

# 1 Einleitung

## 1.1 Osteoporose

Die Osteoporose ist die häufigste metabolische Skeletterkrankung und wurde laut „National Institute of Health Consensus Conference“, Hongkong, 1993 definiert als systemische Erkrankung des Skelettsystems mit Verringerung der Knochenmasse und Veränderung der Mikroarchitektur des Knochengewebes sowie einer daraus folgenden Erhöhung der Knochenbrüchigkeit und Zunahme des Frakturrisikos (1). Da nicht nur Veränderungen der Knochenmasse für die Entstehung einer Osteoporose ursächlich sind, wurde die Osteoporose 2001 vom „National Institute of Health Consensus Conference“ neu definiert. Sie wird jetzt als eine durch verminderte Knochenfestigkeit charakterisierte Skeletterkrankung beschrieben, die Personen für ein erhöhtes Frakturrisiko prädisponiert (2).

Die durch die demographische Entwicklung bestehende große Anzahl an Betroffenen, die bei Erkrankung beeinträchtigte Lebensqualität und die steigende finanzielle Belastung des Gesundheitssystems erklären die Aufnahme der Osteoporose in die Liste der wichtigsten Krankheiten der Menschheit durch die World Health Organisation (WHO) und das Interesse der Öffentlichkeit an der Erkrankung (3). In Deutschland erleiden schätzungsweise 200.000 Frauen jährlich eine Wirbelkörperfraktur mit deutlich steigender Inzidenz im Alter; die entstehenden Kosten betragen etwa 3-4 Milliarden Euro/Jahr. In den großen Studien EPOS (European Prospective Osteoporosis Study) und EVOS (European Vertebral Osteoporosis Study) wurden erstmals Daten großer europäischer Populationen veröffentlicht (4, 5). Einer anderen Untersuchung zufolge liegt die Summe der Schenkelhalsfrakturen bei Männern und Frauen in Deutschland jährlich bei 150.000 mit dadurch bedingten, jährlichen Kosten von ca. 3 Milliarden Euro (6). Klinische Bedeutung erhält die Osteoporose durch das gehäufte Auftreten traumainadäquater Frakturen. Der Verlust an Knochenfestigkeit erhöht das Frakturrisiko für das betroffene Skelett, wobei die Wirbelkörper, der distale Radius und das proximale Femur am häufigsten betroffen sind.

Für die Diagnostik der Osteoporose wird die so genannte Knochenflächenbelegung (Knochenmasse pro Knochenfläche; gemessen mittels DXA (dual-photon X-ray

absorptiometry)), oftmals synonym mit dem Begriff „Knochendichte“ verwendet, herangezogen. Sie ist keine definierte physikalische Größe, sondern stellt einen Ausdruck für Knochenveränderungen dar. Laut WHO ist eine Knochenflächenbelegung bis zu einer Erniedrigung von einer Standardabweichung des Mittelwertes junger Erwachsener normal. Bei einer Verminderung um mehr als 2,5 Standardabweichungen (so genannter T-score) liegt eine Osteoporose vor (3). Bereits eine Erniedrigung der Knochenmasse um eine Standardabweichung erhöht das Risiko für nichtvertebrale Frakturen um 50-100% (7, 8).

Physiologisch nehmen die Knochenmasse, die Knochenlänge und die Kortikalisdicke in Kindheit und Jugend bis zum Wachstumsende zu und erreichen nach der Pubertät mit dem Alter von 18-25 Jahren ihr Maximum (so genannte „peak bone mass“) (9). Diese Veränderungen werden durch die verschiedenen osteodensitometrischen Verfahren unterschiedlich gut erfasst (10, 11). Die „peak bone mass“ ist jedoch individuell unterschiedlich, da sie von der Körpergröße des Individuums, der auf den Knochen einwirkenden Muskelkraft und dem Metabolismus abhängig ist. Während die physikalische Knochendichte zeitlebens konstant bleibt, sinkt die Knochenmasse nach der Pubertät stetig ab. Pathologische, atraumatische Frakturen gehen jedoch nicht zwangsläufig mit einer verringerten Knochenmasse einher, sondern beschreiben vielmehr eine herabgesetzte Knochenfestigkeit im Rahmen der Anpassung an die äußeren Umstände (Wachstum, Muskelkraft und mechanische Einflüsse), denen der Knochen nicht standhalten kann. Dies kann auch durch Veränderungen der Mikro- und Makrostruktur des Knochens ohne Änderungen der Knochenmasse bedingt sein. Zahlreiche Faktoren wie Ernährung, Kalziumaufnahme, Körpergewicht, körperliche Aktivität, genetische Konstellation, Geschlecht, Erkrankungen und Exposition gegenüber Risikofaktoren (vergleiche Tabelle 1) beeinflussen die Knochenentwicklung während des Wachstums (12, 13).

