
47. Davies JH, Evans BA, Jenney ME, Gregory JW. In vitro effects of chemotherapeutic agents on human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 70: 408-415, 2002.
48. De Schepper J, Van den Broeck M, Jonckheer MH. Study of lumbar spine bone mineral density in obese children. *Acta Paediatr* 84: 313-315, 1995.
49. Derman O, Cinemre A, Kanbur N, Dogan M, Kilic M, Karaduman E. Effect of swimming on bone metabolism in adolescents. *Turk J Pediatr* 50: 149-154, 2008.
50. Dorffel W, Luders H, Ruhl U, Albrecht M, Marciniak H, Parwaresch R, Potter R, Schellong G, Schwarze EW, Wickmann L. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Padiatr* 215: 139-145, 2003.
51. Duffner PK. Long-term effects of radiation therapy on cognitive and endocrine function in children with leukemia and brain tumors. *Neurologist* 10: 293-310, 2004.
52. Earl HM, Connolly S, Latoufis C, Eagle K, Ash CM, Fowler C, Souhami RL. Long-term neurotoxicity of chemotherapy in adolescents and young adults treated for bone and soft tissue sarcomas. *Sarcoma* 2: 97-105, 1998.
53. Ecklund K, Laor T, Goorin AM, Connolly LP, Jaramillo D. Methotrexate osteopathy in patients with osteosarcoma. *Radiology* 202: 543-547, 1997.
54. Emaus N, Berntsen GK, Joakimsen R, Fonnebo V. Longitudinal changes in forearm bone mineral density in women and men aged 45-84 years: the Tromso Study, a population-based study. *Am J Epidemiol* 163: 441-449, 2006.
55. Felix C, Blatt J, Goodman MA, Medina J. Avascular necrosis of bone following combination chemotherapy for acute lymphocytic leukemia. *Med Pediatr Oncol* 13: 269-272, 1985.
56. Ferrari S, Zolezzi C, Bacci G, Pieretti F, Iantorno D, Figus E, Pizzoferrato A. A prospective study on nephrotoxicity induced by continuous infusion of high-dose ifosfamide (15/m²). *Minerva Pediatri* 49: 29-37, 1997.
57. Friedlaender GE, Tross RB, Doganis AC, Kirkwood JM, Baron R. Effects of chemotherapeutic agents on bone. I. Short-term methotrexate and doxorubicin (adriamycin) treatment in a rat model. *J Bone Joint Surg Am* 66: 602-607, 1984.

58. **Gleeson HK, Shalet SM.** The impact of cancer therapy on the endocrine system in survivors of childhood brain tumours. *Endocr Relat Cancer* 11: 589-602, 2004.
59. **Goerres GW, Frey D, Hany TF, Seifert B, Hauselmann HJ, Studer A, Hauser D, Zilic N, Michel BA, Hans D, Uebelhart D.** Digital X-ray radiogrammetry better identifies osteoarthritis patients with a low bone mineral density than quantitative ultrasound. *Eur Radiol* 17: 965-974, 2007.
60. **Goldwein JW.** Effects of radiation therapy on skeletal growth in childhood. *Clin Orthop Relat Res*: 101-107, 1991.
61. **Gonc EN, Kandemir N.** Long-term effects of growth hormone (GH) on bone mineral status and bone turnover markers in patients with isolated GH deficiency and multiple pituitary hormone deficiency. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66: 672-677, 2007.
62. **Graf N, Gobel U.** Clinical trials and studies of the German Society for Paediatric Oncology and Haematology (GPOH) and the European Directive for the Implementation of Good Clinical Practice in the Conduct of Clinical Trials. *Klin Padiatr* 216: 129-131, 2004.
63. **Greulich WW, Pyle SI.** *Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist.* Stanford, Calif. : Stanford Univ. Press, 1984.
64. **Gunes AM, Can E, Saglam H, Ilcol YO, Baytan B.** Assessment of bone mineral density and risk factors in children completing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 32: e102-e107, 2010.
65. **Gunnes M.** Bone mineral density in the cortical and trabecular distal forearm in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 83: 463-467, 1994.
66. **Gurney JG, Kadan-Lottick NS, Packer RJ, Neglia JP, Sklar CA, Punyko JA, Stovall M, Yasui Y, Nicholson HS, Wolden S, McNeil DE, Mertens AC, Robison LL.** Endocrine and cardiovascular late effects among adult survivors of childhood brain tumors: Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer* 97: 663-673, 2003.
67. **Guyda HJ.** How do we best measure growth hormone action? *Horm Res* 48 Suppl 5: 1-10, 1997.
68. **Haddy TB, Mosher RB, Reaman GH.** Osteoporosis in survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Oncologist* 6: 278-285, 2001.
69. **Hahn TJ, Halstead LR, Teitelbaum SL, Hahn BH.** Altered mineral metabolism in glucocorticoid-induced osteopenia. Effect of 25-hydroxyvitamin D administration. *J Clin Invest* 64: 655-665, 1979.
70. **Halton JM, Atkinson SA, Fraher L, Webber CE, Cockshott WP, Tam C, Barr RD.** Mineral homeostasis and bone mass at diagnosis in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 126: 557-564, 1995.

71. **Harper PG, Trask C, Souhami RL.** Avascular necrosis of bone caused by combination chemotherapy without corticosteroids. *Br Med J (Clin Res Ed)* 288: 267-268, 1984.
72. **Harrington KD, Murray WR, Kountz SL, Belzer FO.** Avascular necrosis of bone after renal transplantation. *J Bone Joint Surg Am* 53: 203-215, 1971.
73. **Henderson RC, Madsen CD, Davis C, Gold SH.** Longitudinal evaluation of bone mineral density in children receiving chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 20: 322-326, 1998.
74. **Henry YM, Fatayerji D, Eastell R.** Attainment of peak bone mass at the lumbar spine, femoral neck and radius in men and women: relative contributions of bone size and volumetric bone mineral density. *Osteoporos Int* 15: 263-273, 2004.
75. **Hesseling PB, Hough SF, Nel ED, van Riet FA, Beneke T, Wessels G.** Bone mineral density in long-term survivors of childhood cancer. *Int J Cancer Suppl* 11: 44-47, 1998.
76. **Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG.** Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 40: 1-19, 2005.
77. **Hoff M, Haugeberg G, Kvien TK.** Hand bone loss as an outcome measure in established rheumatoid arthritis: 2-year observational study comparing cortical and total bone loss. *Arthritis Res Ther* 9: R81, 2007.
78. **Holmes SJ, Whitehouse RW, Clark ST, Crowther DC, Adams JE, Shalet SM.** Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* 70: 371-375, 1994.
79. **Holzer G, Krepler P, Koschat MA, Grampp S, Dominkus M, Kotz R.** Bone mineral density in long-term survivors of highly malignant osteosarcoma. *J Bone Joint Surg Br* 85: 231-237, 2003.
80. **Hoorweg-Nijman JJ, Kardos G, Roos JC, van Dijk HJ, Netelenbos C, Popp-Snijders C, de Ridder CM, Delemarre-van de Waal HA.** Bone mineral density and markers of bone turnover in young adult survivors of childhood lymphoblastic leukaemia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 50: 237-244, 1999.
81. **Howell SJ, Berger G, Adams JE, Shalet SM.** Bone mineral density in women with cytotoxic-induced ovarian failure. *Clin Endocrinol (Oxf)* 49: 397-402, 1998.
82. **Hull MC, Morris CG, Pepine CJ, Mendenhall NP.** Valvular dysfunction and carotid, subclavian, and coronary artery disease in survivors of hodgkin lymphoma treated with radiation therapy. *JAMA* 290: 2831-2837, 2003.

