Für meine Eltern, für Coco und für jemand ganz Besonderes

Aus der Universitätskinderklinik
Arbeitsbereich Pädiatrische Endokrinologie
der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

Thema:

Zwischen Aufholwachstum und Nephrokalzinose – das therapeutische Dilemma bei X-chromosomaler hypophosphatämischer Rachitis (XLHR)

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades
Dr. med.
(doctor medicinae)

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

vorgelegt von Ronald Richter
aus Frankfurt (Oder)
Magdeburg 2011

Richter, Ronald:

Zwischen Aufholwachstum und Nephrokalzinose – das therapeutische Dilemma bei X-chromosomaler hypophosphatämischer Rachitits (XLHR).

2011.

75 Bl.: 22 Abb., 24 Tab., 145 Lit.

Medizinische Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Dissertation

Die XLHR ist eine seltene angeborene Erkrankung (Inzidenz um 1:25000). Unter der Kombinationstherapie mit Calcitriol und Phosphat werden zwar die Rachitiszeichen behandelt, Probleme stellen jedoch das Wachstum und die therapiebedingte Nephrokalzinose (Nc) dar.
In der vorliegenden Analyse wurden 23 Patienten im Längsschnitt im festgelegten Dosisbereich (Calcitriol: 20-40 ng/kg KG; Phosphat 40-70 mg/kg KG) untersucht. Eine Gruppe der Patienten war bereits in abweichender Dosierung vorbehandelt. Die Frühtherapie (Beginn vor 18. Lebensmonat) konnte den Wachstumsrückstand reduzieren (minimal zwischen 4. und 5. Lebensjahr -1,8 HSDS). Die mittlere Erwachsenengröße lag bei -2,4 HSDS, Geburtslängen und Erwachsenengrößen korrelierten dabei signifikant (r=0,83; p=0,011).
In 62% der Fälle (n=21) kam es zur Nc, davon entwickelten acht Patienten eine Nc Hoyer II. Im Vergleich der Therapieparameter zeigten sich zwischen Nc- und non Nc-Gruppe signifikante Unterschiede (p<0,001). Während in der nonNc-Gruppe keine einzige überhöhte Dosis verabreicht wurde, lagen bei der Nc-Gruppe annähernd jede 10. Dosis Calcitriol und jede 20. Dosis Phosphat außerhalb der Norm. Die Werte der Laborparameter Urin-, Serumkalzium und intaktes Parathormon waren in der Nc-Gruppe vermehrt pathologisch, Urinkalzium dabei signifikant (p=0,005). Korrekturosteotomien waren während dieser Längsschnittbeobachtung nur bei 2 Jugendlichen erforderlich.
Unter der Kombinationstherapie mit Calcitriol und Phosphat kann ein verbessertes Längenwachstum erreicht werden. Die Entstehung und der Progress einer Nc korrelieren mit erhöhten Dosierungen sowohl von Calcitriol als auch von Phosphat.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis ..... **V**

Abbildungsverzeichnis ..... **VI**

Tabellenverzeichnis ..... **VII**

1 Einleitung **1**

1.1 Allgemeines 1

1.2 Grundlagen 1

1.3 Diagnostik 3

1.4 X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (XLHR) 5

1.4.1 Das phänotypische Korrelat: Hyp-Maus 5

1.4.2 Phosphatonine und Minhibine 7

1.4.3 Pathophysiologische Prozesse bei der XLHR 8

1.5 Therapie 9

1.5.1 Erwünschter Effekt: Verbesserung des Längenwachstums 11

1.5.2 Unerwünschter Effekt: Nephrokalzinose 13

1.5.3 Die Therapie als Grundproblem? 16

1.6 Fragestellungen 17

2 Patienten und Methoden **18**

2.1 Patientengut 18

2.2 Diagnostik 18

2.2.1 Anthropometrische Daten 18

2.2.2 Labor- und Referenzwerte 19

2.2.3 Sonografie 20

2.3 Therapie 21

2.3.1 Längenwachstum 21

2.3.2 Nephrokalzinose 22

2.4 Statistik 22

3 Ergebnisse **24**

3.1 Wachstum 24

3.1.1 Wachstum unter Calcitriol-Phosphat-Kombinationstherapie 24

3.1.2 Wachstum bei frühem Therapiebeginn (vor dem 18. Lebensmonat) 25

3.1.3 Wachstum bei spätem Therapiebeginn (nach dem 18. Lebensmonat) 27

3.2 Nephrokalzinose 32

3.2.1 Häufigkeit der Nephrokalzinose 32

3.2.1.1 Therapie ... 32
3.2.1.2 Laborparameter ... 35
3.2.2 Entstehung der Nephrokalzinose ... 36
3.2.2.1 Alter und Behandlungsdauer ... 37
3.2.2.2 Therapie ... 38
3.2.2.2.1 Calcitriol-Phosphattherapie und Nephrokalzinose Hoyer I ... 40
3.2.2.2.2 Calcitriol-Phosphattherapie und Nephrokalzinose Hoyer II ... 42
3.2.2.3 Laborparameter ... 44
3.2.2.3.1 Laborparameter und Nephrokalzinose Hoyer I ... 46
3.2.2.3.2 Laborparameter und Nephrokalzinose Hoyer II ... 48
3.3 Beeinflussung von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat durch die Kombinationstherapie ... 49
3.4 Weitere Beobachtungen ... 51
3.4.1 Orthopädische Operationen ... 51
3.4.2 Folgen der Nephrokalzinose ... 52
4 Diskussion ... 53
4.1 Wachstum ... 53
4.1.1 Wachstum unter Calcitriol-Phosphat-Kombinationstherapie ... 53
4.1.2 Wachstum bei frühem Therapiebeginn (vor dem 18. Lebensmonat) ... 54
4.1.3 Wachstum bei spätem Therapiebeginn (nach dem 18. Lebensmonat) ... 55
4.1.4 Größenverhältnisse bei Wachstumsabschluss nach Therapie ... 55
4.2 Nephrokalzinose ... 56
4.2.1 Häufigkeit der Nephrokalzinose und Risikofaktoren ... 56
4.2.2 Entstehung der Nephrokalzinose ... 57
4.2.2.1 Bedeutung der Calcitriol-Phosphattherapie bei der Entstehung ... 58
4.2.2.2 Bedeutung der Laborparameter bei der Entstehung ... 60
4.3 Beeinflussung von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat durch die Kombinationstherapie ... 61
4.4 Weitere Beobachtungen ... 62
5 Schlussfolgerungen ... 63
6 Zusammenfassung ... 64
7 Literaturnachweis ... 66

Abkürzungsverzeichnis

XLHR……. X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis

PD……..... Phosphatdiabetes

HSDS……. Height Standard Deviation Score

Nc…….. Nephrokalzinose

nonNc …… ohne Nephrokalzinose

KG……. Körpergewicht

ED……. Erstdiagnose

Sign……. Signifikanz

AP……. Alkalische Phosphatase

iPTH……. intaktes Parathormon

TMP/GFR…… Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption

HPT……. Hyperparathyreoidismus

ADHR……. Autosomal dominante hypophosphatämische Rachitis

OHO……. Onkogene hypophosphatämische Rachitis

ARHR……. Autosomal rezessive hypophosphatämische Rachitis

PHEX……. Phosphate regulating gene with homology to endopeptidases on X-chromosome

FGF……. Fibroblast Growth Factor

MEPE……. extrazelluläres Matrixprotein

SIBLINGS…… Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoproteins bzw. Short Integrin Binding Ligand Interacting Glycoproteins

ASARM…… acidic, serine- and aspartic acid-rich motif

NPT……. Natrium-Phosphat-Kotransporter

DMP……. Dentin Matrix Protein

FRP……. Frizzled Related Peptide

Die in dieser Arbeit verwendeten Einheiten entsprechen dem Internationalen Einheitensystem (SI).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Regulation der Kalzium- und Phosphathomöostase	2
Abbildung 2	Typisches Erscheinungsbild einer Patientin mit XLHR	3
Abbildung 3a-b	Radiologische Befunde bei XLHR	4
Abbildung 4	Spontanwachstum bei XLHR	12
Abbildung 5	Längenwachstum unter Calcitriol-Phosphattherapie (Gesamtübersicht)	24
Abbildung 6a-b	Boxplots der Therapie- und Laborparameter für Längenwachstum (gesamt)	25
Abbildung 7	Längenwachstum unter Calcitriol-Phosphattherapie (Frühtherapie)	26
Abbildung 8a-b	Boxplots der Therapie und Laborparameter für Längenwachstum (Frühtherapie)	26
Abbildung 9	Längenwachstum unter Calcitriol-Phosphattherapie (Spättherapie)	28
Abbildung 10a-b	Boxplots der Therapie- und Laborparameter für Längenwachstum (Spättherapie)	28
Abbildung 11	Einzelne HSDS-Verlaufskurven (Frühtherapie)	30
Abbildung 12	Einzelne HSDS-Verlaufskurven (Spättherapie)	31
Abbildung 13	Korrelation von Geburtslänge und Erwachsenengröße	31
Abbildung 14	Sonografiebefunde von allen untersuchten Patienten	32
Abbildung 15a-b	Boxplots der Therapieparameter für Nc- bzw. nonNc-Gruppe	34
Abbildung 16a-c	Boxplots der Laborparameter für Nc- bzw. nonNc-Gruppe	35
Abbildung 17a-b	Therapieparameter im Verlauf (Gruppen Hoyer I+II)	39
Abbildung 18a-b	Therapieparameter der Hoyer I-Gruppe im Verlauf	41
Abbildung 19a-b	Therapieparameter der Hoyer II-Gruppe im Verlauf	43
Abbildung 20a-c	Laborparameter im Verlauf (Gruppen Hoyer I+II)	45
Abbildung 21a-c	Laborparameter im Verlauf (Gruppe Hoyer I)	47
Abbildung 22a-c	Laborparameter im Verlauf (Gruppe Hoyer II)	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Formen der hypophosphatämischen Rachitis 1

Tabelle 2 Messgrößen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und ihre Veränderungen bei X-chromosomal dominanter hypophosphatämischer Rachitis 3

Tabelle 3 Referenzwerte für Laborparameter 20

Tabelle 4 Empfohlener Dosierungsbereich für Calcitriol und Phosphat 21

Tabelle 5 Verteilung der Sonografien auf die Patienten 22

Tabelle 6 HSDS-Eckdaten für Längenwachstum unter Frühtherapie 27

Tabelle 7 HSDS-Eckdaten für Längenwachstum unter Spättherapie 29

Tabelle 8 Therapieparameter für Nc- bzw. nonNc-Gruppe 33

Tabelle 9 Dosisüberschreitungen bei Nc- bzw. nonNc-Gruppe 34

Tabelle 10 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter bei Nc- bzw nonNc-Gruppe 36

Tabelle 11 Nc-ED der Nc-Gruppe (Alter und Behandlungsdauer) 37

Tabelle 12 Nc-ED von Hoyer I- bzw. Hoyer II-Patienten (Alter und Behandlungsdauer) 37

Tabelle 13 Therapieparameter der Nc-Patienten vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II) 38

Tabelle 14 Dosisüberschreitungen vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II) 39

Tabelle 15 Therapieparameter der Hoyer I-Gruppe vor bzw. nach Nc-ED 40

Tabelle 16 Therapieparameter der Hoyer II-Gruppe vor bzw. nach Nc-ED 42

Tabelle 17 Dosisüberschreitungen bei Hoyer II-Gruppe vor bzw. nach Nc-ED 43

Tabelle 18 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II) 44

Tabelle 19 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppe Hoyer I) 46

Tabelle 20 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppe Hoyer II) 48

Tabelle 21 Therapieparameter der Nc-Patienten vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II) 50

Tabelle 22 Therapiebegleitende Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II) 50

Tabelle 23 Korrelation von Alkalischer Phosphatase und Therapieparametern vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II) 51

Tabelle 24 Korrelation von Serumphosphat und Therapieparametern vor bzw. nach Nc-ED (Grup-pen Hoyer I+II) 51

1 Einleitung

1.1 Allgemeines

Beim Phosphatdiabetes handelt es sich um eine sehr seltene Stoffwechselerkrankung, die mit einer Inzidenz von 1:25000 unter dem klinischen Bild einer Rachitis in Erscheinung tritt. Leitsymptome sind eine früh einsetzende Wachstumsstörung, ein disproportionierter Kleinwuchs, Verbiegungen der unteren Extremitäten (Genu vara/valga) sowie charakteristische metaphysäre Veränderungen [1]. Albright et al. 1937 [2] konnten nach der Einführung von Vitamin D zur Behandlung der Vitamin-D-abhängigen Rachitis erstmals eine geringe Anzahl von Patienten beobachten, die nicht auf eine Behandlung mit Vitamin D reagierte. Später wurde klar, dass diese Form der Rachitis eine heterogene Gruppe von Erkrankungen umfasst, von denen eine Form, die XLHR, durch einen renalen Phosphatverlust verursacht und X-chromosomal dominant vererbt wird [3]. Der Namensgebung Phosphatdiabetes (z. Dt. „Durchfluss von Phosphat“) [4] liegt dabei die für das Krankheitsbild charakteristische Hyperphosphaturie zugrunde.

In der Literatur finden sich zahlreiche Synonyme, u. a. hereditäre hypophosphatämische Vitamin D-resistente Rachitis bzw. familiäre hypophosphatämische Rachitis (FHR). Mittlerweile sind weitere Formen des Phosphatdiabetes mit ähnlichem Phänotyp beschrieben (Tab. 1). Die X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (XLHR) ist mit über 80% die häufigste und bildet die Grundlage für diese Arbeit [5].

Tabelle 1 Formen der hypophosphatämischen Rachitis

XLHR	X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis
ADHR	Autosomal-dominante hypophosphatämische Rachitis
HHRH	Hereditäre hypophosphatämische Rachitis mit Hyperkalzurie
ARHR	Autosomal-rezessive hypophosphatämische Rachitis
OHO	Onkogene hypophosphatämische Rachitis

1.2 Grundlagen

Beim Gesunden resultiert nach Phosphatbelastung eine Hyperphosphatämie mit nachfolgendem Absinken des Serumkalziums, Anstieg des Parathormon-Spiegels (PTH) und Reduktion der renalen Phosphatschwelle (TMP/GFR), so dass vermehrt Phosphat ausgeschieden

wird. Die Gegenregulation - über die Aktivierung der 1-α-Hydroxylase in der Niere - führt zur Synthese von Calcitriol. Dies und vor allem der Phosphatmangel bedingen einen vermehrten Einbau von Phosphat-Transportern im proximalen Tubulus, damit eine erhöhte Phosphatrückresorption und folglich einen Wiederanstieg der Phosphatkonzentration im Serum. Durch das Wirken des Calcitriols wird auch vermehrt Kalzium über die Niere rückresorbiert. Zusätzlich bewirkt dieser aktive Vitamin-D-Metabolit die gesteigerte Absorption von Phosphat und Kalzium über den Darm, fördert die Mineralisation des Skeletts und hemmt die PTH-Sekretion. Ist der Phosphatverlust kompensiert, gelangt diese Information an die Nebenschilddrüsen, wo das Parathormon gebildet wird. Das PTH bewirkt wiederum eine Down-Regulation der Phosphattransporter und fördert die Demineralisierung der Knochen. Parathormon und Calcitriol beeinflussen sich dabei auch wechselseitig [6] (Abb. 1).

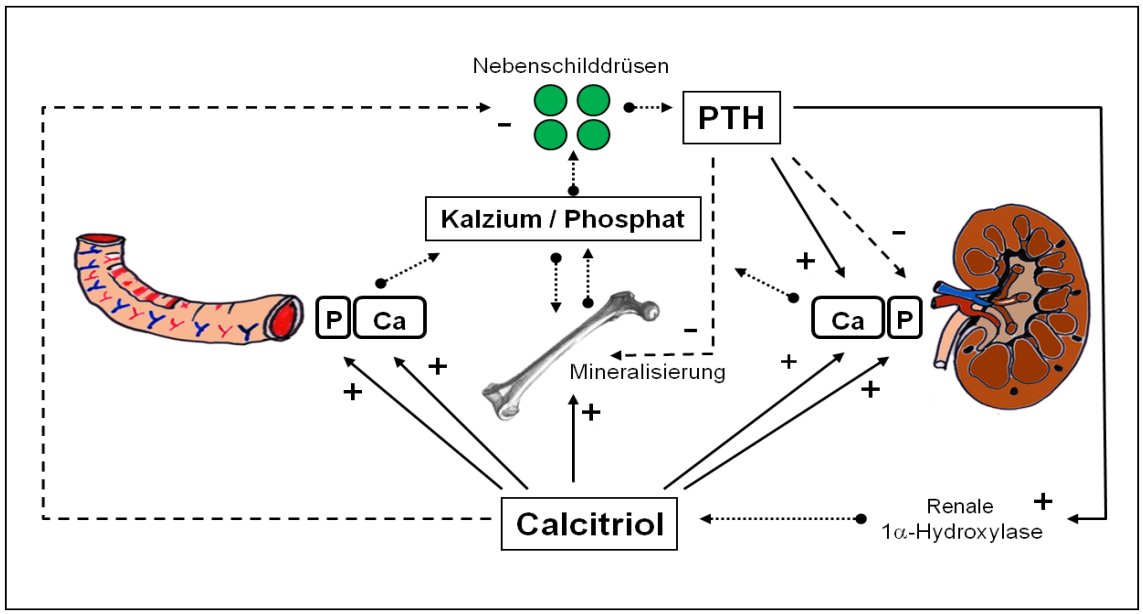


Abbildung 1 Regulation der Kalzium- und Phosphathomöostase

Dieser beschriebene natürliche Regelkreis des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels ist beim Phosphatdiabetes jedoch auf mehreren Ebenen gestört, so dass Phosphat über die Nieren verloren geht und eine Gegenregulation über Calcitriol ausbleibt [7].

Da der wachsende Organismus zum Aufbau des Skelettsystems einen gegenüber dem Adulten erhöhten Bedarf an Kalzium und Phosphat aufweist, führt ein Mangel rascher zu einer verminderten Mineralisierung des Knochens. Dies spiegelt sich beim wachsenden Kind in Form einer Rachitis (und beim Erwachsenen in Form einer Osteomalazie) wider [6]. Zusätzlich führt die Belastung der Beine mit dem Erlernen des Laufens in den ersten zwei Lebens-

jahren zu Verkrümmungen der Beine, Wachstumsretardierung bzw. Ganganomalien (Watschelgang) [1] (Abb. 2).

Abbildung 2 **Typisches Erscheinungsbild einer Patientin mit XLHR**
disproportionierter Körperwuchs, kleinwüchsig, verkrümmte untere Extremitäten

1.3 Diagnostik

Die wegweisende Labordiagnostik beim Phosphatdiabetes zeigt im Vergleich zu Altersreferenzwerten erniedrigte Phosphatspiegel im Serum und ein vermindertes Maximum der tubulären Phosphatrückresorption (TMP/GFR), dabei serologisch normale Kalzium-, Parathormon- und Calcitriol-Spiegel bei erhöhter Aktivität der Alkalischen Phosphatase. Ebenso unverändert präsentiert sich der Kalzium-Kreatinin-Quotient im Urin. (Tab. 2 [5])

Tabelle 2 **Messgrößen des Kalzium-Phosphat-Stoffwechsels und ihre Veränderungen bei X-chromosomal dominanter hypophosphatämischer Rachitis [5]**

Kalzium	normal
Phosphat	↓
intaktes Parathormon (iPTH)	meist normal
Alkalische Phosphatase (AP)	↑
1,25-$(OH)_2$-D_3 (Calcitriol)	normal (↓)
Kalzium-Kreatinin-Quotient im Urin	normal
Tubuläres Maximum der Phosphatrückresorption (TMP/GFR)	↓

Die Erhöhung der Alkalischen Phosphatase kann dabei, besonders bei positiver Familienanamnese, als relativ verlässlicher Parameter zur Frühdiagnostik schon in den ersten drei Lebensmonaten verwendet werden [8, 9]. Dies ist scheinbar noch vor dem Nachweis der Hypophosphatämie möglich, wobei die Altersabhängigkeit des Serumphosphat-Wertes [10] ebenso wie dessen Tagesschwankungen [11] streng berücksichtigt werden müssen.

In der bildgebenden Diagnostik zeigen sich typische Auftreibungen und Becherungen der Wachstumsfugen (Metaphysen) in den distalen Bereichen von Radius und Ulna, sowie demineralisierte Epiphysen. Ebenso charakteristisch sind diese Befunde am distalen Femurende und an der proximalen Tibia (Abb. 3a-b).

Abb. 3a

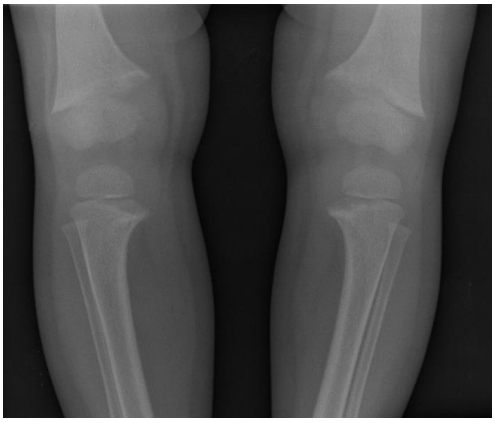


Abb. 3b

Abbildung 3a-b Radiologische Befunde bei XLHR

3a linke Hand (a.-p.): flaue Mineralisation, leichte rachitische Becherform der Metaphysen von Radius und Ulna, demineralisierte Radiusepiphyse, ausgefranst unscharfe Begrenzung der Metaphysen; 3b beide Kniegelenke (a.-p.): verbreiterte Wachstumsfuge, typische rachitische Becherform der Metaphysen, demineralisierte Epiphysen mit unscharfer Begrenzung

Generell befinden sich die Kinder auch bei deutlicher Symptomatik in gutem Allgemeinzustand. Allerdings besteht oft eine rasche Ermüdbarkeit der Beine, die mit Knochen- und Gelenkschmerzen einhergehen kann. Spontanschmerzen bestehen nicht.

Innerhalb einer Familie können mehrere Verwandte von der XLHR betroffen sein. Bei Kindern dieser Familien wird die XLHR oft bereits im ersten Lebensjahr diagnostiziert. Manche Patientin sucht während der Schwangerschaft schon eine genetische Beratungsstelle, einen Internisten oder Pädiater auf. Es kann sich aber auch um sogenannte „sporadische Fälle“

handeln, bei denen die Erkrankung erstmals in der Familie vorkommt, was meist eine verzögerte Diagnose zur Folge hat [12]. Es besteht eine große Variabilität des klinischen Bildes : einige Betroffene zeigen trotz bestehender Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie eine äußerst blande Symptomatik [3]. So wird die Erkrankung bei einzelnen Jugendlichen, die klinisch fast unauffällig sind, erst während der Pubertät entdeckt [13].

1.4 X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (XLHR)

Diese häufigste Form der hereditären Vitamin-D resistenten hypophosphatämischen Rachitis wird durch Mutationen im PHEX-Gen (Phosphate regulating gene with homology to endopeptidases on X-chromosome), welches für eine membranständige Endopeptidase kodiert, hervorgerufen [14]. Das PHEX-Gen wird dabei hauptsächlich von Osteoblasten und Odontoblasten sowie in den Nebenschilddrüsen exprimiert [15]. Das Mutationsspektrum umfasst derzeit 285 verschiedene Mutationen [16], welche in unterschiedlicher Häufigkeit sowohl als Missense-, Nonsense- sowie Spleißstellen-Mutationen, aber auch als Deletionen und Insertionen beobachtet werden konnten [16, 17]. Die XLHR variiert in ihrer Expressivität sowohl innerhalb der betroffenen Familien als auch zwischen verschiedenen Familien sehr stark [5]. Gendosis-Effekte in Abhängigkeit von der Art der Mutation konnten dafür bisher nicht verantwortlich gemacht werden [18-21].

1.4.1 Das phänotypische Korrelat: Hyp-Maus

Die Hyp (= hypophosphatemic)-Maus wurde im Jahre 1976 entdeckt [22]. Ihr klinisches Erscheinungsbild ist dem der XLHR sehr ähnlich (u.a. Verkürzung und Verbiegungen der Hinterbeine). Hyp-Mäuse zeigen eine Hypophosphatämie bei isolierter Hyperphosphaturie, dazu leicht vermindertes Serumkalzium, erhöhte Alkalische Phosphatase und Calcitriol im unteren Normbereich [23]. Mit der Entdeckung der Hyp-Maus konnte die Entschlüsselung bis dahin unerklärter pathophysiologischer Phänomene bei der XLHR auch auf Laborebene beginnen.

Folgende wegweisende und grundlegende Erkenntnisse konnten so gesammelt werden:

- isolierte Hyperphosphaturie

  Die Gewebekonzentration des hauptsächlich für die Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus verantwortlichen, und durch Phosphatrestriktion, Parathormon bzw. (Calcitriol) regulierbaren [24] NPT2-Transporters ist bei Hyp-

Mäusen reduziert [25]. Tiere mit einem Knock-out des NPT2-Transporters zeigen einen etwa 80%-igen Verlust der Phosphatrückresorption [26, 27].

- humoraler, zirkulierender Faktor

  Anhand von Parabiose-Experimenten, die einen Blutaustausch zwischen mutierten und normalen Mäusen ermöglichten und dadurch bei normalen Mäusen Hypophosphatämie und Hyperphosphaturie verursachten, konnten Meyer et al. 1989 [28] aufzeigen, dass ein humoraler Faktor im Pathomechanismus eine Rolle spielen muss.

- kein primärer Defekt in der Niere

  Nesbitt et al. 1992 [29] zeigten, dass es - hinsichtlich des Phosphatverlustes - nach Nieren-Transplantationen zwischen Hyp- und normalen Mäusen weder zu einer positiven noch zu einer nachteiligen Beeinflussung kam. Fallbeispiele nierentransplantierter Betroffener kamen zum gleichen Ergebnis [30].

- Verminderte Synthese und vermehrter Abbau von Calcitriol

  Hyp-Mäuse weisen bei Phosphatmangel eine reduzierte Stimulierbarkeit der 1α-Hydroxylase [31] und einen vermehrten Abbau von 1,25-$(OH)_2$-D_3 (Calcitriol) durch die 24-Hydroxylase auf [32].

- primärer Osteoblastendefekt

  Bei Kreuztransplantationen von Knochenzellen und Osteoblasten in Glutealzellen der jeweiligen Mäuse konnten Ecarot-Charrier et al. 1988/1992 [33, 34] keine Verbesserungen bzw. Verschlechterungen in der Mineralisierungsqualität beobachten. Kultivierte Osteoblasten von Hyp-Mäusen zeigten auch bei normaler Konzentration von Phosphat und Kalzium im Kulturmedium eine gestörte Mineralisierung [35]. Dies bestätigt frühere Befunde in der Knochenhistologie adäquat therapierter Patienten [36].