Problematisch sind in diesem Zusammenhang die Definitionen der Begriffe „Knochenmasse“ und „Knochendichte“. Den größten Einfluss auf die Entwicklung der Knochenmasse haben Körpergröße und Muskelkraft. Physikalisch ist die Knochendichte definiert als Knochenmasse pro Volumeneinheit, das heißt, sie ist unabhängig von der Größe des Knochens. Die osteodensitometrischen Verfahren benutzen den Begriff „Knochendichte“ für die Absorption von Röntgenstrahlen durch einen Knochen pro Fläche (DXA) bzw. Volumen (QCT (quantitative

Computertomographie)). Die mittels DXA bestimmte Knochenflächenbelegung ist somit abhängig von der Knochenmasse und der Knochengröße bzw. -dicke. Kleine Individuen haben folglich eine niedrigere gemessene Knochendichte/Fläche als größere, obwohl die eigentliche physikalische Knochendichte gleich ist.

Pathogenetisch lässt sich die Osteoporose in primäre und sekundäre Formen einteilen. Bei der primären Osteoporose handelt es sich um postmenopausale und senile Veränderungen an der Knochenarchitektur, bei der sekundären ist ein definierter pathogenetischer Faktor bekannt. Bei der idiopathischen Osteoporose ist die Ursache unbekannt. Die primäre Form betrifft überwiegend Frauen in der zweiten Lebenshälfte, bei Männern handelt es sich oft um sekundäre Osteoporosen.

## **1.2 Osteoporose im Kindes- und Jugendalter**

Die Entstehung einer Osteoporose ist bereits im Kindes- und Jugendalter möglich, wobei es sich in der Mehrzahl um sekundäre Formen handelt. Nur sehr selten liegt als primäre Form die so genannte idiopathische juvenile Osteoporose vor.

Tabelle 1: Einteilung und Ätiologie der Osteoporose im Kindes- und Jungendalter (modifiziert nach Harrison) (14, 15)

### Primäre Osteoporose

Idiopathische, juvenile Osteoporose

### Sekundäre Osteoporose

hypogonadal

Turner-Syndrom, Klinefelter-Syndrom, Anorexia nervosa, hypothalamische Amenorrhoe, Hyperprolaktinämie

endokrin

Cushing-Syndrom, Hyperparathyreoidismus, Hyperthyreose, insulinpflichtiger Diabetes mellitus, Akromegalie, Nebenniereninsuffizienz

nutritiv und gastrointestinal

Malnutrition, parenterale Ernährung, Malabsorption, Maldigestion, schwere Lebererkrankungen

hämatologisch

Lymphome, Leukämien, Hämophilie, Thalassämie

erblich

Osteogenesis imperfecta, Marfan-Syndrom, Hypophosphatämie, Glykogenspeicherkrankheiten, Homozystinurie, Ehlers-Danlos-Syndrom, Porphyrrie, Menkes-Syndrom, bullöse Epidermolyse, cystische Fibrose

rheumatologische Erkrankungen

Juvenile idiopathische Arthritis, systemischer Lupus erythematodes, Kawasaki-Syndrom, Purpura rheumatica Schoenlein-Henoch, Rheumatisches Fieber, familiäres Mittelmeerfieber

andere

Immobilisation, multiple Sklerose, