

Kinderklinik- und Poliklinik der Technischen Universität  
München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. St. Burdach)

Korrelation von Knochendichte und biochemischen  
Knochenstoffwechsellmarkern bei  
niereninsuffizienten, dialysepflichtigen und  
nierentransplantierten Kindern

Matthias Neudeck

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der  
Technischen Universität München zur Erlangung des  
akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. P.J.K. Freisinger

2. Univ.-Prof. Dr. U. Heemann

Die Dissertation wurde am 26.06.2008 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät der Medizin am 28.04.2010  
angenommen.

*meinen Eltern*

## Abkürzungsverzeichnis

AP	-	Alkalische Phosphatase
BUA	-	Broaband Ultrasound Attenuation (MHz/dB)
CI	-	Konfidenzintervall
CRF	-	Chronische Niereninsuffizienz
CyA	-	Cyclosporin A
dB	-	Dezibel
DEXA	-	Dual- Energy X- ray Absorptiometry
D.h.	-	das heißt
Diff_BUA/SOS	-	Abweichung des Messwertes vom mittleren Normwert
Fa	-	Firma
GFR	-	Glomeruläre Filtrationsrate (ml/min)
HUS	-	Hämolytisch-Urämisches Syndrom
IL	-	Interleukin
kD	-	Kilo-Dalton
KO	-	Körperoberfläche
Krea	-	Kreatinin
NIMD	-	Kollektiv, dialysepflichtig
NIOD	-	Kollektiv chronisch niereninsuffizient, nicht dialysepflichtig
NITRAN	-	Kollektiv nach Nierentransplantation
NTX	-	Nierentransplantation
PTH	-	Parathormon
PICP	-	Prokollagen-I-Propeptid
ROI	-	Region of interest
QCT	-	quantitative Computer-Tomografie
SPA	-	Single Photon Absorptiometrie
SOS	-	Speed of Sound (m/s)
TNF	-	Tumor- Nekrosefaktor
Vit. D	-	Vitamin D
Z.n.	-	Zustand nach

# Inhaltsverzeichnis

1 -

<b>1. EINLEITUNG</b>	<b>- 6 -</b>
<b>1.1. Chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter</b>	<b>- 6 -</b>
1.1.1. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz	- 7 -
1.1.2. Häufigkeit der chronischen Niereninsuffizienz	- 7 -
1.1.3. Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz	- 7 -
1.1.4. Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz	- 8 -
1.1.5. Klinik der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern	- 9 -
<b>1.2. Die renale Osteopathie</b>	<b>- 10 -</b>
1.2.1. Aufbau und Umsatz des Knochengewebes	- 10 -
1.2.1.1. Histologische Differenzierung der renalen Osteopathie	- 12 -
1.2.3. Grundlagen des sekundären Hyperparathyreoidismus	- 13 -
1.2.4. Die renale Knochenerkrankung bei Zustand nach Nierentransplantation	- 16 -
1.2.5. Die Diagnostik der renalen Osteopathie	- 17 -
1.2.5.1. Laborparameter	- 18 -
1.2.5.2. Bildgebung	- 20 -
1.2.5.3. Histologie	- 23 -
<b>1.3. Die Knochendichtemessung mit Ultraschall</b>	<b>- 23 -</b>
1.3.1. Der Ultraschall – Physikalische Grundlagen	- 23 -
1.3.2. Der Ultraschall als Messenergie im biologischen Gewebe	- 24 -
<b>1.4. Zusammenfassung der Einleitung</b>	<b>- 26 -</b>
<b>1.5. Fragestellung</b>	<b>- 27 -</b>
<b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>	<b>- 28 -</b>
<b>2.2. Das Studienprotokoll</b>	<b>- 28 -</b>
<b>2.3. Die Studienpopulation</b>	<b>- 29 -</b>
<b>2.4. Gewinnung und Verarbeitung der Proben/Messdaten</b>	<b>- 30 -</b>
2.4.1. Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter	- 30 -
<b>2.5. Die Knochendichtemessung mit Ultraschall</b>	<b>- 31 -</b>
2.5.1. UBIS 5000	- 31 -
2.5.2. Ablauf der Knochendichtemessung mit Ultraschall	- 34 -
2.5.3. Die Parameter	- 35 -
2.5.4. Normwerte	- 35 -
<b>2.6. Röntgen der Hand</b>	<b>- 35 -</b>
<b>2.7. Statistische Auswertung</b>	<b>- 36 -</b>
<b>3. ERGEBNISSE</b>	<b>- 38 -</b>
<b>3.1. BUA</b>	<b>- 38 -</b>
3.1.1. BUA- Norm	- 38 -
3.1.2. BUA: Verlauf	- 40 -

3.1.2.1. Signifikanzen	- 42 -
<b>3.2. SOS</b>	<b>- 43 -</b>
3.2.1. SOS- Norm	- 43 -
3.2.2. SOS: Verlauf	- 45 -
3.2.2.1. Signifikanzen	- 47 -
<b>3.3. Knochenstoffwechselfparameter</b>	<b>- 48 -</b>
<b>3.4. Korrelationen und Signifikanzen aller Messungen</b>	<b>- 52 -</b>
3.4.1. tabellarisch	- 52 -
3.4.2. graphisch	- 53 -
<b>3.5. Röntgenbefunde der Hand</b>	<b>- 55 -</b>
3.6.4. Röntgenbefunde	- 55 -
<b>4. DISKUSSION</b>	<b>- 57 -</b>
<b>4.1. Diskussion der Methode</b>	<b>- 57 -</b>
4.1.1. Quantitativer Ultraschall des Calcaneus	- 57 -
4.1.2. Kollektiv	- 58 -
4.1.3. Knochenstoffwechselfparameter	- 59 -
<b>4.2. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>- 61 -</b>
4.2.1. BUA/SOS	- 61 -
4.2.1.1. Dialysepflichtige Gruppe (NIMD)	- 61 -
4.2.1.2. Chronisch niereninsuffiziente Gruppe (NIOD)	- 62 -
4.2.1.3. Nierentransplantierte Gruppe (NITRAN)	- 62 -
4.2.2. Knochenstoffwechselfparameter	- 63 -
4.2.2.1. Prokollagen-I-Propeptid	- 63 -
4.2.2.2. Alkalische Phosphatase	- 64 -
4.2.2.3. Parathormon	- 65 -
4.2.3. Röntgenbefunde	- 66 -
<b>4.4. Zusammenfassung</b>	<b>- 68 -</b>
<b>4.5. Aussichten</b>	<b>- 69 -</b>
<b>5. QUELLENVERZEICHNIS</b>	<b>- 70 -</b>
Curriculum vitae	-77-
Danksagung	-78-

## 1. Einleitung

### 1.1. Chronische Niereninsuffizienz im Kindesalter

Infolge einer Abnahme des funktionsfähigen Nierengewebes mit langsamer Verschlechterung der exkretorischen und inkretorischen Nierenfunktion kommt es zu irreversiblen Störungen in der Zusammensetzung des Harns und konsekutivem Anstieg der harnpflichtigen Substanzen im Serum (Urämie). Dies führt zu den verschiedensten Auswirkungen auf den Gesamtorganismus, auch auf den Knochenstoffwechsel (renale Osteopathie).

Hierbei kommt es unter anderem zu klinischen Erscheinungen am Skelett wie Knochenschmerzen, erhöhtes Frakturrisiko, Wachstumsstörungen und Immobilität.

In den letzten Jahren rückten diese Probleme in der Betreuung der chronisch nierensuffizienten Kinder hinsichtlich der Diagnostik, Verlaufskontrolle und Therapie in den Vordergrund, da durch therapeutische Verbesserungen die Lebenserwartung deutlich gesteigert werden konnte. Hinsichtlich der Diagnostik wurden in den letzten Jahren verschiedene Bildgebungsverfahren oder auch knochenspezifische Blutparameter untersucht, um die Stadien der renalen Osteopathie definieren zu können. Es konnte neben den Dialysepflichtigen auch bei über 50% der Patienten mit mittelgradiger CNI eine pathologische Knochenmorphologie nachgewiesen werden - bereits vor den Symptomen (47).

Mit dieser Arbeit sollen die Knochendichtemessung mit Hilfe von Ultraschall und zirkulierende Marker des Knochenstoffwechsels in ihrer Aussagekraft bezüglich der Diagnostik der renalen Osteopathie beurteilt werden.

Bei dem Kollektiv handelt es sich um chronisch nierensuffiziente Kinder, die sich im präterminal nierensuffizienten Zustand, unter Dialyse oder nach Transplantation befinden.

#### 1.1.1. Stadien der chronischen Niereninsuffizienz (28)

Man unterscheidet vier verschiedene Stadien der chronischen Niereninsuffizienz, abhängig von der noch vorhandenen glomerulären Filtrationsrate (GFR). Die Diagnose wird bei einem Abfall der GFR unter 80% der Altersnorm gestellt.

1. Milde Niereninsuffizienz: Stadium der vollen Kompensation - Reduzierte Clearance bei normalen Retentionswerten (GFR 50-80% der Altersnorm).

2. Moderate Niereninsuffizienz: Stadium der kompensierten Retention - Erhöhte Retentionswerte, Kreatinin > 1,2mg%, keine klinische Symptomatik (GFR 30-50%)

3. Präterminale Niereninsuffizienz: Stadium der dekompenzierten Retention (Präurämie) - Vorliegen urämischer Symptome; durch entsprechende konservative Therapie ist dieses Stadium reversibel (GFR 20-30%)

4. Dekompensierte Niereninsuffizienz: Urämie = Terminalstadium - Therapie nur mit Dialyse oder Transplantation möglich (GFR < 20%)

### 1.1.2. Häufigkeit der chronischen Niereninsuffizienz

In Deutschland erreicht jährlich etwa ein bis drei Kinder (unter 15 Jahren) pro Million Einwohner das Terminalstadium der Niereninsuffizienz und wird damit dialysepflichtig, die 4- bis 5fache Menge befindet sich im prädialytischen Zustand (kompensierte Retention). Es besteht eine deutliche Altersabhängigkeit mit kontinuierlicher Zunahme der Erkrankung über das Kindesalter hinaus (52,49).

### 1.1.3. Ursachen der terminalen Niereninsuffizienz

<b>Erkrankung</b>	<b>Nordamerika (n = 1725)</b>
Obstruktive Uropathie	26,1
A-/Hypo-/Dysplasie der Niere	19,9
Refluxnephropathie	9,0
Fokale und segmentale Glomerulosklerose	6,0
Polyzystische Nierenkrankheiten	4,2
Krankheiten des Immunsystems	3,1
Hämolytisch-urämisches Syndrom	2,3
Niereninfarkt	1,6
Pyelo-/Interstitielle Nephritis	1,6
Zytinose	1,5
Chronische Glomerulonephritis	1,0
Kongenitales nephrotisches Syndrom	0,6
Wilms-Tumor	0,6
Diabetische Glomerulopathie	0,2
Nicht klassifizierbare Krankheiten	9,0
Sonstige	12,1

Tabelle 1-1: Häufigkeit (%) von Nierenerkrankungen, die chronische Niereninsuffizienz verursachen (28)

Angeborene Entwicklungsstörungen der Nieren und der ableitenden Harnwege sind in den ersten fünf Jahren, die Glomerulonephritiden, HUS, irreversible toxische Zustände oder angeborene Tubulopathien in den höheren Altersstufen die häufigste Ursache der chronischen Niereninsuffizienz (28).

#### 1.1.4. Pathophysiologie der chronischen Niereninsuffizienz

Die irreversible Zerstörung des Nierenparenchyms führt zu einer Abnahme der glomerulären Filtrationsfläche und der Rückresorptionskapazität. Damit bei eingeschränkter Filtrationsoberfläche pro Zeiteinheit die gleiche Menge harnpflichtiger Substanzen filtriert werden kann, steigt die Konzentration dieser Substanzen im Blut zu einem neuen Gleichgewicht an, und zwar exponentiell zur Abnahme der Filtrationsrate, beginnend bei einer Einschränkung der GFR auf ca. 40-50 ml/min/1,73m<sup>2</sup> KO. Auf diese Weise wird die Ausscheidung der harnpflichtigen Substanzen bis zu einer Abnahme der GFR auf 5% der Norm aufrechterhalten (Stadium der kompensierten Retention). Die Verminderung der tubulären Rückresorptionsoberfläche bei gleichzeitiger Vermehrung der Filtrationslast der verbliebenen Nephrone führt zu einer Abnahme der Konzentrierungsfähigkeit mit konsekutivem Wasser- und Elektrolytverlust (osmotische Diurese) und zu einer Störung der Säureausscheidung. Die tubulären Funktionsverluste treten bei Uropathien früher auf als bei Glomerulopathien (28,2).

Aus dem Untergang der Nierenfunktion lassen sich weitgehend drei Konsequenzen ableiten (48, 3, 50):

- endokrine Minderfunktion mit Anämie, Blutungsneigung und arterieller Hypertonie
- Intoxikation durch verminderte Ausscheidung harnpflichtiger Substanzen
- renale Osteopathie bedingt durch Abnahme der Hydroxylierung von Vit. D (1.3)

Kalium benötigt die Na-K-ATPase um den ungleichen intra- und extrazellulären Konzentrationsunterschied (40:1) zu gewährleisten. Die Nieren sichern die Ausscheidung des Kaliums zu einem Anteil von über 90 %. Sinkt der pH- Wert im Blut um 0,1 ab, so steigt die Kaliumkonzentration im Serum um 0,5 mmol/l an und umgekehrt. Durch Steigerung der Sekretion im distalen Tubulus und auch im Darm kann das Kalium bis kurz vor der Terminalphase der Niereninsuffizienz ausgeglichen werden.

Calcium wird ebenfalls über die Nieren ausgeschieden. Regulatoren sind Parathormon, Calcitriol und Calcitonin, die an Darm, Knochen und Nieren angreifen. Schon im frühen Stadium der Niereninsuffizienz ist deren endokrine Funktion gestört, so dass Calcitriol und anschließend auch die intestinale Resorption von Calcium vermindert sind. Dadurch kommt es zum fast obligatorischen sekundären Hyperparathyreoidismus mit dem Beginn einer renalen Osteopathie.

Phosphat steigt bei Niereninsuffizienz aus zwei Gründen an: erschwerte Ausscheidung und vermehrte Mobilisierung des Phosphats aus dem Knochen durch erhöhtes Parathormon.

Der Säure-Basen-Haushalt ist bei fortgeschrittener Niereninsuffizienz durch die reduzierte renale Kapazität der Säureexkretion in Richtung einer metabolischen Azidose verschoben, einhergehend mit einer konsekutiven Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen (7).

#### 1.1.5. Klinik der chronischen Niereninsuffizienz bei Kindern

Folgende Symptome sind bei chronischer Niereninsuffizienz feststellbar:

Gesamtorganismus	Minderwuchs, verzögerte Pubertät
Haut	Grau-gelbliches Hautkolorit
Gehirn	Motorische Unruhe, Konzentrationsstörungen, Apathie, Krampfanfälle, Koma
Nerven	Polyneuritis, verlangsamte Leitgeschwindigkeit, Polyneuropathie
Herz, Kreislauf	Hypertension, Herzinsuffizienz, Perikarditis, Rhythmusstörungen
Lunge	Foetor uraemicus, Kussmaulsche Atmung, Lungenödem
Magen, Darm	Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Gastroenterokolitis
Blut	Anämie, Gerinnungsstörungen
Muskulatur	Schwäche, fibrilläre Zuckungen
Knochen	Wachstumsretardierung, Minderwuchs, Knochenschmerzen, Demineralisation, Osteopathie, Deformationen

Tabelle 1-2: Klinik der Niereninsuffizienz (52,2)

## 1.2. Die renale Osteopathie

### 1.2.1. Aufbau und Umsatz des Knochengewebes

Beim Knochen handelt es sich um bradytrophes Gewebe. Der Knochen befindet sich in ständiger Neubildung, im Um- und Abbau. Änderungen im Stoffwechsel des Knochens sind erst verzögert festzustellen, womit Diagnostik, Verlaufskontrollen und Therapie bei Knochenerkrankungen erschwert sind.

Zu 70-80% besteht der Knochen aus Cortikalis (oder Compacta), zu 20-30% aus trabekulärem Knochen (Spongiosa). Osteoblasten (Synthese der Knochenmatrix) und Osteoklasten (Resorption) stellen Funktionseinheiten dar, die für die ständige Erneuerung zuständig sind (57). Diese erfolgt sowohl in der Cortikalis (Osteone), als auch in der Spongiosa (Umbaupakete). Bei jungen Menschen spielen die sog. Knochenvorläuferzellen eine wichtige Rolle (3,58). Sie stammen von den Mesenchymzellen ab und bilden eine Stammzellpopulation, die sich zu stärker spezialisierten knochenbildenden Zellen (Osteoblasten und Osteozyten) differenzieren kann. Im inaktiven Zustand (bei Erwachsenen) sind sie spindelförmig, klein und liegen der Knochenoberfläche auf (55).

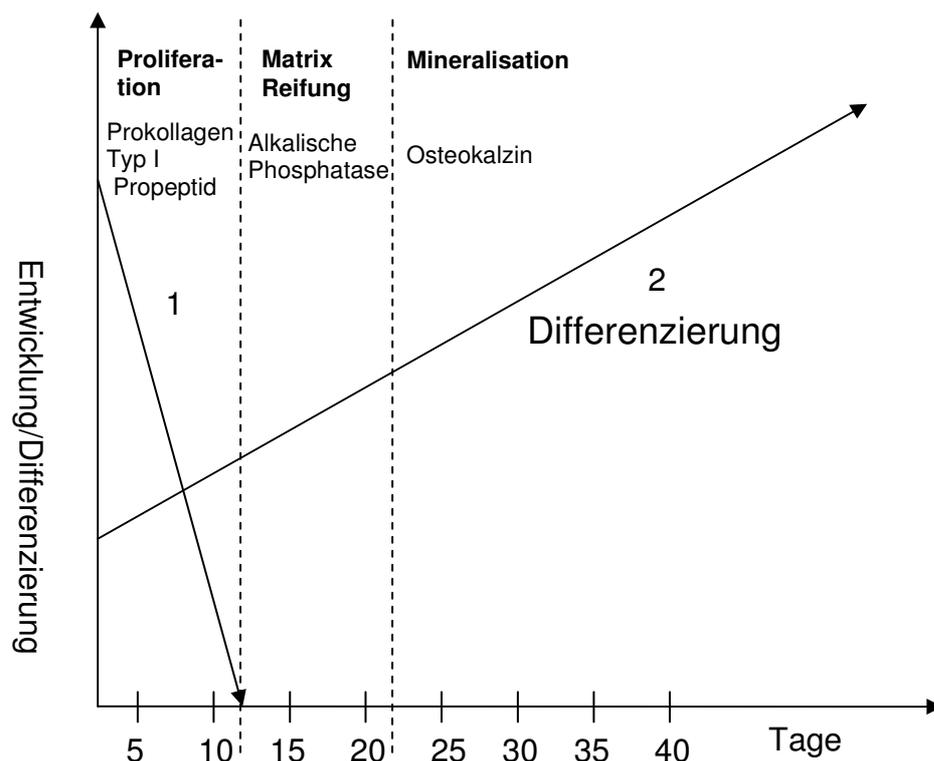
Zu Beginn der Erneuerung des Knochens resorbieren die aktivierten Osteoklasten Knochengewebe in Form von Resorptionslakunen. Mittels sezernierter Enzyme (11) werden kollagene Proteine und Glykosaminoglykane der angrenzenden Knochenmatrix hydrolytisch gespalten. Phosphat und Calcium werden aus dem Verbund des Hydroxylapatit gelöst, indem die mehrkernigen Osteoklasten ein saures Milieu (Sekretion organische Säuren) bewirken (3,55). Dieses erste Stadium dauert ca. 30-40 Tage und lässt sich unter der Resorptionsphase zusammenfassen.

Nach einem freien Intervall (sog. Umschaltphase) erfolgt in der Proliferationsphase die Ausdifferenzierung der mesenchymalen Vorläuferzellen zu Osteoblasten. Nach etwa 12 Tagen beginnt das Wiederauffüllen der Resorptionslakunen durch Osteoblasten, indem sie nicht mineralisierte organische Matrix bilden (Osteoid, bestehend aus Typ-I-Kollagen und Glykosaminoglykanen). Die alkalische Phosphatase ist der biochemische Indikator für diese Phase des Knochenaufbaus.

Nach einer Zeit von weiteren 12 Tagen beginnen die Osteoblasten die Mineralisation des Osteoids zu koordinieren womit die mechanische Festigkeit und Härte erreicht wird (3). Bei der Mineralisation handelt es sich um die Einlagerung von Hydroxylapatit ( $\text{Ca}_{10}[\text{PO}_4]_6(\text{OH})_2$ ) in die Osteoidmatrix. Hier wirken Proteine wie

Osteokalzin und alkalische Knochenphosphatase mit, indem sie die lokale Konzentration von Calcium und Phosphat erhöhen (55,58). Die Osteokalzin- Aktivität reflektiert diese Mineralisationsphase.

Die Dauer dieses gesamten Umbauprozesses beträgt beim Erwachsenen etwa 90-100 Tage. Histologische Veränderungen des Knochengewebes lassen auf Störungen der Funktionseinheiten schließen (3).



Graphik 1-2: Entwicklungssequenzen der Osteoblasten und biochemische Indikatoren.

Die mesenchymalen Vorläuferzellen entwickeln sich zu Osteoblasten (Pfeil 1), einhergehend mit der Ausdifferenzierung des Knochens (Pfeil 2) (45)

#### 1.2.1.1. Histologische Differenzierung der renalen Osteopathie

1. Osteitis fibrosa (High turnover, ausgeprägter sekundärer Hyperparathyreoidismus): Osteoidvermehrung und Knochenbildungsanstieg in gleichmäßigem Ausmaß mit ausbleibendem Mineralisationsdefekt. Vermehrte und übermäßig aktivierte Osteoblasten verursachen eine Kollagenüberproduktion mit resultierender Expansion der Osteoide und einem Anstieg von peritrabekulären irregulären Kollagenfibrillen im Sinne einer Fibrose (bestimmend für das Ausmaß). Zahlreiche und hypertrophe Osteoklasten verursachen einen Anstieg von Resorptionsarealen (Howship-Lakunen)(14).

2. Adynamische Knochenkrankung (Osteomalazie, Low turnover): Verdünnte Osteoidverknüpfungen im Sinne einer nicht aktiven Mineralisation mit konsekutiven Defekten der Knochenmatrix, fehlende Osteoblasten mit erosiver

Knochenoberfläche. Bei der adynamischen Knochenerkrankung überwiegt die fehlende Kollagenbildung durch Osteoblasten, die Osteomalazie ist durch die fehlende Mineralisation mit verlängerter Mineralisationszeit und das vergrößerte Osteoidvolumen charakterisiert (3,14).

3. Gemischte Formen: Einerseits ausgeprägter sekundärer Hyperparathyreoidismus mit Osteitis fibrosa (Anstieg der aktiven Osteoklasten, Fibrose der Knochenmatrix), andererseits trotz exzessiver PTH-Stoffwechsellage ausbleibende Mineralisation, zum Teil reduzierte Knochenbildungsrate (14).

### 1.2.3. Grundlagen des sekundären Hyperparathyreoidismus

Physiologischerweise wandeln 1- $\alpha$ -Hydroxylasen in den rindennahen Tubuluszellen der Niere das exogene Vitamin Calcidiol in den aktiven Metaboliten Calcitriol (1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) um. Calcitriol ist das aktive Vitamin D-Hormon und für den stetigen Knochenumbau zuständig. Nicht nur Calcitriol, sondern auch die insuffiziente Bildung eines weiteren Metaboliten, 24, 25, (OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, vergrößert das Ausmaß einer Osteomalazie. Mittels eines spezifischen Vit. D Rezeptors (VDR) an den Zellen der Nebenschilddrüsen wird die Transkription von PTH- mRNA und die Proliferation von Nebenschilddrüsenzellen gehemmt. So lässt sich der Mangel von Vit.D 3 aufgrund einer Niereninsuffizienz als ein wichtiger Faktor für die Entstehung des sekundären Hyperparathyreoidismus nennen.