83. Ihde DC, DeVita VT. Osteonecrosis of the femoral head in patients with lymphoma treated with intermittent combination chemotherapy (including corticosteroids). *Cancer* 36: 1585-1588, 1975.
84. Illich JZ, Hangartner TN, Skugor M, Roche AF, Goel PK, Matkovic V. Skeletal age as a determinant of bone mass in preadolescent females. *Skeletal Radiol* 25: 431-439, 1996.
85. Jarfelt M, Fors H, Lannering B, Bjarnason R. Bone mineral density and bone turnover in young adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Eur J Endocrinol* 154: 303-309, 2006.
86. Jawaid WB, Crosbie D, Shotton J, Reid DM, Stewart A. Use of digital x ray radiogrammetry in the assessment of joint damage in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65: 459-464, 2006.
87. Jensen T, Klarlund M, Hansen M, Jensen KE, Podenphant J, Hansen TM, Skjodt H, Hyldstrup L. Bone loss in unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis is better detected by digital x ray radiogrammetry than dual x ray absorptiometry: relationship with disease activity and radiographic outcome. *Ann Rheum Dis* 63: 15-22, 2004.
88. Jorgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Bjarnason NH. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol* 20: 330-335, 2000.
89. Jose FA, Garnett EA, Vittinghoff E, Ferry GD, Winter HS, Baldassano RN, Kirschner BS, Cohen SA, Gold BD, Abramson O, Heyman MB. Development of extraintestinal manifestations in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 15: 63-68, 2009.
90. Josting A, Wiedenmann S, Franklin J, May M, Sieber M, Wolf J, Engert A, Diehl V. Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3440-3446, 2003.
91. Jux C, Leiber K, Hugel U, Blum W, Ohlsson C, Klaus G, Mehls O. Dexamethasone impairs growth hormone (GH)-stimulated growth by suppression of local insulin-like growth factor (IGF)-I production and expression of GH- and IGF-I-receptor in cultured rat chondrocytes. *Endocrinology* 139: 3296-3305, 1998.
92. Kaatsch P, Spix J. German childhood cancer registry -annual report 2008. *Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik, Universität Mainz*, 2009.
93. Kanev PM, Lefebvre JF, Mauseth RS, Berger MS. Growth hormone deficiency following radiation therapy of primary brain tumors in children 1. *J Neurosurg* 74: 743-748, 1991.

94. **Kanev PM, Lefebvre JF, Mauseth RS, Berger MS.** Growth hormone deficiency following radiation therapy of primary brain tumors in children 1. *J Neurosurg* 74: 743-748, 1991.
95. **Kanis JA.** Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 4: 368-381, 1994.
96. **Kanis JA, Black D, Cooper C, Dargent P, wson-Hughes B, De Laet C, Delmas P, Eisman J, Johnell O, Jonsson B, Melton L, Oden A, Papapoulos S, Pols H, Rizzoli R, Silman A, Tenenhouse A.** A new approach to the development of assessment guidelines for osteoporosis. *Osteoporos Int* 13: 527-536, 2002.
97. **Kaste SC.** Bone-mineral density deficits from childhood cancer and its therapy. A review of at-risk patient cohorts and available imaging methods. *Pediatr Radiol* 34: 373-378, 2004.
98. **Kaste SC, Ahn H, Liu T, Liu W, Krasin MJ, Hudson MM, Spunt SL.** Bone mineral density deficits in pediatric patients treated for sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 50: 1032-1038, 2008.
99. **Kaste SC, Jones-Wallace D, Rose SR, Boyett JM, Lustig RH, Rivera GK, Pui CH, Hudson MM.** Bone mineral decrements in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: frequency of occurrence and risk factors for their development. *Leukemia* 15: 728-734, 2001.
100. **Kelly J, Damron T, Grant W, Anker C, Holdridge S, Shaw S, Horton J, Cherrick I, Spadaro J.** Cross-sectional study of bone mineral density in adult survivors of solid pediatric cancers. *J Pediatr Hematol Oncol* 27: 248-253, 2005.
101. **Klastersky J.** Side effects of ifosfamide. *Oncology* 65 Suppl 2: 7-10, 2003.
102. **Knight KR, Kraemer DF, Neuwelt EA.** Ototoxicity in children receiving platinum chemotherapy: underestimating a commonly occurring toxicity that may influence academic and social development. *J Clin Oncol* 23: 8588-8596, 2005.
103. **Kreuser ED, Felsenberg D, Behles C, Seibt-Jung H, Mielcarek M, Diehl V, Dahmen E, Thiel E.** Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 3 Suppl 4: 105-110, 1992.
104. **Kreuser ED, Xiros N, Hetzel WD, Heimpel H.** Reproductive and endocrine gonadal capacity in patients treated with COPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 113: 260-266, 1987.
105. **Kroger H, Vainio P, Nieminen J, Kotaniemi A.** Comparison of different models for interpreting bone mineral density measurements using DXA and MRI technology. *Bone* 17: 157-159, 1995.

