

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

**Bestimmung des Knochendichteverlaufs chronisch kranker
Kinder mittels quantitativem Ultraschall - am Beispiel von
Mukoviszidose und onkologischen Erkrankungen**

Inga Christiane Schumann

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. Univ.-Prof. Dr. Dr. B. Pontz
2. Priv.-Doz. Dr. A. Chr. Burkart

Die Dissertation wurde am 03.09.2009 bei der Technischen Universität München
eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 27.01.2010 angenommen.

1	Einleitung	7
1.1.1	Verminderung der Knochensubstanz im Kindes- und Jugendalter.....	8
1.1.2	Erkrankungen mit primärer Beteiligung der Knochenmatrix	8
1.1.3	Ursachen einer sekundären Verminderung der Knochensubstanz.....	8
1.2	Bildgebende Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte .	14
1.2.1	Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA).....	14
1.2.2	Quantitative Computertomographie (QCT)	15
1.2.3	Quantitative Ultraschallmessung	15
1.3	Beurteilung des Knochenstoffwechsels	16
1.3.1	Laborparameter des Knochenumbau.....	17
1.3.2	Biochemische Marker der Knochenformation	19
1.3.3	Biochemische Marker der Knochenresorption	20
2	Fragestellung	22
3	Material und Methoden	23
3.1	Erstellung von BUA- und SOS- Normwerten.....	23
3.2	Patientengut.....	23
3.2.1	Mukoviszidose	23
3.2.2	Onkologische Erkrankungen.....	24
3.2.3	Befragung zu körperlicher Aktivität	24
3.3	Untersuchungstechniken.....	25
3.3.1	Knochendichtebestimmung mit UBIS 5000.....	25

3.3.2	Knochenspezifische Laborwerte	29
3.3.3	Statistische Methoden.....	30
4	Ergebnisse.....	32
4.1	Normwerte.....	32
4.1.1	– weiblich	32
4.1.2	– männlich.....	34
4.2	Patienten mit Mukoviszidose.....	36
4.2.1	Knochendichtewerte im Vergleich zum Normalkollektiv.	36
4.2.2	Knochendichtezunahme innerhalb eines Jahres	38
4.2.3	Beeinflussung der Knochendichte durch Größe und Gewicht	40
4.2.4	Auswirkung sportlicher Aktivität auf die Knochendichte.	43
4.2.5	Blut- und Urinparameter.....	46
4.3	Onkologische Patienten	51
4.3.1	Verlauf der Knochendichte unter Chemotherapie	51
4.3.2	Knochendichtewerte im Vergleich zum Normalkollektiv.	55
4.3.3	Vergleich des Knochendichteverlaufs bei Therapien mit und ohne Glukokortikoiden.....	59
4.3.4	Beeinflussung der Knochendichte durch die Mobilität ...	60
4.3.5	Blut- und Urinparameter.....	61
5	Diskussion	69
5.1	Methodik.....	69
5.1.1	Eignung von UBIS 5000 für Kinder	69
5.1.2	Reproduzierbarkeit der Messung.....	70
5.1.3	Einstellung der ROI	70

5.2	Ergebnisse	71
5.2.1	Mukoviszidose	71
5.2.2	Onkologie.....	77
6	Zusammenfassung.....	82
7	Anhang.....	84
7.1	Abbildungsverzeichnis	84
7.2	Tabellenverzeichnis	87
7.3	Literaturverzeichnis	88
7.4	Danksagung	93

Abkürzungsverzeichnis

aBMD	Area-related bone mineral density (flächenbezogene Knochendichte)
ACTH	Adrenocorticotropes Hormon
ALL	Akute lymphoblastische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
AP	Alkalische Phosphatase
BAP	Knochenspezifische Alkalische Phosphatase
BMAD	Bone mineral apparent density (scheinbare Knochendichte)
BMD	Bone mineral density (Knochendichte)
BUA	Broadband ultrasound attenuation (Abschwächung des Breitbandultraschalls)
cm²	Quadratmeter
cm³	Kubikmeter
CTX	C-terminales Telopeptid
dB	Dezibel
DEXA/DXA	Dual Energy X-ray Absorptiometry (duale Röntgenabsorptionsmessung)
Diff	Differenz
DPD	Desoxypyridinolin
DSM-IV	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay (Immunoassay)
g	Gramm
µg	Mikrogramm
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Hochleistungs-Flüssigchromatographie)
IGF	Insulin-like growth factor (Insulinähnlicher Wachstumsfaktor)
kg	Kilogramm
Krea	Kreatinin
l	Liter

LDH	Laktatdehydrogenase
LWS	Lendenwirbelsäule
m	Meter
MHz	Megahertz
ml	Milliliter
mm	Millimeter
µmol	Mikromol
mmol	Millimol
Mo	Monate
muko	Patienten mit Mukoviszidose
MW	Mittelwert
N	Fallzahl
ng	Nanogramm
norm	Gesunde Probanden
NTX	N-terminales Telopeptid
p	Signifikanzniveau
pmol	Pikomol
PTH	Parathormon
pQCT	Periphere quantitative Computertomographie
PYD	Pyridinolin
QCT	Quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
r	Korrelationskoeffizient
Rem	roentgen equivalent in man (Einheit zur Erfassung der Strahlenbelastung)
RIA	Radioimmunoassay
ROI	Region of Interest (maßgeblicher Messbereich)
s	Sekunde
SD	Standardabweichung
SK-Score	Shwachman-Kulczycki- Score (Wert, der zur Erfassung der Schwere der Erkrankung an Mukoviszidose dient)
SOS	Speed of Sound (Ultraschallgeschwindigkeit)
Std	Standard

STI	Stiffness (Steifigkeit)
TGF	Transforming growth factor (Transformierender Wachstumsfaktor)
TRAP	Tartratresistente saure Phosphatase
TU	Technische Universität
U	Units (Einheiten)
vTBMD	vertebrale trabekuläre bone mineral density
WHO	Weltgesundheitsorganisation
Wo	Wochen
Z	Z-Score (Wert, der aus dem Vergleich mit altersentsprechenden Normwerten entsteht)

1 Einleitung

Osteoporose wurde von der WHO als eine der 10 wichtigsten Volkskrankheiten eingestuft. In verschiedenen Ländern kommt es durch genetische und soziokulturelle Unterschiede sowie durch die jeweilige mittlere Lebenserwartung zu einer unterschiedlichen Häufigkeit der Erkrankung. Es sind insgesamt etwa 10% der Bevölkerung betroffen, in Deutschland jede dritte Frau und jeder fünfte Mann (Bartl 2004, S.V). Durch die steigende durchschnittliche Lebenserwartung wird die medizinische und sozio-ökonomische Bedeutung der Osteoporose und ihrer Begleiterscheinungen weiter zunehmen.

In der Prävention der Osteoporose spielt das Erreichen einer optimalen maximalen Knochendichte („peak bone mass“) eine wichtige Rolle. Jeder Mensch erreicht im Alter zwischen 25 und 30 Jahren seine individuelle maximale Knochendichte. Ab dem 30. Lebensjahr kommt es bei beiden Geschlechtern zu einem Knochenverlust von 1% pro Jahr. Bei Frauen nach der Menopause steigert sich dieser Verlust sogar auf 4% jährlich (Bartl 2004, S.13).

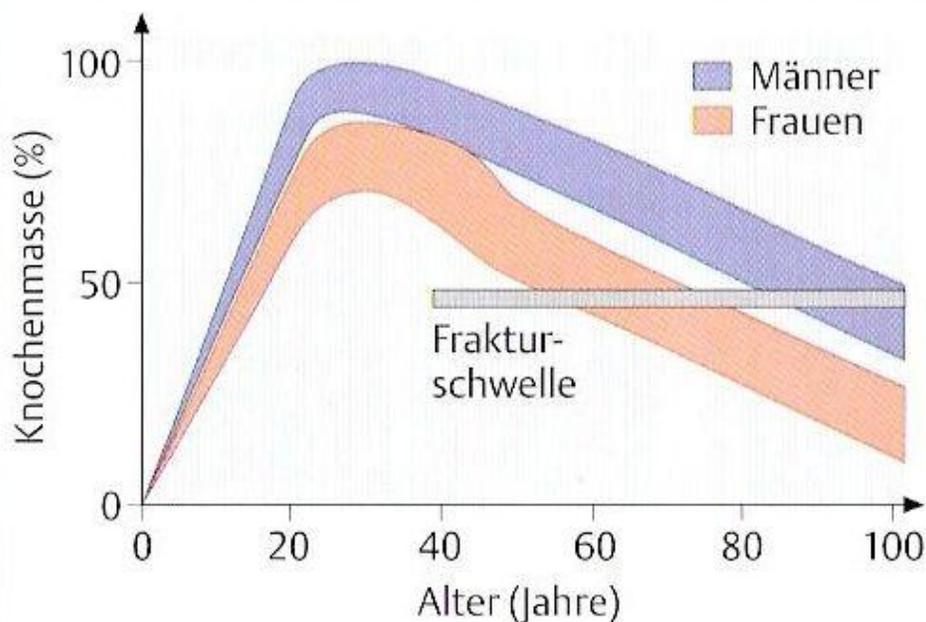


Abbildung 1: Altersabhängiger Verlauf der Knochendichte (Bartl 2004, S.13)

Bei der Ausbildung einer unzureichenden „peak bone mass“ können verschiedene Faktoren im Kindes- und Jugendalter eine Rolle spielen. Häufig wird der Einfluss chronischer Erkrankungen bei Kindern und Jugendlichen auf die Knochendichte mit der Spätfolge einer Osteoporose unterbewertet.

1.1.1 Verminderung der Knochensubstanz im Kindes- und Jugendalter

1.1.2 Erkrankungen mit primärer Beteiligung der Knochenmatrix

1.1.2.1 Osteogenesis imperfecta

Die Osteogenesis imperfecta ist eine angeborene Skelettdysplasie mit verminderter Knochendichte. Ihr liegen unterschiedliche Mutationen des Kollagen-Typ-I-Gens zugrunde, die zu einer gestörten Helixstruktur des Kollagens und so zu einer minderwertigen Qualität des Knochengewebes führen (Bartl 2004, S.122). Es kommt zu erhöhter Knochenbrüchigkeit, Knochendeformitäten und Bindegewebsstörungen. Klinische Merkmale sind Deformitäten der Beine und der Wirbelsäule durch Belastung und wiederholte Frakturen, Kyphose und Skoliose sowie Kleinwuchs. Weitere Symptome können brüchige und opaleszierende Zähne, blaue Skleren, schlaffe Bänder, Hautfragilität und Hernien sein (Jerosch et al.2002, S.113). Zudem kann es durch Otosklerose zu Hördefekten kommen. Das Auftreten und die Ausprägung der Symptome ist abhängig davon, um welchen der Subtypen der Erkrankung es sich handelt.

1.1.2.2 Idiopathische juvenile Osteoporose

Obwohl es sich bei den primären Osteoporosen definitionsgemäß um Krankheiten handelt, bei denen unmittelbare Störungen von Knochenzellfunktionen als Krankheitsursache vorliegen (Pollähne et al.1996, S.12), wird die idiopathische juvenile Osteoporose, deren Ätiologie bisher nicht bekannt ist, in der gängigen Literatur häufig dieser Gruppe zugeordnet. Sie manifestiert sich meist in der späten Kindheit mit Wirbelbrüchen, die zu einer Verminderung der Körpergröße führen und starke Schmerzen verursachen. Klinisch zeigt sich ein atypischer Gang und eine Kyphose. In der Regel kommt es nach einer Krankheitsdauer von 1-4 Jahren zu einer Spontanremission (Bartl 2004, S.122).

1.1.3 Ursachen einer sekundären Verminderung der Knochensubstanz

1.1.3.1 Medikamente

- Glukokortikoide

Unter einer Glukokortikoid-Langzeitbehandlung kommt es bei etwa 30- 50% der Patienten zu einer manifesten Osteoporose. Dabei sind Kinder, junge Männer und postmenopausale Frauen besonders gefährdet. Am stärksten ist der trabekuläre Knochen betroffen, es kommt vornehmlich zu Frakturen der Wirbelkörper, Rippen und Oberschenkel (Bartl 2004, S.127-129).

Glukokortikoide negativieren die Bilanz von Kalzium- und Knochenstoffwechsel über verschiedene Mechanismen. Sie hemmen die Proliferation und Knochenmatrixsynthese der Osteoblasten und fördern die Knochenresorption durch die Osteoklasten. Durch Inhibierung der Wachstumshormon- und Testosteronsekretion wird die Hemmung der Osteoblasten noch verstärkt. Die Osteoklasten werden überwiegend indirekt stimuliert. Glukokortikoide hemmen die Resorption von Kalzium im Darm und fördern die Kalziumausscheidung durch die Niere. Der daraus folgende Abfall des Serum-Kalziumspiegels führt zu einer Aktivierung von Parathormon. Gleichzeitig inhibieren Glukokortikoide die endogene Calcitoninsekretion der Schilddrüse. Durch erhöhtes Parathormon und erniedrigtes Calcitonin wird die Aktivität der Osteoklasten verstärkt (Kaiser et al. 1996, S.7-8).

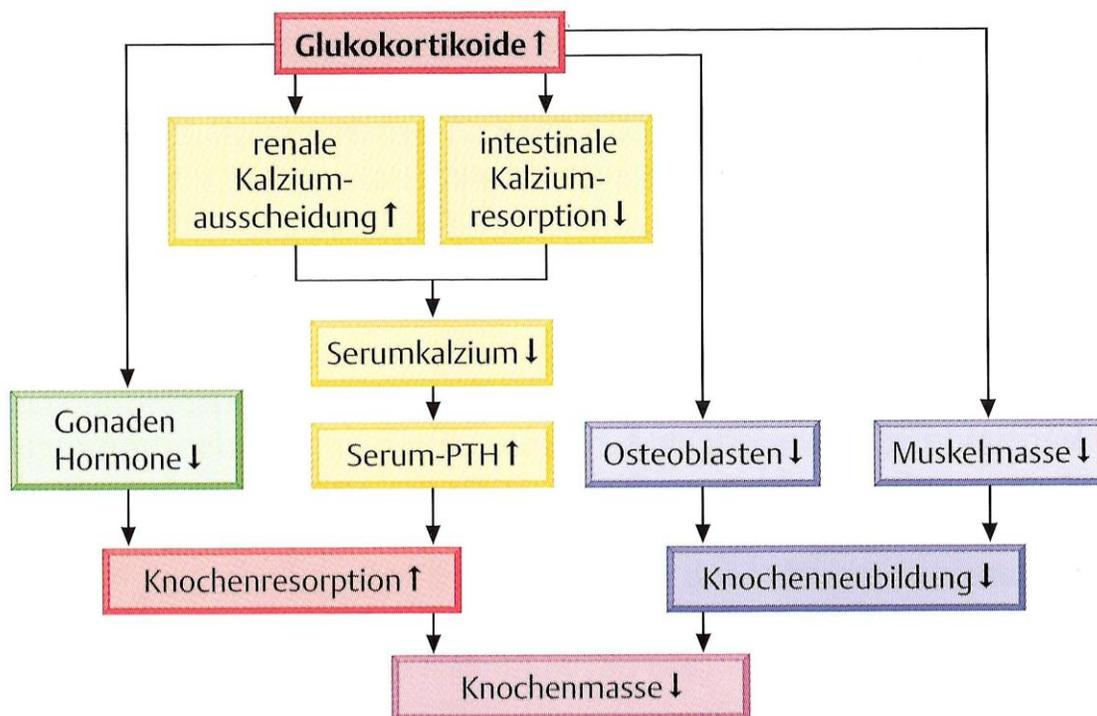


Abbildung 2: Pathogenese der glukokortikoidinduzierten Osteoporose (Bartl 2004, S.128)

- sonstige Medikamente

Weitere, bei chronischer Anwendung den Knochen schwächende Medikamente sind: Lithium, Isoniazid, Carbamazepin und andere Antiepileptika, Heparin, Marcumar und andere Blutverdünner, aluminiumhaltige Säureblocker und Immunsuppressiva wie Cyclosporin A (Bartl 2004, S.35).

Wahrscheinlich haben Zytostatika eine direkte toxische Wirkung auf den Knochenstoffwechsel (Kanis 1995, S.115-116).

1.1.3.2 Ernährung

- Anorexia nervosa

Die Diagnosekriterien der Anorexia nervosa nach DSM-IV sind Weigerung, das Minimum des für Alter und Körpergröße normalen Körpergewichts zu halten (weniger als 85 % des zu erwartenden Gewichts), ausgeprägte Ängste vor einer Gewichtszunahme trotz bestehenden Untergewichts, Körperschemastörung und Amenorrhö (Saß et al. 1998, S.229). Betroffen sind hauptsächlich Mädchen und junge Frauen im Alter zwischen 12 und 25 Jahren, etwa im Verhältnis 1:20 erkranken auch junge Männer. Man schätzt die Prävalenz der Magersucht bei Frauen in dieser Altersgruppe auf etwa 0,5-1% (Gerlinghoff et al. 2000, S.15).

Ein erhöhtes Osteoporoserisiko besteht einerseits durch die Mangelernährung, andererseits durch den die Amenorrhö verursachenden Hypogonadismus. Bei anorektischen Patientinnen kann eine sexualhormoneretzende Therapie allein den Knochenverlust nicht ausgleichen, wahrscheinlich wirkt sich die Krankheit auch auf die STH-abhängige Bildung von Wachstumsfaktoren aus (Pollähne 1996, S.9).

Die Gefahr einer Osteoporose besteht auch bei essgestörten Patientinnen die unter einer Bulimie oder starkem Übergewicht leiden (Gerlinghoff et al. 2000, S.57).

- Kalzium- und Vitamin-D-Mangel

Durch Kalziummangel kommt es zu einem reaktiven Anstieg der Parathormonsekretion (s. Abb. 3) und somit zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (s.1.1.3.3). Eine nutritive Unterversorgung mit Kalzium entsteht, wenn die Menge an Kalzium, die täglich mit Urin, Stuhl und Schweiß verloren geht, nicht in etwa dreifacher Menge mit der Nahrung zugeführt wird. Akzentuiert wird dies, wenn die Nahrung Bestandteile (Phosphate, Oxalate etc.) enthält, die Kalzium binden und es so der Resorption entziehen. Die Kalziumresorption wird auch durch ein Proteinüberangebot limitiert. Die vermehrte Zufuhr kalziumarmer Getränke steigert durch angehobene Diurese die Kalziumverluste ebenso wie diuresesteigernde Nahrungsmittel (z.B. Kochsalz) und Diuretika, mit Ausnahme der Hydrochlorothiazide. Neben Kalzium spielt für den Knochenstoffwechsel auch Vitamin D eine wichtige Rolle. In der europäischen Bevölkerung ist ein während der Wintermonate akzentuierter Vitamin-D-Mangel weit verbreitet. Dies liegt einerseits an der begrenzten Zufuhr mit der Nahrung, andererseits daran, dass in äquatorfernen Regionen das für die Vitamin-D-Bildung verantwortliche Spektrum des UV-Lichtes durch längere Passage des atmosphärischen Gürtels weitgehend ausgefiltert wird (Pollähne et al. 1996, S.8-9).

Im Säuglingsalter können sowohl eine zu geringe Kalziumzufuhr als auch eine fehlende oder nicht ausreichende Gabe von Vitamin D Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel haben (Tchassem Tagny 2003, S.19).

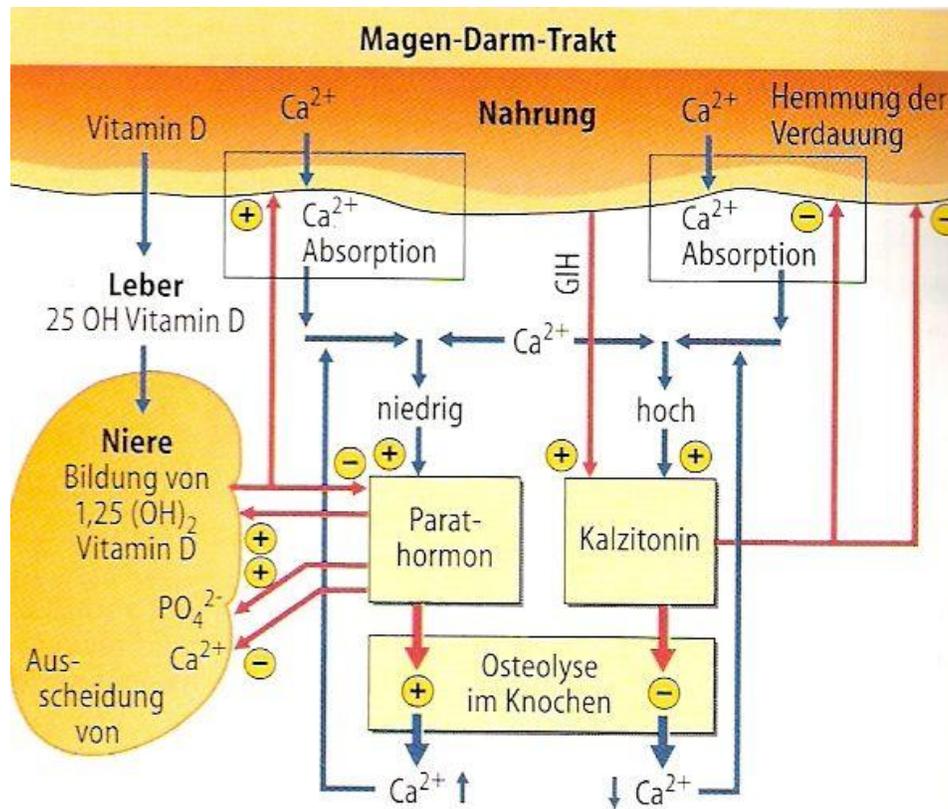


Abbildung 3: Regulation der Kalziumhomöostase (Schmidt et al. 1995, S.404)

1.1.3.3 Endokrinologische Störungen

- Hypogonadismus

Hierbei handelt sich um eine zu niedrige Hormonsekretion der Keimdrüsen. Diese entsteht entweder primär durch Schädigung der Gonaden selbst (bei Mädchen handelt es sich meist um ein Ullrich-Turner-Syndrom, bei Jungen meist um ein Klinefeltersyndrom) oder sekundär durch hypophysäre Schädigung. Ein tertiärer Hypogonadismus besteht bei mangelnder Ausschüttung von Gonatropin-Releasinghormon durch den Hypothalamus, beim Kallman-Syndrom ist diese kombiniert mit Anosmie. Bei der sekundären und tertiären Form müssen zerebrale Prozesse (Tumor, Trauma etc.) ausgeschlossen werden (Sitzmann 1995, S.256).

Entsprechend der postmenopausalen Osteoporose setzt jede Form eines Sexualhormonmangels altersunabhängig die gleichen pathophysiologischen

Mechanismen in Gang, die zu einer Osteoporose führen können (Pollähne 1996, S.9). Der Östrogenausfall führt zum Abfall von Interleukin-6 und anderen Zytokinen. Dies führt zu einer verstärkten Rekrutierung und Ansprechbarkeit der Osteoklasten. Zudem wird der Knochen empfindlicher für die resorptiven Effekte des Parathormons. Bei Östrogenmangel kommt es im Knochen zu einer erhöhten Mobilisation und im Darm zu einer verminderten Resorption von Kalzium, die Parathormon-Sekretion in den Epithelkörperchen nimmt ebenso wie die Vitamin-D-Bildung in der Niere ab. Auch bei Männern kann infolge eines Testosteronmangels ein vergleichbarer hormonbedingter Knochenschwund auftreten (Bartl 2004, S.24-25). Beim Ullrich-Turner-Syndrom liegen gonadenhormonunabhängige Störungen des allgemeinen Bindegewebsstoffwechsels vor, die wahrscheinlich zu abweichenden pathophysiologischen Mechanismen der Osteoporoseentstehung führen (Pollähne et al.1996, S.9).

-Morbus Cushing

Bei dieser Erkrankung besteht eine Hyperkortisolämie durch einen ACTH-produzierenden Tumor des Hypophysenvorderlappens (Sitzmann 1995, S.264). Es treten Störungen des Vitamin-D-Metabolismus auf, jedoch auch eine unmittelbare Beeinträchtigung der Knochenzellfunktion. Die osteoanabole Osteoblastenfunktion wird gebremst, die osteokatabole Osteoklastenfunktion wird stimuliert (Pollähne et al.1996, S.9).

- Hyperparathyreoidismus

Hier besteht ein diffuser oder fokaler Verlust und fibröser Ersatz von Knochen durch Überwiegen der Osteoklasten- über die Osteoblastenaktivität infolge einer Überproduktion von Parathormon (PTH) (Jerosch et al. 2002, S.105). Beim langandauernden untherapierten primären Hyperparathyreoidismus entstehen zudem sogenannte braune Tumore (osteolytische Areale, entstanden durch Anhäufung von Osteoklasten), die in allen Skelettbereichen vorkommen und zu pathologischen Frakturen führen können (Pollähne et al.1996, S.10). Ein primärer Hyperparathyreoidismus (bedingt durch ein Adenom eines Epithelkörperchens oder eine Hyperplasie aller Epithelkörperchen) ist bei Kindern äußerst selten. Viel häufiger ist die sekundäre Form, bei der als Folge eines sinkenden Kalziumspiegels im Blut (z.B. bei Vitamin-D-Mangel, Kalziumverlust im Darm, Niereninsuffizienz) vermehrt PTH sezerniert wird (Koletzko 2000, S.218).

- Hyperthyreose

Bei lange bestehender unkontrollierter Hyperthyreose führt der durch Schilddrüsenhormone auslösbare gesteigerte Knochenumsatz ebenfalls zu Knochensubstanzverlusten (Pollähne et al. 1996, S.10).

- Diabetes mellitus

Dieser stellt ebenfalls ein erhebliches Osteoporoserisiko dar, da Insulinmangel zu einem erhöhten Knochenabbau und gleichzeitig zu einer verminderten Produktion von Kollagen führt (Bartl 2004, S.74).

1.1.3.4 Niereninsuffizienz

Bei der chronischen Niereninsuffizienz kommt es durch Ausfall der Umwandlung von 25-Hydroxy-Cholecalciferol in den aktiven Vitamin-D-Metaboliten (1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol) zur Entwicklung einer renalen Osteopathie. Die verminderte Bildung von 1,25-Dihydroxy-Cholecalciferol, das die Kalziumresorption aus dem Darm stimuliert, führt zu einem Abfall des Serum-Kalziums und zu einer Störung der Knochenmineralisation. Der Abfall des Serum-Kalziums wird zudem durch eine mangelhafte Ausscheidung von Sulfat und Phosphat verstärkt, da beide Ionen durch Bindung von freien Kalziumionen zu einer Verminderung des freien Kalziums beitragen. In der Folge kommt es zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus (s. oben). Die schwersten Manifestationen der renalen Knochenstörung, wie Spontanfrakturen und Epiphysenlösungen, finden sich gehäuft in Perioden beschleunigten Wachstums (Säuglingsalter und Pubertät) und hinterlassen bleibende Skelettdeformierungen (Sitzmann 1995, S.467-468).

1.1.3.5 Hämatologische/onkologische Erkrankungen

Lymphomzellen produzieren einen osteoklastären Faktor, der im In-Vitro-Experiment die osteoklastäre Osteolyse stimuliert. Dabei handelt es sich wahrscheinlich um eine Reihe verschiedener knochenstoffwechselaktiver Substanzen, im Einzelnen werden hier Interleukin-1 und -6 sowie der Tumor-Nekrose-Faktor genannt. Ähnliche humorale Mechanismen sind bei den durch andere Leukämieformen erzeugten Störungen des Knochenstoffwechsels anzunehmen (Pollähne et al. 1996, S 10). Sowohl die Polyzythämia vera als auch die chronische myeloische Leukämie induzieren über eine expansive hämatopoetische Hyperplasie eine „Verdrängungsosteoporose“. Ähnliche Bilder sieht man bei der angeborenen Hämolyse (Bartl 2004, S. 26-27). Eine Besonderheit stellen die systemischen Mastozytosen dar, bei denen wahrscheinlich auch die gesteigerte Heparinbildung zur Entwicklung eines der Osteoporose gleichenden Krankheitsbildes beitragen kann (Pollähne et al. 1996, S.10). Es ist anzunehmen, dass Mastzellen als Heparin- und Histaminproduzenten auch bei der Entstehung der primären Osteoporose eine Rolle spielen. Solide Tumore können durch eine diffuse Metastasierung eine primäre Osteoporose vortäuschen, vor allem wenn osteolytische oder osteosklerotische Läsionen fehlen. Zudem können Malignome (z.B. Bronchialkarzinome) auch paraneoplastisch durch Sekretion parathormonähnlicher Substanzen zu einer rarefizierenden Fibroosteoklasie führen (Bartl 2004, S.27)

1.1.3.6 Gastroenterologische/hepatische Erkrankungen

Chronische Erkrankungen der Leber oder des Gastrointestinaltrakts (z.B. Malabsorptionssyndrome, Morbus Crohn, primäre biliäre Zirrhose) erzeugen auf Grund des Vitamin-D- und -C-Mangels häufig das Mischbild einer Osteoporose und einer Osteomalazie. Auch nach Magen- oder Darmoperationen kann es im Zusammenhang mit der gestörten Nahrungspassage oder der Ausschaltung des Duodenums zu einer gestörten Kalzium- und Vitamin-D-Utilisation und damit über die Jahre zu Mischosteopathien kommen (Bartl 2004, S. 27).

1.1.3.7 Rheumatischer Formenkreis

Die chronische Polyarthritiden kann neben einer lokalisierten gelenknahen Osteoporose auch zu einer generalisierten Osteoporose führen. Dabei ist für die generalisierte Form ein multifaktorielles Geschehen verantwortlich, bei dem Krankheitsdauer, Krankheitsaktivität, der funktionelle Status und die medikamentöse Therapie eine Rolle spielen. Die chronische Entzündung führt durch systemisch wirkende Zytokine zu einem Knochenmineralverlust, der durch eine Kortikoidtherapie noch verstärkt wird. Kinder mit juveniler chronischer Polyarthritiden leiden in etwa 10% der Fälle unter einer Osteoporose. Hier wirken dieselben Mechanismen wie im Erwachsenenalter, wobei der appetitmindernde Effekt der Entzündung und eine daraus resultierende verminderte Kalziumaufnahme bedeutender und ausgeprägter ist. Die Immobilisation spielt dagegen durch den hohen Bewegungsdrang der Kinder eine geringere Rolle (Kaiser et al.1996, S.16 und 28).

1.1.3.8 Immobilisation

Fehlende körperliche Aktivität ist der wichtigste Risikofaktor für die Entstehung einer Osteoporose. Dies gilt auch für junge bettlägerige Patienten, die in wenigen Monaten bis zu 30% ihrer Knochenmasse verlieren können und häufig Jahre brauchen, ihre Ausgangsmasse an Knochen wieder zu erreichen (Bartl 2004, S.33).

1.2 Bildgebende Verfahren zur Bestimmung der Knochendichte

Im Folgenden werden die gängigen bildgebenden Methoden zur Bestimmung der Knochendichte dargestellt. Es gibt darüber hinaus weitere Verfahren die hier nicht näher behandelt werden.

1.2.1 Dual Energy X-ray Absorptiometry (DXA)

Bei der DXA-Methode, auch DEXA genannt, werden zwei Röntgenstrahlen unterschiedlicher Energielevels durch den Körper hindurchgeschickt. Anhand der Absorption, die die beiden Röntgenstrahlen beim Durchtritt durch Knochen,

Fettgewebe und Weichteile erfahren, kann durch bestimmte Algorithmen für jedes gemessene Pixel errechnet werden, um welches Gewebe es sich handelt (Grier et al. 1996, S.51). So kann der weichteilbedingte Absorptionsanteil beider Messungen ermittelt und eliminiert werden. Die Masse des Knochenmineralgehalts wird dann anhand der durch den Knochen gelangten Strahlung errechnet, dies erfolgt innerhalb eines definierten Areals als Mineralgehalt pro Fläche (g/cm^2) (Bartl 2004, S.46-47). Die Messung wird integral (für trabekulären und kortikalen Knochen) durchgeführt (Jung 2004, S.18).

Ein Problem dieser Methode ist, dass sie eine Flächendichte und keine echte volumetrische Dichte misst und somit die Knochengröße Einfluss auf die BMD (bone mineral density) hat. Da bei Kindern deshalb die BMD unterschätzt werden könnte, sollte eine Korrektur vorgenommen werden, wie sie die BMAD (bone mineral apparent density) liefert. BMAD oder Volumendichte wird mathematisch nach einer bestimmten Formel berechnet (Van der Sluis 2001, S.819).

Meist werden DXA-Messungen an den Lendenwirbelkörpern, dem proximalen Femur oder dem ganzen Körper vorgenommen, periphere Körperregionen können aber ebenso untersucht werden (Genant et al.1996, S.709). Die DXA ist eine nicht invasive, schnelle und preiswerte Methode, die mit einer geringen Strahlenbelastung (1-3 mRem) sehr genaue Messergebnisse liefert. Sie ist die von der WHO anerkannte Standardmethode zur Definition der Osteoporose und heutzutage die populärste und ausgereifteste Form der Knochendichtemessung (Bartl 2004, S.46-47).

1.2.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

Die quantitative Computertomographie (QCT) liefert im Gegensatz zu dem planaren Messverfahren der DXA eine tomographische Messung, d.h. ein Schichtbild an dem Kortikalis und Spongiosa unterschieden werden können. So können eine volumetrische Dichte (in g/cm^3) sowie geometrische Parameter des kortikalen und trabekulären Knochens bestimmt werden, welche nach Feretti (1995, S.359 und 362) eine hohe Korrelation mit der mechanischen Festigkeit des Knochens aufweisen. Die QCT bestimmt die Knochendichte der Lendenwirbelsäule, spezielle Geräte für die periphere QCT (pQCT) erfassen die Knochendichte der Finger sowie des Handgelenkes. Dabei dürfen die peripheren Messungen nicht unkritisch auf das Gesamtskelett übertragen werden. (Bartl 2004, S.52). Ein Nachteil ist, dass die untersuchte Schicht möglicherweise nicht repräsentativ ist (Breen et al. 1996, S.452). Ein weiterer Nachteil besteht in der höheren Strahlenbelastung (100-300 mRem), die diese Methode für häufige Kontrollmessungen ungeeignet erscheinen lässt (Bartl 2004, S.51-52).

1.2.3 Quantitative Ultraschallmessung

Bei der quantitativen Ultraschallmessung (QUS) werden mittels eines kombinierten Ultraschallsenders und- empfangers, welche an gegenüberliegenden Knochenseiten positioniert werden, mehrere Parameter gemessen. Dabei können nicht nur die Absorption der Schallwellen im Knochen,

sondern auch die Geschwindigkeit und die Reflexion der Schallwellen im Knochen und auf der Knochenoberfläche bestimmt werden. Die gebräuchlichen Messwerte der QUS sind die Schallschwächung (Broadband ultrasound attenuation, BUA) sowie die Schallgeschwindigkeit (Speed of Sound, SOS) (Bartl 2004, S.52). Einige Messgeräte bieten zusätzlich die Berechnung des Knochensteifigkeitsindex (Stiffness, STI) an. Auf Grund der notwendigen gegenüberliegenden Positionierung von Schallwellensender und –empfänger eignen sich für diese Messmethode nur gut zugängliche Knochen wie Kalkaneus, Tibia, Radius und Phalangen. Um die Reflexion der Schallwellen an der Luft zu verhindern, gibt es je nach Messgerät unterschiedliche Kopplungsmechanismen zwischen Gerät und Körperteil. Dabei unterscheidet man Hautankopplung von der Verwendung eines Kopplungsgels oder eines Wasserbades (Glüer 1999, S. 213-216). Der große Vorteil der Knochendichtemessung mittels Ultraschall liegt in der fehlenden Strahlenbelastung und der Einfachheit der Anwendung. Sie hat sich als Screening-Methode durchgesetzt, kann aber die DXA-Messung im Bereich der Wirbelsäule und der Hüfte noch nicht ersetzen. Zudem muss betont werden, dass Normwerte an peripheren Knochen eine Osteoporose des Achsenskeletts nicht ausschließen (Bartl 2004, S.53).

1.3 Beurteilung des Knochenstoffwechsels

Der Netto-Effekt aus Knochenformation (durch Osteoblasten) und Knochenresorption (durch Osteoklasten) bestimmt die Knochenmasse. Während diese eine statische, sich nur langsam verändernde Größe darstellt, kann das dynamische und rasch wechselnde Knochenstoffwechselgeschehen durch spezifische biochemische Serum- und Urinparameter („Bone Marker“) erfasst werden (Andersson et al. 1997, S. 64). Einige dieser Marker stellen Komponenten, Vorstufen oder Abbauprodukte des Knochens dar, die während der Knochenformation oder -resorption in die Zirkulation freigesetzt werden, andere spiegeln die enzymatische Aktivität der Osteoblasten oder Osteoklasten wider. Bei erniedrigter Knochenmasse ist erst mit der Bestimmung der Knochenmarker eine Aussage darüber möglich, ob die Ursache beispielsweise in einer erhöhten Resorption oder einer geringeren Formation besteht, außerdem kann durch ihre Bestimmung anhand der Geschwindigkeit des Knochenumbaus zwischen „low-“ oder „high turnover“-Osteoporosen unterschieden werden (Bartl 2004, S.62). Es sollte immer mindestens ein Formations- und ein Resorptionsmarker bestimmt werden, da es bei einer Knochenstoffwechselstörung auch zur Entkopplung der beiden Mechanismen kommen kann. Anhand der Knochenmarker kann man nicht zwischen Stoffwechselvorgängen im kortikalen und trabekulären Kompartiment unterscheiden, zudem können keine Rückschlüsse auf die Lokalisation der Vorgänge im Skelett gezogen werden. Eine Knochendichtemessung kann durch diese Untersuchungen nicht ersetzt werden, da sie nicht die Diagnosestellung einer Osteoporose erlauben (Bartl 2004, S.62).

1.3.1 Laborparameter des Knochenbaus

- Vitamin D₃

Vitamin D₃ (Cholecalciferol) kann entweder direkt durch die Nahrung (z.B. Meeresfisch) aufgenommen oder im Körper aus Dehydrocholesterol synthetisiert werden. Dabei wird der stabile B-Ring des Steran-Grundgerüsts in der Haut mittels UV-Licht aufgespalten. Das entstandene Cholecalciferol wird durch Hydroxylierung in der Leber zu 25-Hydroxycholecalciferol, der eigentlichen Transport- und Speicherform. Die entscheidende Hydroxylierung in die biologisch aktive Form 1,25-Dihydroxycholecalciferol erfolgt dann in der Niere. Dabei wird die hepatische Hydroxylierung durch einfache Produkthemmung gesteuert, der Hydroxylierungsschritt in der Niere wird durch Kalzium und Phosphat gehemmt, durch PTH stimuliert (Löffler et al. 1997, S.657). Das aktive Vitamin D hat, vermittelt durch IGF-I-Rezeptor und TGF- β -Bildung, direkte osteoanabole Effekte auf Knochenmatrixebene. In höherer therapeutischer Dosierung kann es aber auch Osteoklasten rekrutieren und aktivieren, wobei den Osteoklasten selbst Vitamin- D-Rezeptoren fehlen. Zudem bewirken Vitamin-D-Mangelzustände immer einen sekundären Hyperparathyreoidismus (s.1.1.3.3) (Pollähne 1996, S.30).

- Parathormon

PTH wird in den Epithelkörperchen gebildet. Seine Sekretion wird durch den Spiegel an ionisiertem Kalzium im Plasma reguliert. Fällt die Plasmakalzium-Konzentration ab, so kommt es in den Epithelkörperchen zu einer gesteigerten PTH-Sekretion, bei erhöhter Plasmakalzium-Konzentration sinkt diese. Am Knochen führt PTH nach einer Latenzphase von etwa 60 Minuten zu einer Kalziummobilisierung, die auf einer Osteoklastenaktivierung beruht. Diese kommt durch Vermittlung der Osteoblasten zustande, denn nur auf ihnen lassen sich Rezeptoren für PTH nachweisen. PTH löst dort die Sekretion einer Reihe von Zytokinen aus, die für Rekrutierung und Aktivierung von Osteoklasten verantwortlich sind. Unter der Einwirkung aktivierter Osteoklasten kommt es durch Aktivierung lysosomaler Hydrolasen und der Sekretion von Kollagenase zum Abbau von Knochengrundsubstanz (Löffler et al. 1997, S. 859-861). Gleichzeitig kommt es zu einer Zunahme der Knochenbildung bei überwiegender Knochenresorption (Jerosch et al. 2002, S.38).

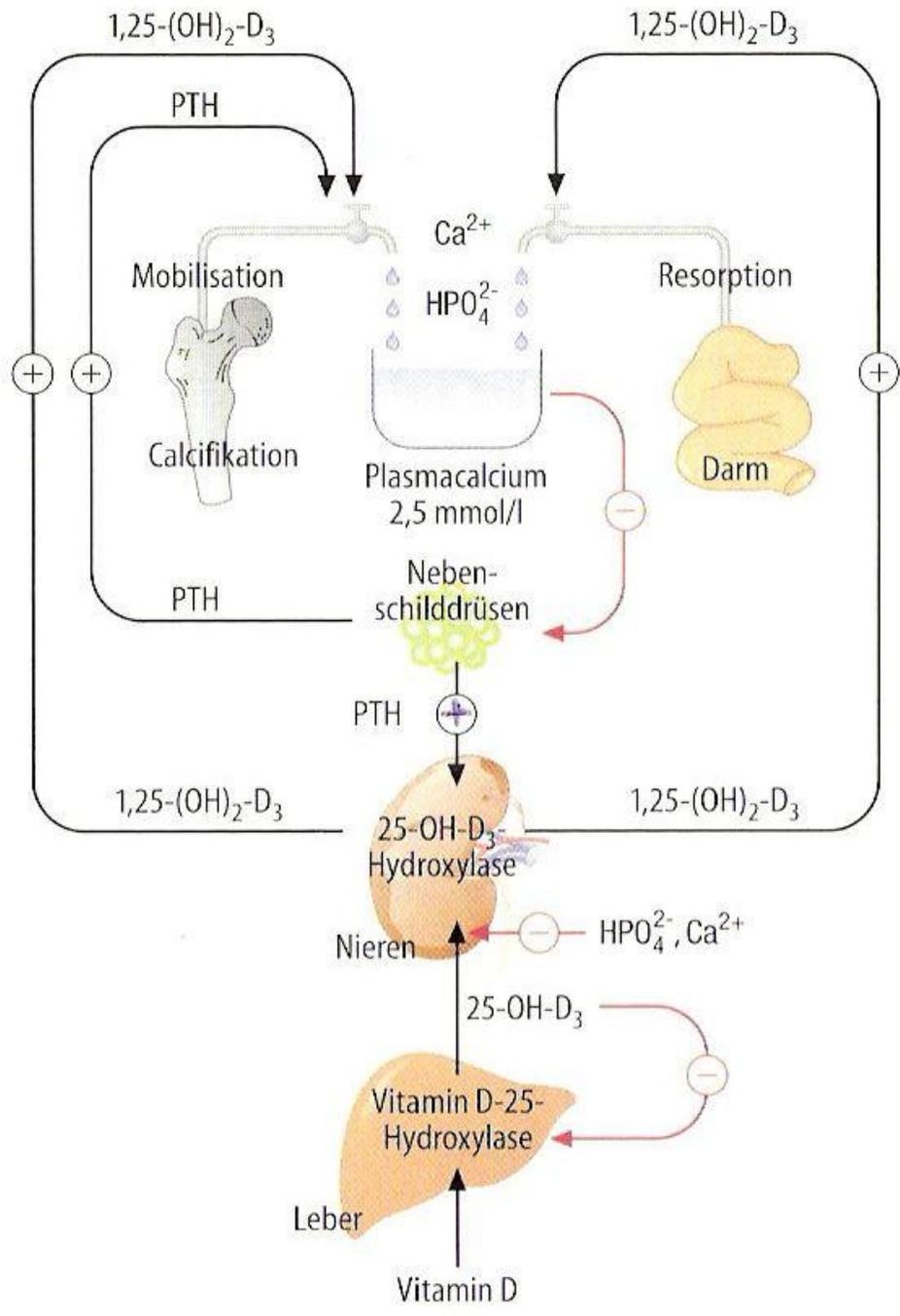


Abbildung 4: Einfluss von Vitamin D3 und PTH auf die Kalziummobilisation aus dem Knochen (Löffler et al. 1997, S.699)

1.3.2 Biochemische Marker der Knochenformation

- Procollagen-I-Propeptid

Die von den Osteoblasten gebildete Knochenmatrix besteht zu über 90% aus Typ I-Kollagen, das als Prokollagen sezerniert wird. Extrazellulär erfolgt die enzymatische Abspaltung der aminoterminalen und carboxyterminalen Extensionspeptide und deren Abgabe in die Zirkulation. Die Tatsache, dass diese Extensionspeptide im Verhältnis 1:1 pro neusynthetisiertem Kollagenmolekül entstehen, machen sie zum quantitativen Maß der Kollagensyntheseleistung, sie geben somit Auskunft über die Osteoblastenaktivität (Pollähne et al. 1996, S.31). Im Serum sind sie mittels Immunoassays (RIA und ELISA) messbar (Hörmann 2000, S.22).

- Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Die Alkalische Phosphatase (AP) ist die Summe von Isoenzymen, die in hoher Aktivität in Leber und Knochen (Knochenspezifische Alkalische Phosphatase, BAP), in geringerer Aktivität in Darm, Niere, Lunge und Plazenta vorkommen. Die Serum-Gesamtaktivität der AP stammt bei Erwachsenen zu etwa gleichen Teilen aus der Leber und dem Knochen. Bei Kindern und Jugendlichen im Wachstum beträgt das knochenspezifische Isoenzym bis zu 90%. Die physiologische Funktion der BAP ist die Förderung der Mineralisation des Knochens. Das Enzym wirkt als direkter Promoter durch Freisetzung von anorganischem Phosphat in die Matrix und als indirekter Promoter durch Stimulation der Hydroxyapatit-Kristallbildung (Hörmann 2000, S.21). Die BAP ist membranständig auf der Osteoblastenoberfläche verankert und wird während des Kalzifikationsprozesses durch eine Phospholipase als Dimer abgespalten und gelangt so ins Blut (Pollähne 1996, S. 30).

-Osteocalcin

Osteocalcin wird von Osteoblasten und Odontoblasten gebildet und ist ein hochspezifischer Knochenmarker. Es stellt 25 % des nicht-kollagenen sowie 2% des totalen Knochenproteins dar. Die physiologische Rolle des Osteocalcins ist weitgehend ungeklärt. Osteoblasten synthetisieren Osteocalcin während der Matrixmineralisationsphase, anschließend wird es in Abhängigkeit von Vitamin K zum metabolisch wirksamen carboxylierten Osteocalcin aktiviert. Zum größten Teil (etwa 80%) wird diese in die Knochenmatrix integriert, ein kleiner Teil gelangt in die Blutbahn. Dort kommt es zu einem raschen Abbau in verschiedene Fragmente. Sowohl die Erhöhung als auch die Erniedrigung des Osteocalcinspiegels im Blut ist pathologisch. Erhöhungen beruhen meist auf einer vermehrten Knochenumsatztätigkeit, wie bei der „high turnover“ Osteoporose, eine Erniedrigung würde für eine „low turnover“ Osteoporose sprechen (Hörmann 2000, S.22). Die osteoblasteninhibierende Wirkung der Glukokortikoide manifestiert sich in niedrigen Osteocalcinwerten (Pollähne 1996, S.30).

1.3.3 Biochemische Marker der Knochenresorption

- Pyridinolin und Desoxypyridinolin (Kollagen-Crosslinks)

Nach Ablagerung in der Knochenmatrix reifen die neu synthetisierten Kollagenfibrillen durch Ausbildung spezifischer Quervernetzungen aus, diese verleihen den Kollagenen ihre große Stabilität. Im Rahmen des Knochenabbaus wird reifes Kollagen degradiert und die Kollagen-Crosslinks werden als Degradationsprodukte in die Blutbahn freigesetzt (Husain et al.1999, S.370). Charakteristikum beider Verbindungen sind die posttranslational geknüpften, kovalenten Quervernetzungen zwischen den Lysyl- und Hydroxyllysylseitenketten zweier benachbarter Kollagenstränge. PYD und DPD können nicht weiter degradiert und auch nicht wieder in die Knochensubstanz eingebaut werden. Sie korrelieren gut mit histomorphometrischen Parametern (Pollähne 1996, S.33). Dabei ist DPD der spezifischere Wert, da er neben dem Knochen nur in Dentin vorkommt, PYD findet sich zudem in Knorpel, Aorta, Sehnen und Synovia (Löffler et al.1997, S. 742).

- Quervernetzte Kollagentelopeptide

Im Rahmen des osteoklastischen Knochenabbaus werden N- und C-terminale Telopeptide (NTX und CTX) vom Typ I-Kollagen abgespalten und freigesetzt. Im Blut können sie mittels Immunoassays nachgewiesen werden (Bartl 2004, S.63-64). Auch diese Spaltprodukte unterliegen keiner weiteren Reutilisierung oder Metabolisierung (Pollähne et al. 1996, S.31).

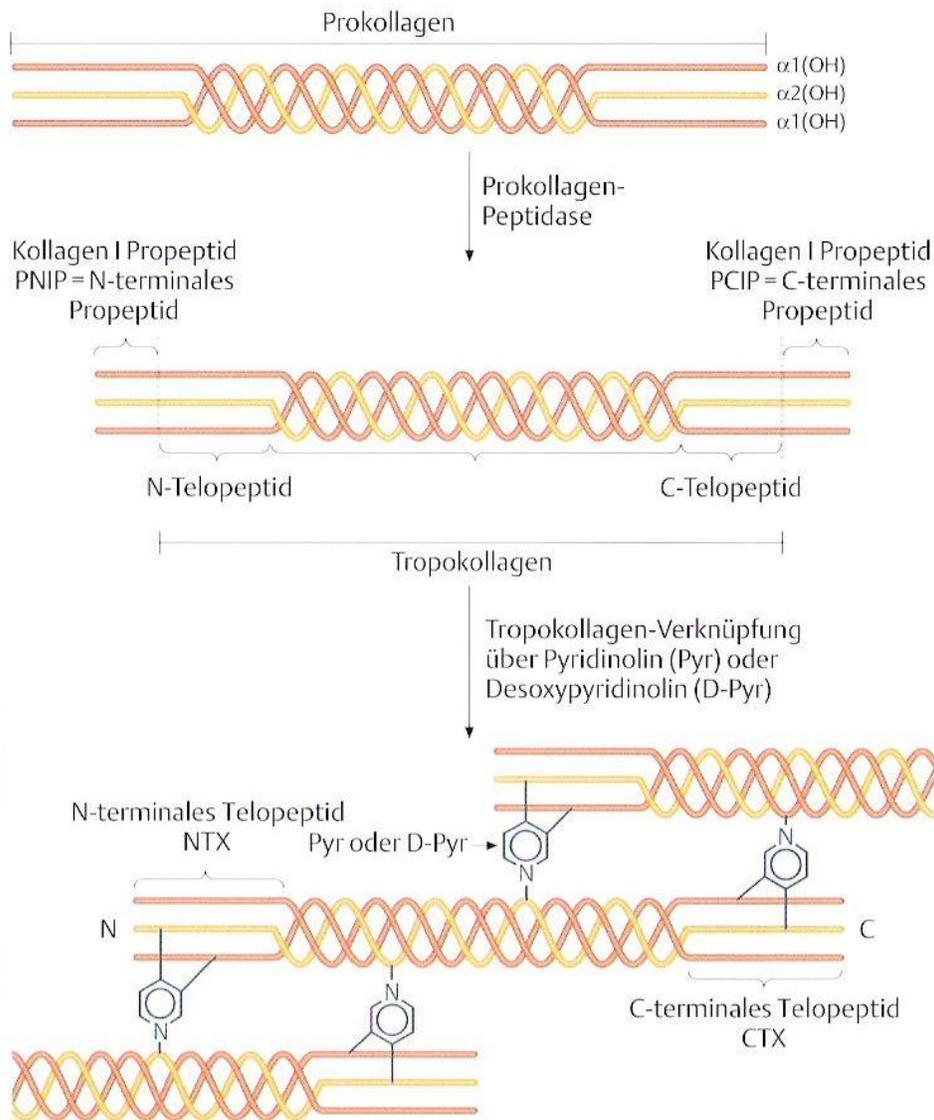


Abbildung 5: Typ-I-Kollagen-Abbauprodukte als Marker für die Knochenresorption (Bartl 2004, S.64)

-Tartratresistente saure Phosphatase (TRAP)

Die im Blut messbare saure Phosphatase stammt überwiegend aus dem Knochen, der Prostata und den blutbildenden Organen. Die tartrathemmbar Aktivität ist charakteristisch für das Prostataenzym, die tartratresistente Form stammt überwiegend aus Osteoklasten. TRAP wird bei der Knochenresorption von den Osteoklasten in den osteolytischen Spalt sezerniert. Die Aktivität der Plasma-TRAP ist bei der Osteoporose und bei Frauen in der Postmenopause erhöht (Hörmann 2000, S.23). Das Enzym ist sehr instabil und verliert unter Raumtemperatur innerhalb kürzester Zeit an Aktivität. Da die Proben zudem zuverlässig im sauren Bereich gepuffert werden müssen, ergeben sich deutliche Einschränkungen für den Einsatz im klinischen Alltag (Pollähne 1996, S.31).

2 Fragestellung

Im Kindes- und Jugendalter gibt es eine Vielzahl von Erkrankungen, die mit einer Verminderung oder einem nicht altersentsprechenden Zuwachs der Knochendichte einhergehen. Dies kann zeitgleich oder als langfristige Folge zu einer Osteoporose führen. Ziel dieser Arbeit ist es, die Knochendichte von Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen (am Beispiel von Mukoviszidose und onkologischen Erkrankungen) mittels quantitativem Ultraschall und Laborparametern genauer zu untersuchen. Es sollen folgende Fragen beantwortet werden:

Mukoviszidose

Unterscheiden sich die BUA- und SOS-Werte vom altersentsprechenden Normalkollektiv?

Zeigen sich signifikante Unterschiede bei der Knochendichtezunahme innerhalb eines Jahres im Vergleich zu gesunden Kindern und Jugendlichen?

Wie beeinflussen Größe und Gewicht der Patienten die gemessenen Knochendichtewerte?

Wie beeinflusst das Ausmaß an körperlicher Aktivität der Patienten die Messwerte?

Korrelieren knochenspezifische Blut- und Urinparameter mit den gemessenen Knochendichtewerten?

Onkologische Erkrankungen

Wie verändern sich die Knochendichtewerte bei den erkrankten Kindern und Jugendlichen im Verlauf der Therapie?

Unterscheiden sich die Knochendichteänderungen von Patienten mit Leukämien und soliden Tumoren?

Unterscheiden sich die Messwerte der Patienten bei und zu bestimmten Zeitpunkten (3 und 9 Monate) nach Therapiebeginn signifikant von denen eines altersentsprechenden Normalkollektivs?

Gibt es Unterschiede im Knochendichteverlauf bei Therapieformen mit und ohne Glukokortikoiden?

Werden die Messwerte durch den Grad der Immobilisierung der Patienten beeinflusst?

Wie ist der Verlauf der knochenspezifischen Blut- und Urinparameter?

3 Material und Methoden

3.1 Erstellung von BUA- und SOS- Normwerten

Der Gerätehersteller des für die Untersuchungen verwendeten Geräts gibt keine Normwerte für Kinder und Jugendliche an. Deshalb haben wir uns entschlossen, diese in Gemeinschaftsarbeit mit mehreren Doktoranden der TU-München zu erstellen.

Zur Bestimmung der Normwerte wurden 401 (198 männliche/ 203 weibliche) Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene im Alter zwischen 4 und 20 Jahren untersucht. Die Probanden waren Patienten oder Mitarbeiter der Kinderklinik der Technischen Universität München und wurden zufällig ausgewählt.

Folgende Kriterien mussten erfüllt werden:

- keine knochenstoffwechselbeeinflussende Erkrankung (aktuell oder in der Anamnese)
- keine langfristige Glukokortikoid- oder ACTH-Therapie (aktuell oder in der Anamnese)
- keine lange Liegezeit.

Die Teilnahme war freiwillig, die Eltern wurden über die Untersuchung aufgeklärt. Beim Alter der Probanden lag der Mittelwert bei 12,07, die Standardabweichung war 5,19. Bei den weiblichen Probanden war der Mittelwert des Alters 12,94, die Standardabweichung 5,63; bei den männlichen war der Mittelwert des Alters 11,05, die Standardabweichung 4,43. Aus den Untersuchungsergebnissen wurden durch Errechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung für jedes Alter geschlechtsspezifische Normwerte erstellt.

Ausführliche Informationen zu den untersuchten Probanden und deren anthropometrischen Parametern finden sich in der Dissertationsarbeit von U. Tchassem Tagny (2003, S. 85-87).

3.2 Patientengut

3.2.1 Mukoviszidose

Die untersuchten Kinder, Jugendlichen und jungen Erwachsenen sind Patienten der Spezialambulanz für Mukoviszidose der Kinderklinik der Technischen Universität München. Es wurden 63 Patienten gemessen, davon waren 31 weiblich und 32 männlich. Die Altersverteilung lag zwischen 4 und 39 Jahren. Bei den Probanden wurden jeweils zwei Knochendichtemessungen durchgeführt. Der Abstand zwischen den Messungen betrug 9 bis 15 Monate. Parallel zu den Messungen wurden bei den Patienten knochenspezifische Blut- und Urinparameter bestimmt.

3.2.2 Onkologische Erkrankungen

Die untersuchten Kinder und Jugendlichen sind Patienten der onkologischen Station, der onkologischen Tagesklinik und der onkologischen Nachsorgeambulanz der Kinderklinik der Technischen Universität München. Es nahmen 26 Patienten teil, 13 von ihnen mit soliden Tumoren, weitere 13 mit Leukämien. Von den Probanden waren 7 weiblich (3 mit Leukämien / 4 mit soliden Tumoren) und 19 männlich (10 mit Leukämien/ 9 mit soliden Tumoren). Die Altersverteilung bei Untersuchungsbeginn lag zwischen 2 und 17 Jahren. Die Knochendichtemessungen erfolgten zu 6 Zeitpunkten: vor Therapiebeginn sowie 6 Wochen, 3 Monate, 6 Monate, 9 Monate und 12 Monate nach Therapiebeginn. Zu den genannten Zeitpunkten wurden ebenfalls knochenspezifische Blut- und Urinparameter bestimmt. Bei 4 Kindern mit soliden Tumoren (1 weiblich / 3 männlich) und 5 Kindern mit Leukämien (1 weiblich/ 4 männlich), die bei Untersuchungsbeginn unter 5 Jahre alt waren, konnten aus messtechnischen Gründen (siehe 3.2.2.) keine Knochendichtemessungen durchgeführt werden, es wurden lediglich die Blut- und Urinparameter bestimmt.

3.2.3 Befragung zu körperlicher Aktivität

- bei Patienten mit Mukoviszidose:

jeder Patient wurde einmalig zu seiner durchschnittlichen körperlichen Aktivität anhand unten angegebener Skala befragt.

- bei Patienten mit onkologischen Erkrankungen:

die Patienten wurden bei jeder Messung zu ihrer körperlichen Aktivität innerhalb der letzte 6 Wochen befragt.

Zur Einstufung der körperlichen Aktivität wurde folgende Skala benutzt:

1 = vollständig bettlägerig

2 = etwa die Hälfte des Tages wurde liegend verbracht

3 = uneingeschränkte Mobilität im Alltag, keine sportliche Aktivität

4 = uneingeschränkte Mobilität im Alltag, ein- bis zweimal pro Woche sportliche Aktivität

5 = uneingeschränkte Mobilität im Alltag, mehrmals pro Woche sportliche Aktivität

3.3 Untersuchungstechniken

3.3.1 Knochendichtebestimmung mit UBIS 5000

3.3.1.1 Gerät

Für die Messungen wurde das Gerät UBIS 5000 der französischen Firma Diagnostic Medical System verwendet. UBIS 5000 ermöglicht die Bestimmung der Knochendichte des Calcaneus mittels Ultraschall. Bei der Messung befindet sich der Calcaneus zwischen zwei sich gegenüberliegenden Transducern (siehe Abbildung 1). Der von dem einen Transducer ausgesendete Ultraschallstrahl bewegt sich einem vorgegebenen Rastermuster folgend durch die Ferse (Roux et al. 1996, S.1113). Es werden Ultraschallfrequenzen zwischen 0,2 und 0,6 MHz verwendet. Der gegenüberliegende Transducer registriert den abgeschwächten Ultraschallstrahl, d.h. den Teil des Strahls der nicht reflektiert wurde. Sowohl Transducer als auch Ferse befinden sich während der Messung in einem Wasserbad. Wasser als Kopplungsmedium optimiert die Ausbreitung des Ultraschalls und erlaubt eine Temperaturüberwachung. Dem Wasser werden pro 5 Liter 30 ml UBIS Ultraschall-Lösung hinzugefügt, dies bewirkt eine Reduktion von Mikroblasen, Schaum und Schwebestoffen, die die Untersuchung stören können (UBIS 5000 1998, S.2-3 bis S.4-3). Aus den gewonnenen Daten errechnet UBIS 5000 eine Abbildung des gemessenen Calcaneus, z.T. werden auch die Plantaraponeurose und der Achillessehnenansatz bildlich dargestellt. Anhand dieser Abbildung wird der maßgebliche Bereich, die Region of Interest (ROI) wahlweise computergesteuert oder manuell ermittelt.

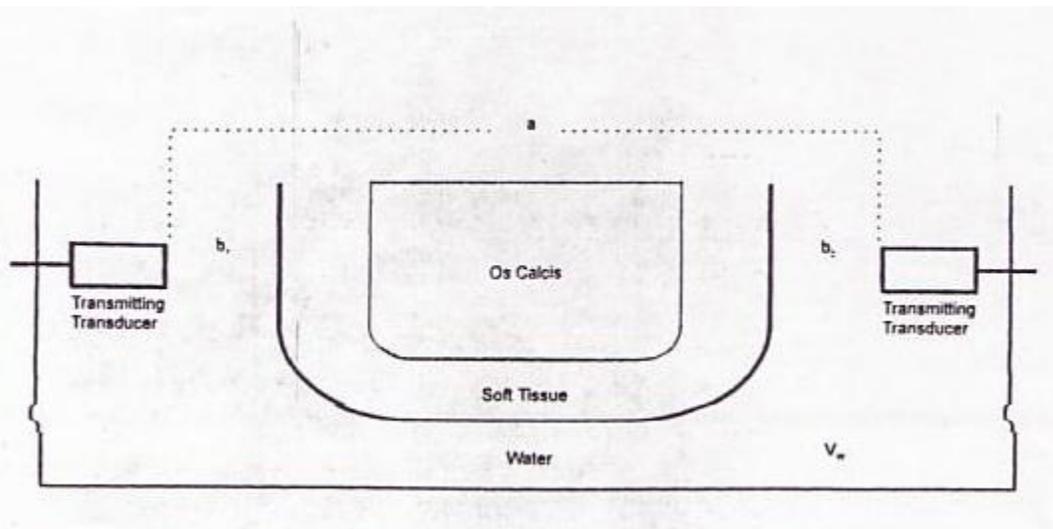


Abbildung 6: Schema der Ultraschallmessung am Calcaneus (Prins et al. 1998, S.5)

3.3.1.2 Ablauf der Untersuchung

Als erstes wird die Ferse des zu untersuchenden Fußes auf beiden Seiten je 10 Sekunden lang gründlich mit 70 %igem Alkohol abgerieben. Dieser Prozess

entfernt überschüssiges Sedum (Lipidschicht der Haut), welche das Ansammeln von Luftblasen um den Fuß und somit Messfehler verursachen kann. Daraufhin wird der Fuß des Patienten auf der Fußstütze innerhalb des Fußbades platziert. Der Patient sollte sich dabei in einer möglichst bequemen Position befinden, um ein Ruhighalten des Fußes während der Untersuchungen zu gewährleisten.

Handelt es sich um die erste Messung eines Patienten wird nun eine Patientendatei angelegt, in der folgende Daten abgefragt werden:

-Patientendaten: Patientennummer, Nachname, Vorname, Geburtsdatum, Geschlecht, Nationalität, Körpergröße, Gewicht, Fußlänge, Bemerkung (hier wurde der Grund des Klinikaufenthalts angegeben)

-Untersuchungsdaten: Untersuchungsnummer, Untersucher, Fuß (rechts oder links), Bemerkung (hier wurde bei Verlaufsmessungen die aktuellen Körpergröße-, Gewichts- und Fußlängewerte angegeben).

Handelt es sich um eine Verlaufsmessung müssen nur die Untersuchungsdaten eingegeben werden.

Das Gerät führt dann einen Stabilisierungstest durch, bei dem die Stabilität des gesamten Systems (Bad und Fuß) geprüft wird. Dabei spielen u.a. die Temperatur, der Oberflächenzustand und die Position des Fußes eine Rolle. Sobald der erforderliche Stabilitätsindex von 75% erreicht ist, startet automatisch das Kalibrierungsverfahren.

Nach der Kalibrierung beginnt der Ultraschall-Scan, bei dem 1 Minute und 50 Sekunden lang Daten gesammelt werden, aus denen dann das Bild errechnet wird. Während dieses Bildgebungsprozesses kann der Fuß aus dem Wasserbad entfernt werden. Insgesamt dauert die Untersuchung etwa 10 Minuten, häufig kommt es aber zu Verzögerungen, weil der erforderliche Stabilitätsindex lange nicht erreicht wird. Meist liegt das, besonders bei Kindern, daran, dass der Fuß nicht ruhig gehalten wird, kann aber auch durch andere Faktoren wie kalte Füße oder falsche Positionierung bedingt sein (UBIS 5000 1998, S. 9-1 bis 9-15). Auf Grund der notwendigen Kooperation des Patienten, besonders bezüglich Positionierung und Ruhighalten des Fußes, ist eine Messung meist erst ab einem Alter von ca.4 Jahren möglich. Überdies bedarf es normaler anatomischer Verhältnisse, da bei ausgeprägten Deformierungen oder spastischen Erkrankungen die notwendige Positionierung gar nicht oder nicht über den nötigen Zeitraum erfolgen kann.

3.3.1.3 Festlegung der ROI

Nach Abschluss des Bildgebungsprozesses wird die Region of interest (ROI) automatisch berechnet. Dies wurde allerdings für Erwachsene entwickelt und führt bei Kindern häufig dazu, dass sich der Messbereich ganz oder teilweise außerhalb des Calcaneus befindet.

Aus diesem Grund wurde die ROI manuell platziert. Wir sind dabei unserer eigenen Standardisierung folgend vorgegangen, die unten schematisch dargestellt wird. Der Mittelpunkt der ROI entspricht dabei dem Schnittpunkt zweier Achsen. Eine Achse entspricht der mittleren Längsachse des Calcaneus (anterior-posterior), die andere verläuft dazu senkrecht in der Mitte des Calcaneus (kranio-kaudal) (Tchassem Tagny 2003, S.33). Um einen möglichst großen Messbereich zu erhalten, der aber keine Kortikalis beinhaltet, haben wir den Durchmesser der kreisförmigen ROI vom Alter des Patienten abhängig gemacht (siehe Tabelle 1).

Alter (Jahre)	ROI (mm ²)	∅ ROI (mm)
3-5	169	13
6-8	225	15
9-16	324	18
> 17	400	20

Tabelle 1: Altersabhängiger Durchmesser der ROI

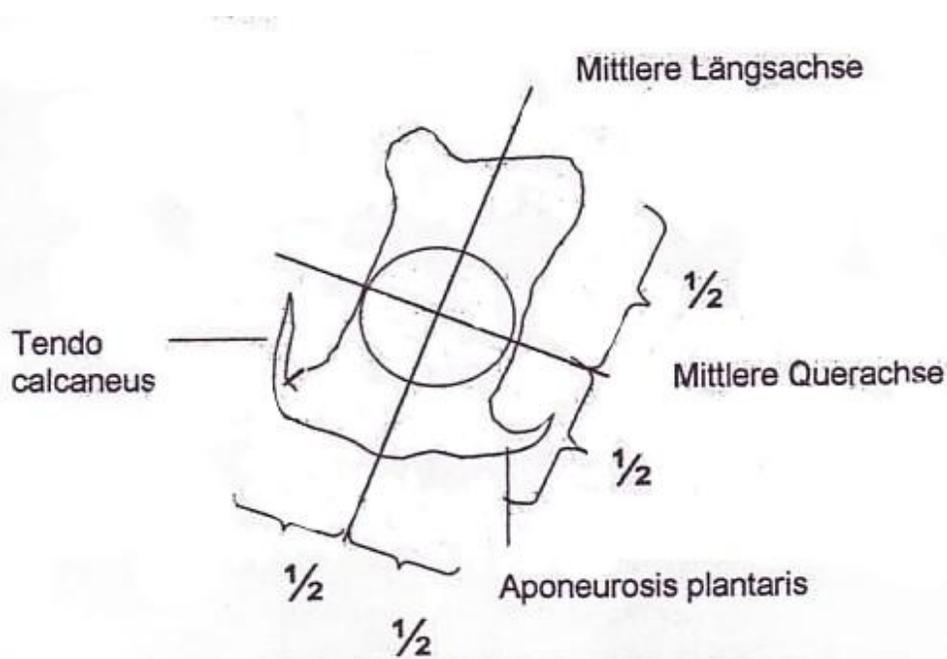


Abbildung 7: Standardisierte Lage der ROI (Tchassem Tagny 2003, S.34)

ULTRASCHALL KNOCHENDENSITOMETRIE MIT EINEM B-BILD



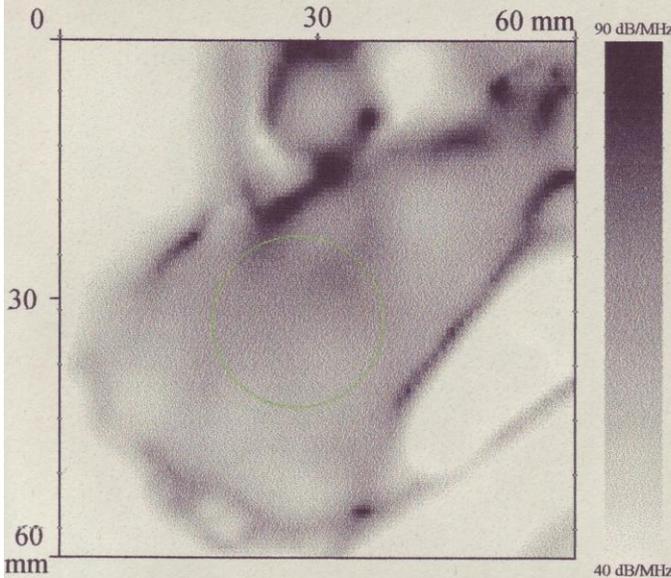
Universitaets Kinderklinik
Herr Prof. Pontz
Koelner Platz 1
80804 Muenchen

Datum : 17/12/1998

Uhrzeit : : 14:31:14

Arzt : Wiedemann

Diagnostic Medical Systems



Patientendaten

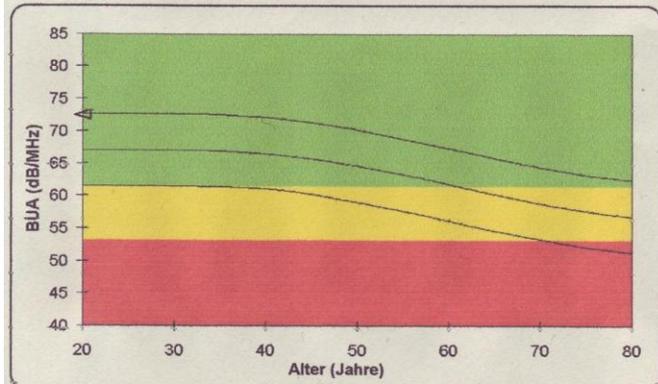
Patienten-ID : 004
Nachname : [REDACTED]
Vorname : [REDACTED]
Geburstag : [REDACTED]
Geschlecht : W
Nationalität : deutsch
Eintrittsalter Menopause :
Gewicht : 62
Grösse : 176
 FL 24
Untersuchung #2/2
Datenbank : MUCOW
Alter : 19
ID : 002
Fuss : Rechts

Region of Interest (ROI)

Typ : Manuell
Grösse : 20 x 20 mm
Fläche : 314 mm²
Position des Zentrums : X = 28 mm
 Y = 33 mm

Kommentare

Mucoviscidose



Untersuchungsergebnisse

BUA : 72.5 dB/MHz
T-Score : 0.24* Gleichaltrig : 108.2 %*
 Junger Erwachsener : 108.16 %*

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

Zusätzliche Ergebnisse

		Junger Erwachsener	Gleichaltrig	EOA	n/a
SOS	1558.9 m/s	101.2 %*	101.2 %*		
STI	112.3	119.3 %*	119.3 %*	TTO	n/a
RRF	0.85*	84.6 %*	84.6 %*	PAB	n/a

*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

Seriennummer : U522 Softwareversion : 3.30c
 -4.42/1506.5/-0.45/-0.38/-2.84/93.40/31.8/Test ok

Untersuchungskommentare

61,1kg 1,76 m□

Abbildung 8: Originalausdruck von UBIS 5000

3.3.1.4 Messwerte

- BUA (broadband ultrasound attenuation)

Der Messwert BUA, übersetzt Breitband-Ultraschall-Dämpfung, wird in dB/MHz gemessen. Er beschreibt die Abschwächung des Ultraschallstrahls (Frequenzbereich 0,2-0,4 MHz), der von einem Transducer durch den Calcaneus geschickt wird. Die Abschwächung in dB ist frequenzabhängig und wird aus dem Verhältnis zwischen dem durch die Ferse abgeschwächten Signal und dem Referenzwert durch Wasser berechnet. BUA ergibt sich dabei aus der Abschwächung des Ultraschallsignals bezogen auf die Frequenz. Der resultierende BUA-Wert ist der Mittelwert aller einzelnen Messpunkte innerhalb der ROI (Roux 1996, S.1113).

Der BUA-Wert spiegelt hauptsächlich die Knochendichte wieder, je höher diese ist, desto höher ist der Wert. Es handelt sich hierbei um den Hauptparameter von UBIS 5000 (UBIS 5000 1998, S.18-1 bis 18-2).

- SOS (speed of sound)

SOS (Einheit m/s) ist eine Phasengeschwindigkeit und berechnet sich aus dem Quotient von a (Distanz zwischen den beiden Transducern) und Δt (Zeitunterschied zwischen Aussenden und Empfangen des Ultraschallsignals) (Prins et al.1998, S.5).

Diese Phasengeschwindigkeit wird für die Durchschnittsfrequenz berechnet und stellt die Geschwindigkeit des Ultraschalls durch den Knochen dar (UBIS 5000, S.4-4).

3.3.2 Knochenspezifische Laborwerte

Jeweils zum Zeitpunkt der Knochendichtemessung wurden bei den Patienten folgende knochenspezifische Laborparameter bestimmt:

- Parameter des Knochenbaus:

Parathormon (Blut)
Vitamin D₃ (Blut)

- Parameter der Knochenformation:

Procollagen-I-Propeptid (Blut)
Knochenspezifische Alkalische Phosphatase (Blut), nur bei Patienten mit Mukoviszidose

- Parameter der Knochenresorption:

Pyridinum-Crosslinks (Pyridinolin und Desoxypyridinolin) (Urin)
Anorganisches Phosphat (Urin)
Kalzium (Urin)

Zusätzlich wurden das Blutbild sowie Kalzium, anorganisches Phosphat, Alkalische Phosphatase, GOT, GPT, gamma-GT, Harnstoff, Harnsäure, Kreatinin, Gesamteiweiß, LDH und Triglyceride im Blut untersucht sowie Kreatinin im Urin.

3.3.2.1 Bestimmungsmethode des Procollagen-I-Propeptids

Zur quantitativen Bestimmung des carboxyterminalen Propeptids des Typ-I-Kollagens im Serum wurde Prolagen-C® -Kit verwendet. Dies ist ein Sandwich-Enzymimmunoassay in Mikrotiterplattenformat (Prolagen-C®-IEMA 1999, S.5). Die Bestimmung erfolgte im Stoffwechsellabor der Kinderklinik der Technischen Universität München.

3.3.2.2 Bestimmungsmethode der Kollagenquervernetzungspeptide

Zur Analytik von Pyridinolin (PYD) und Desoxypyridinolin (DPD) wurde eine HPLC-Methode angewendet. Als Untersuchungsmaterial eignet sich Sammel- oder Spontanurin. Da die PYD- und DPD-Ausscheidung einer circadianen Rhythmik unterliegt (Maximum ca. 5-8 Uhr), sollte bei Spontanurin-Proben der zweite Morgenurin verwendet werden (Rosano et al.1998, S.2126).

Die Bestimmung der Kollagenquervernetzungspeptide erfolgte bei unseren Patienten im zweiten Morgenurin, der bis zur Untersuchung lichtgeschützt bei – 20°Celsius aufbewahrt wurde. Durchgeführt wurde die Analyse im Institut für Klinische Chemie und Pathobiochemie der TU-München.

3.3.3 Statistische Methoden

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe der Computerprogramme SPSS® (SPSS Inc.) und Excel® (Microsoft Inc.) durchgeführt.

Zur Erstellung der Normwerte wurden jeweils die Mittelwerte und die dazugehörigen Standardabweichungen für jedes Alter berechnet.

Zum Vergleich der Normwerte, mit den Werten der Probanden mit Mukoviszidose, wurde mit dem Wilcoxon-Test geprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den bei den Probanden gemessenen Werten und den jeweils zu erwartenden Normwerten besteht. Bei der Knochendichtezunahme wurde ebenfalls die Differenz der gemessenen Werte mit der zu erwartenden Differenz verglichen, dazu wurde der Wilcoxon-Test verwendet.

Der Zusammenhang zwischen BUA bzw. SOS und den Parametern Größe, Gewicht sowie den Blut- und Urinparametern wurde mittels Spearman-Korrelationskoeffizienten auf Signifikanz geprüft.

Bei Größe und Gewicht wurde auf Grund der Abhängigkeit beider Faktoren mit dem Test Anova überprüft, ob beide oder einer der Faktoren die Korrelation

hervorrufen. Bei altersabhängigen Werten wurde noch die partielle Korrelation mit Alter als kontrolliertem Faktor beurteilt.

Um die Auswirkung der sportlichen Aktivität auf BUA und SOS zu betrachten wurde der Mann-Whitney Test verwendet.

Bei den onkologischen Patienten wurden der Verlauf von BUA, SOS, der Blut- und Urinparameter sowie der Vergleich zwischen Therapieformen mit und ohne Glukokortikoide mittels Boxplot dargestellt.

Durch den Wilcoxon-Test wurde überprüft, ob ein signifikanter Unterschied zwischen den Knochendichtewerten der onkologischen Patienten zu verschiedenen Zeitpunkten der Therapie und den zu erwartenden Normwerten besteht.

Ob das Ausmaß der sportlichen Aktivität bei onkologischen Patienten Unterschiede in den Knochendichtewerten hervorruft, wurde mit dem Kruskal-Wallis Test berechnet.

4 Ergebnisse

4.1 Normwerte

4.1.1 – weiblich

Aus den Ultraschall-Messungen am Calcaneus von 203 weiblichen Probanden ergaben sich folgende Normwerte:

-BUA

Alter (Jahre)	Mittelwert BUA (dB/MHz)	MW+2SD	MW-2 SD
4	53,83	64,33	43,32
5	54,33	70,93	37,73
6	54,40	61,27	47,53
7	55,79	63,91	47,67
8	58,01	67,08	48,93
9	59,43	68,49	50,36
10	60,57	66,44	54,71
11	61,28	70,58	51,97
12	65,34	74,45	56,22
13	66,14	76,17	56,12
14	68,80	78,10	59,50
15	69,75	79,09	60,42
16	69,37	76,69	62,05
17	71,23	80,54	61,92
18	74,02	85,09	62,95
19	71,51	79,32	63,71
20	72,97	79,23	66,72

Tabelle 2: BUA-Normwerte weiblich

-SOS

Alter (Jahre)	Mittelwert SOS (m/s)	MW+2SD	MW-2SD
4	1530,9	1597,4	1464,4
5	1522,1	1550,0	1494,1
6	1540,8	1594,7	1487,0
7	1541,7	1595,6	1487,8
8	1538,0	1600,5	1475,4
9	1533,0	1608,8	1457,2
10	1537,5	1568,5	1506,5
11	1546,4	1618,4	1474,4
12	1562,0	1607,0	1517,0
13	1567,3	1660,4	1474,2
14	1561,3	1631,4	1491,2
15	1582,9	1646,3	1519,5
16	1567,3	1636,8	1497,7
17	1572,1	1646,1	1498,2
18	1572,6	1680,7	1464,4
19	1552,7	1636,9	1468,5
20	1569,3	1653,5	1485,1

Tabelle 3: SOS-Normwerte weiblich

4.1.2 – männlich

Aus den Ultraschallmessungen am Calcaneus von 198 männlichen Probanden ergaben sich folgende Normwerte:

-BUA

Alter (Jahre)	Mittelwert BUA (dB/MHz)	MW+2 SD	MW-2 SD
4	50,82	62,60	39,04
5	55,26	62,05	48,47
6	56,04	64,52	47,55
7	56,71	64,90	48,52
8	59,47	66,33	52,61
9	59,65	67,11	52,18
10	61,05	73,99	48,11
11	63,24	70,47	56,01
12	62,64	71,05	54,22
13	65,02	73,45	56,59
14	70,32	82,98	57,65
15	70,91	88,67	53,14
16	71,30	79,04	63,55
17	78,32	88,32	68,32
18	80,17	80,17	80,17
20	77,82	80,96	74,67

Tabelle 4: BUA-Normwerte männlich

-SOS

Alter (Jahre)	Mittelwert SOS (m/s)	MW+2SD	MW-2SD
4	1532,3	1590,7	1473,9
5	1528,7	1566,1	1491,2
6	1529,9	1575,8	1484,0
7	1548,8	1594,3	1503,4
8	1547,2	1604,0	1490,4
9	1549,1	1604,6	1493,6
10	1540,9	1593,7	1488,0
11	1562,7	1668,0	1457,4
12	1539,0	1592,1	1485,8
13	1568,6	1646,1	1491,0
14	1604,7	1676,3	1533,2
15	1579,4	1656,5	1502,3
16	1583,1	1679,4	1486,8
17	1602,9	1641,9	1563,8
18	1694,9	1694,9	1694,9
20	1666,7	1750,8	1582,6

Tabelle 5: SOS-Normwerte männlich

4.2 Patienten mit Mukoviszidose

4.2.1 Knochendichtewerte im Vergleich zum Normalkollektiv

4.2.1.1 BUA

Der Vergleich der BUA-Werte von 57 an Mukoviszidose erkrankten Patienten im Alter von 4 bis 20 Jahren mit den BUA-Mittelwerten von Gesunden des entsprechenden Alters und Geschlechts ergab einen signifikanten Unterschied ($Z = -3,663$; $p < 0,0001$).

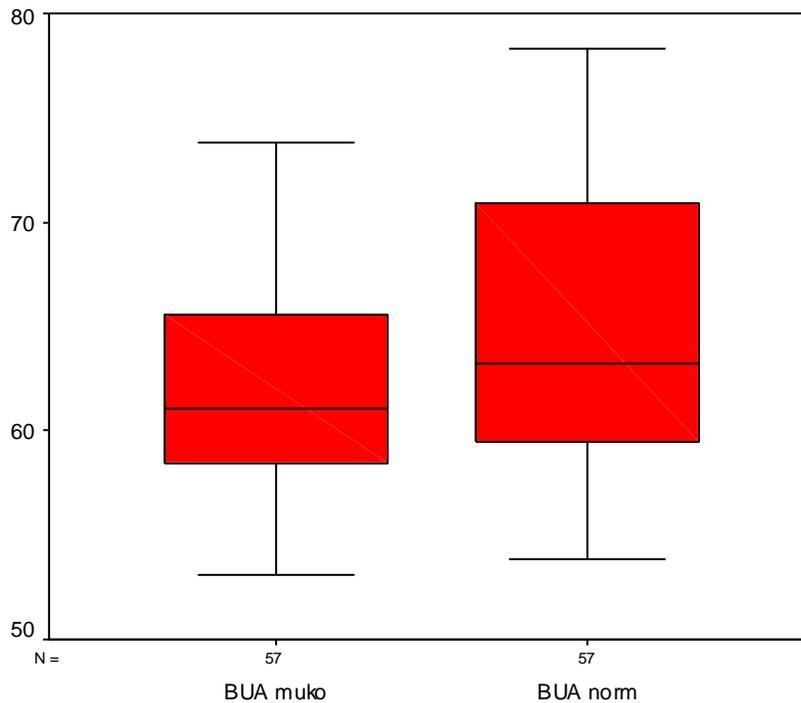


Abbildung 9: Vergleich der BUA-Werte von Patienten mit Mukoviszidose (BUA muko) mit den Normwerten (BUA norm)

4.2.1.2 SOS

Der Vergleich der SOS-Werte von 57 an Mukoviszidose erkrankten Patienten im Alter von 4 bis 20 Jahren mit den SOS-Mittelwerten von Gesunden des entsprechenden Alters und Geschlechts ergab keinen signifikanten Unterschied ($Z = -1,061$; $p = 0,289$).

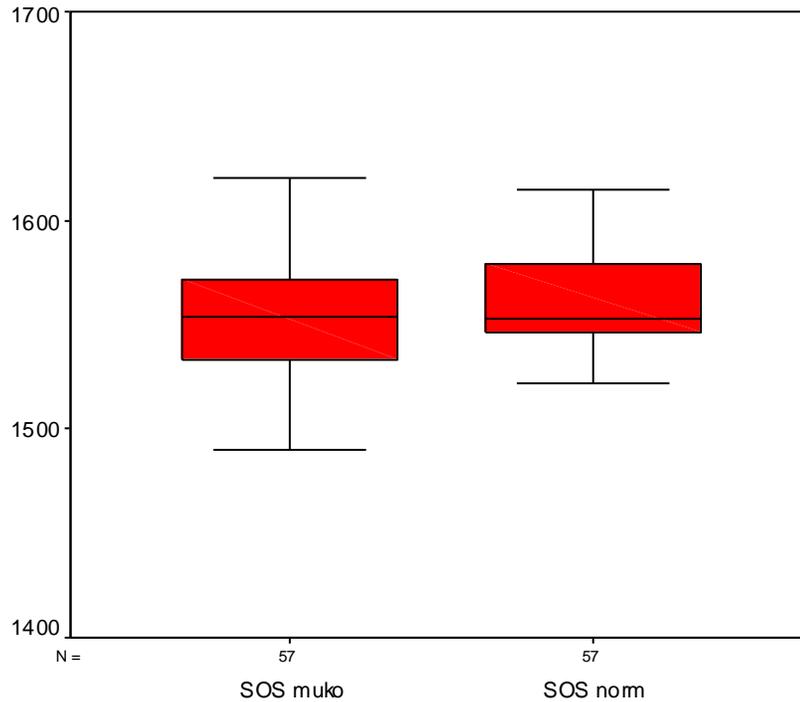


Abbildung 10: Vergleich der SOS-Werte von Patienten mit Mukoviszidose (SOS muko) mit den Normwerten (SOS norm)

4.2.2 Knochendichtezunahme innerhalb eines Jahres

4.2.2.1 BUA

Bei 32 Patienten erfolgten 2 Messungen der BUA-Werte im Abstand von 1 Jahr (+/- 30 Tage). Der Vergleich der Differenz beider Messungen mit der zu erwartenden Knochendichtezunahme bei Gesunden des entsprechenden Alters und Geschlechts ergab keinen signifikanten Unterschied ($Z = -0,673$; $p = 0,501$).