Mehrere Faktoren beeinflussen die Synthese des Vitamin D<sub>3</sub>:

Phosphat: Der Abfall der glomerulären Filtrationsrate führt zu einer verminderten Phosphatresorption mit anschließendem Serum-Phosphat-Anstieg. Phosphat hemmt direkt den letzten Hydroxylierungsschritt von Vit.D<sub>3</sub> durch Hemmung der 1- $\alpha$ -Hydroxylase (54). Phosphat wirkt auch an den Zellen der Nebenschilddrüse, unabhängig von seiner Wirkung auf Vit. D (19). Es konnte gezeigt werden, dass Phosphat-Diät - neben einer Erhöhung des 1,25-VitD.- die Synthese von PTH und das Ausmaß des sekundären Hyperparathyreoidismus bei schwerer chronischer renaler Insuffizienz senken kann, unabhängig vom Einfluss auf Serumcalcium (54,19,54). Zum Mechanismus von Phosphat an den Zellen der Nebenschilddrüse und seiner Wirkung bzgl. der Hyperplasie der Zellen konnte noch keine eindeutige Aussage gemacht werden, es werden ein Natrium-Phosphatase-Cotrasporter (PiT-1) diskutiert, der die Phosphatkonzentration detektieren kann, die Regulation der PTH

mRNA, und die Aktivierung eines intrazellulären Signalweges (PLA2-AA), der die Calcium-abhängige Hemmung des PTH reguliert (54,14).

Calcium: Durch den 1,25(OH)Vit. D- Mangel entsteht eine Malabsorption von Calcium aus dem Darm. Der ausbleibende hemmende Effekt von Calcium auf die PTH- Synthese (CaR) lässt PTH ansteigen und verstärkt den sekundären Hyperparathyreoidismus(14). Die Osteoklasten werden im Laufe dieser Prozesse zunehmend resistent gegen die PTH- Wirkung, d.h. immer größere PTH- Konzentrationen sind notwendig, um den Calciumspiegel im Serum aufrecht zu erhalten. Histologisch lässt sich eine Demineralisation am Knochen erkennen (radiologisch: subperiostale Resorptionsherde).

Parathormon: PTH hemmt einerseits die Rückresorption von Phosphat und mobilisiert andererseits Calcium aus dem Knochen. Die Calcitriol-Bildung nimmt bereits im Frühstadium einer CNI (ab GFR 60-80ml/min) aufgrund höherer PTH- Spiegel ab. Wiederum bewirkt der erhöhte Phosphatspiegel eine erhöhte Parathormonausschüttung.

Die Unfähigkeit der Tubuluszellen, die Calcitriol- Hydroxylierung bei PTH- Überschuss zu kompensieren, konnte experimentell schon in der Frühphase der chronischen Niereninsuffizienz nachgewiesen werden (11).

So diskutiert man heute die Synthesestörung von Vit.D<sub>3</sub> als wichtigstes Phänomen in der Pathogenese des sekundären Hyperparathyreoidismus bereits in der Frühphase der chronischen Niereninsuffizienz (48).

Calcium-sensitive Rezeptoren vermitteln eine PTH- Synthesehemmung an den Parathyroidea- Zellen (22). Ähnlich den Vit. D Rezeptoren (VDR) weisen Untersuchungen auf eine Herabregulation (durch Calcitriol:(11)) bei urämischer Stoffwechsellage hin (22), mit anderen Worten: es wird der Set- Point für die Calcium-Regulation der PTH- Sekretion erhöht mit der Folge einer verminderten Calcium-Sensing-Rezeptor-Konzentration (CaR) in den Nebenschilddrüsen(48,11). Somit sind erhöht- normale Calcium-Werte erstrebenswert (54). Niedrige Calcium-Werte können die PTH- Synthese erhöhen, während normalhohe bis hohe Werte fast keine umgekehrte Wirkung haben(11). Bisher konnte kein sicherer Zusammenhang zwischen dem Serum-Calcium-Spiegel und der Proliferation von Nebenschilddrüsengewebe bewiesen werden(11). Die Parathyroideazellen werden hyperplastisch (nodulär/ diffus, monoklonal) und durch Abbau der entsprechenden Rezeptoren resistent gegen Vit. D (54,11). Dieser Mechanismus wird durch

Urämietoxine verstärkt. Somit nimmt der hemmende Effekt von Vit. D auf die PTH-Synthese und auf die Hyperplasie der Nebenschilddrüse (11) ab. Durch therapeutische Gabe von Calcitriol konnte die Hypertrophie der Parathyroidea verzögert werden (54,19).

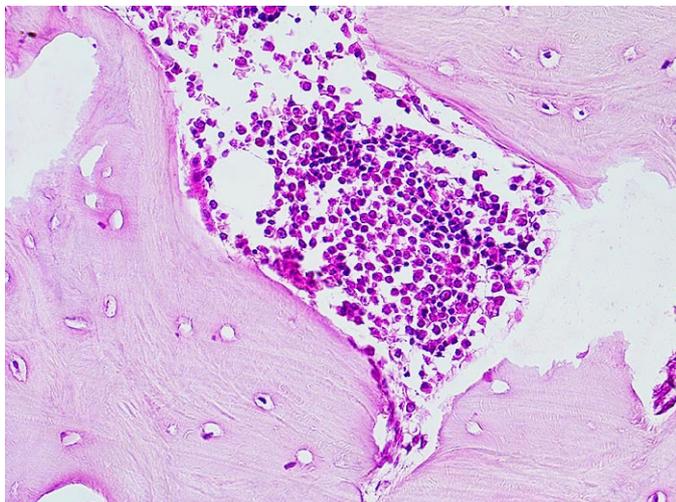
Es gibt einen selbständigen sekretorischen Mechanismus in der Parathyroidea, der sich weder durch hohes Calcium, noch durch Calcitriol-Substitution unterdrücken lässt. Er nimmt nur einen geringen Anteil der Stimulation zur PTH- Synthese ein. Im Falle von 50-100facher Vergrößerung der Nebenschilddrüse bei hyperthyreoidaler Stoffwechsellage jedoch kommt dieser Faktor klinisch sehr zum Tragen(54).

An den Knochenzellen existiert ein PTH-spezifischer Rezeptor (Regulation der Osteoblasten, indirekt auch der Osteoklasten (22)). Während der chronischen Niereninsuffizienz ist die PTH-Bindung an den Rezeptor und die Aktivierung der Transduktionssignale postrezeptorisch herunterreguliert. Dies spricht für eine gewisse PTH-Resistenz am Knochen, die sich bei Dialysepatienten klinisch durch eine adynamische Knochenerkrankung bei normalen PTH-Werten und eine Osteitis fibrosa bei erhöhten PTH-Werten äußert (22). Es konnte gezeigt werden, dass diese PTH-Resistenz der Knochenzellen durch Calcitriol-Substitution bekämpft werden kann(11).

Auch die metabolische Azidose (hier: renale tubuläre Azidose) ist ein Faktor der renalen Osteodystrophie. Als Voraussetzung für eine erfolgreiche Calcitriol-Substitution muss der Säure-Basen Haushalt ausgeglichen sein (57). Zudem wurden Zusammenhänge zwischen renaler tubulärer Azidose und Wachstumsverzögerung und Rachitis bei Kindern und Osteomalazie bei Erwachsenen gefunden (19,27). Therapeutische Maßnahmen haben gezeigt, dass mit der Bekämpfung der metabolischen Azidose und der Normalisierung des PTH der Progress des sekundären Hyperparathyreoidismus und der Osteitis fibrosa besser verzögert werden kann als mit einer der Maßnahmen allein (59,27). Zudem kann bei strikter Korrektur der Azidose die Hemmung von PTH durch Calcium forciert werden(27).

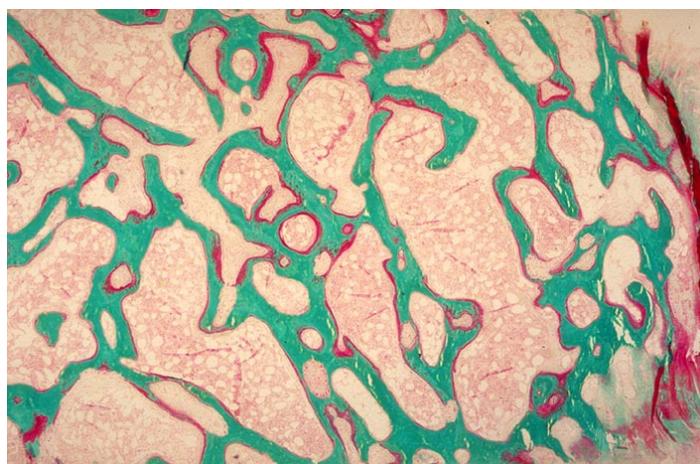
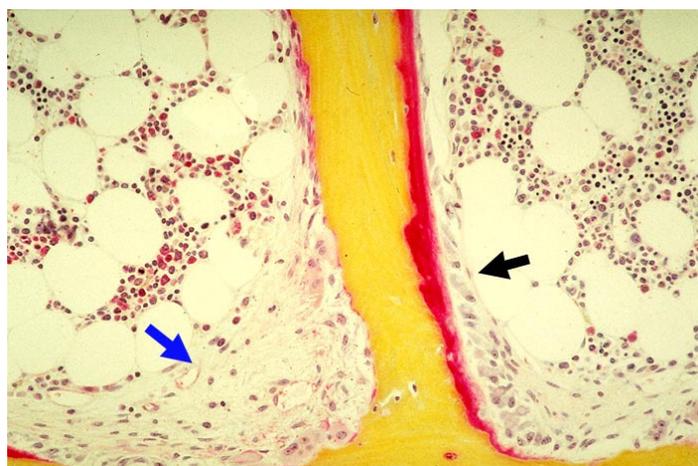
Durch die therapeutischen Interventionsmöglichkeiten der einzeln oben aufgeführten Faktoren konnte man in den letzten Jahren den sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischer Niereninsuffizienz weitgehend kontrollieren. Dennoch hat parallel mit der progredienten Abnahme der hyperparathyreoidalen Knochenerkrankung die Häufigkeit der adynamischen Knochenerkrankung zugenommen, selbst bei Wegfallen der Aluminiumbelastung in den letzten Jahren. Hierzu gibt es Hinweise,

dass nicht nur Diabetes mellitus u.a. Faktoren (37), sondern auch die Überkorrektur des sekundären Hyperparathyreoidismus bei urämischen Patienten (11) verantwortlich sind: Sowohl die Calciumsalz-Gaben als auch die parenterale Gabe von Calcitriol können überhöht sein und eine Ursache der adynamischen Knochenerkrankung darstellen.



Graphik 1-3: Normaler trabekulärer Knochen  
Färbung: HE  
Normale Spongiosa mit wenig Osteoblasten an der Bälkchenoberfläche. Innerhalb der Spongiosa sind Osteozyten in ihren Lakunen erkennbar. Auf diesem Bild sind keine Osteoklasten zu sehen, die sich normalerweise an der Knochenoberfläche befinden und in Einbuchtungen liegen (sog. Howship Lakunen). (Quelle: PathoPic, Universität Basel)

Grafik 1-4: Renale Osteopathie,  
Osteitis fibrosa  
Färbung: Movat  
Blauer Pfeil:  
Knochenresorptionslakunen mit  
Osteoklasten und endostaler Fibrose  
(Osteitis fibrosa)  
Schwarzer Pfeil:  
Osteoblasten und roter Rand des  
Osteoids  
(Quelle: PathoPic, Universität Basel)



Grafik 1-5: Renale Osteopathie,  
Osteitis fibrosa  
Färbung: Goldner  
Grosse Resorptionslakunen, teils  
insulär, teils dissezierend als  
Ausdruck der tunnellerenden  
Fibroosteoklasie. Vermehrte  
Osteoidbildung (rot) als Zeichen der  
Mineralisationsstörung.  
(Quelle: PathoPic, Universität Basel)

#### 1.2.4. Die renale Knochenerkrankung bei Zustand nach Nierentransplantation

Im Besonderen soll hier auf die Situation nach Nierentransplantation eingegangen werden (50,51): nach Transplantation konnte weder eine Normalisierung der renalen Osteodystrophie noch ein Rückgang des sekundären Hyperparathyreoidismus festgestellt werden. Osteoidose und Osteoporose nehmen mit der Zeit zu. Die therapeutische Kortikoiddosis –teilweise hochdosiert und langfristig angesetzt- zeigt einen signifikanten Einfluss auf die Histologie des Knochens (16,3): Osteopenie und Osteoporose nehmen zu durch Hemmung der intestinalen Calciumresorption, Störung des Vit.D-Metabolismus, Stimulation von PTH- Sekretion und Steigerung der Knochenresorption sowie Hemmung der Osteoblastentätigkeit.

Es wurden unter Vit.D<sub>3</sub> weniger hyperparathyreoidale Veränderungen auf Kosten der Zunahme der Häufigkeit von Osteoporosen beobachtet. Es gab hierdurch Hinweise auf zu hohe Vit.D<sub>3</sub>-Dosierungen, verstärkt noch durch die Feststellung niedrigeren Knochenvolumens und niedrigerer osteoblastenbesetzter Osteoidoberfläche bei Patienten unter Vit.D<sub>3</sub>. Auch Faktoren wie das Dialyse-Verfahren oder Therapie der renalen Osteopathie (z.B. PTH-Substitution) vor Nierentransplantation spielen eine Rolle, der Einfluss von Cyclosporin A auf den Knochen ist zur Zeit Gegenstand von Untersuchungen (18). In der frühen Phase nach Transplantation finden sich häufig erhöhte Calciumspiegel, begleitet von niedrignormalen Phosphatspiegeln (41). PTH und Serumkreatinin zeigen einen signifikanten Abfall nach NTX (5, 41, 64), jedoch blieb ersteres noch drei Monate über den Normwerten. Grund dafür ist die Hypersekretion der hyperplastischen Nebenschilddrüsen (64). Patienten mit erniedrigtem 1,25(OH) Vitamin D hatten signifikant erhöhte PTH- Werte, beide Parameter korrelieren negativ miteinander. Aufgrund der wiedererlangten Nierenfunktion stiegen aber die 1,25(OH) Vit. D Werte signifikant nach Transplantation an (41).

#### 1.2.5. Die Diagnostik der renalen Osteopathie

In den letzten Jahren haben sich Blutwerte wie Parathormon, Calcium, Phosphat, Alkalische Phosphatase zur Diagnostik und Verlaufskontrolle der renalen Osteopathie als sinnvoll erwiesen.

Auch mit Bildgebung (Röntgen, Computertomografie, Ultraschall) versuchte man standardisierte Methoden zu entwickeln um die Veränderungen am Knochen zu quantifizieren:

Um neue Messmethoden zur Bestimmung der Knochenveränderung beurteilen zu können, müssen sie sich an der Knochenbiopsie messen lassen, da sie die einzige Möglichkeit ist, die histologischen Entitäten der renalen Osteopathie zu bestimmen.

#### 1.2.5.1. Laborparameter

Zialowska et al. (67) untersuchten niereninsuffiziente Kinder und konnten mit Hilfe der Knochenbiopsie histologische Veränderungen am Knochen differenzieren. Sie stellten unter anderem fest, dass durch Knochenparameter wie Parathormon, alkalische Phosphatase, Kalzium und Phosphat keine präzise Bestimmung des Osteopathie-Typen möglich ist, und dies im Besonderen bei Kindern. Für den klinischen Alltag und die therapeutischen Konsequenzen aber wurde der Bestimmung des Parathormons und der alkalischen Phosphatase eine hohe Aussagenkraft zugesprochen.

Alkalische Phosphatase:

Die alkalische Knochenphosphatase ist ein Knochenaufbauparameter. Schon sehr früh in der Differenzierung der Osteoblasten wird AP gebildet, sie wirkt als Ektoenzym mit einem Molekulargewicht von 16 kD.

Mazzaferro et.al. (31) und Piscitelli et.al. (38) bestätigten, dass PTH und AP sehr sinnvolle Parameter zur Beurteilung der renalen Osteopathie bei Kindern sind und betonten beide, dass Osteokalzin keine zusätzliche diagnostische Aussagekraft hat, weder in der prädialytischen Phase, noch während der Dialyse.

Hinsichtlich der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase konnten Behnke et.al. und Reiss et. al. eine hochsignifikante Korrelation mit der allgemeinen alkalischen Phosphatase finden (4,42). Sie konnten der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase eine zusätzliche Aussagekraft bzgl. dem Längenwachstum und Knochen- Turnover bei chronisch niereninsuffizienten Kindern zuschreiben.

### Prokollagen-I-Propeptid:

Wie die alkalische Phosphatase spiegelt auch das Prokollagen-I-Propeptid den Knochenaufbau wieder. Die genaue Bezeichnung lautet: Carboxyterminales Propeptid des Typ I- Prokollagens. Es handelt sich um ein globuläres Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von 100 kD. Das Prokollagen-I-Propeptid besteht aus drei Polypeptidketten, die untereinander mit Disulfidbrücken verbunden sind. Es handelt sich hier um ein Vorläufermolekül, bei dem während des Einbaus in die Knochenmatrix die carboxyterminalen und aminoterminalen Propeptide abgespalten werden. Das daraus entstehende Typ I Kollagen ist mit einem Anteil von 90% Hauptbestandteil der Knochenmatrix, aber auch als extrazelluläres Protein in Weichteilgewebe vorhanden (59). Allerdings weist der Knochenstoffwechsel einen weit höheren Metabolismus auf und es besteht ein direkterer Zugang der Kollagenmetaboliten in die Zirkulation als aus dem Weichteilgewebe. Diese beiden Faktoren erlauben die Annahme, dass das Prokollagen-I-Propeptid als Metabolit am ehesten die Veränderungen am Knochen reflektiert(46).

Prokollagen-I-Propeptid stellt bei Osteomalazie einen guten Parameter der unmineralisierten Osteoidbildung dar. Dies wird bestätigt durch die höheren Serumkonzentrationen bei Kindern, welches Skelettwachstum widerspiegelt. Aufgrund des großen Molekulargewichts geschieht die Exkretion nicht über glomeruläre Filtration. Dies wird durch einen Mannoserezeptor der Leberendothelzellen bewerkstelligt, d.h. die Serumkonzentration wird nicht durch eine Niereninsuffizienz verfälscht(45).

Bei Erwachsenen konnte Prokollagen-I-Propeptid eine hohe Aussagekraft des Knochen- Turnover zugesprochen werden (18,30). Hinweise dafür gibt es auch bei chronisch niereninsuffizienten Kindern (40): Der Verlauf von Prokollagen-I-Propeptid – Serumkonzentrationen kann bereits vor der klinischen Manifestation einer renalen Osteopathie erhöht sein.

Auch bei dem Kollektiv der Dialyse-Patienten ist der Serumspiegel des Prokollagen-I-Propeptid erhöht (18), eine Korrelation konnte zwischen Prokollagen-I-Propeptid und PTH gefunden werden (18), allerdings weder zu anderen Stoffwechselfparametern noch zu histologischen Befunden, insbesondere im Zustand eines schweren sekundären Hyperparathyreoidismus (32).

### Parathormon:

Hierauf wurde bereits in Kapitel 1.2.3.: Grundlagen des sekundären Hyperparathyreoidismus eingegangen.

Serumparameter	Abweichung	Ursache
Kalium	↔/↑	↔: Resorptionsreserve distaler Tubulus + Darm ↑: im Rahmen einer Azidose
Calcium	↓	Calcitriol ↓, intestinale Resorption ↓
Phosphat	↑	Parathormon ↑: Knochenresorption ↑ Ausscheidung über Niere ↓
Säure-Basenhaushalt	Azidose	
Calcitriol	↓	Phosphat ↑: Hemmung der 1α-Hydroxylase ↑
Parathormon	↑	Calcium ↓: Hemmung der PTH-Synthese ↓ Osteoklastenresistenz gegen Parathormon ↑ Phosphat ↑: Hemmung der Parathormon-Synthese Calcitriol ↓: Hemmung der Freisetzung
PICP	↑	Sekundärer Hyperparathyroidismus, Knochen-Turnover ↑, Vitamin D ↓
Allg. Alk. Phosphatase	↑	Sekundärer Hyperparathyroidismus, Knochen-Turnover ↑

Tabelle 1.3.: Abweichung untersuchter Serumkonzentrationen und dessen Ursachen unter chronischer Niereninsuffizienz

### 1.2.5.2. Bildgebung

Die DEXA-Methode (Dual-Energy-Xray-Absorptiometry) zur Knochendichtemessung ist Gegenstand vieler Studien. Mit DEXA kann das Frakturrisiko aufgedeckt werden. Schon im Prädialyse-Stadium der CRF können Zeichen von gestörtem Knochenmetabolismus gesehen werden, auch bei Patienten, bei denen entsprechend ihres Stadiums keine Knochenbiopsie indiziert war. Im Vergleich ist die Sensitivität der DEXA-Methode zur Histomorphometrie klein, zudem kann DEXA nicht die unterschiedlichen Entitäten der renalen Osteodystrophie (high turnover, low turnover, gemischt-urämische Osteodystrophie) differenzieren (47). Mit seiner hohen Präzision und kurzen Scan-Dauer handelt es sich um eine durchaus interessante Bildgebungstechnik (56, 4).

Nachteilig bei Kindern ist die Tatsache, dass es sich hier um eine zweidimensionale Messmethode handelt, welches per definitionem bedeutet, dass ein Zuwachs an

Volumen des untersuchten Knochenareals auch ein Zuwachs der Knochendichte bedeutet ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), nicht den realen Zuwachs der Knochendichte des Volumens ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ) berücksichtigend (62,16). Zudem stellt die relativ hohe Strahlenbelastung ein Problem dar, insbesondere bei Kindern.

Die konventionelle Röntgentechnik hat sich weitgehend im klinischen Gebrauch durchgesetzt. Hier nutzt man die Möglichkeit, anhand der kleinen Röhrenknochen der Hand die Epiphysenfugen zu befunden. Mit jährlichen Kontrollaufnahmen stellt man den Verlauf der renalen Osteopathie dar, bestimmt das Frakturrisiko und Knochenalter. Wichtige Kriterien der Befundung sind:

- Dicke der Kortikalis
- Beschaffenheit und Anzahl der Knochen trabekeln
- Transparenz und Kalzifikation des Knochens

Als Nachteile dieser vergleichsweise ungenauen Bildgebung lässt sich die nicht-quantitative, subjektive Auswertung nennen, die auf Erfahrung des Befunders basiert.

Das Skeletalter wird meist nach dem Greulich und Pyle-Scale bestimmt.



Grafik 6-1: Konventionelle Röntgenaufnahme: Index-Finger von radial: Subperiostale Resorption bei sekundärem Hyperparathyroidismus (14)

Grafik 1-7: Konventionelle Röntgenaufnahme der Hände: Akroosteolyse bei schwerem sekundärem Hyperparathyroidismus (14)



Zu Beginn der 90er Jahre häuften sich die Studien mit der Fragestellung der Aussagekraft des quantitativen Ultraschalls im Vergleich mit den bis dahin etablierten radiologischen Messmethoden der Knochendichte:

Dual- Energy X-ray (DEXA)

Single Photon Absorptiometrie (SPA)

quantitative Computer-Tomografie (qCT).