106. **Krych M.** Acute renal failure. *Internist (Berl)* 46: 30-38, 2005.
107. **Laan RF, van Riel PL, van de Putte LB, van Erning LJ, van't Hof MA, Lemmens JA.** Low-dose prednisone induces rapid reversible axial bone loss in patients with rheumatoid arthritis. A randomized, controlled study. *Ann Intern Med* 119: 963-968, 1993.
108. **Langer T.** Spätfolgen in der Nachsorge von krebskranken Kindern und Jugendlichen. *Onkologe* 11: 1101-1109, 2005.
109. Langer T, Beck JD, Paulides M. "Late Effect Surveillance System" Nachsorge von krebskranken Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen - Erkennen, Behandeln und Vermeiden von Spätfolgen im Nachsorgennetzwerk der GPOH, Bericht 2006. 2006.
Ref Type: Report
110. **Larsen EC, Muller J, Schmiegelow K, Rechnitzer C, Andersen AN.** Reduced ovarian function in long-term survivors of radiation- and chemotherapy-treated childhood cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 5307-5314, 2003.
111. **Lau PM, Stewart K, Dooley M.** The ten most common adverse drug reactions (ADRs) in oncology patients: do they matter to you? *Support Care Cancer* 12: 626-633, 2004.
112. **Lehtinen SS, Huuskonen UE, Harila-Saari AH, Tolonen U, Vainionpaa LK, Lanning BM.** Motor nervous system impairment persists in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 94: 2466-2473, 2002.
113. **Lipshultz SE, Lipsitz SR, Sallan SE, Dalton VM, Mone SM, Gelber RD, Colan SD.** Chronic progressive cardiac dysfunction years after doxorubicin therapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 23: 2629-2636, 2005.
114. **Loebstein R, Atanackovic G, Bishai R, Wolpin J, Khattak S, Hashemi G, Gobrial M, Baruchel S, Ito S, Koren G.** Risk factors for long-term outcome of ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *J Clin Pharmacol* 39: 454-461, 1999.
115. **Lorentzon M, Mellstrom D, Ohlsson C.** Association of amount of physical activity with cortical bone size and trabecular volumetric BMD in young adult men: the GOOD study. *J Bone Miner Res* 20: 1936-1943, 2005.
116. **Lorentzon M, Mellstrom D, Ohlsson C.** Age of attainment of peak bone mass is site specific in Swedish men--The GOOD study. *J Bone Miner Res* 20: 1223-1227, 2005.
117. **Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekbom A, Montgomery SM.** Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 25: 273-285, 2007.

118. **Lukert BP, Raisz LG.** Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 112: 352-364, 1990.
119. **MacAdams MR, White RH, Chipps BE.** Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 104: 648-651, 1986.
120. **Malich A, Boettcher J, Pfeil A, Sauner D, Heyne JP, Petrovitch A, Hansch A, Linss W, Kaiser WA.** The impact of technical conditions of X-ray imaging on reproducibility and precision of digital computer-assisted X-ray radiogrammetry (DXR). *Skeletal Radiol* 33: 698-703, 2004.
121. **Malich A, Freesmeyer MG, Mentzel HJ, Sauner D, Boettcher J, Petrovitch A, Behrendt W, Kaiser WA.** Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). *J Clin Densitom* 6: 103-111, 2003.
122. **Mandel K, Atkinson S, Barr RD, Pencharz P.** Skeletal morbidity in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 22: 1215-1221, 2004.
123. **Marymont JV, Kaufman EE.** Osteonecrosis of bone associated with combination chemotherapy without corticosteroids. *Clin Orthop Relat Res*: 150-153, 1986.
124. **Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP.** Timing of peak bone mass in Caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. Inference from a cross-sectional model. *J Clin Invest* 93: 799-808, 1994.
125. **Mattano LA, Jr., Sather HN, Trigg ME, Nachman JB.** Osteonecrosis as a complication of treating acute lymphoblastic leukemia in children: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 18: 3262-3272, 2000.
126. **May KP, West SG, McDermott MT, Huffer WE.** The effect of low-dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 37: 201-206, 1994.
127. **McGuigan FE, Murray L, Gallagher A, vey-Smith G, Neville CE, Van't HR, Boreham C, Ralston SH.** Genetic and environmental determinants of peak bone mass in young men and women. *J Bone Miner Res* 17: 1273-1279, 2002.
128. **Meitert J, Peeters J, Paulides M, Metzler M, Beck JD, Dörr HG, Langer T.** Nachsorge von Patienten mit Krebs im Kindes- und Jugendalter. Damit aus Überlebenden Geheilte werden. *Monatsschr Kinderheilkd* 157: 329-338, 2009.
129. **Mentzel HJ.** Digitale Radiogrammetrie (DXR); Referenzwerte der Knochenmineraldichte für Kinder und Jugendliche. *Monatsschr Kinderheilkd* 155: 16-22, 2007.

130. **Mentzel HJ, Blume J, Boettcher J, Lehmann G, Tuchscherer D, Pfeil A, Kramer A, Malich A, Kauf E, Hein G, Kaiser WA.** The potential of digital X-ray radiogrammetry (DXR) in the assessment of osteopenia in children with chronic inflammatory bowel disease. *Pediatr Radiol* 36: 415-420, 2006.
131. **Mentzel HJ, John U, Boettcher J, Malich A, Pfeil A, Vollandt R, Misselwitz J, Kaiser WA.** Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Radiol* 35: 489-494, 2005.
132. **Merimsky O, Reider-Groswasser I, Wigler N, Chaitchik S.** Encephalopathy in ifosfamide-treated patients. *Acta Neurol Scand* 86: 521-525, 1992.
133. **Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF.** Influence of weight, age and puberty on bone size and bone mineral content in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 87: 494-499, 1998.
134. **Moreira-Andres MN, Canizo FJ, de la Cruz FJ, Gomez-de la CA, Hawkins FG.** Bone mineral status in prepubertal children with constitutional delay of growth and puberty. *Eur J Endocrinol* 139: 271-275, 1998.
135. **Moreira-Andres MN, Papapietro K, Canizo FJ, Rejas J, Larrodera L, Hawkins FG.** Correlations between bone mineral density, insulin-like growth factor I and auxological variables. *Eur J Endocrinol* 132: 573-579, 1995.
136. **Mori H, Tanaka H, Ohno Y, Ito F, Funaguchi N, Endo J, La BL, Minatoguchi S.** Effect of intermittent systemic corticosteroid on bone metabolism in bronchial asthma patients. *J Asthma* 46: 142-146, 2009.
137. **Murphy RG, Greenberg ML.** Osteonecrosis in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 65: 1717-1721, 1990.
138. Muszynska-Roslan K, Krawczuk-Rybak M, Konstantynowicz J, Wolczynski S, Siedlecka E. Leptin, body composition and bone mineralization in children after treatment for Wilms tumor.
Endokrynol.Diabetol.Chor.Przemiany.Materii.Wieku.Rozw. 10(1), 53-58. 2004.
Ref Type: Abstract
139. **Neri AS, Lori I, Festini F, Masi L, Brandi ML, Galici V, Braggion C, Taccetti G.** Bone mineral density in cystic fibrosis patients under the age of 18 years. *Minerva Pediatr* 60: 147-154, 2008.
140. **Nesbit M, Krivit W, Heyn R, Sharp H.** Acute and chronic effects of methotrexate on hepatic, pulmonary, and skeletal systems. *Cancer* 37: 1048-1057, 1976.
141. **Nielsen SP.** The metacarpal index revisited: a brief overview. *J Clin Densitom* 4: 199-207, 2001.

