

K. Kruse

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Lübeck

Aktuelle Aspekte der Vitamin-D-Mangel-Rachitis

Zusammenfassung

Hintergrund: Trotz Rachitisprophylaxe tritt die Vitamin-D-Mangel-Rachitis (VDR) in Deutschland noch immer relativ häufig auf. Aufgrund der Untersuchung eines großen Patientenkollektivs werden aktuelle Aspekte zur Häufigkeit, Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik der VDR dargestellt.

Methode: In einer retrospektiven Studie von 1989–1999 wurden 182 unbehandelte Kinder und Jugendliche mit gesicherter VDR erfasst und 4 verschiedenen Gruppen zugeordnet: 1. klassische Rachitis ($n=115$), 2. Antikonvulsivarachitis ($n=16$), 3. Rachitis bei schwerer Behinderung ($n=27$) und 4. so genannte Immigrantenrachitis ($n=24$). In den Seren aller und in den gleichzeitig gewonnenen Morgenurinproben der meisten Patienten wurden zahlreiche Parameter des Kalzium-, Knochen- und Vitamin-D-Stoffwechsels mit Hilfe etablierter Methoden untersucht.

Ergebnisse: Das mediane Alter betrug in den 4 Gruppen 13 Monate, 7,8 Jahre, 9 Jahre und 13 Jahre. Die klassische VDR (Gruppe 1) betraf vorwiegend Jungen (75 von 115 Kindern), die Immigrantenrachitis (Gruppe 4) vorwiegend Mädchen (20 von 24 Kindern), während für die beiden anderen Gruppen keine Geschlechtsabhängigkeit bestand. Unter Berücksichtigung der von den einseitigen Kliniken versorgten Kinder ergab sich für die VDR in Deutschland weiterhin eine hohe Inzidenz von über 400 Fällen/Jahr. Eine Auswertung der Laborparameter der homogensten und größten Patientengruppe, nämlich der Kinder mit klassischer VDR, ergab folgende Ergebnisse: Jeder 2. Patient hatte eine Hypokalzämie und jeder 5. Patient einen z. T. lebensbedrohlichen hypokalzämischen Krampfanfall. Die Serumkonzentrationen von Kalzium und Parathormon der hypokalzämischen Patienten mit und ohne Krampfanfälle unterschieden sich nicht signifikant ($p>0,05$). Eine Hypophosphatämie fand sich nur bei 63% der Kinder. Dagegen

waren ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei allen und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase bei 107 der 115 Kinder nachweisbar. Die Serumspiegel von 25-Hydroxyvitamin D (25-OHD) waren bei 109 Kindern erniedrigt und bei 6 der 115 Kinder normal. Die bei 24 Patienten gemessenen 1,25-Dihydroxyvitamin-D-Spiegel [1,25-(OH)₂D-Spiegel] waren normal oder erhöht. Parathormon war positiv zur Urin-cAMP-Ausscheidung korreliert ($p<0,01$), für Urin-cAMP fand sich eine negative Korrelation zum Serumphosphatspiegel ($p<0,01$). Beide Parameter der Nebenschilddrüsenaktivität zeigten dagegen keine Abhängigkeit vom Serumkalziumspiegel. Die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase war umso höher, je niedriger die Phosphat- und je höher die Parathormonkonzentration im Serum war (jeweils $p<0,01$). Der Serumspiegel des Vitamin-D-Hormons 1,25-(OH)₂D war positiv zur Serumkalziumkonzentration ($p<0,01$) und zum Indikator des Knochenabbaus Urinhydroxyprolin ($p<0,05$) korreliert. Urinhydroxyprolin war positiv zur Aktivität der alkalischen Phosphatase ($p<0,05$), zum Serumkalzium ($p<0,01$) und zum modernsten Osteoklastenmarker, Deoxypyridinolin im Urin ($p<0,01$), und negativ zum Serumphosphatspiegel ($p<0,05$) korreliert.

Schlussfolgerung: Die Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum, welche die Osteoblastenaktivität reflektiert, ist umso größer, je ausgeprägter die Hypophosphatämie und der sekundäre Hyperparathyreoidismus sind. Die Normokalzämie von Patienten mit VDR ist vorwiegend auf eine 1,25-(OH)₂D-stimulierte Kalziumfreisetzung aus dem Skelett zurückzuführen. Als diagnostische Serumlaborparameter zum Nachweis einer VDR sind die Aktivität der alkalischen Phosphatase, Parathormon und 25-OHD ausschlaggebend, während die Messung von 1,25-(OH)₂D ohne Aussage ist, da der Spiegel meist nicht erniedrigt ist. Für den Kinder- und Jugendarzt ergibt sich aufgrund der weiter-

hin hohen Inzidenz der VDR die Konsequenz, noch mehr als bisher während der ersten beiden Lebensjahre auf die regelmäßige Rachitisprophylaxe mit täglich 500 I.E. Vitamin D₃ und im gesamten Kindes- und Jugendalter, insbesondere bei den genannten Risikogruppen, auf eine adäquate Zufuhr von Vitamin D₃ und Kalzium mit der Nahrung zu achten.

Schlüsselwörter

Rachitis · Vitamin-D-Mangel · Antikonvulsivarachitis · Immigrantenrachitis

Die Rachitis bzw. Osteomalazie, definiert als gestörte Mineralisation und Desorganisation der Wachstumsfugen und mangelnde Mineralisation von Spongiosa und Kortikalis des Knochens [14], ist auf eine Herabsetzung des Kalziumphosphatprodukts im Serum zurückzuführen. Pathogenetisch können 2 verschiedene Rachitisgruppen unterschieden werden [10]:

1. Phosphopenische Rachitiden sind die Folge eines meist hereditären renalen Phosphatverlusts.
2. Kalzipenische Rachitiden sind vorwiegend auf eine erworbene Vitamin-D-Stoffwechselstörung oder selten eine mangelnde Kalziumzufuhr mit der Nahrung zurückzuführen.

Vitamin D wird durch UV-Strahlung (Wirkungsmaximum 290–320 nm) in der Haut gebildet oder über die Nahrung aufgenommen, anschließend in der Leber in 25-Hydroxyvitamin D (25-

Prof. Dr. K. Kruse

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin,

Universitätsklinikum

Lübeck, Ratzeburger Allee 160, 23538 Lübeck

K. Kruse

Actual aspects of vitamin D deficiency rickets

Summary

Background: Vitamin D deficiency rickets (VDR) is still a relatively frequent disorder in Germany despite prophylaxis with vitamin D₃. With regard to the investigation of a large collective of patients actual aspects of frequency, etiology, pathophysiology and diagnosis of VDR are presented.