Aufbauend auf diesen Erkenntnissen lag der Fokus in vielen darauffolgenden Studien zur XLHR auf der Konkretisierung der Schnittstellen zwischen den einzelnen Defekt-Lokalisationen. Dabei spielen die humoralen, zirkulierenden Faktoren eine tragende Rolle als Vermittler, wohl aber auch als Induktoren der pathologischen Kaskaden bei der XLHR. Sie

werden folglich als Phosphatonine (die Phosphaturie fördernd) bzw. Minhibine (die Mineralisation hemmend) bezeichnet.

1.4.2 Phosphatonine und Minhibine

Im Jahr 2000 wurde erstmals das extrazelluläre Matrixprotein (MEPE) bei einem Patienten mit onkogener hypophosphatämischer Osteomalazie (OHO) in hohen Konzentrationen nachgewiesen [37]. MEPE wird besonders in Osteoblasten, Osteozyten und in der Niere exprimiert [37]. Es gehört einer Familie von Proteinen an, welche an der Mineralisation beteiligt sind und als SIBLINGs (Small Integrin-Binding Ligand, N-linked Glycoproteins bzw. Short Integrin Binding Ligand Interacting Glycoproteins) bezeichnet werden [38]. Mit diesen für die Mineralisation notwendigen Matrixproteinen stehen kleinmolekulare proteaseresistente Peptide (ASARM), die die Mineralisation hemmen (Minhibine) [39], im Gleichgewicht. MEPE bildet dabei das Vorläufermolekül für die ASARM-Peptide. Über aktive Proteasen (z.B. Cathepsin B) können diese aus dem extrazellulären Matrixprotein abgespalten und freigesetzt werden [40]. Auch scheinen zirkulierende ASARM-Peptide Einfluss auf die tubuläre Phosphatrückresorption nehmen zu können [41, 42], was in der Literatur aber durchaus kontrovers diskutiert wird [43].
Neuere Untersuchungen zeigen, dass MEPE selbst auf die Mineralisation sowohl prohibitorischen als auch inhibitorischen Einfluss haben kann, was über die Phosphorylierung des Moleküls reguliert werden soll [44].

Ebenfalls im Jahre 2000 konnte das ADHR-Consortium, welches Untersuchungen zur seltenen Variante der autosomal-dominanten hypophosphatämischen Rachitis (ADHR) durchführt, zeigen, dass Mutationen im Fibroblast Growth Factor (FGF)-23 mit der klinischen Ausprägung der XLHR in Zusammenhang stehen [45]. FGF-23 wird zum Großteil in Osteoblasten und Osteozyten exprimiert [46]. Ähnlich wie das extrazelluläre Matrixprotein (MEPE) ist auch FGF-23 bei Patienten mit onkogener hypophosphatämischer Osteomalazie (OHO) erhöht [47]. Die Überproduktion von FGF-23 geht dabei direkt von den Tumoren aus, da eine Entfernung der Tumoren eine FGF-23-Abnahme und eine komplette Remission des dem XLHR ähnlichen Phänotyps bewirkt [43]. Bei der ADHR bewirkt der ursächliche Defekt im FGF-23-Gen [45], dass die FGF-23-Moleküle nicht mehr abgebaut werden können [48]. Untersuchungen zeigen, dass FGF-23-Moleküle sowohl in normaler als auch in mutierter Form die

Phosphatrückresorption beeinflussen (Phosphatonine) [48]. Dabei scheinen erhöhte FGF-23-Konzentrationen im Zusammenhang mit der Down-Regulation des Natriumphosphat-Kotransporter NPT2 in der Niere zu stehen [49, 50], wodurch die Phosphatrückresorption im proximalen Tubulus reduziert wird. Kürzlich wurde ein als Klotho bezeichnetes Gen als essentieller Ko-Faktor für diese Interaktion identifiziert [51]. In weiteren Studien konnte ebenso ein Zusammenhang zwischen FGF-23 und der Suppression der 1α-Hydroxylase und einer vermehrten Expression der 24-Hydroxylase gezeigt werden, was mit einer Erniedrigung des Calcitriol-Spiegels einherging [49, 52].

Ebenso negativ wird die Auswirkung auf die Osteoblastentätigkeit und den damit assoziierten Knochenstoffwechsel beschrieben [53]. Dies spricht für die Rolle des FGF-23 als potentes Minhibin. Untersuchungen, in denen FGF-23 in Hyp-Mäusen gezielt ausgeschaltet wurde, zeigten ein Ansteigen der Phosphat- und Calcitriol-Konzentrationen im Serum genauso wie Verbesserungen der Mineralisationsdefekte und bestätigen die Relevanz des FGF-23 für diese Prozesse [54, 55]. Bisher konnte jedoch noch nicht gezeigt werden, wie FGF-23 an den erwähnten Schnittstellen genau agiert.

1.4.3 Pathophysiologische Prozesse bei der XLHR

Unter physiologischen Voraussetzungen bindet PHEX über das ASARM-Motiv an MEPE, wodurch die Abspaltung der Minhibine verhindert wird [56]. Diese Funktion zeigt PHEX als einen natürlichen Regulator der Mineralisierung [57]. Ist PHEX wie bei der XLHR jedoch mutiert und in der Funktion negativ beeinflusst, ist diese Regulation eingeschränkt. MEPE-Moleküle finden sich bei XLHR-Patienten in erhöhter Konzentration [40]. Durch die bei XLHR ebenfalls erhöhte Konzentration an Proteasen (wie Cathepsin B) [58, 59] kommt es zum verstärkten Abbau von MEPE-Molekülen, was zu einer gesteigerten Anzahl zirkulierender ASARM-Peptide führt [42]. Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass ASARM-Peptide und MEPE-Moleküle rückwirkend einen zusätzlich hemmenden Einfluss auf die Funktion und Expression von PHEX ausüben [39, 60].

Auch die Konzentration an FGF-23-Molekülen ist bei Patienten mit XLHR erhöht [61]. Die gezielte Inaktivierung von PHEX führte zum Anstieg der FGF-23-Konzentrationen [62]. So wurde zunächst angenommen, dass PHEX physiologisch gegenüber FGF-23 als Protease fungiert und somit für den inaktivierenden Abbau verantwortlich ist [40]. Allerdings konnte FGF-23 bisher nicht als direktes Substrat für PHEX nachgewiesen werden [15, 63], so dass weiter

von einem indirekten Zusammenhang zwischen PHEX und FGF-23 ausgegangen wird [62]. Eine potentielle Schnittstelle dafür könnte das für die autosomal rezessive Form der hypophosphatämischen Rachitis (ARHR) ursächliche Protein DMP-1 sein [64]. Dieses gehört wie MEPE zu den SIBLINGS und ist im Normalzustand für eine regelrechte Mineralisation verantwortlich. DMP-1 wird wie MEPE im Normalzustand auch durch PHEX vor der Proteolyse geschützt [39]. Eine Dysfunktion des DMP-1 geht mit erhöhten FGF-23-Konzentrationen und Mineralisationsstörungen einher [64, 65].

Aktuell werden u.a. Frizzled-Related Protein (FRP4) und Fibroblast Growth Factor 7 (FGF-7) als weitere potentielle Pathomechanismen untersucht [66, 67].

Bei Hyp-Mäusen, in denen PHEX gezielt in Osteoblasten überexprimiert wurde, zeigten sich nur teilweise Verbesserungen der Mineralisationsdefekte [68], ohne dabei jedoch Einfluss auf den Serum-Phosphatspiegel, den gestörten Vitamin-D-Metabolismus und die erhöhten FGF-23-Konzentrationen erkennen zu lassen [69, 70]. Dagegen konnten Yuan et al. 2008 nachweisen, dass sich nach gezielter Ablation des PHEX-Gens im Mausmodell alle klinischen Ausprägungen des XLHR-Phänotyps entwickeln, was auf eine übergeordnete Stellung des PHEX bei der XLHR schließen lassen würde [71].

Diese Fakten geben einen Überblick über die in den letzten Jahren sukzessiv erzielten Fortschritte hinsichtlich der Entschlüsselung der Pathomechanismen, die sich hinter der XLHR verbergen, und zeigen, dass die Folgen des Phosphatverlusts wohl nur einen Teil der XLHR-Charakteristika verursachen. Weitere Faktoren scheinen zusätzlich wesentlichen Einfluss zu nehmen und ein pathophysiologisch überaus komplexes Krankheitsbild zu bedingen.

1.5 Therapie

Saville berichtete erstmals 1955 über die Kombinationstherapie mit Phosphat und Vitamin D bei Vitamin-D-resistenter Rachitis [72]. Es wurde gezeigt, dass durch diesen kombinierten Einsatz, die damals übliche hochdosierte Vitamin-D-Gabe reduziert und dennoch eine Besserung der Rachitis erzielt werden konnte [73]. Auf die Entdeckung der Synthese des aktiven Vitamin-D-Metaboliten 1,25-$(OH)_2$-Cholecalciferol (Calcitriol) in der Niere [74, 75] folgten der therapeutische Einsatz und erste Berichte über die Erfolge dieser Behandlung [23, 76]. Harrell et al. 1985 konnten im Zuge der Behandlung histologisch eine Normalisierung der Rachitis nachweisen, die auch nach Reduktion des Calcitriols auf die heute übliche Dosierung anhielt [77].

Die Entdeckungen der gestörten Calcitriol-Synthese durch den 1α-Hydroxylase-Mangel bei Patienten mit XLHR [78] und dessen in-vitro Bestätigung durch Untersuchungen an der Hyp-Maus [31] verstärkten die Aufmerksamkeit weiter auf das Calcitriol und die Kombinationstherapie mit Phosphat. Darüber können der Phosphatverlust und der Defekt im Vitamin-D-Metabolismus kompensiert und dem (durch die alleinige Phosphatsubstitution induzierten) sekundären Hyperparathyreoidismus vorgebeugt werden.

Die derzeitige Standardtherapie des XLHR beinhaltet die konsequente Verabreichung von Phosphat und 1,25-$(OH)_2D_3$ (Calcitriol) ab dem Erstdiagnosezeitpunkt bis mindestens zum Abschluss des Wachstums. Für Phosphat wurde eine tägliche Dosierung von 40-70 mg/kg KG und für Calcitriol von 20-40 ng/kg KG durch Kruse empfohlen [79]. Dabei sollte die Gabe beider Medikamente über den Tag verteilt werden [5].

Die Therapiekontrolle anhand der serologischen Konzentrationen von Phosphat und Alkalischer Phosphatase hat vielfach das Ziel eine Normalisierung dieser Parameter im Blut zu erreichen [9, 80, 81]. In Anbetracht der isolierten Phosphatrückresorptionsstörung [25], des primären Osteoblastendefektes bei der XLHR [35, 36] und der beschriebenen zirkulierenden Faktoren (Phosphatonine [41, 42, 48] und Minhibine [39, 53]), die diese Defekte zu triggern scheinen, ist diese Zielstellung zu überprüfen.

Die klinischen Zeichen der Rachitis können erfolgreich durch die Therapie minimiert werden [77, 82]. Dennoch bleibt das Wachstum oft ungenügend beeinflusst [83, 84]. Hinzu kommt, dass im Zuge der Therapie eine Reihe von Nebenwirkungen wie Nephrokalzinose (Nc), sekundärer/tertiärer Hyperparathyreoidismus und Hyperkalzämie/-urie, auftreten können [82, 85].

Neben der Standardtherapie werden daher sowohl additive als auch alternative Möglichkeiten untersucht, die bisher aber ebenso zu eher heterogenen Ergebnissen geführt haben bzw. sich erst noch in weiteren prospektiven Analysen beweisen müssen. Zu nennen wären u.a. der Einsatz von Wachstumshormon [86-89], Diuretika [90, 91] und Kalzimimetika [92, 93]. Erschwerend kommt hinzu, dass die meisten Patienten, bei denen die XLHR familienanamnestisch nicht bekannt ist, erst jenseits des Säuglingsalters vorstellig werden, wenn z.B. ein Wachstumsrückstand beobachtet wird bzw. die Beinfehlstellungen auffällig werden. Dadurch geht Therapiezeit verloren. In extremen Fällen mit schwersten Deformitäten und Fehlstellungen kann dann der orthopädische Einsatz mittels Korrekturosteotomien, Fixateur-

Anlagen bzw. intramedullärer Nagelung notwendig werden [94]. Aufgrund der hohen Rezidivrate im Laufe des Wachstums sollte die Indikation dazu allerdings vorsichtig gestellt werden [95-97].

1.5.1 Erwünschter Effekt: Verbesserung des Längenwachstums

Die Kombinationstherapie mit Phosphat und Calcitriol führt in der Regel zu einer deutlichen Besserung der rachitischen Skelettveränderungen und der damit verbundenen klinischen Beschwerden [77]. Der Effekt dieser Therapie auf das Wachstum wird in der Literatur kontrovers diskutiert, da Studien zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen kommen.

Dabei liegen die Geburtslängen der Patienten durchschnittlich im normalen Bereich [98]. Eine frühere Querschnittuntersuchung unserer Arbeitsgruppe konnte zeigen, dass die Betroffenen ohne eine Therapie im Alter von 4,6 Jahren im Mittel einen Wachstumsrückstand von -3,2 HSDS entwickelten. Das Ergebnis resultierte dabei aus der Auswertung der Wachstumsdaten von 127 Patienten bis zu deren jeweiligen Therapiebeginn und kann demnach als Referenz für einen von der Therapie unabhängigen, sprich spontanen Wachstumsverlauf gelten [99]. Somit kommt es bei unbehandelten Patienten zu einem deutlichen Wachstumsrückstand im Kleinkindesalter. Auch die Ergebnisse älterer Arbeiten ergaben, dass sich innerhalb der ersten Lebensjahre bei unbehandelten Patienten ein Wachstumsdefizit entwickelt. Im Schnitt liegt es bei ungefähr -2 HSDS [98, 100]. Infolgedessen kommt es auch ohne Therapie nach dem oben beschriebenen Tiefstand zu einem Positiv-Wachstum von +1,3 HSDS bis auf -1,9 HSDS [99] (Abb. 4). Valide Daten zum Wachstumsverlauf unbehandelter Patienten jenseits des späten Kindesalters finden sich in der Literatur nicht, da davon ausgegangen werden kann, dass Patienten, die erst spät oder nie eine Therapie erhalten haben, wahrscheinlich eine eher weniger stark ausgeprägte Form der XLHR aufweisen und somit eine Positivauslese darstellen würden. Die Untersuchungen von Reusz et al. 1990 (-2,2 ± 0,5 HSDS) [101] bzw. Stickler und Morgenstern 1989 (-3,1 HSDS) [13] geben einen Anhalt zu den Erwachsenengrößen unbehandelter Patienten.

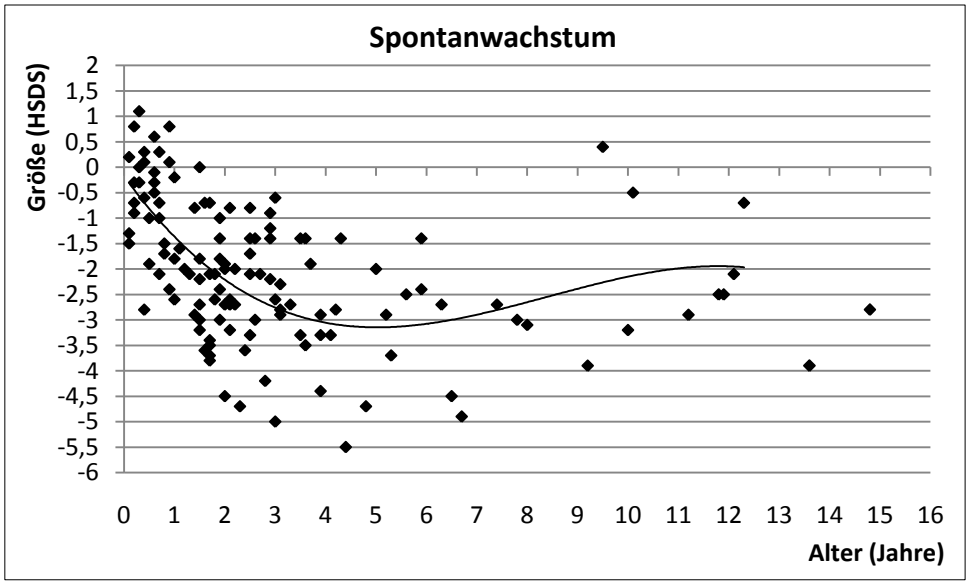


Abbildung 4 Spontanwachstum bei XLHR [99]

Polynom 3. Ordnung aus den HSDS-Daten von 127 Betroffenen vor Therapiebeginn

Eine effektive Therapie sollte diesen Wachstumsrückstand verhindern oder zumindest minimieren können. Verschiedene Studien konnten bestätigen, dass dem frühestmöglichen Therapiebeginn die größte und wichtigste Bedeutung in der Behandlung der Patienten zukommt. Die Ergebnisse gestalten sich dabei umso positiver, je eher mit der Therapie begonnen wird. Dennoch liegen die Werte weiterhin zwischen -1 HSDS und -2 HSDS [9, 80, 102]. Dagegen ist bei Therapiebeginn jenseits des frühen Kleinkindesalters unter der Kombinationstherapie nur noch selten ein wirkliches Aufholwachstum in höhere altersentsprechende Normbereiche [103] zu beobachten. Seikaly et al. 1994 zeigten beispielsweise ein Aufholwachstum von -2,8 auf -2,0 HSDS [104]. Bei den meisten Patienten lässt sich aber sowohl präpubertär [105, 106] als auch pubertär [83, 107] zumindest eine Stabilisierung des Längenwachstums und somit ein perzentilenparalleles Wachstum erzielen.

Zwar gilt ein nur geringer Wachstumsrückstand bzw. ein Aufholwachstum während der Entwicklung als wichtiger Therapie-Indikator, aber nur die erreichte Erwachsenengröße gibt letztlich eine zuverlässige Aussage für den Erfolg der Therapie. Es wurden adulte Körpergrößen zwischen -2,8 und -1,7 HSDS berichtet [88, 108, 109].

Nur etwa die Hälfte der Patienten sind als Erwachsene kleinwüchsig (< -2 HSDS). Als prädiktiver Faktor zur Voraussage der späteren Größe der Betroffenen kann dabei nach den Ergebnissen von Balsan et al. 1990 die elterliche Zielgröße dienen [107].

In der Beurteilung des Wachstums sollten bei der XLHR aber auch immer der primäre Osteoblastendefekt [35, 36] und der oben dargestellte Einfluss der zirkulierenden Faktoren, die ebenso einen negativen Einfluss auf die Mineralisation ausüben (Minhibine) [39, 53], berücksichtigt werden. Dieser Problematik kann durch die Kombinationstherapie nicht suffizient begegnet werden, so dass daraus eine Erklärung für das oft nur unzureichende Aufholwachstum und den Kleinwuchs im Erwachsenenalter resultiert. In früheren Experimenten beobachtete man, dass ein verbesserter Phosphatmetabolismus zwar eine positive Beeinflussung der endochondralen Mineralisation erreichte, dabei aber keine Veränderungen der endossären Störungen zu verzeichnen waren [110]. Auch wird die Einschätzung des Therapieerfolges durch die beschriebene Variabilität des klinischen Krankheitsbildes erschwert.
Festzustellen ist, dass viele Publikationen zum Wachstumsverlauf bei XLHR aus den 1990er Jahren stammen. Aktuelle Untersuchungen beschränken sich meist auf die Veröffentlichung von Kurzzeitergebnissen unter der Calcitriol-Phosphat-Therapie oder betrachten alternative Möglichkeiten, wie z.B. den Einsatz von Wachstumshormon. Da aber erst in den 1980er Jahren begonnen wurde, standardmäßig überwiegend mit Calcitriol und Phosphat zu behandeln, sind auch erst jetzt vermehrt valide Langzeitdaten zum Wachstumsverlauf und Ergebnisse über Endgrößen, die ausschließlich aus dieser Kombinationstherapie resultieren, zu erwarten. Dies spricht für die Notwendigkeit aktueller Untersuchungen zur herkömmlichen Therapie.

1.5.2 Unerwünschter Effekt: Nephrokalzinose

Die Therapie mit Phosphat und Calcitriol birgt auch relevante Nebenwirkungen. Stickler und Morgenstern stellten im Jahre 1989 in einer vielbeachteten Publikation in der Zeitschrift Lancet die Substitutionstherapie grundsätzlich in Frage. Als Hauptproblem wurde die Ausbildung einer iatrogenen Nephrokalzinose (Nc) gesehen, da sich in ihren Untersuchungen in drei Fällen die Entwicklung eines terminalen Nierenversagens zeigte [13].
Debre publizierte bereits 1948, dass hochdosierte Vitamin D-Gaben potentiell zu Nierenerkrankungen führen können [111]. Alon et al. 1983 beschrieben erstmals sonografisch eine Nc bei zwei behandelten Kindern mit XLHR, die radiologisch durch die bis dahin übliche Nachweismethode der Röntgen-Abdomen-Leeraufnahme nicht erkannt worden war und histologisch bestätigt werden konnte [112]. Seit Anfang der 1980er Jahre hat sich die Sonografie als nicht invasive, nicht strahlenbelastende und höchst sensitive Methode zur Früherkennung

der Nc durchgesetzt [113]. Die Klassifikation der Echogenitätsveränderungen in vier Schweregrade erfolgt dabei im deutschsprachigen Raum nach Hoyer [114]. Die Echogenität des Nierenparenchyms sollte dabei in regelmäßigen Abständen (Ein-Jahres-Rhythmus) sonografisch überprüft werden [81].

Verge et al. 1991 zeigten, dass die Nc keine direkte Folge der Grunderkrankung, sondern eine unerwünschte Therapiewirkung unter hochdosierter Vitamin D- und/oder hochdosierter Phosphat-Behandlung ist [82]. Taylor et al. 1995 bestätigten dies in Untersuchungen an zehn Erwachsenen und vier Kindern, die ohne medikamentöse Therapie blieben und im Gegensatz zu zehn behandelten Erwachsenen (50%) und acht behandelten Kindern (62%) keine Nc entwickelten [115].

Der daraus bedingten Skepsis bezüglich der Therapie entgegenzusetzen ist die Tatsache, dass der Großteil der Betroffenen keine Nierenfunktionseinschränkungen entwickelt. Bei der Betrachtung mehrerer Studien mit insgesamt 63 Patienten kam es bei vier Patienten zu Funktionseinschränkungen der Niere, was für einen größtenteils blanden Verlauf spricht [82, 96, 101, 116-119].

Verschiedene Arbeiten zeigten für die Nc eine gemittelte Inzidenz von 59% [9, 82, 101, 115, 117, 120]. Unsere Arbeitsgruppe fand in einer großen retrospektiven Untersuchung unter 130 Patienten 72 mit Nc (55%) [121]. Bezogen auf 49 ausschließlich mit Calcitriol und Phosphat behandelte Patienten wurde in der gleichen Arbeit eine Inzidenz von 50% gefunden. Dies spricht für ein ähnliches Risiko unter dieser Kombination. Neuere Arbeiten zeigen Häufigkeiten von 59% [20, 80].

Die Entstehung der Nc ist nach den Ergebnissen der früheren retrospektiven Untersuchung unserer Arbeitsgruppe weder an einen frühzeitigen Therapiebeginn noch an das Alter oder das Geschlecht gebunden [121].

Potente Risikofaktoren der Nc-Entstehung lassen sich eher auf die Therapieführung zurückführen. Dabei sind im Allgemeinen erhöhte Konzentrationen von Kalzium, Phosphat, aber auch Oxalat im Harn beteiligt, was durch Überschreiten des Löslichkeitsproduktes zur Übersättigung und zum Ausfällen von Kalzium-Phosphat- und Kalzium-Oxalat-Kristallen führt [122]. Die Pathogenese ist bisher noch nicht ausreichend geklärt. Wahrscheinlich sind vorgeschädigte Tubuli anfälliger für Folgeschäden [123]. Histologisch besteht die Nc aus einer

interstitiellen Kalziumablagerung mit fokaler tubulärer Atrophie und interstitieller Fibrose [114]. Die Bedeutung der Kalzium-Oxalat-Kristalle für die Nc-Entstehung unter Therapie der XLHR ist umstritten. Reusz et al. 1990 sahen eindeutige Korrelationen zwischen Phosphataufnahme und Oxalatausscheidung [124]. Andere Studien konnten dies wiederum nicht bestätigen [125]. Alon et al. wiesen jedenfalls sowohl in Nierenbiopsien bei der Hyp-Maus als auch an drei Patienten mit Nc lediglich Kalzium-Phosphat-Kristalle nach.

Intermittierende Hyperkalzämien und Hyperkalzurien stellen dabei durch die Therapie mit Calcitriol bedingte Risikofaktoren dar. Schon die alleinige Therapie mit Calcitriol kann daher über resultierende hohe Serum-Kalzium-Spiegel zur Nc führen [117]. Dabei ist die Hyperkalzurie in der Diagnostik schon vor der Hyperkalzämie nachzuweisen und sollte für den Untersucher als Warnzeichen gelten [126, 127]. Goodyer et al. 1987 zeigten eine höhere Rate von Hyperkalzämien bei täglichen Dosen über 40 ng/kg KG, während Hyperkalzurien schon signifikant mit Dosen über 20 ng/kg KG korrelierten [117]. Reusz et al. 1990 konnten den Einfluss von Hyperkalzämie/-urie auf die Entstehung einer Nc auch statistisch sichern [101]. Verge et al. 1991 fanden zwar einen Zusammenhang von Hyperkalzurien und Calcitrioldosis, aber keine Korrelation zum Nc-Grad [82].

Für die Entstehung der Nc scheint auch die Höhe der Phosphatgabe maßgebend zu sein. Kalzium-Phosphat-Ausfällungen können sogar bei Normokalzurie entstehen, wenn die Ausscheidung von Phosphat das Löslichkeitsprodukt überschreitet [128, 129]. Dies wird durch die Nc-Entstehung bei alleiniger Zufuhr von Phosphat bestätigt [130]. Durch die Supplementierung von Phosphat wird die bei der XLHR schon bestehende Hyperphosphaturie zwangsläufig erhöht und folglich die Nebenwirkung potenziert. Arbeiten bestätigen dieses gesteigerte Risiko bei Phosphatdosen jenseits von 70 mg/kg KG und zeigen eine signifikante Korrelation von mittlerer Phosphatdosis und dem Grad der Nc [82, 101, 131].

Die früheren Ergebnisse unserer Arbeitsgruppe zeigen ebenso einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer Nc und der Kombinationstherapie mit Calcitriol und Phosphat. Dabei war für das Calcitriol nur der Anteil an den Überschreitungen der empfohlenen Höchstdosis von statistischer Relevanz, während alle untersuchten Parameter (Startdosis, mittlere Dosis, Maximaldosis, Anteil an Überschreitungen der empfohlenen Maximaldosis) der Phosphattherapie einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Nc hatten.