142. NIH Consens Statement. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. (17), 1-36. 2000.
Ref Type: Audiovisual Material
143. **Njeh CF, Samat SB, Nightingale A, McNeil EA, Boivin CM.** Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 70: 719-727, 1997.
144. **Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Muller J, Molgaard C.** Bone mass after treatment of malignant lymphoma in childhood. *Med Pediatr Oncol* 37: 518-524, 2001.
145. **Nysom K, Holm K, Michaelsen KF, Hertz H, Muller J, Molgaard C.** Bone mass after treatment for acute lymphoblastic leukemia in childhood. *J Clin Oncol* 16: 3752-3760, 1998.
146. **Obrist R, Hartmann D, Obrecht JP.** Osteonecrosis after chemotherapy. *Lancet* 1: 1316, 1978.
147. **Odame I, Duckworth J, Talsma D, Beaumont L, Furlong W, Webber C, Barr R.** Osteopenia, physical activity and health-related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 46: 357-362, 2006.
148. **Oeffinger KC, Mertens AC, Sklar CA, Yasui Y, Fears T, Stovall M, Vik TA, Inskip PD, Robison LL.** Obesity in adult survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 21: 1359-1365, 2003.
149. **Ojala AE, Paakko E, Lanning FP, Lanning M.** Osteonecrosis during the treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia: a prospective MRI study. *Med Pediatr Oncol* 32: 11-17, 1999.
150. **Othman F, Guo CY, Webber C, Atkinson SA, Barr RD.** Osteopenia in survivors of Wilms tumor. *Int J Oncol* 20: 827-833, 2002.
151. **Ozcakar L, Guven GS, Unal S, Akinci A.** Osteoporosis In Turkish HIV/AIDS patients: comparative analysis by dual energy X-ray absorptiometry and digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int* 16: 1363-1367, 2005.
152. **Pagano-Therrien J, Santacroce SJ.** Bone mineral density decrements and children diagnosed with cancer. *J Pediatr Oncol Nurs* 22: 328-338, 2005.
153. **Patschan D, Loddenkemper K, Buttigereit F.** Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 29: 498-505, 2001.
154. **Peterson BA, Johnson J, Shipp MA, Barcos M, Gockerman JP, Canellos GP.** High dose CHOP: a phase II study of initial treatment in aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Cancer and Leukemia Group B* 9351. *Leuk Lymphoma* 48: 870-880, 2007.

155. **Petraroli M, D'Alessio E, Ausili E, Barini A, Caradonna P, Riccardi R, Caldarelli M, Rossodivita A.** Bone mineral density in survivors of childhood brain tumours. *Childs Nerv Syst* 23: 59-65, 2007.
156. **Pötzsch S.** *Knochenstatusanalyse im Kindes- und Jugendalter mittels Digitaler X-Ray-Radiogrammetrie (DXR)*, Dissertation, 2004.
157. **Prindull G, Weigel W, Jentsch E, Enderle A, Willert HG.** Aseptic osteonecrosis in children treated for acute lymphoblastic leukemia and aplastic anemia. *Eur J Pediatr* 139: 48-51, 1982.
158. **Ragab AH, Frech RS, Vietti TJ.** Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. *Cancer* 25: 580-585, 1970.
159. **Rappaport R, Brauner R.** Growth and endocrine disorders secondary to cranial irradiation. *Pediatr Res* 25: 561-567, 1989.
160. **Rayar MS, Nayiager T, Webber CE, Barr RD, Athale UH.** Predictors of bony morbidity in children with acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 59: 77-82, 2012.
161. **Reid IR.** Glucocorticoid osteoporosis--mechanisms and management. *Eur J Endocrinol* 137: 209-217, 1997.
162. **Reinhard H, Semler O, Burger D, Bode U, Fuentje M, Gobel U, Gutjahr P, Leuschner I, Maass E, Niggli F, Scheel-Walter HG, Stockle M, Thuroff JW, Troger J, Weirich A, von SD, Zoubek A, Graf N.** Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr* 216: 132-140, 2004.
163. **Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, varez del BM.** Sex differences in the acquisition of total bone mineral mass peak assessed through dual-energy X-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int* 51: 251-254, 1992.
164. **Robson H, Anderson E, Eden OB, Isaksson O, Shalet S.** Chemotherapeutic agents used in the treatment of childhood malignancies have direct effects on growth plate chondrocyte proliferation. *J Endocrinol* 157: 225-235, 1998.
165. **Roebuck DJ.** Skeletal complications in pediatric oncology patients. *Radiographics* 19: 873-885, 1999.
166. **Rosholm A, Hyldstrup L, Backsgaard L, Grunkin M, Thodberg HH.** Estimation of bone mineral density by digital X-ray radiogrammetry: theoretical background and clinical testing. *Osteoporos Int* 12: 961-969, 2001.
167. **Rossi R, Godde A, Kleinebrand A, Riepenhausen M, Boos J, Ritter J, Jurgens H.** Unilateral nephrectomy and cisplatin as risk factors of