Methods: In a retrospective study during the period from 1989–1999 we investigated 182 children with VDR who were divided into 4 different groups: 1. conventional VDR (*n*=115), 2. anticonvulsant drug induced rickets (*n*=16), 3. rickets associated with severe motor and mental handicaps (*n*=27) and 4. rickets in children of immigrants (*n*=24). In sera of all patients and morning urine samples of most patients several indices of calcium-, bone- and vitamin D-metabolism were investigated using established laboratory methods.

Results: The median age in the 4 groups was 13 months, 7, 8 years, 9 years, and 13 years, respectively. Conventional VDR (group 1) affected especially boys (75 of 115 patients), rickets in children of immigrants (group 4) especially girls (20 of 24 patients), whereas no sex dependence occurred in the other two groups. With regard to the care region of the pediatric clinics sending serum and urine probes it is speculated that the incidence of VDR in Germany is still high, amounting to about 400/year. The investigation of the greatest and most homogeneous group, i. e. conventional VDR, gave the following results: The disorder manifested particularly during January until June, 50% of the 115 patients were hypocalcemic and 20% of the 115 patients presented with hypocalcemic seizures, which were in some cases life threatening. The serum levels of calcium and parathyroid hormone were not different in the hypocalcemic patients with or without seizures (*p*>0.05). Only 63% of the 115 patients presented with hypophosphatemia, whereas secondary hyperparathyroidism was found in all patients. The activity of alkaline phosphatase was elevated in 107 patients and the serum level of 25-hydroxyvitamin D (25-OHD) was decreased in 106 of the 115 patients. In contrast, the serum levels of 1,25-dihydroxyvitamin D (1,25-(OH)₂D), which were measured in 24 patients, were normal or even elevated. Uri-

nary cAMP was negatively correlated to serum phosphate (*p*<0.01) and parathyroid hormone was positively correlated to urinary cAMP (*p*<0.01). Both indices of the parathyroid gland activity were not related to the serum calcium levels. The activity of alkaline phosphatase was the higher, the more decreased the serum level of serum phosphate and the more increased the serum parathyroid hormone concentration were (*p*<0.01). There was a positive relationship of the serum concentration of 1,25-(OH)₂D to the serum calcium level (*p*<0.01) and to the urinary excretion of hydroxyproline, an index of bone turnover (*p*<0.05). Urinary hydroxyproline was negatively correlated to the serum phosphate concentration (*p*<0.05) and was positively correlated to the activity of alkaline phosphatase (*p*<0.05), the serum calcium concentration (*p*<0.01) and the urinary excretion of deoxyypyridinoline, the best index of osteoclastic bone degradation (*p*<0.01).

Conclusions: The activity of alkaline phosphatase in serum, reflecting the osteoblastic activity, is the higher, the more pronounced the hypophosphatemia and the secondary hyperparathyroidism are. The normocalcemia of patients with VDR is predominantly due to 1,25-(OH)₂D-induced calcium mobilization from bone. With regard to the diagnosis of VDR, the measurement of alkaline phosphatase activity, intact parathyroid hormone and 25-OHD are decisive, whereas there is no indication for measuring 1,25-(OH)₂D levels, since the vitamin D-hormone concentrations may be normal or even elevated. The study indicates that the pediatricians should pay more attention to prevention of VDR with 500 IU vitamin D₃/day during the first two years of life and to adequate supply with calcium and vitamin D₃ during childhood and adolescence, especially in the above mentioned risk groups.

Key words

Rickets · Vitamin D deficiency ·
Anticonvulsant-drug induced rickets ·
Rickets of immigrants

OHD) und dann in der Niere in das aktive Vitamin-D-Hormon 1,25-Dihydroxyvitamin D [1,25-(OH)₂D] umgewandelt [7]. Letzteres stimuliert die Aufnahme von Kalzium (und Phosphat) aus dem Darm und zusammen mit Parathormon die Resorption von Kalzium (und Phosphat) aus dem Skelett [7].

Trotz einer seit über 60 Jahren bei uns eingeführten Rachitisprophylaxe tritt in Deutschland die Vitamin-D-Mangel-Rachitis (VDR) noch immer relativ häufig auf und der Pädiater muss die Erkrankung weiterhin differenzialdiagnostisch berücksichtigen. In der vorliegenden Arbeit sollen die Ergebnisse der Untersuchung eines großen Patientenkollektivs mitgeteilt und einige aktuelle Aspekte zur Häufigkeit, Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik der VDR dargestellt werden.

Patienten und Methode

Patienten

Wir untersuchten von 281 Patienten mit Verdacht auf VDR Serum- und Urinproben, die uns im Zeitraum von März 1989 bis März 1999 zugesandt wurden oder aus der eigenen Klinik stammten. Von den weiteren Auswertungen wurden 99 Patienten ausgeschlossen, da sie bereits mit Vitamin D behandelt wurden und die Diagnose VDR nicht mehr zu sichern war, oder da sie an hepatobiliären, gastrointestinalen oder renalen Erkrankungen litten.

Von den verbliebenen 182 Patienten standen uns die Arztberichte sowie vor der Behandlung entnommene Seren und auch meist ein gleichzeitig gewonnener morgendlicher Spontanurin zur Verfügung. Serum- und Urinproben wurden gekühlt nach Lübeck geschickt und bis zur Untersuchung eingefroren.

Die 182 Patienten wurden 4 Gruppen zugeordnet (Tabelle 1):

1. Klassische VDR (*n*=115)
2. Antikonvulsivarachitis (*n*=16)
3. Rachitis bei schwerer Behinderung (*n*=27)
4. so genannte Immigrantenrachitis (*n*=24)

Klassische VDR (*n*=115)

Bei den meisten dieser Patienten bestanden anamnestische Hinweise auf eine

unzureichende Rachitisprophylaxe, in Einzelfällen auch auf eine Fehlernährung. Der Altersmedian betrug 13 Monate mit einer Streuung von 1 Monat bis 4,2 Jahren. Nur 5 Patienten waren älter als 3 Jahre, 2 dieser Kinder wurden vegetarisch ohne Zusatz von Kalzium oder Vitamin D ernährt [6]. Es bestand ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts ($n=75$) und von deutschen Kindern gegenüber Ausländerkindern ($n=72$).