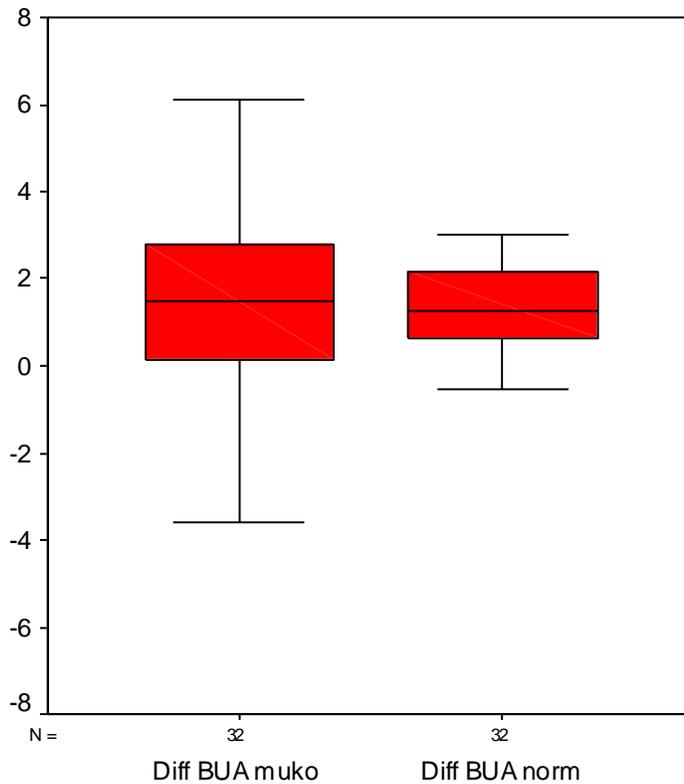


Abbildung 11: Vergleich der Zunahme der BUA bei Mukoviszidosekranken (Diff BUA muko) mit der bei Gesunden (Diff BUA norm) innerhalb eines Jahres

4.2.2.2 SOS

Bei 31 Patienten erfolgten 2 Messungen der SOS-Werte im Abstand von 1 Jahr (+/- 30 Tage). Der Vergleich der Differenz beider Messungen mit der zu erwartenden Veränderung bei Gesunden des entsprechenden Alters und Geschlechts ergab einen signifikanten Unterschied ($Z = -4,429$; $p < 0,0001$). Die Differenz der SOS-Werte im Abstand von 1 Jahr war bei 29 von 31 Patienten negativ, der Median der Differenz lag bei $-34,18$.

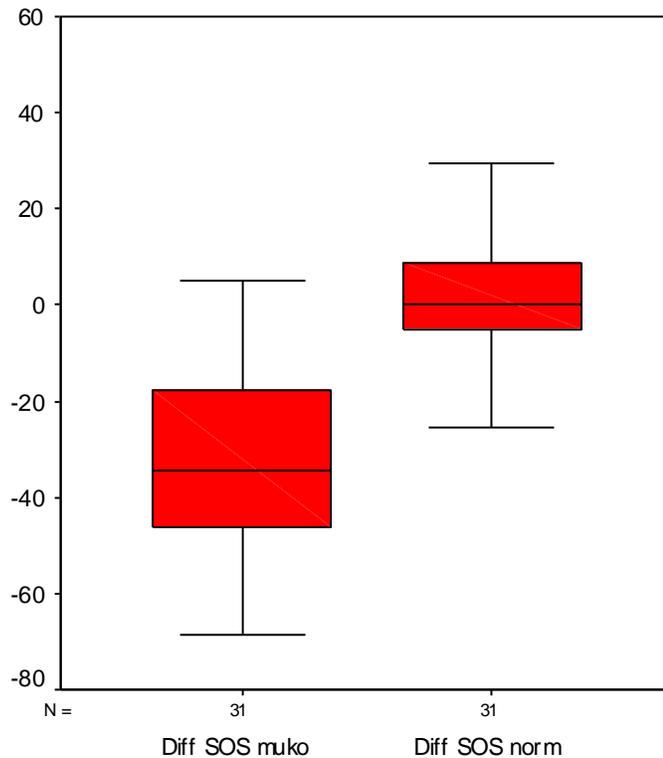


Abbildung 12: Vergleich der Differenz der SOS-Werte bei Mukoviszidosekranken (Diff SOS muko) mit der von Gesunden (Diff SOS norm) innerhalb eines Jahres

4.2.3 Beeinflussung der Knochendichte durch Größe und Gewicht

4.2.3.1 BUA

Der Einfluss von Größe ($r = 0,819$; $p < 0,0001$) und Gewicht ($r = 0,825$; $p < 0,0001$) auf die BUA-Werte war signifikant.

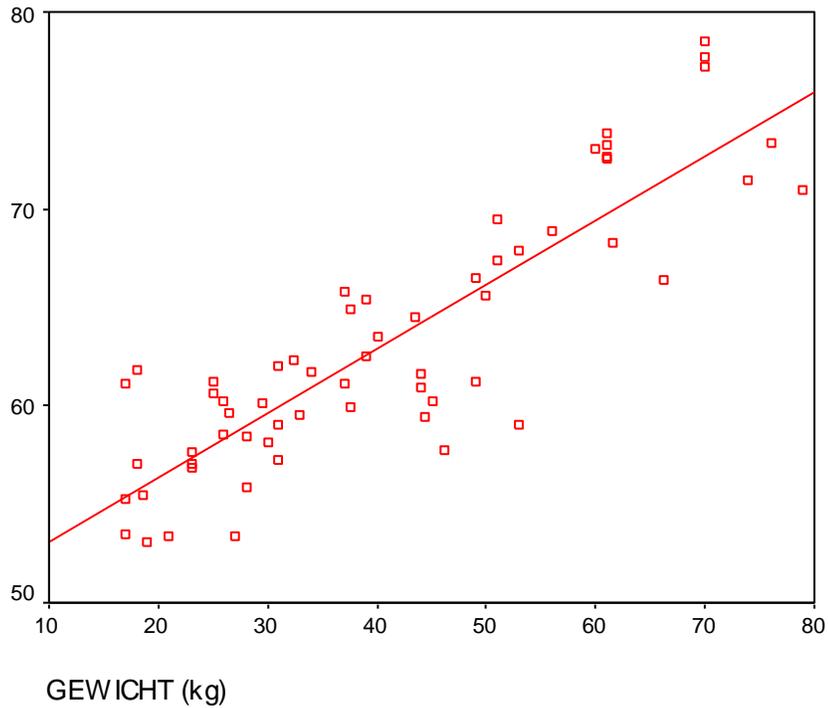


Abbildung 13: Einfluss des Gewichts auf die BUA-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 61)

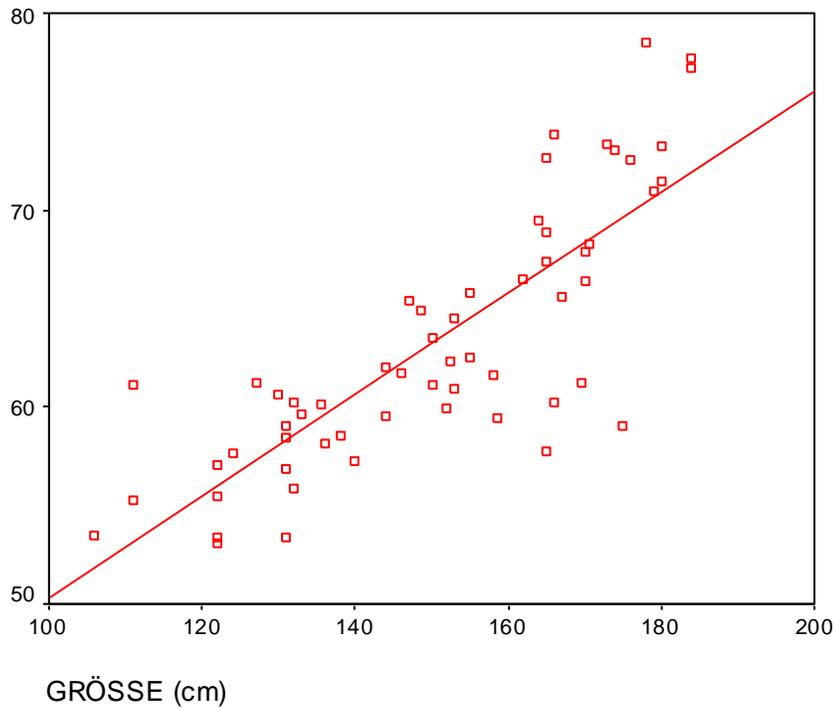


Abbildung 14: Einfluss der Größe auf die BUA-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 60)

Da auch Größe und Gewicht signifikant miteinander korrelieren ($r = 0,974$; $p < 00001$), wurde der Einfluss von Größe und Gewicht auf die BUA-Werte in Kenntnis der Korrelation beider Werte betrachtet. Dabei ergab sich nur beim Gewicht ein signifikanter Einfluss auf die BUA ($p < 0,0001$).

4.2.3.2 SOS

Der Einfluss von Größe ($r = 0,118$; $p = 0,370$) und Gewicht ($r = 0,063$; $p = 0,630$) auf die SOS-Werte war nicht signifikant.

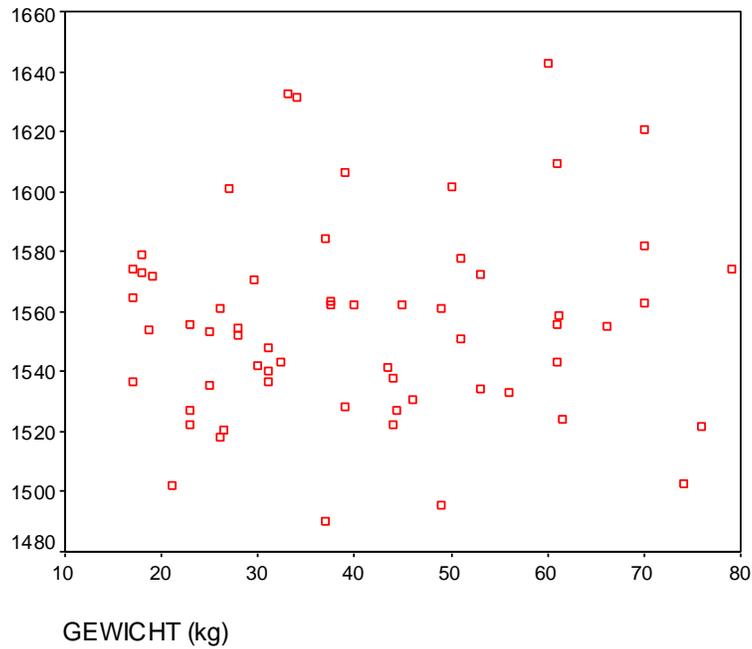


Abbildung 15: Einfluss des Gewichts auf die SOS-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 61)

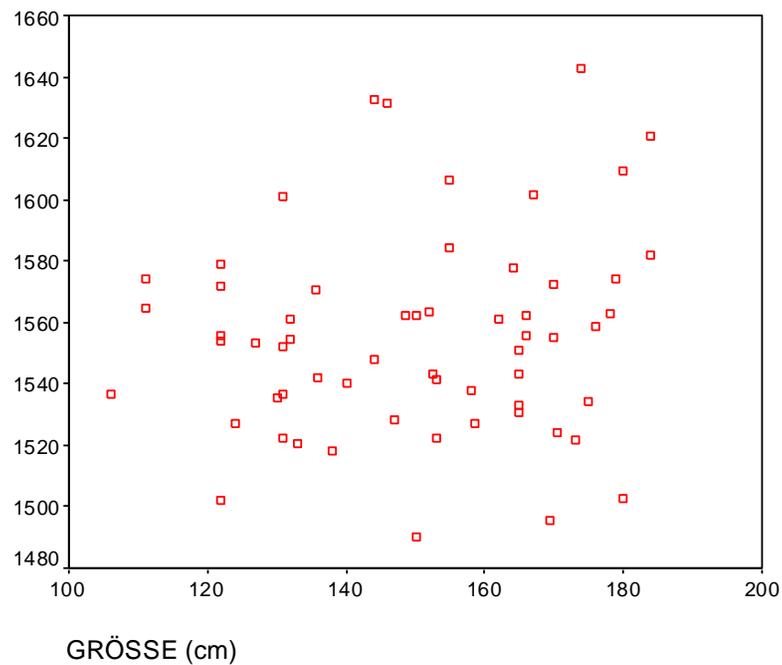


Abbildung 16: Einfluss der Größe auf die SOS-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 60)

4.2.4 Auswirkung sportlicher Aktivität auf die Knochendichte

Die Häufigkeit der sportlichen Aktivität wurde wie in 3.1.3. beschrieben ermittelt. Bei den Patienten mit Mukoviszidose ergaben sich nur die Skalenwerte 3, 4, und 5. In folgender Abbildung wird die Altersverteilung der sportlichen Aktivität dargestellt:

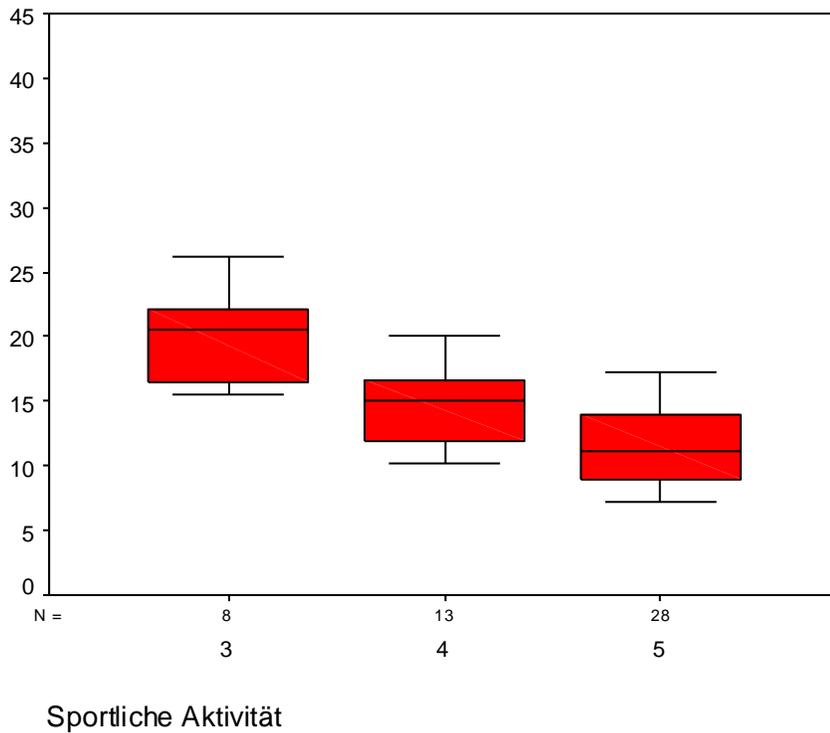


Abbildung 17: Altersverteilung der sportlichen Aktivität

4.2.4.1 BUA

Da die jüngeren Patienten deutlich aktiver waren, konnten nicht die absoluten BUA-Werte aller Patienten bezüglich ihrer sportlichen Aktivität miteinander verglichen werden. Es wurde deshalb erneut die Differenz zwischen dem jeweils gemessenen Wert und dem Normwert des entsprechenden Alters und Geschlechts errechnet. Die sich ergebenden Differenzen wurden bezüglich der sportlichen Aktivität der Probanden miteinander verglichen. Hierbei ergab sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0,035$) zwischen den Gruppen mit sportlicher Aktivität 3 und 5. Die anderen Gruppen (3 und 4; 4 und 5) zeigten untereinander keinen signifikanten Unterschied.

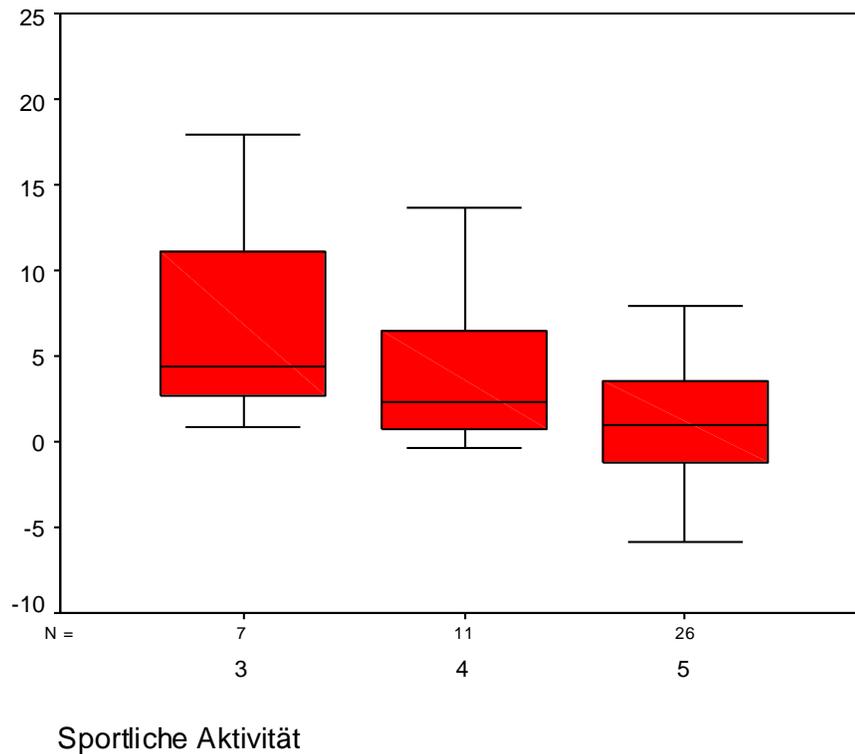


Abbildung 18: Vergleich der Differenz zwischen BUA-Normwert und gemessenem BUA-Wert bezüglich sportlicher Aktivität

4.2.4.2 SOS

Auch bei den SOS-Werten wurde die Differenz zwischen dem gemessenen Wert und dem Normwert des entsprechenden Alters und Geschlechts errechnet und auf Unterschiede bezüglich der sportlichen Aktivität der Probanden miteinander verglichen. Zwischen den Probanden mit sportlicher Aktivität 3 und 4 sowie 3 und 5 ergab sich kein signifikanter Unterschied. Zwischen den Probanden mit sportlicher Aktivität 4 und 5 ergab sich ein Unterschied an der Signifikanzgrenze ($p = 0,01$).

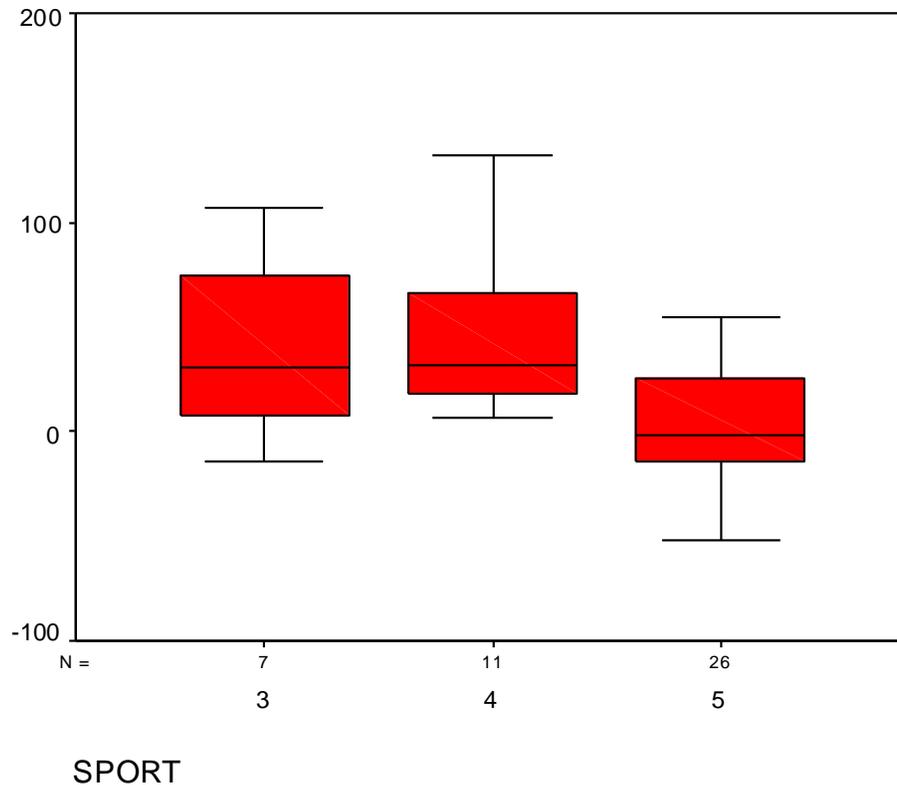


Abbildung 19: Vergleich der Differenz zwischen SOS-Normwert und gemessenem SOS-Wert bezüglich sportlicher Aktivität

4.2.5 Blut- und Urinparameter

4.2.5.1 Parathormon

Parathormon wurde bei 38 Probanden parallel zur Knochendichtemessung bestimmt. Bei jeweils einem Probanden war der Wert erhöht oder erniedrigt. Die übrigen Werte lagen im Normbereich. Es ergab sich weder zwischen Parathormon und BUA ($r = 0,280$, $p = 0,088$) noch zwischen Parathormon und SOS ($r = 0,152$, $p = 0,364$) eine signifikante Korrelation.

4.2.5.2 Procollagen-I-Propeptid

Procollagen-I-Propeptid wurde bei 36 Probanden parallel zur Knochendichtemessung bestimmt. Dabei lag der Wert bei 7 Probanden unterhalb und bei einem Probanden oberhalb des altersentsprechenden Normbereiches. Zwischen Procollagen-I-Propeptid und BUA ergab sich eine signifikante Korrelation ($r = -0,413$, $p = 0,012$). Da sowohl die Normwerte (Procollagen-C®-IEMA 1999, S.7) für Procollagen-I-Propeptid als auch für die BUA altersabhängig sind, wurde die Korrelation als partielle Korrelation mit dem Alter als kontrolliertem Faktor erneut berechnet. Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation ($r = 0,0156$, $p = 0,929$). Auch mit der SOS ergab sich keine signifikante Korrelation ($r = -0,031$, $p = 0,859$).

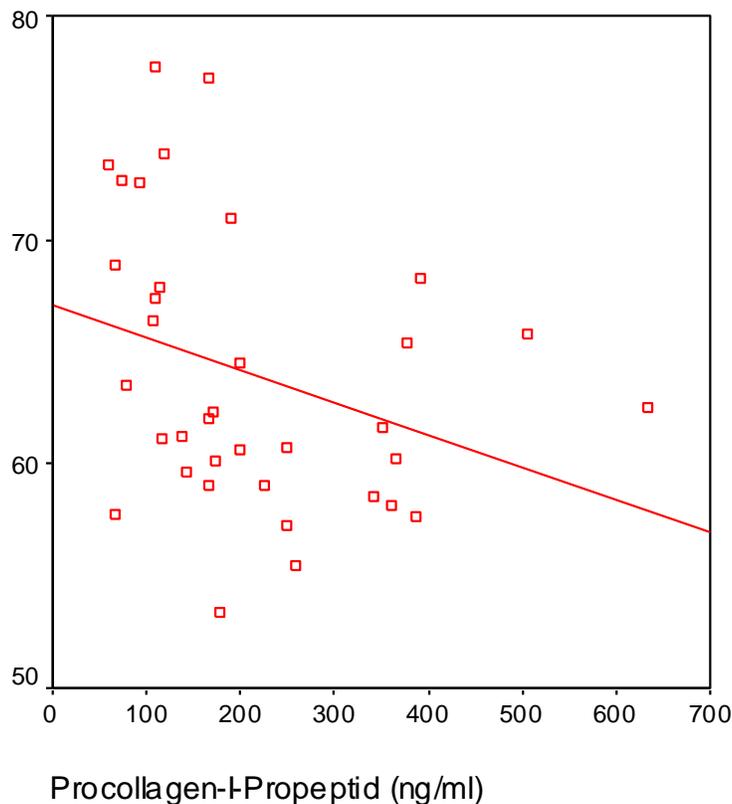


Abbildung 20: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und Procollagen-I-Propeptid (ng/ml) unabhängig vom Alter

4.2.5.3 Vitamin D₃

Vitamin D₃ wurde bei 45 Probanden parallel zur Knochendichtemessung bestimmt. Bei 20 Probanden war der Wert gegenüber dem vom Labor angegebenen Normbereich erniedrigt. Es ergab sich weder zwischen Vitamin D₃ und BUA ($r = -0,183$, $p = 0,229$) noch zwischen Vitamin D₃ und SOS ($r = -0,044$, $p = 0,776$) eine signifikante Korrelation.

4.2.5.3 Knochenspezifische Alkalische Phosphatase

Die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase wurde bei 29 Probanden parallel zur Knochendichtemessung bestimmt. Dabei lag der Wert bei 4 Probanden unterhalb und bei 6 Probanden oberhalb des altersentsprechenden Normbereichs. Zwischen der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase und der BUA ergab sich eine signifikante Korrelation ($r = -0,687$, $p < 0,0001$). Da sowohl die Normwerte für die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase als auch für die BUA altersabhängig sind, wurde die Korrelation als partielle Korrelation mit dem Alter als kontrolliertem Faktor erneut berechnet. Hierbei ergab sich keine signifikante Korrelation ($r = -0,14$, $p = 0,478$). Auch mit der SOS ergab sich keine signifikante Korrelation ($r = -0,051$, $p = 0,793$).

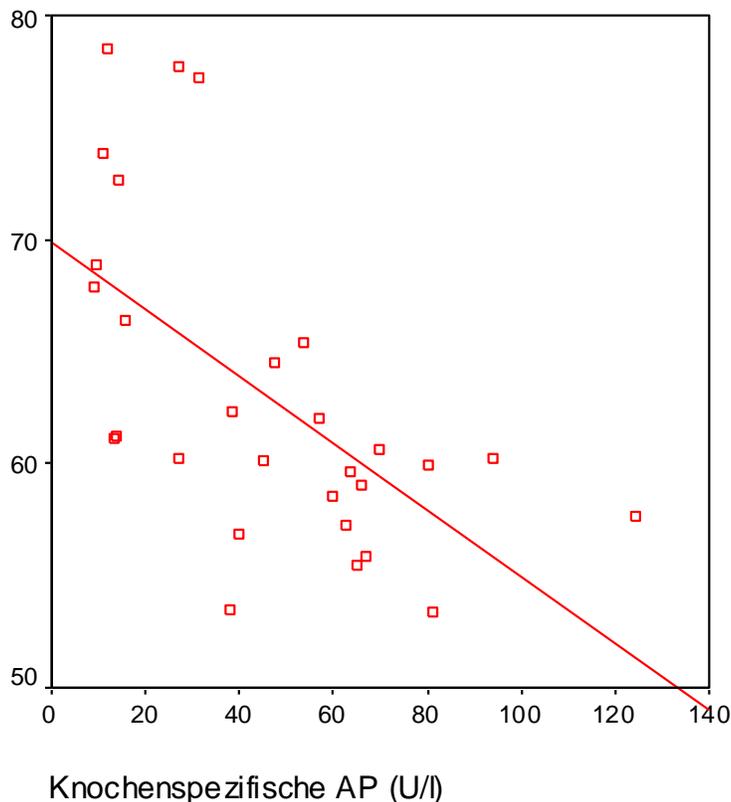


Abbildung 21: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und Knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase (U/l) unabhängig vom Alter

4.2.5.4 Pyridinolin

Pyridinolin (PYD) wurde im Urin von 42 Probanden parallel zur Knochendichtemessung bestimmt. Dabei ergaben sich bei 23 Probanden erhöhte Werte gegenüber dem vom bestimmenden Labor angegebenen altersentsprechenden Normbereich. Zwischen PYD und BUA zeigte sich eine signifikante Korrelation ($r = -0,608$, $p < 0,0001$). Die partielle Korrelation mit Alter als kontrolliertem Faktor ergab eine Korrelation an der Grenze des Signifikanzniveaus ($r = -0,306$, $p = 0,052$). Die Korrelation zwischen PYD und SOS lag ebenfalls an der Signifikanzgrenze ($r = -0,307$, $p = 0,048$). Hier ergab die nach Alter kontrollierte Korrelation kein signifikantes Ergebnis.