Diese Methoden sind bei Erwachsenen etabliert, hatten gut erarbeitete Standards und ließen sich bei Erwachsenen weniger bedenklich einsetzen. Die Übertragung auf Kinder wirft Fragen auf: Wachstumsbedingte Änderungen der Knochendichte und -masse müssen in den Standards berücksichtigt werden. Davon wiederum müssen sich pathologische Entwicklungen abheben können. Röntgenologische Methoden sind aufgrund der Strahlenbelastung (bei Kontrollen kummulativ) per se bei Kindern zurückhaltend einzusetzen.

Ein Vorteil der bildgebenden oder Knochendichte messenden Methoden bei Kindern beruht auf dem schnelleren Knochenstoffwechsel im Vergleich zu Erwachsenen. Damit passt sich der Knochen schneller an die zugrunde liegende allgemeine Stoffwechselsituation an (62).

Van Rijs betonte die Fähigkeit der QCT, die Knochenmasse im Gegensatz zu DEXA volumetrisch, also dreidimensional zu messen und damit die wachstumsbedingte Änderungen verrechnen zu können (62). Aufgrund der deutlich höheren Strahlenbelastung durch QCT als andere radiologische Methoden, entwickelte man speziell für Kinder ein peripheres QCT (pQCT) z.B. für Unterarmmessungen.

Gilsanz hob die Fähigkeit der QCT hervor, zwischen kortikalem und trabekulären Knochen differenzieren zu können. Die Dichte des kortikalen Knochens ändert sich während des Wachstums kaum und ist unabhängig von Alter, Geschlecht, Pubertät oder ethnischen Eigenschaften. Der trabekuläre Knochen wiederum unterliegt starken Anpassungen während der Pubertät und erreicht seine größte Dichte bei Abschluss des Längenwachstums und nach Verschluss der Epiphyse(21). Der Knochenumsatz liegt beim trabekulären Knochen achtmal höher als im kortikalen Knochenanteil (34).

Mc Kelvie et al. untersuchte in vitro die Aussagekraft von BUA und QCT und konnte der Ultraschallmethode bei Erwachsenen ein ebenso gutes diagnostisches Potential zuschreiben wie der bewährten QCT(34). Resch et al. konnten für alle drei Methoden signifikant niedrigere Messwerte bei osteoporotischen Frauen im Vergleich zur

gesunden Kontrollgruppe und hochsignifikante Korrelationen zwischen BUA und QCT finden. BUA fehlt es an Sensitivität, gilt aber in der Verlaufs- und Therapiekontrolle der Osteopathie als sehr sinnvoll (43). Agren et al. fanden bei osteoporotischen postmenopausalen Frauen sehr gute vergleichbare Werte bzgl. der Aussagekraft von BUA mit Röntgenmethoden wie DEXA und QCT, auch in Bezug auf Sensitivität und Spezifität (19).

Ähnliche Studien mit der Frage der Aussagekraft für Kinder wurde bereits begonnen und wird unter 1.3.2. näher beleuchtet.

#### 1.2.5.3. Histologie

Eine weitere Methode zur Diagnostik der Knochenveränderung bei chronischer Niereninsuffizienz ist die Knochenbiopsie. Hier entnimmt man ein Stück Knochenmark aus der Spina iliaca. Zuvor wurde eine Markierung des Knochens mit Tetrazyklin unternommen, um den Knochenstoffwechsel im Biopsiematerial bis zum Zeitpunkt der Entnahme untersuchen zu können. Nachteile stellen die hohen Kosten der Untersuchung sowie die Invasivität dar. Andererseits stellt diese Methode die einzige Möglichkeit einer histologischen Diagnose dar und erbringt die höchste Aussagekraft.

### 1.3. Die Knochendichtemessung mit Ultraschall

Eine mechanische Welle, wie es bei Ultraschall der Fall ist, unterscheidet sich grundlegend von bisherigen Messmethoden mit elektromagnetischer, ionisierender Strahlung. Diese Technik hat neben ihrer Strahlungsfreiheit auch den Vorteil, praktisch in ihrer Durchführung und kostengünstig zu sein, so dass in letzter Zeit ein großes Interesse an dieser Methode bestand. Ultraschall nutzt Schallwellen und Photon-Absorption, während Röntgen und quantitative Computer-Tomographie die Energie strahlender, elektromagnetischer Strahlung nutzt. Der Ultraschall lässt sich durch Modifizierung der Schallfrequenz auf die Knochenmessung hinsichtlich der Struktur, Zusammensetzung und Dichte einstellen, wovon man sich spezifischere Informationen erhofft.

### 1.3.1. Der Ultraschall – Physikalische Grundlagen

Schall, ob hörbar oder im Ultraschallbereich, resultiert von einer gewissen mechanischen Störung in einem Medium, so dass jeder Partikel oszillierende Bewegungen zeigt. Diese Störung führt zu einer Wellenbildung, die ihre Eigenschaft aufgrund der Beschaffenheit des Gewebes ausbildet. Die Parameter der Welle sind definiert durch Geschwindigkeit  $c$ , Frequenz  $f$  (Hz, Wellen pro Sekunde), Wellenlänge  $\lambda$  und Amplitude. Die Wellenlänge lässt sich anhand des Abstands zwischen den gleichen zwei Punkten nebeneinander liegender Wellen bestimmen. Frequenz und Wellenlänge stehen in Relation zur Geschwindigkeit, und zwar in Form von folgender Gleichung:  $c = \lambda f$  (24).

Die Amplitude bestimmt die Höhe der Welle, bei hörbarem Schall ist sie Ausdruck der Lautstärke.

Ultraschall ist ein mechanischer Schall, der aus Frequenzen oberhalb des hörbaren Bereiches liegt ( $>20\text{kHz}$ ). Wenn sich ein Schall im Gewebe fortsetzt, entstehen oszillierende Bewegungen der Teilchen (66). Diese Mikro-Vibration stimuliert den Knochen mechanisch, und seine Reaktion auf die Wellen registriert UBIS 5000.

Man spricht von longitudinaler Ausbreitung, wenn die Teilchenbewegung und die Richtung der Schallwelle parallel verlaufen. Wenn beide senkrecht zueinander verlaufen, scheren sie auseinander. Flüssigkeit kann nur longitudinale Wellen transportieren, während solides Gewebe auch auseinanderschere Wellen ermöglicht. Schallwellen können in ein Medium hinein- oder auch hindurch treten, sie können auch zwischen zwei Medien, z.B. zwischen Knochen und Muskel verlaufen. Im heterogenen Gewebe des Knochens breitet sich der Schall in der Regel auf unterschiedliche Art und Weise aus, daher sind Untersuchungen und Versuche komplexer.

Die Generierung des Ultraschalls wird meist von einem piezoelektronischen Transducer ausgeführt. Er konvertiert elektronische Signale in mechanische Vibration. Dies bedingt einen direkten Kontakt des Schallkopfes zum untersuchten Gewebe. In Luft wird der Ultraschall fast ganz reflektiert. Daher kann Ultraschall nicht wie Dual- Energy Röntgen an Körperregionen angewendet werden, an denen Luft ein Durchtrittsmedium darstellt (Thorax, Darm). Es sind somit nur Messungen an anatomisch von beiden Seiten erreichbaren Knochen möglich (z.B. Röhrenknochen, Kalkaneus).

### 1.3.2. Der Ultraschall als Messenergie im biologischen Gewebe

Die guten Erfahrungen mit Ultraschall Messmethoden in der Osteoporose-Diagnostik bei Erwachsenen gehen einher mit dem eindeutigen Nachweis einer reduzierten Knochendichte mittels BUA und enger Korrelationen mit etablierten Methoden wie QCT (43,35,63).

Der in dieser Arbeit verwendete UBIS 5000 arbeitet in einem so genannten Transmissions-Modus (im Gegensatz zur Puls-Echo-Methode), bei dem ein Transducer die Transmitterfunktion auf der einen Seite und ein zweiter gegenüberliegender Transducer Receiverfunktion hat. Die empfangenen Wellensignale werden mit Standardwerten verglichen und bearbeitet. Es gibt zwei Prinzipien, auf deren Weg sich der Ultraschall durch das Gewebe verändert: die Geschwindigkeit der Welle (SOS, speed of Sound) und der Energieverlust oder Abschwächung der Welle (BUA, broadband Ultrasound attenuation).

Zur Geschwindigkeit: Je nach Eigenschaft der Welle und des Gewebes verändert sich die Durchtrittsgeschwindigkeit. Longitudinal verlaufende Wellen sind zum Beispiel schneller als scherende, und ein größerer Knochenbereich im Messfeld senkt die Geschwindigkeit stärker ab als ein kleinerer, auch wenn die Dichte und Struktur dieselbe ist.

Man kann die Geschwindigkeit mit bestimmten Eigenschaften des Knochens in Beziehung setzen, wie Elastizität und Kompressionsstärke. Erstere steht in Beziehung zur Steifheit des Knochens und letztere zur Belastbarkeit.

Zur Abschwächung (dB/MHz): Sie entsteht bei Verringerung der Amplitude und resultiert in einem Verlust von akustischer Energie. Zwei primäre Mechanismen können die Abschwächung hervorrufen: Zerstreuung und Absorption. Das Ausmaß der Zerstreuung hängt von Faktoren wie Wellenlänge des Ultraschalls und den akustischen Eigenschaften des Mediums ab. Ein spezieller Typ der Zerstreuung ist die Reflektion, die immer beim Übergang von einem Gewebe ins nächste wechselt. Absorption entsteht teilweise durch den Übergang der Energie in Hitze. Proportional zur Wellenfrequenz steigt auch die Absorption an (21).

Bei Messungen am Knochen ist die Abschwächung sehr hoch. Hier hat sich der Transmissionsmodus etabliert, da der Durchtritt durch das Gewebe nur einmal erfolgen muss. Praktische Probleme entstehen durch das Weichteilgewebe, das die Geschwindigkeit und auch die Abschwächung des Schalls beeinflusst. Auch die

Anteile des Knochens variieren oft sehr stark (siehe Epiphysenfuge), womit es zu veränderten Messergebnissen kommt.

Aufgrund der Attraktivität der Ultraschall-Messmethode für die Knochendichte bei Kindern wurden in letzter Zeit viele Studien durchgeführt, deren Vergleich aber unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Modi erfolgen sollte. Inhomogenitäten des Kalkaneus, schwer reproduzierbare Messvorgänge bei Unruhe der Kinder wurden als Probleme erkannt (62). Diese wurden in der Weiterentwicklung mit dem Gerät dieser Studie UBIS 5000 ausgeschlossen: Eine Region of interest (ROI) soll bei jeder Messung denselben Bereich des Kalkaneus ausmessen, eine Fixierung der Ferse im Wasserbad stellt eine optimale Position des Kalkaneus sicher. Mit dem Vorläufermodell UBIS 3000 erkannte man Vorteile des Parameters BUA gegenüber SOS. Letzterer stieg nicht signifikant mit dem Alter an und schien daher nicht geeignet, das Skelettwachstum und die zunehmende Knochendichte im Kindesalter zu reflektieren (62).

Fielding et al. gingen in der Aussage noch weiter: Bei Kindern mit chronischen Knochenerkrankungen bewerteten sie Ultraschall im Vergleich mit DEXA und beurteilten BUA als ausreichend aussagekräftig zum initialen Screening einer Osteopenie (17). Volta et al. verglichen BUA mit QCT und bestätigten ebenfalls, dass BUA eine zuverlässige Technik zum Screening von Kindern und Jugendlichen mit einem erhöhten Risiko einer Knochenalteration darstellt (63).

#### **1.4. Zusammenfassung der Einleitung**

Aufgrund der bradytrophischen Eigenschaften des Knochengewebes treten bestimmte Veränderungen mit z. T. monatelanger Verzögerung ein. So drückt sich eine beginnende Niereninsuffizienz erst einige Zeit später in pathologischen Messwerten bzw. verändertem Röntgenbild aus. Ebenso kann eine Erfolgskontrolle einer eingesetzten Therapie erst verzögert festgestellt werden.

Die Knochenstoffwechselfparameter sind z. T. nicht knochenspezifisch, d.h. bei Schädigung anderer Organe können die Messwerte falsch positiv sein. Es gibt unterschiedliche Formen der renalen Osteodystrophie, die mit den genannten Methoden nicht differenziert werden können. Nur mit der Knochenmarksstanze lassen sich die histologischen Unterschiede nachweisen.

Die spezifischen Knochenmarker konnten bisher nicht zum diagnostischen Gebrauch, durchaus aber als Verlaufspareter in klinischen Prozessen eingesetzt werden. Die Limitierung ist auf die große Streubreite, der interindividuellen Variabilität der Normalwerte und der geringen Korrelation zwischen Knochenmarker und anders ermittelten Raten des Knochenverlustes zurückzuführen.

Erstrebenswert wäre eine Möglichkeit mit Hilfe bestimmter Labormuster (erhöhtes Calcium, erniedrigtes Phosphat, AP und PTH) und klinischer Frühzeichen (Knochenschmerzen, Muskelschwäche) zwischen sekundärem Hyperparathyreoidismus (high turnover) und adynamischer Knochenerkrankung (low turnover) differenzieren zu können, um die therapeutischen Maßnahmen individuell anzupassen.

Die der Knochenbiopsie stellt sich als zu invasiv und einer im klinischen Alltag nicht akzeptablen Belastung für die Patienten dar.

Das Röntgenbild der Hand hat sich als regelmäßige Routinemessung durchgesetzt. Nachteilig lassen die Strahlenbelastung, insbesondere für Kinder, und die reduzierte diagnostische Aussagekraft nennen. Weiterhin stellt die Latenz von ersten Veränderungen durch die renal bedingten Stoffwechseleränderungen bis hin zum Vollbild einer Osteopathie, die röntgenologisch erkennbar wird, ein Problem dar.

Somit sind neue Methoden gefordert, gleichwertig dem Röntgen in seiner Aussagekraft, aber weniger invasiv.

Ultraschall-Knochendichtemessung, PICP sind u.a. Gegenstand dieser Arbeit um dies zu evaluieren.

## 1.5. Fragestellung

Die Arbeit diskutiert die Aussagekraft von verschiedenen Knochenstoffwechselfparametern und Knochendichte-Messwerten mittels Ultraschall bei niereninsuffizienten Kindern.

1. Zunächst soll im Vergleich geklärt werden, ob die genannten Knochenstoffwechsel-Parameter und BUA/SOS von den Normalwerten signifikant abweichen.
2. Darauf werden die Korrelationen von BUA und SOS untereinander und anschließend mit Prokollagen-I-Propeptid, oder der alkalischen Phosphatase bzw. PTH berechnet.
3. Ein weiterer Teil dieser Arbeit behandelt die Frage, ob es bei den drei Kollektiven Veränderungen im Verlauf des Beobachtungszeitraumes von 12 Monaten hinsichtlich des Knochenstatus gibt bzw. ob dies mit den untersuchten Parametern detektierbar ist.
4. Weiterhin werden die Ergebnisse auf die Frage hin untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen den Ergebnissen und den klinischen Stadien (vor, während Dialyse bzw. nach Nierentransplantation) hergestellt werden kann.
5. Zudem wird versucht, eine Aussage zu treffen, ob es sich bei dem Knochen darstellenden Verfahren des Breitband-Ultraschalls (Kalkaneus) um ein diagnostisch gleichwertiges Verfahren wie die konventionelle Röntgenmethode bei der renalen Osteopathie handelt.
6. In der Diskussion wird die Frage diskutiert, wie und in welchem Umfang der Einsatz der Ultraschall-Messmethode bzw. der Knochenstoffwechselfparameter bei Kindern von klinischem Nutzen sind.

## 2. Material und Methoden

### 2.2. Das Studienprotokoll

Das Studienprotokoll sah Messungen der Knochendichte und Knochenstoffwechselfparameter in dreimonatigen Abständen über einen Verlauf von mindestens drei Terminen im Rahmen einer prospektiven Studie vor (Januar 1999 bis März 2000).

Somit entstand ein Zeitraum von mindestens neun Monaten, in dem zeitgleich die Routinekontrolle bzw. – diagnostik der renalen Osteopathie mit Blutwerten und Röntgenaufnahmen der Hand weitergeführt wurden.

Zu Beginn der Studie wurden die Kinder und ihre Eltern über Fragestellung, Ziel, Ausmaß und Dauer der Studie informiert. Zusätzlich gaben die Eltern bzw. die Kinder selbst schriftlich ihr Einverständnis zur Teilnahme.

### 2.3. Die Studienpopulation

Das Kollektiv besteht aus 43 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen. Fünf Kinder brachen vorzeitig die Studie ab und wurden in der Statistik ausgeschlossen. Somit blieben 38 Kinder zur Einbeziehung in die folgende Auswertung übrig.

Diese Patienten stellten sich zur Beobachtung ihrer Nierenerkrankung in unserem Dialysezentrum (Kinderklinik der Technischen Universität München) in regelmäßigen Abständen vor. Die dialysepflichtigen Patienten erschienen zwei- bis dreimal pro Woche zur Hämodialyse in demselben Zentrum.

Untergruppe	Anzahl der Kinder	♀	<b>Geschlecht</b>	♂
Chron. Niereninsuff. (NIMD)	7	3		4
Dialysepflicht (NIOD)	7	1		6
Z.n. Nierentranspl.(NITRAN)	24	10		14
<b>Gesamt</b>	<b>38</b>	<b>13</b>		<b>23</b>

Tabelle 2-1.: Verteilung der Kinder in den Untergruppen

Das Alter lag zu Messbeginn zwischen 6 und 21 Jahren mit einem Mittelwert von 14.08 ( $\pm$  3.70) Jahren. 10 Kinder sind 11 Jahre oder jünger, 12 sind zwischen 12 und 15 Jahre alt und 15 Kinder sind 16 Jahre alt oder älter.

Nierenerkrankung	Häufigkeit
V.a.Hinman-Syndrom	1
IgA Nephritis	2
obstruktive Uropathie	2
unklares Dysmorphie-Syndrom mit Nephropatie	1
unklare Ätiologie	4
Nierenagenesie,-dylasie,-hypoplasie	8
SLE,Lupusnephritis	1
Polyzystische Nierendegeneration	5
Prune-Belly-Syndrom	2
familiäres Mittelmeerfieber mit Nierenamyloidose	1
familiäres Alport-Syndrom	2
fokal-segmentale Glomerulosklerose	1
chronische Glomerulonephritis	1
Zystinose	1
Immunkomplex Glomerulonephritis bei Z.n. postinfektiöse GN	1
Atypisches Hämolytisch-urämisches Syndrom	1
interstitielle Fibrose	1
kongenitales nephrotisches Syndrom (finn.Typ)	1
Endotheliotrope Nephroangiopathie vom G-Typ	1
Thrombotische Mikroangiopathie	1

Tab. 2-2: Liste der zugrunde liegenden Nierenerkrankungen

Ethnische Herkunft	Häufigkeit
Asiatisch	1
Marokkanisch	1
Spanisch	3
Türkisch	4
Deutsch	31

Tabelle 2-3: Ethnische Herkunft und Häufigkeiten

## **2.4. Gewinnung und Verarbeitung der Proben/Messdaten**

### **2.4.1. Bestimmung der Knochenstoffwechselfparameter**

An einem Messtag wurde in der Ambulanz des Dialysezentrums der Kinderklinik der TU München von einer Dialyseschwester routinemäßig Blut abgenommen. Hier wurden unter anderem intaktes Parathormon, Kreatinin, Unspezifische alkalische Phosphatase und Elektrolyte (Phosphat, Calcium, Natrium) routinemäßig bestimmt und in die Studie einbezogen.

Abweichend von Prokollagen-I-Propeptid wurden diese Parameter am selben Tag ins Stoffwechsellabor des Institut für Klinische Chemie des Klinikums rechts der Isar München (Prof. Dr. med. P. Lippa) zur sofortigen Bestimmung versandt.

Die Blutproben wurden innerhalb von zwei Stunden bei 2000 U/min. zentrifugiert. Intaktes Parathormon wurde mittels einer EDTA-Blutprobe entnommen und im Plasma bestimmt (Sandwich CLIA, Luminometer 160, Nichols Institute Diagnostics, Bad Nauheim, Deutschland).

Die unspezifische alkalische Phosphatase, Calcium und Phosphat wurden mit Hilfe des Hitachi 747 Analyser (Roche Diagnostics, Mannheim, Deutschland) bestimmt. Entsprechend den Anleitungen des Herstellers zum Gerät wurden original Reagenzien- Kits verwendet.

Zur Bestimmung des Prokollagen-I-Propeptids entnahm man zusätzlich 2 ml Serum aus einer mäßig gestauten Armvene. Bei den Dialysekindern wurde entsprechend Blut aus dem arteriovenösen Unterarmshunt entnommen. Nachdem das Blut zentrifugiert wurde, füllte man das gewonnene Serum in zwei 25µl-Küvetten ab. Anschließend wurden sie bei -18°C eingefroren. Die Bestimmung von Prokollagen-I-Propeptid erfolgte mit dem ELISA-Reader der Fa. Dynex MRX, die gesammelten Proben wurden in Kits zusammengefasst (METRA CICP Eia kit, Fa. Quidel Corp., San Diego, USA) bestimmt.

Die Normwerte der allgemeinen alkalischen Phosphatase wurden entsprechend der Messmethode den Vorgaben von Thomas entnommen (58), die des Prokollagen-I-Propeptids aus der Normwerte-Liste des Kit-Herstellers.

## **2.5. Die Knochendichtemessung mit Ultraschall**

### 2.5.1. UBIS 5000

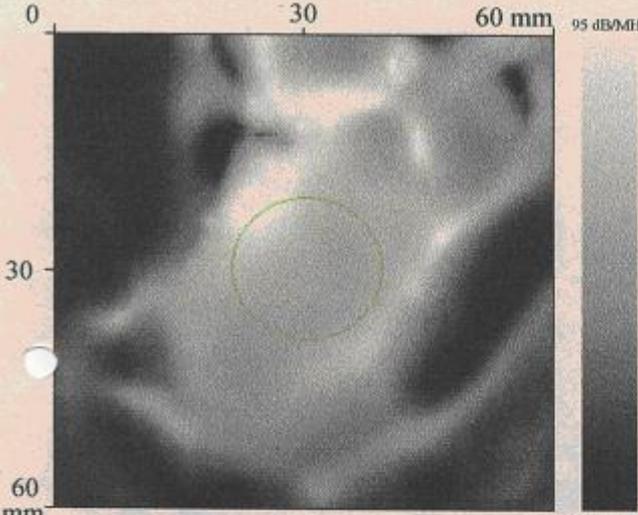
Das Gerät ist an einen PC angeschlossen. Ziel der Messung ist der Erstellung eines Messwertes (BUA/SOS), der die Knochendichte widerspiegelt. Zudem erstellt der Computer aufgrund der Messdaten ein Bild vom Kalkaneus. Dies dient in erster Linie einer Überwachung des Messbereichs (ROI: Region of interest), den der Untersucher festlegt. Die ROI kann in Größe und Lage eingestellt werden (mit zunehmendem Alter des Kindes wird ein definierter größerer Durchmesser gewählt). Hinsichtlich der Lage gibt es vereinbarte Kriterien (die Region of interest befindet sich zentral auf der Kreuzung der beiden Mittellinien, die durch den Kalkaneus gezogen werden). Somit können Verlaufsbestimmungen unter denselben wiederholbaren Bedingungen ablaufen.