Antikonvulsivarachitis ($n=16$)

Diese Kinder wurden wegen einer Epilepsie seit mehreren Jahren mit Antikonvulsiva, vorwiegend Primidon, Phenytoin, Carbamazepin in Mono- oder Kombinationstherapie behandelt und hatten keine schwerwiegende Behinderung. Der Altersmedian betrug 7,8 Jahre ohne Geschlechtsabhängigkeit. Der Anteil der deutschen Kinder entsprach dem der ausländischen.

Rachitis bei schwerer Behinderung ($n=27$)

Die meisten dieser Kinder (13 Mädchen, 14 Jungen), die an einer Tetraspastik oder Hemiparese unterschiedlicher Genese litten, benötigten einen Rollstuhl und waren gleichzeitig auch schwer geistig behindert. 17 der 27 Kinder erhielten wegen eines zusätzlichen Anfallsleidens Antikonvulsiva. Der Altersmedian betrug 9 Jahre mit einer Streuung von 1,6–16,5 Jahren.

So genannte Immigrantenrachitis ($n=24$)

Diese Patienten stammten vorwiegend aus dem asiatischen Lebensraum und

waren mit ihren Familien meist erst einige Monate oder Jahre vor der Untersuchung nach Deutschland gezogen. Der Altersmedian betrug 13 Jahre, vorwiegend war das weibliche Geschlecht ($n=20$) betroffen. Klinisch waren die Jugendlichen durch Gangstörung, Muskelschwäche oder Beindeformitäten (Genua vara oder valga) auffällig geworden.

Methoden

Die Urinausscheidung von Kalzium, Gesamthydroxyprolin, zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat (cAMP) und freiem Deoxyypyridinolin (cross links) wurde auf Kreatinin bezogen. Die tubuläre Phosphatrückresorption wurde nach Gl. 1 berechnet:

$$\%TRP = 100 \times \left[1 - \frac{\text{Urin-Phosphat}}{\text{Serum-Phosphat}} \times \frac{\text{Serum-Cr}}{\text{Urin-Cr}} \right] \quad (1)$$

Das tubuläre Transportmaximum für Phosphat in Relation zur glomerulären Filtrationsrate [TmP(GFR)] wurde nach Walton u. Bijvoet bestimmt [16].

Kalzium, Phosphat, Kreatinin und die Aktivität der alkalischen Phosphatase wurden mit herkömmlichen Methoden im Autoanalyser gemessen. Die Bestimmung von intaktem Parathormon, 25-OHD und 1,25-(OH)₂D [9], Hydroxyprolin [11], cAMP [12] und Deoxyypyridinolin [1] erfolgte wie beschrieben. Die altersabhängigen Parameter (Phosphat und alkalische Phosphatase im Serum, cAMP und Hydroxyprolin im Urin sowie das TmP/GFR) wurden als SDS (standard deviation score) nach Gl. 2 ermittelt:

$$SDS = \frac{X_i - \bar{X}}{SD} \quad (2)$$

wobei X_i den aktuellen Wert des Patienten, \bar{X} den Mittelwert und SD die einfache

Standardabweichung der alters- und geschlechtsabhängigen Werte eines Normalkollektivs darstellen.

Statistische Methoden

Da die meisten Werte nicht normal verteilt waren, wurden jeweils der Median und die 25. und 75. Perzentile berechnet und der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test zum statistischen Vergleich eingesetzt. Die Signifikanzen von Korrelationen zwischen den einzelnen Parametern wurden im Spearman-Rank-Test ermittelt. Alle Analysen wurden mit der SPSS Statistik Software (SPSS, Chicago) durchgeführt.

Ergebnisse

Die Altersabhängigkeit der Rachitismanifestation in den Gruppen 1 (klassische VDR) und 4 (Immigrantenrachitis) ist in Abb. 1 für Mädchen (Abb. 1a) und Jungen (Abb. 1b) dargestellt. Zusätzlich ist die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit eingezeichnet, und es wird deutlich, dass die Patienten der beiden Gruppen in Phasen der höchsten Wachstumsraten, nämlich dem Säuglings- und frühen Kleinkindalter (klassische VDR) und während des Pubertätswachstumsschubs (Immigrantenrachitis) erkrankten.

Für die beiden anderen Gruppen bestand keine Abhängigkeit vom Alter oder Längenwachstum.

In Abb. 2 ist der Monat dargestellt, in dem die Rachitis diagnostiziert wurde. Eine jahreszeitliche Abhängigkeit bestand nur für Gruppe 1 (klassische VDR): Die meisten Kinder erkrankten in der Zeit von Januar bis Juni, Krampfanfälle traten besonders von Januar bis April auf.

Tabelle 1
Klinische Daten von 182 Patienten mit Vitamin-D-Mangel-Rachitis (VDR)

Gruppe	n	Geschlecht		Deutsch	Ausländer	Alter (Median und Streuung)
		w	m			
1 Klassische VDR	115	40	75	72	43	13 Monate (1 Monat bis 4,2 Jahre)
2 Antikonvulsivarachitis	16	6	8	8	8	7,8 Jahre (4 Monate bis 15 Jahre)
3 Rachitis bei schwerer Behinderung ^a	27	13	14	11	16	9 Jahre (1,6–16,5 Jahre)
4 So genannte Immigrantenrachitis	24	20	4	0	24	13 Jahre (9,8–14,8 Jahre)

^a17 der 27 Patienten erhielten wegen eines Anfallsleidens Antikonvulsiva

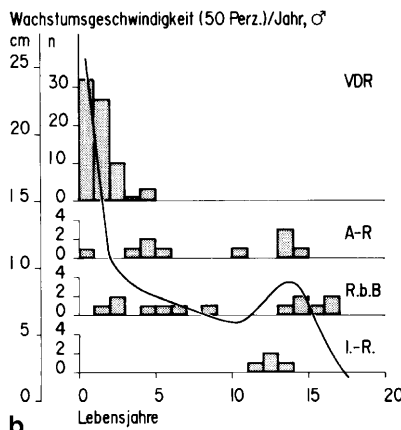
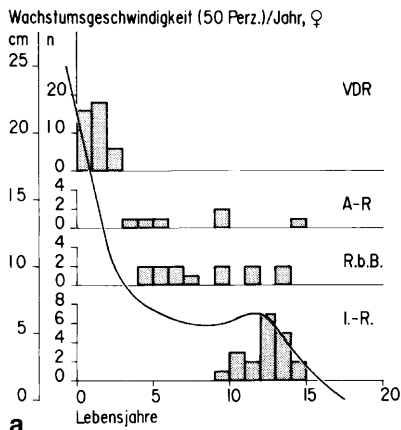