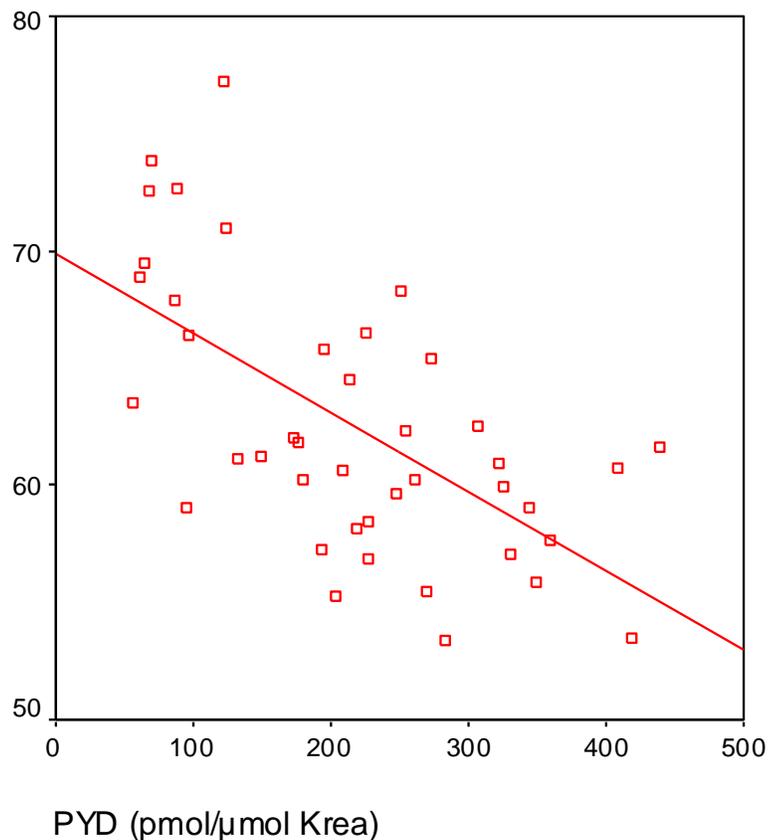


Abbildung 22: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und PYD (pmol/μmol Krea) unabhängig vom Alter

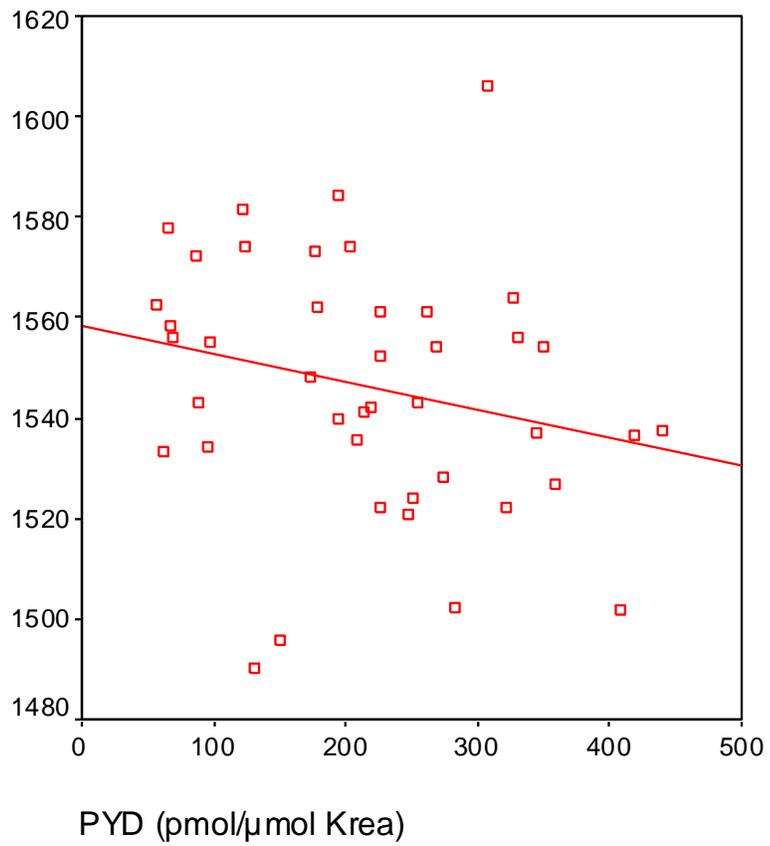


Abbildung 23: Korrelation zwischen SOS (m/s) und PYD (pmol/μmol Krea) unabhängig vom Alter

4.2.5.5 Desoxypyridinolin

Desoxypyridinolin (DPD) wurde ebenfalls im Urin von 42 Probanden parallel zur Knochendichtemessung bestimmt. Dabei ergaben sich bei 22 Probanden erhöhte, bei einem ein erniedrigter Wert gegenüber dem vom bestimmenden Labor angegebenen altersentsprechenden Normbereich. Zwischen DPD und BUA zeigte sich eine signifikante Korrelation ($r = -0,598$, $p < 0,0001$). Die partielle Korrelation mit Alter als kontrolliertem Faktor ergab keine signifikante Korrelation ($r = -0,299$, $p = 0,058$). Zwischen DPD und SOS zeigte sich keine signifikante Korrelation. ($r = -0,284$, $p = 0,068$).

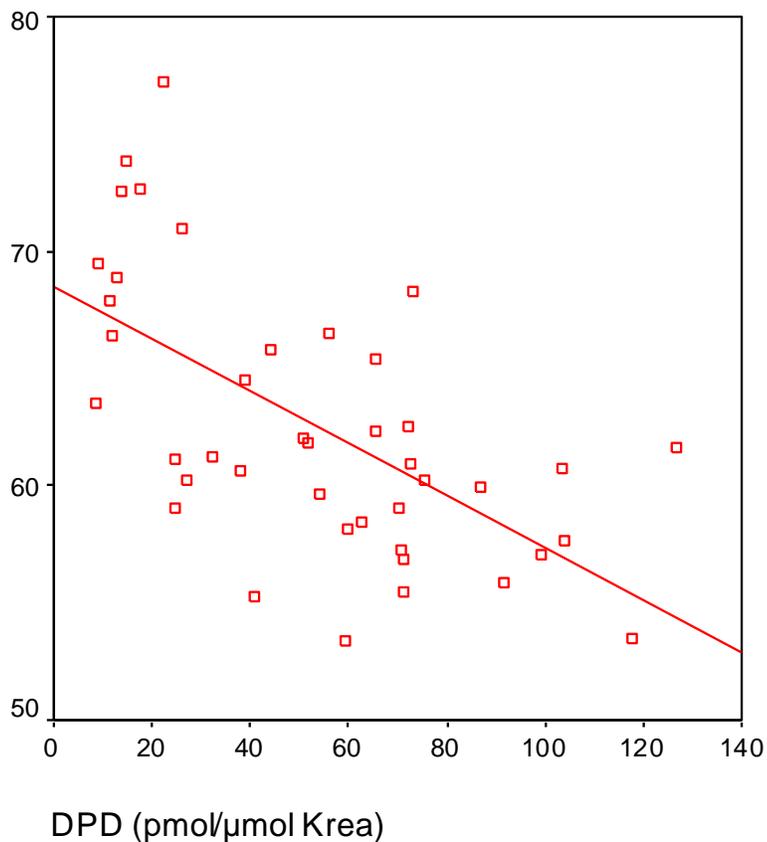


Abbildung 24: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und DPD (pmol/μmol Krea) unabhängig vom Alter

4.2.5.6 Kalzium im Urin

Bei 43 Probanden wurde parallel zur Knochendichtemessung das Kalzium im Urin bestimmt. Bei 22 Probanden war Kalzium im Urin erniedrigt. Der Kalziumwert im Urin korrelierte weder mit BUA ($r = 0,081$, $p = 0,604$) noch mit SOS ($r = -0,178$, $p = 0,252$) signifikant.

4.2.5.7 Phosphat im Urin

Bei 43 Probanden wurde parallel zur Knochendichtemessung das Phosphat im Urin bestimmt. Phosphat im Urin war bei 15 Probanden erniedrigt, bei 6

Probanden erhöht. Der Phosphatwert im Urin korrelierte weder mit BUA ($r = 0,078$, $p = 0,620$) noch mit SOS ($r = 0,057$, $p = 0,718$) signifikant.

4.3 Onkologische Patienten

4.3.1 Verlauf der Knochendichte unter Chemotherapie

4.3.1.1 - bei Leukämien

Bei den 5 Patienten mit Leukämien, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mindestens 5 Jahre alt waren, wurden BUA und SOS im Verlauf der Chemotherapie zu den 6 angegebenen Zeitpunkten gemessen. Die Ergebnisse der Messungen sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

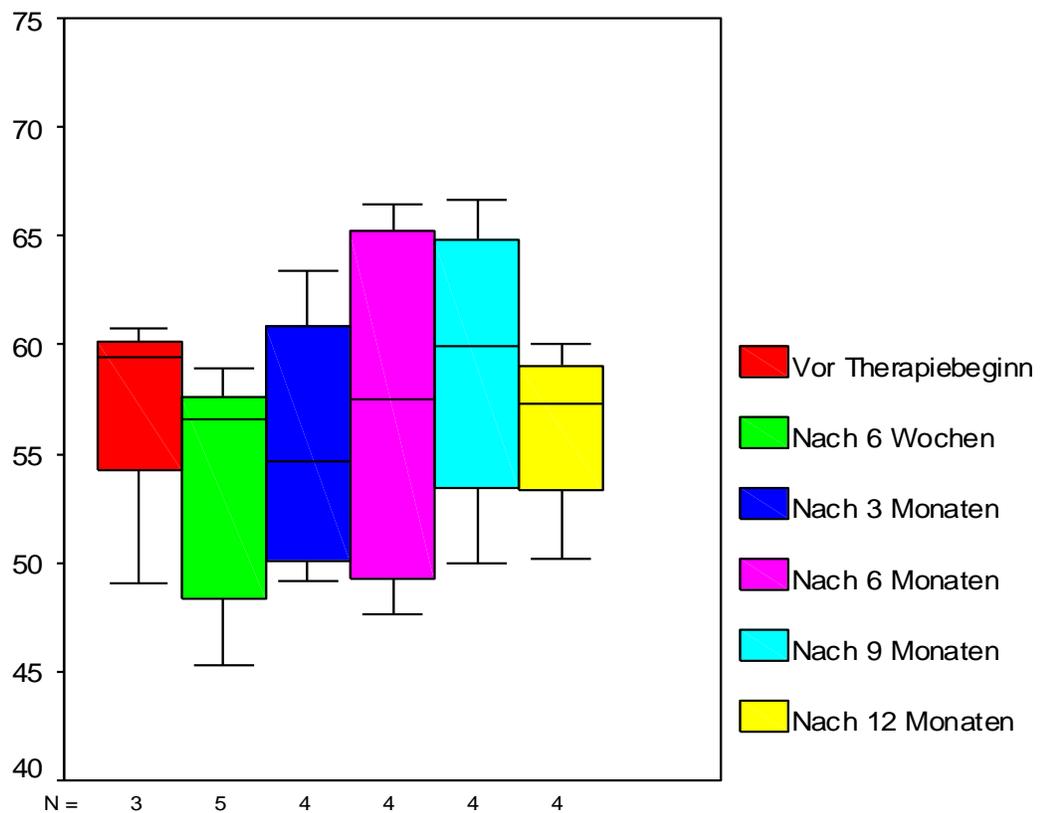


Abbildung 25: BUA-Werte der Probanden mit Leukämien im Verlauf

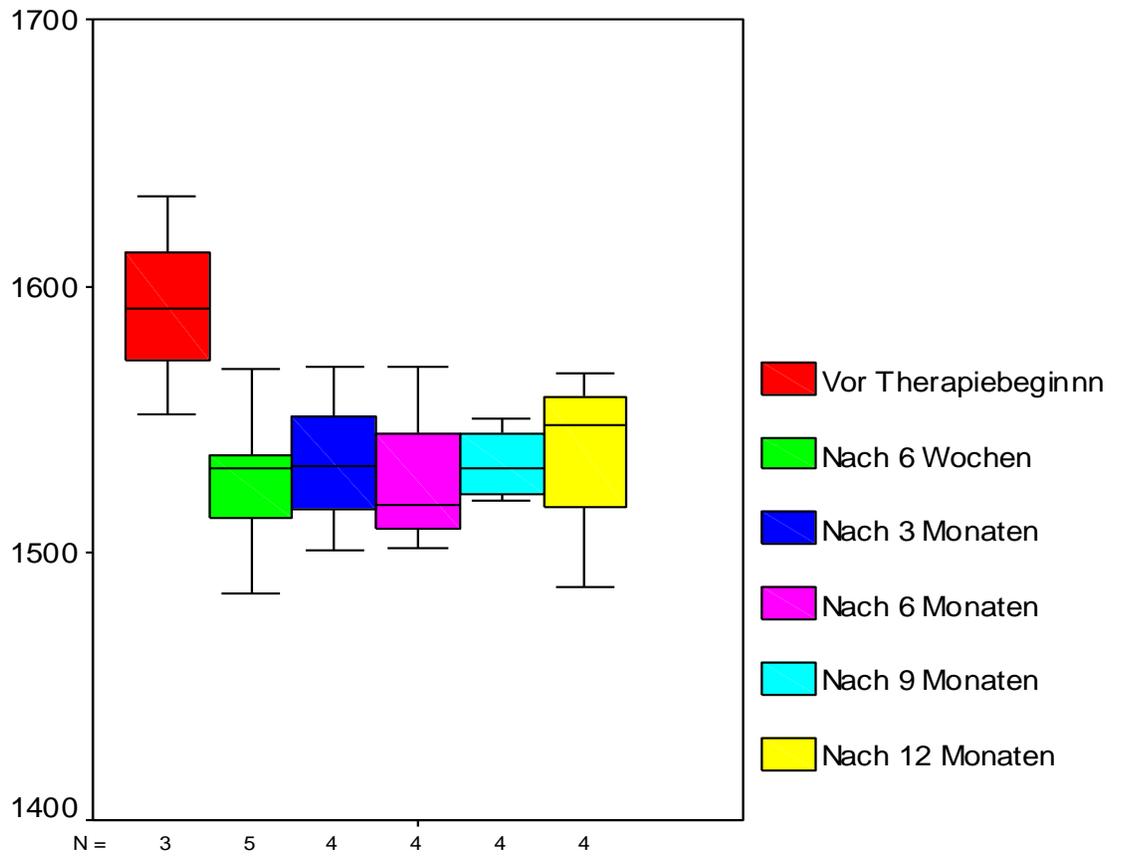


Abbildung 26: SOS-Werte der Probanden mit Leukämien im Verlauf

4.3.1.2 - bei soliden Tumoren

Bei den 9 Patienten mit soliden Tumoren, die zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mindestens 5 Jahre alt waren, wurden BUA und SOS im Verlauf der Chemotherapie zu den 6 angegebenen Zeitpunkten gemessen. Die Ergebnisse der Messungen sind in den folgenden Abbildungen dargestellt.

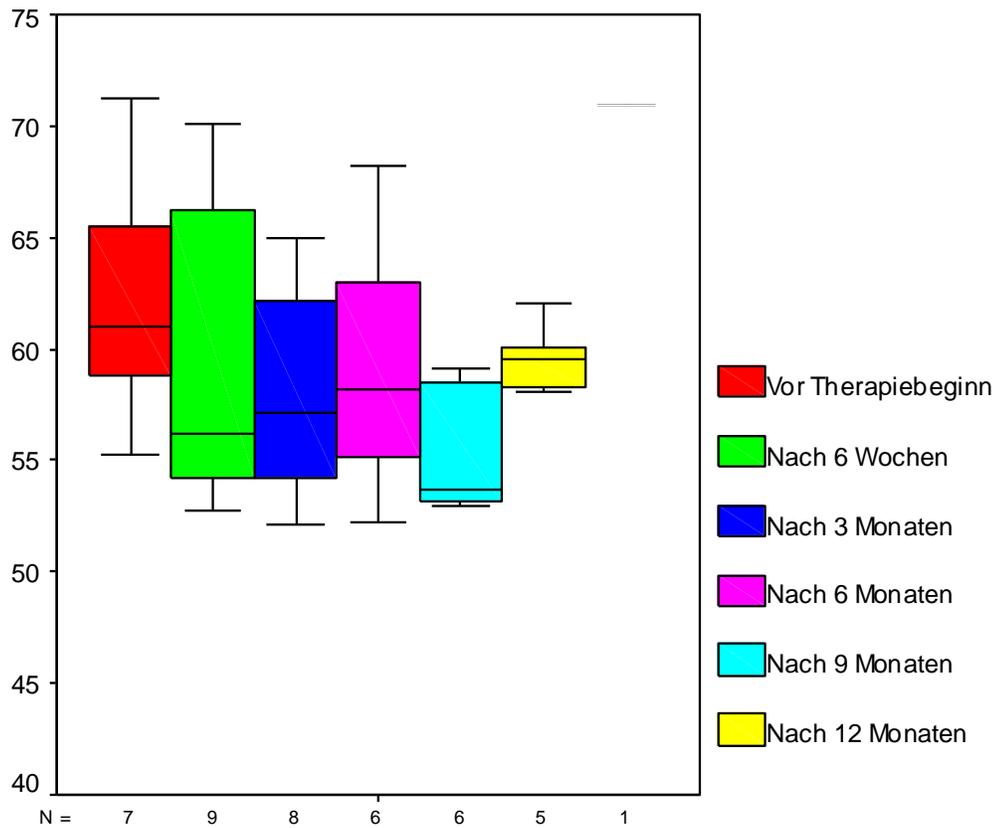


Abbildung 27: BUA-Werte der Probanden mit soliden Tumoren im Verlauf

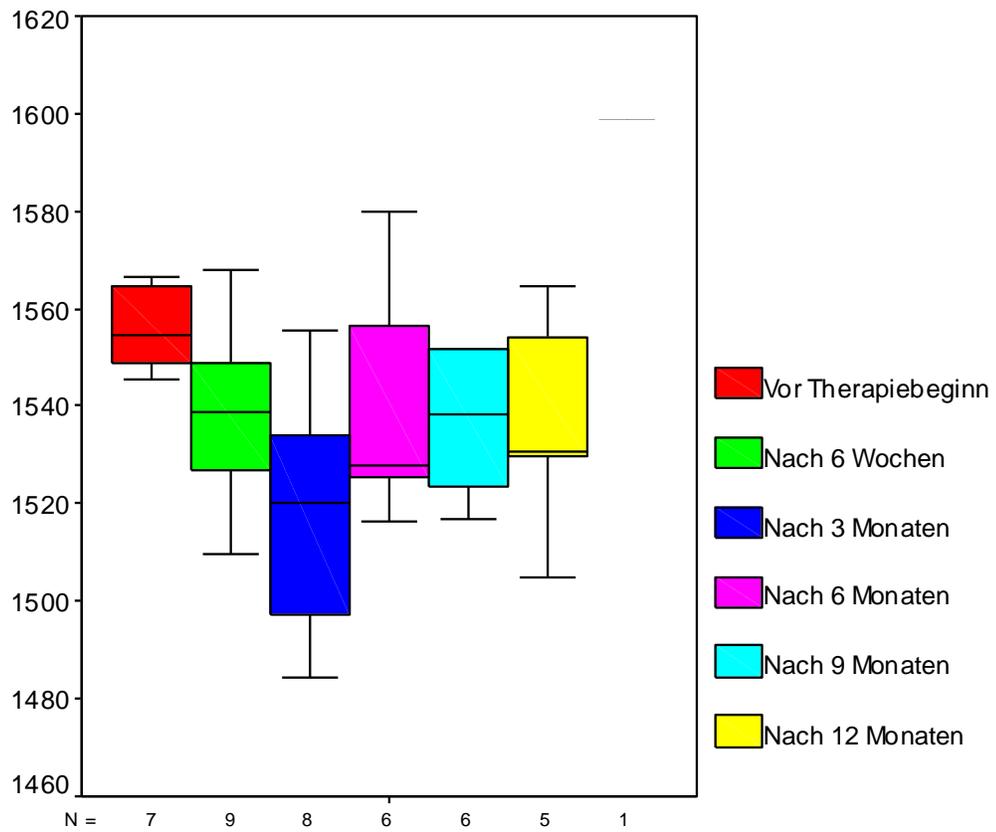


Abbildung 28: SOS-Werte der Probanden mit soliden Tumoren im Verlauf

4.3.2 Knochendichtewerte im Vergleich zum Normalkollektiv

Im Folgenden werden die Knochendichtewerte der onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten 3 und 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie im Vergleich zum Normalkollektiv dargestellt. Diese zwei Zeitpunkte wurden herausgegriffen, da es bei ihnen in der Verlaufsdarstellung zu den größten Abweichungen von den Ausgangswerten kam.

4.3.2.1 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie

-BUA

Die BUA-Werte, die 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie bei 12 onkologischen Patienten gemessen wurden, wurden mit den zu erwartenden BUA-Werten des jeweiligen Alters und Geschlechts verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($Z = -1,491$, $p = 0,136$).

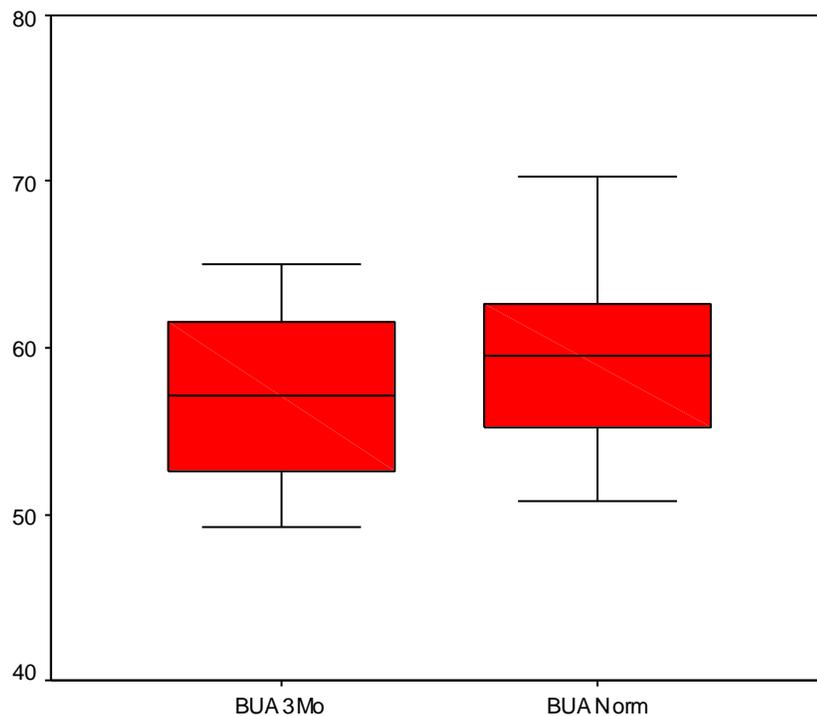


Abbildung 29: Vergleich der BUA-Werte onkologischer Patienten 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie (BUA 3Mo) mit den Normwerten (BUA Norm)

-SOS

Die SOS-Werte, die 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie bei 12 onkologischen Patienten gemessen wurden, wurden mit den zu erwartenden SOS-Werten des jeweiligen Alters und Geschlechts verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($Z = -2,197$, $p = 0,028$).

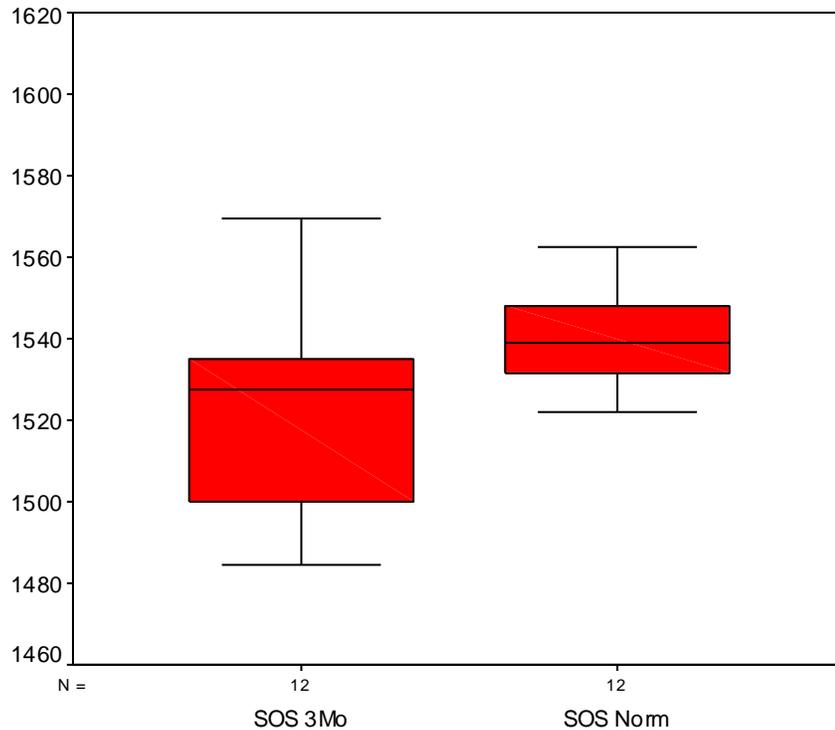


Abbildung 30: Vergleich der SOS-Werte onkologischer Patienten 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie (SOS 3Mo) mit den Normwerten (SOS Norm)

4.3.2.2 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie

-BUA

Die BUA-Werte, die 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie bei 10 onkologischen Patienten gemessen wurden, wurden mit den zu erwartenden BUA-Werten des jeweiligen Alters und Geschlechts verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($Z = -0,866$, $p = 0,386$).

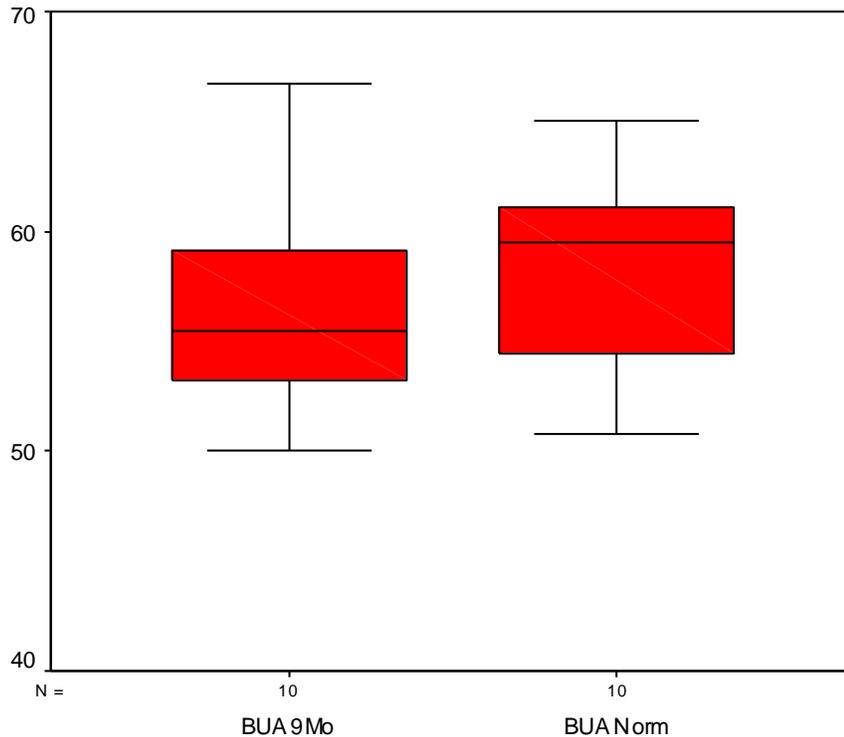


Abbildung 31: Vergleich der BUA-Werte onkologischer Patienten 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie (BUA 9Mo) mit den Normwerten (BUA Norm)

-SOS

Die SOS-Werte, die 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie bei 10 onkologischen Patienten gemessen wurden, wurden mit den zu erwartenden SOS-Werten des jeweiligen Alters und Geschlechts verglichen. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied ($Z = -1,784$, $p = 0,074$).

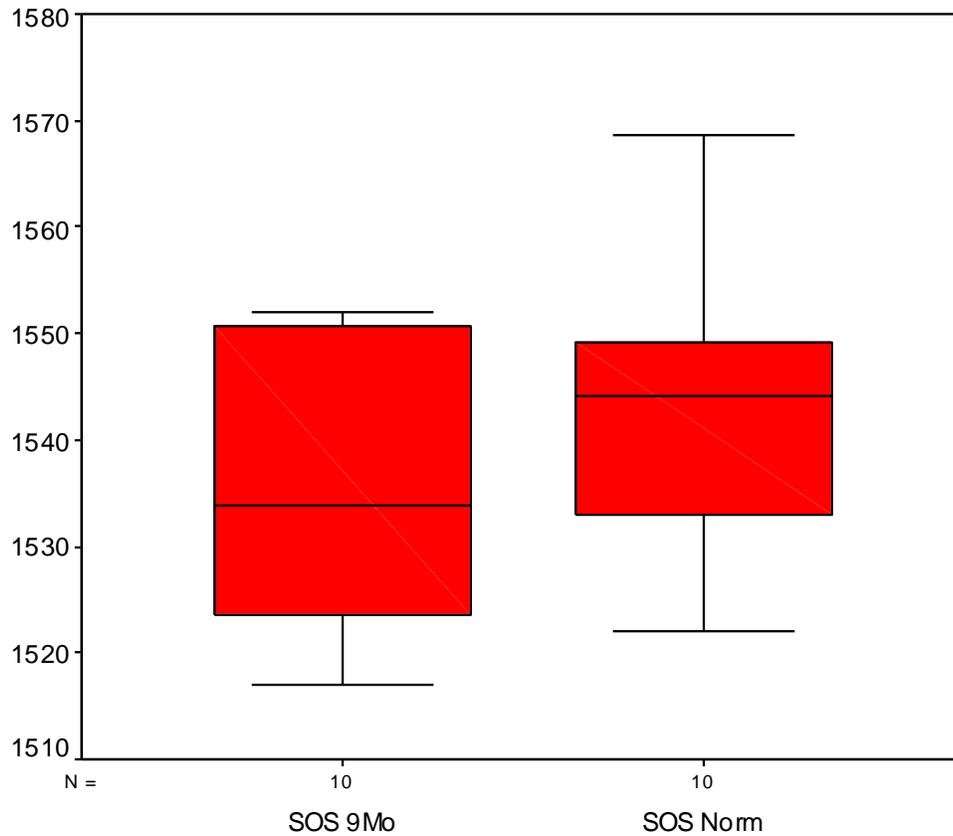


Abbildung 32: Vergleich der SOS-Werte onkologischer Patienten 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie (SOS 9Mo) mit den Normwerten (SOS Norm)

4.3.3 Vergleich des Knochendichteverlaufs bei Therapien mit und ohne Glukokortikoiden

-BUA

Folgende Abbildung zeigt die Verläufe der BUA-Werte bei Patienten, deren Therapie Glukokortikoide beinhaltet sowie derer, die Therapien ohne Glukokortikoide erhielten. Zu keinem der Messzeitpunkte ergab sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied.