- ifosfamide-induced nephrotoxicity: analysis of 120 patients. *J Clin Oncol* 12: 159-165, 1994.
168. **Rozin AP.** Is methotrexate osteopathy a form of bone idiosyncrasy? *Ann Rheum Dis* 62: 1123, 2003.
 169. **Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalsky G.** Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr* 123: 863-870, 1993.
 170. **Rubin LA, Hawker GA, Peltekova VD, Fielding LJ, Ridout R, Cole DE.** Determinants of peak bone mass: clinical and genetic analyses in a young female Canadian cohort. *J Bone Miner Res* 14: 633-643, 1999.
 171. **Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Meyer MH, Luck JS, Crawford DL.** Magnesium deficiency-induced osteoporosis in the rat: uncoupling of bone formation and bone resorption. *Magnes Res* 12: 257-267, 1999.
 172. **Rude RK, Kirchen ME, Gruber HE, Stasky AA, Meyer MH.** Magnesium deficiency induces bone loss in the rat. *Miner Electrolyte Metab* 24: 314-320, 1998.
 173. **Rutkowski S, Gnekow A, Fleischhack G.** Hirntumoren bei Kindern und Jugendlichen, Standards und neue Entwicklungen in Diagnostik und Therapie. *Onkologe* 12: 533-545, 2006.
 174. **Sala A, Talsma D, Webber C, Posgate S, Atkinson S, Barr R.** Bone mineral status after treatment of malignant lymphoma in childhood and adolescence. *Eur J Cancer Care (Engl)* 16: 373-379, 2007.
 175. **Scharla SH, Lempert UG, Kamilli I.** Inflammation mediated osteopenia (IMO): therapeutic effect of D-hormone and the role of cytokines. *Z Rheumatol* 59 Suppl 1: 21-23, 2000.
 176. **Schellong G.** Pediatric Hodgkin's disease: treatment in the late 1990s. *Ann Oncol* 9 Suppl 5: S115-S119, 1998.
 177. **Schoenau E, Fricke O.** Mechanical influences on bone development in children. *Eur J Endocrinol* 159 Suppl 1: S27-S31, 2008.
 178. **Schwartz AM, Leonidas JC.** Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol* 11: 13-16, 1984.
 179. **Shalet SM, Beardwell CG, Morris-Jones P, Bamford FN, Ribeiro GG, Pearson D.** Growth hormone deficiency in children with brain tumors. *Cancer* 37: 1144-1148, 1976.
 180. **Shapiro CL, Manola J, Leboff M.** Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 19: 3306-3311, 2001.

181. **Shepherd JA, Meta M, Landau J, Sherrer YS, Goddard DH, Ovalle MI, Rosholm A, Genant HK.** Metacarpal index and bone mineral density in healthy African-American women. *Osteoporos Int* 16: 1621-1626, 2005.
182. **Shin HJ, Chung JS, Lee JJ, Sohn SK, Choi YJ, Kim YK, Yang DH, Kim HJ, Kim JG, Joo YD, Lee WS, Sohn CH, Lee EY, Cho GJ.** Treatment outcomes with CHOP chemotherapy in adult patients with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Korean Med Sci* 23: 439-444, 2008.
183. **Shore R, Greenberg M, Geary D, Koren G.** Iphosphamide-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Nephrol* 6: 162-165, 1992.
184. **Sigurdson AJ, Ronckers CM, Mertens AC, Stovall M, Smith SA, Liu Y, Berkow RL, Hammond S, Neglia JP, Meadows AT, Sklar CA, Robison LL, Inskip PD.** Primary thyroid cancer after a first tumour in childhood (the Childhood Cancer Survivor Study): a nested case-control study. *Lancet* 365: 2014-2023, 2005.
185. **Skinner R.** Chronic ifosfamide nephrotoxicity in children. *Med Pediatr Oncol* 41: 190-197, 2003.
186. **Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW.** Risk factors for ifosfamide nephrotoxicity in children. *Lancet* 348: 578-580, 1996.
187. **Skinner R, Pearson AD, English MW, Price L, Wyllie RA, Coulthard MG, Craft AW.** Cisplatin dose rate as a risk factor for nephrotoxicity in children. *Br J Cancer* 77: 1677-1682, 1998.
188. **Sklar C, Whitton J, Mertens A, Stovall M, Green D, Marina N, Greffe B, Wolden S, Robison L.** Abnormalities of the thyroid in survivors of Hodgkin's disease: data from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 3227-3232, 2000.
189. **Sneve M, Emaus N, Joakimsen RM, Jorde R.** The association between serum parathyroid hormone and bone mineral density, and the impact of smoking: the Tromso Study. *Eur J Endocrinol* 158: 401-409, 2008.
190. **Sowers M, Willing M, Burns T, Deschenes S, Hollis B, Crutchfield M, Jannausch M.** Genetic markers, bone mineral density, and serum osteocalcin levels. *J Bone Miner Res* 14: 1411-1419, 1999.
191. **Soyka LA, Misra M, Frenchman A, Miller KK, Grinspoon S, Schoenfeld DA, Klibanski A.** Abnormal bone mineral accrual in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4177-4185, 2002.
192. **Stanisavljevic S, Babcock AL.** Fractures in children treated with methotrexate for leukemia. *Clin Orthop Relat Res*: 139-144, 1977.
193. **Stevens H, Jacobs JW, Van Rijk PP, De Klerk JM.** Methotrexate osteopathy demonstrated by Technetium-99m HDP bone scintigraphy. *Clin Nucl Med* 26: 389-391, 2001.

194. **Stohr W, Patzer L, Paulides M, Kremers A, Beck JD, Langer T, Rossi R.** Growth impairment after ifosfamide-induced nephrotoxicity in children. *Pediatr Blood Cancer* 48: 571-576, 2007.
195. **Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Koscielniak E, Rossi R, Langer T, Beck JD.** Nephrotoxicity of cisplatin and carboplatin in sarcoma patients: a report from the late effects surveillance system. *Pediatr Blood Cancer* 48: 140-147, 2007.
196. **Stohr W, Paulides M, Bielack S, Jurgens H, Treuner J, Rossi R, Langer T, Beck JD.** Ifosfamide-induced nephrotoxicity in 593 sarcoma patients: a report from the Late Effects Surveillance System. *Pediatr Blood Cancer* 48: 447-452, 2007.
197. **Strauss AJ, Su JT, Dalton VM, Gelber RD, Sallan SE, Silverman LB.** Bony morbidity in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 19: 3066-3072, 2001.
198. **Swerdlow AJ, Barber JA, Hudson GV, Cunningham D, Gupta RK, Hancock BW, Horwich A, Lister TA, Linch DC.** Risk of second malignancy after Hodgkin's disease in a collaborative British cohort: the relation to age at treatment. *J Clin Oncol* 18: 498-509, 2000.
199. **Thorne JC, Evans WK, Alison RE, Fournasier V.** Avascular necrosis of bone complicating treatment of malignant lymphoma. *Am J Med* 71: 751-758, 1981.
200. **Tillmann V, Darlington AS, Eiser C, Bishop NJ, Davies HA.** Male sex and low physical activity are associated with reduced spine bone mineral density in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Bone Miner Res* 17: 1073-1080, 2002.
201. **Toledo VA, Jergas M.** Age-related changes in cortical bone mass: data from a German female cohort. *Eur Radiol* 16: 811-817, 2006.
202. **Tsukahara H, Okada T, Hori C, Tsuchida S, Hiraoka M, Sudo M.** Measurement of urinary fibrin/fibrinogen degradation products revisited and re-emphasized. *Acta Paediatr Jpn* 37: 120-121, 1995.
203. **Tsukahara H, Sudo M, Umezaki M, Hiraoka M, Yamamoto K, Ishii Y, Haruki S.** Dual-energy X-ray absorptiometry in the lumbar spine, proximal femur and distal radius in children. *Pediatr Radiol* 22: 560-562, 1992.
204. **Udayakumar N, Chandrasekaran M, Rasheed MH, Suresh RV, Sivaprakash S.** Evaluation of bone mineral density in thyrotoxicosis. *Singapore Med J* 47: 947-950, 2006.
205. **Uehara R, Suzuki Y, Ichikawa Y.** Methotrexate (MTX) inhibits osteoblastic differentiation in vitro: possible mechanism of MTX osteopathy. *J Rheumatol* 28: 251-256, 2001.