Als eine weitere Nebenwirkung der Therapie ist die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus zu nennen. Dies wird ebenfalls bedingt durch hohe Phosphatgaben, bei inadäquater Calcitriolsubstitution. Durch langanhaltende Imbalanzen in der Verabreichung von Phosphat und Calcitriol besteht die Gefahr der Autonomie in Form des tertiären Hyperparathyreoidismus mit charakteristischer simultaner Hyperkalzämie und PTH-Erhöhung [85, 131]. Die erhöhten Spiegel an Parathormon verstärken die Mobilisierung von Kalzium aus den Knochen und führen so zu erhöhten Kalziumwerten im Serum bzw. im Urin. Das Löslichkeitsprodukt wird überschritten mit der Folge von Ablagerungen in den Nieren. Dabei wurden sowohl der sekundäre als auch der tertiäre Hyperparathyreoidismus mit dem Auftreten einer Nc unter der Therapie der XLHR beschrieben [132, 133].

Die drei Parameter Parathormon, Kalzium im Serum und Kalzium im Urin sind Risikofaktoren im Zusammenhang mit der Entstehung einer Nc und müssen im Rahmen der Therapie regelmäßig kontrolliert werden, was schon Rasmussen 1981 forderte [126]. Auch in unseren Vorarbeiten konnten wir einen direkten Zusammenhang zwischen diesen drei Parametern und der Nc-Entwicklung nachweisen und statistisch signifikant sichern [121].

Das Risiko und der Zusammenhang zwischen der Kombinationstherapie und der Entwicklung einer Nc wird deutlich beschrieben, dennoch mangelt es auch dafür in der Literatur an Verlaufsdarstellungen, die eine genaue Genese der Nc bzw. die Entwicklung verschiedener Schweregrade der Nc in Abhängigkeit von der Kombinationstherapie und den genannten Laborparametern im Längsschnitt zeigen. Um die Phase der Nc-Entstehung zu analysieren, ist die Erstdiagnose der Nc von Bedeutung. In einer Langzeituntersuchung ist die Kenntnis negativer Sonografien im Vorfeld einer jeweiligen Nc-Diagnose zu fordern.

1.5.3 Die Therapie als Grundproblem?

Möglicherweise könnte die Kombinationstherapie mit Phosphat und Calcitriol nicht nur die erwähnten Nebenwirkungen verursachen, sondern den gesamten Pathomechanismus negativ beeinflussen, so dass das resultierende phänotypische Erscheinungsbild der XLHR durch die Therapie sogar verstärkt wird. Studien zeigen, dass sowohl orale Phosphatsupplementationen als auch Calcitriolgaben die FGF-23-Konzentrationen ansteigen lassen [134-138]. Zusätzlich scheint auch das Parathormon die FGF-23-Synthese zu triggern [139].

In Anbetracht der wachsenden Aufmerksamkeit für die relevante Rolle, die das FGF-23 in der Ausbildung der Charakteristika der XLHR zu spielen scheint, könnte die Kombinationsthera-

pie aus Phosphat und Calcitriol selbst eine weitere Ursache für die teilweise unzureichende Wirkung der Therapie sein.

1.6 Fragestellungen

Aufgrund der Fortschritte in der Pathogeneseaufklärung wird in Therapiealternativen, welche die Wirkungen der Phosphatonine/Minhibine antagonisieren, wie z.B. der Einsatz von FGF-23-Antikörpern [140], viel Hoffnung gesetzt, um in Zukunft die Krankheitszeichen der Betroffenen nicht nur zu reduzieren, sondern zu heilen, ohne Nebenwirkungen zu verursachen. Mit der vorliegenden Arbeit wird, aufbauend auf den Ergebnissen aus den früheren Querschnittuntersuchungen unserer Arbeitsgruppe, an einem repräsentativen Patientenkollektiv eine Längsschnittanalyse vorgestellt. Ziel dieser Arbeit ist es, den therapeutischen Effekt der Calcitriol-Phosphattherapie auf das Längenwachstum und die Entstehung der Nc zu untersuchen.

Spezielle Fragestellungen:

1. Welche Auswirkungen hat die Kombinationstherapie auf den Wachstumsverlauf im Vergleich mit unbehandelten Patienten?
2. Wie stellt sich dieser Vergleich bei Patienten mit frühem Therapiebeginn (< 18 Monate) und bei Patienten mit späterem Therapiebeginn (> 18 Monate) dar?
3. Welche Endgrößen können unter ausschließlicher Calcitriol-Phosphattherapie erzielt werden?
4. Besteht eine Korrelation zwischen konstitutionellen Faktoren (Geburtslänge, elterliche Zielgröße) und der Erwachsenengröße?
5. Wie hoch ist die Nc-Inzidenz in unserem Kollektiv unter Therapie mit Calcitriol und Phosphat?
6. Bestehen hinsichtlich der Therapie- und Laborparameter Unterschiede zwischen Nc und nonNc-Patienten?
7. Lassen sich direkte Zusammenhänge zwischen den Therapie- und Laborparametern und der Entstehung einer Nc aus der Verlaufsbetrachtung aufzeigen?
8. Kann der jeweilige sich entwickelnde Schweregrad der Nc dabei aus den Therapie- und Laborparametern abgeleitet werden?
9. Korrelieren die Diagnostikparameter Alkalische Phosphatase und Serumphosphat mit der angewandten Kombinationstherapie?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientengut

In die prospektive Betrachtung konnten wir insgesamt 24 Patienten mit XLHR einschließen. Die Patienten wurden aufgrund einer schon bestehenden familiären Belastung, durch phänotypische Auffälligkeiten, mit Verdachtsdiagnose einer XLHR bzw. als Vorbehandelte mit gesicherter Diagnose überwiesen. Die Diagnose, falls noch ausstehend, konnte jeweils sowohl durch Labordiagnostik (s.u.) als auch durch den Mutationsnachweis gesichert werden. Alle Patienten wurden im Drei-Monats-Rhythmus in der Universitätskinderklinik Magdeburg zur regelmäßigen Kontrolle und Behandlung vorstellig. So konnte seit der jeweiligen Erstvorstellung für jeden Patienten eine konstante Therapie-Verlaufsaufzeichnung gewährleistet werden.

Unter den 24 Patienten befanden sich 13 Mädchen (w) und elf Jungen (m). Bei 13 von diesen (fünf Mädchen, acht Jungen; 1m, 5m, 7m, 11w, 12m, 13m, 14w, 15m, 20w, 23m, 24w, 25m, 30w) wurde die XLHR an der Universitätskinderklinik Magdeburg diagnostiziert und seitdem auch dort behandelt. Bei sechs weiteren Patienten (fünf Mädchen, ein Junge; 2w, 3w, 6w, 9m, 17w, 19w) lagen kontinuierliche Verlaufsdaten von Therapiebeginn bis zur Erstvorstellung an unserer Einrichtung vor. Bei fünf Patienten (drei Mädchen, zwei Jungen; 8w, 10w, 16w, 18m, 27m) waren vereinzelte Daten vorhanden.

Die Daten wurden für den Zeitraum zwischen März 1983 und Mai 2010 dokumentiert. Der Aufzeichnungszeitraum begann entweder mit dem Tag der Geburt bzw. dem Tag der ersten Vorstellung und wurde teilweise nach Wachstumsabschluss hinaus weiter geführt. Endzeitpunkt für diese Arbeit war der Abschluss der Datenerhebung im Mai 2010.

2.2 Diagnostik

2.2.1 Anthropometrische Daten

Bei jeder Vorstellung wurden Kopfumfang, Körperlänge bzw. -höhe bei selbstständigem freien Stehen (nach dem Zweiten Lebensjahr), Sitzhöhe, Knie- und Knöchelabstand sowie Gewicht gemessen. Angaben zu Geburt und weiteren Maßen wurden aus dem Vorsorgeuntersuchungsheft bzw. aus Arztbriefen entnommen. Die Elterngrößen wurden gemessen, in Einzelfällen, wenn ein Elternteil zu keinem Zeitpunkt vorstellig wurde, ist die berichtete Größe übernommen worden.

2.2.2 Labor- und Referenzwerte

Am jeweiligen Untersuchungstag wurden folgende Parameter erhoben (die dazugehörigen Referenzbereiche sind in Tab. 3 dargestellt):

- Kalzium- und Kreatininwerte im 2-h-Morgen-Urin [jeweils mmol/l] → Kalzium-Kreatinin-Quotient [mmol/mmol]

  Werte >0,623 wurden als Hyperkalzurie gewertet

- Kalzium im Serum [mmol/l]

  Werte >2,65 mmol/l wurden als Hyperkalzämie gewertet

- intaktes Parathormon [ng/l]

  Aufgrund von Methodenumstellungen wurde eine Bewertung wie folgt vorgenommen: 1,0 entspricht dem oberen Grenzwert des Referenzbereiches. Alle Angaben sind dazu in Relation gesetzt worden. Werte >1,0 wurden als hyperparathyreoid gewertet.

- Alkalische Phosphatase im Serum [µmol/s.l]

  Auch hier erfolgten Methodenumstellungen. Diese, sowie die altersabhängigen Referenzbereiche erforderten eine entsprechende Klassifizierung wie bei iPTH. Werte >1,0 zeigen, dass die AP oberhalb der Norm gemessen wurde.

- Phosphat im Serum [mmol/l]

  Der Vergleich der Einzelwerte aufgrund der Altersspezifik erfolgte in analoger Weise: 1,0 entspricht dem unteren Grenzwert des Referenzbereiches. Alle Angaben sind dazu in Relation gesetzt worden. Werte <1,0 definieren eine Hypophosphatämie.

Tabelle 3 Referenzwerte für Laborparameter

Phosphat im Serum und intaktes Parathormon bis 08/´03 [79]; intaktes Parathormon ab 09/´03 [141], Kalzium im Serum [142]; Werte für Alkalische Phosphatase im Serum und Kalzium im Urin (Kalzium-Kreatinin-Quotient) entstammen dem Archiv des Instituts für Klinische Chemie am Universitätsklinikum Magdeburg

Alter	Alkalische Phosphatase im Serum [µmol/s.l]			Phosphat im Serum [mmol/l]	intaktes Parathormon [ng/l]		Kalzium im Urin [mmol/mmol]	Kalzium im Serum [mmol/l]
	bis 02/´03	*bis 07/´09*	*ab 08/´09*		*bis 08/´03*	*ab 09/´03*		
<7 Tage	**<9,2**	**<3,9**	**<6,2**	**1,6-2,6**	**9-55**	**12-65**	**<0,6**	**2,14-2,65**
<6 Monate	**<17,9**	**<7,5**						
<1 Jahr	**<18,4**	**<7,7**						
<3 Jahre	**<11,2**	**<4,7**	**<5,6**	**1,3-1,9**				
<6 Jahre	**<10,7**	**<5,0**	**<5,7**					
<12 Jahre	**<12,0**							
<18 Jahre w/m	**<7,5/ <15,6**	**<3,1/ <6,5**	**<5,5/ <6,1**					
>18 Jahre w/m	**<4,0/ <4,5**	**<1,7/ <2,1**		**0,6-1,5**				

2.2.3 Sonografie

In regelmäßigen, meist jährlichen Abständen wurde das Nierenparenchym der Patienten sonografisch überprüft, um eine Nc auszuschließen bzw. deren Entwicklung zu kontrollieren. Die Ultraschall-Untersuchung wurde jeweils von einem erfahrenen Spezialisten in der Klinik für Diagnostische Radiologie des Universitätsklinikums Magdeburg durchgeführt. Vereinzelt stammen die Befunde auch aus den übermittelten Aufzeichnungen anderer Einrichtungen. Dabei erfolgte die Unterteilung der Nc nach Hoyer in 4 Schweregrade (s.u. [114]). Ein höheres Stadium entspricht dabei einem höheren Schweregrad der Nc.

- Stadium I: Verlust der kortikomedullären Differenzierung oder erhöhte Echogenität der Markpyramiden im Spitzenbereich
- Stadium IIa: Deutliche perimedulläre Echogenitätserhöhung unter Aussparung der zentralen Bereiche der Markkegel ohne posteriores Schallauslöschphänomen (Girlandenstadium)
- Stadium IIb: Diffuse Hyperechogenität der gesamten Pyramiden ohne posteriores Schallauslöschphänomen

- Stadium III: Diffuse Hyperechogenität der gesamten Pyramiden mit posteriorem Schallauslöschphänomen (Schallschatten)

Durch die unvermeidliche Subjektivität in der Beurteilung der Sonografie wechselten einige Befunde im Verlauf zwischen den Stadien IIa und IIb, so dass wir uns in der vorliegenden Arbeit einheitlich auf die Vereinfachung zum Stadium (Grad) II entschlossen haben.

2.3 Therapie

Nach Vorliegen einer positiven Diagnose hinsichtlich der XLHR erfolgte die Therapie über den gesamten Dokumentationszeitraum standardmäßig mit Calcitriol und Phosphat bis mindestens zum Abschluss des Wachstums. Ein Patient (15m) war zwar Mutationsträger, wurde aber klinisch nie therapiebedürftig.

Beide Medikamente wurden ausnahmslos gemeinsam verordnet. Die Dokumentation der therapeutischen Medikation erfolgte dabei stets körpergewichtsbezogen, wobei Calcitriol in ng pro kg Körpergewicht und Phosphat in mg pro kg Körpergewicht angegeben wurden. Die Dosierungsbereiche beider Parameter wurden von Kruse [79] übernommen:

Tabelle 4 Empfohlener Dosierungsbereich für Calcitriol und Phosphat [81]

Calcitriol	**20-40 ng/kg KG**
Phosphat	**40-70 mg/kg KG**

Für die Auswertung wurden sowohl die Mittelwerte als auch die Häufigkeiten an Überschreitungen dieser Normbereiche körpergewichtsbezogenen betrachtet (> 40 ng/kg KG für Calcitriol bzw. > 70 mg/kg KG für Phosphat).

2.3.1 Längenwachstum

Von 23 Patienten lagen uns Daten vor. Die Körpergröße wurde als Vielfaches der Standardabweichung von der Vergleichsgruppe gesunder Kinder berechnet [143]. Für die Auswertung des Längenwachstums unter der Kombinationstherapie wurden nur Größenangaben der Patienten verwendet, die auch im Laufe des Wachstums behandelt worden sind. Dies war bei 18 Patienten der Fall. Zusätzliche Berücksichtigung fanden die Angaben zur Alkalischen Phosphatase und zum Serumphosphat.

Um die Auswirkungen eines frühen Therapiebeginns zu beurteilen, konnten wir zehn Patienten mit einem Therapiebeginn vor dem 18. Lebensmonat und acht Patienten mit einem The-

rapiebeginn nach dem 18. Lebensmonat vergleichen. Aus diesen beiden Gruppen konnten von jeweils vier Patienten auch die Erwachsenengrößen bestimmt werden.

2.3.2 Nephrokalzinose

Auf der Grundlage der Sonografie-Befunde wurde die Häufigkeit der Nc unter der Kombinationstherapie in unserem Kollektiv untersucht. 21 Patienten wurden mindestens einmal sonografiert und standen somit für diese Auswertung zur Verfügung (siehe Tab. 5). Dazu wurden Kalzium im Nüchternurin, Kalzium im Serum und die Serumkonzentration des intakten Parathormons berücksichtigt.

Tabelle 5 Verteilung der Sonografien auf die Patienten

Sonografien pro Patient	Anzahl Patienten
>10	4
5-10	6
<5	11

Elf Patienten mit Nc, die vor der ersten positiven Nc-Diagnose mindestens einen negativen Sonografie-Befund zeigten und für die jener erste Befund somit als Nc-Erstdiagnose galt, wurden im Verlauf betrachtet, um die generelle Entstehung der Nc sowie die Entwicklung unterschiedlicher Schweregrade der Nc in Abhängigkeit von der Therapie und den genannten Laborparametern zu untersuchen.

Anhand der Therapieparameter der o.g. elf Patienten sollte überprüft werden, welchen Effekt Calcitriol und Phosphat auf die serologischen Konzentrationen von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat hatten.

2.4 Statistik

Die Daten wurden alle mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel 2007 erfasst.

Für die statistische Auswertung benutzten wir in Zusammenarbeit mit dem Institut für Biometrie des Universitätsklinikums Magdeburg das Statistikprogramm SPSS 17.0. Neben der Berechnung von Mittelwert, Median, Minimum, Maximum, Standardabweichung und Quartilen kamen dabei zur Anwendung:

- nichtparametrischer Test nach Mann-Whitney bzw. nach Kruskal-Wallis
- Kreuztabelle und Chi-Quadrat-Test

- Korrelationsanalyse nach Pearson

In allen Fällen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit p von 0,05 angenommen. Die Boxplot-Darstellungen und Korrelationsgrafiken entstanden mit Hilfe von SPSS 17.0. Alle weiteren Abbildungen wurden mit Excel 2007 angefertigt.

3 Ergebnisse

3.1 Wachstum

3.1.1 Wachstum unter Calcitriol-Phosphat-Kombinationstherapie

Zur Analyse des Wachstums lagen HSDS-Werte von 18 Patienten vor. Die Geburtsgröße war von allen Patienten bekannt und lag im Mittel bei -0,6 ± 0,9 HSDS (range: -2,7 bis 1,5 HSDS; Median: -0,6 HSDS). Das Alter bei Therapiebeginn lag in einem Fall einer betroffenen Mutter bereits pränatal und zum spätesten Zeitpunkt bei 12,1 Jahren. Durchschnittlich wurde die Therapie im Alter von 3,0 ± 3,9 Jahren (Median: 1,5 Jahre) begonnen. In Abb. 5 sind die Daten dieser 18 Patienten seit Therapiebeginn bis zum Abschluss des Wachstums im Erwachsenenalter dargestellt.

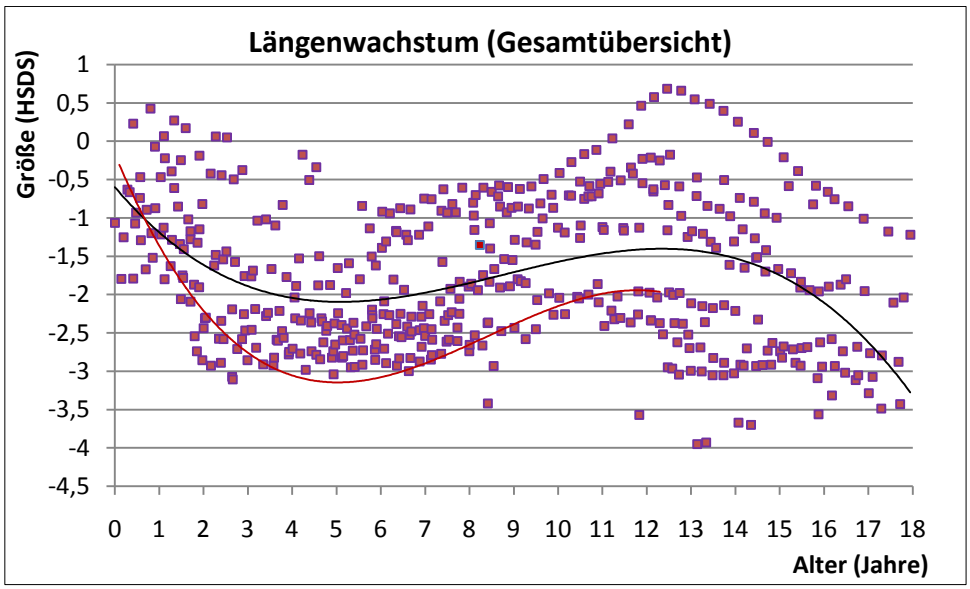


Abbildung 5 **Längenwachstum unter Calcitriol-Phosphattherapie (Gesamtübersicht)**
HSDS-Daten aller 18 Patienten und Darstellung des Wachstumsverlaufes anhand eines Polynoms 3. Ordnung (schwarze Trendlinie). Das Spontanwachstum ist polynomisch durch die rote Trendlinie dargestellt [99].

Unter Idealisierung mithilfe einer polynomischen Darstellung (3. Ordnung; schwarz), durch welche Minima und Maxima hervorgehoben wurden - ohne dabei Verlaufsprognosen zu erlauben, zeigt sich ein Tiefpunkt im Wachstumsverlauf im Alter von fünf Jahren im Mittel bei -2,1 HSDS. Ein Wachstumsschub zeichnet sich mit 12-14 Jahren ab. Dieser lag bei -1,4 HSDS und entsprach damit einem Zuwachs von +0,7 HSDS. Die Abb. 6a-b zeigen die ermittelten Therapie- und Laborparameter aller 18 Patienten.

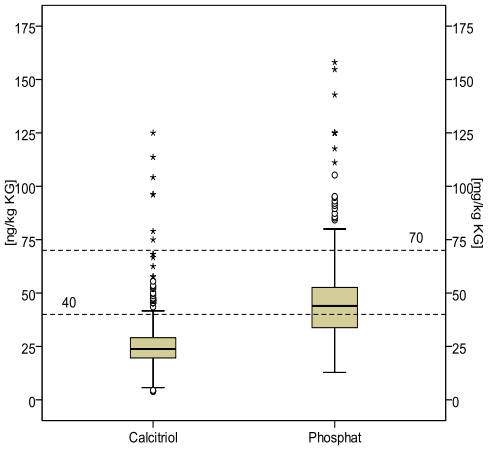


Abb. 6a

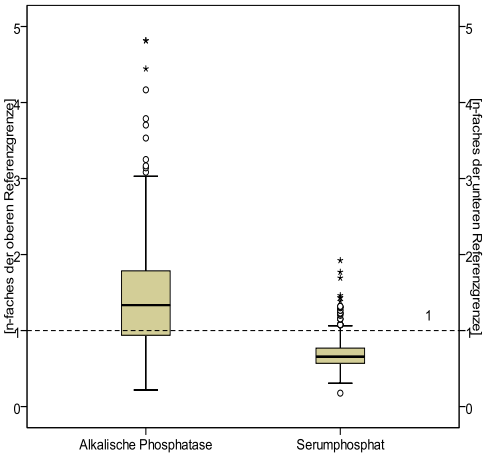


Abb. 6b

Abbildung 6a-b Boxplots der Therapie- und Laborparameter für Längenwachstum (gesamt)

6a Therapieparameter Calcitriol (40 ng/kg KG ist die obere Referenzgrenze) und Phosphat (70 mg/kg KG ist die obere Referenzgrenze; 6b Laborparameter Alkalische Phosphatase (Wert 1 entspricht der oberen Referenzgrenze) und Serumphosphat (Wert 1 entspricht der unteren Referenzgrenze)

Die eingesetzten Dosen von Calcitriol und Phosphat lagen nur in Einzelfällen oberhalb des empfohlenen therapeutischen Bereiches. Darunter blieben die Werte sowohl für das Serumphosphat als auch für die Alkalische Phosphatase fast überwiegend außerhalb der jeweiligen Referenzbereiche.

3.1.2 Wachstum bei frühem Therapiebeginn (vor dem 18. Lebensmonat)

Bei zehn Patienten begann die Therapie bereits vor Erreichen des 18. Lebensmonats, im Mittel mit 0,7 ± 0,6 Jahren (Median 0,4 Lebensjahre). Diese hatten eine durchschnittliche Geburtsgröße von -0,4 ± 1,4 HSDS (range: -2,7 bis 1,5 HSDS; Median: -0,3 HSDS). Der Wachstumsverlauf wird durch Abb. 7 veranschaulicht.

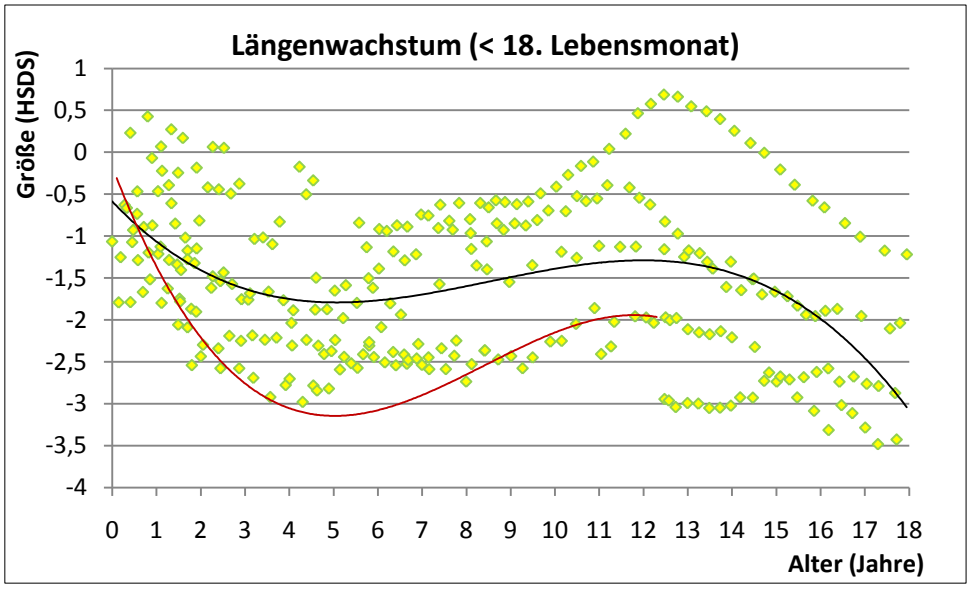


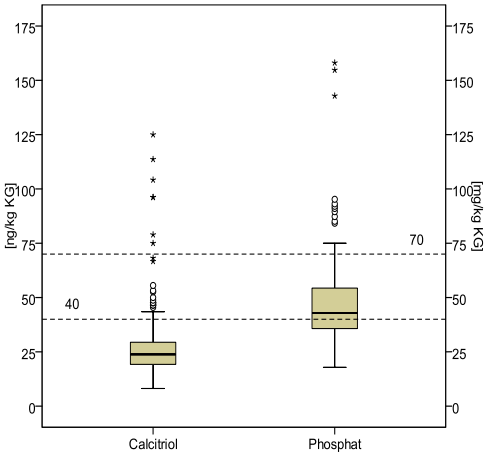
Abbildung 7 **Längenwachstum unter Calcitriol-Phosphattherapie (Frühtherapie)**

HSDS-Daten aller zehn Patienten und Darstellung des Wachstumsverlaufes anhand eines Polynoms 3. Ordnung (schwarze Trendlinie). Das Spontanwachstum ist polynomisch durch die rote Trendlinie dargestellt [99].

Hier wird durch die polynomische Darstellung (3. Ordnung) deutlich, dass der Tiefststand von -1,8 HSDS während des Wachstumsverlaufes im Alter von 4-5 Jahren erreicht wurde.