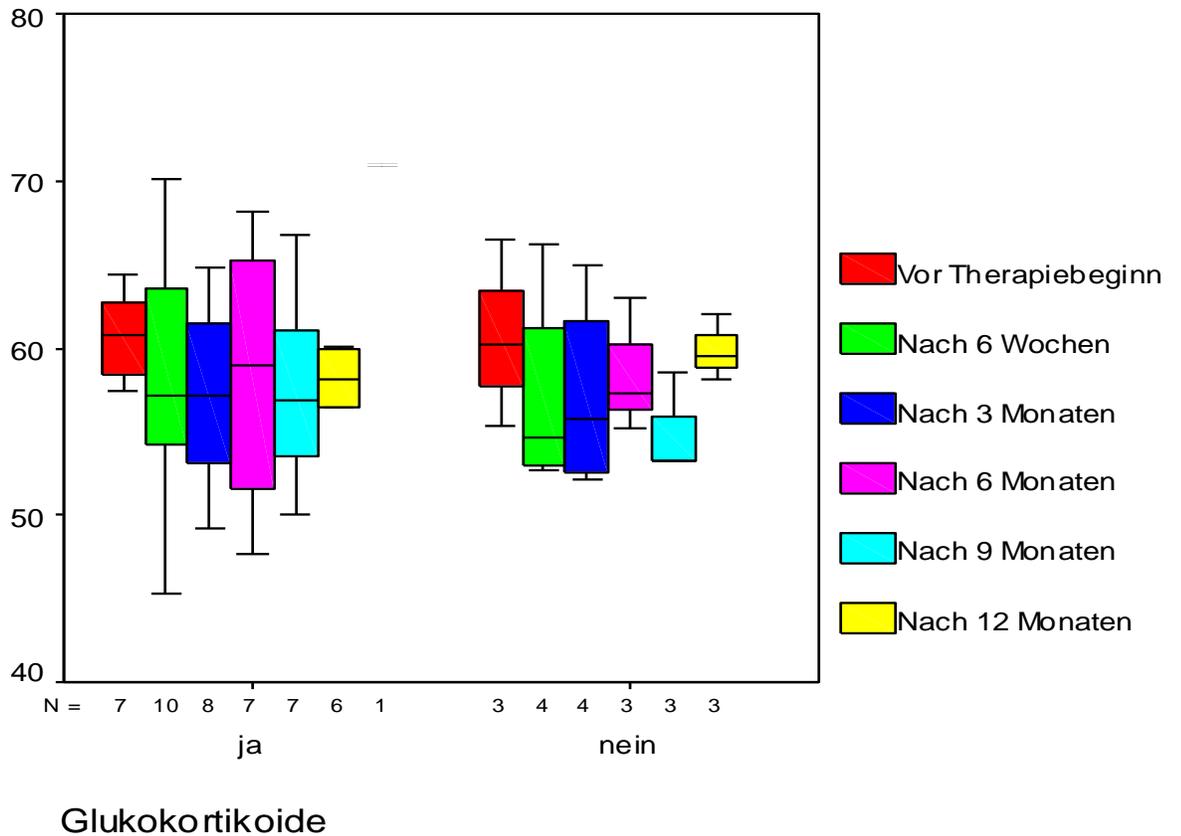


Abbildung 33: Vergleich der BUA-Werte bei Therapien mit (Glukokortikoide ja) und ohne (Glukokortikoide nein) Glukokortikoide

-SOS

Folgende Abbildung zeigt die Verläufe der SOS-Werte bei Patienten, deren Therapie Glukokortikoide beinhaltet sowie derer, die Therapien ohne Glukokortikoide erhielten. Zu keinem der Messzeitpunkte ergab sich zwischen den beiden Gruppen ein signifikanter Unterschied.

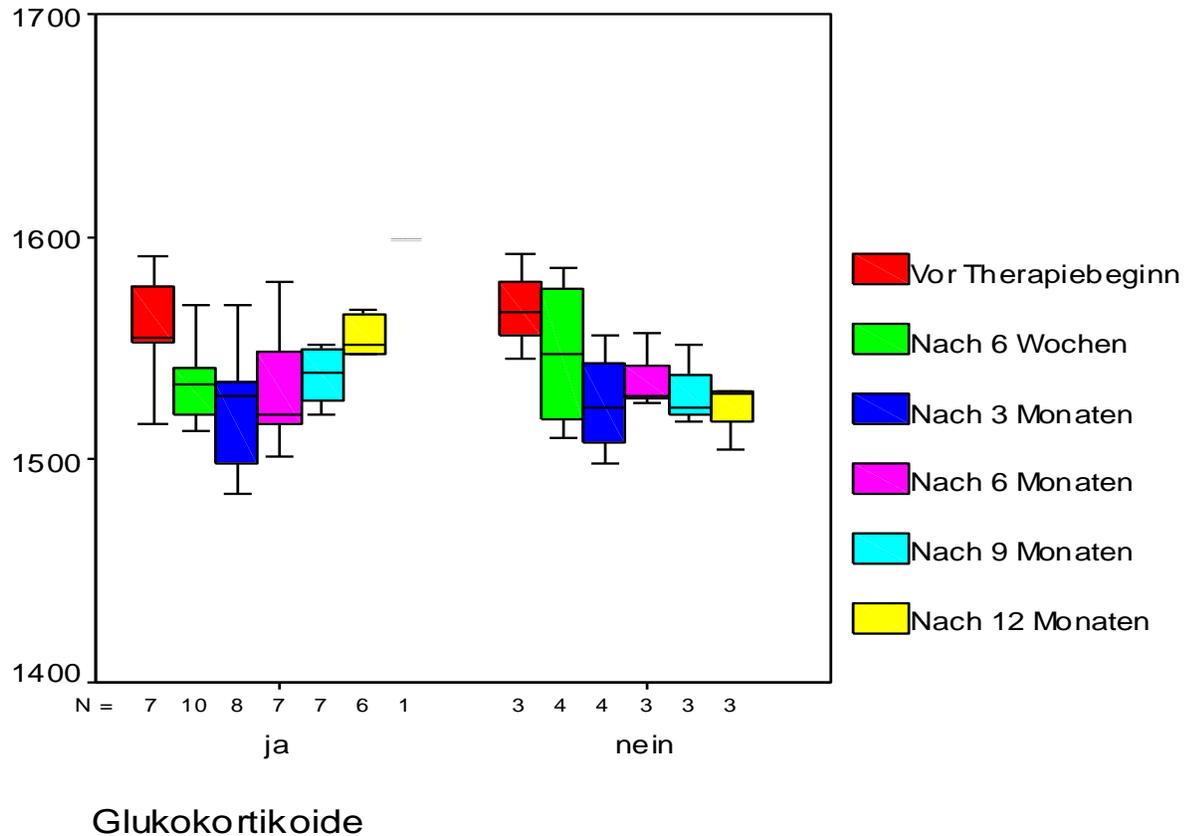


Abbildung 34: Vergleich der SOS-Werte bei Therapien mit (Glukokortikoide ja) und ohne (Glukokortikoide nein) Glukokortikoide

4.3.4 Beeinflussung der Knochendichte durch die Mobilität

-BUA

Die Patienten wurden aufgeteilt in Gruppen mit entsprechenden Angaben in der Befragung nach körperlicher Aktivität. Dabei ergab sich nur zu einem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den BUA-Werten zwischen 2 Gruppen. 9 Monate nach Therapiebeginn hatten die Patienten, die bei Bewegung 4 angaben signifikant höhere BUA-Werte als jene, die 3 angaben ($Z = -2,315$; $p = 0,018$).

-SOS

Bei der SOS ergab sich zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen.

4.3.5 Blut- und Urinparameter

Im Folgenden wird der Verlauf der Blut- und Urinparameter dargestellt. Die Bestimmung der Werte erfolgte jeweils zu den Zeitpunkten der Knochendichtemessung.

4.3.5.1 Parathormon

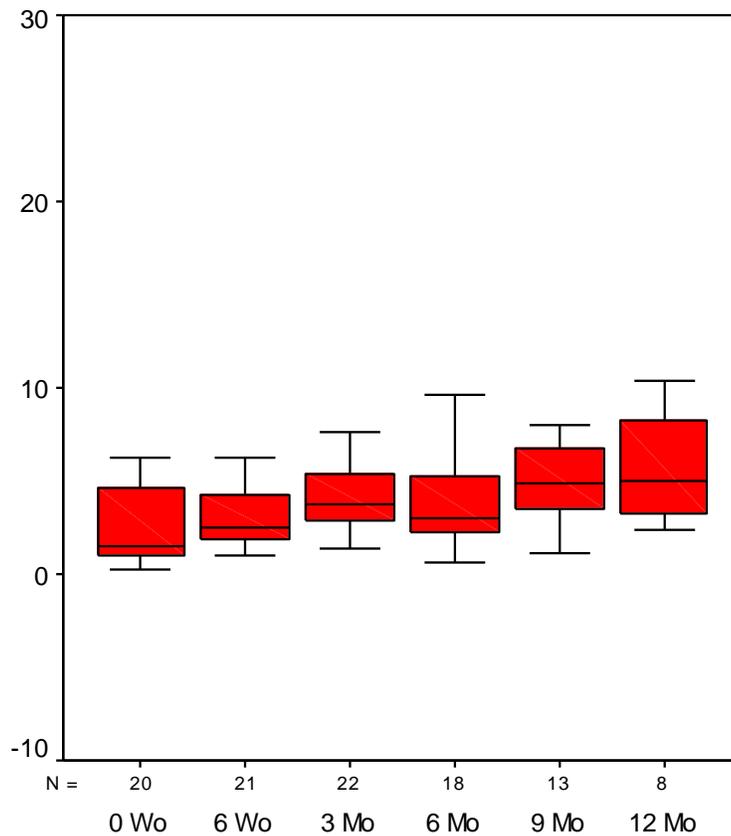


Abbildung 35: Parathormonwerte (pmol/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Parathormonwerte (pmol/l)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	1,500	2,500	3,700	2,950	4,900	4,95
Minimum	0,3	1,0	1,4	0,6	1,1	2
Maximum	23,5	8,1	20,1	9,6	13,4	16
Mean	3,465	3,133	4,664	3,778	5,362	6,40
Std. Deviation	5,0929	1,8383	3,8260	2,3551	3,0872	4,676
N	20	21	22	18	13	8

Tabelle 6: Statistische Daten der Parathormon-Werte bei onkologischen Patienten

4.3.5.2 Procollagen-I-Propeptid

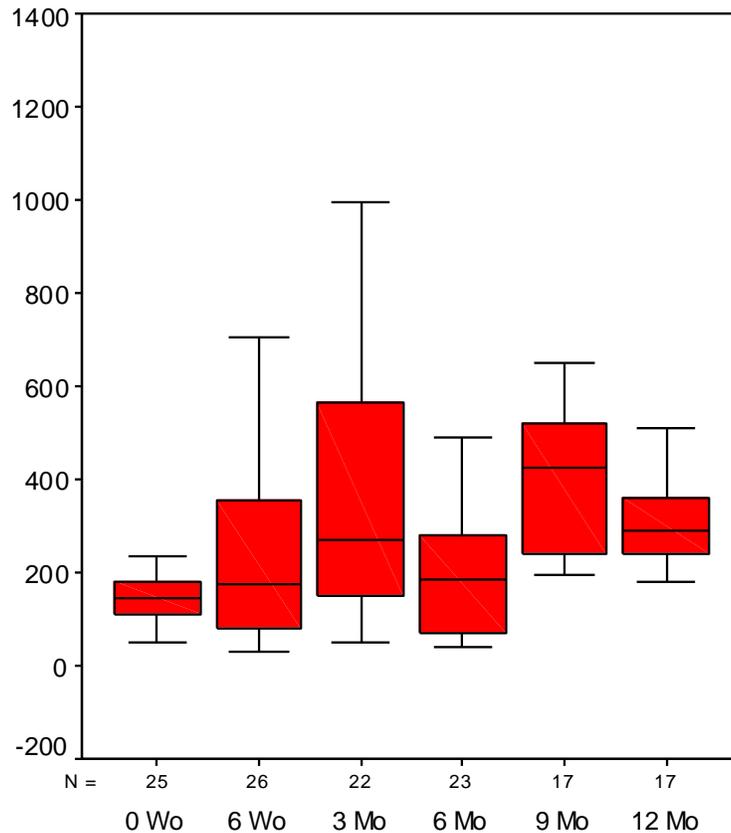


Abbildung 36: Procollagen-I-Propeptidwerte (ng/ml) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Procollagen-I-Propeptid (ng/ml)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	147,321	172,735	270,305	184,695	425,170	290,829
Minimum	49,1	31,6	47,9	38,4	194,5	178,6
Maximum	316,2	1304,3	1234,8	801,7	1199,7	892,9
Mean	151,099	276,716	390,759	217,374	427,353	341,207
Std. Deviation	67,8705	292,8087	350,2989	182,1232	255,4883	171,4965
N	25	26	22	23	17	17

Tabelle 7: Statistische Daten der Procollagen-I-Propeptidwerte bei onkologischen Patienten

4.3.5.3 Vitamin D₃

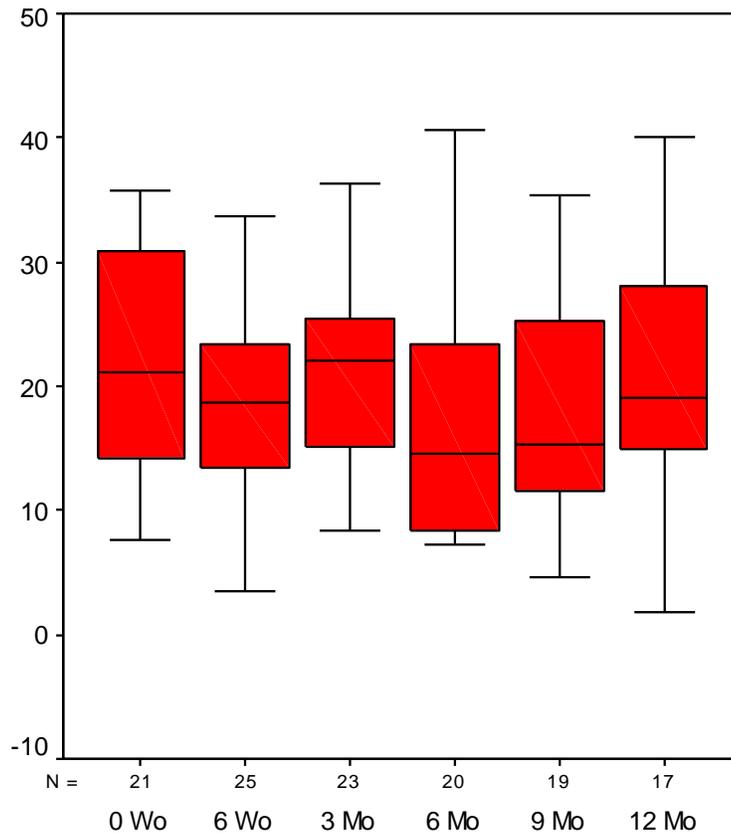


Abbildung 37: Vitamin D₃-Werte (µg/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Vitamin D ₃ (µg/l)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	21,100	18,600	22,000	14,600	15,400	19,000
Minimum	7,6	3,5	8,3	7,3	4,6	1,9
Maximum	35,7	40,0	36,3	40,7	35,3	40,0
Mean	21,200	18,996	21,226	16,695	17,979	20,941
Std. Deviation	9,4712	8,5930	8,0394	9,5266	9,4179	9,3867
N	21	25	23	20	19	17

Tabelle 8: Statistische Daten der Vitamin D₃-Werte bei onkologischen Patienten

4.3.5.4 Pyridinolin

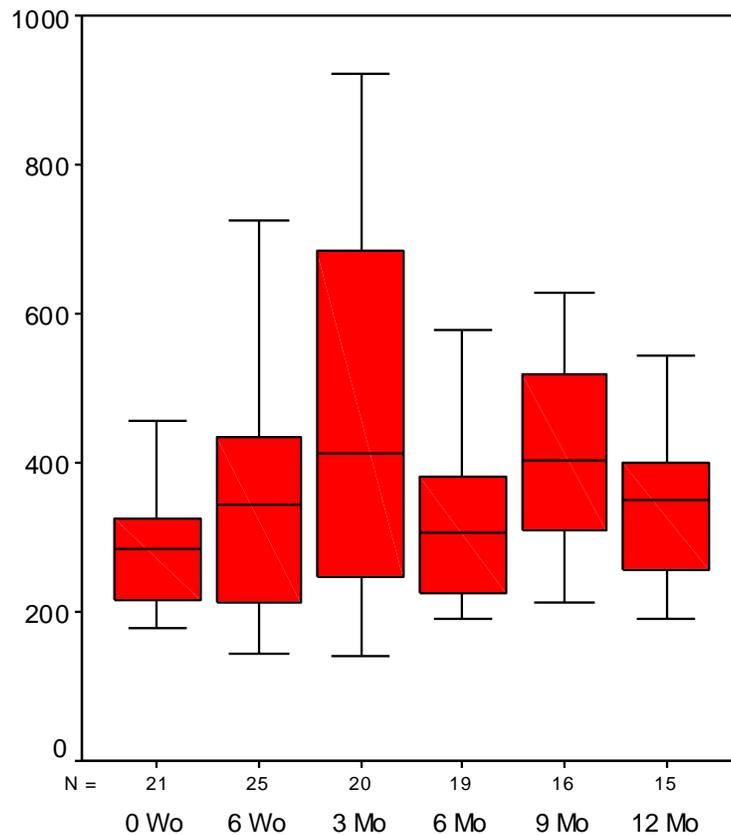


Abbildung 38: Pyridinolin im Urin (pmol/μmol Krea) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Pyridinolin (pmol/μmol Krea)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	283,600	343,50	413,050	307,600	404,650	350,300
Minimum	177,2	145	140,3	191,1	213,6	189,8
Maximum	457,3	726	920,4	754,9	629,2	544,5
Mean	281,733	338,91	467,590	338,337	408,050	340,353
Std. Deviation	76,1061	139,071	244,8647	147,0048	125,7889	103,3038
N	21	25	20	19	16	15

Tabelle 9: Statistische Daten der Pyridinolinwerte bei onkologischen Patienten

4.3.5.5 Desoxypyridinolin

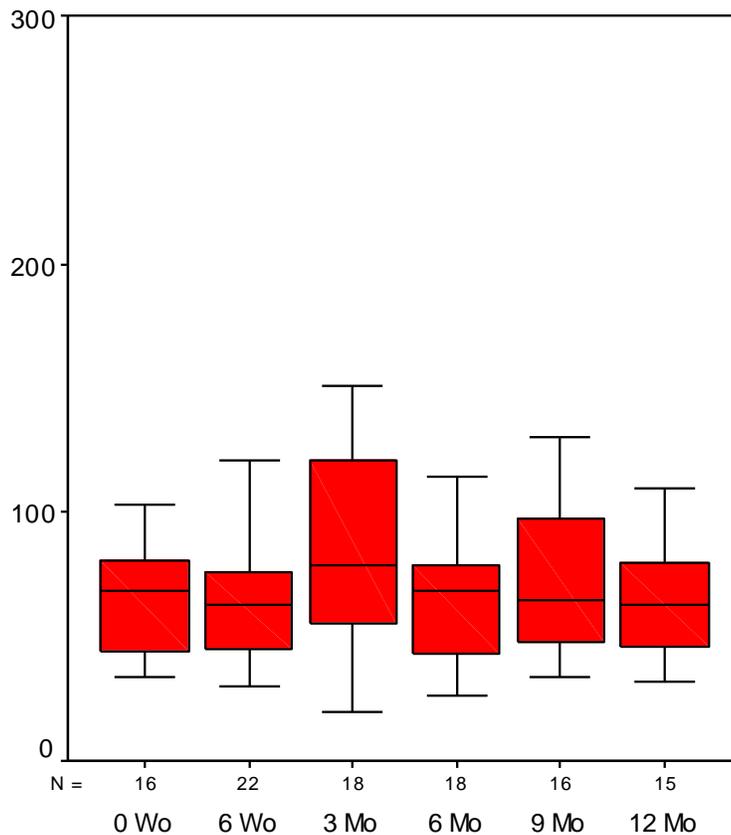


Abbildung 39: Desoxypyridinolin im Urin (pmol/μmol Krea) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Desoxypyridinolin (pmol/μmol Krea)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	68,050	62,450	78,600	68,100	64,850	62,800
Minimum	33,6	29,9	20,1	26,7	34,0	32,2
Maximum	201,2	120,9	150,9	194,0	130,3	109,6
Mean	72,956	63,450	82,756	70,950	73,819	63,953
Std. Deviation	39,8363	24,2518	41,6140	39,8310	30,0060	23,6185
N	16	22	18	18	16	15

Tabelle 10: Statistische Daten der Desoxypyridinolinwerte bei onkologischen Patienten

4.3.5.6 Kalzium im Urin

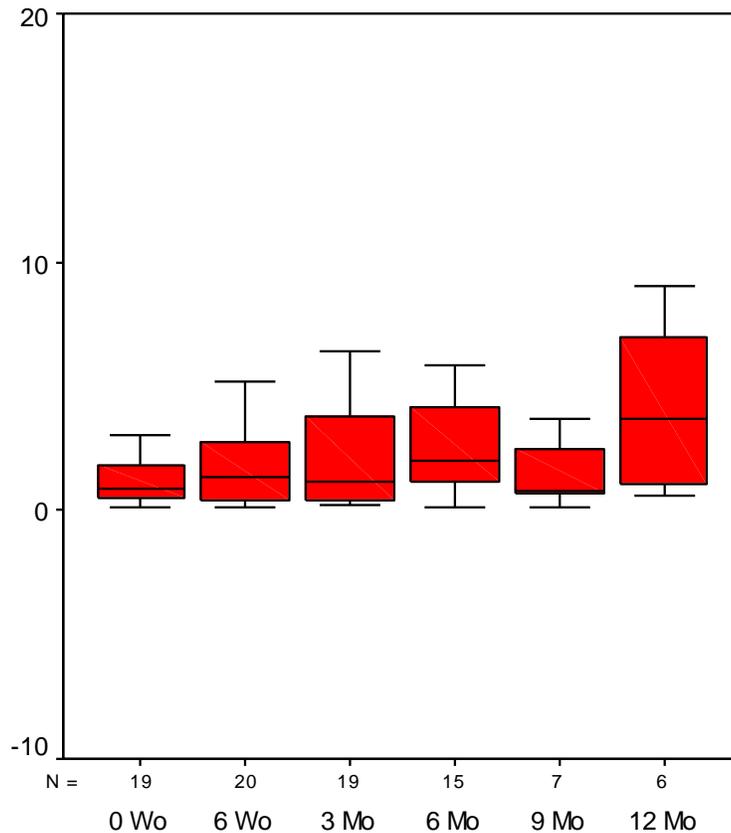


Abbildung 40: Kalzium im Urin (mmol/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Kalzium im Urin (mmol/l)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	0,900	1,350	1,200	2,000	0,800	3,700
Minimum	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,6
Maximum	3,0	5,2	11,6	15,1	5,3	9,0
Mean	1,216	1,740	2,447	3,187	1,771	4,183
Std. Deviation	0,9045	1,5476	2,9581	3,7338	1,9474	3,4190
N	19	20	19	15	7	6

Tabelle 11: Statistische Daten der Kalziumwerte im Urin bei onkologischen Patienten

4.3.5.7 Phosphat im Urin

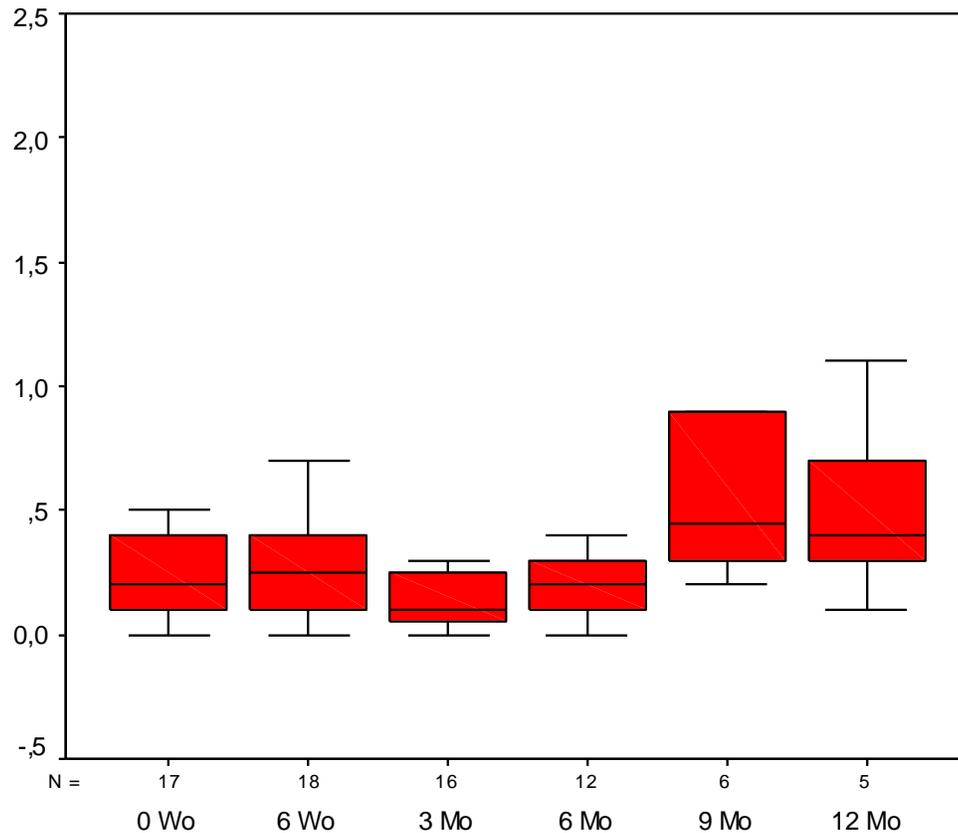


Abbildung 41: Phosphat im Urin (g/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo)

Phosphat im Urin (g/l)						
	Vor Therapiebeginn	Nach 6 Wochen	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Nach 9 Monaten	Nach 12 Monaten
Median	0,200	0,250	0,100	0,20	0,450	0,400
Minimum	0,0	0,0	0,0	0,0	0,2	0,1
Maximum	1,0	0,7	1,9	1,0	0,9	1,1
Mean	0,259	0,272	0,294	0,25	0,533	0,520
Std. Deviation	0,2425	0,1841	0,4809	0,239	0,3011	0,3899
N	17	18	16	12	6	5

Tabelle 12: Statistische Daten der Phosphatwerte im Urin bei onkologischen Patienten

5 Diskussion

5.1 Methodik

5.1.1 Eignung von UBIS 5000 für Kinder

Beim verwendeten Gerät UBIS 5000, das eigentlich für Erwachsene entwickelt wurde, dauert die gesamte Untersuchung (Abreiben des Fußes mit Alkohol, Stabilisierungstest, Kalibrierungsverfahren und Messvorgang) etwa 10-15 Minuten. Nach Positionierung des Fußes im Wasserbad ist es wichtig, diesen möglichst ruhig zu halten, da das Gerät nun die Stabilisierungsphase vornimmt. In dieser wird die Stabilität des gesamten Systems (Temperatur von Fuß und Wasserbad, Oberflächenzustand des Fußes) überprüft. Das Gerät startet automatisch, die eigentliche Messung erfolgt sobald konstante Bedingungen herrschen. Besonders bei unruhigen Kindern kann es einige Minuten dauern, bis die vom Gerät geforderte Stabilität erreicht ist, wodurch sich die Gesamtdauer der Untersuchung bei Kindern häufig verlängert. Auch nach Beginn des Messvorganges ist es notwendig, die Position des Fußes ruhig zu halten, da eine einmal begonnene Messung vom Gerät auch bei Unruhe des Kindes zu Ende gebracht wird und es zum Bildaufbau kommt. Man erhält dann Bilder, die zur Auswertung nicht herangezogen werden sollten oder nur eingeschränkt beurteilbar sind. Aus diesen Gründen ist der Erfolg der Untersuchung stark von der Kooperativität des Kindes und seiner Fähigkeit über einige Minuten ruhig auf einem Stuhl sitzen zu können abhängig. Wichtig ist dabei auch, auf eine geeignete Stuhlhöhe zu achten, damit das Kind entspannt sitzen kann, wenn der Fuß im Wasserbad positioniert ist.

Da Kinder unter 4 Jahren erfahrungsgemäß nicht stillhalten, wurde die Bildgebung erst bei Kindern ab 4 Jahren durchgeführt, bei jüngeren Kindern wurden lediglich die Laborparameter untersucht. In Einzelfällen ist beim Erstellen der Normwerte eine Messung bei 3-jährigen gelungen. Bei den Kindern mit onkologischen Erkrankungen war es bei 2 Probanden (4 und 5 Jahre alt), die durch ihre Erkrankung sowie die Nebenwirkungen der Chemotherapie stark beeinträchtigt waren, nicht möglich, die Messungen durchzuführen, so dass auch bei ihnen nur Blut- und Urinparameter bestimmt wurden.

Trotz der Abhängigkeit von der Kooperation des Kindes ist die Messung der Knochendichte mit dem Gerät UBIS 5000 bei Kindern ab 4 Jahren gut möglich. Die Messung ist schmerzfrei, nicht invasiv und die Kinder werden nicht, wie bei anderen Geräten zur Knochendichtemessung, mit Röntgenstrahlung belastet. Von Ultraschall sind bisher keine erwähnenswerten Nebenwirkungen bekannt. Somit sind auch mehrmalige Messungen bei anfangs unruhigen Kindern sowie Verlaufskontrollen möglich. Bei Kindern unter 4 Jahren sowie Kindern mit stark eingeschränktem Allgemeinzustand muss auf eine andere Form der Knochendichtemessung zurückgegriffen werden. Diese Einschränkungen stellen einen Nachteil der verwendeten Methode für die Anwendbarkeit bei Kindern dar.

5.1.2 Reproduzierbarkeit der Messung

Trotz Vorgaben erfolgt die Messung besonders bei verschiedenen Untersuchern nicht immer auf exakt dieselbe Art und Weise. Statt kräftigem Abreiben der Ferse wird diese möglicherweise nur abgewischt oder die vorgegebenen 10 Sekunden pro Fersenenseite werden nicht eingehalten. Abhängig davon wie viel Sedum bei diesem Vorgang entfernt wurde, bilden sich mehr oder weniger Luftblasen um die Ferse. Je nachdem wie viel Alkohol verwendet wird, ist die Schalleitung des Fußes im Wasser verändert.

Im verwendeten Gerät ist keine Fixierung des Fußes möglich. Gerade bei jüngeren Kindern hat es sich aber als vorteilhaft erwiesen, den Unterschenkel des Probanden durch den Untersucher zu fixieren. Dadurch kann es bei unterschiedlichen Untersuchern oder auch bei Wiederholungsmessungen durch denselben Untersucher zu Abweichungen der Fußposition kommen.