**Universitäts Kinderklinik**  
Herr Prof. Pontz  
Koelner Platz 1  
80804 Muenchen

Datum : 09/08/1999  
Uhrzeit : 9:29:08  
Arzt : Neudeck

**ULTRASCHALL KNOCHENDENSITOMETRIE MIT EINEM B-BILD**



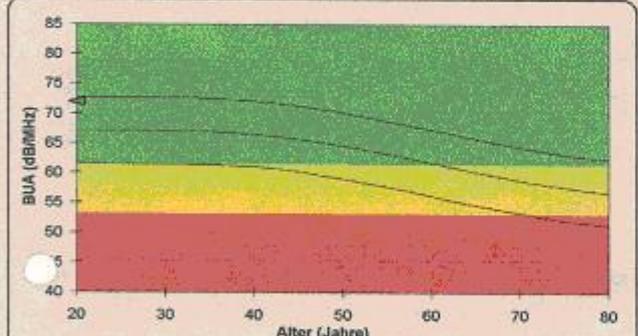
**Patientendaten**

**Patienten-ID :** 0005  
**Nachname :** [REDACTED]  
**Vorname :** [REDACTED]  
**Geburtsdag :** 08/02/1983  
**Geschlecht :** W  
**Nationalität :** deutsch  
**Eintrittsalter Menopause :**  
**Gewicht :** 55  
**Grösse :** 171

**Untersuchung** #2/2  
**Datenbank :** NITRAN-W  
**Alter :** 16  
**ID :**  
**Fuss :** Rechts

**Region of Interest (ROI)**  
**Typ :** Manuell  
**Grösse :** 18 x 18 mm  
**Fläche :** 254 mm<sup>2</sup>  
**Position des Zentrums :** X = 30 mm  
Y = 30 mm

**Kommentare**



**Zusätzliche Ergebnisse**

		Junger Erwachsener	Gleichaltrig		
<b>SOS</b>	1524.8 m/s	99.8 %*	99.8 %*	<b>EOA</b>	n/a
<b>STI</b>	101.8	108.2 %*	108.2 %*	<b>TTO</b>	n/a
<b>RRF</b>	0.90*	89.6 %*	89.6 %*	<b>PAB</b>	n/a

\*Es kann sein, dass der Wert für unter 20 Jährige nicht signifikant ist

**Untersuchungsergebnisse**

**BUA : 72.0 dB/MHz**

**T-Score : 0.16\*** Gleichaltrig : 107.4 %\*  
Junger Erwachsener : 107.42 %\*

\*Es kann sein, dass der Wert für unter 20 Jährige nicht signifikant ist

**Referenzdaten**

Bevölkerungsgruppe : Europa  
BUA Junger Erwachsener : 67.0 dB/MHz  
BUA Gleichaltrig : 67.0 dB/MHz  
BUA Osteopenia : 61.5 dB/MHz  
BUA Osteoporose : 53.1 dB/MHz

**Qualitätskontrolle**

Seitennummer : US22 Softwareversion : 3.30c  
8.11/1514.2/0.00/0.00/-4.33/90.96/31.5/Test ok

**Untersuchungskommentare**

2. Messung 59 Kg 171 cm□

Graphik 2-1: Untersuchungsprotokoll UBIS 5000

### 2.5.2. Ablauf der Knochendichtemessung mit Ultraschall

Die Patienten setzen sich auf einen ihrer Körpergröße angepassten Stuhl. Vor der Messung wurde die Länge des rechten Fußes ausgemessen und die laterale und mediale Seite der Ferse mit einem in alkoholischer Lösung getränkten Zellulosetuch von seiner Fettschicht befreit.

Bei dem Gerät handelt es sich um eine Vorrichtung mit einer Fußwanne, in der sich während der Messung die Ferse des Fußes befindet. Anschließend wird automatisch eine mit Desinfektionsmittel angereicherte körperwarme Lösung in die Wanne gepumpt, so dass die Ferse und 2/3 des Fußes in der Lösung eingetaucht sind. Nach einem kurzen Kalibrierungsvorgang schließt sich der eigentliche ca. zweiminütige Messvorgang an, wobei der Kalkaneus mittels Ultraschall abgescannt wird.

Als Ergebnis konstruiert der Computer aufgrund der Messdaten ein Bild des Kalkaneus und errechnet bestimmte Messzahlen wie BUA (Broadband Ultrasound attenuation) und SOS (Speed of Sound). Zusammen mit einer kurzen statistischen Auswertung entwirft der Computer ein DIN A 4 Befundformular zum Ausdruck. Entsprechend den Vorgaben zum Untersuchungsablauf wurde eine Region of interest (ROI) dem Kindesalter angepasst (60).



Graphik 2-2: Gerät UBIS 5000 (Degen Medizin Technik, Heppenheim, D)

### 2.5.3. Die Parameter

- BUA (dB/MHz), oder Broadband Ultrasound Attenuation (Breitband Ultraschall Dämpfung) ist der Hauptparameter. Es werden unterschiedliche Wellenfrequenzen verwendet (0.2 – 0.6 MHz). Die Dämpfung ergibt sich aus der Differenz der übermittelten Ultraschallmenge an den Knochen und der beim empfangenden Transducer angekommen Menge des Schalls.
- SOS (m/s), Speed of Sound oder Schallgeschwindigkeit stellt die Geschwindigkeit des Ultraschalls durch den Knochen dar.
- STI (m/s) oder Stiffness Index (Index für Steifigkeit) errechnet sich aus BUA und SOS. Hierdurch wird ein Vergleich mit anderen Ultraschalldensitometern ohne Bildgebung möglich. Dieser Wert wurde hier nicht weiter untersucht.

### 2.5.4. Normwerte

In einer vorhergehenden Studie ermittelten Tschassem et al. anhand von ca. 400 knochengesunden Kindern die Normalwerte, abhängig vom jeweiligen Alter und Entwicklungsstand des Knochens. Wichtiges Kriterium bei der Auswahl der Patienten war der Ausschluss von eventuellen primären oder sekundären Knochenerkrankungen (z.B. Steroidtherapie, Anorexia nervosa, Mukoviszidose, Tumorpatienten, etc.).

Hinsichtlich der Normalwerte wird hier auf die Arbeit von Tschassem verwiesen.

Die erarbeiteten alters- und geschlechtsgebunden Normal- BUA- Werte wurden für die vorliegende Studie herangezogen (siehe Kap. 2.6.).

## 2.6. Röntgen der Hand

Bei 31 Probanden lagen konventionelle Röntgenaufnahmen der Hand vor. Berücksichtigt wurde jeweils der Befund eines Radiologen.

Die radiologischen Befundkriterien beinhalten Einteilungen hinsichtlich der Knochenstruktur (deskriptiv), Entwicklungsstand zum Alter, Progredienz und der renalen Osteopathie.

## 2.7. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung sowie die grafischen Darstellungen erfolgten mit SPSS 12.0.1 (SPSS GmbH, Rosenheimer Str. 30, 81669 München).

Bei der deskriptiven Auswertung wurde der Verlauf der beobachteten Parameter über den Beobachtungszeitraum analysiert.

Statistisch wurden Korrelationen errechnet, um Zusammenhänge der erhobenen Messwerte zu untersuchen. Hierbei erfolgte die Auswertung über den Spearman'schen Korrelationskoeffizienten für nicht-parametrische Werte, da die Daten weder intervallskaliert, noch in linearem Zusammenhang stehen. Zudem waren einige Untergruppen sehr klein, so dass hier nicht von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann.

Da es sich bei den Messwerten um durchgehend numerische und stetige Werte handelt, erfolgte die Auswertung mittels Mittelwerten und Standardabweichungen. Die Ergebnisse wurden zweiseitig getestet, da vor der Auswertung nicht bekannt war, ob die gemessenen Werte höher oder niedriger als die Normwerte sind.

Hinsichtlich der BUA- Normalwerte wurden die Ergebnisse der Arbeit von Tschassem herangezogen, die die Erhebung der BUA-Werte bei ca. 400 knochengesunden Kindern beinhaltet. Es wurden die Abweichungen (z.B. Diff- BUA) der Messwerte vom Normalwert zur Auswertung herangezogen, da letztere sich abhängig von Alter und Geschlecht stark unterscheiden.

Für den klinischen Bezug war eine getrennte Auswertung der nominalskalierten Untergruppen des Gesamtkollektivs (NIMD, NIOD, NITRAN) notwendig. Dabei waren die untersuchten Parameter für alle Untergruppen gleich.

Die Verläufe der Messungen (BUA + SOS) wurden mit dem Repeated Measurement Test durchgeführt, da dieser Wiederholungsmessungen unter denselben Bedingungen und denselben Probanden berücksichtigt und sowohl eine Gruppentestung, als auch der Einbezug von Co- Variablen möglich ist. Mit dem Multivariate- Test wurde zunächst global, anschliessend innerhalb der Kollektive mit dem Friedmann Test auf Signifikanzen getestet.

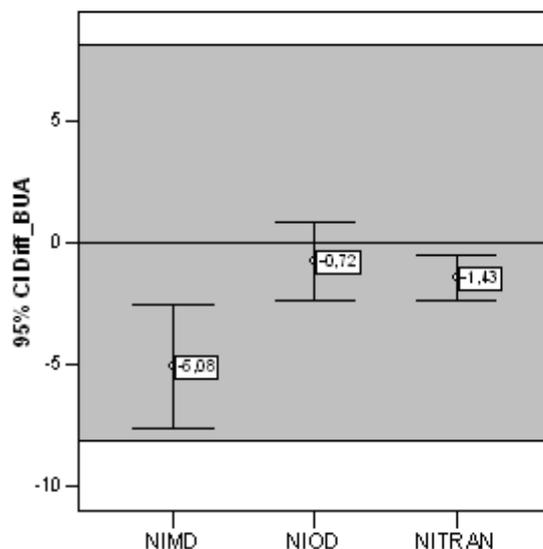
Die Ultraschallwerte BUA und SOS, alkalische Phosphatase, Parathormon und Prokollagen-I-Propeptid sind altersabhängige Parameter. Bei der Errechnung der Korrelationen untereinander wurde nach Kollektiven getrennt und altersbereinigt mithilfe der partialen Korrelation analysiert. Ebenso wurden die Graphiken zur Bezugsetzung der alkalischen Phosphatase, Parathormon und des Prokollagen-I-Propeptid zur Norm altersbereinigt analysiert. Somit wurden die teilweise großen Spannbreiten der Norm berücksichtigt und trotzdem aussagekräftige Darstellungen erzielt.

## 3. Ergebnisse

### 3.1. BUA

#### 3.1.1. BUA- Norm

Kollektive



Graphik 3-1: Mittlere Abweichungen BUA von BUA- Norm (0-Achse), verteilt auf die Kollektive. Diff BUA (CI=Konfidenzintervall) beschreibt die Abweichung der Einzel-Verlaufsmessungen von der Altersnorm. Alle Probanden innerhalb eines Kollektives (NIMD: dialysepflichtig, NIOD: chronisch niereninsuffizient, NITRAN: Z. n. Nierentransplantation) werden zusammengefasst, die Abweichung (in Prozent) zur Norm im Mittel errechnet und mit der jeweiligen Standardabweichung grafisch dargestellt.

Die gemessenen Werte von BUA eines Probanden wurden hier zu einem arithmetischen Mittel zusammengefasst und in Beziehung mit dem alters- und geschlechtsgebundenen BUA- Normwert aus der Arbeit von Tschassem gesetzt. Zur Darstellung der Standardabweichung wurde die 95% Konfidenzintervall gewählt. Die drei Kollektive werden getrennt dargestellt.

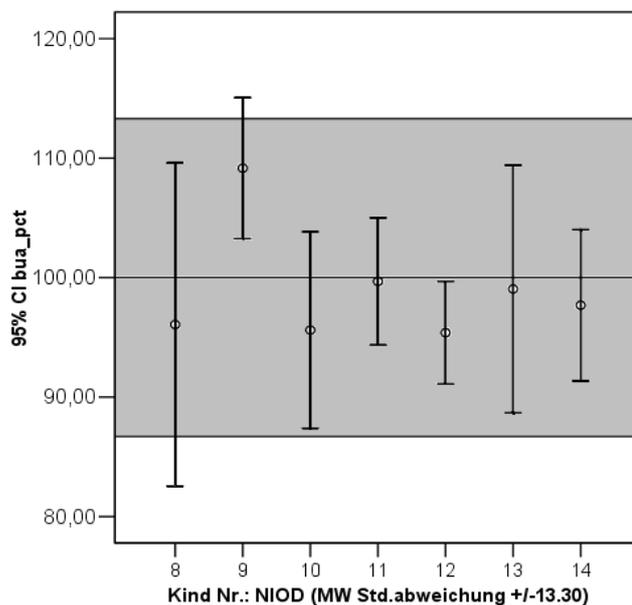
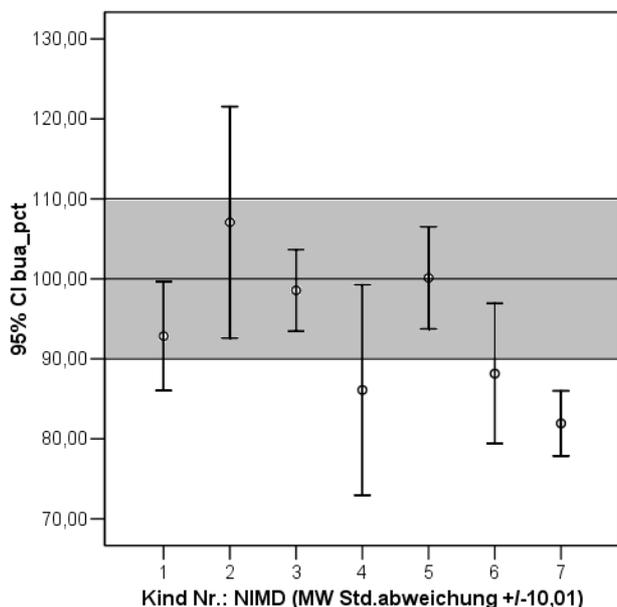
Innerhalb der drei Untergruppen lag die mittlere Abweichung von BUA zum Normalwert bei

NIMD (N=7, 30 Messungen): -5,08 dB/MHz  $\pm$  7,17 (p-Wert 2-seitig: <0.0001)

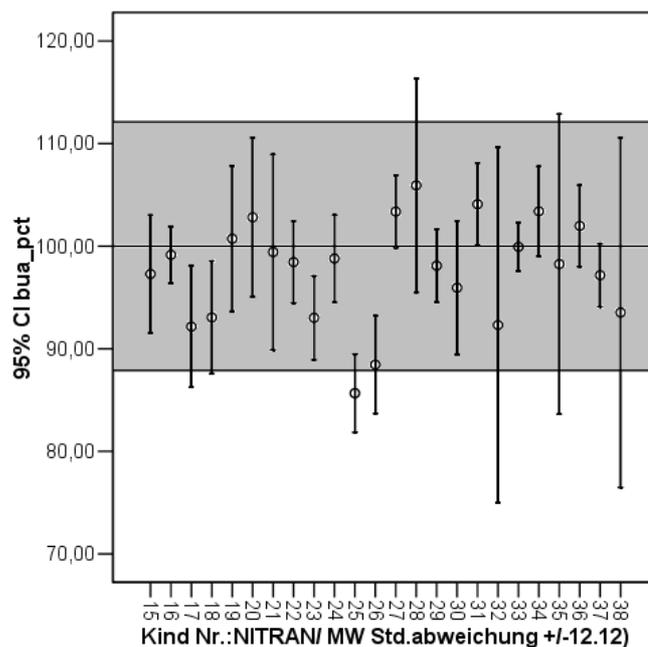
NIOD (N=7, 22 Messungen): -0.72 dB/MHz  $\pm$  3.51 (p-Wert 2-seitig: <0.358) und

NITRAN (N=24, 89 Messungen): -1.43 dB/MHz  $\pm$  4.42 (p-Wert 2-seitig:< 0.003).

Im Folgenden werden die Abweichungen der BUA Werte von den Normwerten innerhalb der Kollektive (bezogen auf Proband-Nr.) betrachtet (in %):



Graphiken 3-2, 3-3, 3-4: Abweichung des durchschnittlichen BUA- Messwertes über die Messperiode vom Normwert (Nulllinie) jedes Kindes. Hierzu wird ein durchschnittlicher Wert aus allen Einzelmessungen eines Kindes ermittelt, in Beziehung zur Norm gesetzt (DiffBUA) und mit der jeweiligen Standardabweichung grafisch dargestellt. Darstellungen unterteilt in die Einzelkollektive (NIMD: dialysepflichtig, NIOD: chronisch niereninsuffizient, NITRAN: Z. n. Nierentransplantation)



#### Deskriptive Auswertung:

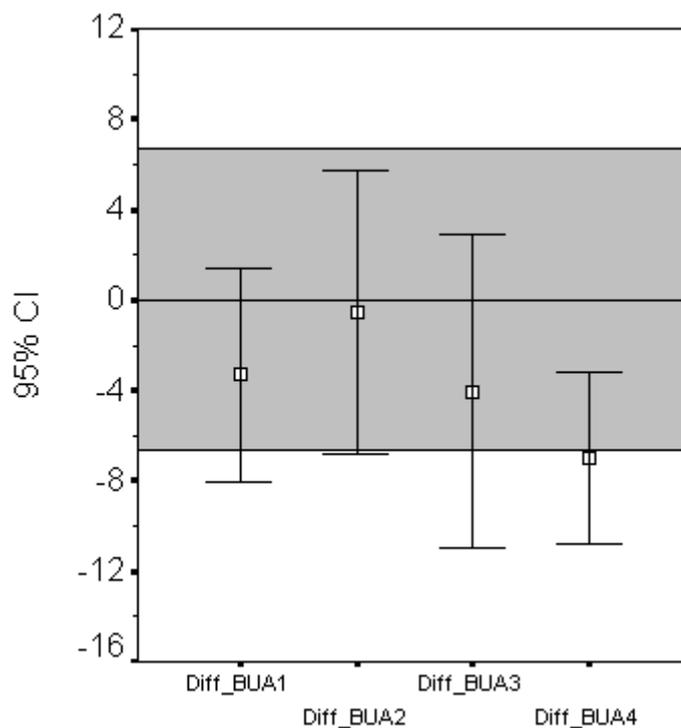
NIMD: Die Vergleiche der Durchschnitts-Messwerte mit den Normwerten zeigten im Kollektiv NIMD drei von sieben Probanden (Nr. 4, 6, 7) mit MEAN BUA unterhalb des Konfidenzintervalls des Kollektivs. In der Summe zeigt das Kollektiv hochsignifikant ( $p > 0,0001$ ) erniedrigte Werte. Proband Nr. 6 wurde am Ende der Messreihe transplantiert, man konnte einen Abfall von BUA nach NTX von ohnehin erniedrigten Werten um ca. 10 dB/MHz feststellen.

NIMD: Alle Kinder befinden sich innerhalb der Standardabweichung.

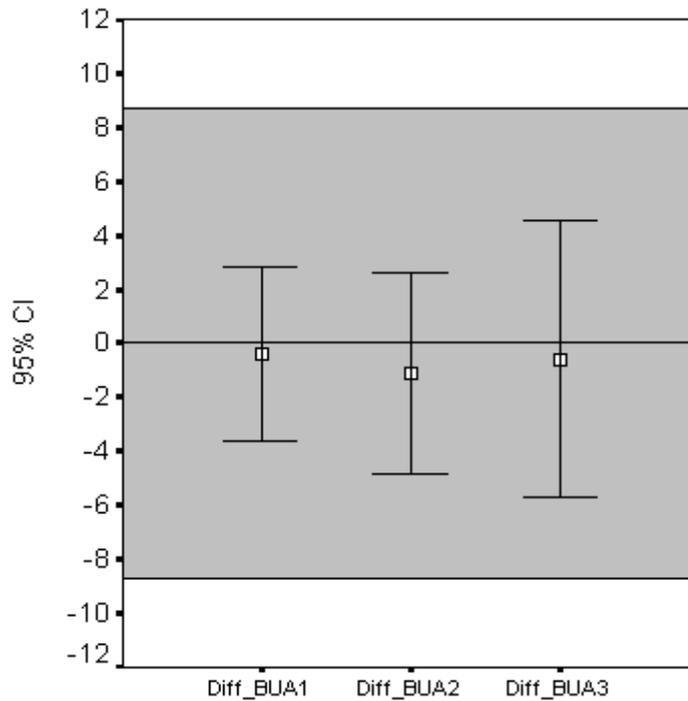
NITRAN: Ein Proband unterhalb des Konfidenzintervalls des Kollektivs. Die restlichen Probanden zeigen signifikant ( $p < 0.003$ ) erniedrigte Werte.

### 3.1.2. BUA: Verlauf

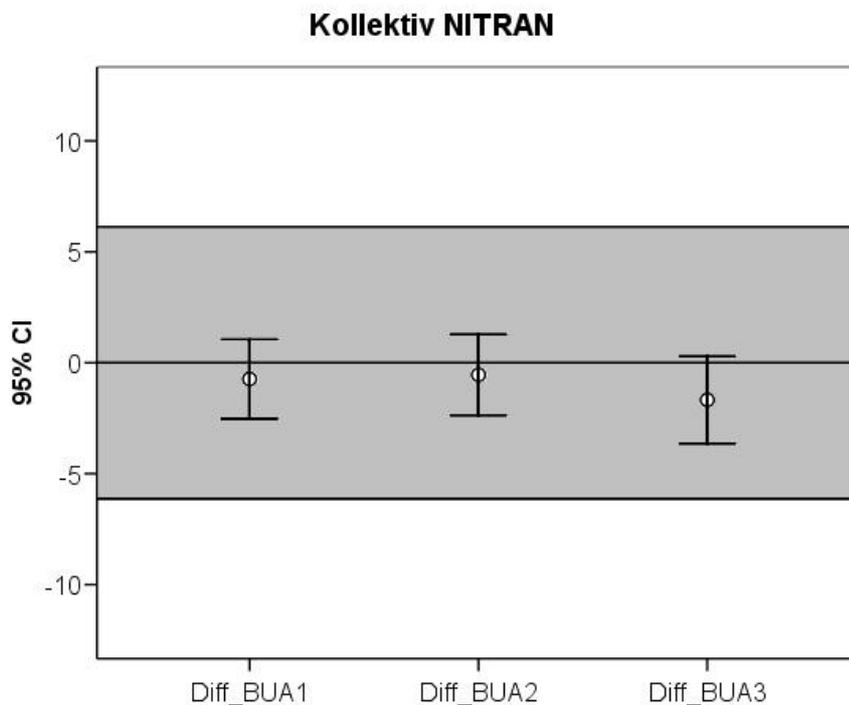
Die vorherigen Grafiken berücksichtigen zwar die Beziehung des mittleren Messwertes jedes einzelnen Probanden zum Normwert, aber nicht den Verlauf über die Zeit. Folgend werden Mittelwerte aller Messungen eines Kollektivs aus den jeweiligen Terminen (z.B. 1. Messung) ermittelt und mit dem 95% Konfidenzintervall durch folgende Grafiken dargestellt:



Graphik 3-5: Kollektiv NIMD, Durchschnittswerte der Abweichungen des Kollektivs (Diff\_BUA) vom jeweiligen Normwert zu einem bestimmten Messzeitpunkt (1-4) in dB/Mhz. Diff\_BUA 1-4 spiegelt die Zeitachse der Einzelmessungen wider.



Graphik 3-6: Kollektiv NIOD, Durchschnittswerte der Abweichungen (Diff\_BUA) des Kollektivs vom jeweiligen Normwert zu einem bestimmten Messzeitpunkt (1-3) in dB/Mhz. DiffBUA 1-3 spiegelt die Zeitachse der Einzelmessungen wider.



Graphik 3-7: Kollektiv NITRAN, Durchschnittswerte der Abweichungen (Diff\_BUA) des Kollektivs vom jeweiligen Normwert zu einem Messzeitpunkt (1-3) in dB/Mhz. DiffBUA 1-3 spiegelt die Zeitachse der Einzelmessungen wider.

Auf die Einbeziehung 4. Messung wurde aufgrund zu geringer Fallzahl verzichtet.

### Deskriptive Auswertung

NIMD: Im Verlauf zeigt sich ein deutlicher Abfall von BUA, fällt mit der vierten Messung unter die Standardabweichung der Norm. Es zeigt sich eine hohe Signifikanz von  $p < 0.041$ .

NIOD, NITRAN: Die Verlaufsmessungen bewegen sich um den Normwert und zeigen keine Signifikanzen.