Im Alter von 12-13 Jahren zeigt die Darstellung ein Maximum von -1,3 HSDS mit einem Pluswachstum von +0,5.

Die Abb. 8a-b geben die Therapie- und Laborparameter für diese Gruppe wider.



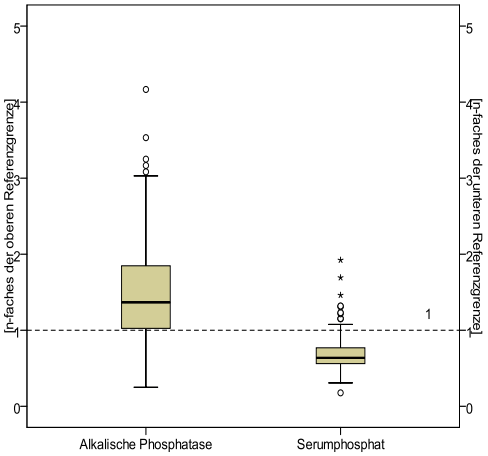


Abb. 8a **Abb. 8b**

Abbildung 8a-b **Boxplots der Therapie und Laborparameter für Längenwachstum (Frühtherapie)**

8a Therapieparameter Calcitriol (40 ng/kg KG ist die obere Referenzgrenze) und Phosphat (70 mg/kg KG ist die obere Referenzgrenze); 8b Laborparameter Alkalische Phosphatase (Wert 1 entspricht der oberen Referenzgrenze) und Serumphosphat (Wert 1 entspricht der unteren Referenzgrenze)

Die therapeutischen Dosen von Phosphat und Calcitriol lagen bei dieser Gruppe überwiegend im Normbereich. Serumphosphat und Alkalische Phosphatase befanden sich dagegen nahezu immer außerhalb ihrer Referenzbereiche.

Tab. 6 enthält charakteristische Eckdaten des Wachstums der zehn Patienten.

Tabelle 6 HSDS-Eckdaten für Längenwachstum unter Frühtherapie

Min = kleinster Wert vor Pubertät; Max = größter Wert vor Pubertät; Erwachsenengröße = Wachstum <1cm/Jahr; Ziel = prädiktive Erwachsenengröße (HSDS Mutter + HSDS Vater)/ 2; mittlere Dosis von Calc = Calcitriol (ng/kg KG) im gesamten Zeitraum; mittlere Dosis von Phos = Phosphat (mg/kg KG) im gesamten Zeitraum; Pat.ID = Verschlüsselung der Patienten (w = weiblich, m = männlich); die Werte in Klammern wurden für die Berechnung des jeweiligen Durchschnitts (Ø) nicht berücksichtigt

	Geburt	**Min vor Pubertät**		**Max vor Pubertät**		**Erwachsenengröße**		**Ziel**	**Therapie**	
Pat.ID	**HSDS**	**HSDS**	**Alter**	**HSDS**	**Alter**	**HSDS**	**Alter**	**HSDS**	**Calc**	**Phos**
1m	-2,3	-2,6	5,5	-2,0	11,8	-3,4	17,7	-2,6	27,0	41,8
3w	-0,1	-2,5	6,7	-2,4	8,4	-2,8	17,3	-2,2	31,0	56,6
7m	-1,1	-3,0	4,3	-2,7	8,0			-2,4	24,4	46,6
13m	0,2	-1,3	1,7	0,5	11,9	-1,2	18,0	-1,7	37,1	45,0
14w	1,3	(-0,2)	(1,9)					-2,0	18,7	48,1
17w	-0,5	-2,0	4,1	-1,4	9,5	(-1,5)	(14,5)	-0,1	22,8	59,4
20w	-2,7							-2,5	23,5	55,2
23m	1,5							-1,2	22,9	35,8
24w	-0,1	-1,9	4,1	-0,7	9,9	-2,1	17,6	-1,0	24,2	37,5
25m	-0,7	(-2,8)	(3,9)					-1,0	21,3	27,4
Ø	**-0,4**	**-2,2**	**4,4**	**-1,4**	**9,9**	**-2,4**	**17,6**	**-1,7**	**27,3**	**45,7**

Anhand der vorliegenden Daten konnten von sechs Patienten die Mittelwerte berechnet werden: vor der Pubertät entspricht der Nadir -2,2 HSDS und das Aufholwachstum 0,8 HSDS. Auf die Erwachsenengröße wird unter 3.1.4 eingegangen.

3.1.3 Wachstum bei spätem Therapiebeginn (nach dem 18. Lebensmonat)

Für diese Betrachtung wurden die Daten von acht Patienten verwendet, deren Therapie durchschnittlich mit 5,9 ± 4,4 Lebensjahren begann (Median 4,4 Lebensjahre). Die Geburtsgrößen lagen im Mittel bei -0,8 ± 0,9 HSDS (range: -2,3 bis 0,4 HSDS; Median: -0,8 HSDS). Eine Gesamtdarstellung des Wachstumsverlaufes dieser Gruppe zeigt Abb. 9.

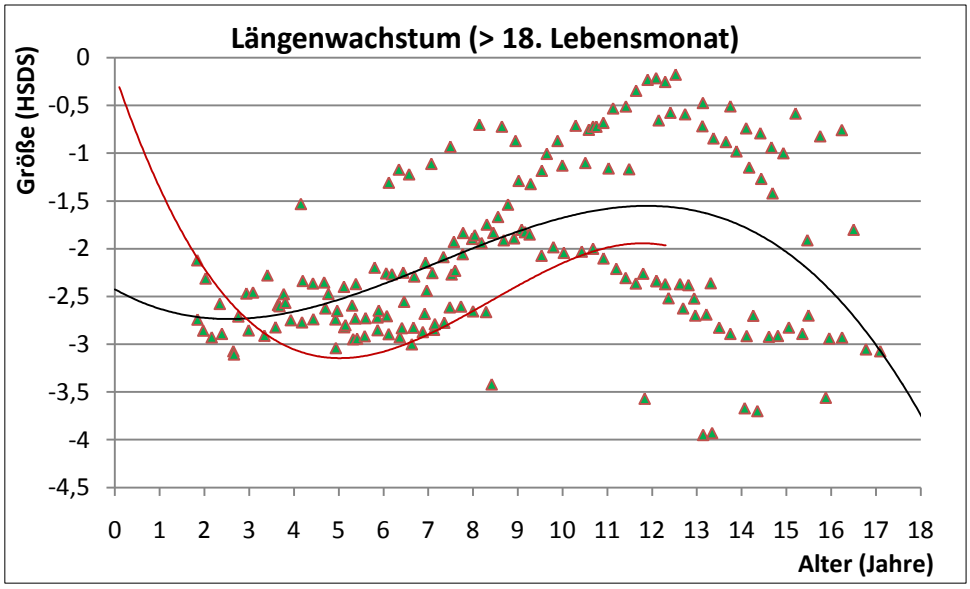
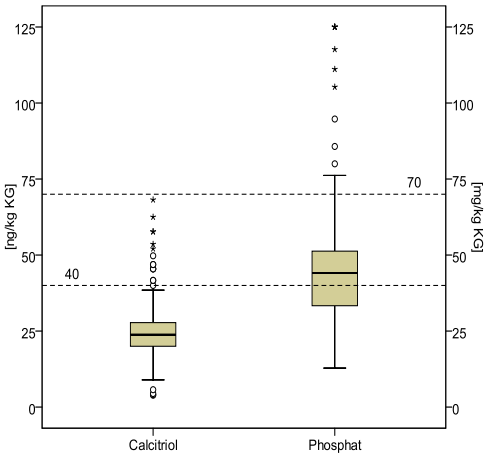


Abbildung 9 **Längenwachstum unter Calcitriol-Phosphattherapie (Spättherapie)**

HSDS-Daten von acht Patienten und Darstellung des Wachstumsverlaufes anhand eines Polynoms 3. Ordnung (schwarze Trendlinie). Das Spontanwachstum ist polynomisch durch die rote Trendlinie dargestellt [99].

Aus der polynomischen Darstellung (3. Ordnung) der Abb. 9 lässt sich ein Tiefpunkt von -2,7 HSDS im Alter von 3-6 Jahren erkennen. Das spätere Aufholwachstum entsprach +1,1 HSDS. Die Abb. 10a-b geben eine Übersicht über die Therapie- und Laborparameter der acht Patienten.



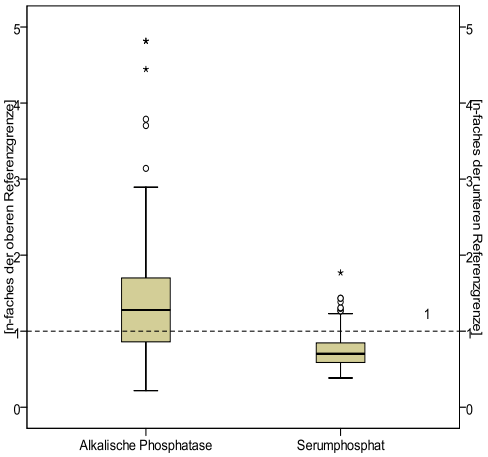


Abb. 10a **Abb. 10b**

Abbildung 10a-b Boxplots der Therapie- und Laborparameter für Längenwachstum (Spättherapie)

10a Therapieparameter Calcitriol (40 ng/kg KG ist die obere Referenzgrenze) und Phosphat (70 mg/kg KG ist die obere Referenzgrenze); 10b Laborparameter Alkalische Phosphatase (Wert 1 entspricht der oberen Referenzgrenze) und Serumphosphat (Wert 1 entspricht der unteren Referenzgrenze)

Die aus den Abb. 10 a/b zu entnehmenden Therapieparameter dieser Gruppe lagen überwiegend im unteren Normbereich. Die Werte für Serumphosphat und Alkalische Phosphatase waren fast ausschließlich außerhalb ihrer Referenzbereiche zu ermitteln.
Tab. 7 enthält wichtige Eckdaten für das Wachstum dieser acht Patienten.

Tabelle 7 HSDS-Eckdaten für Längenwachstum unter Spättherapie

Min = kleinster Wert vor Pubertät; Max = größter Wert vor Pubertät; Erwachsenengröße = Wachstum <1cm/Jahr; Ziel = prädiktive Erwachsenengröße (HSDS Mutter + HSDS Vater / 2); mittlere Dosis von Calc = Calcitriol (ng/kg KG) im gesamten Zeitraum; mittlere Dosis von Phos = Phosphat (mg/kg KG) im gesamten Zeitraum; Pat.ID = Verschlüsselung der Patienten (w = weiblich, m = männlich); die Werte in Klammern wurden für die Berechnung des jeweiligen Durchschnitts (Ø) nicht berücksichtigt

	Geburt	**Min vor Pubertät**		**Max vor Pubertät**		**Erwachsenengröße**		**Ziel**	**Therapie**	
Pat.ID	**HSDS**	**HSDS**	**Alter**	**HSDS**	**Alter**	**HSDS**	**Alter**	**HSDS**	**Calc**	**Phos**
2w	0,4	-2,1	2,0	-0,9	10,0	-0,8	16,2	-1,1	22,0	48,9
5m	0,2	-2,7	5,0	-1,2	11,5			-0,8	25,1	48,5
6w	-0,9					-1,9	16,8	-1,5	22,7	20,5
9m	-1,5	-3,0	4,9	-2,9	8,6			-1,0	19,3	22,0
11w	-0,5	-3,1	2,7	-2,7	8,3			-1,3	28,8	50,0
12m	-0,7					(-1,4)	(14,7)	-2,3	20,0	36,8
19w	-2,3			(-3,4)	(8,4)	-3,8	18,0	-1,4	18,0	37,9
30w	-0,9	-3,1	2,7	-2,0	9,8	-3,1	17,1	-0,7	31,6	47,8
Ø	**-0,8**	**-2,8**	**3,4**	**-1,9**	**9,6**	**-2,4**	**17,0**	**-1,3**	**26,0**	**45,7**

Anhand von fünf Patienten ließ sich ein Tiefstand von -2,8 HSDS errechnen, gefolgt von einem präpubertären Aufholwachstum um 0,9 HSDS auf -1,9 HSDS. Die Erwachsenengröße wird unter 3.1.4 betrachtet.

3.1.4 Größenverhältnisse bei Wachstumsabschluss nach Therapie

Für vier Patienten aus der Frühtherapie-Gruppe ist in Abb. 11 der Wachstumsverlauf von Therapiebeginn bis zum Abschluss des Wachstums dargestellt.

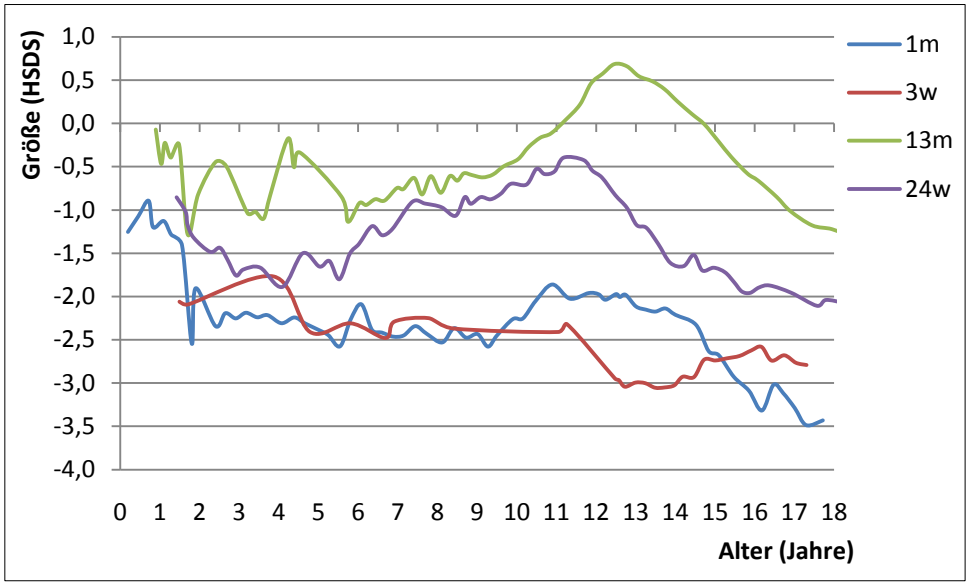


Abbildung 11 **Einzelne HSDS-Verlaufskurven (Frühtherapie)**

Wachstum von vier Patienten von Therapiebeginn bis zum Ende des Wachstums; 1m, 3w, 13m, 24w sind die jeweiligen Patienten-IDs (w = weiblich, m = männlich)

Die Erwachsenengröße betrug bei den vier Patienten im Mittel -2,4 HSDS (siehe Tab. 6).

In der Abb. 12 konnte wiederum für vier Patienten aus der Spättherapie-Gruppe der Wachstumsverlauf von Therapiebeginn bis zum Wachstumsabschluss dargestellt werden.

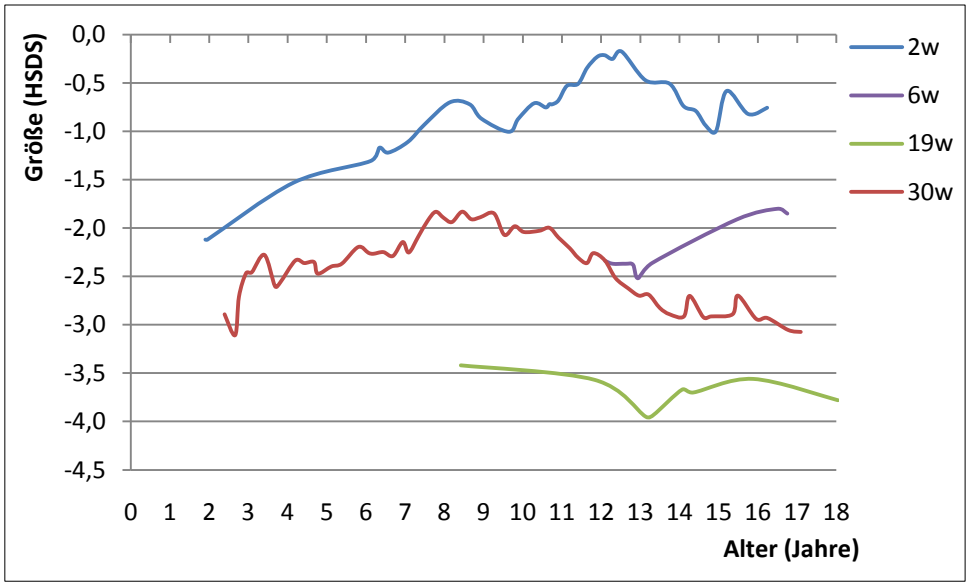


Abbildung 12 **Einzelne HSDS-Verlaufskurven (Spättherapie)**

Wachstum von vier Patienten von Therapiebeginn bis zum Ende des Wachstums; 2w, 6w, 19w, 30w sind die jeweiligen Patienten-IDs (w = weiblich)

Für diese vier Patienten, deren Therapie im Mittel mit 6,2 Jahren begann, betrug die mittlere Erwachsenengröße ebenfalls -2,4 HSDS (siehe Tab. 7).

Da für beide Patientengruppen somit die gleiche adulte Größe errechnet wurde, betrachteten wir gemeinsam alle acht Patienten in der Korrelationsanalyse von Geburtslänge und Erwachsenengröße bzw. von Ziel- und Erwachsenengröße. Dabei zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der Geburtslänge und der Erwachsenengröße (r=0,83; p=0,011; Abb. 13). Dagegen brachte die Analyse von Ziel- und Erwachsenengröße kein relevant korrelierendes Ergebnis (r=0,26; p=0,527).

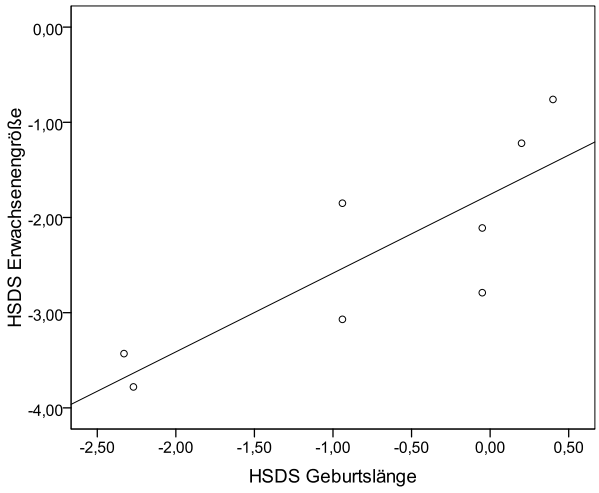


Abbildung 13 **Korrelation von Geburtslänge und Erwachsenengröße**

3.2 Nephrokalzinose

3.2.1 Häufigkeit der Nephrokalzinose

Bei 21 Patienten lagen Sonografie-Befunde vor. Insgesamt entfielen 133 Sonografien auf diese 21 Untersuchten, und damit im Mittel 6,3 Untersuchungen je Patient.

In 61 Fällen lieferte die Sonografie ein negatives Ergebnis. 72 Sonografien zeigten eine Nc. Abb. 14 zeigt die Verteilungen der Schweregerade.

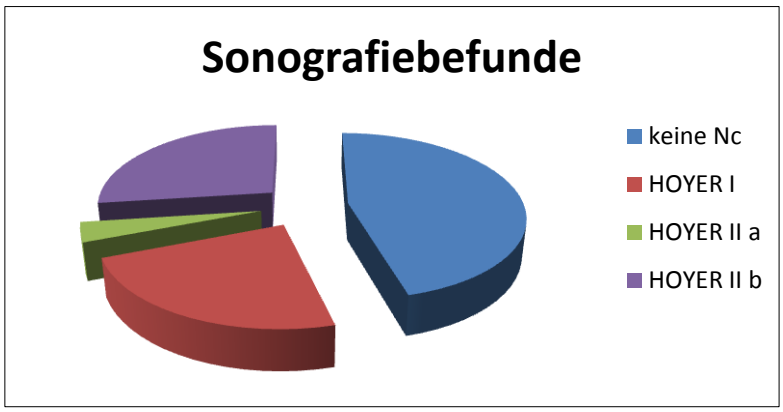


Abbildung 14 **Sonografiebefunde von allen untersuchten Patienten**
Die Verteilung ergibt sich aus allen 133 Sonografien

Die 72 positiven Befunde entfielen auf 13 von 21 Patienten und entsprechen einer Nc-Inzidenz von 62%. Zum Zeitpunkt der letzten Sonografie hatten fünf Patienten eine Nc Hoyer I (24%) und acht eine Nc Hoyer II (38%) entwickelt. Die Schweregrade IIa und IIb sind dabei zu Nc Hoyer II zusammengefasst. Vorausgehend zu den 72 positiven Befunden wurden bei diesen Patienten 47 negative Sonografie-Befunde erstellt. Somit entfielen im Mittel 9,2 Sonografien auf einen Patienten in der Gruppe mit Nc, welche für unsere Analyse als Nc-Gruppe bezeichnet wurde. Auf die acht Patienten (38%), bei denen die letzte dokumentierte Sonografie jeweils negativ ausfiel und die somit in der nonNc-Gruppe zusammengefasst wurden, verteilten sich 14 Untersuchungen. Im Mittel ergab das 1,8 Sonografien pro Patient.

3.2.1.1 Therapie

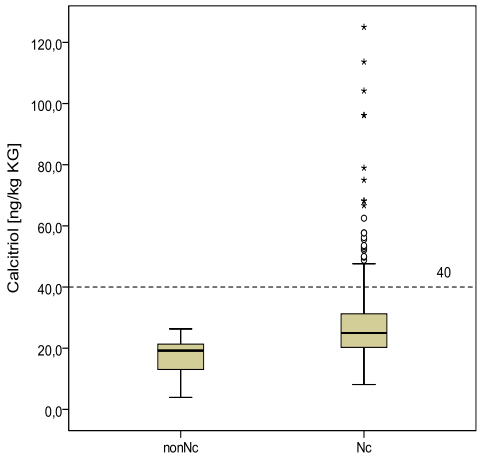
Tab. 8 gibt die Unterschiede in den Therapieparametern zwischen der Nc- und der nonNc-Gruppe wider.

Tabelle 8 Therapieparameter für Nc- bzw. nonNc-Gruppe

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Gruppen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

	nonNc	**Nc**	**Signifikanz**
Calcitriol (ng/kg KG)			
Mittelwert	17,5	27,7	p<0,001
Standardabweichung	6,2	13,2	
Median	19,2	25,0	
Minimum	3,9	8,1	
Maximum	26,3	125,0	
Phosphat (mg/kg KG)			
Mittelwert	37,2	47,1	p<0,001
Standardabweichung	10,0	19,1	
Median	39,5	45,5	
Minimum	16,0	12,8	
Maximum	64,1	158,1	

Im Vergleich zeigten beide Parameter zwar nur gering höhere Werte in der Nc-Gruppe. Im Vergleich zur Gruppe ohne Nephrokalzinose waren diese aber sowohl für Calcitriol als auch für Phosphat höchst signifikant (p<0,001). Hinzuweisen ist darauf, dass alle Überschreitungen des empfohlenen Dosisbereiches (nach Kruse [79]) ausschließlich in der Nc-Gruppe registriert wurden (Abb. 15a-b).



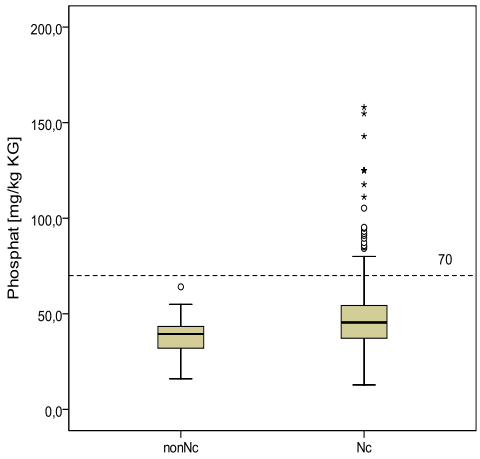


Abb. 15a **Abb. 15b**

Abbildung 15a-b Boxplots der Therapieparameter für Nc- bzw. nonNc-Gruppe

15a Dosierungen für Calcitriol (40 ng/kg KG ist die obere Referenzgrenze); 15b Dosierungen für Phosphat (70 mg/kg KG ist die obere Referenzgrenze)

In Tab. 9 wird dargestellt, wie häufig in der Nc-Gruppe therapeutische Dosen außerhalb der jeweils empfohlenen Referenzbereiche verabreicht worden sind.

Tabelle 9 Dosisüberschreitungen bei Nc- bzw. nonNc-Gruppe

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Gruppen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

	nonNc	**Nc**	**Signifikanz**
Calcitriol >40ng/kg KG			
Absolut	0/75	46/440	
Relativ	0 %	10,5%	p=0,003
Mittelwert	-	56,5	
Phosphat >70mg/kg KG			
Absolut	0/75	26/449	
Relativ	0 %	5,8%	p=0,038
Mittelwert	-	101,6	

Im Vergleich der beiden Therapieparameter wurde Calcitriol gegenüber Phosphat fast doppelt so oft überdosiert.

3.2.1.2 Laborparameter

Die folgenden Boxplots geben einen Überblick über die durchschnittlich ermittelten Werte sowie über die Extremwerte der drei Laborparameter Kalzium im Urin, Serumkalzium und intaktes Parathormon.