Es ist nicht vorgegeben, ob der rechte oder der linke Fuß des Probanden untersucht werden soll. Wir haben bei den Verlaufsmessungen darauf geachtet, immer denselben Fuß eines Probanden zu messen, um die Werte der Knochendichte zu- oder -abnahme nicht durch mögliche Abweichungen der Werte an den verschiedenen Füßen zu beeinflussen. Im alltäglichen Gebrauch wird dies aber nicht immer gewährleistet sein können.

Ob diese Beobachtungen signifikante Auswirkungen auf die Messwerte haben wurde von Tchassem Tagny überprüft. Dazu wurde bei 15 Probanden die Messung am folgenden Tag wiederholt, bei 16 wurden der rechte sowie der linke Fuß direkt nacheinander gemessen und bei einem wurde die Messung an einem Tag von 4 verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Dabei ergab sich, dass oben genannte Umstände keinen signifikanten Einfluss auf die Messergebnisse haben (Tchassem Tagny 2003, S.88).

5.1.3 Einstellung der ROI

Der Einfluss, den unterschiedliche Einstellungen der ROI auf die BUA-Werte haben, wurde von Damilakis et al. untersucht. Dabei wurden bei 265 postmenopausalen Probandinnen drei verschiedene ROIs verglichen, eine kreisförmige, die automatisch durch das Imaging-System bestimmt wurde, eine ROI irregulärer Form im posterioren Bereich des Calcaneus, die manuell erstellt wurde sowie eine anatomische, quadratische ROI, ebenfalls im posterioren Bereich. Zusätzlich wurden die gemessenen BUA-Werte mit DXA-Messungen der Lendenwirbelsäule (LWS) und des Femurs verglichen. Wegen der höchsten Reproduzierbarkeit empfehlen Damilakis et al. die Verwendung der automatisch erstellten ROI (Damilakis et al. 2001, S. 1117-1122).

Van den Bergh et al. überprüften den Effekt verschiedener ROI-Größen und unterschiedlicher ROI-Software (automatische ROI, kopierte ROI oder ROI mit fixen Koordinaten) auf die jährliche Änderungsrate von BUA und SOS. Bei 698 gesunden Probanden zwischen 6 und 77 Jahren wurden BUA und SOS des Calcaneus mittels des Gerätes UBIS 300, einem Vorläufermodell von UBIS

5000, gemessen. Hierbei erwies sich die durch ein Software-Programm automatisch eingestellte ROI im Bereich der niedrigsten Abschwächung als beste Positionierung. Dieser Veröffentlichung zufolge sollten bei präpubertären Probanden 12 mm, bei pubertären bzw. postpubertären Jugendlichen sowie bei Erwachsenen 14 mm als Durchmesser für die ROI gewählt werden (Van den Bergh et al.2001, S. 970-972).

Die ROI von der Software des Gerätes automatisch einstellen zu lassen, wie es der Literatur nach zu urteilen am sinnvollsten wäre, war bei den eigenen Untersuchungen nicht möglich, da sich diese häufig außerhalb des sichtbaren Calcaneus befand. Dies liegt daran, dass die Standardisierung der automatischen ROI für Erwachsene vorgenommen wurde und nicht direkt auf Kinder und Jugendliche übertragbar ist. Da keine vergleichbaren Standardisierungen existieren, wurde obige (siehe Kapitel 3.3.1.3 Festlegung der ROI) entwickelt. Diese ist praktikabel, aber nicht immer exakt reproduzierbar. Zudem ist nicht auszuschließen, dass Teile der Kortikalis mit in die ROI eingehen. Ein weiteres Problem stellen die Wachstumsfugen bzw. Knochenkerne dar. Im Ultraschallbild ist es nicht nachvollziehbar, wo der Knochenkern in Knorpel übergeht und wo genau die Wachstumsfuge endet.

Um für jedes Alter einen möglichst großen Messbereich zu erzielen, wurde ein altersentsprechender Durchmesser der ROI gewählt. So konnten mit dieser Methode insgesamt größere Durchmesser erzielt werden, als die von Van den Bergh empfohlenen 12 bzw. 14 mm. Eine noch größere Fläche könnte man durch eine schräge ellipsenförmige ROI erhalten, da diese aber nur horizontal oder vertikal eingestellt werden kann, bringt eine ellipsenförmige Fläche keine Vorteile.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Mukoviszidose

- Knochendichtewerte im Vergleich zum Normalkollektiv

Während allseits von einer verminderten Knochendichte und einer hohen Osteoporoseprävalenz bei erwachsenen Mukoviszidosepatienten berichtet wird, kommen die Studien zur Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose zu unterschiedlichen Ergebnissen.

Mittels DXA untersuchten Buntain et al. die Knochendichte von 153 Mukoviszidosepatienten im Alter von 5-55 Jahren. Gemessen wurde an Oberschenkelhals, LWS, gesamtem Körper und Radius. Sie unterteilten die Patienten in Kinder (5-10 Jahre), Jugendliche (weibliche 11-18 Jahre/männliche 11-20 Jahre) und Erwachsene.

Im Vergleich mit der Kontrollgruppe ergaben sich bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Mukoviszidose signifikant niedrigere Z-Scores an LWS und gesamtem Körper, dabei war der Z-Score bei 27% der Jugendlichen sowie bei 12% der Erwachsenen kleiner -2 . Signifikant erniedrigte T-Scores fanden sich

bei den erwachsenen Mukoviszidosepatienten an LWS, Oberschenkelhals sowie gesamtem Körper. Dabei erfüllten 14,5% der Erwachsenen die Diagnosekriterien der WHO für Osteoporose mit einem T-Score kleiner $-2,5$.

Bei den Kindern gab es hingegen keine signifikanten BMD-Unterschiede (Buntain et al. 2004, S.149 –155).

Haslam et al. nahmen DXA-Untersuchungen des gesamten Körpers an 22 klinisch stabilen präpubertären Mukoviszidosepatienten im Alter von 7-13 Jahren vor. Die festgestellte leichte Erniedrigung des BMD mit einem Z-Score von $-0,148$ war nicht signifikant ($p=0,35$) (Haslam et al. 2001, S.166-171).

Bei DXA- Untersuchungen von 49 Mukoviszidosepatienten im Alter von 8 bis 48 Jahren fanden Bhudhikanok et al. in allen Altersgruppen signifikant erniedrigte BMD Z-Scores an allen Messorten (Oberschenkelhals, LWS und gesamter Körper). Von den 21 unter 18 Jahre alten Patienten wurde bei 8 an mindestens einem Messort ein BMD niedriger als 2 Standardabweichungen unter dem altersentsprechenden Normwert gemessen. Bei 14 Patienten der 45 Patienten, von welchen BMAD Z-Scores zur Verfügung standen, wurden an einem oder mehreren Messorten signifikant erniedrigte BMAD-Werte gefunden.

(Bhudhikanok et al. 1996, S.103-111).

In der ersten Studie, die die Knochendichte an Mukoviszidose erkrankter Kinder mittels quantitativem Ultraschall, DXA und QCT untersuchte, bestimmten Sood et al. die BUA von 29 Mukoviszidosepatienten im Alter von 5 bis 16 Jahren sowie von 49 gesunden Kindern als Kontrollgruppe. Die Messung der BUA erfolgte am linken Calcaneus und wurde mit dem Paediatric Contact Ultrasound Bone Analyser durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine Unterschiede zwischen den BUA-Werten der Mukoviszidosepatienten und denen der Kontrollgruppe. Bei den DXA-Messungen an LWS, Hüfte sowie gesamtem Körper ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe. Lediglich die, nur im Bereich der LWS bestimmten, BMAD-Werte waren signifikant erniedrigt. Desweiteren führten sie QCT-Messungen der vertebrealen trabekulären BMD (vTBMD) durch. Diese zeigten überraschenderweise signifikant höhere Werte als bei gesunden nordamerikanischen Kindern (Sood et al. 2001, S.516-520).

Trotz der Einschränkung, dass ein anderes Messgerät verwendet wurde, lassen sich die eigenen Ergebnisse am ehesten mit den Werten von Sood et al. vergleichen, da nur in dieser Studie ebenfalls BUA-Werte des Calcaneus erhoben wurden. Dass die Werte von Sood et al. im Gegensatz zu den eigenen keinen Unterschied zu den Werten ihrer Kontrollgruppe zeigen, scheint daran zu liegen, dass ihre Patienten mit einem Shwachman-Kulczycki (SK)- Score von 42-100 (Median 81) relativ leicht an Mukoviszidose erkrankt waren.

Die oben dargestellten Ergebnisse der DXA-Untersuchungen an Mukoviszidose erkrankter Kinder und Jugendlichen kommen zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen, die von keiner bis zu einer sehr deutlicher Beeinträchtigung der BMD reichen. Dieser Unterschied wird von den Untersuchern zumeist mit der unterschiedlichen Schwere der Erkrankung sowie dem aktuellen klinischen Zustand der untersuchten Gruppe begründet. Meist ergaben die Untersuchungen bei klinisch stabilen sowie relativ leicht erkrankten Kindern und Jugendlichen

eine unauffällige BMD. Obwohl sich BMD bzw. BMAD-Werte nur sehr eingeschränkt mit den BUA-Werten der bei eigenen Patienten vergleichen lassen, könnte in Anbetracht dieser Ergebnisse unter Einbeziehung der Studie von Sood et al. der Schluss gezogen werden, dass die signifikant erniedrigten BUA-Werte möglicherweise auf eine relativ starke gesundheitliche Beeinträchtigung der Patienten zurückzuführen sind. Es gab in der eigenen Untersuchung keine Ausschlusskriterien bezüglich der Schwere der Erkrankung, es wurden auch Patienten eingeschlossen, die sich aktuell oder in den vorangegangenen Monaten in stationärer Behandlung befanden. Der SK- Score wurde bei den Patienten nicht erhoben.

Vergleichbare Studien bezüglich der erhobenen SOS-Werte, die bei den Patienten keinen signifikanten Unterschied gegenüber denen gesunder Probanden zeigen, wurden bisher nicht veröffentlicht.

- **Knochendichtezunahme innerhalb eines Jahres**

Buntain et al. untersuchten die BMD von 85 Mukoviszidosepatienten im Alter von 5-18 Jahren im Abstand von 2 Jahren und verglichen die Zunahme der Knochendichte mit der bei 100 gesunden Kindern und Jugendlichen entsprechenden Alters und Geschlechts. Die Messungen erfolgten mittels DXA und wurden am gesamten Körper, LWS und Oberschenkelhals durchgeführt. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant niedrigere Zunahme der BMD bei Kindern (5-10 Jahre) mit Mukoviszidose im Bereich der LWS, bei den erkrankten Jugendlichen (11-18 Jahre) ergab sich ein signifikant niedrigerer BMD-Zuwachs am gesamten Körper sowie Oberschenkelhals (Buntain et al. 2006, S.146-154). An denselben Messorten führten auch Bhudhikanok et al. wiederholte DXA-Messungen an 20 Mukoviszidosepatienten im Alter von 9-18 Jahren durch. Der Abstand zwischen den Untersuchungen betrug in dieser Studie 1,5 Jahre. Dabei zeigten lediglich 7 Patienten eine Zunahme der BMD an allen 3 Messorten, bei 4 Patienten kam es sogar zu einer Abnahme der BMD an 2-3 Messorten und die übrigen hatten unterschiedliche Ergebnisse (zunehmende, abnehmende und gleichbleibende) BMD-Werte an den verschiedenen Messorten. Eine gesunde Kontrollgruppe zeigte hingegen den altersentsprechend erwarteten Zuwachs der BMD-Werte (Bhudhikanok et al. 1998, S.18-27).

Die eigenen Messungen mittel QUS lassen sich auch hier nur sehr eingeschränkt mit denen in den oben genannten Untersuchungen mittels DXA vergleichen. Es zeigten sich ähnlich wie bei Bhudhikanok et al. sehr unterschiedliche Ergebnisse bei den einzelnen Patienten, die von einer im Vergleich zu Gesunden erhöhten bis hin zu einer deutlich verminderten Zunahme der BUA-Werte reichen. Insgesamt ergaben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Zunahme der BUA-Werte gegenüber Gesunden. Die individuellen Unterschiede könnten dabei auf den jeweils den Messungen vorausgegangenen klinischen Zustand der Patienten (Beeinträchtigung der Mobilität, Einnahme Knochenstoffwechsel beeinflussender Medikamente) zurückzuführen sein. Es sollten weiterführende

Studien mit ausführlicher Dokumentation des aktuellen sowie des vorausgegangenen klinischen Zustandes erfolgen.

Eine signifikante Verminderung der Zunahme der Knochendichte, die in Anbetracht der zahlreichen Studien erwachsener Mukoviszidosepatienten mit verminderten Knochendichtewerten zu erwarten ist, scheint sich erst bei Messungen mit größerem Zeitabstand, wie sie von Buntain et al. durchgeführt wurden, zu zeigen.

Die Differenz der im Abstand von 1 Jahr erhobenen SOS-Werte war signifikant niedriger als die zu erwartende Differenz bei gesunden Kindern und Jugendlichen. Besonders auffällig ist, dass die Differenz bei den an Mukoviszidose erkrankten Probanden bis auf bei 2 negativ war.

Auch bei den Messungen an gesunden Kindern und Jugendlichen fiel auf, dass die SOS-Werte zwar mit dem Alter insgesamt zunehmen, so dass bei den 20jährigen deutlich höhere Durchschnittswerte gemessen wurden als bei den 4jährigen, diese Zunahme aber nicht stetig zu beobachten ist und in einigen Altersgruppen die Durchschnittswerte niedriger waren als die der jeweils jüngeren Altersgruppe.

- Beeinflussung der Knochendichte durch Größe und Gewicht

In einer Studie von Gronowitz et al. wurde anhand von 40 Kindern der Zusammenhang von BMD, Größe und Gewicht untersucht. Dabei wurden die BMD Z-Scores von LWS und Oberschenkelhals, bestimmt mittels DXA, mit den Z-Scores von Größe und Gewicht der Patienten korreliert. Es ergab sich sowohl bei der Größe als auch beim Gewicht eine signifikante positive Korrelation (Gronowitz et al.2003, S.688-693).

Buntain et al. fanden ebenfalls einen signifikanten positiven Zusammenhang zwischen der BMD und Größe sowie Gewicht der Patienten. Dieser Zusammenhang zeigte sich aber hier nur beim direkten Vergleich der Variablen mit der BMD. Wurden mehrere, ebenfalls die BMD beeinflussende Variablen in die Berechnung miteinbezogen, zeigten Größe oder Gewicht keinen Einfluss mehr. Die in diese Berechnungen eingehende BMD ist ein errechneter Wert, der die DEXA-Messungen an 5 Körperstellen kombiniert. Diese Methode wird verwendet, um mehrere miteinander korrelierende Variablen in einem gemeinsamen Wert darzustellen (Buntain et al. 2006, S.146-154).

Ebenso wie bei Gronowitz et al., ergab sich bei den eigenen Messungen eine Korrelation zwischen dem die Knochendichte repräsentierenden Wert und Größe und Gewicht. Es blieb aber auch nach Berücksichtigung der Korrelation von Größe und Gewicht untereinander, das Gewicht als signifikant korrelierende Variable bestehen.

Die Berechnungen konnten nicht, wie bei Buntain et al., mittels Z-Scores erfolgen, da für das verwendete Gerät keine Z-Scores für BUA und SOS verfügbar sind. Verwendet man die Z-Scores der Daten hat es den Vorteil, dass sie jeweils im Bezug zu den altersentsprechenden Normwerten stehen und man

so beim der Überprüfung des Zusammenhangs altersabhängiger Variablen genauere Ergebnisse erhält.

Diese Ergebnisse zeigen, dass bei Mukoviszidosepatienten auch aus Gründen der Knochengesundheit auf einen guten Ernährungszustand geachtet werden sollte.

- **Auswirkung sportlicher Aktivität auf die Knochendichte**

Die Korrelation zwischen körperlicher Aktivität und BMD untersuchten Haslam et al. an 22 präpubertären Mukoviszidosepatienten. Die Knochendichte wurde dabei mittels DXA am gesamten Körper bestimmt; um den Grad der körperlichen Aktivität zu ermitteln verwendeten sie einen Fragenbogen und eine 7tägige Dokumentation der Aktivitäten. Anhand der Intensität der Aktivitäten sowie des Verhältnisses von metabolischem Umsatz während der Aktivität zu metabolischem Umsatz in Ruhe, wurden diese klassifiziert. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Grad der körperlichen Aktivität und der BMD (Haslam et al. 2001, S.166-171).

Bei einer Studie von Conway et al. an 37 jugendlichen (16-19.9 Jahre) und 77 erwachsenen Mukoviszidosepatienten zeigte sich dagegen ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an körperlicher Betätigung und der BMD an Oberschenkelhals sowie gesamtem Körper. Diese wurde auch hier mit einem DXA-Gerät bestimmt. Die körperliche Betätigung der letzten 7 Tage wurde anhand eines Fragenbogens von einem der Untersucher erfragt und entsprechend dem Energieverbrauch eingeteilt (Conway et al. 2000, S.798-804). Aris et al. beschreiben in einer Übersichtsarbeit über Knochengesundheit und -krankheit bei Mukoviszidose einen ähnlichen Zusammenhang zwischen Aktivität und BMD wie in der übrigen Bevölkerung (Aris et al. 2005, S.1888-1896).

In dieser Arbeit wurden die Patienten entsprechend ihrer körperlichen Aktivität in Gruppen (s.3.2.3) eingeteilt. Diese Gruppen wurden dann bezüglich der Differenz der gemessenen BUA-Werte zu den altersentsprechenden Normwerten untereinander verglichen. Hierbei zeigte sich eine signifikant höhere Differenz bei der Gruppe 3 (mit uneingeschränkter Mobilität im Alltag, aber keiner sportlichen Aktivität) im Vergleich zur Gruppe 5 (mit uneingeschränkter Mobilität im Alltag und mehrmals pro Woche sportlicher Aktivität). Dieser signifikante Unterschied könnte aber auch durch die Altersstruktur der Gruppen (s. Abb.17) mitbedingt sein, da bei der Einordnung der Patienten in die Gruppen auffiel, dass die Patienten mit zunehmendem Alter, bedingt durch die höhere zeitliche Belastung durch Schule und Beruf, seltener regelmäßigen sportlichen Aktivitäten nachgingen. Das deutlich niedrigere Durchschnittsalter in Gruppe 5 im Vergleich zu Gruppe 3 könnte also ebenso zu den niedrigeren BUA-Differenzen beigetragen haben wie die höhere sportliche Aktivität dieser Gruppe.

Diese Ergebnisse sowie die der übrigen oben genannten Studien zeigen, dass besonders jugendlichen und erwachsenen Mukoviszidosepatienten zu regelmäßiger sportlicher Aktivität geraten werden sollte.

- Blut- und Urinparameter

Greer et al. untersuchten die Blutparameter PTH, Vitamin D₃ und Knochenspezifische Alkalische Phosphatase sowie den Urinparameter DPD bei 62 erwachsenen und 87 pädiatrischen Mukoviszidosepatienten und suchten einen Zusammenhang mit den Z-Scores der BMD der LWS, gemessen mittels DEXA. Die Ergebnisse wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Sie fanden bei nur einem Patienten einen Vitamin D₃-Wert unterhalb des Referenzbereichs. Insgesamt hatten die Mukoviszidosepatienten aber signifikant niedrigere Werte als die Probanden der Kontrollgruppe. PTH war bei 9 Patienten und bei 4 Probanden der Kontrollgruppe erniedrigt. Die Knochenspezifische Alkalische Phosphatase zeigte bei den pädiatrischen Patienten keinen Unterschied zur Kontrollgruppe, bei den Erwachsenen war sie signifikant höher. DPD war bei den Kindern (5.3-10.99 Jahre) nicht erhöht, bei den Jugendlichen (11-17.99 Jahre) und Erwachsenen zeigten sich dagegen signifikant höhere Werte. Es konnten in dieser Untersuchung keine Zusammenhänge zwischen den Knochenstoffwechselfparametern und den BMD Z-Scores festgestellt werden (Greer et al. 2003, S.404-411).

Auch in der eigenen Untersuchung wurden bei den einzelnen Parametern bei einigen Patienten deutliche Abweichungen von den altersentsprechenden Normwerten gefunden, welche die Beeinträchtigung des Knochenstoffwechsels bei Mukoviszidosepatienten zeigen. Die meisten Ergebnisse außerhalb der Normwerte waren bei den im Urin nachgewiesenen Markern der Knochenresorption zu beobachten. Die Kollagenquervernetzungspeptide PYD und DPD waren bei 23 bzw. 22 von 42 Probanden erhöht und das Kalzium bei 22 von 43 Probanden erniedrigt. Bei den Blutparametern hatten 20 von 45 Probanden Vitamin D₃-Werte unterhalb des Normbereichs, beim Procollagen-I-Propeptid lag der Wert bei 7 von 36 Probanden unterhalb, bei einem oberhalb der Norm. Die Bestimmung der Knochenspezifischen Alkalischen Phosphatase bei 29 Probanden ergab 6 Ergebnisse oberhalb und 4 unterhalb der altersentsprechenden Grenzwerte. PTH war bei jeweils einem Patienten erhöht und erniedrigt.

Es zeigte sich weder eine Korrelation der BUA mit den Blutparametern PTH und Vitamin D₃, noch mit den Urinparametern Kalzium und Phosphat. Bei den Blutparametern Procollagen-I-Propeptid und Knochenspezifische Alkalische Phosphatase sowie den Urinparametern PYD und DPD ergab sich eine Korrelation mit der BUA, diese blieb aber nur bei PYD nach Berücksichtigung des Alters als beeinflussendem Faktor an der Grenze des Signifikanzniveaus. Bei der SOS zeigte sich nur bei der Korrelation mit PYD ein Ergebnis an der Grenze des Signifikanzniveaus, unter Berücksichtigung der Altersabhängigkeit beider Faktoren ergab sich kein signifikantes Ergebnis mehr.

Die gefundenen Abweichungen der Knochenstoffwechselfparameter bei Mukoviszidosepatienten entsprechen weitgehend den Ergebnissen von Greer et

al.. Es konnten ebenfalls keine signifikanten Korrelationen zu den Knochendichtewerten festgestellt werden, wobei in diesem Bereich beide Studien nur sehr eingeschränkt miteinander verglichen werden können, da Greer et al. bei den BMD-Werten eine andere Untersuchungstechnik verwendeten und zudem bei den Berechnungen die Z-Scores der BMD benutzten. Trotz dieser Unterschiede kann man in Anbetracht der Ergebnisse beider Studien schlussfolgern, dass es keinen direkten Zusammenhang zwischen den untersuchten Werten und der Knochendichte gibt und sich somit keiner zur Vorhersage der zu erwartenden Knochendichte eignet. Verlaufsuntersuchungen könnten darüber Aufschluss geben, ob sich bei häufigerer Bestimmung der Parameter Zusammenhänge zur Knochendichte darstellen lassen.

5.2.2 Onkologie

- Verlauf der Knochendichte unter Chemotherapie

Mittels quantitativem Ultraschall untersuchten Lequin et al. die SOS von 37 Kindern mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL). Sie verwendeten dazu ein Gerät, welches die Messung über eine Länge von 5 cm an einer festgelegten Stelle in der Mitte der Tibia durchführt. Als Messzeitpunkte wählten sie den Beginn der Therapie sowie 6, 12, 24 und 36 Monate nach Therapiebeginn. Die Messungen zeigten zu allen Zeitpunkten nach Therapiebeginn signifikant niedrigere Werte als zu Beginn der Therapie, die größte Veränderung konnte in den ersten 6 Monaten nach Therapiebeginn beobachtet werden (Lequin et al. 2003, S. 162-167).

In einer prospektiven Studie untersuchten Arikoski et al. die Knochendichte von 46 Kindern bei denen eine bösartige Erkrankung (15 Leukämien, 12 Lymphome und 19 solide Tumore) diagnostiziert wurde. Dabei wurde die BMD der LWS sowie des Oberschenkelhalses zum Diagnosezeitpunkt und nach 6 Monaten bestimmt, verwendet wurde ein DXA-Gerät. Um den Einfluss der Knochengröße zu minimieren wurde jeweils die aBMD berechnet. Im Vergleich zu den Ausgangsmessungen ergaben sich nach 6 Monaten signifikant niedrigere Werte bei der aBMD der LWS sowie der BMD und der aBMD des Oberschenkelhalses. Hierbei zeigten sich weder zum Diagnosezeitpunkt noch bei der Verlaufskontrolle Unterschiede zwischen den BMD Z-Scores der Patienten mit Leukämien, Lymphomen oder soliden Tumoren (Arikoski et al. 1999, S 2002-2009).

Bei der eigenen Untersuchung konnten auf Grund der niedrigen Fallzahlen der einzelnen Gruppen keine statistischen Berechnungen durchgeführt werden. In der graphischen Darstellung sieht man aber besonders bei den SOS-Werten der Kinder mit Leukämie, wie auch bei Lequin et al. beschrieben, eine deutliche Abnahme gegenüber den Ausgangswerten. Dabei wurden hier kürzere Abstände für die Verlaufsmessungen gewählt, so dass dargestellt werden konnte, dass die Abnahme der SOS-Werte bereits nach 6 Wochen zu erkennen ist. Auch bei den SOS-Werten der Patienten mit soliden Tumoren lässt sich in der Graphik eine Abnahme gegenüber den Ausgangswerten erkennen. Die Darstellung der BUA-Werte der beiden Patientengruppen lässt zwar tendenziell auch auf niedrigere

BUA-Werte im Verlauf der Chemotherapie gegenüber den Ausgangswerten schließen, hier zeigt die Graphik aber kein so deutliches Bild wie bei den SOS-Werten.

Ein Vergleich mit der Studie von Arikoski et al. ist auf Grund der unterschiedlichen Untersuchungstechniken nur eingeschränkt möglich, übereinstimmend zeigt sich aber der deutliche Einfluss der Chemotherapie auf die Knochendichtewerte der Kinder. Desweiteren konnten hier keine deutlichen Unterschiede zwischen Patienten mit Leukämien und soliden Tumoren gefunden werden.

- **Knochendichtewerte im Vergleich zum Normalkollektiv**

EI-Ziny et al. untersuchten die BMD von 43 ägyptischen Kindern, die an einer akuten Leukämie (AML oder ALL) erkrankt waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie 3 und 12 Monate nach Beginn der Chemotherapie. Die Messungen wurden mit einem DXA-Gerät im Bereich der LWS durchgeführt und mit den BMD-Werten von 352 gesunden ägyptischen Kindern als Kontrollgruppe verglichen. Zu allen 3 Messzeitpunkten fanden sie bei jeweils 55% der Patienten eine Osteopenie (BMD Z-Score <1) (EI-Ziny et al. 2005, S 327-333).

In einer weiteren Studie wurden von van der Sluis et al. Messungen der BMD an 61 Kindern mit ALL zum Diagnosezeitpunkt sowie 32 Wochen später durchgeführt. Auch hier wurde ein DXA-Gerät verwendet, zusätzlich zur LWS wurde aber auch noch die BMD des gesamten Körpers bestimmt. Zudem wurde bei den LWS-Werten jeweils noch die aBMD berechnet. Die Ergebnisse wurden mit Werten von gesunden holländischen Kindern entsprechenden Alters und Geschlechts verglichen. 32 Wochen nach Beginn der Chemotherapie waren die BMD-Werte von LWS und gesamtem Körper, nicht aber die aBMD-Werte der LWS, signifikant niedriger als die der Kontrollgruppe. Dabei zeigten sich die signifikant niedrigeren Werte im Bereich der LWS bereits bei Diagnosestellung, beim gesamten Körper lagen die BMD-Werte bei Diagnosestellung im Bereich der Kontrollgruppe (van der Sluis et al. 2002, S.204-210).

Eine prospektive Studie, die auch Kinder mit soliden Tumoren einschloss, wurde von Arikoski et al. durchgeführt. Mittels DXA wurde die BMD von 28 krebskranken Kindern (18 ALL und 10 solide Tumore) zum Diagnosezeitpunkt sowie 1 Jahr später bestimmt. Hier wurden als Messbereiche die LWS und der Oberschenkelhals gewählt. Zusätzlich wurde jeweils die aBMD berechnet. Verglichen wurden die Ergebnisse mit denen von 26 gesunden finnischen Kindern entsprechenden Alters und Geschlechts. Zum Diagnosezeitpunkt zeigte sich kein Unterschied zwischen den krebskranken Kindern und der Kontrollgruppe. Die BMD- und aBMD-Werte im Bereich des Oberschenkelhalses der erkrankten Kinder nahmen im Gegensatz zu denen der gesunden Kinder bis zur Verlaufsmessung signifikant ab. Im Bereich der LWS zeigten sich keine Unterschiede zur Kontrollgruppe. Beim Vergleich der Patienten mit ALL mit denen mit soliden Tumoren zeigten sich keine Unterschiede bezüglich der prozentualen Veränderung zwischen beiden Messzeitpunkten (Arikoski et al.1999, S.3174-3181).

Die oben genannten Studien zeigen sehr unterschiedliche Ergebnisse. Bei den einen sind die BMD-Werte bereits bei Diagnosestellung niedriger als in der Kontrollgruppe, bei anderen erst im Verlauf der Chemotherapie oder gar nicht. Selbst innerhalb der einzelnen Studien ergaben sich voneinander abweichende Ergebnisse für die jeweiligen Messorte. In der eigenen Studie konnten 3 und 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie keine signifikanten Unterschiede der BUA- und SOS-Werte der Patienten im Vergleich zum Normalkollektiv gefunden werden. Natürlich sind aber auch in diesem Punkt die eigenen Werte auf Grund der Messmethode mit Ultraschall nur bedingt mit denen der Studien vergleichbar.

Diese inhomogenen Ergebnisse könnten sowohl auf die verschiedenen Studiendesigns als auch auf die unterschiedlichen Erkrankungen der Patienten mit den jeweiligen daraus folgenden Therapieschemata zurückzuführen sein. Um genauere Aussagen über die Abweichung der Knochendichtewerte bei Kindern während Chemotherapie vom Normalkollektiv machen zu können, wären Untersuchungen an Patientengruppen gleicher Diagnose nötig, die auf Grund der teilweise niedrigen Fallzahlen schwierig zu verwirklichen sind.

- Vergleich des Knochendichteverlaufs bei Therapien mit und ohne Glukokortikoiden

In der gängigen Literatur wird zwar häufig der Einfluss der Chemotherapeutika, insbesondere der Glukokortikoide, auf die Knochendichte von Kindern mit onkologischen Erkrankungen (v.a. Leukämien) diskutiert, es finden sich aber keine Studien, die den Knochendichteverlauf bei Kindern vergleichen, welche Therapieschemata mit oder ohne Glukokortikoiden erhalten.

Ein entsprechender Vergleich wurde in der eigenen Untersuchung durchgeführt, dabei ergab sich zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Betrachtet man die Verläufe der Grafiken, scheinen die Knochendichtewerte bei Therapien mit Glukokortikoiden sogar weniger abzufallen als ohne. Da hier nur niedrige Fallzahlen pro Gruppe vorhanden waren und zudem die Höhe der kumulativen Glukokortikoiddosis nicht miteinbezogen wurde, ist dieses Ergebnis sicher nur eingeschränkt aussagekräftig.

Es lässt sich aber daraus schließen, dass diverse Faktoren, wie z. B. der Krankheitsprozess, die Immobilisation oder auch die Chemotherapeutika aus anderen Wirkstoffgruppen maßgeblich an der Beeinflussung der Knochendichtewerte von Patienten während Chemotherapie beteiligt sind, die Glukokortikoide scheinen nicht die entscheidende Komponente zu sein.

- Beeinflussung der Knochendichte durch die Mobilität

Über den Einfluss der Mobilität auf den Knochendichteverlauf bei Kindern während Chemotherapie wird in der gängigen Literatur nichts beschrieben. Da

aber bei diversen anderen chronischen Erkrankungen von Kindern die Mobilität als beeinflussender Faktor bekannt ist, wurden die Kinder in der eigenen Studie nach dem aktuellen Grad ihrer Mobilität befragt und die Ergebnisse für die einzelnen Zeitpunkte ausgewertet. Dabei ergab sich bei der BUA zu einem Zeitpunkt (9 Monate nach Beginn der Chemotherapie) ein signifikanter Unterschied zwischen 2 Gruppen. Die Kinder der Gruppe die uneingeschränkte Mobilität im Alltag und ein- bis zweimal pro Woche sportliche Aktivität angaben, hatten zu diesem Zeitpunkt signifikant höhere BUA-Werte als die, die nur uneingeschränkte Mobilität im Alltag, aber keine sportliche Aktivität angaben.

Diese Auswertung deutet darauf hin, dass auch bei diesen Diagnosen sportliche Aktivität, soweit sie bei der körperlichen Beeinträchtigung durch Krankheit und Therapie möglich ist, einen positiven Einfluss auf den Knochendichteverlauf hat und Patienten zu Bewegung ermuntert werden sollten. Desweiteren könnte natürlich auch die Form der Ernährung (z.B. proteinreiche Kost) der Patienten einen Einfluss auf deren Knochendichte haben. Dies wurde in dieser Arbeit nicht untersucht, sollte aber in weiteren Studien überprüft werden, um eine optimierte Beratung der Patienten bezüglich der Prävention einer Osteoporose zu ermöglichen.

- **Blut- und Urinparameter**

Boot et al. untersuchten PTH und Procollagen-I-Propeptid bei 32 an ALL erkrankten Kindern zum Zeitpunkt der Diagnosestellung sowie 6 und 12 Monate nach Beginn der Chemotherapie. Zum Diagnosezeitpunkt hatten 2 Patienten erniedrigte und einer einen erhöhten PTH-Wert. Ein signifikanter Anstieg der PTH-Werte zeigte sich nach einem Jahr. Procollagen-I-Propeptid war bei den Patienten zum Diagnosezeitpunkt signifikant niedriger als bei einer alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollgruppe. Zum 2. Messzeitpunkt konnte ein signifikanter Anstieg des Parameters beobachtet werden, daraufhin blieb er konstant (Boot et al. 1999, S.1693-1697).

PTH und Vitamin D₃ bestimmten El-Ziny et al. bei 20 Kindern mit ALL zum Zeitpunkt der Diagnosestellung und 3 bzw. 12 Monate nach Therapiebeginn. Zusätzlich wurden bei 43 Kindern mit akuter Leukämie (AML und ALL) Desoxypyridinolin und Kalzium im zweiten Morgenurin bestimmt. Die PTH-Werte zeigten zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede, weder untereinander noch im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Vitamin D₃ war dagegen zu allen Zeitpunkten signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe. Bei Desoxypyridinolin ergaben sich keine signifikant unterschiedlichen Werte zwischen den beiden Leukämieformen und auch nicht gegenüber der Kontrollgruppe, Kalzium im Urin war 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (El-Ziny et al. 2005, S327-333).

In einer Studie an 25 Kindern mit soliden Tumoren, die alle eine zytotoxische Therapie erhielten, untersuchten Bath et al. Procollagen-I-Propeptid vor Beginn der Therapie sowie vor und nach jedem Therapieblock. Der Parameter war bereits vor Therapiebeginn signifikant niedriger als bei der Kontrollgruppe, während der einzelnen Therapieblocks kam es dann zu einer signifikanten

Abnahme der Werte, die bis zum nächsten Block jeweils wieder signifikant anstiegen (Bath et al.2004, S224-230).

Ein wirklicher Vergleich der oben genannten Studien mit der eigenen ist nicht möglich, da die untersuchten Parameter im Verlauf dargestellt und nicht mit einer Kontrollgruppe verglichen wurden und hinzukommt, dass in der eigenen Studie die onkologischen Erkrankungen nicht näher differenziert wurden, in den oben genannten dagegen jeweils nur Patienten mit Leukämien oder soliden Tumoren untersucht wurden. Es lässt sich aber, entsprechend den Untersuchungen von Boot et al., auch in der graphischen Darstellung ein Anstieg der PTH-Werte sowie der Procollagen-I-Propeptid innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung erkennen. Die Studie von Bath et al. weist daraufhin, dass bei den Untersuchungszeitpunkten des Procollagen-I-Propeptids der zeitliche Abstand zum nächsten bzw. letzten Chemotherapieblock genau dokumentiert werden muss um valide Ergebnisse zu erzielen, da der Wert diesbezüglich hohen Schwankungen unterliegt. Dies sollte bei weiterführenden Studien dringend berücksichtigt werden.

6 Zusammenfassung

Durch neue Therapieoptionen verlängert sich die Lebenserwartung bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen Erkrankungen stetig. In diesem Zusammenhang spielen auch die durch Krankheit oder Behandlung bedingten Langzeitkomplikationen wie beispielsweise Osteoporose eine zunehmende Rolle. In dieser Arbeit wurden deshalb Knochendichte sowie knochenspezifische Laborparameter bei Kindern und Jugendlichen mit Mukoviszidose oder onkologischen Erkrankungen näher untersucht.

Um die Patienten keiner Strahlenbelastung auszusetzen und so auch häufige Verlaufsmessungen durchführen zu können, wurde als Methode der quantitative Ultraschall gewählt. Dabei werden im Transmissionsmodus die Abschwächung (BUA) und die Geschwindigkeit des Ultraschalls durch den Knochen (SOS) ermittelt. Eine Abnahme der gemessenen Werte steht für eine Abnahme der Knochendichte bzw. Knochenqualität, wobei BUA besonders von der trabekulären Separation, Konnektivität und Porosität, SOS von der räumlichen Orientierung und Elastizität abhängig ist. Das verwendete Gerät UBIS 5000 bestimmt diese Werte für eine Region of Interest des Calcaneus, die vorher nach einem standardisierten Verfahren manuell festgelegt wurde.

Nach der Erstellung von Normwerten wurden diese mit den Werten von Patienten mit Mukoviszidose verglichen und geprüft, ob sich die altersgemäße Knochendichtezunahme der Patienten innerhalb eines Jahres von der bei gesunden Probanden unterscheidet. Zudem wurden der Einfluss von Größe, Gewicht und sportlicher Aktivität auf die Knochendichte der erkrankten Kinder sowie der Zusammenhang zwischen Knochendichtewerten und knochenspezifischen Laborparametern überprüft.

Bei den Patienten mit onkologischen Erkrankungen wurde der Knochendichteverlauf dargestellt und die Messwerte der Patienten zu bestimmten Messzeitpunkten (3 und 9 Monate nach Therapiebeginn) mit den Normwerten verglichen.

Unterschiede in den Knochendichteverläufen wurden im Hinblick darauf untersucht, ob Patienten an Leukämien oder soliden Tumoren erkrankt waren und ob sie Therapieformen mit oder ohne Glukokortikoiden erhielten. Zudem wurde der Einfluss der Immobilisation der Patienten auf ihre Knochendichtewerte überprüft und die knochenspezifischen Laborparameter im Verlauf bestimmt.

Bei den Mukoviszidosepatienten zeigte sich ein signifikanter Unterschied der BUA-Werte gegenüber den Normwerten, bei den SOS-Werten ließ sich dieser Unterschied nicht belegen. Die altersgemäß zu erwartende Knochendichtezunahme innerhalb eines Jahres ergab weder bei den BUA- noch bei den SOS-Werten einen Unterschied gegenüber den Normwerten, wobei die SOS-Werte bei der Mehrzahl der Patienten sogar abnahmen. Die Überprüfung der Einflussfaktoren auf die Knochendichte zeigte einen Zusammenhang mit Größe und Gewicht der Patienten, wobei nach Berücksichtigung der Korrelation von Größe und Gewicht untereinander nur das Gewicht als korrelierende Variable übrig blieb. Dies zeigt, wie wichtig der Ernährungszustand der

Mukoviszidosepatienten für ihre Knochendichte ist. Zudem kann von einer positiven Auswirkung regelmäßiger sportlicher Aktivität ausgegangen werden, wobei zu berücksichtigen ist, dass die Altersstruktur in den hier untersuchten Gruppen nicht homogen ist und es so zu einer Verfälschung der Ergebnisse gekommen sein kann. Ein Zusammenhang von einigen knochenspezifischen Laborparametern (Procollagen-I-Propeptid, Knochenspezifische Alkalische Phosphatase, PYD und DPD) mit der BUA und von einem (PYD) mit der SOS konnte zwar nachgewiesen werden, nach Berücksichtigung des Alters als einflussnehmende Variable zeigt sich aber nur noch eine Korrelation zwischen BUA und PYD.

Bei den onkologischen Patienten wurden regelmäßige Verlaufsmessungen der Knochendichte innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung durchgeführt. In der graphischen Darstellung zeigen sich im Verlauf niedrigere BUA- und SOS-Werte als zum Zeitpunkt der Diagnosestellung, wobei keine kontinuierliche Abnahme im Therapieverlauf zu erkennen ist. Dies ist sowohl bei Patienten mit Leukämien, als auch bei Patienten mit soliden Tumoren der Fall, wobei die Abnahme der SOS-Werte bei Leukämiepatienten besonders deutlich ist. Ein statistischer Vergleich der 3 bzw. 9 Monate nach Therapiebeginn gemessenen BUA- und SOS-Werte mit den Normwerten ergab keine Unterschiede, hinsichtlich der Differenzierung zwischen Therapieprotokollen mit und ohne Glukokortikoiden konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede im Knochendichteverlauf belegt werden. Dagegen deuten die Studienergebnisse bei den onkologischen Patienten daraufhin, dass sportliche Aktivität, soweit möglich, einen positiven Einfluss auf die Knochendichte hat. In der graphischen Darstellung der Marker der Knochenformation und -resorption zeigte sich ein Anstieg der Procollagen-I-Propeptid-, der PYD- und der Parathormon-Werte gegenüber dem Ausgangswert, bei den übrigen Werten ließ sich keine klare Tendenz erkennen.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine deutliche Beeinträchtigung der Knochendichte und des Knochenstoffwechsels durch die untersuchten Erkrankungen oder deren Behandlung. Ein Nachteil ist, dass nicht zu allen Fragestellungen statistische Berechnungen durchgeführt werden konnten, da die Fallzahlen zu niedrig waren. Zudem lassen sich die Ergebnisse nur sehr eingeschränkt mit der gängigen Literatur vergleichen, da die meisten Untersuchungen mit DEXA-Geräten, welche die Knochendichte mittels Röntgenstrahlen messen, durchgeführt werden. Dabei erwies sich hier die Messmethode mittels quantitativem Ultraschall gerade für Verlaufsmessungen als sehr gut geeignet. Sie ist strahlungsfrei, kostengünstig, zeitsparend und trotzdem gut reproduzierbar.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Altersabhängiger Verlauf der Knochendichte (Bartl 2004, S.13)	7
Abbildung 2: Pathogenese der glukokortikoidinduzierten Osteoporose (Bartl 2004, S.128)	9
Abbildung 3: Regulation der Kalziumhomöostase (Schmidt et al. 1995, S.404)..	11
Abbildung 4: Einfluss von Vitamin D3 und PTH auf die Kalziummobilisation aus dem Knochen (Löffler et al. 1997, S.699).....	18
Abbildung 5: Typ-I-Kollagen-Abbauprodukte als Marker für die Knochenresorption (Bartl 2004, S.64)	21
Abbildung 6: Schema der Ultraschallmessung am Calcaneus (Prins et al. 1998, S.5).....	25
Abbildung 7: Standardisierte Lage der ROI (Tchassem Tagny 2003, S.34).....	27
Abbildung 8: Originalausdruck von UBIS 5000	28
Abbildung 9: Vergleich der BUA-Werte von Patienten mit Mukoviszidose (BUA muko) mit den Normwerten (BUA norm)	36
Abbildung 10: Vergleich der SOS-Werte von Patienten mit Mukoviszidose (SOS muko) mit den Normwerten (SOS norm)	37
Abbildung 11: Vergleich der Zunahme der BUA bei Mukoviszidosekranken (Diff BUA muko) mit der bei Gesunden (Diff BUA norm) innerhalb eines Jahres.....	38
Abbildung 12: Vergleich der Differenz der SOS-Werte bei Mukoviszidosekranken (Diff SOS muko) mit der von Gesunden (Diff SOS norm) innerhalb eines Jahres	39
Abbildung 13: Einfluss des Gewichts auf die BUA-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 61)	40
Abbildung 14: Einfluss der Größe auf die BUA-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 60)	41
Abbildung 15: Einfluss des Gewichts auf die SOS-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 61)	42

Abbildung 16: Einfluss der Größe auf die SOS-Werte bei Patienten mit Mukoviszidose (Fallzahl 60)	42
Abbildung 17: Altersverteilung der sportlichen Aktivität	43
Abbildung 18: Vergleich der Differenz zwischen BUA-Normwert und gemessenem BUA-Wert bezüglich sportlicher Aktivität	44
Abbildung 19: Vergleich der Differenz zwischen SOS-Normwert und gemessenem SOS-Wert bezüglich sportlicher Aktivität	45
Abbildung 20: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und Procollagen-I-Propeptid (ng/ml) unabhängig vom Alter	46
Abbildung 21: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und Knochenspezifischer Alkalischer Phosphatase (U/l) unabhängig vom Alter	47
Abbildung 22: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und PYD (pmol/μmol Krea) unabhängig vom Alter	48
Abbildung 23: Korrelation zwischen SOS (m/s) und PYD (pmol/μmol Krea) unabhängig vom Alter	49
Abbildung 24: Korrelation zwischen BUA (dB/MHz) und DPD (pmol/μmol Krea) unabhängig vom Alter	50
Abbildung 25: BUA-Werte der Probanden mit Leukämien im Verlauf	51
Abbildung 26: SOS-Werte der Probanden mit Leukämien im Verlauf	52
Abbildung 27: BUA-Werte der Probanden mit soliden Tumoren im Verlauf	53
Abbildung 28: SOS-Werte der Probanden mit soliden Tumoren im Verlauf	54
Abbildung 29: Vergleich der BUA-Werte onkologischer Patienten 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie (BUA 3Mo) mit den Normwerten (BUA Norm)	55
Abbildung 30: Vergleich der SOS-Werte onkologischer Patienten 3 Monate nach Beginn der Chemotherapie (SOS 3Mo) mit den Normwerten (SOS Norm)	56
Abbildung 31: Vergleich der BUA-Werte onkologischer Patienten 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie (BUA 9Mo) mit den Normwerten (BUA Norm)	57
Abbildung 32: Vergleich der SOS-Werte onkologischer Patienten 9 Monate nach Beginn der Chemotherapie (SOS 9Mo) mit den Normwerten (SOS Norm)	58
Abbildung 33: Vergleich der BUA-Werte bei Therapien mit (Glukokortikoide ja) und ohne (Glukokortikoide nein) Glukokortikoide	59

Abbildung 34: Vergleich der SOS-Werte bei Therapien mit (Glukokortikoide ja) und ohne (Glukokortikoide nein) Glukokortikoide.....	60
Abbildung 35: Parathormonwerte (pmol/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	62
Abbildung 36: Procollagen-I-Propeptidwerte (ng/ml) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	63
Abbildung 37: Vitamin D3-Werte (µg/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	64
Abbildung 38: Pyridinolin im Urin (pmol/µmol Krea) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	65
Abbildung 39: Desoxypyridinolin im Urin (pmol/µmol Krea) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	66
Abbildung 40: Kalzium im Urin (mmol/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	67
Abbildung 41: Phosphat im Urin (g/l) bei onkologischen Patienten zu den Zeitpunkten vor Therapiebeginn (0 Wo), nach 6 Wochen (6 Wo), nach 3 Monaten (3 Mo), nach 6 Monaten (6 Mo), nach 9 Monaten (9 Mo) und nach 12 Monaten (12 Mo).....	68

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Altersabhängiger Durchmesser der ROI	27
Tabelle 2: BUA-Normwerte weiblich	32
Tabelle 3: SOS-Normwerte weiblich	33
Tabelle 4: BUA-Normwerte männlich	34
Tabelle 5: SOS-Normwerte männlich	35
Tabelle 6: Statistische Daten der Parathormon-Werte bei onkologischen Patienten	62
Tabelle 7: Statistische Daten der Procollagen-I-Propeptidwerte bei onkologischen Patienten	63
Tabelle 8: Statistische Daten der Vitamin D3-Werte bei onkologischen Patienten	64
Tabelle 9: Statistische Daten der Pyridinolinwerte bei onkologischen Patienten.	65
Tabelle 10: Statistische Daten der Desoxypyridinolinwerte bei onkologischen Patienten	66
Tabelle 11: Statistische Daten der Kalziumwerte im Urin bei onkologischen Patienten	67
Tabelle 12: Statistische Daten der Phosphatwerte im Urin bei onkologischen Patienten	68

7.3 Literaturverzeichnis

Andersson, G.B., Bostrom, M.P.

Consensus summary on the diagnosis and treatment of osteoporosis.

Spine. 22 (Suppl.24) (1997) 63-65

Aris, R.M., Merkel, P.A., Bachrach, L.K., Borowitz, D.S., Boyle, M.P., Elkin, S.L., Guise, T.A., Hardin, D.S., Haworth, C.S., Holick, M.F., Joseph, P.M., O'ØBrien, K., Tullis, E., Watts, N.B., White, T.B.

Consensus statement: guide to bone health and disease in cystic fibrosis.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 90 (2005) 1888-1896

Arikoski, P., Komulainen, J., Riikonen, P., Parviainen, M., Jurvelin, J.S., Voutilainen, R., Kröger, H.

Impaired development of bone mineral density during chemotherapy: a prospective analysis of 46 children newly diagnosed with cancer.

J. Bone. Miner. Res. 14 (1999) 2002-2009

Arikoski, P., Komulainen, J., Riikonen, P., Voutilainen, R., Knip, M., Kröger, H.

Alterations in bone turnover and impaired development of bone mineral density in newly diagnosed children with cancer: a 1-year prospective study.

J. Clin. Endocrinol. Metab. 84 (1999) 3174-3181

Bartl, R.

„Osteoporose: Prävention-Diagnostik-Therapie“

Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2004, 2.Auflage

Bath, L.F., Crofton, P.M., Evans, A.E., Ranke, M.B., Elmlinger, M.W., Kelnar, C.J., Wallace, W.H.

Bone turnover and growth during and after chemotherapy in children with solid tumors.

Pediatr. Res. 55 (2004) 224-230

Bhudhikanok, G.S., Lim, J., Marcus, R., Harkins, A., Moss, R.B., Bachrach, L.K.

Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis.

Pediatrics. 97 (1996) 103-111

Bhudhikanok, G.S., Wang, M.C., Marcus, R., Harkins, A., Moss, R.B., Bachrach, L.K.

Bone acquisition and loss in children and adults with cystic fibrosis: a longitudinal study.

J. Pediatr. 133 (1998) 18-27

Boot, A.M., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Hählen, K., Krenning, E.P., de Muinck, Keizer-Schrama, S.M.

Bone mineral density in children with acute lymphoblastic leukaemia.
Eur. J. Cancer. 35 (1999) 1693-1697

Breen, S.A., Millest, A.J., Loveday, B.E., Johnstone, D., Waterton, J.C.
Regional analysis of bone mineral density in the distal femur and proximal tibia
using peripheral quantitative computed tomography in the rat in vivo.
Clacif. Tissue Int. 58 (1996) 449-453

Buntain, H.M., Greer, R.M., Schluter, P.J., Wong, J.C.H., Batch, J.A., Potter,
J.M., Lewindon, P.J., Powell, E., Wainwright, C.E., Bell, S.C.
Bone mineral density in australian children, adolescents and adults with cystic
fibrosis: a controlled cross sectional study.
Thorax. 59 (2004) 149-155

Buntain, H.M., Schluter, P.J., Bell, S.C., Greer, R.M., Wong, J.C., Batch, J.,
Lewindon, P., Wainwright, C.E.
Controlled longitudinal study of bone mass accrual in children and adolescents
with cystic fibrosis.
Thorax. 61 (2006) 146-154

Conway, S.P., Morton, A.M., Oldroyd ,B., Truscott, J.G., White, H., Smith, A.H.,
Haigh, I.
Osteoporosis and osteopenia in adults and adolescents with cystic fibrosis:
prevalence and associated factors.
Thorax. 55 (2000) 798-804

Damilakis, J., Papadakis, A., Perisianakis, K., Gourtsoyiannis, N.
Broadband ultrasound attenuation imaging: influence of location of region of
measurement.
Eur. Radiol. 11 (2001) 1117-1122

El-Ziny, M.A., Al-Tonbary, Y.A., Salama, O.S., Bakr, A.A., Al-Marsafawy, H.,
Elsharkawy, A.A.
Low turnover bone disease in egyptian children with acute leukemia.
Hematology. 10 (2005) 327-333

Ferreti, J.L.
Perspectives of pQCT technology associated to biomechanical studies in skeletal
research employing rat models.
Bone. 17(Suppl. 4) (1995) 353-364

Glüer, C.-C., Barkmann, R., Heller, M.
Quantitativer Ultraschall: Status1999.
Radiologe. 39 (1999) 213-221

Genant, H.K., Engelke, K., Fuerst, T., Glüer, C.-C., Grampp, S., Harris, S.T., Jergas, M., Lu, Y., Majumdar, S., Mathur, A., Takada, M.
Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art.
J. Bone. Miner. Res. 11 (1996) 707-730

Gerlinghoff, M., Backmund, H.
„Essen will gelernt sein: Ess-Störungen erkennen und behandeln“
Beltz Verlag, Weilheim-Basel, 2000

Greer, R.M., Buntain, H.M., Potter, J.M., Wainwright, C.E., Wong, J.C., O'Rourke, P.K., Francis, P.W., Bell, S.C., Batch, J.A.
Abnormalities of the PTH-vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls.
Osteoporos. Int. 14 (2003) 404-411

Grier, S.J., Turner, A.S., Alvis, M.R.
The use of dual-energy x-ray absorptiometry in animals.
Invest. Radiol. 31 (1996) 50-62

Gronowitz, E., Garemo, M., Lindblad, A., Mellstrom, D., Strandvik, B.
Decreased bone mineral density in normal-growing patients with cystic fibrosis.
Acta. Paediatr. 92 (2003) 688-693

Haslam, R.H.M., Borovnicar, D.J., Stroud, D.B., Strauss, B.J.G., Bines, J.E.
Correlates of prepubertal bone mineral density in cystic fibrosis.
Arch. Dis. Child. 85 (2001) 166-171

Hörmann, P.
„Biochemische Marker des Knochenstoffwechsels bei ovariectomierten Ratten unter Phytoöstrogentherapie“
Dissertation LMU München, 2001

Husain, S.M., Mughal, Z., Williams, G., Ward, K., Smith, C.S., Dutton, J., Fraser, W.D.
Arch. Dis. Child. 80 (1999) 370-373

Jerosch, J., Bader, A., Uhr, G.
„Knochen: curasan Taschenatlas spezial“
Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2002

Jung, V.
„Knochendichtemessungen mittels hochauflösender DXA und pQCT im Osteoporosemodell der ovariectomierten Ratte unter Phytoöstrogentherapie“
Dissertation LMU München, 2004

Kanis, J.A.

„Osteoporose“

Blackwell Wissenschafts-Verlag GmbH, Berlin, 1995

Kaiser, H., Ringe, J.D.

„Cortison und Osteoporose“

Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996

Koletzko, B.

„van Harnack: Kinderheilkunde“

Springer- Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2000, 11.Auflage

Lequin, M.H., van der Sluis, I.M., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Hop, W.J., van Rijn, R.R., de Muinck Keizer-Schrama, S.F., van Kuijk, C.

A longitudinal study using tibial ultrasonometry as a bone assessment technique in children with acute lymphoblastic leukaemia.

Pediatr. Radiol. 33 (2003) 162-167

Löffler, G., Petrides, P.E.

„Biochemie und Pathobiochemie“

Springer- Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1997, 5. Auflage

Pollähne, W., Grieser, T., Pfeifer, M., Minne, H.W.

„Diagnostik und Differentialdiagnostik primärer und sekundärer Osteoporosen: Unter besonderer Berücksichtigung der bildgebenden Verfahren“

Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1996

Prins, S.H., Jørgensen, H.L., Jørgensen, L.V., Hassager, C.

The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review.

Clin. Physiol. 18 (1998) 3-17

Prolagen-C®-IEMA 1999, Enzymimmunoassay zur Bestimmung von C-terminalem Propeptid des Typ I-Kollagens (CICP) im Serum.

Quiddel Deutschland GmbH, Stand Juni 1999

Rosano, T.G., Peaston, R.T., Bone, H.G., Woitge, H.W., Francis, M.R., Seibel, M.J.

Urinary free deoxypyridinoline by chemiluminescence immunoassay: analytical and clinical evaluation.

Clin. Chem. 44 (1998) 2126-2132

Roux, C., Fournier, B., Laugier, P., Chappard, C., Kolta, S., Dougados, M., Berger, G.

Broadband ultrasound attenuation imaging: a new imaging method in osteoporosis.

J. Bone. Miner. Res. 11 (1996) 1112-1118

Saß, H., Wittchen, H.-U., Zaudig, M., Houben, I.

„Diagnostische Kriterien: DSM-IV“
Hogrefe-Verlag, Göttingen-Bern-Toronto-Seattle, 1998

Schmidt, R.F., Thews, G.
„Physiologie des Menschen“
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 1995, 26. Auflage

Sitzmann, F.C.
„Pädiatrie, Duale Reihe“
Hippokrates Verlag, Stuttgart, 1995

Sood, M., Hambleton, G., Super, M., Fraser, W.D., Adams, J.E., Mughal, M.Z.
Bone status in cystic fibrosis.
Arch. Dis. Child. 84 (2001) 516-520

Tchasse Tagny, U.
„Sonographische Bestimmung der Knochendichte bei gesunden und chronisch
kranken Kindern und Jugendlichen“
Dissertation TU München, 2003

UBIS 5000. Ultraschall-Knochendichte-Scanner. Bedienerhandbuch.
DMS Diagnostic Medical Systems, Ausgabe April 1998

Van den Bergh, J.P.W., Noordam, C., Thijssen, J.M., Otten, B.J., Smals, A.G.H.,
Hermus, A.R.M.M.
Measuring skeletal changes with calcaneal ultrasound imaging in healthy
children and adults: the influence of size and location of the region of interest.
Osteoporose Int. 12 (2001) 970-979

Van der Sluis, I.M., de Muinck Keizer-Schrama, S.M.P.F.
Osteoporosis in childhood: bone density of children in health and disease.
J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 14 (2001) 817-832

Van der Sluis, I.M., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Hahlen, K., Krenn, E.P. de
Muinck Keizer-Schrama, S.M.
Altered bone mineral density and body composition, and increased fracture risk
in childhood acute lymphoblastic leukemia.
J. Pediatr. 141 (2002) 204-210

7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr. B. Pontz für seine geduldige Unterstützung.

Allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Stoffwechsellabors, der onkologischen Station und der Ambulanz der Kinderklinik München-Schwabing möchte ich für die gute kollegiale Zusammenarbeit danken.

Für die Hilfe bei der statistischen Auswertung danke ich Fr. Busch vom IMSE der TU- München.

Ganz herzlich möchte mich bei meinen Eltern, meinem Mann und meinen Töchtern Kaya und Nia für ihre Geduld und Unterstützung bedanken.

Und natürlich danke ich auch meinen übrigen Familienmitgliedern und Freunden, die mir bei diversen Problemen mit Rat und Tat zur Seite standen.