#### 3.1.2.1. Signifikanzen

Es werden jeweils die BUA-Differenzwerte (Messung zu Normwert) der ersten Messung (z.B. Diff\_BUA1) mit der letzten (z.B. Diff\_BUA4) und teilweise vorletzten in Korrelation gesetzt. Die Berechnungen stellen den Verlauf der Messungen statistisch dar.

Auf die Kollektive bezogen:

#### **NIMD: p-Wert < 0.041**

Wilcoxon			Diff_BUA4 - Diff_BUA1
Exakte	Signifikanz	(2-	,063
seitig)<			

NIOD ergab keine Signifikanzen.

#### **NITRAN: p-Wert: < 0.250**

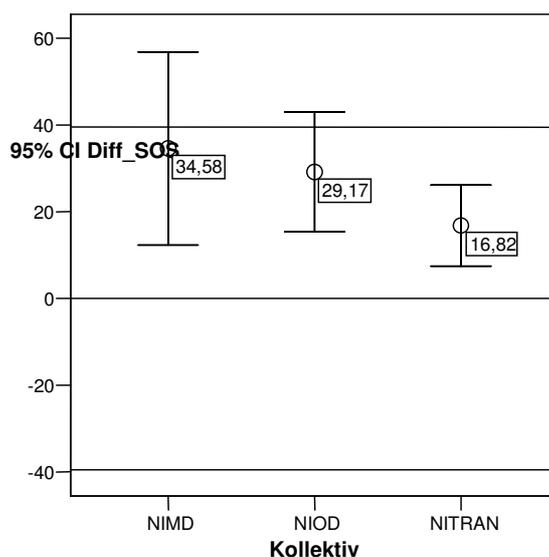
Wilcoxon			Diff_BUA3 - Diff_BUA1	Diff_BUA4 - Diff_BUA1
Exakte	Signifikanz	(2-	,269	,005
seitig)<				

Tabellen 3-1, 3-2: Signifikanz der Unterschiede von Diff- BUA- Werten, bezogen auf die einzelnen Kollektive und Messzeitpunkte

## 3.2. SOS

### 3.2.1. SOS- Norm

Die Korrelation SOS- SOSNorm beträgt 0.636 bei einer sehr hohen Signifikanz von  $<0.0001$ .



Graphik 3-8: Mittlere Abweichungen SOS von SOS- Norm (0-Achse), verteilt auf die Kollektive. Diff SOS beschreibt die Abweichung der einzelnen Verlaufsmessungen von der Altersnorm. Alle Probanden innerhalb eines Kollektives (NIMD: dialysepflichtig, NIOD: chronisch niereninsuffizient, NITRAN: Z. n. Nierentransplantation) werden zusammengefasst, die Abweichung (in Prozent) zur Norm im Mittel errechnet und mit der jeweiligen Standardabweichung grafisch dargestellt.

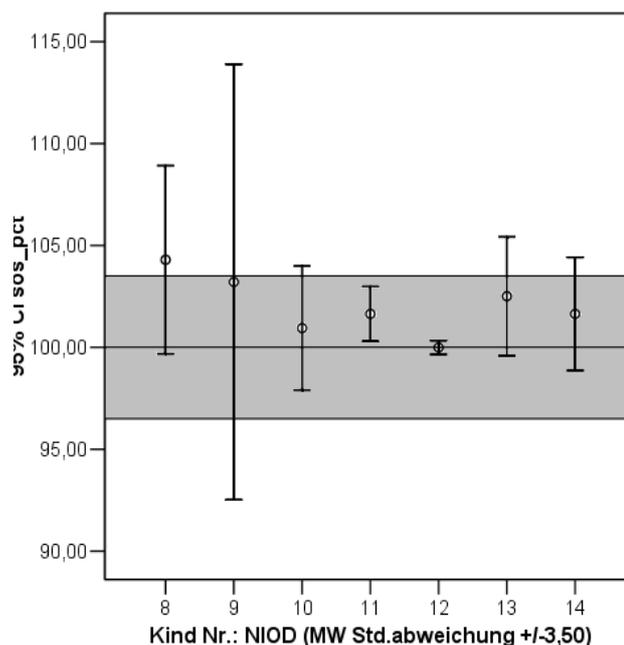
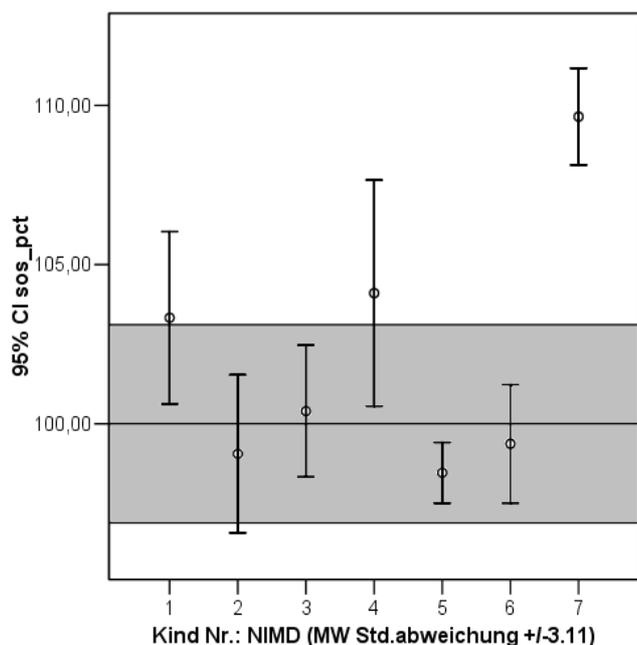
Innerhalb der drei Untergruppen lag die mittlere Abweichung von SOS zum Normalwert bei

NIMD (N= 33): MW= 34,58 m/s  $\pm$  62,92 (p-Wert 2-seitig:  $<0.457$ )

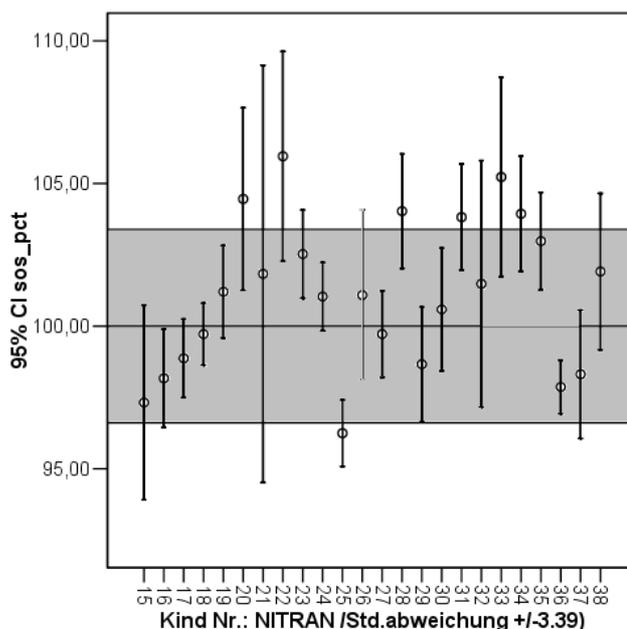
NIOD (N=22): MW= 29.17 m/s  $\pm$  31.15 (p-Wert 2-seitig:  $<0.0001$ ) und

NITRAN (N= 89): MW= 16.82 m/s  $\pm$  44.96 (p-Wert 2-seitig:  $<0.015$ ).

Im Folgenden sollen die Abweichungen der SOS Werte von den Normwerten innerhalb der Kollektive (bezogen auf Proband-Nr.) betrachtet werden (in %):



Graphiken 3-9, 3-10, 3-11: Prozentuale Abweichung des durchschnittlichen SOS- Messwertes über die Messperiode vom Normwert (Nulllinie) jedes Kindes. Hierzu wird ein durchschnittlicher Wert aus allen Einzelmessungen eines Kindes ermittelt, in Beziehung zur Norm gesetzt und mit der jeweiligen Standardabweichung grafisch dargestellt. Darstellungen unterteilt in die Einzelkollektive (NIMD: dialysepflichtig, NIOD: chronisch niereninsuffizient, NITRAN: Z. n. Nierentransplantation)



Die mittlere Standardabweichung von Norm- SOS der Kollektive beträgt:

NIMD: 48,08 m/s, NIOD: 54,38 m/s, NITRAN: 54,85 m/s.

Deskriptive Auswertung:

NIMD: Die Probanden 1, 4 und 7 liegen oberhalb der Standardabweichung, die restlichen bewegen sich teilweise mit großer Standardabweichung um den Normwert, hier liegt keine Signifikanz vor.

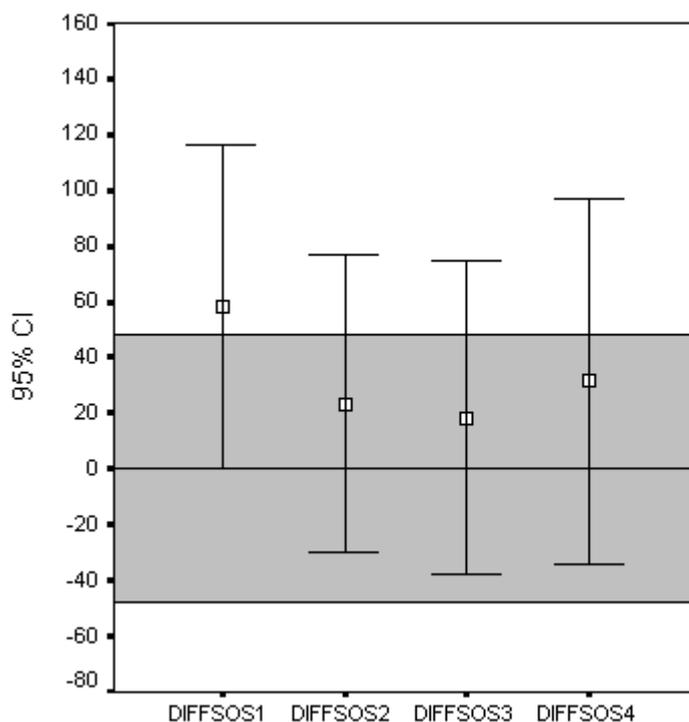
NIOD: Proband 1 liegt oberhalb des Konfidenzintervalls, Proband 9 weist ein ungewöhnlich großes Konfidenzintervall (starke Abweichung der Messwerte untereinander) auf. Der größte Anteil der Probanden liegt innerhalb des Konfidenzintervalls, aber oberhalb MEAN SOS. Insgesamt weist dieses Kollektiv signifikant ( $p < 0.0001$ ) erhöhte Werte auf.

NITRAN: 6 Probanden liegen oberhalb des Konfidenzintervalls, einer unterhalb, hier zeigt sich eine schwache Signifikanz für erhöhte Werte ( $p < 0.015$ ).

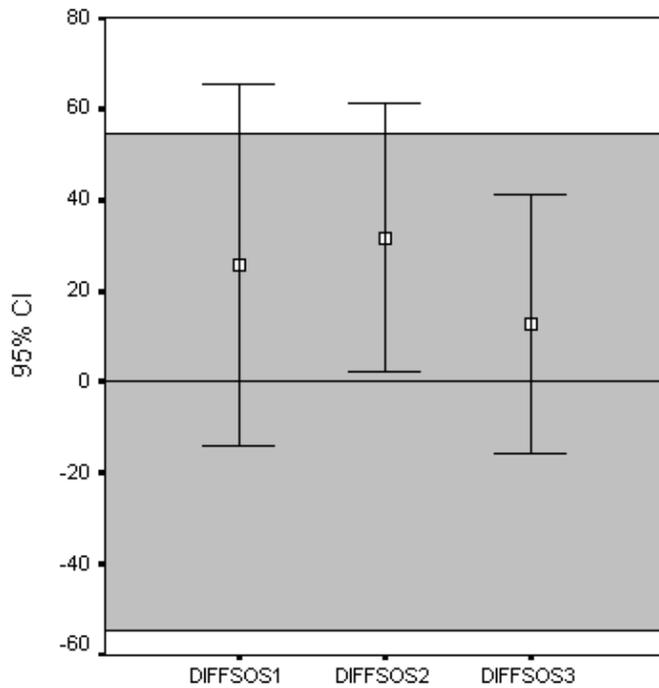
### 3.2.2. SOS: Verlauf

Im Folgenden werden die Differenzen der SOS-Messwerte vom Normwert (DiffSOS 1-4) im Verlauf angezeigt und in Beziehung zum Normwert (Nulllinie) und der Standardabweichungen (Bezugslinien).

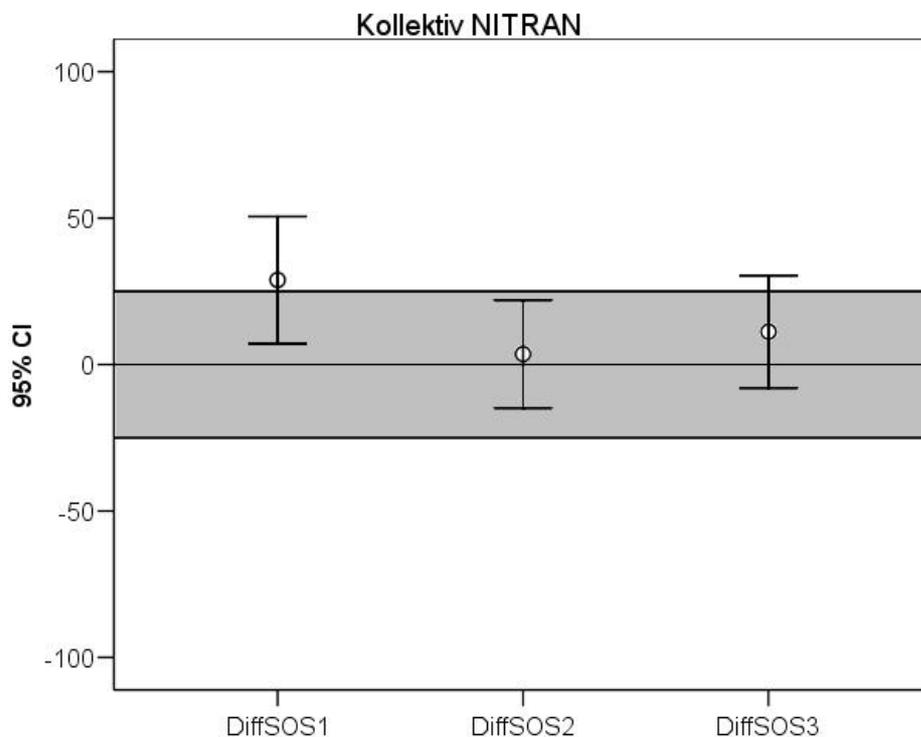
MW der Std.diff.: NIMD: 48.73 m/s, NIOD: 55.76 m/s, NITRAN: 56.63 m/s



Graphik 3-12: Kollektiv NIMD, Durchschnittswerte der Abweichungen (DiffSOS) vom jeweiligen Normwert zu einem Messzeitpunkt (1-4) in m/s. DiffSOS 1-4 spiegelt die Zeitachse der Einzelmessungen wider.



Graphik 3-13: Kollektiv NIOD, Durchschnittswerte der Abweichungen (DiffSOS) vom jeweiligen Normwert zu einem Messzeitpunkt (1-3) in m/s. DiffSOS 1-3 spiegelt die Zeitachse der Einzelmessungen wider.



Graphik 3-14: Kollektiv NITRAN, Durchschnittswerte der Abweichungen (DiffSOS) vom jeweiligen Normwert zu einem Messzeitpunkt (1-3) in m/s. DiffSOS 1-4 spiegelt die Zeitachse der Einzelmessungen wider.

Auf die Einbeziehung der 4. Messung wurde aufgrund zu geringer Fallzahl verzichtet.

Deskriptive Auswertung:

NIMD: Alle Werte liegen über MEAN-BUA, zeigen aber keine Signifikanz.

NIOD: Konfiguration der Werte über dem Normbereich ohne Signifikanz bei sehr großem Konfidenzintervall der Normwerte.

NITRAN: Signifikanz vom ersten zum dritten Messwert  $p < 0.017$ . Zu Beginn Messwerte über der Norm mit Normalisierung im Verlauf.

### 3.2.2.1. Signifikanzen

Auf die einzelnen Kollektive bezogen:

#### **NIMD: p-Wert < 0.107**

Wilcoxon	Diff_SOS3 - Diff_SOS1	Diff_SOS4 - Diff_SOS1
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,016	,078

NIOD ergab keine Signifikanzen.

#### **NITRAN: p-Wert: < 0.825**

Wilcoxon	Diff_SOS3 - Diff_SOS1	
Exakte Signifikanz (2-seitig)	,017	

Tabellen 3-3, 3-4: Signifikanz der Unterschiede von Diff-SOS –Werten, bezogen auf die einzelnen Kollektive und Messzeitpunkte:

### 3.3. Knochenstoffwechselfparameter – Norm

Hinsichtlich AP, PICP und PTH zeigt NIOD keine verwertbaren Signifikanzen und wurden somit weder grafisch dargestellt noch weiterhin statistisch ausgewertet.

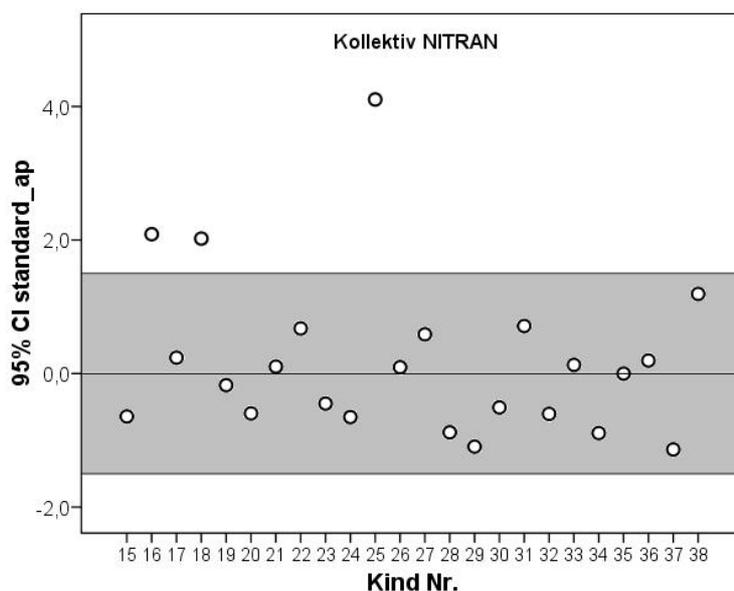
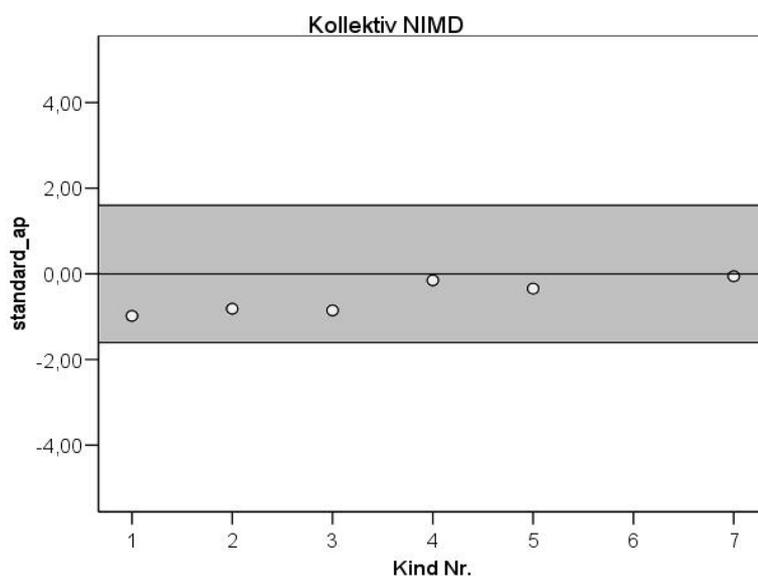
Bei NIMD und NITRAN wurde nur der jeweils erste Messwert der Messperiode herangezogen. In Einzelfällen lag nur ein Messwert vor und es wurde somit ein Vergleich mit errechneten Mittelwerten vermieden.

Alkalische Phosphatase:

Innerhalb der Kollektive lag die mittlere Standardabweichung in % bei:

NIMD (N=7): 1,80% (p-Wert 2-seitig: <0.131)

NITRAN (N=23): 1,50% (p-Wert 2-seitig: <0.171).



Graphiken 3-15 – 3-16 (NIMD, NITRAN): Alkalische Phosphatase (U/l): Abweichungen des ersten Messwertes zur Norm. Proband 6: Fehlmessung

Deskriptive Auswertung:

NIMD: Alle Werte bewegen sich im Normbereich. Proband 6 wies zum gegebenen Messzeitpunkt eine Fehlmessung auf. Darauf folgende AP-Werte konnten nicht herangezogen werden, da diese nicht mehr synchron waren mit Messungen anderer Parameter, d.h. nicht in demselben Zeitintervall erfolgten.

NITRAN: Der große Anteil der Kinder bewegt sich im Normbereich. Probanden 16, 18, und 25 zeigen Werte über der Norm ( $p < 0,171$ ).

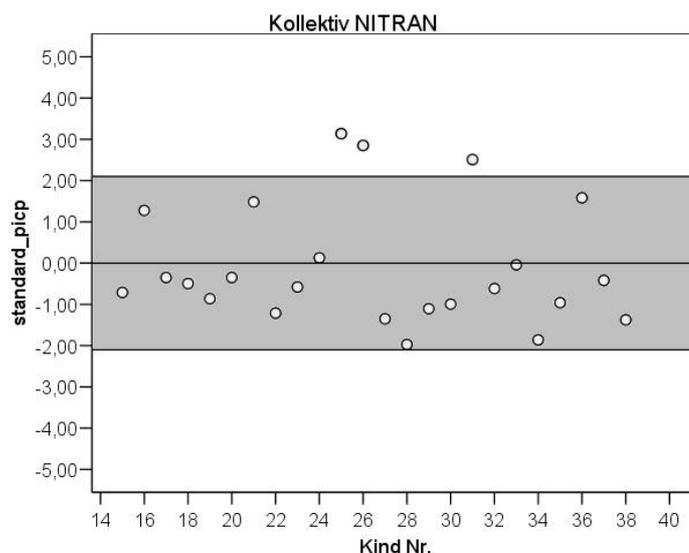
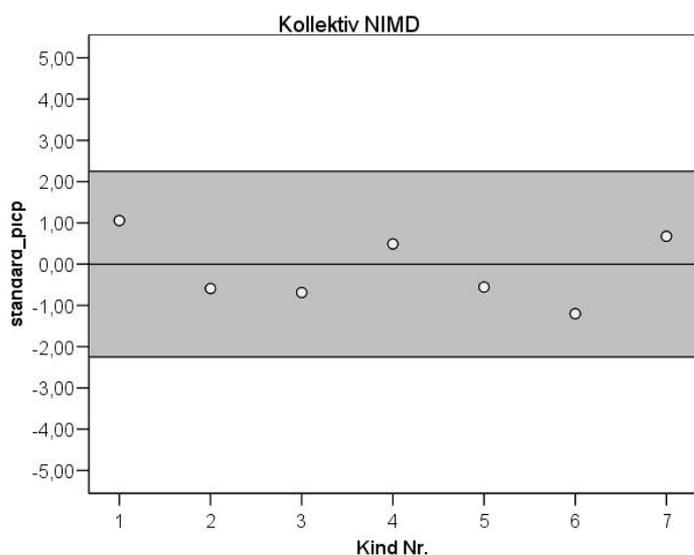
Die unspezifische alkalische Phosphatase steigt durchschnittlich nach der Nierentransplantation an.