Abb. 1a,b ▲ Altersabhängigkeit der Rachitismanifestation bei Mädchen (a) und Jungen (b). Zusätzlich ist die mittlere Wachstumsgeschwindigkeit pro Jahr (50. Perzentile) eingezeichnet. VDR klassische Vitamin-D-Mangelrachitis; AR Antikonvulsivarachitis; RbB Rachitis bei schwerer Behinderung; IR Immigrantenrachitis

Tabelle 2 fasst die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels der 4 Patientengruppen zusammen. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen fanden sich lediglich für Serumphosphat und Urin-cAMP. Die höchsten Serumphosphat Spiegel wurden bei den Patienten mit Antikonvulsivarachitis gemessen, während die Parathormonabhängige Urin-cAMP-Ausscheidung bei den Kindern mit klassischer VDR und Behinderung am ausgeprägtesten gesteigert war.

In Tabelle 3 sind die wichtigsten Daten der größten und homogensten Patientengruppe, nämlich der Kinder mit klassischer VDR, zusammengefasst: Etwa die Hälfte der Patienten hatten eine Hypokalzämie, jeder 5. Patient wurde wegen eines hypokalzämischen Krampfanfalls stationär aufgenommen. Die Labor-

parameter dieser Kinder unterschieden sich nicht von denen der hypokalzämischen Patienten ohne Krampfanfälle. Die Medianwerte sowie die 25. und 75. Perzentile der Serumkalziumspiegel betragen bei den hypokalzämischen Kindern ohne Krampfanfälle ($n=36$) 1,75 mmol/l (1,13–2,08 mmol/l) und bei den hypokalzämischen Kindern mit Krampfanfällen 1,70 mmol/l (1,08–2,00 mmol/l) ($p>0,05$). Die Parathormonwerte betragen 225 pg/ml (149–281 pg/ml) bei den Kindern mit und 250 pg/ml (142–370 pg/ml) bei den Kindern ohne Krampfanfälle ($p>0,05$).

Eine Hypophosphatämie, definiert als Unterschreiten des altersabhängigen X-2SD-Bereichs, fand sich nur bei 63% der Kinder. Dagegen waren ein sekundärer Hyperparathyreoidismus bei allen und eine erhöhte Aktivität der alkalischen Serumphosphatase bei fast allen Patienten nachweisbar. Der Serumspiegel des die Vitamin-D-Versorgung gut dokumentierenden 25-OHD war bei 3/4 der Patienten stark, bei 1/4 der Patienten leicht erniedrigt und bei 6 der 115 Kinder normal. Diese Patienten unterschieden sich im Hinblick auf Anamnese sowie klinische und laborchemische Untersuchungen nicht von den anderen mit eindeutigem Vitamin-D-Mangel. Es ist daher denkbar, dass sie kurz vor der Untersuchung Vitamin D₃ erhalten oder durch Sonneneinwirkung gebildet hatten, oder dass die Rachitis auf einen Kalziummangel zurückzuführen war.

In Abb. 3 sind die signifikanten positiven und negativen Korrelationen der Laborparameter, wiederum nur der Kinder mit klassischer VDR, dargestellt. Parathormon korrelierte positiv zu Urin-cAMP ($p<0,01$) und zur Serumphosphataseaktivität ($p<0,01$), für Urin-cAMP (nicht Parathormon) fand sich eine negative Beziehung zum Serumphosphat Spiegel ($p<0,01$). Beide Parameter der Nebenschilddrüsenaktivität zeigten dagegen keine Abhängigkeit vom Serumkalziumspiegel. Für die Serumphosphatkonzentration ergab sich eine negative Korrelation zum Kalziumspiegel ($p<0,01$) und zur Phosphataseaktivität im Serum ($p<0,01$). Es fand sich eine positive Beziehung der Serumkonzentration des Vitamin-D-Hormons 1,25-(OH)₂D zum Serumkalziumspiegel ($p<0,01$) und zur Urinausscheidung von Hydroxyprolin ($p<0,05$). Letzterer Indikator des Knochenabbaus war positiv zur Phosphata-

seaktivität ($p<0,05$) und zum Kalzium ($p<0,01$) im Serum und (in der Abbildung nicht dargestellt) zum modernsten Osteoklastenmarker Deoxypyridinolin ($p<0,01$) und negativ zum Serumphosphat Spiegel ($p<0,05$) korreliert.

Diskussion

Aus unserer Studie ergeben sich die unten dargestellten Aspekte zur Häufigkeit, Ätiologie, Pathophysiologie und Diagnostik der VDR.

Häufigkeit

Unsere Untersuchung zeigt, dass die VDR in Deutschland nach wie vor keine Seltenheit darstellt. Dies gilt insbeson-

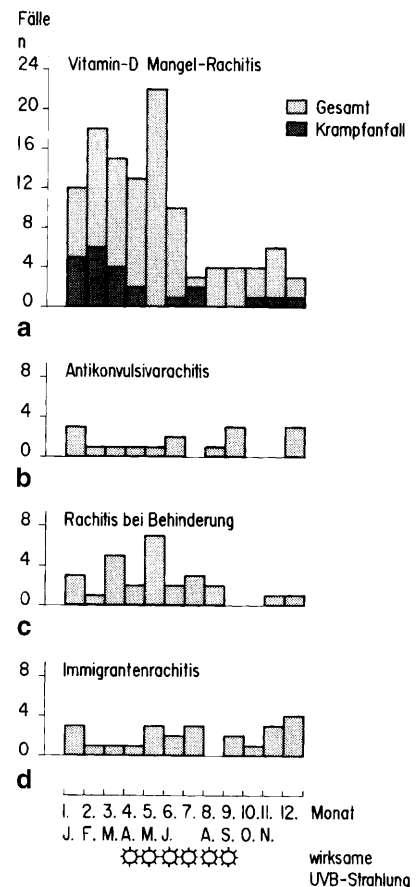


Abb. 2a-d ▲ Jahreszeitliche Abhängigkeit der Rachitismanifestation. In der Gruppe der Patienten mit klassischer VDR (a) sind die hypokalzämischen Patienten markiert, bei denen sich die Rachitis mit einem Krampfanfall manifestierte, d Monate, in denen nach Untersuchungen von Holick u. Adams [7] aufgrund der Lage Deutschlands (48. bis 54. Breitengrad) mit einer für die Vitamin-D-Bildung in der Haut wirksamen UVB-Strahlung zu rechnen ist