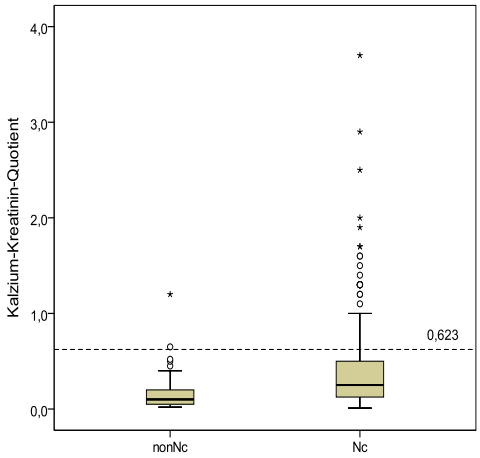


Abb. 16a

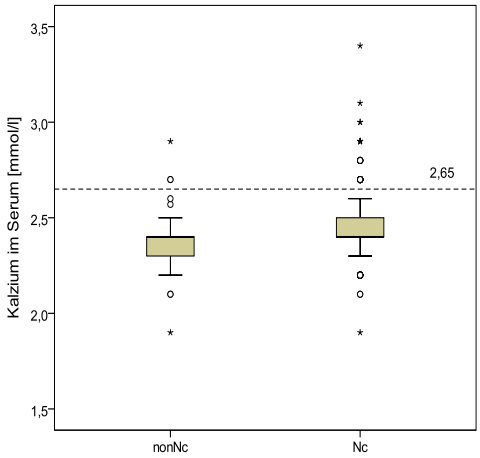


Abb. 16b

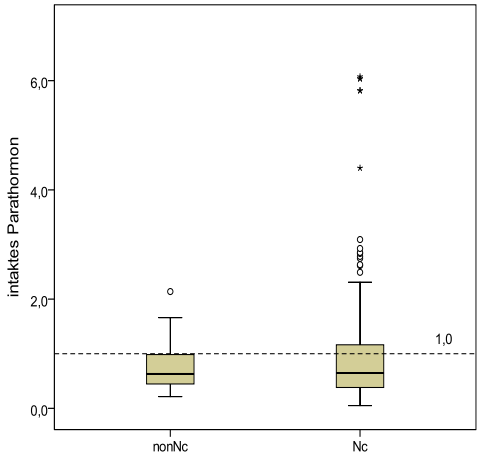


Abb 16c

Abbildung 16a-c Boxplots der Laborparameter für Nc- bzw. nonNc-Gruppe

16a Urinkalziumwerte (0,623 ist die obere Referenzgrenze); 16b Serumkalziumwerte (2,65 mmol/l ist die obere Referenzgrenze); 16c Werte des intakten Parathormon (1,0 ist die obere Referenzgrenze)

Aus Abb. 16a-c werden charakteristische Unterschiede zwischen den Gruppen deutlich. Die gemessenen Konzentrationen aller drei Laborparameter rangierten bei der Nc-Gruppe durchweg in höheren Bereichen. Für unsere Analyse waren allerdings nur die Häufigkeitsverteilungen von Überschreitungen der Normbereiche relevant. Bei der Betrachtung dieser

Überschreitungen zeigten sich für das Serumkalzium, das intakte Parathormon und den Kalzium-Kreatinin-Quotienten (Kalzium im Urin) folgende Werte:

Tabelle 10 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter bei Nc- bzw nonNc-Gruppe

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Gruppen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

	nonNc	**Nc**	**Signifikanz**
Kalzium im Urin (>0,623)			
Absolut	2/52	66/360	
Relativ	3,8%	18,3%	p=0,005
Mittelwert	0,9	1,1	
Kalzium im Serum (>2,65mmol/l)			
Absolut	3/71	39/406	
Relativ	4,2%	9,6%	-
Mittelwert	2,8	2,8	
intaktes Parathormon (>1,0)			
Absolut	16/63	103/336	
Relativ	25,4%	30,7%	-
Mittelwert	1,3	1,8	

Tab. 10 gibt wider, dass bei allen drei Parametern der Nc-Gruppe häufiger zu hohe Werte vorlagen. Dieser Unterschied war allerdings nur für den Kalzium-Kreatinin-Quotienten mit p=0,005 hoch signifikant.

3.2.2 Entstehung der Nephrokalzinose

Elf Patienten zeigten mindestens einen negativen Sonografie-Befund vor der ersten dokumentierten Nc. Somit wurde bei diesen Patienten von der Erstdiagnose der Nc ausgegangen und der jeweilige Zeitraum davor der Nc-Entstehung zugerechnet. Die letzte negative Sonografie lag im Schnitt 1,1 ± 0,7 Jahre vor der ersten Nc-Diagnose.

Für die folgenden Ausführungen wurden die elf Patienten näher betrachtet, um zu überprüfen, ob sich vor der Entstehung der Nc die Therapie- bzw. Laborparameter signifikant verändert haben und sich somit ein möglicher Zusammenhang aufstellen lässt. Neun Patienten

wurden mit Hoyer Grad I erstdiagnostiziert. Zwei hatten bereits beim ersten positiven Sonografiebefund eine Nc Grad IIa nach Hoyer entwickelt. Die jeweils letzte negative Sonografie lag 2,3 bzw. 2,4 Jahre zurück. Bei vier von den neun Patienten verschlechterte sich die Nc im Therapieverlauf im Zeitraum von 2,8 ± 2,0 Jahren. Die letzte dokumentierte Sonografie zeigte sowohl Grad IIa als auch Grad IIb nach Hoyer, welche im Folgenden zu Grad II zusammengefasst werden.

Auf der Grundlage des jeweils letzten dokumentierten Nc-Grades der elf Patienten, ließen sich zwei Gruppen darstellen. Eine Gruppe umfasste die fünf Patienten, welche bei der letzten Sonografie eine Nc Grad I (Hoyer I) aufwiesen und eine Gruppe dementsprechend die sechs Patienten mit Nc Grad II (Hoyer II).

3.2.2.1 Alter und Behandlungsdauer

Die durchschnittlichen Werte für das Alter bei Erstdiagnose der Nephrokalzinose und die Behandlungsdauer bis zu diesem Zeitpunkt werden aus Tab. 11 ersichtlich. Für das Alter lag eine relativ große Streubreite von 1,6 bis 19,9 Jahren vor. Die dokumentierte Behandlungsdauer zeigte eine ähnlich große Streuung. Bis zur ersten positiven Nc-Diagnose wurden die elf Patienten zwischen 0,2 und 13,5 Jahren mit Phosphat und Calcitriol behandelt, bei insgesamt 136,8 dokumentierten Therapiejahren.

Tabelle 11 Nc-ED der Nc-Gruppe (Alter und Behandlungsdauer)

Alter bei Erstdiagnose (Nc I+II)	9,0 ± 5,7 Jahre
Behandlungszeit bis zur Erstdiagnose (Nc I+II)	5,8 ± 4,6 Jahre

Bei der separaten Betrachtung der beiden Gruppen zeigte sich, dass die Patienten in der Gruppe Hoyer I bei ED im Mittel älter waren und die Behandlungszeit bis dahin im Vergleich mit Gruppe Hoyer II kürzer ausfiel (siehe Tab. 12).

Tabelle 12 Nc-ED von Hoyer I- bzw. Hoyer II-Patienten (Alter und Behandlungsdauer)

	Nc I	Nc II
Alter bei Erstdiagnose	10,5 ± 6,5 Jahre	7,8 ± 5,2 Jahre
Behandlungszeit bis zur Erstdiagnose	5,4 ± 4,3 Jahre	6,1 ± 5,1 Jahre

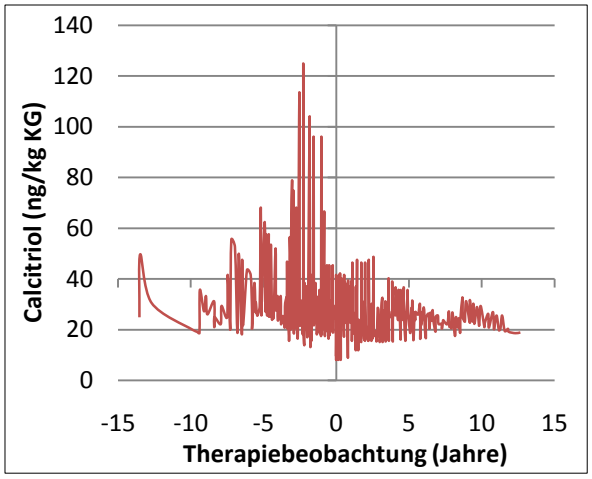
3.2.2.2 Therapie

Tab. 13 zeigt, dass Calcitriol und Phosphat - im Vergleich zum Zeitraum nach ED - während der Entstehungszeit bis zur Nc-ED in beiden Gruppen deutlich höher dosiert wurden.

Tabelle 13 Therapieparameter der Nc-Patienten vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)
Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc I und II]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Signifikanz**
Calcitriol (ng/kg KG)			
Mittelwert	32,3	24,8	p<0,001
Standardabweichung	17,6	7,8	
Median	27,3	23,8	
Minimum	13,2	8,1	
Maximum	125,0	48,8	
Phosphat (mg/kg KG)			
Mittelwert	53,2	43,1	p<0,001
Standardabweichung	19,9	18,1	
Median	50,0	40,8	
Minimum	19,4	12,8	
Maximum	158,1	154,7	

In der statistischen Auswertung lieferte dieser Vergleich für beide Parameter höchst signifikante Aussagen (p<0,001). In den Abb. 17a-b sind die eingesetzten Calcitriol- und Phosphatdosen im gesamten dokumentierten Therapieverlauf bis zur jeweils letzten Sonografie für alle elf Patienten dargestellt.



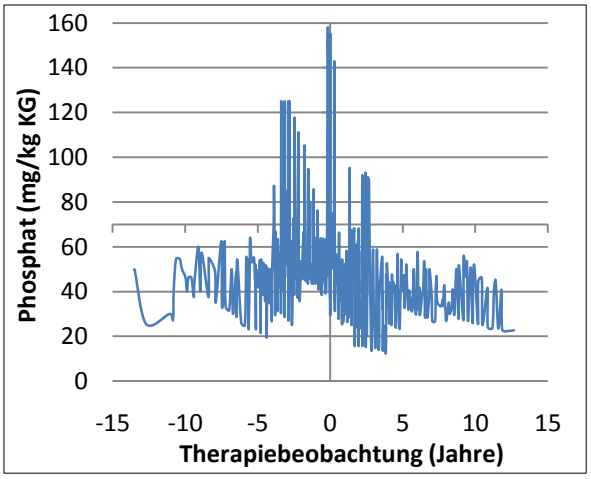


Abb. 17a **Abb. 17b**

Abbildung 17a-b Therapieparameter im Verlauf (Gruppen Hoyer I+II)

17a Calcitriol (obere Referenzgrenze 40 ng/kg KG ist hervorgehoben); 17b Phosphat (obere Referenzgrenze 70 mg/kg KG ist hervorgehoben); Darstellung aus den Dosierungen zum jeweiligen Vorstellungstermin der einzelnen Patienten; mit dem Zeitpunkt „0 Jahre“ wird die generelle Nc-ED angezeigt

Die Tab. 14 zeigt für die Zeiträume vor bzw. während der Nc die Zahl der dokumentierten Dosierungen über den empfohlenen Dosisbereichen beider Therapieparameter.

Tabelle 14 Dosisüberschreitungen vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc I und II]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Signifikanz**
Calcitriol >40ng/kg KG			
Absolut	34/180	12/221	
Relativ	18,9%	5,4%	p<0,001
Mittelwert	60,8	44,3	
Phosphat >70mg/kg KG			
Absolut	16/189	10/221	
Relativ	8,5%	4,5%	-
Mittelwert	103,6	98,3	

Vor der Nc-Erstdiagnose wurden Calcitriol und Phosphat häufiger über dem von Kruse empfohlenen Dosisbereich verabreicht [79]. Dabei war fast jede fünfte Gabe Calcitriol zu hoch dosiert. Dieser Unterschied stellte sich mit p<0,001 als höchst signifikant dar.

3.2.2.2.1 Calcitriol-Phosphattherapie und Nephrokalzinose Hoyer I

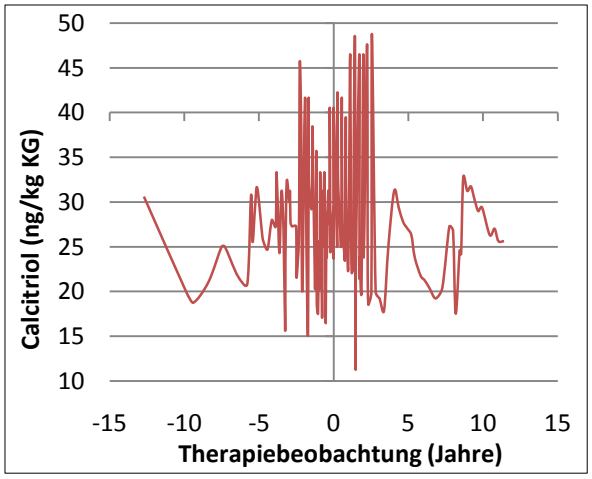
Tab. 15 gibt eine Übersicht der durchschnittlichen Therapieparameter für die fünf Patienten wider, die in ihrer jeweils letzten Sonografie eine Nc Grad Hoyer I aufwiesen.

Tabelle 15 Therapieparameter der Hoyer I-Gruppe vor bzw. nach Nc-ED

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc I]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Signifikanz**
Calcitriol (ng/kg KG)			
Mittelwert	26,8	28,1	-
Standardabweichung	6,6	8,3	
Median	26,2	26,3	
Minimum	15,6	12,5	
Maximum	45,5	48,8	
Phosphat (mg/kg KG)			
Mittelwert	52,7	42,5	p<0,001
Standardabweichung	8,9	12,0	
Median	52,6	44,1	
Minimum	25,5	17,9	
Maximum	87,3	61,0	

Während kein Unterschied in der Dosis des Calcitriols bestand, fiel der Vergleich für Phosphat deutlich und statistisch höchst signifikant aus ($p<0,001$). Die Abb. 18a-b stellen den gesamten Therapieverlauf für die 5 Patienten mit Nc Hoyer I dar.



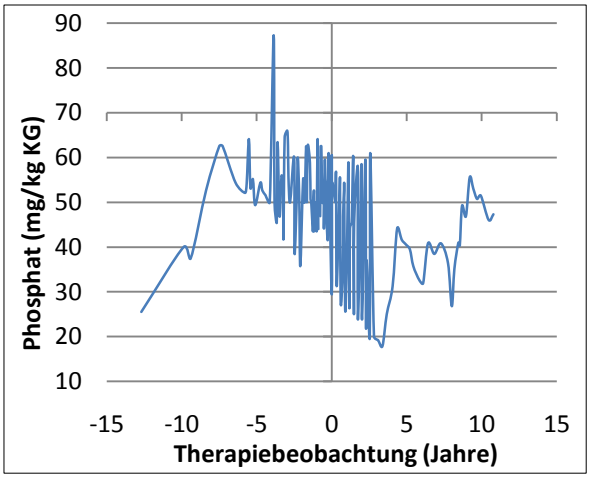


Abb. 18a **Abb. 18b**

Abbildung 18a-b Therapieparameter der Hoyer I-Gruppe im Verlauf

18a Calcitriol (obere Referenzgrenze 40 ng/kg KG ist hervorgehoben); 18b Phosphat (obere Referenzgrenze 70 mg/kg KG ist hervorgehoben); Darstellung aus den Dosierungen zum jeweiligen Vorstellungstermin der einzelnen Patienten; mit dem Zeitpunkt „0 Jahre“ wird die generelle Nc-ED angezeigt

3.2.2.2.2 Calcitriol-Phosphattherapie und Nephrokalzinose Hoyer II

Tab. 16 zeigt die durchschnittlichen Therapieparameter für die Gruppe der sechs Patienten, welche in der letzten Sonografie eine Nc Hoyer II aufwiesen.

Tabelle 16 Therapieparameter der Hoyer II-Gruppe vor bzw. nach Nc-ED

Der Zeitraum „nach Nc-ED" ist noch einmal unterteilt in die Abschnitte während Nc (Hoyer) I bzw. II; Signifikanz (Sign.) bezieht sich jeweils auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc II]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Sign.**	**während Nc I**	**während Nc II**	**Sign.**
Calcitriol (ng/kg KG)						
Mittelwert	35,8	23,1	p<0,001	18,5	24,9	-
Standardabweichung	21,2	7,0		7,4	5,9	
Median	29,4	22,7		16,5	25,0	
Minimum	13,2	8,1		8,1	8,9	
Maximum	125,0	41,7		41,7	40,3	
Phosphat (mg/kg KG)						
Mittelwert	53,4	43,4	p<0,001	58,9	37,2	p<0,001
Standardabweichung	24,2	20,6		27,8	12,3	
Median	49,3	40,4		48,6	38,5	
Minimum	19,4	12,8		25,3	12,8	
Maximum	158,1	154,7		154,7	62,5	

Calcitriol und Phosphat wurden vor der Nc-ED höchst signifikant (p<0,001) höher dosiert. Im Zeitraum bis zur Entstehung von Stadium Hoyer II (während Hoyer I), wurden auch höchst signifikant höhere Dosen Phosphat verabreicht. Die Abb. 19a-b zeigen die Dosierungen für den gesamten Dokumentationszeitraum.

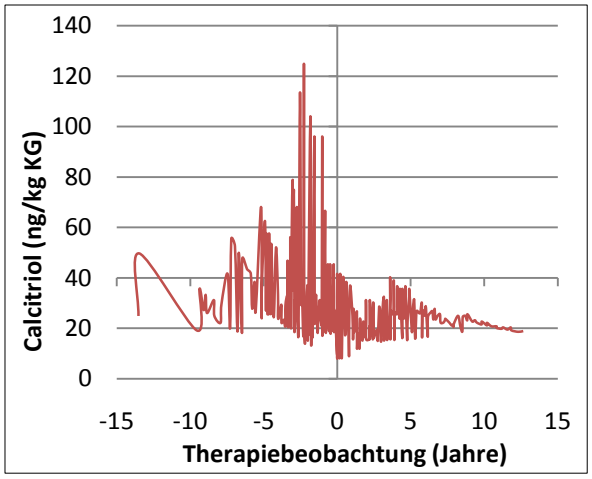


Abb. 19a

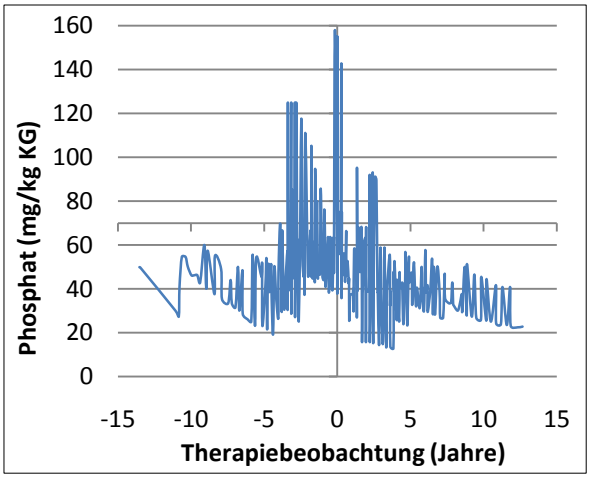


Abb. 19b

Abbildung 19a-b Therapieparameter der Hoyer II-Gruppe im Verlauf

19a Calcitriol (obere Referenzgrenze 40 ng/kg KG ist hervorgehoben); 19b Phosphat (obere Referenzgrenze 70 mg/kg KG ist hervorgehoben); Darstellung aus den Dosierungen zum jeweiligen Vorstellungstermin der einzelnen Patienten; mit dem Zeitpunkt „0 Jahre“ wird die generelle Nc-ED angezeigt

Tab. 17 stellt die Überdosierungen der Gruppe für die einzelnen Phasen in ihrer Häufigkeit dar.

Tabelle 17 Dosisüberschreitungen bei Hoyer II-Gruppe vor bzw. nach Nc-ED

Der Zeitraum „nach Nc-ED“ ist noch einmal unterteilt in die Abschnitte während Nc (Hoyer) I bzw. II; Signifikanz (Sign.) bezieht sich jeweils auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc II]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Sign.**	**während Nc I**	**während Nc II**	**Sign.**
Calcitriol >40ng/kg KG						
Absolut	30/110	3/146		2/42	1/104	
Relativ	27%	2,1%	p<0,001	4,8%	1%	-
Mittelwert	63,2	41,2		41,7	40,3	
Phosphat >70mg/kg KG						
Absolut	15/118	10/146		10/42	0/104	
Relativ	12,7%	6,9%	-	23,8%	0%	p<0,001
Mittelwert	104,7	98,3		98,3	-	

Für Calcitriol bestanden dabei höchst signifikante Unterschiede zwischen der Phase bis zur Manifestation der Nc und in der Folge. Für das Phosphat gab es höchst signifikante Unter-

schiede zwischen der Zeit nach der ersten positiven Nc-Diagnose und der Phase mit Nc Hoyer II. Dieser Zeitraum umfasste die Phase während des Stadium Hoyer I und erstreckte sich bei den Patienten im Mittel über 2,8 ± 2,0 Jahre.

3.2.2.3 Laborparameter

Tab. 18 zeigt die Häufigkeitsverteilung der pathologischen Werte aller drei Laborparameter für die elf betrachteten Patienten mit Nc I und II.

Tabelle 18 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc I und II]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Signifikanz**
Kalzium im Urin (>0,623)			
Absolut	36/128	28/203	
Relativ	28,1%	13,8%	p=0,001
Mittelwert	1,3	0,9	
Kalzium im Serum (>2,65 mmol/l)			
Absolut	22/159	15/208	
Relativ	13,8%	7,2%	p=0,037
Mittelwert	2,82	2,75	
intaktes Parathormon (>1,0)			
Absolut	36/111	52/191	
Relativ	32,4%	27,2%	-
Mittelwert	2,1	1,7	

Aus Tab. 18 wird ersichtlich, dass signifikant mehr Hyperkalzämien (p=0,037) und hoch signifikant mehr Hyperkalzurien (p=0,001) im Verlauf bis zur Nc-Erstdiagnose gemessen wurden. Im Zeitraum unmittelbar vor Nc-ED waren mehr Episoden mit Hyperparathyreoidismus zu ermitteln, jedoch ohne dass das Signifikanzniveau erreicht wurde (p=0,367). Die folgenden Abbildungen stellen die Beziehungen vor und nach der ED (Zeitpunkt 0 Jahre) grafisch dar.

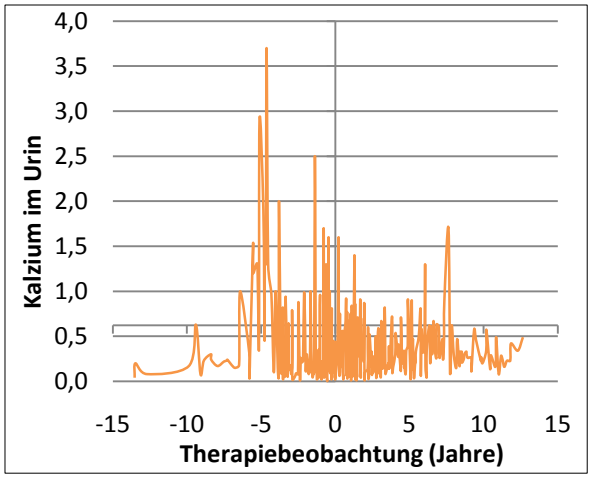


Abb. 20a

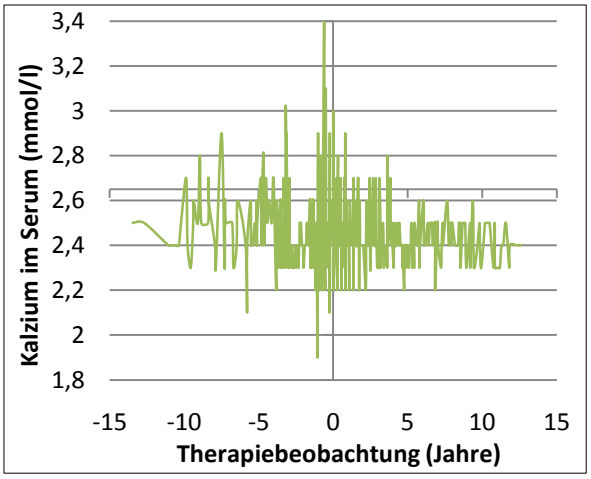


Abb. 20b

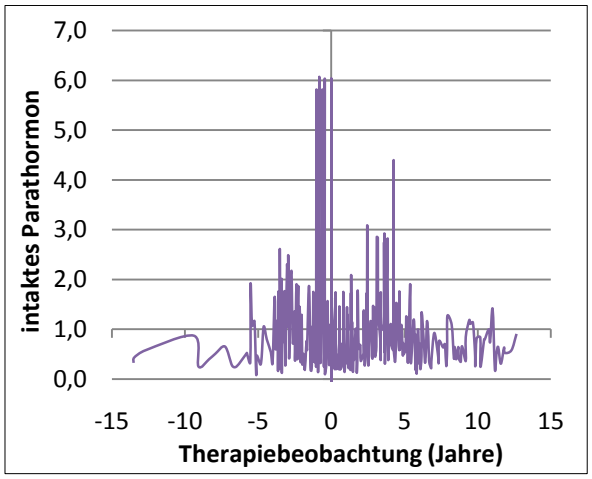


Abb. 20c

Abbildung 20a-c Laborparameter im Verlauf (Gruppen Hoyer I+II)

20a Urinkalzium (obere Referenzgrenze 0,623 ist hervorgehoben); 20b Serumkalzium (obere Referenzgrenze 2,65 mmol/l ist hervorgehoben); 20c intaktes Parathormon (obere Referenzgrenze 1,0 ist hervorgehoben); Darstellung aus den Messwerten zum jeweiligen Vorstellungstermin der einzelnen Patienten; mit dem Zeitpunkt „0 Jahre“ wird die generelle Nc-ED angezeigt

3.2.2.3.1 Laborparameter und Nephrokalzinose Hoyer I

Tab. 19 gibt die Abweichungen der Laborparameter von den Referenzbereichen für die fünf Nc Grad Hoyer I-Patienten wider.

Tabelle 19 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppe Hoyer I)

Signifikanz bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc I]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Signifikanz**
Kalzium im Urin (>0,623)			
Absolut	13/65	5/70	
Relativ	20%	7,1%	p=0,028
Mittelwert	1,5	0,8	
Kalzium im Serum (>2,65 mmol/l)			
Absolut	4/67	1/75	
Relativ	6,0%	1,3%	-
Mittelwert	2,8	2,7	
intaktes Parathormon (>1,0)			
Absolut	19/58	15/70	
Relativ	32,8%	21,4%	-
Mittelwert	1,5	1,4	

Alle Parameter zeigten vor der Nc-ED häufiger erhöhte Werte als im darauffolgenden Zeitraum während der Nc I. Für die hyperkalzurischen Episoden war dieser Unterschied signifikant (p=0,028). Die Abb. 21a-c zeigen diese Verläufe für den kompletten Dokumentationszeitraum aller drei Laborparameter.

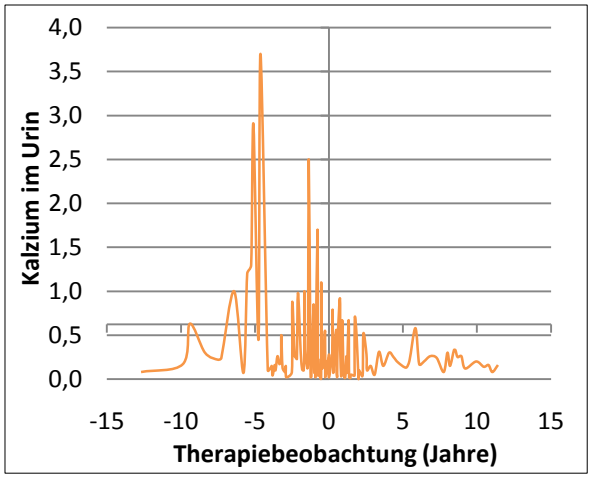


Abb. 21a

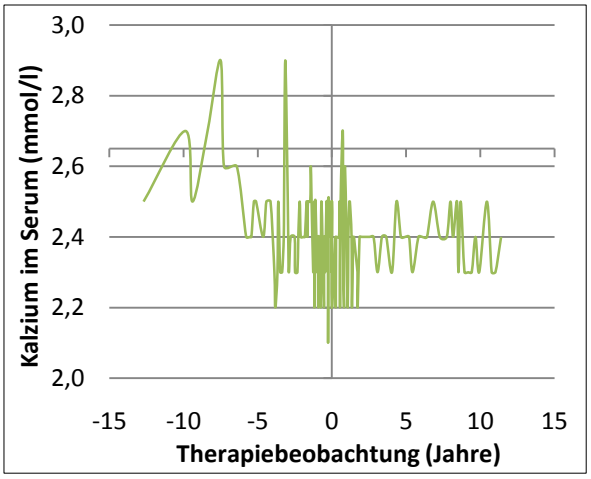


Abb. 21b

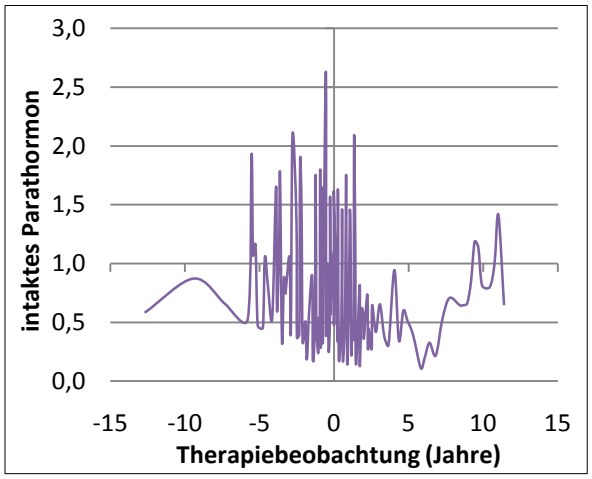


Abb. 21c

Abbildung 21a-c Laborparameter im Verlauf (Gruppe Hoyer I)

21a Urinkalzium (obere Referenzgrenze 0,623 ist hervorgehoben); 21b Serumkalzium (obere Referenzgrenze 2,65 mmol/l ist hervorgehoben); 21c intaktes Parathormon (obere Referenzgrenze 1,0 ist hervorgehoben); Darstellung aus den Messwerten zum jeweiligen Vorstellungstermin der einzelnen Patienten; mit dem Zeitpunkt „0 Jahre“ wird die generelle Nc-ED angezeigt

3.2.2.3.2 Laborparameter und Nephrokalzinose Hoyer II

Aus Tab. 20 wird die Verteilung der überhöhten Werte während der jeweiligen Phasen vor und während Nc und während Nc I und Nc II für die Patienten der Gruppe Nc Hoyer II ersichtlich.

Tabelle 20 Überschreitungen des Referenzbereiches der Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppe Hoyer II)

Der Zeitraum „nach Nc-ED" ist noch einmal unterteilt in die Abschnitte während Nc (Hoyer) I bzw. II; Signifikanz (Sign.) bezieht sich auf die Unterschiede zwischen beiden Zeiträumen; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

[Nc II]	**vor Nc-ED**	**nach Nc-ED**	**Sign.**	**während Nc I**	**während Nc II**	**Sign.**
Kalzium im Urin (>0,623)						
Absolut	23/63	23/133		1/34	22/99	
Relativ	36,5%	17,3%	p=0,003	2,9%	22,2%	-
Mittelwert	1,120	0,907		0,710	0,916	
Kalzium im Serum (>2,65 mmol/l)						
Absolut	18/92	14/132		2/34	12/99	
Relativ	19,6%	10,6%	-	5,9%	12,1%	-
Mittelwert	2,83	2,75		2,70	2,76	
intaktes Parathormon (>1,0)						
Absolut	17/53	37/121		9/29	28/92	
Relativ	32,1%	30,6%	-	31,0%	30,4%	-
Mittelwert	2,8	1,8		1,9	1,7	

Es fanden sich generell häufiger zu hohe Werte für alle drei Parameter in der Zeit der Nc-Entstehung, wobei die Werte des iPTH nur minimal differierten. Deutlich signifikant war der Unterschied lediglich für das im Urin gemessene Kalzium (p=0,003), was sich in der Tabelle besonders zwischen den Phasen vor Nc und während Nc Hoyer I widerspiegelt. Die Abb. 22a-c stellen die drei Laborparameter noch einmal im gesamten Therapieverlauf für diese Gruppe dar.

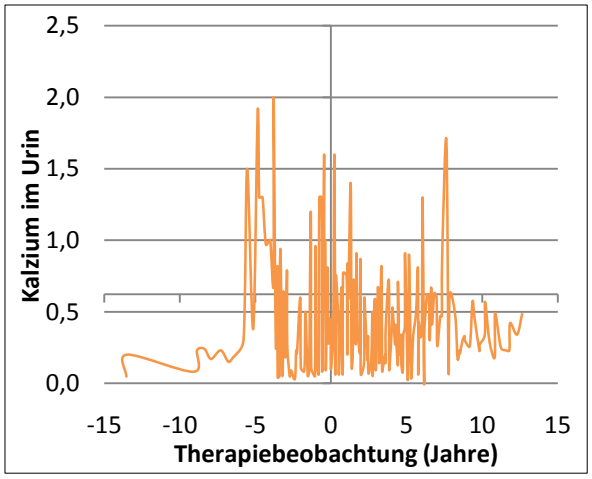


Abb. 22a

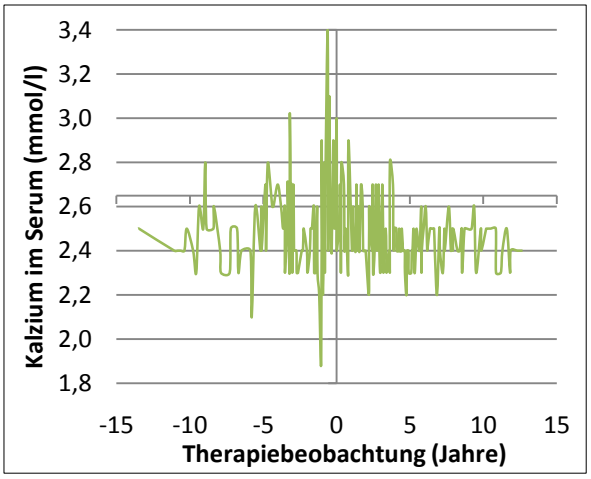


Abb. 22b

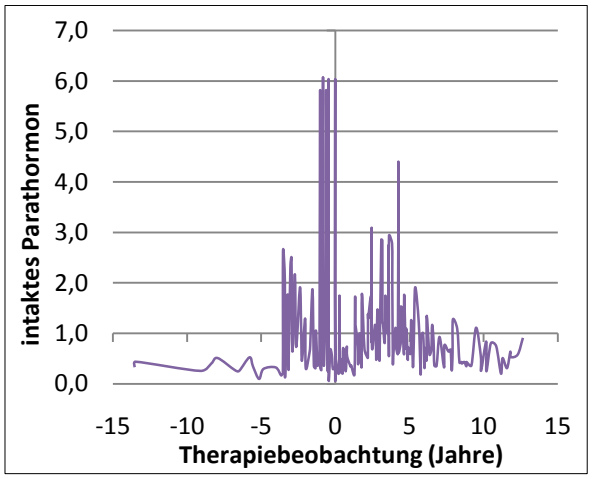


Abb. 22c

Abbildung 22a-c Laborparameter im Verlauf (Gruppe Hoyer II)

22a Urinkalzium (obere Referenzgrenze 0,623 ist hervorgehoben); 22b Serumkalzium (obere Referenzgrenze 2,65 mmol/l ist hervorgehoben); 22c intaktes Parathormon (obere Referenzgrenze 1,0 ist hervorgehoben); Darstellung aus den Messwerten zum jeweiligen Vorstellungstermin der einzelnen Patienten; mit dem Zeitpunkt „0 Jahre“ wird die generelle Nc-ED angezeigt

3.3 Beeinflussung von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat durch die Kombinationstherapie

Die Alkalische Phosphatase sollte auf eine etwaige Beeinflussung durch die angewandte Calcitriol-Phosphat-Kombinationstherapie untersucht werden.

Dabei betrachteten wir die Gruppe der elf Patienten, deren Nc-Entwicklung im Verlauf verfolgt werden konnte.

Tabelle 21 Therapieparameter der Nc-Patienten vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)

[Nc I und II]	**vor Nc**	**während Nc**
Calcitriol (ng/kg KG)		
Mittelwert	32,3	24,8
Standardabweichung	17,6	7,8
Median	27,3	23,8
Phosphat (mg/kg KG)		
Mittelwert	53,2	43,1
Standardabweichung	19,9	18,1
Median	50,0	40,8

Aus Tab. 21 werden die deutlichen Unterschiede sowohl in der Gabe von Phosphat als auch von Calcitriol zwischen beiden Phasen noch einmal ersichtlich. Diese Unterschiede waren für beide mit $p<0,001$ höchst signifikant (siehe auch Punkt 3.2.2.2; Tab. 13).
Tab. 22 zeigt die Werte für die Alkalische Phosphatase und das Serumphosphat in diesen Zeiträumen.

Tabelle 22 Therapiebegleitende Laborparameter vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)

	vor Nc-ED	**nach Nc-ED**
Phosphat im Serum (n-faches der unteren Referenzgrenze)		
Mittelwert	0,8	0,7
Standardabweichung	0,3	0,3
Median	0,7	0,6
Alkalische Phosphatase (n-faches der oberen Referenzgrenze)		
Mittelwert	1,6	1,4
Standardabweichung	0,7	0,5
Median	1,5	1,4

Die Alkalische Phosphatase und auch das Serumphosphat blieben in beiden Phasen (Mittelwert und Median) deutlich im pathologischen Bereich. Die folgenden Tab. 23 und 24 zeigen die Korrelationsanalysen dieser Parameter mit denen der Kombinationstherapie.

Tabelle 23 Korrelation von Alkalischer Phosphatase und Therapieparametern vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)

Signifikanz bezieht sich auf die jeweiligen Korrelationskoeffizienten; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

Alkalische Phosphatase	**vor Nc-ED**		**nach Nc-ED**	
	Korrelation	**Signifikanz**	**Korrelation**	**Signifikanz**
Calcitriol	-0,021	-	-0,034	-
Phosphat	-0,295	p<0,001	0,021	-

Tabelle 24 Korrelation von Serumphosphat und Therapieparametern vor bzw. nach Nc-ED (Gruppen Hoyer I+II)

Signifikanz bezieht sich auf die jeweiligen Korrelationskoeffizienten; signifikante Unterschiede sind unterstrichen

Phosphat im Serum	**vor Nc-ED**		**nach Nc-ED**	
	Korrelation	**Signifikanz**	**Korrelation**	**Signifikanz**
Phosphat	0,042	-	0,328	p<0,001

Eine inverse Korrelation war für den Zusammenhang zwischen alkalischer Phosphatase und Phosphatdosis vor sowie eine direkte Korrelation zwischen Phosphatdosis und Serumphosphat nach Entstehen der Nc nachweisbar.

3.4 Weitere Beobachtungen

3.4.1 Orthopädische Operationen

Zwei der 23 mit Calcitriol und Phosphat behandelten Patienten (1m, 30w) mussten sich während der Beobachtungszeit orthopädischen Interventionen im Sinne von Korrekturosteotomien unterziehen. Diese waren Folge von rachitischen Veränderungen mit Achsabweichung von Ober- und Unterschenkel mit ausgeprägter Varisierung. Das Mädchen wurde nach 16-jähriger Therapiezeit beidseitig operativ korrigiert, während die Intervention bei dem Jungen einseitig nach zwölf Jahren Therapie erfolgte. Bei einer Patientin (2w) ohne Varisierung wurde eine Achskorrektur im Sprunggelenk durchgeführt. 3 Patienten, die erst spät zur Behandlung an unsere Einrichtung kamen, erhielten bereits im Vorfeld beidseitige (8w, 19w) bzw. einseitige (27m) Korrekturosteotomien.

3.4.2 Folgen der Nephrokalzinose

Bei allen hier betrachteten Patienten erfolgten an den jeweiligen Untersuchungstagen Blutdruckkontrollen und serologische Kreatinin-Bestimmungen. Bei einer Patientin (2w) musste eine antihypertensive Therapie mit Enalapril begonnen werden. Die Kreatinin-Werte ließen während des gesamten Beobachtungszeitraumes bei keinem Patienten auf funktionelle Nierenschädigungen schließen.

4 Diskussion

4.1 Wachstum

4.1.1 Wachstum unter Calcitriol-Phosphat-Kombinationstherapie

Bei der Analyse von Wachstumsdaten der 18 behandelten Patienten, konnte im Verlauf bis zum 18. Lebensjahr ein Tiefpunkt des Wachstums im mittleren Alter von 5 Jahren aufgezeigt werden. Dieser lag im Mittel bei -2,1 HSDS. Die Kinder holten danach auf und erreichten eine Größe von -1,4 HSDS im Alter von etwa 12 Jahren. Der Vergleich zu unserer Querschnittuntersuchung von 127 unbehandelten Patienten vor deren Therapiebeginn zeigte ein Minimum von -3,2 HSDS mit 4,6 Jahren und ein Maximum von -1,9 HSDS (zum Zeitpunkt des Pubertätswachstumsschubes bei beiden Geschlechtern) um das 12. Lebensjahr (Abb. 4 [99]).

Damit ist eine Verbesserung des Wachstums während der ersten Lebensjahre durch die Kombinationstherapie erkennbar. Unsere Voruntersuchung zeigte weiterhin, dass bei unbehandelten Patienten ein spontanes Aufholwachstum in der Phase der Präpubertät von +1,3 HSDS nachzuweisen war. Das Aufholwachstum von +0,7 HSDS bis zum Alter von 12 Jahren entsprach in unserem Patientenkollektiv gegenüber den unbehandelten Patienten lediglich einem Plus von 0,5 HSDS.

Therapeutisch wurden die Richtlinien von Kruse [79] beachtet und lagen mit 45,2 mg/kg KG Phosphat und 26,8 ng/kg KG Calcitriol im unteren Referenzbereich. Hierunter lagen die Alkalische Phosphatase oberhalb und das Serumphosphat deutlich unterhalb des Referenzbereiches. Somit könnte eine ungenügende Therapiewirkung vermutet werden und eine Steigerung der Dosis zur Verbesserung des Wachstums führen.

Andererseits ist zu beachten, dass die Therapie rachitische Deformierungen im Sinne von Achsabweichungen verhindert und das Wachstum der Patienten in den ersten Lebensjahren verbessert wurde. In der vergleichenden Betrachtung des Spontanwachstums [99] ist davon auszugehen, dass viele Patienten, die bis zum Pubertätsbeginn noch keine Therapie erfuhren, klinisch eher unauffällig waren und demzufolge wohl eine geringer ausgeprägte Wachstumsstörung hatten.

Andere Arbeiten unbehandelter Patienten zeigen ein mittleres Defizit um etwa -2 HSDS [98, 100]. Patzer et al. 1998 konnten unter Therapie kein statistisch gesichertes Aufholwachstum feststellen [1]. Dementsprechend kann der Wachstumszuwachs auf -1,4 HSDS in der vorliegenden Untersuchung auch in diesem Vergleich als zufriedenstellend beurteilt werden.

So lässt sich - unabhängig von einem spezifischen Therapiebeginn - anhand unserer aktuellen Ergebnisse konstatieren, dass durch die Therapie ein Wachstumsrückstand verhindert wird und gegenüber Unbehandelten noch ein deutlicher Wachstumszuwachs möglich ist. Dies sollte unter der Tatsache berücksichtigt werden, dass ein normaler Wachstumsverlauf bei der XLHR aufgrund des primären Osteoblastendefektes [35, 36] und der zirkulierenden, humoralen Faktoren, welche die Mineralisation hemmen (Minhibine) [39, 53], initial schon schlechte Voraussetzungen hat und jede Wachstumsverbesserung demnach prinzipiell einen Erfolg der Therapie markiert.

4.1.2 Wachstum bei frühem Therapiebeginn (vor dem 18. Lebensmonat)

Bei der Betrachtung einer Gruppe von zehn Patienten, bei denen schon frühzeitig eine Therapie mit Calcitriol und Phosphat begonnen wurde, fiel der Tiefststand mit -1,8 HSDS nicht so niedrig aus. Hingegen blieb aber auch ein gewünschter größerer Wachstumsschub aus, so dass lediglich ein Maximum von etwa -1,3 HSDS erreicht wurde. Auch hier wurde im Mittel ein niedrig normales Therapieregime angewandt, worunter die Krankheitsindikatoren Alkalische Phosphatase und Serumphosphat in pathologischen Bereichen blieben.

Der Therapieerfolg zeigt sich also in Form eines verbesserten Tiefpunktes sogar innerhalb der 10er-Perzentile. Jedoch bleibt mit +0,5 HSDS das Aufholwachstum sowohl gegenüber dem Spontanwachstumsschub (+1,3 HSDS) als auch gegenüber der Gesamtgruppe der 18 behandelten Patienten (+0,7 HSDS) unter den Erwartungen. Dagegen lässt der frühzeitige Therapiebeginn auf das schon bekannte familiäre Auftreten bzw. die Schwere des Krankheitsbildes in dieser Gruppe schließen. Unter diesen Voraussetzungen kann das erreichte Maximum von -1,3 HSDS durchaus als Erfolg gewertet werden. Mäkitie et al. 2003 ermittelten in ihrer Untersuchung an neun Patienten, bei denen ebenfalls eine Therapie vor dem 18. Lebensmonat begonnen wurde, eine präpubertäre Größe von -1,3 HSDS. Dabei bekamen die Patienten zuletzt im Mittel zwar nur 20 ng/kg KG Calcitriol, dafür allerdings durchschnittlich 70 mg/kg KG Phosphat [80].

So ist für diese Gruppe zu bemerken, dass einerseits der Wachstumsrückstand reduziert werden konnte, der weitere Verlauf auf der anderen Seite aber letztlich nur als eine Stabilisierung des Wachstums zu werten ist [105, 106].

4.1.3 Wachstum bei spätem Therapiebeginn (nach dem 18. Lebensmonat)

Für die acht Patienten, die erst im durchschnittlichen Alter von 5,9 ± 4,4 Jahren zur Therapie kamen, zeigte sich mit 3-6 Jahren ein Minimum von -2,7 HSDS und ein anschließendes Aufholwachstum auf eine Größe von etwa -1,6 HSDS im 12. Lebensjahr. Alkalische Phosphatase und Serumphosphat blieben auch in dieser Gruppe unter niedrig normaler Kombinationstherapie weit außerhalb ihrer Referenzbereiche.

Dieser nur geringe Unterschied der Maxima gegenüber der Gruppe mit dem früheren Therapiebeginn (-1,6 HSDS gegenüber -1,3 HSDS) scheint in erster Hinsicht überraschend und lässt darauf schließen, dass ein frühzeitiger Therapiebeginn mit Calcitriol und Phosphat wohl einen größeren Wachstumsrückstand verhindern kann [9, 80, 102], nicht aber auszugleichen vermag [83, 84]. Allerdings ist ein später Therapiebeginn oftmals Folge eines nur geringer ausgeprägten Krankheitsbildes bei den Patienten. Der Wachstumsanstieg spiegelt in diesem Fall somit wohl wesentlich das therapieunabhängige Spontanwachstum wider.

4.1.4 Größenverhältnisse bei Wachstumsabschluss nach Therapie

Sowohl von vier Patienten dieser Frühtherapie-Gruppe als auch von vier Patienten der Spättherapie-Gruppe konnten komplette Wachstumsverläufe bis in das Erwachsenenalter untersucht werden. Trotz des unterschiedlichen Therapiebeginns ergaben die Analysen beider Gruppen bei gleichem Therapieregime jeweils eine mittlere Erwachsenengröße von -2,4 HSDS [13, 101]. Dieser Wert entspricht in etwa den mittleren Angaben in der Literatur [88, 108, 109] und bestätigt die allgemeine Tendenz der meisten Arbeiten, dass 50% der behandelten Erwachsenen kleinwüchsig (< -2 HSDS) sind [96, 105, 144], unabhängig von Therapiebeginn, -art und -dauer.

In der gemeinsamen Betrachtung aller acht Patienten korrelierten Geburtslänge und Erwachsenengröße signifikant miteinander($r=0,83$; $p=0,011$). Zwischen elterlicher Ziel- und Erwachsenengröße konnte keine relevante Korrelation ermittelt werden ($r=0,26$; $p=0,527$).

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass die Geburtslängen von XLHR-Patienten prinzipiell eine Aussage zur Tendenz für deren mögliche Erwachsenengröße erlauben. Wohingegen die prädiktive Aussagekraft der elterlichen Zielgröße [107] anhand unserer Untersuchungen nicht bestätigt werden konnte. Eine Erklärung dafür wäre, dass sich die elterliche Zielgröße nur auf Patienten anwenden lässt, bei denen mindestens ein Elternteil von der

XLHR betroffen ist. Unter unseren dahingehend analysierten Patienten befanden sich drei sporadische Fälle (Neumutationen).

4.2 Nephrokalzinose

4.2.1 Häufigkeit der Nephrokalzinose und Risikofaktoren

Für die Auswertung der Daten im Hinblick auf das Auftreten einer Nc konnten die Sonografiebefunde von insgesamt 21 Patienten verwendet werden. Bei insgesamt 13 dieser Patienten wurde eine Nc unterschiedlicher Ausprägung diagnostiziert. Somit ergibt sich für dieses Kollektiv eine Inzidenz von 62%. Dieses Ergebnis findet sich auch in der vergleichenden Betrachtung mit anderen Studien, in denen unabhängig von Alter, Behandlungsdauer, Phosphatdosis bzw. Art und Höhe der Vitamin-D-Substitution, im Mittel eine Häufigkeit von 59% angegeben wird [9, 20, 80, 82, 101, 115, 117, 120]. Auch eine große Querschnittuntersuchung unserer Arbeitsgruppe an 130 Patienten zeigt eine Nc-Häufigkeit von 55% [121].

Richtungsweisende Unterschiede zwischen den Patienten mit und denen ohne Nc fanden sich in der vorliegenden Arbeit in der Analyse der Therapieparameter. Diese lagen für die nonNc-Gruppe durchschnittlich sogar unter den empfohlenen therapeutischen Dosierungsbereichen für Phosphat und Calcitriol. Die Werte der Nc-Gruppe befanden sich zwar im mittleren Normbereich, waren gegenüber denen der nonNc-Gruppe dennoch hoch signifikant verschieden. Signifikante Unterschiede waren ebenfalls im Vergleich der Überdosierungen zwischen beiden Gruppen zu finden. So wurde in der nonNc-Gruppe keine einzige überhöhte Dosis verabreicht. Dagegen lag bei der Nc-Gruppe annähernd jede 10. Dosis Calcitriol und jede 20. Dosis Phosphat außerhalb der Norm.

Diese Ergebnisse sprechen deutlich für den engen und sensiblen Zusammenhang zwischen der Kombinationstherapie und dem Auftreten der Nc [82, 115]. Denn trotz einer mittleren normkonformen Therapieführung und verhältnismäßig wenigen Überdosierungen kam es in weit mehr als der Hälfte der Fälle zur Nc.

Wichtige Laborparameter der Therapie sind Kalzium im Urin bzw. im Serum und intaktes Parathormon. Als Korrelate einer zu hoch dosierten Calcitriol-Phosphattherapie [85, 117] für das Auftreten der Nc [101, 133], spiegeln alle drei Parameter in unserer Analyse die Unterschiede zwischen der Nc- und nonNc-Gruppe wider. Durchweg waren in der Nc-Gruppe häufiger zu hohe Werte zu finden. Dabei differierten lediglich die hyperkalzurischen Episoden hoch signifikant.

Unsere Ergebnisse bestätigen die Notwendigkeit der regelmäßigen Laborkontrollen [126] und Beurteilung. So weisen die in beiden Gruppen vermehrt zu hoch gemessenen Parathormonwerte (Nc: 31% vs. nonNc: 25%) auf eine überhöhte Phosphatgabe hin (6% vs. 0%), auf die in der Nc-Gruppe entweder nicht bzw. häufiger mit zu drastischer Anhebung der Calcitrioldosis (11% vs. 0%) reagiert wurde, woraus die ermittelten pathologischen Kalziumwerte sowohl im Urin (Nc: 18% vs. nonNc: 4%) als auch im Serum (Nc: 10% vs. nonNc: 4%) resultierten. Im Gegensatz dazu wurde bei der nonNc-Gruppe wahrscheinlich überwiegend adäquat auf die hohen Parathormonspiegel reagiert, worunter beide Kalziumparameter nur selten erhöht gemessen wurden. Der Kalzium-Kreatinin-Quotient zeigte dabei den einzig signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. So kommt diesem in der Nc-Entstehung (Induktor) und demzufolge auch in der Diagnostik (Indikator) wahrscheinlich eine besondere Rolle zu [102, 127].

Für die Gesamtbetrachtung von Nc- und nonNc-Gruppe muss allerdings kritisch angemerkt werden, dass uns im Verhältnis deutlich mehr Daten von Patienten mit Nc vorlagen.

4.2.2 Entstehung der Nephrokalzinose

Die lange Beobachtungszeit des vorliegenden Patientenkollektives von 137 dokumentierten Therapiejahren erlaubte die Entstehung der Nc näher zu analysieren. So wurde bei den Patienten, die eine Nc entwickelten und von denen im Vorfeld mindestens eine negative Sonografie vorlag, die erste sonografische Diagnose einer Nc als Erstdiagnose und die komplette Behandlungszeit bis zu dieser als deren Entstehungszeitraum gewertet. Elf Patienten konnten so verfolgt werden, bei denen im Alter von durchschnittlich 9 Jahren (± 5,7 Jahre) zum ersten Mal die Diagnose Nc erhoben wurde. Im Mittel gingen der Erstdiagnose 6 Jahre (± 4,6 Jahre) Behandlungszeit voraus. Die große Streuung bestätigt die Beobachtung unserer Voruntersuchung [121], dass die Entstehung der Nc generell nicht an ein bestimmtes Alter oder eine bestimmte Behandlungszeit gekoppelt ist. So gab es innerhalb der Patientengruppe sowohl den Fall, bei dem schon zwei Monate nach Behandlungsbeginn im Alter von 1,6 Jahren eine Nc erstdiagnostiziert wurde, als auch ein weiteres Beispiel, bei dem man erst nach fast 14-jähriger Therapie die erste Nc feststellte.

Zum Zeitpunkt der letzten Sonografie zeigten sechs Patienten eine Nc Hoyer II und fünf eine Nc Hoyer I. In der Gesamtbetrachtung aller 13 Nc-Patienten waren es acht Nc Hoyer II-Fälle gegenüber fünf mit Nc Hoyer I. Im Vergleich zwischen der Literatur (29 Hoyer II- gegenüber 5

Hoyer I-Fälle [82, 120]) und unseren Voruntersuchungen (39 von 70 Nc-Patienten mit Hoyer II [121]) ist die niedrigere Dosierung von Calcitriol und Phosphat in der vorliegenden Arbeit hervorzuheben. Dosisabhängig ist die Nebenwirkungsrate geringer. Die Entstehung der Nc unter Therapie stellt jedoch ein ungelöstes Problem dar. Ein Ansatzpunkt dahingehend lässt sich aus Ergebnissen zu Untersuchungen von FGF-23 formulieren. Diese zeigen, dass sowohl Calcitriol als auch Phosphat die FGF-23-Synthese zu triggern scheinen [134-138]. Aufgrund der Kenntnis über die scheinbar negative Beeinflussung des FGF-23 hinsichtlich der renalen Phosphatrückresorption [49, 50] und der Calcitriolsynthese bzw. des renalen Calcitriolabbaus [49, 52]) im Zusammenhang mit deutlich erhöhten FGF-23-Werten bei chronisch Nierenkranken [145], scheint es potentiell möglich, dass diesem Faktor eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Nephrokalzinose zukommt.

4.2.2.1 Bedeutung der Calcitriol-Phosphattherapie bei der Entstehung

Ohne Berücksichtigung der therapeutischen Eckdaten wird zum Zeitpunkt der ersten positiven Sonografie eine bis dato längere Therapiezeit bei der Gruppe Hoyer II auffällig (6,1 ± 5,1 vs. 5,4 ± 4,3 Jahre). Ein höheres Alter bei Erstdiagnose in Gruppe Hoyer I (10,5 ± 6,5 vs. 7,8 ± 5,2 Jahre) steht somit einem früheren Therapiebeginn für die Hoyer-II-Patienten gegenüber. Trotz großer Streubreite dieser Angaben kann ein Zusammenhang zwischen einem frühzeitigen Therapiebeginn und der möglichen Entstehung eines erhöhten Nc-Schweregrades angenommen werden. Demgegenüber entstand die Nc der Hoyer-I-Patienten allerdings schon innerhalb eines kürzeren Therapiezeitraumes, so dass aus Alter und Behandlungsdauer generell keine Schlüsse auf eine daraus resultierende Ausprägung der Nc gezogen werden sollten [82, 120].

Die Therapieparameter beider Gruppen (Hoyer I + Hoyer II) wurden zwischen den Zeiträumen vor bzw. nach Nc-ED untersucht. Die mittleren Dosierungen lagen im empfohlenen Bereich (32 vs. 25 ng/kg KG Calcitriol; 53 vs. 43 mg/kg KG Phosphat). Innerhalb des empfohlenen Bereiches gab es dennoch signifikant verschiedene Dosierungen. Gleichermaßen spiegelte sich dies in den Überdosierungen wider (Calcitriol: 19% vs. 5%; Phosphat 9% vs. 5%), wobei sich allerdings nur das Calcitriol signifikant häufiger oberhalb der empfohlenen Norm befand. Beim Calcitriol unterschieden sich - im Gegensatz zu denen des Phosphats (104 vs. 98 mg/kg KG) - auch die mittleren, nicht normkonformen Dosen vor der Erstdiagnose auffälliger (61 vs. 44 ng/kg KG).

Beide Therapieparameter sind an der Entstehung einer Nc beteiligt [121]. Das Calcitriol scheint zusätzlich besonders durch häufige Überdosierungen negativen Einfluss zu nehmen [102]. So zeigen diese Ergebnisse, dass sowohl hohe mittlere Dosen als auch häufige Überdosierungen der Kombinationstherapie mit der Nc-Entstehung einhergehen. Dennoch lässt sich darüber nicht auf die sich entwickelnde Schwere einer Nephrokalzinose schließen.

Betrachtet man die Entstehung der unterschiedlichen Schweregrade genauer, zeigt sich, dass Phosphat in allen Vergleichen beider Gruppen (0 vs. I; 0 vs. I/II; I vs. II) im Mittel signifikant ($p<0,001$) höhere Werte in den Zeiträumen vor der Verschlechterung der Nc aufwies. Für das Calcitriol galt das nur bei der Gruppe Hoyer II im Zeitraum vor der Erstdiagnose (0 vs. I/II). In einigen Vergleichen waren die Mittelwerte des Calcitriols in den nachfolgenden Phasen sogar höher.

Eine höhere mittlere Phosphatdosis wird wesentlich für die Nc-Entstehung [121, 128, 129] und für die sich entwickelnde Schwere der Nc diskutiert. Der Einfluss der mittleren Calcitrioldosis lässt sich statistisch nicht sichern. In anderen Untersuchungen wird diese Rolle des Phosphats bestätigt, allerdings unter höheren Dosierungen [82, 101, 131].

Die Überdosierung von Phosphat hatte - im Gegensatz zu den mittleren Dosen (s.o.) - in der Gruppe Hoyer I keine Relevanz. Gleiches war auch beim Calcitriol zu beobachten. Bei der Betrachtung der Gruppe Hoyer II hingegen kommt wohl beiden dahingehend eine Bedeutung zu. Bis zur Diagnose einer Nc 2. Grades wurden Phosphat (13 vs. 7%) und vor allem auch Calcitriol (27 vs. 2%) deutlich häufiger hoch dosiert. Dieser Unterschied war für das Calcitriol höchst signifikant, im Mittel 63 vs. 41 ng/kg KG. Für die Phosphatdosis galt das erst nach Entstehung der Nephrokalzinose für den Zeitraum bis zur Diagnose Hoyer II (24 vs. 0%).

Diese Beobachtungen lassen auf die Gefahr durch die Überdosierung beider Therapieparameter und auf einen Zusammenhang mit der Entstehung unterschiedlicher Schweregrade schließen [82, 101, 131]. Dies scheint zu jedem Zeitpunkt der Behandlung potentiell Konsequenzen nach sich ziehen zu können, da in der Nephrokalzinosegruppe beide Medikamente in unseren aktuellen Untersuchungen zeitlich unabhängig voneinander zu hoch verabreicht wurden, aber gleichermaßen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer Nc 2. Grades nach Hoyer genommen haben.

4.2.2.2 Bedeutung der Laborparameter bei der Entstehung

Für die Analyse der Entstehung einer Nc unter der Kombinationstherapie mit Calcitriol und Phosphat wurden auch die Laborparameter Kalzium-Kreatinin-Quotient im Urin, das Serumkalzium und intaktes Parathormon herangezogen. Dabei sollte - zunächst unabhängig vom Schweregrad - untersucht werden, ob sich charakteristische Änderungen vor bzw. während der Nc-Entstehung zeigen.

Sowohl Kalzium im Urin als auch das Serumkalzium wurden signifikant häufiger oberhalb ihrer Referenzbereiche gemessen. Dabei fanden wir vor der Erstdiagnose in Relation fast doppelt so viele hyperkalzurische (28% vs. 14%) und hyperkalzämische (14% vs. 7%) Episoden. Zwar gab es auch vermehrt Episoden mit erhöhtem iPTH (32%) vor der Erstdiagnose, diese waren allerdings nicht relevant verschieden zum darauffolgenden Zeitraum (27%).

Demnach lässt sich konstatieren, dass zu hohe Kalziumspiegel im Urin und im Serum mit der Entwicklung einer Nc einhergehen [82]. Die Hyperkalzurie scheint dabei - wie schon in der Gesamtbetrachtung (siehe 4.2.1) - die größere Rolle zu spielen [102]. Der Einfluss des Hyperparathyreoidismus sollte trotz der fehlenden charakteristischen Unterschiede in unserer Untersuchung dennoch beachtet werden, gerade weil sich durch längere therapeutische Imbalanzen, wie sie vor der Nc-Entstehung bestanden haben (siehe Punkt 4.2.2.1), schon eine gewisse Autonomie im Sinne eines tertiären HPT entwickelt haben könnte [85, 131]. Dies wird in anderen Arbeiten - genauso wie auch der sekundäre HPT - in Verbindung mit der Entwicklung einer Nc gesetzt [132, 133].

In der separaten Betrachtung beider Gruppen wird die Relevanz der Hyperkalzurie für die Nc-Entstehung weiter bestätigt. Im Zeitraum vor der jeweiligen Erstdiagnose waren sowohl bei den Hoyer I- (20% vs. 7%) als auch bei den Hoyer II-Patienten (37% vs. 17%) die Kalzium-Kreatinin-Quotienten signifikant häufiger im pathologischen Bereich. Für das Serumkalzium (6% vs. 1%) und das iPTH (33% vs. 21%) gibt es in der Hoyer I-Gruppe markante, aber keine signifikanten Ergebnisse. Hyperkalzämien waren in dem Zeitraum vor der Erstdiagnose auch vermehrt bei der Gruppe Hoyer II zu finden (20% vs. 11%), während das Parathormon in allen drei Phasen dieser Gruppe wiederum bei rund einem Drittel der Messungen erhöht war.

Alle drei Parameter sollten für die Gefährdung hinsichtlich einer Nc beachtet werden [121]. Den deutlichsten Vergleich dazu lieferte die Gruppe Hoyer I, da alle drei Parameter im Vorfeld der Erstdiagnose deutlich häufiger zu hohe Werte zeigten. Das Kalzium im Urin lässt da-

bei insgesamt die sicherste Diskriminierung als Indikator bzw. Induktor der Nc vermuten. Zusätzlich fällt auf, dass diejenigen, bei denen in der letzten Sonografie eine Nc Hoyer II diagnostiziert wurde, im Vorfeld mehr hyperkalzurische (37% vs. 20%) und hyperkalzämische (20% vs. 6%) Episoden hatten als die Patienten aus Gruppe Hoyer I. Dies lässt auf eine Abhängigkeit in der Entwicklung unterschiedlicher Schweregrade einer Nc schließen, was bei diesen beiden Parametern besonders im Verhältnis zwischen Phase 0 und Phase Hoyer I (37% vs. 3% bzw. 20% vs. 6%) der Hoyer-II-Gruppe deutlich wird.

Die Episoden mit iPTH-Erhöhung zeigten zwischen den Phasen Hoyer 0 und I zwar keine signifikante Unterschiede. Dennoch ließ sich eine deutliche Tendenz in der Gruppe Hoyer I (33% vs. 21%) im Vergleich mit der Gruppe Hoyer II (32% vs. 31%) erkennen, was sowohl den sekundären als auch den tertiären Hyperparathyreoidismus als relevanten Einflussfaktor in der Frühphase der Nc-Entstehung charakterisieren würde. Kawata et al. konnten am Mausmodell zeigen, dass iPTH die FGF-23-Synthese stimuliert [139]. Unsere klinische Beobachtung ist in diesem Sinne für die Pathogenese der Nc zu interpretieren. Eine Auswirkung auf den Nc-Grad lässt sich nicht erkennen.

4.3 Beeinflussung von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat durch die Kombinationstherapie

Nicht wenige Behandler nutzen die Alkalische Phosphatase und das Serumphosphat für die Dosierung von Calcitriol und Phosphat [9, 80, 81]. Die Therapie der Patienten mit XLHR wird an der Universitätskinderklinik Magdeburg nicht anhand dieser Parameter adaptiert. Um dieses Vorgehen zu evaluieren, wurde untersucht, inwiefern die Serumwerte der Alkalischen Phosphatase und des Phosphats mit der Art der Therapie korrelierten. Anhand von elf Patienten, die innerhalb der Beobachtungszeit eine Nc entwickelten (siehe Punkt 4.2.2), wurde nachgewiesen, dass vor Entstehung einer Nc signifikant höhere Therapiedosen appliziert wurden als danach. Somit hätten in dieser Zeit dementsprechend niedrigere Serumwerte von Alkalischer Phosphatase und Serumphosphat vorliegen müssen, wenn diese Parameter derart beeinflussbar wären.

Doch weder die Alkalische Phosphatase noch das Serumphosphat zeigten eine stetige Korrelation mit der Calcitriol- bzw. Phosphatgabe. Diese Ergebnisse bestätigen die Vorgehensweise, die Therapie nicht zwangsläufig an der diagnostischen Kontrolle von Alkalischer Phosphatase und Serumphoshat zu adaptieren. Sowohl der primäre Defekt der Osteoblasten

[35, 36], die isolierte Phosphatrückresorptionsstörung [25] als auch die zirkulierenden Faktoren, die beide Defekte zu triggern scheinen [39, 41, 42, 48, 53], beeinflussen Alkalische Phosphatase und Serumphosphat, die durch Calcitriol und Phosphat im therapeutischen Zielbereich nicht korrigiert werden können.

4.4 Weitere Beobachtungen

Von den 23 mit Calcitriol und Phosphat behandelten Patienten mussten sich sechs Patienten orthopädischen Operationen unterziehen. Drei gehörten zu den 13 Patienten, die seit der Erstdiagnose ausschließlich an unserer Einrichtung behandelt wurden. Bei einem dieser Patienten bestand immer wieder eine fragliche Compliance hinsichtlich der regelmäßigen Medikamenteneinnahme. Die anderen drei, welche zu den zehn Betroffenen zählten, die erst im späten Jugendalter in unserer Klinik vorgestellt wurden, ließen anamnestisch eine eher weniger konsequent geführte Therapie erkennen, so dass sich aus diesen Beobachtungen eine insgesamt gute Wirksamkeit der Kombinationstherapie gegenüber rachitischen Veränderungen konstatieren lässt. In Anbetracht der hohen Rezidivraten nach derartigen orthopädischen Interventionen im Laufe des Wachstums [95-97], zeigt dies, dass die nach den Empfehlungen von Kruse [79] vergleichsweise niedrig dosierte Kombinationstherapie, wirksam ist.

Aus unseren weiterführenden Ergebnissen zu möglichen Folgeschäden, die in Zusammenhang mit der Nephrokalzinose stehen könnten, fand sich lediglich eine Patientin, bei der eine antihypertensive Therapie im Jugendalter begonnen werden musste. Zu funktionellen Nierenschädigungen kam es aus serologischer Sicht bei keinem Patienten. Andere Studien konnten nur ganz selten renale Funktionsstörungen aufzeigen [82, 96, 101, 116-119], genauso wie eine frühere Untersuchung unserer Arbeitsgruppe [121]. Somit bietet auch die vorliegende Arbeit keinen Anlass dazu, die empfohlene Therapie hinsichtlich möglicher Folgeschäden auf dem Boden der Nephrokalzinose in Frage zu stellen.

In Anbetracht der inhaltlichen Fülle sollen diese weiterführenden Beobachtungen in dieser Form aber nur als Ergänzung dienen und könnten als Gegenstände einer gesonderten Untersuchung näher betrachtet werden.

5 Schlussfolgerungen

23 Kinder mit XLHR wurden in der vorliegenden monozentrischen Langzeitbeobachtung in der Kombination von Calcitriol und Phosphat untersucht. Die im Vergleich zur Behandlung der Vorbehandler niedrig dosierte, weitgehend konstante Kombinationstherapie führte zu einer verbesserten Wachstumsrate in der Kleinkinderzeit und zur Korrektur der Rachitis bei 17 von 23 Patienten.

Therapiebegleitend sind die Parameter Kalzium im Urin, Kalzium im Serum und intaktes Parathormon zu kontrollieren. Die Alkalische Phosphatase und das Serumphosphat wurden bei mit der Literatur vergleichbarer Wirkung hinsichtlich Wachstum und Rachitis nicht in den Referenzbereich geführt.

Die vorliegende Untersuchung, die in Diagnostik und Therapie den Empfehlungen von Kruse [79] folgt, sollte Ausgangspunkt klinisch kontrollierter Studien insbesondere zur Vermeidung des Hyperparathyreoidismus sein.

Darüber hinaus ist es notwendig, die pathophysiologischen Zusammenhänge im Hinblick auf die zirkulierenden, humoralen Faktoren (Minhibine, Phosphatonine), insbesondere die Rolle und Wirkungsweise von FGF-23, weiter aufzuklären, da darin ein möglicher kurativer Ansatz für die Behandlung der XLHR liegt.

6 Zusammenfassung

Der Phosphatdiabetes bzw. die X-chromosomal dominante hypophosphatämische Rachitis (XLHR) ist eine seltene Stoffwechselerkrankung, die mit Disproportion und bei etwa der Hälfte der Betroffenen mit Kleinwuchs verbunden ist. In der Behandlung der resultierenden Folgen findet die Kombinationstherapie aus Calcitriol und Phosphat Anwendung. Neben dem erwünschten Effekt der Wachstumssteigerung wird auch das Auftreten einer Nephrokalzinose als unerwünschte Nebenwirkung durch diese Therapie begünstigt.

In einem Zeitraum von über 27 Jahren konnten wir insgesamt 23 mit Calcitriol und Phosphat behandelte Patienten hinsichtlich der Beeinflussung von Wachstum und Nephrokalzinose im Verlauf beobachten. Währenddessen wurde die Therapie überwiegend innerhalb der Normwertgrenzen für Calcitriol (20-40 ng/kg KG) und Phosphat (40-70 mg/kg KG) geführt.

18 Patienten wurden für die Wachstumsanalyse berücksichtigt und zeigten einen Tiefststand von -2,1 HSDS im Alter von ca. 5 Jahren und einem Plus von +0,7 HSDS auf eine Größe von -1,4 HSDS im Alter von ca. 12 Jahren. Bei zehn von diesen wurde die Therapie schon vor dem 18. Lebensmonat initiiert (Frühtherapie), worunter ein geringeres mittleres Größendefizit von -1,8 HSDS im Alter von 5 Jahren eintrat, jedoch keine verbesserte mittlere Größe. Acht Patienten, deren Therapie nach dem 18. Lebensmonat begann (Spättherapie), kamen auf einen Tiefststand von -2,7 HSDS und einen Höchststand von -1,6 HSDS.

Die Erwachsenengröße lag jeweils von vier Patienten vor und ergab für beide Gruppen gleichermaßen eine mittlere Größe von -2,4 HSDS. Dabei korrelierten die Geburtslängen signifikant mit den erreichten adulten Größen ($r=0,83$; $p=0,011$).

21 Patienten konnten bezüglich des Auftretens der Nephrokalzinose und ihrer Entstehung betrachtet werden. Für dieses Patientengut ergab sich eine Nc-Inzidenz von 62% (13 von 21), wobei fünf Patienten eine Nc Hoyer I und acht Patienten eine Nc Hoyer II entwickelten. Die mittleren Therapieparameter der Patienten mit Nephrokalzinose (Nc-Gruppe) lagen sowohl für Calcitriol als auch für Phosphat im Normbereich. Gegenüber der Gruppe ohne Nephrokalzinose (nonNc-Gruppe) waren diese allerdings signifikant höher und zeigten zudem signifikant häufiger Überdosierungen. Im Vergleich der Laborparameter wurden für die Nc-Gruppe vermehrt überhöhte Werte von Serumkalzium, Urinkalzium und intaktem Parathormon gefunden, mit signifikant häufigeren hyperkalzurischen Episoden.

Aus dem Alter bei Behandlungsbeginn oder der Dauer der Behandlung konnte weder auf die generelle Entwicklung der Nc noch auf die Entstehung bestimmter Schweregrade geschlossen werden.

Bis zur Nc-Erstdiagnose waren die durchschnittlichen Dosierungen von Calcitriol und Phosphat signifikant erhöht, währenddessen Calcitriol signifikant häufiger überdosiert wurde. Im Zeitraum der Entstehung eines höheren Schweregrades waren schon die mittleren Phosphatdosen signifikant erhöht. Zusätzlich fanden sich dahingehend bei beiden Therapieparametern signifikant häufiger Überdosierungen. Alle drei Laborparameter ließen bezüglich ihrer pathologischen Episoden eine Diskriminierung während der Nc-Entstehung erkennen, wobei diese für die hyperkalzurischen und hyperkalzämischen Episoden signifikant war. Kam es zur Ausbildung höherer Schweregrade waren diese Episoden verhältnismäßig vermehrt zu beobachten, während die Episoden mit Hyperparathyreoidismus vermehrt in der Frühphase vor der Entstehung einer Nc zu finden waren, ohne den Signifikanzgrad zu erreichen.

Die Diagnostikparameter Alkalische Phosphatase und Serumphosphat korrelieren anhand unserer Untersuchungen nicht mit der angewandten Kombinationstherapie.

Korrekturosteotomien waren während dieser Längsschnittbeobachtung unter der Calcitriol-Phosphattherapie nur bei 2 Jugendlichen erforderlich.

Es lässt sich schlussfolgern, dass unter einem niedrig normalen Therapieregime mit Calcitriol und Phosphat - unabhängig vom Alter bei Therapiebeginn - das Wachstum positiv beeinflusst werden kann. Jedoch können schon geringe Dosisschwankungen die Entstehung und Progredienz einer Nephrokalzinose bedingen. Aufgabe einer kontrollierten multizentrischen Studie sollte die Untersuchung der hier dargestellten Hypothesen sein.

7 Literaturnachweis

1. Patzer, L., van´t Hoff, W., Dillon, M.J., *X-linked hypophosphataemic rickets: recognition, treatment and prognosis.* Current Paediatrics, 1998. **8**: p. 26-30.
2. Albright F, B.A., Bloomberg E, *Rickets resistant to vitamin D therapy.* Am J Dis Child, 1937. **54**: p. 529-547.
3. Winters, R.W., et al., *A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature.* Medicine (Baltimore), 1958. **37**(2): p. 97-142.
4. Fanconi, G. and P. Giradet, *[Familial persisting phosphate diabetes associated with rickets resistant to vitamine D therapy.].* Helv Paediatr Acta, 1952. **7**(1): p. 14-41.
5. Mohnike, K., Klingebiel, K-H., ed. *Familiäre hypophosphatämische Rachitis: Diagnostik, Betreuung und Langzeitkonsequenzen*. 2004, ABW Wissenschaftsverlag GmbH: Berlin.
6. Silbernagel, S., Despopoulos, A., ed. *Taschenatlas der Physiologie*. 6 ed. 2003, Georg Thieme Verlag: Stuttgart.
7. Insogna, K.L., A.E. Broadus, and J.M. Gertner, *Impaired phosphorus conservation and 1,25 dihydroxyvitamin D generation during phosphorus deprivation in familial hypophosphatemic rickets.* J Clin Invest, 1983. **71**(6): p. 1562-9.
8. Moncrieff, M.W., *Early biochemical findings in familial hypophosphataemic, hyperphosphaturic rickets and response to treatment.* Arch Dis Child, 1982. **57**(1): p. 70-2.
9. Kruse, K., G.K. Hinkel, and B. Griefahn, *Calcium metabolism and growth during early treatment of children with X-linked hypophosphataemic rickets.* Eur J Pediatr, 1998. **157**(11): p. 894-900.
10. Greenberg, B.G., R.W. Winters, and J.B. Graham, *The normal range of serum inorganic phosphorus and its utility as a discriminant in the diagnosis of congenital hypophosphatemia.* J Clin Endocrinol Metab, 1960. **20**: p. 364-79.
11. Markowitz, M., L. Rotkin, and J.F. Rosen, *Circadian rhythms of blood minerals in humans.* Science, 1981. **213**(4508): p. 672-4.
12. Schimert, G. and A. Fanconi, *Early history of familial hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets. Report of three cases observed since birth.* Helv Paediatr Acta, 1983. **38**(4): p. 383-98.
13. Stickler, G.B. and B.Z. Morgenstern, *Hypophosphataemic rickets: final height and clinical symptoms in adults.* Lancet, 1989. **2**(8668): p. 902-5.
14. HYPconsortium, *A gene (PEX) with homologies to endopeptidases is mutated in patients with X-linked hypophosphatemic rickets. The HYP Consortium.* Nat Genet, 1995. **11**(2): p. 130-6.
15. Quarles, L.D., *FGF23, PHEX, and MEPE regulation of phosphate homeostasis and skeletal mineralization.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2003. **285**(1): p. E1-9.
16. PHEXLocusDatabase. June 2011. Available from: http://www.phexdb.mcgill.ca.

17. Francis, F., et al., *Genomic organization of the human PEX gene mutated in X-linked dominant hypophosphatemic rickets.* Genome Res, 1997. **7**(6): p. 573-85.

18. Holm, I.A., et al., *Mutational analysis and genotype-phenotype correlation of the PHEX gene in X-linked hypophosphatemic rickets.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(8): p. 3889-99.

19. Song, H.R., et al., *PHEX gene mutations and genotype-phenotype analysis of Korean patients with hypophosphatemic rickets.* J Korean Med Sci, 2007. **22**(6): p. 981-6.

20. Cho, H.Y., et al., *A clinical and molecular genetic study of hypophosphatemic rickets in children.* Pediatr Res, 2005. **58**(2): p. 329-33.

21. Whyte, M.P., F.W. Schranck, and R. Armamento-Villareal, *X-linked hypophosphatemia: a search for gender, race, anticipation, or parent of origin effects on disease expression in children.* J Clin Endocrinol Metab, 1996. **81**(11): p. 4075-80.

22. Eicher, E.M., et al., *Hypophosphatemia: mouse model for human familial hypophosphatemic (vitamin D-resistant) rickets.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1976. **73**(12): p. 4667-71.

23. Brickman, A.S., et al., *Actions of 1,25-dihydroxycholecalciferol in patients with hypophosphatemic, vitamin-D-resistant rickets.* N Engl J Med, 1973. **289**(10): p. 495-8.

24. Kempson, S.A., et al., *Parathyroid hormone action on phosphate transporter mRNA and protein in rat renal proximal tubules.* Am J Physiol, 1995. **268**(4 Pt 2): p. F784-91.

25. Tenenhouse, H.S., et al., *Effect of P(i) restriction on renal Na(+)-P(i) cotransporter mRNA and immunoreactive protein in X-linked Hyp mice.* Am J Physiol, 1995. **268**(6 Pt 2): p. F1062-9.

26. Tenenhouse, H.S., et al., *Differential expression, abundance, and regulation of Na+-phosphate cotransporter genes in murine kidney.* Am J Physiol, 1998. **275**(4 Pt 2): p. F527-34.

27. Beck, L., et al., *Targeted inactivation of Npt2 in mice leads to severe renal phosphate wasting, hypercalciuria, and skeletal abnormalities.* Proc Natl Acad Sci U S A, 1998. **95**(9): p. 5372-7.

28. Meyer, R.A., Jr., M.H. Meyer, and R.W. Gray, *Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice.* J Bone Miner Res, 1989. **4**(4): p. 493-500.

29. Nesbitt, T., et al., *Crosstransplantation of kidneys in normal and Hyp mice. Evidence that the Hyp mouse phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect.* J Clin Invest, 1992. **89**(5): p. 1453-9.

30. Morgan, J.M., et al., *Renal transplantation in hypophosphatemia with vitamin D-resistant rickets.* Arch Intern Med, 1974. **134**(3): p. 549-52.

31. Nesbitt, T., M.K. Drezner, and B. Lobaugh, *Abnormal parathyroid hormone stimulation of 25-hydroxyvitamin D-1 alpha-hydroxylase activity in the hypophosphatemic mouse. Evidence for a generalized defect of vitamin D metabolism.* J Clin Invest, 1986. **77**(1): p. 181-7.

32. Tenenhouse, H.S., A. Yip, and G. Jones, *Increased renal catabolism of 1,25-dihydroxyvitamin D3 in murine X-linked hypophosphatemic rickets.* J Clin Invest, 1988. **81**(2): p. 461-5.

33. Ecarot-Charrier, B., et al., *Defective bone formation by transplanted Hyp mouse bone cells into normal mice.* Endocrinology, 1988. **123**(2): p. 768-73.

34. Ecarot, B., et al., *Defective bone formation by Hyp mouse bone cells transplanted into normal mice: evidence in favor of an intrinsic osteoblast defect.* J Bone Miner Res, 1992. **7**(2): p. 215-20.

35. Xiao, Z.S., et al., *Intrinsic mineralization defect in Hyp mouse osteoblasts.* Am J Physiol, 1998. **275**(4 Pt 1): p. E700-8.

36. Marie, P.J. and F.H. Glorieux, *Histomorphometric study of bone remodeling in hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets.* Metab Bone Dis Relat Res, 1981. **3**(1): p. 31-8.

37. Rowe, P.S., et al., *MEPE, a new gene expressed in bone marrow and tumors causing osteomalacia.* Genomics, 2000. **67**(1): p. 54-68.

38. Fisher, L.W., et al., *Flexible structures of SIBLING proteins, bone sialoprotein, and osteopontin.* Biochem Biophys Res Commun, 2001. **280**(2): p. 460-5.

39. Martin, A., et al., *Degradation of MEPE, DMP1, and release of SIBLING ASARM-peptides (minhibins): ASARM-peptide(s) are directly responsible for defective mineralization in HYP.* Endocrinology, 2008. **149**(4): p. 1757-72.

40. Rowe, P.S., *The wrickkened pathways of FGF23, MEPE and PHEX.* Crit Rev Oral Biol Med, 2004. **15**(5): p. 264-81.

41. Rowe, P.S., et al., *MEPE has the properties of an osteoblastic phosphatonin and minhibin.* Bone, 2004. **34**(2): p. 303-19.

42. Bresler, D., et al., *Serum MEPE-ASARM-peptides are elevated in X-linked rickets (HYP): implications for phosphaturia and rickets.* J Endocrinol, 2004. **183**(3): p. R1-9.

43. Shimada, T., et al., *Cloning and characterization of FGF23 as a causative factor of tumor-induced osteomalacia.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2001. **98**(11): p. 6500-5.

44. Boskey, A.L., et al., *MEPE's diverse effects on mineralization.* Calcif Tissue Int, 2010. **86**(1): p. 42-6.

45. Kenneth E. White, Wayne E. Evans, Jeffery L.H. O'Riordan, Marcy C. Speer, Michael J. Econs, Bettina Lorenz-Depiereux, Monika Grabowski, Thomas Meitinger & Tim M. Strom, *Autosomal dominant hypophosphataemic rickets is associated with mutations in FGF23.* Nat Genet, 2000. **26**(3): p. 345-8.

46. White, K.E., T.E. Larsson, and M.J. Econs, *The roles of specific genes implicated as circulating factors involved in normal and disordered phosphate homeostasis: frizzled related protein-4, matrix extracellular phosphoglycoprotein, and fibroblast growth factor 23.* Endocr Rev, 2006. **27**(3): p. 221-41.

47. White, K.E., et al., *The autosomal dominant hypophosphatemic rickets (ADHR) gene is a secreted polypeptide overexpressed by tumors that cause phosphate wasting.* J Clin Endocrinol Metab, 2001. **86**(2): p. 497-500.

48. Shimada, T., et al., *Mutant FGF-23 responsible for autosomal dominant hypophosphatemic rickets is resistant to proteolytic cleavage and causes hypophosphatemia in vivo.* Endocrinology, 2002. **143**(8): p. 3179-82.

49. Larsson, T., et al., *Transgenic mice expressing fibroblast growth factor 23 under the control of the alpha1(I) collagen promoter exhibit growth retardation, osteomalacia, and disturbed phosphate homeostasis.* Endocrinology, 2004. **145**(7): p. 3087-94.

50. Shimada, T., et al., *FGF-23 transgenic mice demonstrate hypophosphatemic rickets with reduced expression of sodium phosphate cotransporter type IIa.* Biochem Biophys Res Commun, 2004. **314**(2): p. 409-14.

51. Kuro-o, M., *Klotho as a regulator of oxidative stress and senescence.* Biol Chem, 2008. **389**(3): p. 233-41.

52. Shimada, T., et al., *FGF-23 is a potent regulator of vitamin D metabolism and phosphate homeostasis.* J Bone Miner Res, 2004. **19**(3): p. 429-35.

53. Wang, H., et al., *Overexpression of fibroblast growth factor 23 suppresses osteoblast differentiation and matrix mineralization in vitro.* J Bone Miner Res, 2008. **23**(6): p. 939-48.

54. Shimada, T., et al., *Targeted ablation of Fgf23 demonstrates an essential physiological role of FGF23 in phosphate and vitamin D metabolism.* J Clin Invest, 2004. **113**(4): p. 561-8.

55. Sitara, D., et al., *Homozygous ablation of fibroblast growth factor-23 results in hyperphosphatemia and impaired skeletogenesis, and reverses hypophosphatemia in Phex-deficient mice.* Matrix Biol, 2004. **23**(7): p. 421-32.

56. Rowe, P.S., et al., *Surface plasmon resonance (SPR) confirms that MEPE binds to PHEX via the MEPE-ASARM motif: a model for impaired mineralization in X-linked rickets (HYP).* Bone, 2005. **36**(1): p. 33-46.

57. Addison, W.N., et al., *MEPE-ASARM peptides control extracellular matrix mineralization by binding to hydroxyapatite: an inhibition regulated by PHEX cleavage of ASARM.* J Bone Miner Res, 2008. **23**(10): p. 1638-49.

58. Rowe, P.S., et al., *Correction of the mineralization defect in hyp mice treated with protease inhibitors CA074 and pepstatin.* Bone, 2006. **39**(4): p. 773-86.

59. Matsumoto, N., et al., *Increased cathepsin D release by Hyp mouse osteoblast cells.* Am J Physiol Endocrinol Metab, 2005. **289**(1): p. E123-32.

60. Liu, S., et al., *Phosphorylated acidic serine-aspartate-rich MEPE-associated motif peptide from matrix extracellular phosphoglycoprotein inhibits phosphate regulating gene with homologies to endopeptidases on the X-chromosome enzyme activity.* J Endocrinol, 2007. **192**(1): p. 261-7.

61. Jonsson, K.B., et al., *Fibroblast growth factor 23 in oncogenic osteomalacia and X-linked hypophosphatemia.* N Engl J Med, 2003. **348**(17): p. 1656-63.

62. Wesseling-Perry, K., *FGF-23 in bone biology.* Pediatr Nephrol, 2010. **25**(4): p. 603-8.

63. Liu, S., et al., *Regulation of fibroblastic growth factor 23 expression but not degradation by PHEX.* J Biol Chem, 2003. **278**(39): p. 37419-26.

64. Lorenz-Depiereux, B., et al., *DMP1 mutations in autosomal recessive hypophosphatemia implicate a bone matrix protein in the regulation of phosphate homeostasis.* Nat Genet, 2006. **38**(11): p. 1248-50.

65. Feng, J.Q., et al., *Loss of DMP1 causes rickets and osteomalacia and identifies a role for osteocytes in mineral metabolism.* Nat Genet, 2006. **38**(11): p. 1310-5.

66. Berndt, T. and R. Kumar, *Phosphatonins and the regulation of phosphate homeostasis.* Annu Rev Physiol, 2007. **69**: p. 341-59.

67. Berndt, T.J., S. Schiavi, and R. Kumar, *"Phosphatonins" and the regulation of phosphorus homeostasis.* Am J Physiol Renal Physiol, 2005. **289**(6): p. F1170-82.

68. Liu, S., et al., *Overexpression of Phex in osteoblasts fails to rescue the Hyp mouse phenotype.* J Biol Chem, 2002. **277**(5): p. 3686-97.

69. Bai, X., et al., *Partial rescue of the Hyp phenotype by osteoblast-targeted PHEX (phosphate-regulating gene with homologies to endopeptidases on the X chromosome) expression.* Mol Endocrinol, 2002. **16**(12): p. 2913-25.

70. Erben, R.G., et al., *Overexpression of human PHEX under the human beta-actin promoter does not fully rescue the Hyp mouse phenotype.* J Bone Miner Res, 2005. **20**(7): p. 1149-60.

71. Yuan, B., et al., *Aberrant Phex function in osteoblasts and osteocytes alone underlies murine X-linked hypophosphatemia.* J Clin Invest, 2008. **118**(2): p. 722-34.

72. Saville, P.D., et al., *The effect of A.T. 10 on calcium and phosphorus metabolism in resistant rickets.* Clin Sci (Lond), 1955. **14**(3): p. 489-99.

73. West, C.D., et al., *Use of Phosphate Salts as an Adjunct to Vitamin D in the Treatment of Hypophosphatemic Vitamin D Refractory Rickets.* J Pediatr, 1964. **64**: p. 469-77.

74. DeLuca, H.F., *The kidney as an endocrine organ for the production of 1,25-dihydroxyvitamin D 3 , a calcium-mobilizing hormone.* N Engl J Med, 1973. **289**(7): p. 359-65.

75. DeLuca, H.F., et al., *25,26-dihydroxycholecalciferol, a metabolite of vitamin D3 with intestinal calcium transport activity.* Biochemistry, 1970. **9**(24): p. 4776-80.

76. Glorieux, F.H., et al., *X-linked hypophosphataemic rickets: Inadequate therapeutic response to 1,25-dihydroxycholecalciferol.* Lancet, 1973. **2**(7824): p. 287-9.

77. Harrell, R.M., et al., *Healing of bone disease in X-linked hypophosphatemic rickets/osteomalacia. Induction and maintenance with phosphorus and calcitriol.* J Clin Invest, 1985. **75**(6): p. 1858-68.

78. Lyles, K.W. and M.K. Drezner, *Parathyroid hormone effects on serum 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients with X-linked hypophosphatemic rickets: evidence for abnormal 25-hydroxyvitamin D-1-hydroxylase activity.* J Clin Endocrinol Metab, 1982. **54**(3): p. 638-44.

79. Kruse, K., *Calcium-Phosphat-Stoffwechselstörungen*. Pädiatrische Endokrinologie, ed. K. Kruse. Vol. 2. 1999, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

80. Makitie, O., et al., *Early treatment improves growth and biochemical and radiographic outcome in X-linked hypophosphatemic rickets.* J Clin Endocrinol Metab, 2003. **88**(8): p. 3591-7.

81. Patzer, L., *X-chromosomal vererbte hypophosphatämische Rachitis (Phosphatdiabetes).* Monatsschrift f. Kinderheilkunde, 2000. **148**(6): p. 564-571.

82. Verge, C.F., et al., *Effects of therapy in X-linked hypophosphatemic rickets.* N Engl J Med, 1991. **325**(26): p. 1843-8.

83. Friedman, N.E., B. Lobaugh, and M.K. Drezner, *Effects of calcitriol and phosphorus therapy on the growth of patients with X-linked hypophosphatemia.* J Clin Endocrinol Metab, 1993. **76**(4): p. 839-44.

84. Chesney, R.W., et al., *Long-term influence of calcitriol (1,25-dihydroxyvitamin D) and supplemental phosphate in X-linked hypophosphatemic rickets.* Pediatrics, 1983. **71**(4): p. 559-67.

85. Rivkees, S.A., et al., *Tertiary hyperparathyroidism during high phosphate therapy of familial hypophosphatemic rickets.* J Clin Endocrinol Metab, 1992. **75**(6): p. 1514-8.

86. Haffner, D., et al., *Disproportionate growth following long-term growth hormone treatment in short children with X-linked hypophosphataemia.* Eur J Pediatr, 1995. **154**(8): p. 610-3.

87. Seikaly, M.G., R. Brown, and M. Baum, *The effect of recombinant human growth hormone in children with X-linked hypophosphatemia.* Pediatrics, 1997. **100**(5): p. 879-84.

88. Baroncelli, G.I., et al., *Effect of growth hormone treatment on final height, phosphate metabolism, and bone mineral density in children with X-linked hypophosphatemic rickets.* J Pediatr, 2001. **138**(2): p. 236-43.

89. Makitie, O., et al., *Metabolic control and growth during exclusive growth hormone treatment in X-linked hypophosphatemic rickets.* Horm Res, 2008. **69**(4): p. 212-20.

90. Alon, U. and J.C. Chan, *Effects of hydrochlorothiazide and amiloride in renal hypophosphatemic rickets.* Pediatrics, 1985. **75**(4): p. 754-63.

91. Alon, U., L.S. Costanzo, and J.C. Chan, *Additive hypocalciuric effects of amiloride and hydrochlorothiazide in patients treated with calcitriol.* Miner Electrolyte Metab, 1984. **10**(6): p. 379-86.

92. Alon, U.S., et al., *Calcimimetics as an adjuvant treatment for familial hypophosphatemic rickets.* Clin J Am Soc Nephrol, 2008. **3**(3): p. 658-64.

93. Cohen, A. and S.J. Silverberg, *Calcimimetics: therapeutic potential in hyperparathyroidism.* Curr Opin Pharmacol, 2002. **2**(6): p. 734-9.

94. Hefti, F., *[Deviations in the axes of the lower extremities].* Orthopade, 2000. **29**(9): p. 814-20.

95. Evans, G.A., K. Arulanantham, and J.R. Gage, *Primary hypophosphatemic rickets. Effect of oral phosphate and vitamin D on growth and surgical treatment.* J Bone Joint Surg Am, 1980. **62**(7): p. 1130-8.

96. Berndt, M., et al., *Clinical course of hypophosphatemic rickets in 23 adults.* Clin Nephrol, 1996. **45**(1): p. 33-41.

97. Petje, G., et al., *Deformity correction in children with hereditary hypophosphatemic rickets.* Clin Orthop Relat Res, 2008. **466**(12): p. 3078-85.

98. Harrison, H.E., et al., *Growth disturbance in hereditary hypophosphatemia.* Am J Dis Child, 1966. **112**(4): p. 290-7.

99. Cagnoli, M., *Der Wachstumsverlauf bei Kindern mit Phosphatdiabetes - Eine retrospektive Analyse*. 1997, Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

100. Steendijk, R. and S.C. Latham, *Hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets; an observation on height and serum inorganic phosphate in untreated cases.* Helv Paediatr Acta, 1971. **26**(2): p. 179-84.

101. Reusz, G.S., et al., *X linked hypophosphataemia: treatment, height gain, and nephrocalcinosis.* Arch Dis Child, 1990. **65**(10): p. 1125-8.

102. Vaisbich, M.H. and V.H. Koch, *Hypophosphatemic rickets: results of a long-term follow-up.* Pediatr Nephrol, 2006. **21**(2): p. 230-4.

103. Tanner, J.M., R.H. Whitehouse, and M. Takaishi, *Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity, and weight velocity: British children, 1965. II.* Arch Dis Child, 1966. **41**(220): p. 613-35.

104. Seikaly, M.G., R.H. Browne, and M. Baum, *The effect of phosphate supplementation on linear growth in children with X-linked hypophosphatemia.* Pediatrics, 1994. **94**(4 Pt 1): p. 478-81.

105. Steendijk, R. and R.C. Hauspie, *The pattern of growth and growth retardation of patients with hypophosphataemic vitamin D-resistant rickets: a longitudinal study.* Eur J Pediatr, 1992. **151**(6): p. 422-7.

106. Petersen, D.J., et al., *X-linked hypophosphatemic rickets: a study (with literature review) of linear growth response to calcitriol and phosphate therapy.* J Bone Miner Res, 1992. **7**(6): p. 583-97.

107. Balsan, S. and M. Tieder, *Linear growth in patients with hypophosphatemic vitamin D-resistant rickets: influence of treatment regimen and parental height.* J Pediatr, 1990. **116**(3): p. 365-71.

108. Miyamoto, J., S. Koto, and Y. Hasegawa, *Final height of Japanese patients with X-linked hypophosphatemic rickets: effect of vitamin D and phosphate therapy.* Endocr J, 2000. **47**(2): p. 163-7.

109. Sochett, E., et al., *Growth and metabolic control during puberty in girls with X-linked hypophosphataemic rickets.* Horm Res, 2004. **61**(5): p. 252-6.

110. Marie, P.J., R. Travers, and F.H. Glorieux, *Healing of rickets with phosphate supplementation in the hypophosphatemic male mouse.* J Clin Invest, 1981. **67**(3): p. 911-4.

111. Debre, R., *Toxic effects of overdosage of vitamin D2 in children.* Am J Dis Child, 1948. **75**(6): p. 787-91.

112. Alon, U., W.H. Brewer, and J.C. Chan, *Nephrocalcinosis: detection by ultrasonography.* Pediatrics, 1983. **71**(6): p. 970-3.

113. Hoyer PF, R.G., Latta K, Feickert HJ, Brodehl J, *Die Bedeutung der Ultraschalldiagnostik für die Therapie der familiären hypophosphatämischen Vitamin D resistenten Rachitis*. Ultraschalldiagnostik ´89, ed. I. Gebhardt , Hackeloer, B.J., Klinggräff, G., von Seitz, K. 1990, New York, Berlin, Heidelberg: Springer.

114. Hoyer, P.F., *Nephrokalzinose*. Ultraschalldiagnostik in Pädiatrie und Kinderchirurgie, ed. V. Hofmann, Deeg, K.H., Hoyer, P.F. 2004, Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

115. Taylor, A., N.H. Sherman, and M.E. Norman, *Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphatemia: effect of treatment versus disease.* Pediatr Nephrol, 1995. **9**(2): p. 173-5.

116. Moncrieff, M.W. and G.W. Chance, *Nephrotoxic effect of vitamin D therapy in vitamin D refractory rickets.* Arch Dis Child, 1969. **44**(237): p. 571-9.

117. Goodyer, P.R., et al., *Nephrocalcinosis and its relationship to treatment of hereditary rickets.* J Pediatr, 1987. **111**(5): p. 700-4.

118. Seikaly, M., R. Browne, and M. Baum, *Nephrocalcinosis is associated with renal tubular acidosis in children with X-linked hypophosphatemia.* Pediatrics, 1996. **97**(1): p. 91-3.

119. Eddy, M.C., W.H. McAlister, and M.P. Whyte, *X-linked hypophosphatemia: normal renal function despite medullary nephrocalcinosis 25 years after transient vitamin D2-induced renal azotemia.* Bone, 1997. **21**(6): p. 515-20.

120. Kooh, S.W., A. Binet, and A. Daneman, *Nephrocalcinosis in X-linked hypophosphataemic rickets: its relationship to treatment, kidney function, and growth.* Clin Invest Med, 1994. **17**(2): p. 123-30.

121. Knye, K., *Phosphatdiabetes und Nephrokalzinose - Ergebnisse einer multizentrischen Studie*. Dissertation 1997, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg.

122. Sayer, J.A., G. Carr, and N.L. Simmons, *Nephrocalcinosis: molecular insights into calcium precipitation within the kidney.* Clin Sci (Lond), 2004. **106**(6): p. 549-61.

123. Vervaet, B.A., et al., *The tubular epithelium in the initiation and course of intratubular nephrocalcinosis.* Urol Res. **38**(4): p. 249-56.

124. Reusz, G.S., et al., *Evidence suggesting hyperoxaluria as a cause of nephrocalcinosis in phosphate-treated hypophosphataemic rickets.* Lancet, 1990. **335**(8700): p. 1240-3.

125. Patzer, L., et al., *Urinary supersaturation of calcium oxalate and phosphate in patients with X-linked hypophosphatemic rickets and in healthy schoolchildren.* J Pediatr, 1999. **135**(5): p. 611-7.

126. Rasmussen, H., et al., *Long-term treatment of familial hypophosphatemic rickets with oral phosphate and 1 alpha-hydroxyvitamin D3.* J Pediatr, 1981. **99**(1): p. 16-25.

127. Chan, J.C., U. Alon, and G.M. Hirschman, *Renal hypophosphatemic rickets.* J Pediatr, 1985. **106**(4): p. 533-44.

128. Coe, F. and J.H. Parks, *Defenses of an unstable compromise: crystallization inhibitors and the kidney's role in mineral regulation.* Kidney Int, 1990. **38**(4): p. 625-31.

129. Parks, J.H., M. Coward, and F.L. Coe, *Correspondence between stone composition and urine supersaturation in nephrolithiasis.* Kidney Int, 1997. **51**(3): p. 894-900.

130. Alon, U., et al., *Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse.* J Pediatr, 1992. **120**(6): p. 899-905.

131. Makitie, O., S.W. Kooh, and E. Sochett, *Prolonged high-dose phosphate treatment: a risk factor for tertiary hyperparathyroidism in X-linked hypophosphatemic rickets.* Clin Endocrinol (Oxf), 2003. **58**(2): p. 163-8.

132. Carpenter, T.O., et al., *Nocturnal hyperparathyroidism: a frequent feature of X-linked hypophosphatemia.* J Clin Endocrinol Metab, 1994. **78**(6): p. 1378-83.

133. Alon, U.S., *Nephrocalcinosis.* Curr Opin Pediatr, 1997. **9**(2): p. 160-5.

134. Ferrari, S.L., J.P. Bonjour, and R. Rizzoli, *Fibroblast growth factor-23 relationship to dietary phosphate and renal phosphate handling in healthy young men.* J Clin Endocrinol Metab, 2005. **90**(3): p. 1519-24.

135. Burnett, S.M., et al., *Regulation of C-terminal and intact FGF-23 by dietary phosphate in men and women.* J Bone Miner Res, 2006. **21**(8): p. 1187-96.

136. Perwad, F., et al., *Dietary and serum phosphorus regulate fibroblast growth factor 23 expression and 1,25-dihydroxyvitamin D metabolism in mice.* Endocrinology, 2005. **146**(12): p. 5358-64.

137. Kolek, O.I., et al., *1alpha,25-Dihydroxyvitamin D3 upregulates FGF23 gene expression in bone: the final link in a renal-gastrointestinal-skeletal axis that controls phosphate transport.* Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2005. **289**(6): p. G1036-42.

138. Imel, E.A., et al., *Treatment of X-linked hypophosphatemia with calcitriol and phosphate increases circulating fibroblast growth factor 23 concentrations.* J Clin Endocrinol Metab. **95**(4): p. 1846-50.

139. Kawata, T., et al., *Parathyroid hormone regulates fibroblast growth factor-23 in a mouse model of primary hyperparathyroidism.* J Am Soc Nephrol, 2007. **18**(10): p. 2683-8.

140. Aono, Y., et al., *Therapeutic effects of anti-FGF23 antibodies in hypophosphatemic rickets/osteomalacia.* J Bone Miner Res, 2009. **24**(11): p. 1879-88.

141. Thomas, L., *Labor und Diagnose - Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik*. 6 ed. 2005, Frankfurt/Main: TH-Books-Verlags-Gesellschaft.

142. Schnabel, D., Haffner, D., *Diagnostik und Therapie der Rachitis (Weiterbildung, Zertifizierte Fortbildung).* Monatsschrift f. Kinderheilkunde, 2005. **153**(1): p. 77-90.

143. Kromeyer-Hauschild, K., *Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben.* Monatsschrift f. Kinderheilkunde, 2001. **149**(8): p. 807-818.

144. Haffner, D., et al., *Long-term outcome of paediatric patients with hereditary tubular disorders.* Nephron, 1999. **83**(3): p. 250-60.

145. Juppner, H., M. Wolf, and I.B. Salusky, *FGF-23: More than a regulator of renal phosphate handling?* J Bone Miner Res, 2010. **25**(10): p. 2091-7.

Danksagung

Ich möchte mich bei meinem Betreuer Herrn Prof. Dr. med. Klaus Mohnike für seine unermüdliche Inspiration und Bereitschaft bei der Realisierung dieser Arbeit bedanken. Gleichermaßen gilt mein Dank auch Susann Empting für Ihre tatkräftige Hilfe.
Hervorheben möchte ich auch die Zusammenarbeit mit Frau Anke Lux vom Institut für Biometrie, die es nie leid war, immer noch eine Frage zur Datenauswertung von mir zu bekommen.
Mein herzlicher Dank gilt auch den Schwestern der Universitätskinderklinik in der Ambulanz-Aufnahme und der endokrinologischen Tagesklinik für die wiederholte Beschaffung der Krankenakten.
Für ihre schnelle und kurzfristige Hilfe bei der Gestaltung einer Abbildung möchte ich Frau Annelie Rowlin vom Audiovisuellen Medienzentrum danken. Lieben Dank an Theresa Schedl und Christian Gebhardt, die sich tapfer diese Arbeit zur Brust genommen haben.
Meine grundlegende Dankbarkeit gebührt meinen tollen Eltern, die mich mein ganzes Leben uneingeschränkt unterstützt und gefördert haben. Ohne euch wäre das alles gar nicht möglich gewesen.
Meine Tochter verzaubert mich seit ihrer Geburt jeden Tag mit ihrem Lächeln und ließ damit auch so manchen Frust verschwinden. Danke Coco.
Ein ganz besonderer Dank geht an einen ganz besonderen Menschen. Danke für Dich. Ich liebe Dich.

Erklärung

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

Zwischen Aufholwachstum und Nephrokalzinose – das therapeutische Dilemma bei X-chromosomaler hypophosphatämischer Rachitis (XLHR)

in der Universitätskinderklinik, Bereich Pädiatrische Endokrinologie

mit Unterstützung durch

Herrn Prof. Dr. med. Klaus Mohnike 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 diese Dissertation bisher an keiner in- und ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, den 20.06.2011

Lebenslauf

Name:	Richter
Vorname:	Ronald
Geburtsdatum:	22.12.1982
Geburtsort:	Frankfurt (Oder)
Familienstand:	ledig

Schulbildung

1989 - 1995	Grundschule „Geschwister Scholl“ Frankfurt (Oder)
1995 - 2002	Karl-Liebknecht-Gymnasium Frankfurt (Oder)
2002 - 2003	Zivildienst im Klinikum Frankfurt (Oder)

Studium

10/2003 - 11/2009	Studium der Humanmedizin an der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
11/2009	Staatsexamen (Gesamtnote: 2,0)

Beruf

seit 09/2010	Assistenzarzt in der Klinik für Neurochirurgie am Klinikum Magdeburg