Prokollagen-I-Propeptid

Innerhalb der Kollektive lag die mittlere Standardabweichung in % bei:

NIMD (N=7): 2,25% (p-Wert 2-seitig:  $< 0,18$ )

NITRAN (N=24): 2,10% (p-Wert 2-seitig:  $< 0,87$ ).



Graphiken 3-17 – 3-18 (NIMD, NITRAN): Prokollagen-I-Propeptid (ng/ml): Abweichungen des ersten Messwertes zur Norm.

Deskriptive Auswertung:

NIMD: Alle Messungen befinden sich gleichmäßig im Normbereich.

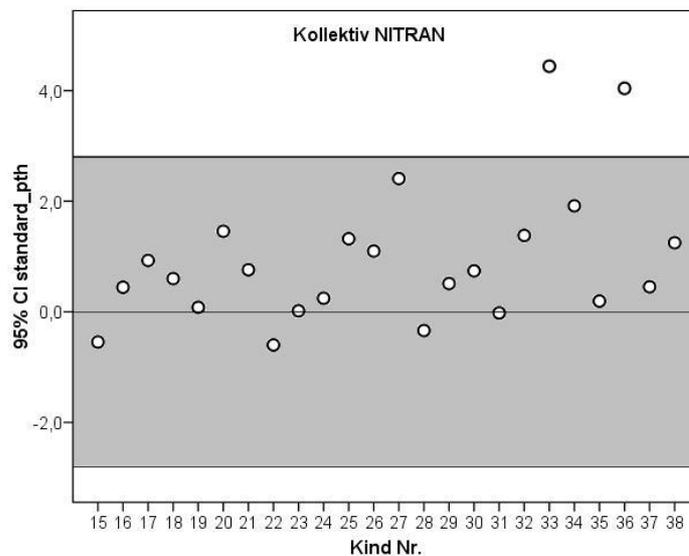
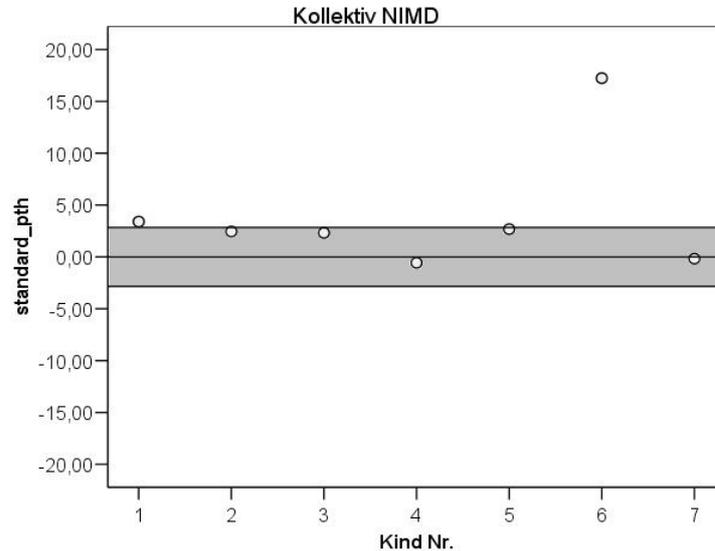
NITRAN: Die meisten Werte liegen im unteren Normbereich. Proband 25, 26 und 31 zeigen erhöhte Werte.

## Parathormon

Innerhalb der Kollektive lag die mittlere Standardabweichung in % bei:

NIMD (N=7): 2,84% (p-Wert 2-seitig: <0,006)

NITRAN (N=17): 2,80% (p-Wert 2-seitig: <0.001).



Graphiken 3-19 – 3-20 (NIMD, NITRAN): Parathormon (pg/ml): Abweichungen des ersten Messwertes zur Norm.

### Deskriptive Auswertung:

NIMD: Bis auf Probanden 4 und 7 liegen alle Werte an der oberen Grenze der Standardabweichung oder deutlich über normal (hochsignifikant:  $p < 0.006$ ).

NITRAN: Probanden 33 und 36 liegen über Norm, die meisten Messungen bewegen sich innerhalb des oberen Normbereichs (hochsignifikant ( $p < 0.001$ )).

Bei allen Probanden der drei Kollektive mit erhöhten PTH-Werten zeigte sich zudem eine Hyperphosphatämie, die wiederum im Kollektiv NIMD teilweise extrem hohe Werte aufweist, im Kollektiv NITRAN etwas über dem Normbereich liegt.

### 3.4. Korrelationen und Signifikanzen aller Messungen

#### 3.4.1. tabellarisch

	NIMD		NITRAN	
Korrelation / p-Wert	Korr.	p-Wert	Korr.	p-Wert
BUA - SOS	<b>-0,434</b>	<b>&lt;0,01</b>	<b>0,497</b>	<b>&lt;0,005</b>
BUA – PICP	-0,247	<0,594	<b>-0,476</b>	<b>&lt;0,022</b>
BUA - Kreatinin	0,412	<0,358	0,276	<0,202
BUA – AP	-0,515	<0,237	-0,290	<0,179
BUA – PTH	-0,337	<0,459	-0,078	<0,723
SOS – PICP	0,675	<0,096	-0,270	<0,201
SOS - Kreatinin	-0,319	<0,486	-0,031	<0,884
SOS – AP	0,156	<0,738	-0,400	<0,053
SOS –PTH	-0,389	<0,389	-0,192	<0,370
PICP - Kreatinin	0,142	<0,761	-0,299	<0,156
PICP – AP	-0,550	<0,201	<b>0,523</b>	<b>&lt;0,01</b>
PICP – PTH	-0,613	<0,143	-0,060	<0,785
AP -Kreatinin	-0,072	<0,879	-0,246	<0,258
AP- PTH	<b>0,949</b>	<b>&lt;0,001</b>	-0,261	<0,218
Kreatinin - PTH	0,44	<0,925	-0,036	<0,871

Tabelle 3-5: Korrelationen und Signifikanzen (2-seitig) aller Messwerte in den Kollektiven NIMD und NITRAN. Der Messwert wurde in Relation zur Norm gesetzt unter Berücksichtigung der Standardabweichung

(fett gedruckt: signifikant ( $p < 0,01$ ), bzw. hochsignifikant  $p < 0,005$ )).

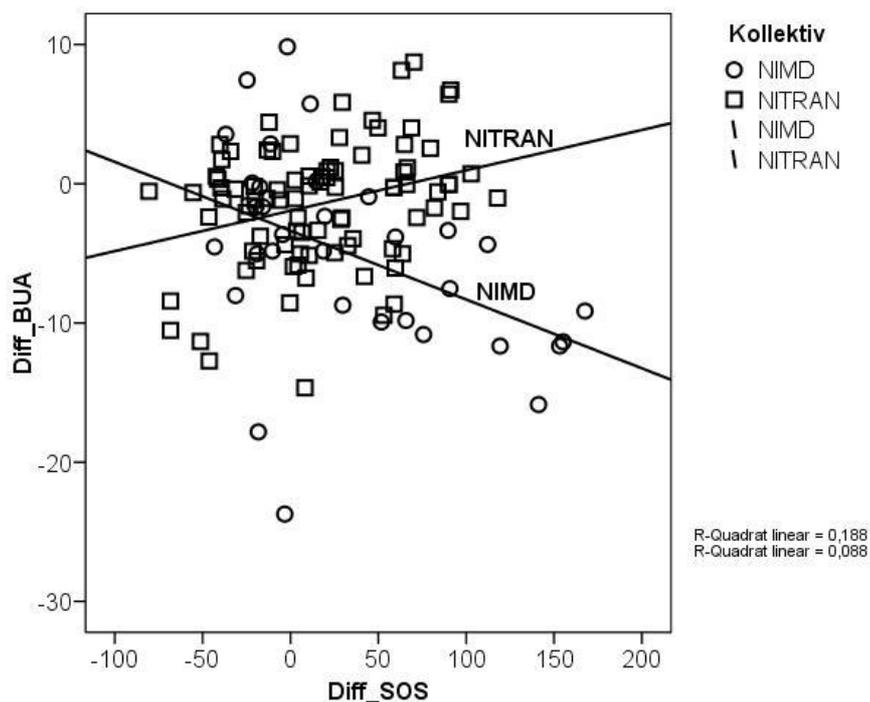
NIOD ergab keine signifikanten Ergebnisse.

Korrelationen sind bei folgenden Kombinationen von Messparametern zu nennen:

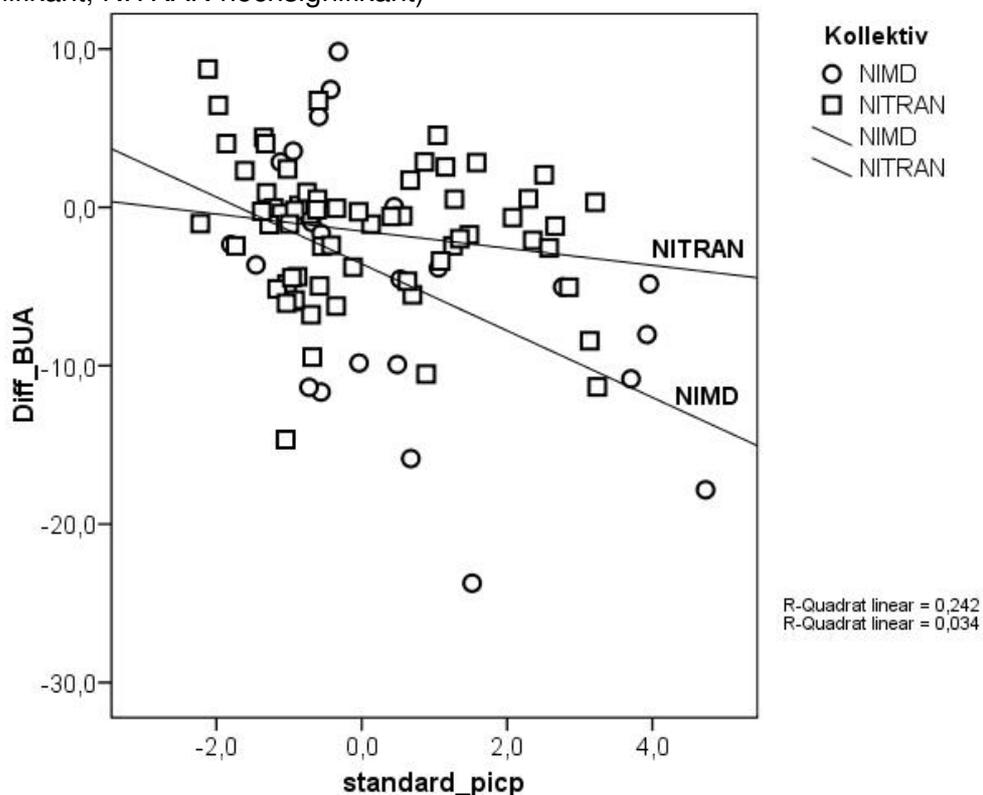
NIMD: BUA-SOS, Parathormon- Alk. Phosphatase

NITRAN: BUA-SOS, BUA-PICP (schwach signifikant), PICP-AP

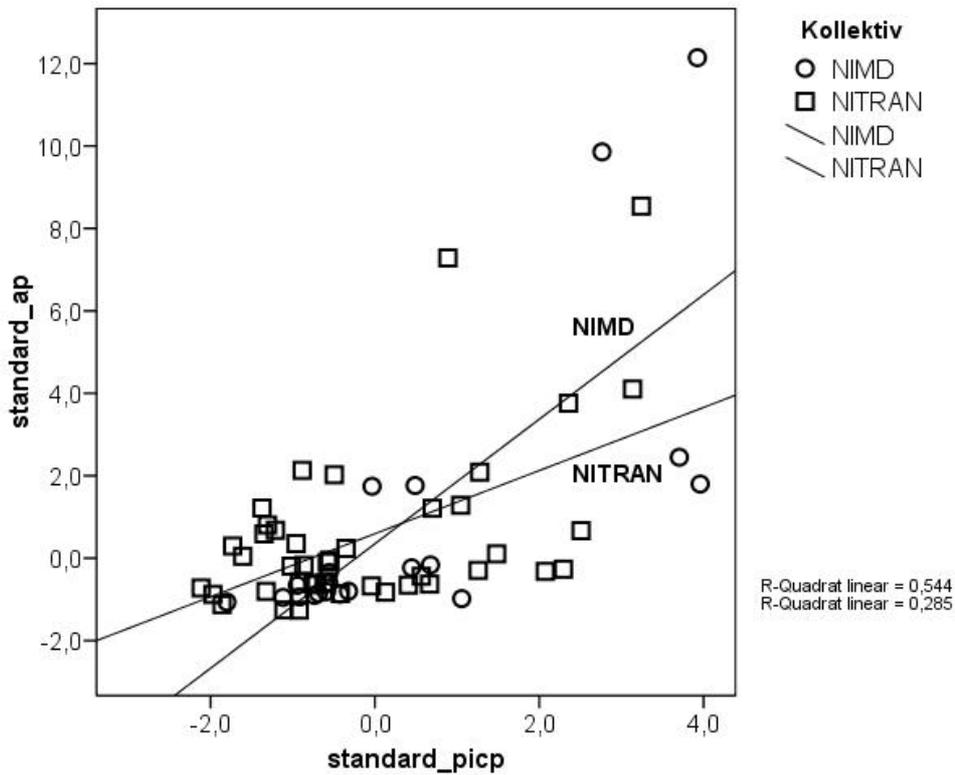
3.4.2. graphisch



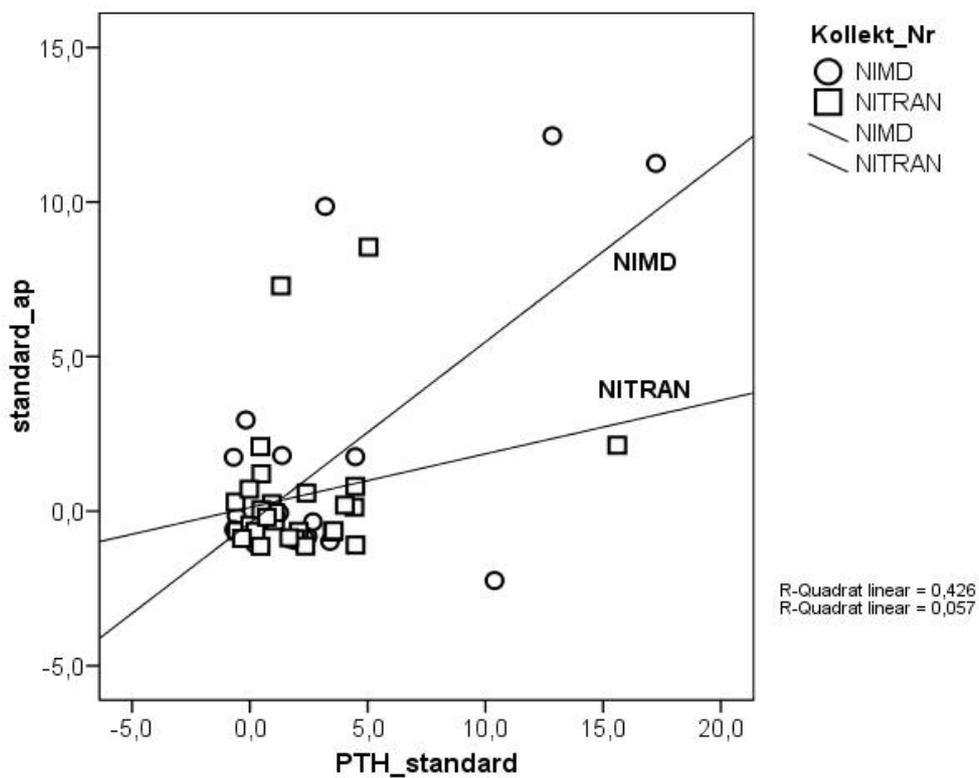
Graphik 3-21: Abweichung der Messwerte zum Normwert unter Berücksichtigung der Standardabweichung: BUA – SOS: Zeitgleiche Messungen nach Kollektiven (NIMD signifikant, NITRAN hochsignifikant)



Graphik 3-22: Abweichung der Messwerte zum Normwert unter Berücksichtigung der Standardabweichung: BUA-PICP: Zeitgleiche Messungen nach Kollektiven (NITRAN schwach signifikant)



Graphik 3-23: Abweichung der Messwerte zum Normwert unter Berücksichtigung der Standardabweichung: Prokollagen-I-Propeptid – Alkalische Phosphatase: Zeitgleiche Messungen nach Kollektiven (NITRAN signifikant)



Graphik 3-24: Abweichung der Messwerte zum Normwert unter Berücksichtigung der Standardabweichung: Alkalische Phosphatase – Parathormon: Zeitgleiche Messungen nach Kollektiven (NIMD hochsignifikant)

### 3.5. Röntgenbefunde der Hand

Es wurde viermal Bezug auf den Verlauf genommen (Proband. Nr.: 4, 7, 31, 38). Die folgende Einteilung bedarf einer vorsichtigen Interpretation und soll lediglich einer Orientierung dienen, da insbesondere Entwicklungsrückstand und Knochenstruktur ein sehr unterschiedliches Ausmaß vorweisen. Zudem handelt es sich hier um ein nicht objektivierbares Befundungsverfahren.

Kollektiv (n/Summe Röntgen- befunde)	Normal- befund	Pathologische Knochen- struktur	Entwicklungs- rückstand	Renale Osteopathie
<b>NIMD (7/5)</b>	0	1 (20%)	3 (60%)	1 (20%)
<b>NIOD (7/6)</b>	2 (33,3%)	1 (16,6%)	2 (33,3%)	1 (16,6%)
<b>NITRAN(24/20)</b>	10 (50%)	1 (5%)	8 (40%)	1 (5%)
<b>Gesamt (38/31)</b>	12 (38,7%)	3 (9,7%)	13 (41,9%)	3 (9,7%)

Tab. 3.6.: Anzahl der jeweiligen Röntgen-Hand-Befunde zum Knochenstatus im Kollektiv (Prozent: Anteil an den Röntgenbefunden des Kollektivs)

#### 3.5.1. Röntgenbefunde

##### BUA

Probanden 4, 6, 7, 25 zeigen mittlere BUA Werte unterhalb des Konfidenzintervalls. Hier werden die auffälligen Befunde des Röntgen bestätigt. Umgekehrt werden die röntgenologisch diagnostizierten renalen Osteopathien (5, 9, 25) von BUA einmalig bestätigt und zweimal nicht erkannt.

##### SOS

Probanden 1, 4, 7, 8, 20, 22, 28, 31, 32 zeigen mittlere SOS Werte oberhalb, Proband 25 unterhalb des Konfidenzintervalls. Proband 1, 8, 20, 32 müssten

aufgrund der Röntgenbefunde niedrigere SOS-Werte zeigen, Proband 4, 7, 22, 25, 28, 31 stimmen mit den Röntgenbefunden weitgehend überein.

Knochenstoffwechselfparameter:

Parathormon: Probanden mit hoch pathologischen Röntgenbefunden (6, 11, 25) weisen erhöhte PTH Werte auf, wiederum zeigen Probanden aller drei Kollektive mit erhöhte PTH- Werten (6,11,33,36) außer den oben genannten keine auffälligen Röntgenbefunde.

Alkalische Phosphatase: Probanden 11, 16, 18, 25 zeigen erhöhte AP- Werte. Diese fielen auch im Röntgen auf, mit Ausnahme des Probanden 18, der nicht röntgenologisch untersucht wurde. Proband 25 hat massiv erhöhte AP- Werte und einen röntgenologischen Nachweis einer renalen Osteopathie.

Prokollagen-I-Propeptid: Proband 21, 24, 25, 26, 31 zeigen (z. T. grenzwertig) erhöhte und Proband 3, 28, 38 grenzwertig erniedrigte Werte. Davon sind im Röntgen Proband 16, 25, 31 auffällig. Eine röntgenologisch gesicherte renale Osteopathie und erhöhte PICP- Werte lassen sich bei Proband 25 finden.

Aufgrund dieses, wenn auch auf Signifikanzen nicht näher untersuchbaren Vergleichs, zeigt sich ein deutlicher Zusammenhang zwischen alkalischer Phosphatase und dem Röntgenbefund; die Vergleiche des Röntgens mit den anderen Parametern zeigten eher inhomogene Zusammenhänge.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Methode

#### 4.1.1. Quantitativer Ultraschall des Calcaneus

Vorherige Studien zeigten eine sinnvolle Ergänzung der Knochendichtemessung mit Ultraschall, insbesondere als Verlaufskontrolle (24,34). Vorteile wie schnelle Durchführbarkeit, ausbleibende Strahlenbelastung oder kostengünstige Messung im Vergleich zu anderen radiologischen Bildgebungen veranlassten zu genaueren Analysen dieser Messmethode.

Man entschied sich für das Fersenbein als Messareal wegen der leichten Erreichbarkeit und dem minimalen Weichteilgewebsanteil. Mc Closkey fand bei in vitro- Ultraschallmessungen des Calcaneus eine hohe Konkordanz zu in vivo Ergebnissen (33) und beurteilte damit Störfaktoren als vernachlässigbar.

Bei der hauptsächlich trabekulären Struktur des Calcaneus kann man von einem hohen Knochenumsatz und einem empfindlichen Gewebe auf metabolische Stimuli ausgehen (43,21). Die Größe des Knochens erlaubt eine Bestimmung einer relativ großen Region of interest (ROI).

Kritische Anmerkungen anderer Untersucher, die insbesondere bei dem Messverfahren mit UBIS 5000 das Sicherstellen gleicher Untersuchungsbedingungen anzweifeln, konnte in dieser Studie nicht bestätigt werden, da aufgrund der festen Kriterien zur Justierung der ROI und anhand der Vorbefunde eine Orientierung zur Festlegung der Region of interest gewährleistet war (21). Auch die durch das Protokoll festgelegten Maßnahmen wie körperwarmes Wasser im Fußbecken, Reinigung der Haut von Fettrückständen, zentrierte Positionierung des Fußes im Fußbecken, Anpassung des Durchmessers der ROI an das Alter, wurden ohne Probleme befolgt. Hier soll auch angemerkt werden, dass während des Scans der Fuß ruhig gehalten wurde. Derartige Störungen hätten zu Verzerrungen des Messbildes geführt und eine Messwiederholung zur Folge gehabt. Das Protokoll sah aus diesem Grund Kinder ab 4 Jahren vor.

Bei 15 von 149 Messungen wurden die 3-monatigen Kontrollintervalle länger als 8 Wochen überzogen. Hierzu gehören insbesondere Probanden aus NIOD. Die Einzelverläufe lassen die Aussage zu, dass in diesem zu langen Messintervall die

BUA- Abweichungen von den Normwerten (BUA-Diff.) um weniger als 1,1 MHz/dB differieren, d.h. eine minimale Veränderung stattgefunden hat. Eine durch die spätere Messung evtl. nicht dokumentierte gegenläufige Knochenentwicklung in dieser Zeit kann bei dem bradytrophen Gewebe ausgeschlossen werden. 5 Ausnahmen zu dieser geringen Differenz (BUA: -4,5MHz/dB, -4,4 MHz/dB, +3,0 MHz/dB, -6,8 MHz/dB, -5,9 MHz/dB) lassen sich durch teilweise große Sprünge der Altersnormwerte erklären.

31 der 38 Probanden wurden über einen Zeitraum von mindestens 10 Monaten gemessen, acht länger als 12 Monate. Um bei allen Kindern protokollgerecht vier Messungen zu erheben, wären 152 Messungen notwendig gewesen, wovon 146 durchgeführt wurden. Gründe für die nicht ganz vollständige Datenerhebung werden folgend zusammengefasst:

seltene Ambulanztermine (NIOD), Zeitdruck (Dialyse), reduzierter Allgemeinzustand, kurzfristige Terminumstellung und ähnliches.

Die gesamte Messperiode betrug 14 Monate.