206. **Vaidya S, Saika S, Sirohi B, Pai S, Advani S.** Avascular necrosis of bone-a complication of aggressive therapy for acute lymphoblastic leukemia. *Acta Oncol* 37: 175-177, 1998.
207. **van der Sluis I, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM.** Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 141: 204-210, 2002.
208. **van Leeuwen BL, Hartel R, Jansen HW, Verkerke GJ, Veth RP, Kamps WA, Hoekstra HJ.** Chemotherapy affects the pattern of failure after shear loading of the proximal tibial growth plate. *Arch Orthop Trauma Surg* 124: 503-506, 2004.
209. **van Leeuwen BL, Hartel RM, Jansen HW, Kamps WA, Hoekstra HJ.** The effect of chemotherapy on the morphology of the growth plate and metaphysis of the growing skeleton. *Eur J Surg Oncol* 29: 49-58, 2003.
210. **van Leeuwen BL, Kamps WA, Hartel RM, Veth RP, Sluiter WJ, Hoekstra HJ.** Effect of single chemotherapeutic agents on the growing skeleton of the rat. *Ann Oncol* 11: 1121-1126, 2000.
211. **van Leeuwen BL, Kamps WA, Jansen HW, Hoekstra HJ.** The effect of chemotherapy on the growing skeleton. *Cancer Treat Rev* 26: 363-376, 2000.
212. **van Leeuwen FE, Klokman WJ, Veer MB, Hagenbeek A, Krol AD, Vetter UA, Schaapveld M, van HP, Burgers JM, Somers R, Aleman BM.** Long-term risk of second malignancy in survivors of Hodgkin's disease treated during adolescence or young adulthood. *J Clin Oncol* 18: 487-497, 2000.
213. **van Rijn RR, Boot A, Wittenberg R, van dS, I, van den Heuvel-Eibrink MM, Lequin MH, de MuinckKeizer-Schrama SM, van KC.** Direct X-ray radiogrammetry versus dual-energy X-ray absorptiometry: assessment of bone density in children treated for acute lymphoblastic leukaemia and growth hormone deficiency. *Pediatr Radiol* 36: 227-232, 2006.
214. **van Rijn RR, Grootfaam DS, Lequin MH, Boot AM, van Beek RD, Hop WC, van KC.** Digital radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch Caucasian population: normative data and measurements in children with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. *Calcif Tissue Int* 74: 342-350, 2004.
215. **van Rijn RR, van dS, I, Link TM, Grampp S, Guglielmi G, Imhof H, Gluer C, Adams JE, van KC.** Bone densitometry in children: a critical appraisal. *Eur Radiol* 13: 700-710, 2003.
216. **van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C.** Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 15: 993-1000, 2000.

217. **van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C.** Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 39: 1383-1389, 2000.
218. **van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C.** The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13: 777-787, 2002.
219. **van dS, I, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM.** Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 141: 204-210, 2002.
220. **van dS, I, van den Heuvel-Eibrink MM, Hahlen K, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM.** Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk in childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 141: 204-210, 2002.
221. **Vassilopoulou-Sellin R, Brosnan P, Delpassand A, Zietz H, Klein MJ, Jaffe N.** Osteopenia in young adult survivors of childhood cancer. *Med Pediatr Oncol* 32: 272-278, 1999.
222. **von Herrath D, Ludwig W-D, Oelkers W, Schneider T, Schuler J, Thimme W.** Unerwünschte Wirkungen von Zytostatika. *Der Arzneimittelbrief* 1999 33, 1999.
223. **Wallach S.** Effects of magnesium on skeletal metabolism. *Magnes Trace Elem* 9: 1-14, 1990.
224. **Walsh JS, Henry YM, Fatayerji D, Eastell R.** Lumbar spine peak bone mass and bone turnover in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 20: 355-362, 2009.
225. **Ward KA, Cotton J, Adams JE.** A technical and clinical evaluation of digital X-ray radiogrammetry. *Osteoporos Int* 14: 389-395, 2003.
226. **Warner JT, Evans WD, Webb DK, Bell W, Gregory JW.** Relative osteopenia after treatment for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Res* 45: 544-551, 1999.
227. **Wasilewski-Masker K, Kaste SC, Hudson MM, Esiashvili N, Mattano LA, Meacham LR.** Bone mineral density deficits in survivors of childhood cancer: long-term follow-up guidelines and review of the literature. *Pediatrics* 121: e705-e713, 2008.
228. **Weinstein RS, Chen JR, Powers CC, Stewart SA, Landes RD, Bellido T, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.** Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* 109: 1041-1048, 2002.
229. **Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC.** Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and

- osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 102: 274-282, 1998.
- 230. **Wheeler DL, Vander Griend RA, Wronski TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE.** The short- and long-term effects of methotrexate on the rat skeleton. *Bone* 16: 215-221, 1995.
 - 231. WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Synopsis of a WHO Report; Report of a WHO Study Group. WHO Technical Report Series 843. 1994. Ref Type: Journal (Full)
 - 232. **Wie H, Engesaeter LB, Beck EI.** Effects of cyclophosphamide on mechanical properties of bone and skin in rats. *Acta Orthop Scand* 50: 629-634, 1979.
 - 233. **Willenberg HS, Lehnert H.** Basics and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Internist (Berl)* 49: 1186, 2008.
 - 234. **Wilsgaard T, Emaus N, Ahmed LA, Grimnes G, Joakimsen RM, Omsland TK, Berntsen GR.** Lifestyle impact on lifetime bone loss in women and men: the Tromso Study. *Am J Epidemiol* 169: 877-886, 2009.
 - 235. **Wüster C, Wenzler M, Kappes J, Rehm C, Gühring T, Arnbjerg D.** Digital X-ray radiogrammetry as a clinical method for estimating bone mineral densitya German reference database. *J Bone Miner Res* 15(Suppl1): 298, 2000.
 - 236. **Xian CJ, Cool JC, Scherer MA, Macsai CE, Fan C, Covino M, Foster BK.** Cellular mechanisms for methotrexate chemotherapy-induced bone growth defects. *Bone* 41: 842-850, 2007.
 - 237. **Xian CJ, Cool JC, van GJ, Foster BK, Howarth GS.** Effects of etoposide and cyclophosphamide acute chemotherapy on growth plate and metaphyseal bone in rats. *Cancer Biol Ther* 6: 170-177, 2007.
 - 238. **Yeap SS, Beaumont M, Bennett A, Keating NA, White DA, Hosking DJ.** Genetic and environmental factors affecting bone mineral density in large families. *Postgrad Med J* 74: 349-354, 1998.
 - 239. **Zacharin M, Kanumakala S.** Pamidronate treatment of less severe forms of osteogenesis imperfecta in children. *J Pediatr Endocrinol Metab* 17: 1511-1517, 2004.
 - 240. **Zalewska-Szewczyk B, Lipiec J, Bodalski J.** Late cardiotoxicity of anthracyclines in children with acute leukemia. *Klin Padiatr* 211: 356-359, 1999.
 - 241. **Zebrack BJ, Zeltzer LK, Whitton J, Mertens AC, Odom L, Berkow R, Robison LL.** Psychological outcomes in long-term survivors of childhood leukemia, Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatrics* 110: 42-52, 2002.

242. **Zilberman O, Narsman M, Forsberg CM, Sven L.** Effects of cyclophosphamide on the femoral epiphyseal growth plate in young Sprague-Dawley rats. *Acta Odontol Scand* 60: 208-212, 2002.

7. Anhang

Tab. 8: Vor- und Nachteile der osteodensitometrischen Messverfahren im Kindesalter

Verfahren	Vorteile	Nachteile
2-Spektren-Röntgen-absorptiometrie (dual energy X-ray absorptiometry, DXA)	<ul style="list-style-type: none"> - geringe Strahlendosis (5-10 µSv) - kurze Scanzeit (5-10 min) - hohe in vivo-Präzision - Messung an verschiedenen Skelettregionen (LWS, Radius, Oberschenkelhals, Ganzkörper) - Möglichkeit der Bestimmung von Fettanteil und Körperkomposition - größte vorhandene Datenbasis, Osteoporosedefinition 	<ul style="list-style-type: none"> - zweidimensionale Messung: nur Ermittlung der Knochenmasse (g/cm^2) möglich, die sekundär in ein Dichtemaß umgerechnet wird - Abhängigkeit der Messergebnisse (BMD) von der Körpergröße - keine getrennte Messung von Spongiosa und Kortikalis möglich - hoher Weichteilfehler (bis zu 14 %) - keine allgemein gültigen Normwerte für Kinder, daher keine T- und Z-Werte
Quantitative Computertomografie (QCT)/ periphere QCT (pQCT)	<ul style="list-style-type: none"> - dreidimensionale Darstellung → echte Knochenmineraldichte (g/cm^3) - getrennte Beurteilung von Spongiosa und Kortikalis - pQCT geringe Strahlendosis (1-2 µSv) - kurze Scanzeit - hohe Präzision/geringer Messfehler 	<ul style="list-style-type: none"> - hohe Kosten, daher als Screeningmethode ungeeignet - QCT hohe Strahlenbelastung (etwa 100 µSv) - pQCT: Messort entspricht nicht immer den Stellen, an denen klinisch bedeutsame Knochenbrüche auftreten
Quantitativer Ultraschall (QUS)	<ul style="list-style-type: none"> - keine Strahlenbelastung - geringe Kosten - gerätetechnisch einfach 	<ul style="list-style-type: none"> - geringe Reproduzierbarkeit - nur Beurteilung der Knochenstruktur, keine Aussage über Knochendichte möglich

Tab. 9: Anzahl und Verteilung der Patienten pro Therapieoptimierungsstudie

(TG = Therapiegruppe, R = Randomisierungsarm, SR = Standardrisiko, HR = Hochrisiko)

Diagnose	Anzahl Patienten	Therapieoptimierung s-studien der GPOH	Anzahl Patienten pro Therapieoptimierungsstudie
Hodgkin-Lymphom	23	DAL-HD 90 - TG 1 - TG 2	Insgesamt 2 1 1
		HD 95 - TG 1 - TG 2 - TG 3	Insgesamt 17 7 (1 mit Rezidivchemotherapie) 1 9
		HD 2002 - TG 1 - TG 2 - TG 3	Insgesamt 4 1 1 2 (1 zunächst Therapiebeginn mit ALCL99)
Ewing-sarkom	7	CESS 86	1 (mit Rezidivchemotherapie)
		EICESS 92 im SR-Zweig	1
		EURO E.W.I.N.G 99 - R1 8 VAI - R1 1 VAI + 7 VAC	Insgesamt 5 3 2
Osteo-sarkom	7	COSS 96 - Niedriges Risiko - SR-Zweig 1 - SR-Zweig 2	Insgesamt 5 1 3 (1 zunächst Therapiebeginn mit CWS96) 1
		COSS-Interim	1
		EURAMOS-1/COSS - Good responder MAPifn	1
Rhabdo-myosarkom	6	CWS 96 - HR-Arm A - HR-Arm B	Insgesamt 6 1 5 (1 mit 2x Rezidivchemo-therapie)
Medullo-blastom	4	HIT 2000 - HIT 2000-AB4 - MET-HIT 2000-AB4 - MET-HIT 2000-BIS4	Insgesamt 4 2 1 1
Wilms-tumor	4	SIOP93-1/GPOH - intermediäre Malignität - hohe Malignität	4 2 (1 mit Rezidivchemotherapie) 2
Neuro-blastom	2	NB 90 - Stadium IVS - Stadium IV + autologe Stammzelltransplantation	Insgesamt 2 1 1 (zusätzlich Zweitmalignom T-NHL → Therapie entsprechend NHL-BFM 95 TG1)