Tabelle 2

Untersuchungen des Kalzium- und Knochenstoffwechsels von 182 Patienten mit Vitamin-D-Mangel-Rachitis (VDR)

Gruppen	Serum						Urin					
	Kalzium [mM]	Phosphat (SDS)	AP (SDS)	PTH [pg/ml]	25-OHD [ng/ml]	1,25-(OH) ₂ D [pg/ml]	TRP [%]	TmP/GFR [SDS]	OHP/Cr (SDS)	cAMP/Cr (SDS)	DPD/Cr (nmol/ mmol)	
1. Klassische VDR												
<i>n</i>	115	115	115	115	115	24	87	87	85	79	27	
Median	2,13	-2,8	9	212	5	59,5	89	-2	3,3	10,4	70	
P25	1,75	-3,7	6	141	4	28,3	80,5	-3,1	1,3	5,6	55	
P75	2,33	-0,9	14	315	6,1	108,3	93	-0,9	6,4	16,8	114	
SD	0,38	-2,2	9,6	186	2,3	45,5	13,5	1,6	4,5	9,5	76,5	
2. Antikonvulsivarachitis												
<i>n</i>	16	16	16	16	16	4	13	13	13	11	1	
Median	2,02	-0,1	7	157	5	18	93	-0,9	3,5	3,1	-	
P25	1,76	-1,8	6	102	5	4,5	91	-1,9	1,7	1,6	-	
P75	2,31	0,9	10,8	236	7,6	60,8	94,2	-0,2	6,1	6	-	
SD	0,27	2,1	13,4	107	2,2	31,2	4,3	1,4	6	2,2	-	
3. Rachitis bei schwerer Behinderung												
<i>n</i>	27	27	27	27	27	6	20	20	20	20	1	
Median	1,9	-3,4	12	258	5	35,5	93,3	-1,8	2,8	9,7	-	
P25	1,65	-4,8	4	156	3,2	32,2	85	-3	0,8	5,4	-	
P75	2,23	-1,8	43	376	5,1	48,5	95	-0,2	20,2	16,8	-	
SD	0,34	2,5	18,9	276	1,8	15,6	8,9	2,3	11	9,4	-	
4. So genannte Immigrantenrachitis												
<i>n</i>	24	24	24	24	24	9	14	14	14	14	5	
Median	1,98	-2,2	9	305	5	44	92,5	-1,1	4,8	5,2	59	
P25	1,71	-2,9	4	226	3,6	21	85,8	-3,1	0,1	2,2	22	
P75	2,2	0,2	14,8	413	5	52,5	94,7	0,7	8,4	7,1	120,6	
SD	0,27	3	10,3	297	1,1	21,1	5,6	2,4	7,6	6	50,2	
Referenzbereich	-	2,1-2,65	-2 bis +2	-2 bis +2	15-55	10-50	30-90	85-95	-2 bis +2	-2 bis +2	-2 bis +2	15-50
Statistik	Gruppe											
	1/2		<i>p</i> <0,01	-	-	-	-	<i>p</i> <0,05	-	-	<i>p</i> <0,001	-
	1/3		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1/4		<i>p</i> <0,05	-	-	-	-	-	-	-	<i>p</i> <0,01	-
	2/3		<i>p</i> <0,01	-	<i>p</i> <0,01	-	-	-	-	-	<i>p</i> <0,01	-
	2/4		-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3/4		<i>p</i> <0,05	-	-	-	-	-	-	-	<i>p</i> <0,05	-

AP alkalische Phosphatase, Cr Kreatinin, TmP/GFR tubuläres Transportmaximum für Phosphat in Relation zur glomerulären Filtrationsrate, PTH Parathormon, OHP Hydroxyprolin, DPD Deoxyipyridinolin, TRP tubuläre Phosphatrückresorption, SDS standard deviation score

dere für die klassische VDR in den ersten Lebensjahren.

In 10 Jahren erhielten wir Serum- und Urinproben von etwa 200 Kindern, die die Kriterien eines Vitamin-D-Mangels erfüllten. Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Proben vorwiegend aus 10 Kinderkliniken stammten, die zusammen etwa 5% der gesamten Kinder in Deutschland betreuen, lässt sich abschätzen, dass die Inzidenz der VDR in Deutschland mindestens 400 Fälle pro Jahr beträgt.

Ätiologische Aspekte

Hauptursache für die klassische VDR dürfte eine unzureichende Rachitisprophylaxe in einer Lebensphase sein, in der der Vitamin-D-Bedarf aufgrund des starken Längenwachstums am größten ist und nur unzureichend durch die physiologische Vitamin-D₃-Bildung in der Haut unter Sonneneinwirkung kompensiert wird [4, 10, 15].

In unserem Untersuchungskollektiv ergab sich eine deutliche jahreszeitliche

Abhängigkeit der Rachitismanifestation mit Bevorzugung der Monate Januar bis Juni. Aufgrund der Untersuchungen von Holick u. Adams [7] ist in Deutschland (Breitengrad 48-54) nur in den Monaten von April bis September mit einer wirksamen UVB-Strahlung bzw. Vitamin-D₃-Bildung in der Haut bei ausreichender Sonnenexposition zu rechnen. Während in dieser Jahreszeit (April bis September) in unserem Kollektiv zwar hypokalzämische Krampfanfälle selten sind, zeigt die Rachitismanifestation keine

Tabelle 3

Laborchemische Daten bei klassischer VDR (n=115)

Laborchemische Daten	n	%
Hypokalzämie (Serumkalzium <2,1 mM)	59	51
Manifestation mit Krampfanfällen	23	20
Hypophosphatämie (Serumphosphat <X-2SD)	73	63
Alkalische-Phosphatase-Erhöhung (>X+2SD)	107	93
Parathormonerhöhung (>55 pg/ml)	115	100
25-OHD		
<6 ng/ml	84	73
6–9,9 ng/ml	25	22
>10 (maximal 12,8) ng/ml	6	5

Korrelation zur sonnenarmen Jahreszeit (Oktober bis März). Möglicherweise spielen für die Genese der klassischen VDR auch die Kalziumzufuhr und das Ausmaß der intestinalen Kalziumabsorption eine Rolle. Letztere ist individuell unterschiedlich und wird von genetischen Faktoren mitbestimmt [3].

Einige hypokalzämische Patienten mit klassischer VDR wurden mit protrahierten Krampfanfällen in die Klinik eingeliefert. Biochemische Unterschiede, z. B. im Ausmaß der Hypokalzämie oder der Höhe des PTH-Spiegels, fanden sich zwischen den Patienten mit und ohne Krampfanfälle in unserem Kollektiv nicht, sodass die unterschiedliche individuelle Krampfschwelle eine Rolle spielen dürfte.

Die Knabenwendigkeit der klassischen VDR, in unserem Kollektiv 75 Jungen gegenüber 40 Mädchen, bestätigt die Erfahrung anderer Untersucher [4] und ist ungeklärt.

Die Ursache der VDR bei den 3 anderen von uns untersuchten Gruppen ist multifaktoriell: Bei Patienten unter antikonvulsiver Therapie, insbesondere mit Phenytoin und Phenobarbital, ist die Rachitis durch einen gesteigerten Vitamin-D-Metabolismus mit Reduktion der 25-OHD-Serum-Spiegel als Folge einer hepatischen Enzyminduktion und z. T. durch eine direkte medikamentöse Hemmung der intestinalen Kalziumabsorption bedingt [8]. Nach eigenen Untersuchungen spielen auch eine antikonvulsivbedingte Hemmung der Sekretion von Kalzitronin und der dadurch hervorgerufene Wegfall der skelettprotektiven Wirkung dieses Hormons eine Rolle in der Genese der Osteopathie [8]. Die

in dieser Studie trotz eines sekundären Hyperparathyreoidismus nicht erniedrigten Serumphosphat Spiegel bestätigen frühere eigene Untersuchungen [8] und weisen auf eine antikonvulsivbedingte Hemmung der renalen Parathormonwirkung hin.

Die Pathogenese der Rachitis schwerstbehinderter Kinder ist ebenfalls vielschichtig: Neben einem vermehrten Kalziumverlust aus dem Skelett durch die Immobilisation bestehen zusätzliche Risikofaktoren, wie mangelnde Sonnentexposition, Ernährungsstörungen und mangelnde Vitamin-D₃- und Kalziumzufuhr sowie – wie auch bei einem großen Teil der von uns untersuchten Patienten – der negative Einfluss einer evtl. notwendigen antikonvulsiven Therapie.

Ursachen der so genannten Immigrantenrachitis sind die Fortsetzung der gewohnten Ernährungsweise mit faser-

reichen Getreiden und Hülsenfrüchten, die die Absorption von Vitamin-D-Metaboliten im Darm hemmen, sowie die mangelnde Aufnahme von phosphat- und Vitamin-D-haltigem Fleisch und Fisch. Daraus resultiert eine mangelnde Vitamin-D-, Kalzium- und Phosphatzufuhr über den Darm. Dieser Mangel wird jetzt nicht mehr – wie im sonnenreichen Herkunftsland – durch die natürliche Vitamin-D-Bildung über die Haut kompensiert und führt, besonders während des Pubertätswachstumsschubs, also in einer Phase eines hohen Bedarfs an Kalzium, Phosphat und Vitamin D, zur Rachitis [10].

Pathophysiologische Aspekte

Aufgrund der in Abb. 3 zusammengefassten Korrelationen ergeben sich z. T. neue pathophysiologische Aspekte der VDR. Obwohl diese prinzipiell für alle 4 von uns untersuchten Gruppen gelten, sollen die Zusammenhänge hier nur für die klassische VDR dargestellt werden, da dies die größte und homogenste Gruppe ist:

Die positiven Korrelationen der Serumspiegel des Vitamin-D-Hormons 1,25-(OH)₂D zur Serumkalziumkonzentration und zur Urinausscheidung von Hydroxyprolin, einem Marker für den Knochenabbau, weisen darauf hin, dass die Normokalzämie bei unbehandelten Patienten auf eine 1,25-(OH)₂D-induzierte Freisetzung von Kalzium aus dem Skelett zurückzuführen ist.

Die fehlende Korrelation zwischen Kalzium und Parathormon im Serum

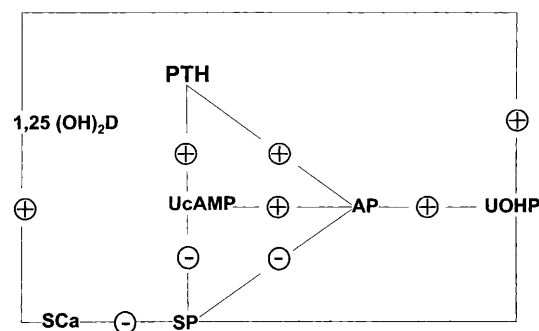


Abb. 3 ▲ Korrelationen der bei unbehandelten Patienten mit klassischer VDR gemessenen Laborparameter (n=115). Positive und negative Korrelationen sind zwischen den entsprechenden Parametern markiert. Die 3 Korrelationen der Urinausscheidung des Hydroxyprolins (UOHP) sind mit $p < 0,05$, alle anderen, einschließlich der hier nicht dargestellten positiven Korrelation von UOHP zu Deoxypyridinolin mit $p < 0,01$ signifikant. Sca Serumkalzium; SP Serumphosphat; UcAMP kreatininbezogene Ausscheidung von zyklischem Adenosin-3',5'-Monophosphat; 1,25-(OH)₂D 1,25-Dihydroxyvitamin D im Serum; PTH intaktes Parathormon im Serum; AP Aktivität der alkalischen Phosphatase im Serum

weist auf eine mögliche, durch den Vitamin-D-Mangel hervorgerufene, herabgesetzte Empfindlichkeit des Kalziumrezeptors der Nebenschilddrüsen hin: Trotz Normokalzämie haben die Patienten weiterhin einen sekundären Hyperparathyreoidismus.

Die Aktivität der alkalischen Serumphosphatase ist positiv zum Serumparathormon und negativ zum Serumphosphat korreliert, die Höhe der Serumphosphatase als Marker für die Osteoblastentätigkeit ist also sowohl vom Ausmaß des sekundären Hyperparathyreoidismus als auch der Hypophosphatämie abhängig. Dies erklärt, dass die Hyperphosphatasie bei Patienten mit Phosphatdiabetes (X-chromosomal erbliche hypophosphatämische Rachitis) wesentlich geringer ausgeprägt ist, da hier der zusätzliche Effekt des sekundären Hyperparathyreoidismus auf die Osteoblastenaktivität fehlt [10].

Serumparathormon ist zwar mit der Osteoblastenaktivität (alkalische Serumphosphatase), aber nicht mit der Osteoklastenaktivität (Urinhydroxyprolin) korreliert. Dies ist mit der Tatsache vereinbar, dass Osteoblasten, nicht jedoch Osteoklasten, Parathormonrezeptoren besitzen und Parathormon über die Stimulation der Osteoblasten eine durch Zytokine vermittelte erhöhte Aktivität der Osteoklasten und damit des Knochenabbaus hervorruft [10].

Auf der Basis dieser sowie früherer eigener und von anderen Autoren veröffentlichten Untersuchungen sind folgende pathophysiologischen Abläufe bei der klassischen VDR bedeutsam [2, 4, 5, 9, 12, 14, 15]:

1. Stadium 1

Im Stadium 1 tritt eine Hypokalzämie als Folge einer herabgesetzten intestinalen Absorption und Skelettmobilisation von Kalzium auf. Dies bewirkt einen sekundären Hyperparathyreoidismus mit Stimulation der Osteoblastenaktivität, erkennbar an erhöhten Spiegel von Parathormon und alkalischer Phosphatase im Serum. Normalerweise folgt ein rascher Übergang in das *Stadium 2*.

2. Stadium 2

Der sekundäre Hyperparathyreoidismus und der gleichzeitige Anstieg des Vitamin-D-Hormons $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ normalisieren den Serumkalzium-

spiegel durch Kalziumfreisetzung aus dem Skelett (erhöhte Urinhydroxyprolinausscheidung). Unklar ist, warum in diesem Stadium der sekundäre Hyperparathyreoidismus trotz Normokalzämie bestehen bleibt oder sogar weiter zunimmt. Neben einer durch den Vitamin-D-Mangel bedingten herabgesetzten Empfindlichkeit des Kalziumrezeptors der Nebenschilddrüsen ist auch eine gestörte Hemmung der Parathormonsekretion durch das in diesem Stadium normal oder sogar erhöhte $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ denkbar. Letzteres supprimiert normalerweise über spezifische Rezeptoren in der Nebenschilddrüse die Parathormonsekretion. Aufgrund der fehlenden Parathormonsuppression durch Serumkalzium und $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ sowie der eher hohen $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ -Spiegel müsste in diesem Rachitisstadium eigentlich eine Hyperkalzämie auftreten. Dies ist allerdings nicht der Fall, vermutlich aufgrund der inadäquaten Aufnahme von Kalzium über Darm, Skelett und Nieren. Während des 2. Stadiums entsteht aufgrund der Hypophosphatämie sowie des Parathormon- und $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ -induzierten Knochenabbaus eine manifeste Rachitis.

3. Stadium 3

Im Stadium 3 tritt wieder eine Hypokalzämie als Folge der jetzt verminderten $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ -Sekretion auf, die für die zunehmende Einschränkung der Kalziumaufnahme über den Darm und die jetzt im Gegensatz zum 2. Stadium trotz des weiter bestehenden Hyperparathyreoidismus nicht mehr ausreichende Kalziummobilisation aus dem Skelett verantwortlich ist. Es ist nämlich lange bekannt, dass ausreichende Spiegel von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ Voraussetzung für die Parathormonbedingte Kalziumresorption aus dem Skelett sind [7]. Die Kombination von Hypokalzämie und Hypophosphatämie bewirkt eine starke Herabsetzung des Kalziumphosphatprodukts im Serum und damit eine Zunahme der klinischen und röntgenologischen Rachitiszeichen.

Eine übliche Therapie mit Vitamin D_3 und Kalzium führt zu einem überschießenden Anstieg von $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ im Serum mit nachfolgender Normalisierung von Serumkalzium (durch

die Stimulation der Kalziumaufnahme über Darm und Skelett) und des Serumphosphats (durch Parathormonhemmung und vermehrte Phosphataufnahme über Darm und Skelett) und schließlich zur Ausheilung der Rachitis.

Diagnostische Aspekte

Als diagnostische Laborparameter sind aufgrund unserer Untersuchung die Messung von Kalzium und Phosphat nur bedingt geeignet, da nur 51% der unbehandelten Patienten mit klassischer VDR eine Hypokalzämie und nur 63% eine Hypophosphatämie aufwiesen. Dagegen sind die Serumkonzentration von Parathormon bei allen und die Aktivität der Serumphosphatase bei fast allen Patienten erhöht, also von großer diagnostischer Relevanz.

Die Messung des Vitamin-D-Hormons $1,25\text{-(OH)}_2\text{D}$ ist diagnostisch ohne jegliche Aussage, da der Spiegel bei unbehandelten Patienten meist normal oder sogar erhöht ist.

Dagegen erlaubt die Bestimmung von 25-OHD im Serum meist eine Aussage, ob ein Vitamin-D-Mangel vorliegt. Allerdings kann auch dieser Wert bei einer kurz vor der Untersuchung erfolgten Vitamin-D-Zufuhr über die Nahrung oder – nach Sonneneinwirkung – über die Haut normal sein.

Ich danke den medizinisch-technischen Assistentinnen Sabine Tiemann, Gudrun Pauch, Mechthild Schumann und Ritva Schroeder für die Messung der Parameter des Kalzium- und Knochenstoffwechsels und folgenden Kinderkliniken für die regelmäßigen Einsendungen von Serum- und Urinproben: Den Universitätskinderkliniken Kiel, Aachen, Hamburg-Eppendorf, Bochum und Datteln sowie den Kinderkliniken Lüdenscheid, Hamburg-Wilhelmstift, Hamburg-Altona und Stuttgart.