#### 4.1.2. Kollektiv

Es kann als Vorteil dieser Studie betrachtet werden, dass am identischen Gerät zuvor die Normwerte an 400 knochengesunden Kindern erhoben und anschließend alters- und geschlechtsspezifisch definiert wurden (Tschassem et al.). Das Profil des Norm-Kollektiv ist in vieler Hinsicht dem der untersuchten nierenkranken Kinder ähnlich (z.B. Altersspektrum, ethnische Herkunft).

Für diese Studie wurden nierenkranke Kinder in verschiedenen Behandlungsstadien rekrutiert, deren Knochenstoffwechsel durch die Erkrankung beeinträchtigt wird. Es sollten die Knochendichte-Messwerte (v.a. BUA) in Bezug zum Normwert gesetzt, sowie ein Verlauf über 9-12 Monate beobachtet werden. Man entschied sich für dieses Kollektiv, da in den letzten Jahren die Optimierung der Diagnostik und Therapie, insbesondere die der Dialyse zu einer Senkung der Mortalität und Sekundärerkrankungen wie z.B. die renale Osteopathie in den Vordergrund rückten. Es erfolgte ein Vergleich der Knochensituation am Individuum zwischen Messparametern des Ultraschalls und knochenrelevanten Blutparametern. Dies steht im Unterschied zu den bisherigen Studien, die oftmals ausschließlich bildgebende bzw. ausschließlich laborparametrische Resultate verglichen.

Im Studiendesign wurde eine Verlaufsbeobachtung über Messungen durchgeführt, um Änderungen der Messwerte in Bezug auf Progression der Erkrankung zu untersuchen.

5 Dropouts in den 14 Monaten lassen sich durch folgende Umstände erklären: unterschätzter Aufwand für die Studie von Seiten der Probanden mit nachträglicher Absage, Ausschluss aufgrund zu weniger Messungen bzw. zu großer Intervalle, Wegzug/Wechsel in andere Dialysezentren/Erwachsenendialyse.

#### 4.1.3. Knochenstoffwechselfparameter

##### Pyridinolin-Crosslinks, Osteocalcin

Sowohl Pyridinolin-Crosslinks als auch Osteocalcin haben sich in den letzten Jahren als gute Knochenstoffwechselfparameter zur Funktionskontrolle der Osteoblasten herausgestellt, allerdings sind die Serumkonzentrationen beider von einer funktionierenden Niere abhängig: Erstere werden im Urin bestimmt und sind somit bei Niereninsuffizienz wertlos. Durch ein Molekulargewicht von 5,8 kD ist die Clearance von Osteocalcin von der Nierenfunktion abhängig, wodurch im unteren Bereich die Spezifität abnimmt. Zudem zeigen sich bei Niereninsuffizienz Osteocalcin-Fragmente, die bei der Bestimmung einen Störfaktor darstellen (29,47). Beide Parameter wurden somit nicht in die Studie integriert.

##### Prokollagen-I-Propeptid

Prokollagen-I-Propeptid ist direkt mit der Menge der Kollagen - Synthese assoziiert, d.h. es spiegelt den Knochenaufbau, bzw. die Osteoblastenaktivität wider. Die renale Osteopathie kann hier pathologische Konsequenzen haben- primär durch den sekundären Hyperparathyreoidismus mit einer erhöhten Aktivität bzw. erhöhten Zellzahl der Nebenschilddrüse sowie der erhöhten Calcium-Sensitivität des parathyreoidalen Gewebes, und sekundär durch den Zustand nach Nierentransplantation, der immunsuppressive und steroidale Therapie erfordert, um Abstoßung zu vermeiden. Withold et al. führten einen Anstieg des Kollagens nach Nierentransplantation auf Cyclosporin A- Therapie zurück. Den Zusammenhang zwischen einer PTH-Erhöhung, Vit.D<sub>3</sub>-Substitution oder Steroidtherapie auf die Konzentration von Prokollagen-I-Propeptid beurteilte er als wenig wahrscheinlich(18). Bonnin et al. untersuchten bei nierentransplantierten Erwachsenen das Verhalten des Prokollagen-I-Propeptid vor und nach Operation. Sie stellten fest, dass ein Abfall

kurz nach OP mit stetem Anstieg der Prokollagen-I-Propeptid Konzentration den nachweislichen Knochendichteanstieg reflektieren kann (5).

Auffallend war die präoperative Serumkonzentration des Peptids um den Normbereich bei reduzierter Knochendichte. Die Arbeitsgruppe konnte dafür aber weder eine PTH-Erhöhung, noch Vit.D<sub>3</sub>-Substitution als Ursache ausschließen. Erschwerend zeigte sich bei der Auswertung die weite Spanne der Normwerte des Prokollagen-I-Propeptids, so dass auch Änderungen innerhalb der Normbereichs evaluiert wurden (5). Coen et al. vermuteten in einer Studie mit chronisch niereninsuffizienten Erwachsenen, dass eine Vit.D<sub>3</sub>-Substitution Prokollagen-I-Propeptid beeinflusst. So zeigten Vit.D<sub>3</sub> substituierte Patienten normale PICP-Werte. Dagegen wies die Gruppe ohne Vitaminsubstitution erhöhte Werte auf. PTH korrelierte nicht mit PICP (10).

Insgesamt betrachtet hat dieser etwas neuere Knochenstoffwechselfparameter bisher sehr unterschiedliche Aussagen über den Knochenstatus erbracht und sich nicht durchgehend bewährt. Man konnte bisher nicht herausarbeiten, welche Faktoren Einfluss auf PICP haben, wie er sich in den einzelnen Formen der Osteopathie verhält. Zudem fiel bisher die hohe Spannweite der Normwerte negativ auf, welches die Aussagekraft einschränkte.

AP- Aufgrund verschiedener Voruntersuchungen, die eine hochsignifikante Korrelation zwischen Gesamtphosphatase und knochenspezifischer alkalischer Phosphatase insbesondere bei Kindern feststellten (42), wurde in dieser Arbeit die Gesamtphosphatase in die Analyse einbezogen.

Alle Knochenstoffwechselfparameter sollten laut Protokoll im Verlauf bestimmt werden. Die statistische Auswertung wurde aber auf den ersten Messwert beschränkt (feste Messintervalle wurden nicht eingehalten, Bestimmung im klinischen Alltag sehr unregelmäßig, geplante Abnahmen entfielen teilweise).

## 4.2. Diskussion der Ergebnisse

### 4.2.1. BUA/SOS

#### 4.2.1.1. Dialysepflichtige Gruppe (NIMD)

BUA und SOS korrelieren bei NIMD schwach signifikant ( $-0,434$ ,  $p < 0,01$ ), im Kollektiv NITRAN signifikant positiv ( $0,295$ ,  $p < 0,005$ ). Dies weist auf einen inhomogenen Zusammenhang der Parameter hin. Ursache dafür kann das unterschiedliche Verhalten der Messparameter BUA und SOS auf die jeweilige Knochensituation oder Wachstumsphase sein (Korrelation BUA- Alter:  $0,71$ ,  $p < 0,0001$ ; SOS-Alter:  $0,28$ ,  $p < 0,004$ ). Letzteres lässt sich durch die Werte von Tschassem zeigen: Die SOS-Werte stiegen in den Altersgruppen nicht kontinuierlich an- weder bei den männlichen, noch den weiblichen Probanden. Somit kann man die Beobachtung bestätigen, dass die SOS Werte im Kindesalter weniger aussagekräftig sind bzw. die Zunahme der trabekulären Knochendichte nicht widerspiegeln kann. Dies bestätigt die Beobachtungen von Taal, Volta und Van den Bergh, obgleich diese teilweise andere Ultraschall-Messgeräte verwendeten (56, 63, 61).

Die NIMD-Gruppe zeigt signifikant erniedrigte BUA- Werte mit einem schwach signifikanten weiterem Abfall unter die Norm bis zur letzten Verlaufskontrolle. Bei der Auswertung fiel auf, dass es gehäuft zum Wechsel einzelner Probanden in die nächste Altersgruppe der Normwerte kam mit konsekutiver Veränderung der Differenz von BUA- Messwert und Normwert. Andererseits kann dies aber nicht über einen (schwachen) signifikanten Abfall von BUA nach 12 Monaten hinwegtäuschen ( $p < 0,063$ ).

Taal weist auf die Verwertbarkeit der BUA- Werte im klinischen Gebrauch hin und resümiert in seiner Studie mit dialysepflichtigen Erwachsenen, dass BUA einen hohen negativen prädiktiven Wert hat, d.h. normale Messergebnisse verlässlich sind, aber einen niedrigen prädiktiven positiven Wert im Sinne einer niedrigen Verlässlichkeit, dass pathologische BUA-Werte der Diagnose Osteoporose zugeordnet werden können (56).

Letzterem steht das Resultat von Montagnani gegenüber, der bei dialysepflichtigen Erwachsenen erniedrigte BUA Werte zur entsprechend reduzierten Knochendichte feststellte (36). Dies erkannte auch Pluskiewicz, der allerdings bei dialysierten Kindern und Jugendlichen die Knochendichte mit Röntgen und Ultraschall (hier SOS)

bestimmte. Beide Methoden weisen signifikant erniedrigte Ergebnisse auf. Er konnte somit eine starke Beeinträchtigung des Skelettstatus durch chronische Niereninsuffizienz nachweisen und schrieb der Ultraschallmethode sensitivere Fähigkeiten zum Nachweis von Knochenveränderungen durch renale Insuffizienz zu. Zudem wies er eine signifikante Korrelation der Knochendichte mit Dialysedauer nach (39).

#### 4.2.1.2. Chronisch niereninsuffiziente Gruppe (NIOD)

Das Kollektiv NIOD weist sich durch sehr unterschiedliche klinische Stadien aus. So differierten Faktoren wie Dauer bzw. Stadium der Niereninsuffizienz (Kreatinin), Ausmaß der renalen Osteopathie, Abstand der Kontrollbesuche (eingeschränkte Rekrutierung, Drop-outs) und physische Betätigung. Dies lässt neben der niedrigen Anzahl der Probanden die schwache Aussagekraft der Ergebnisse dieses Kollektivs erklären.

#### 4.2.1.3. Nierentransplantierte Gruppe (NITRAN)

SOS: Insgesamt zeigt SOS anfangs erhöhte Werte, die sich im Verlauf innerhalb des Normbereiches bewegen. Beobachtungen des SOS von einzelnen Probanden dieser Studie, die im Messzeitraum nierentransplantiert wurden, zeigen folgende Entwicklung (Nr.1, 3, 6, 15): Anfänglich wiesen diese nahezu Normwerte auf, nach 10 Monaten wurde der niedrigste SOS-Wert unter Norm festgestellt, teilweise gefolgt von einer langsamen Rekonvaleszenz. Dies sind Einzelbeobachtungen und statistisch nicht haltbar, aber aufgrund ihrer speziellen Phase mit entsprechenden Therapie- und Stoffwechselumstellungen beachtenswert.

Die Messungen der NITRAN- Gruppe zeigen BUA im Normbereich, d.h. man kann eine Verbesserung der Knochensituation nach Nierentransplantation folgern (wenn man, wie oben postuliert, eine Verschlechterung der Knochendichte im Verlauf der Dialysepflicht annimmt). Hier kann ein zwischenzeitlicher Abfall der Knochendichte direkt nach NTX nicht ausgeschlossen werden, stellt doch das untersuchte Kollektiv meist Probanden, die mindestens bereits mehrere Monate vor Erstmessung operiert worden sind. Nach 10 Monaten Verlauf fällt BUA unterhalb der Norm, allerdings mit schwacher Signifikanz (0,063).

BUA und SOS zeigen im beobachteten Zeitraum also einen Abfall der Messwerte, bei BUA im Rahmen Gesamtberechnung des Kollektivs, SOS hinsichtlich von Einzelbeobachtungen einzelner frisch nierentransplantierte Kinder. Die postoperative immunmodulierende Therapie wie Mycophenolat, Sandimmun und

Steroide, deren Dosierung im Verlauf reduziert wird, kann hier als eine mögliche Ursache genannt werden.

Kovac wies bei transplantierten Erwachsenen nach 6 Monaten mittels DEXA erniedrigte Knochendichte nach, welches mit Ultraschall des Kalkaneus nicht bestätigt werden konnte, so dass er resümierte, dass Ultraschall die Knochenveränderungen nach Transplantation nicht reflektieren und somit DEXA nicht ersetzen kann (26).

Die Vergleichbarkeit der erwähnten Arbeiten ist aufgrund der fehlenden generellen Standards, differierenden Messmethoden und abweichenden Messparametern eingeschränkt.

Da aber diese Studie im Stadium der Dialyse sowohl erniedrigte BUA-Werte, als auch einen Abfall der Knochendichte mittels Ultraschall feststellen konnte, gibt einen Hinweis, dass bei Kindern und Jugendlichen die Ultraschall-Messmethode zur Verlaufskontrolle der renalen Osteopathie geeignet sein könnte. Ob die Methode in der Lage ist, die verschiedenen Entitäten der renalen Osteopathie im Sinne einer Osteitis fibrosa (high turnover) oder Osteomalazie (adynamische Knochenerkrankung) detektieren kann, wurde in dieser Studie nicht bearbeitet, da im Studiendesign keine eindeutige Klassifizierung der Probanden in die entsprechenden Gruppen vorgenommen wurde.

#### 4.2.2. Knochenstoffwechselfparameter

##### 4.2.2.1. Prokollagen-I-Propeptid

Die Messwerte bewegen sich in allen drei Kollektiven nicht signifikant abweichend vom Normwert. Untersuchungen, die sich mit Prokollagen-I-Propeptid beschäftigen, zeigen bei Erwachsenen oftmals erhöhte Werte bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz. Dazu soll erwähnt werden, dass PICP bei Erwachsenen deutlich niedrigere Normwerte hat (ca.70-170 ng/ml) als Kinder (ca.110- 961 ng/ml je nach Altersgruppe). Es wird deutlich wie groß der Normbereich im Kindesalter ist, auch unter Berücksichtigung und entsprechender Graduierung nach Alter und Geschlecht (59). Eine moderate Erhöhung der Messwerte über den Normbereich fällt somit in der statistischen Auswertung kaum auf. Die Ergebnisse zu PICP zeigen in der vorliegenden Arbeit keine Abhängigkeiten vom Status der renalen Osteopathie oder des sekundären Hyperparathyreoidismus. Dies deckt sich nicht mit den

Beobachtungen von Cinaz (8). Hier wurde diskutiert, dass PICP ein guter Marker für Knochenwachstum sein kann. Eine gewisse Aussagekraft kann PICP im Kindesalter nur sehr bedingt zugesprochen werden. Eine schwache Signifikanz mit der alkalischen Phosphatase ließ sich zwar im Kollektiv NITRAN nachweisen ( $-0,523$ ,  $p < 0,01$ ), diese aber nur sehr schwach und ist zudem negativ ist. Dies lässt sich biochemisch nicht nachvollziehen, da beide Parameter des Knochenaufbaus sind.

PICP kann den Anspruch, den Knochenstoffwechsel bei Kindern alleinig ausreichend widerzuspiegeln, nicht erfüllen, aber intraindividuelle Verlaufskontrollen mit Berücksichtigung anderer biochemischer Knochenparameter könnten hilfreich sein, die Anzahl strahlenbelastender Röntgenmethoden zu vermindern. Die Aussagekraft bei Erwachsenen dürfte bei deutlich engerer Spannbreite der Normwerte höher sein, verschiedene Untersuchungen konnten dies bestätigen (64, 10, 15, 29).

#### 4.2.2.2. Alkalische Phosphatase

Die alkalische Phosphatase ist neben Kalzium, Phosphat, PTH und Vit. D einer der wichtigen biochemischen Marker des Knochenumsatzes bei Patienten mit CNI (47,23), insbesondere zur Evaluierung der renalen Osteopathie.

Die Kollektive NIMD und NIOD zeigten weitgehend normale Werte (Ausreißer Nr. 6 wurde wegen Interferenzen mit Leber- Isoenzymen bei bekannter Hepatopathie ausgeschlossen), eine erhöhte alkalischen Phosphatase in einigen Probanden des Kollektivs NITRAN lassen sich mit der Normalisierung der Nierenfunktion und der konsekutiv ansteigenden Knochenbildung nach Nierentransplantation erklären. Es lässt sich festhalten, dass die unspezifische alkalische Phosphatase sehr gut die Osteoblastenfunktion- bzw. -aktivität widerspiegeln kann. Behnke et. al. konnten bei niereninsuffizienten Kindern bereits feststellen, dass die knochenspezifische AP ein wichtiges diagnostisches Mittel zur Messung des Knochenumsatzes darstellt und der Informationsgehalt komplementär zu dem ist, den die Röntgenmethode mit der allgemeinen alkalischen Phosphatase bieten können (4).

Mit der allgemeinen alkalischen Phosphatase lässt sich in Untersuchungen mit Kindern eine hohe Aussagekraft bzgl. des Knochenstoffwechsels erzielen, da das Knochenisoenzym einen grösseren Anteil an der Gesamtphosphatase innehat als bei Erwachsenen. Bei Letzteren sind die Isoenzyme aus Leber, Darm und Plazenta stärker vertreten (4, 45, 42).

Zu den untersuchten Knochendichtemesswerten BUA/SOS und AP konnte keine Korrelation ermittelt werden. Dies kann ein weiterer Hinweis dafür sein, dass die Ultraschallmethode in ihrer Aussagekraft durchaus limitiert ist.

Für AP und PTH konnte eine sehr hohe Signifikanz bei Dialysekindern gefunden werden (0.949,  $p < 0.0001$ ). Die renale Osteopathie und das Ausmaß des sekundären Hyperparathyreoidismus stehen somit im Zusammenhang, insbesondere bei Betrachtung des durch die Osteopathie am stärksten beeinträchtigte Kollektivs der NIMD. Die beiden anderen Kollektive NIOD, NITRAN zeigten hinsichtlich der beiden Parameter wenig Abweichung von der Norm.

Piscitell et al. konnte in seiner Studie mit dialysepflichtigen Kindern ebenfalls eine hohe Korrelation von AP und PTH nachweisen, und schloss darauf abhängig vom Verhältnis der beiden Parameter auf einen niedrigen, gemischten oder erhöhten Knochenumsatz (38). Daraus lässt sich ableiten, dass im klinischen Alltag auch ohne Bildgebung, Knochendichtemessung oder gar Knochenhistologie eine ausreichende Beurteilung und Diagnostik möglich ist.

Zur Korrelation der AP mit Prokollagen Propeptid siehe 4.2.2.1.

#### 4.2.2.3. Parathormon

Die Dialysekinder (NIMD) weisen erhöhte Werte bzw. im erhöhten Normbereich des PTH auf. Diese PTH- Hypersekretion weist auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus hin, womit wiederum ein vermehrter Knochenabbau in Verbindung steht, bedingt durch Phosphatretention, Hypokalzämie, Störungen des Vitamin D- Metabolismus, Resistenz der Knochen gegen Mineralisierungsprozesse durch PTH und funktionelle Störungen der Nebenschilddrüse. Es konnte in dieser Studie mittels BUA (signifikant erniedrigt) ein starker Hinweis für oben erwähnten Knochenabbau erbracht werden. Polak-Jonkisz schrieben PTH eine wichtige, wenn auch nicht zentrale Rolle im Resorptionsprozess des Knochens im Zustand des sekundären Hyperparathyreoidismus im Rahmen der generellen Hyperaktivität zu (40). Kosowicz et al. untersuchte Erwachsene mit exzessiv erhöhten PTH Werten aufgrund eines primären bzw. sekundären Hyperparathyreoidismus. Sie stellten eine insgesamt erhöhte Knochenaktivität fest, ausgeprägter aber ist der Abbau des Knochens in diesem Stadium (25,12). So weisen verschiedene Arbeiten darauf hin, dass Parathormon unter Berücksichtigung anderer Blutparameter wie Osteocalcin, AP oder Pyridinolin-Crosslinks einen guten negativen prädiktiven Wert aufweist

(20,25). Bereits in der Frühphase der CNI waren hier mittels PTH Aussagen hinsichtlich pathologischer Knochenveränderungen möglich (47).

#### 4.2.3. Röntgenbefunde

Ein gleiches Patientenkollektiv wie NIMD in dieser Arbeit untersuchten Pluskiewicz et. al, also ausschließlich dialysepflichtige Kinder: Sie erhoben den Knochenstatus anhand Ultraschalls (proximale Handknochen, SOS), DEXA (Wirbelsäule und Ganzkörper) und den relevanten Laborparametern (39). Ähnlich wie die vorliegende Arbeit konnten sie einen deutlichen und signifikanten Abfall der Knochendichte im Status der Dialysepflicht erheben, sowohl mithilfe des Ultraschalls, wie auch des Röntgens. Ebenso konnte ein signifikanter Zusammenhang mit der Dauer der Dialysepflicht, aber weder mit der Dauer der Niereninsuffizienz noch den untersuchten Laborwerten erhoben werden. Die Ultraschallmethode ergab sogar im direkten Vergleich einen Vorteil zur Röntgenmethode in Hinsicht auf Sensitivität. Wenn auch ein direkter Vergleich der Studie mit der vorliegenden aufgrund der unterschiedlichen Datenerhebungen nicht zulässig ist, lassen sich hier doch Parallelen feststellen.

Eine Gruppe um Buckland-Wright untersuchte mithilfe einer Röntgenmethode (quantitative mikrofokale Radiografie) die Veränderung der Phalanx bei Kindern mit renaler Osteopathie (6). Die Gruppe konzentrierte sich auf die Unterschiede der Resorption an Kortikalis bzgl. der Lokalisation (Mitte/ ulnare Seite). Die Kinder befanden sich zu Beginn der Studie im Stadium des sekundären Hyperparathyroidismus, der nach einjähriger Therapie bei 3 Individuen persistierte. Es wurde eine signifikante Verbesserung der Knochenresorption an den Phalangen festgestellt, sowie eine signifikante Korrelation zwischen der Knochenveränderung im Beobachtungszeitraum wie der Veränderung von Parathormon. Letzteres kann mit dieser Studie nicht bestätigt werden, ein Zusammenhang der Röntgenbefunde mit Parathormon zeigt sich inhomogen. Entgegen der obigen Studie wie auch der vorliegenden konnten Buckland-Wright et al. einen Anstieg der Knochendichte bei chronischer Niereninsuffizienz nachweisen, welches sich mit der Tatsache erklären lässt, dass die beobachteten Kinder in unbehandelter Stoffwechsellage einbezogen wurden. Dies war bei der vorliegenden Studie nicht der Fall.

Ziolkowska et al. untersuchten ebenfalls Kinder mit chronischer Niereninsuffizienz, hier wurde abhängig vom radiologischen Befund in zwei Gruppen eingeteilt: normaler Knochenbefund und Osteodystrophie (67). Es wurden keine durchgehenden

Zusammenhänge mit dem radiologischen Befunden erhoben. Man kam zu dem Ergebnis, dass weiterhin die Zusammenschau von Knochenstoffwechselfparametern (PTH, AP) – insbesondere zur Evaluation der kurzfristigen Veränderungen - und röntgenologische Methoden (längerfristige Veränderungen) vonnöten sind, allerdings unter Berücksichtigung der limitierten Vergleichbarkeit mit den Resultaten anderer Studien.

Einen direkten Vergleich der Knochendichtemessung zwischen Ultraschall und DEXA bei dialysepflichtigen Erwachsenen unternahm eine Gruppe um Taal (56). Sie erkannten signifikante Korrelationen zwischen den beiden Methoden, sprachen dem Ultraschall die Fähigkeit zu, zuverlässig Patienten mit unauffälligen Befunden aussortieren zu können (hoher positiver prädiktiver Wert), bei pathologischen Befunden aber DEXA zur Verifizierung notwendig ist. Ähnliches zeigte Kovac bei Erwachsenen nach Nierentransplantation (26).