Tab. 10: Einteilung der Patienten in die Zytostatika-Dosisgruppen

Zytostatikum/Wirkstoffgruppe	Dosisgruppe entsprechend der kumulativen Dosis	Patientenanzahl
Anthrazykline	Keine Gabe 120-250 mg/m ² >250 mg/m ²	5 28 20
Methotrexat	Keine Gabe 1000-60000 mg/m ² > 60000 mg/m ²	43 4 6
Cyclophosphamid	Keine Gabe 1000-4000 mg/m ² > 4000 mg/m ²	30 16 7
Ifosfamid	Keine Gabe 4000-50000 mg/m ² > 50000 mg/m ²	28 13 12
Platinderivate	Keine Gabe 350-1499 mg/m ² > 1499 mg/m ²	32 11 10
Actinomycin D	Keine Gabe 1,5-4 mg/m ² > 4 mg/m ²	35 8 10
Vincaalkaloide	Keine Gabe 5-16,9 mg/m ² > 16,9 mg/m ²	7 23 23
Etoposid	Keine Gabe 1500-4000 mg/m ² > 4000 mg/m ²	23 17 13
Prednisolon	Keine Gabe 1500-3500 mg/m ² > 3500 mg/m ²	29 13 11
Procarbazin	Keine Gabe 3000-5500 mg/m ² > 5500 mg/m ²	35 7 11

Tab. 11: Kumulative Zytostatikadosen - ohne Berücksichtigung der Patienten, die das Medikament nicht erhielten (≤ kumulative Dosis 0,0 mg/m²)

Zytostatika	Anzahl Patienten (n)	Dosis Mittelwert (mg/m ²)	Dosis Median (mg/m ²)	Dosis Minimum (mg/m ²)	Dosis Maximum (mg/m ²)
Anthrazykline	48	263,54	181,08	120,00	530,00
Methotrexat	10	86021,70	120000,00	1000,00	144000,00
Cyclophosphamid	23	4313,91	4000,00	1000,00	10500,00
Ifosfamid	25	46765,37	36000,00	4000,00	10200,00
Platinderivate	21	1396,64	1480,00	352,90	4500,00
Actinomycin D	18	6,23	4,50	1,50	12,00
Vincaalkaloide	46	16,93	16,81	3,50	46,50
Etoposid	30	1719,23	1341,35	125,00	4150,00
Prednisolon	24	3116,25	3200,00	1590,00	4200,00
Procarbazin	18	6050,00	6000,00	3000,00	9000,00

Tab. 12: DXR-Parameter in Abhängigkeit von der Körperhöhe weiblicher Patienten

Körperhöhe weiblichen Patienten (cm)	Anzahl Patienten	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert	DXR-MCI Mittelwert
120-149,9	7	0,418	0,371
150-159,9	5	0,496	0,435
160-169,9	11	0,55	0,475
170-190	6	0,585	0,524

Tab. 13: DXR-Parameter in Abhängigkeit von der Körperhöhe männlicher Patienten

Körperhöhe männliche Patienten (cm)	Anzahl Patienten	DXR-BMD in g/cm ² Mittelwert	DXR-MCI Mittelwert
120-159,9	4	0,401	0,323
160-169,9	4	0,576	0,431
170-179,9	7	0,581	0,423
180-200	9	0,599	0,444

Tab. 14: DXR-Parameter in Abhängigkeit vom BMI

BMI (kg/m ²)	Anzahl Patienten	DXR-BMD Mittelwert (g/cm ²)	DXR-MCI Mittelwert
14-15,9	5	0,400	0,340
16-17,9	7	0,481	0,414
18-19,9	7	0,548	0,441
20-21,9	10	0,532	0,436
22-23,9	12	0,576	0,470
24-25,9	5	0,565	0,441
> 25,9	7	0,584	0,463

Danksagung

Ich danke Herrn Prof. Dr. med. U. Mittler für die Betreuung der Dissertation und die freundliche Unterstützung. Nachdem ich meine berufliche Tätigkeit in Erfurt begonnen habe, konnte ich auch nach langer Zeit und auch auf die Entfernung hin immer auf seine Unterstützung zählen.

Auch Frau Dr. med. S. Pötzsch stand mir insbesondere in der Anfangszeit mit Rat und Tat zur Seite. Sie wies mich in die Handhabung und die praktische Durchführung der DXR ein.

Ein besonderer Dank geht an Frau Dipl.-Math. A. Lux, nur mit ihrer Hilfe war eine statistische Aufarbeitung des Datenmaterials möglich. Auch sie war jederzeit ein zuverlässiger Ansprechpartner für mich.

Weiterhin möchte ich den Schwestern Jana Ziegler und Sybille Aumann aus der Ambulanz für Hämatologie und Onkologie der Universitätskinderklinik danken, die mir Zugang zu den zum Teil archivierten Ambulanzakten der Patienten ermöglichten.

Außerdem danke ich den Assistentinnen der kinderradiologischen Abteilung für die organisatorische Unterstützung bei der Bereitstellung der Röntgenaufnahmen.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner Familie, darunter aber ganz besonders meinen Großeltern, die mich in regelmäßigen Abständen an die Dissertation erinnerten, und ohne die die Fertigstellung der Arbeit wahrscheinlich noch in ferner Zukunft liegen würde.

Ehrenerklärung

Ich erkläre, dass ich die der Medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

Knochenstatus bei Kindern und Jugendlichen nach Therapie eines Hodgkin-Lymphoms oder soliden Tumors unter Verwendung der Digitalen Radiogrammetrie (DXR)

in der Universitätskinderklinik, Bereich Pädiatrische Hämatologie und Onkologie

mit der Unterstützung durch Herrn Prof. Dr. med. U. Mittler, Frau Dr. med. S. Pötzsch und Frau Dipl.-Math. A. Lux

ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe die Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 01.12.2013

Lebenslauf

Ellen Kuscher

geb. 20.05.1984 in Görlitz

Schulausbildung:

- | | |
|-------------|--|
| 1990 – 1994 | Grundschule Trebus |
| 1994 – 2002 | Friedrich-Schleiermacher-Gymnasium Niesky,
Abitur 06/2002, Note 1,6 |

Hochschulstudium:

- | | |
|-------------------|---|
| 10/2002 – 11/2008 | Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg |
| 09/2004 | Ärztliche Vorprüfung, Gesamtnote „gut“ (2,33) |
| 11/2008 | Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung, Gesamtnote „sehr gut“ (1,50) |
| 27.11.2008 | Approbation als Ärztin |

Praktisches Jahr:

- | | |
|-------------------|---|
| 08/2007 – 12/2007 | Chirurgie, Spital Limmattal, Schlieren (Schweiz) |
| 12/2007 – 03/2008 | Pädiatrie, Universitätskinderklinik Magdeburg, Bereich pädiatrische Hämatologie und Onkologie |
| 03/2008 – 07/2008 | Innere Medizin, Bürgerspital Solothurn (Schweiz) |

Berufliche Tätigkeit:

- | | |
|-----------------|--|
| Seit 01.04.2009 | Assistenzärztin in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,
HELIOS Klinikum Erfurt |
|-----------------|--|