Literatur

1. Agbenu J, Kruse K (1997) Ausscheidung von Kollagen-Crosslinks im Morgenurin. Ein diagnostischer Index für den Knochenumsatz. *Monatsschr Kinderheilkd* 145:822–828
2. Arnaud CD (1991) Parathyroid hormone and its role in the pathophysiology of the common forms of rickets and osteomalacia. In: Glorieux FH (ed) *Rickets*. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol 21. Raven Press, New York, pp 47–61
3. Bishop N (1999) Rickets today – children still need milk and sunshine (editorial). *N Engl J Med* 341:602–603

Buchbesprechung

- David L (1991) Common vitamin D-deficiency rickets. In: Glorieux FH (ed) Rickets. Nestlé Nutrition Workshop Series. vol 21. Raven Press, New York, pp 107–122
- Fraser D, Koogh SW, Scriver CR (1967) Hyperparathyroidism as the cause of hyperaminoaciduria and phosphaturia in human vitamin D deficiency. *Pediatr Res* 1:425–435
- Grüttner R (1988) Die alternative Ernährung des Kindes. Ihre Vorzüge und ihre Risiken. *Monatsschr Kinderheilkd* 136:222–227
- Holick F, Adams JS (1998) Vitamin D metabolism and biological function. In: Avioli LV, Krane SM (eds) *Metabolic bone disease and clinically related disorders*, 3rd edn. Academic Press, San Diego, pp 123–164
- Kruse K (1982) On the pathogenesis of anticonvulsant-drug-induced alterations of calcium metabolism. *Eur J Pediatr* 138:202–205
- Kruse K (1995) Pathophysiology of calcium metabolism in children with vitamin D-deficiency rickets. *J Pediatr* 126:736–741
- Kruse K (1999) Kalzium-Phosphat-Stoffwechselstörungen. In: Kruse K (Hrsg) *Pädiatrische Endokrinologie*, 2. Aufl, Thieme, Stuttgart-New York, S. 111–166
- Kruse K, Kracht U (1983) Die Hydroxyprolin-Ausscheidung im Morgen-Urin. Ein geeigneter Parameter des Knochen-Umsatzes im Kindesalter. *Monatsschr Kinderheilkd* 131:797–803
- Kruse K, Bartels H, Kracht U (1989) Parathyroid function in different stages of vitamin D deficiency rickets. *Eur J Pediatr* 141:158–162
- Mankin HJ (1974) Rickets and osteomalacia, and renal osteodystrophy. Part I and II. *J Bone Joint Surg Am* 56:101–128, 352–386
- Markestad T, Halvorsen S, Seeger Halvorsen K, Aksnes L, Aarskog D (1984) Plasma concentrations of vitamin D metabolites before and during treatment of vitamin D deficiency rickets in children. *Acta Paediatr Scand* 73:225–231
- Pettifor JM, Daniels ED (1997) Vitamin D deficiency and nutritional rickets in children. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW (eds) *Vitamin D*. Academic Press, San Diego, pp 663–678
- Walton RJ, Bijvoet OLM (1975) Nomogram for derivation of renal threshold phosphate concentration. *Lancet* 2:309–310

Hrsg.: W. v. Eiff, H. Fenger, A. Gillesen
Der Krankenhausmanager

Berlin, Heidelberg, New York: Springer, 2000.
Mit CD-ROM, 784 S., 94 Abb.,
(ISBN 3-540-65735-5), Loseblatt, DM 298,—

Krankenhausmanagement ist längst nicht mehr nur eine Aufgabe für die Geschäftsführung oder die Administration eines Krankenhauses. Management ist längst eine Angelegenheit aller Berufsgruppen. Leider haben dies noch nicht alle gemerkt, die Bedeutung dieser Aufgabe für die Sicherung der Existenz eines Krankenhauses noch nicht so recht begriffen. Ob im ärztlichen, pflegerischen, medizinisch-technischen oder logistischen Bereich eines Krankenhauses, in jedem Bereich und fast an jedem Arbeitsplatz fallen in unterschiedlichem Maße Aufgaben des Managements an. Dabei muss unter diesem Begriff sicher mehr verstanden werden als nur der richtige und wirtschaftliche Umgang mit Finanzmitteln. In den Ausbildungsgängen der meisten im Krankenhaus tätigen Berufsgruppen kommt allerdings die Vermittlung von Grundkenntnissen über Managementtechniken und deren Bedeutung nicht vor. Die gesetzlichen Rahmenbedingungen im Gesundheitsbereich erfordern aber immer mehr ein Verhalten der darin Beschäftigten, das auch Kriterien des Krankenhausmanagement berücksichtigt.

Das gerade erschienene Werk „Der Krankenhausmanager“ liefert in diesem Dilemma sehr praktische und realistische Hinweise und Muster zu entsprechendem Verhalten. Von namhaften Herausgebern und Autoren werden nicht nur theoretische Erläuterungen gegeben, die gibt es auch bereits in großer Zahl. Das Buch zeichnet sich vielmehr durch Hinweise und Anleitungen zu ganz praktischem Management im Krankenhaus aus. Die Verfasser der einzelnen Beiträge kommen

zum großen Teil aus der Praxis, wissen also, wo im Alltag die Probleme liegen. Ergänzt werden die Abhandlungen in den einzelnen sehr übersichtlich gegliederten Abteilungen durch wenige theoretische Ausführungen. Hinweise auf gesetzliche Regelungen fehlen ebenso wenig wie Kapitel zu den einzelnen Berufsgruppen und ihren speziellen Belangen und Anforderungen. So findet jeder, der entsprechende Hilfen sucht, leicht und übersichtlich alle relevanten Themenkomplexe, von Finanzierung über Marketing, Personalmanagement für alle Berufsgruppen, medizinische Themen, Informationsverarbeitung und Internet bis hin zu den natürlich notwendigen Ausführungen zu Haftung, Vertrags- und Strafrecht. Hinweise zur Kostenrechnung gibt es ebenso wie Anregungen zur Finanzierung der unterschiedlichen Anlagegüter, Erläuterungen zur sogen. Drittmitteleinwerbung finden sich neben theoretischen und praktischen Anregungen zu Führungsverhalten und Motivation. Die ganze Palette der im Krankenhausalltag vorkommenden und wichtigen Themen ist behandelt. Der Praktiker findet

Anregungen und Hilfen von Praktikern, dies zeichnet dieses Buch aus.

Angesichts der kurzen Halbwertszeit medizinrelevanter Gesetze und Regelungen ist das Werk zu Recht als lose Blattsammlung konzipiert. Dies bedeutet für die Autoren eine permanente Herausforderung, läßt die Benutzer aber auf eine ständig aktuelle Unterstützung bei ihren Fragen und Problemen hoffen.

Der Krankenhausmanager soll und wird sich schnell einen festen Platz in Reichweite all derjenigen Beschäftigten in den Krankenhäusern, die sich als Manager verstehen, erobern. Jedenfalls ist dies dem Buch und den Krankenhausmanagern zu wünschen.

M. Gotthardt (Münster)