Diese Studie kommt hinsichtlich der Röntgenmethode zu dem Ergebnis, dass Ultraschall in der Diagnostik keinen Ersatz darstellen kann. Durchaus zeigt sich aber ein sinnvoller Einsatz in Verlaufskontrollen. Starke Abweichungen der Messung bedürften weiterer Untersuchungen, ein stabiler BUA- Wert innerhalb von 6-12 Monaten kann durchaus aber die Frequenz einer strahlenbelastenden Röntgenmethode herabsetzen. Diese bleibt aber in der Diagnostik unvermeidlich, zumindest zur Standortbestimmung.

#### 4.4. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit untersucht die Korrelationen zwischen Breitband Ultraschall-Knochendichtemessung (BUA: Broadband-Ultrasound-Attenuation; MHz/dB und SOS: Speed of sound; m/s) des Kalkaneus und biochemischen Knochenstoffwechselfparametern (unspez. alkalische Phosphatase: AP; Prokollagen-I-Propeptid: PICP; Parathormon: PTH) bei 38 chronisch niereninsuffizienten (NIOD; N=7), dialysepflichtigen (NIMD; N=7) und nierentransplantierten (NITRAN; N=24) Kindern im Verlauf von 12 Monaten.

Es zeigt sich eine signifikante Korrelation des Ultraschall-Messwertes BUA mit SOS (0.497,  $p < 0.005$ ) bei NITRAN. Bei NIMD fällt BUA über die Messperiode signifikant ab. PICP korreliert schwach mit BUA (NITRAN,  $p < 0.022$ ) und AP (NITRAN,  $p < 0.01$ ). PTH weist eine Korrelation mit AP auf (NIMD: 0.949,  $< 0.001$ ), zudem zeigen sich signifikant erhöhte Werte bei NIMD.

BUA kann den Knochenstatus bei Kindern besser widerspiegeln als SOS. Als Hilfsmittel zur Verlaufskontrolle hat sich diese strahlenfreie und leicht durchführbare Methode im klinischen Alltag als sinnvoll erwiesen. Die unspezifische AP hat sich als wichtigen Parameter zur Evaluation des Knochenstatus bei chronischer Niereninsuffizienz bewährt. Dies konnte in dieser Studie weder eindeutig bestätigt noch widerlegt werden. PICP hat bei seiner großen Spannbreite der Normwerte keine starke Aussagekraft und ist somit bei Kindern nur von geringem diagnostischem Nutzen. Es konnte kein Zugewinn durch die Bestimmung des PICP neben der alkalischen Phosphatase gefunden werden. Die erhöhten PTH Werte bei NIMD weisen auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus hin mit konsekutiv verstärktem Knochenabbau. Dies lies sich mittels erniedrigter BUA-Werte nachweisen. Zur Diagnostik des sekundären Hyperparathyreoidismus bleibt PTH somit unabdingbar.

#### **4.5. Aussichten**

Einschränkungen dieser Arbeit sind in der geringen Rekrutierungszahl zu nennen. Durch Unterteilung in Subkollektive wurden diese nur durch wenige Kinder repräsentiert, so dass statistisch signifikante Aussagen begrenzt möglich waren.

Die Verlaufskontrollen der Messungen wurden unabhängig vom Zeitpunkt der erstmaligen Dialyse bzw. Nierentransplantation durchgeführt, wo Änderungen des Knochenstatus zu erwarten wären. Trotz Einteilung in die Kollektive kann man eine interindividuelle Heterogenität der Probanden nicht ausschließen. Dauer und Ursache der Niereninsuffizienz, Dialysepflicht oder Nierentransplantation beeinflussen deutlich den Knochenstatus (44).

Die Diskussion der Ergebnisse hat gezeigt, dass zur weiteren Auswertung eine Differenzierung der Probanden zu Dauer der Niereninsuffizienz, Dialyse oder des Zustands nach Nierentransplantation sinnvoll sein kann.

Somit wären weiterführende Untersuchungen wünschenswert, die einerseits größere Zahlen an Probanden erreichen und andererseits die Messungen mit dem Beginn der Dialyse (mit entsprechenden Kontrollintervallen) synchronisieren. Zudem versprechen Studien zusätzliche Aussagen, die neben der Ultraschallmessung die quantitativen Röntgenmethoden oder auch die Knochenhistologie zur definitiven Stuserhebung vergleichen, und Faktoren wie Knochenwachstum, Pubertätsstatus berücksichtigen.

## 5.0. Quellenverzeichnis

1. Agren, M., Karellas, A., Leahey, D., Marks, S., Baran, D.T.  
Ultrasound attenuation of the calcaneus: A sensitiv and specific disseminator of -  
osteopenia in postmenopausal women  
Calcif Tissue Int 48:240-244, 1991
2. Bachmann, Eurerbeck  
Pädiatrie in Klinik und Praxis  
Gustav Fischer Verlag (Jena, München) 2. Auflage, 1989
3. Barratt, T.M., Arner, E.D., Harmon, W.E.  
Pediatric Nephrology, 4<sup>th</sup> Edition, 1999
4. Behnke, B., Kemper, M., Kruse, H.-P., Müller-Wiefel, D.E.  
Bone alkaline phosphatase in children with chronic renal failure  
Nephrol. Dial. Transplant 1998;(13):662-667
5. Bonnin, M.R., Gonzalez, M.T., Grino, J.M., Gruzado, J.M., Martinez, J.M.,  
Navarro, M.A.  
Evolution of circulating c-terminal propeptide of type I prokollagen in patients with  
chronic renal failure pre and post transplantation,  
European Journal of Clin. Chemistry and clinical biochemistry 1996Nov;  
34(11):897-900
6. Buckland-Wright, J.C., Spring, M.W., Mak, R.H., Turner, C., Compston, J.  
Quantitative microfocal radiography of children with renal osteodystrophy:  
comparison with laboratory and histological findings  
Br J Radiol 1990 Aug; 63(752): 609-14
7. Bushinsky, D.A.  
Acidosis and bone  
Miner Electrolyte Metab 1994; 20:40-52
8. Cinaz, P., Necla, B., Nahide, G., Sehri, E., Enver, H.  
Changes in Serum Typ I and III Procollagen levels in children with chronic renal  
failure  
Nephron 1996; 72:189-91
9. Coen, G., Manni, M., Addari O.  
Metabolic Acidosis and Osteodystrophic bone disease in predialysis cronic renal  
failure: Effect of calcitriol treatment

Miner Electrolyte Metab 1995; 21:375-382

10. Coen, G., Mazzaferro, S., Ballanti, P., Bonucci, E., Bondatti, F., Manni, M., Pasquali, M., Peruzza, I., Sardela, D., Spurio, A.  
Procollagen type I c-terminal extension peptide in predialysis chronic renal failure  
Am J Nephrology; 1992 12(4):246-51
11. Cunningham, J.  
Parathyroid pathophysiology in uraemia  
Nephrol Dial Transplant 1996; 11(Suppl 3):106-110
12. De la Piedra, C., Diaz Martin, M.A., Diaz Diego, E.M., Lopez Gavilanes, E.  
Serum concentrations of ICTP, serum tartrate-resistant acid Phosphatase, and serum levels of intact parathyroid hormone in parathyroid hyperfunction  
Scand J Clin Lab Invest 1994 Feb; 54(1):11-5
13. De Vernejoul, M.C.  
Dynamics of bone remodelling: biochemical and pathophysiological basis,  
Eur J Clin Chem Clin Biochem 1996; 34:729-734
14. Drueeke, T.B., Salusky, I.  
The spectrum of renal osteodystrophy  
Oxford-University Press (Oxford), 2001
15. Erik F., Eriksen, Peder Charles, Flemming Melsen, Leif Mosekilde  
Serum markers of type I Collagen Formation and degradation in metabolic bone disease: Correlation with bone histomorphometry  
J of Bone and Min Res 1993; Vol. 8, No.2, 127-32
16. Feber, J., Cochat, P., Brailon, P.  
Bone mineral density in children after renal transplantation  
Pediatr Nephrol (2000) 14: 645-657
17. Fielding, K.T., Nix, D.A., Bachrach, C.A.  
Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia  
J Clin Densitom, 2003 Spring;6(1):7-15
18. Franke, S., Lehmann, G., Abendroth, K., Hein, G., Stein, G.  
PICP as bone formation and ICTP as bone resorption marker in patients with chronic renal failure  
Eur J Med Res, 1998 Feb 21; 3(1-2):81-8
19. Fukagawa, M., Kitaoka, M., Fukuda, N., Yi, H., Kurokawa, K.

Pathogenesis and Management of Parathyroid Hyperplasia in Chronic renal failure: Role of calcitriol

Miner Electrolyte Metab 1995; 21:97-100

**20.** Gerakis, A., Hutchison, A.J., Apostolou, T., Freemont, A.J., Billis, A.

Biochemical markers for non-invasive diagnosis of hyperparathyroid bone disease and adynamic bone in patients on haemodialysis

Nephrol Dial Transplant 1996 Dec; 11(12):2430-8

**21.** Gilsanz V.

Bone density in children: A review of the available techniques and indications

Eur J Rad 26 (1998); 177-182

**22.** Hory, B., Drüeke T.B.

Die Parathyroidea-Knochen-Achse in der Urämie: Neue Antworten auf alte Fragen

Nephrologie für Klinik und Praxis 1997; 11/97 (V-8), 1-10

**23.** Jarava C., Armas JR., Salqueira M., Palma A.

Bone alkaline Phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy

Nephrol Dial Transplant 1996;11 Suppl 3:43-6

**24.** Kaufmann, J., Einhorn, T.

Perspectives ultrasound assessment of bone

J of Bone and Min Res, Vol. 8, No. 5, 1993

**25.** Kosowicz J., Baszko-Blaszyk D., Horst-Sikorska W., Ruszkowska J.

Markers of bone formation and resorption in primary and secondary hyperparathyroidism

Pol Arch Med Wewn 1998 Apr; 99(4):287-97

**26.** Kovac, D., Lindic, J., Kandus A., Bren, F..A.

Quantitative ultrasound of the calcaneus and dual X-ray absorptiometry of the lumbar spine in assessment and follow-up of skeletal status in patients after kidney transplantation

Osteoporos Int. 2003 Feb;14(2):166-70. Epub 2003 Mar 18.

**27.** Kuo-Cheng Lu, Shih-Hua Lin, Fo-Chou Yu et al.,

Influence of Metabolic Acidosis on Serum 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> Levels in Chronic renal failure

Miner Electrolyte Metab 1995; 21:398-402

- 28.** Lentze, M.J., Schaub, J., Schulte, F.J., Spranger, J.  
Pädiatrie- Grundlagen und Praxis, 2. Auflage, Springer (Heidelberg)  
2003, 1347-1351
- 29.** Lopez Gavilanes, E., Gonzalez Parra, E., De la Piedra, C., Caramelo, C.  
Clinical usefulness of serum PICP and tartrate-resistant acid Phosphatase  
determinations to evaluate bone turnover in patients with chronic renal failure  
Miner Electrolyte Metab 1994; 20(5):259-64
- 30.** Makoto K. Masao F., Takahiro O.  
Prediction of bone mass in renal Hyperparathyroidism by newly developed bone  
metabolic markers: evaluation of serum levels of ICTP and PICP  
1996, World J Surg 20, 753-757
- 31.** Mazzaferro, S., Coen, G., Ballanti, P., Bondatti, F., Bonucci, E., Pasquali, M.,  
Sardella, D., Tomei, E., Tuggi, F.  
Osteocalcin, iPTH, alkaline phosphatase and hand x-ray scores as predictive  
indices of histomorphometric parameters in renal osteodystrophy  
Nephron 56 (1990) 261-266
- 32.** Mazzaferro, S., Pasquali, M., Ballanti, P., Bonucci, S., Constantini, S., Chicca, S.,  
De Meo, I., Perruzza, I., Sardella, F.,  
Taggi, F., Coen, G.  
Diagnostic value of serum peptides of collagen synthesis and degradation in  
dialysis renal osteodystrophy  
Nephrology Dialysis Transplantation 1995; 10:52-58
- 33.** Mc Closkey EV, Murray SA, Charlesworth D, Miller C, Fordham J, Clifford K,  
Atkins R, Kanis JA  
Assessment of broadband ultrasound attenuation in the os calcis in vitro  
Clin Sci 78:221-225, 1990
- 34.** Mc Kelvie, M.L., Fordham, J., Clifford, C., Palmer, In vitro comparison of  
quantitative computed tomography and  
broadband ultrasonic attenuation of trabecular bone  
Bone 10:101-104, 1989
- 35.** Micklesfield, L.K., Zielonka, E.A., Charlton, K.E., Katzenellenbogen, L., Harkins,  
J., Lambert, E.V.  
Ultrasound bone measurements in pre-adolescent girls: interaction between  
ethnicity and lifestyle factors

Acta Paediatr. 2004; Jun; 93(6):752-8

- 36.** Montagnani, A., Gonnelli, S., Cepollaro, C., Martini, S., Finato, V., Di Paolo, N., Belucci, G.  
Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in uremic patients  
J Clin Densitom 1999 Winter; 2(4):389-95
- 37.** Niikura, K., Akizawa, T., Sotah, Y., Koiwa, F., Kanamori, N., Kinugasa, E., Koshikawa S.  
Relative Hypoparathyroidism in Hemodialysis patients  
Miner Electrolyte Metab 1995; 21:101-103
- 38.** Piscitelli, J., Cabansag, M. R., Silverstein, D.M.  
Correlation among markers of renal osteodystrophy in pediatric hemodialysis patients  
J Pediatr Endocrinol Metab Nov-Dec;12(6):879-86
- 39.** Pluskiewicz, W., Adamcyk, P., Drozdowska, B., Szprynger, K., Szczepanska, M., Halaba, Z., Karasek, D.  
Skeletal status in children, adolescent and adults with end-stage renal failure with hemo-or peritoneal dialysis  
Osteoporos Int. 2002 May; 13(5):353-7
- 40.** Polak-Jonkisz, D., Zwolinska, D., Bednorz, R., Owczarek H.  
Procollagen I carboxyterminal propeptide (PICP) as a bone formation marker and carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as a bone degradation marker in children with chronic renal failure under conservative therapy  
Med Sci Monit, 2003; 9(1); 19-23
- 41.** Reinhard W., Bartelworth H., Jockenhövel F., Schmidt-Gayk H.  
Sequential changes of biochemical bone parameters after kidney transplantation  
Nephrol Dial Transplantation 1998, 13:436-442
- 42.** Reiss, I., Inderrieden, D., Kruse, K.  
Bestimmung der knochenspezifischen alkalischen Phosphatase bei Störungen des Kalziumstoffwechsels im Kindesalter  
Monatsschrift Kinderheilk (1996) 144: 885-890
- 43.** Resch, H., Pietschmann, P., Bernecker, P., Krexner, E., Willvonseder, R.  
Broadband ultrasound Attenuation: A new diagnostic Method in Osteoporosis  
Am J Rad 155 (1990) 825-828
- 44.** Rico, H., Aguado, F., Revilla, M., Villa, L.F., Martin, J.

- Ultrasound bone velocity and metacarpal radiogrametry in hemodialysed patients  
Miner Electrolyte Metab 1994;20:103-106
- 45.** Risteli L., Risteli, J.  
Biochemical markers of bone metabolism  
Annals of medicine 1993 ;(25): 385-393
- 46.** Risteli L., Risteli J.  
New markers of collagen synthesis and degradation  
1996 Paediatric osteology (Eckhard Schönau, Berlin) 193-202
- 47.** Rix, M., Andreassen, H., Eskildsen, P., Langdahl, B., Olgaard, K.  
Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with  
predialysis chronic renal failure  
Kidney Int 1999 Sep; 56(3):1084-93
- 48.** Schulz, W.  
Renale Osteopathie  
Der Internist 1999; Springer (Berlin, Heidelberg), 70-82
- 49.** Schulz, W., Delling, G.  
Renale Osteopathie, 1992; Manuale Nephrologicum VII, 4-5-1
- 50.** Schulz, W., Deuber, H.-J., Renale Osteopathie, 1995, Dustri-Verlag,  
Oberhaching, D
- 51.** Setterberg, L., Sandberg, J., Elinder, C.-G., Nordenström J.  
Bone demineralization after renal transplantation: contribution of secondary  
hyperparathyroidism manifested by hypercalcaemia  
Nephrol Dial Transplant 1996, 11:1825-1828
- 52.** Sitzmann, F.C.  
Duale Reihe 1995, Pädiatrie, Hippokrates Verlag Stuttgart, 467-70
- 53.** Slatopolsky, E., Delmez, J.A.  
Pathogenesis of secondary Hyperparathyroidism  
Miner Electrolyte Metab 1995; 21:91-96
- 54.** Slatopolsky, E., Delmez, J.A.  
Pathogenesis of secondary Hyperparathyroidism  
Nephrol Dial Transplant 1996; 11(Suppl 3):130-135
- 55.** Stevens A., Lowe J., Histology, 1992 VCH (Berlin, Weinheim)
- 56.** Taal, M.W., Cassidy, M.J.D., Pearson, D., Green, D., Masud, T.  
Usefulness of quantitative heel ultrasound compared with dual-energy X-ray

absorptiometry in determining bone mineral density in chronic haemodialysis patients

Nephrol Dial Transplant 14 (1999) 1917- 1921

- 57.** Teitelbaum, S.L., Cao, X., Mimura, H., Chiba, M. Ross, F.P.  
Cellular and molecular mechanisms of bone resorption  
Miner Electrolyte Metab 1995;21:193-196
- 58.** Thomas, L., Klinische Chemie, Urban&Fischer Verlag (München), 2004: 221-271
- 59.** Tommasi, M., Bacciottini, L., Benucci, A., Brocchi, A., Passeri, A., Saracini, D., D'Agata, A., Capelli, G.  
Serum biochemical markers of bone turnover in healthy infants and children  
1996 Int J Biol Markers, Jul-Sep; 11(3):159-64
- 60.** Van den Bergh, J.P., Noordam, C., Thijssen, J.M., Otten, B.J., Smals, A.G., Hermus, A.R.  
Measuring skeletal changes with calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adults: the influence of size and location of the region of interest  
Osteoporos Int. 2001; 12(11):970-9
- 61.** Van den Bergh, J.P., Noordam, C., Ozyilmaz, A., Hermus, A.R., Smals, A.G., Otten, B.J.  
Calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adolescents: relation of the ultrasound parameters BUA and SOS to age, body weight, height, foot dimension and pubertal stage  
Osteoporosis Int. 2000; 1(11): 967-76
- 62.** Van Rijn, R.R., Van der Sluis, I.M., Link, T.M., Grampp, S., Guglielmi, G., Imhof, H., Gluer, C., Adams, J.E.  
Bone densitometry in children: a critical appraisal  
Eur Radiol. 2003 Apr; 13(4): 700-10
- 63.** Volta, C., Bagni, B., Iughetti, L., Rossi, M., Corazarri, T., Bagni I., Bernasconi, S.  
Bone mass evaluated by calcaneus ultrasound and radial peripheral computed tomography in 726 youngsters  
Acta Paediatr. 2004; Jun; 93(6): 747-51
- 64.** Withold, W., Degenhardt, S., Grabensee, B., Reinauer, H.  
Comparison between serum levels of bone alkaline phosphatase and the carboxy-terminal propeptide of type I procollagen as markers of bone formation in patients following renal transplantation

Clinical chemical Acta 1995 Aug 14; 239(2):143-51

**65.** Withold, W., Friedrich, W., Degenhardt, S.

Serum bone alkaline acid Phosphatase is superior for assesment of bone metabolism in patients receiving renal transplants

Clin Chem Acta 1997 May 28; 261(2):105-15

**66.** Zagzebski, J.A., Rossmann, Ph.J., Mesina, C., Mazess, B.M., Madsen, E.L.

Ultrasound Transmission Measurement through the os calcis

Calcif Tissue Int (1991) 49:107-111

**67.** Ziolkowska, H., Pancyk-Tomaszewska, M.

Imaging of bone in the diagnostics of renal osteodystrophy in children with chronic renal failure

Med Sci Monit, 2001; 7(5): 1034-42

## Curriculum vitae

Matthias Neudeck

### Persönliche Informationen

- Adresse: Gartenstrasse 4, 4441 Thürnen, Schweiz
- Familienstand: verheiratet, 1 Tochter
- Nationalität: deutsch
- Konfession: evangelisch
- Geburtsdatum: 22.03.1974
- Geburtsort: Kreuztal/Nordrhein Westfalen
- Eltern: Wilfried Neudeck, Ilse Neudeck (geb. Jungheim, † 2000)

### Berufserfahrung

PJ	: 04/01-08/01	Universitäts-Augenklinik LMU München Prof. Dr. med. A. Kampik
	08/01-10/01	Grandfalls-Windsor, Neufundland, Kanada
	10-01/12/01	Universitätshospital Port of Spain, Trinidad&Tobago
	12/01-03/02	Berner Höhenklinik Crans-Montana, Schweiz
AIP	: 09/02-02/04	Universitäts-Augenklinik TU München Prof. Dr. med. M. Mertz
Assistent:	03/04-10/04	Universitäts-Augenklinik TU München Prof. Dr. med. I. Lanzl
	10/04-12/05	Universitäts-Augenklinik TU München Prof. Dr. med. Ch. P. Lohmann
	01/06-06/06	Universitäts-Augenklinik Basel Prof. Dr. med. J. Flammer
	07/06-12/06	Praxis Dr. med. Gresly, Laufen, Schweiz
	01/07-10/07	Universitäts-Augenklinik Basel Prof. Dr. med. J. Flammer
	seit 11/07	ADMEDICO Augenzentrum Olten, Schweiz
	05/08	Anerkennung des europäischen Facharztstitels Augenheilkunde (European Board of Ophthalmology)
	06/08	Anerkennung zum Facharzt für Ophthalmologie Bayerische Landesärztekammer München)

### Studium

04/95-08/97	Studium Medizin, Phillips-Universität Marburg/Lahn
10/97-03/01	Studium Medizin, Technische Universität München
04/01-06/02	Studium Medizin, Abschluss 26.06.2002 LMU München

### Schulbildung

1980-1984	Grundschule Kreuztal-Fellinghausen
1984-1993	Friedrich-Flick-Gymnasium Kreuztal

### Militär- Ersatzdienst

09/93-11/94 Pflge Tätigkeit DRK Kinderklinik Siegen

## **Danksagung**

Herrn Prof. Dr. Dr. med. Pontz danke ich für die freundliche Überlassung des Themas.

Zu besonderem Dank fühle ich mich Herrn PD Dr. med. Freisinger verpflichtet: für die Erstellung des Studiendesigns, Vorbereitung der organisatorischen Strukturen, und der umsichtigen und ausdauernden Betreuung bei dieser spannenden und interessanten Dissertation.

Zudem bedanke ich mich beim Dialyse Team der Kinderklinik Schwabing, das mich sowohl von ärztlicher (Frau Dr. med. Montoya, Herr Dr. med. Griebel) als auch von pflegerischer Seite stets unterstützt hat in meinen Anliegen.

Für die komplikationslose Durchführung der Bestimmung der speziellen Laborwerte danke ich dem Institut für klinische Chemie der TU München (Prof. Dr. med. P.B. Luppä).

Frau Dipl.-Math. Regine Hollweck danke ich besonders herzlich für ihre Beratung in statistischen Fragen. Ohne ihre ruhige und beständige Arbeitsweise und ihre stete Bereitschaft zur Mithilfe an den Auswertungen wäre diese Arbeit weniger erfolgreich gewesen.

Meiner Frau Vidya Neudeck danke ich ganz herzlich für ihre stete Unterstützung auf meinem Weg.

Nicht zuletzt schulde ich den jungen Patienten dieser Studie großen Dank, die sich trotz der oftmals unpassenden Momente, erschwert durch teilweise starke Beeinträchtigung durch die Grunderkrankung und Dialysetherapie zur freiwilligen Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.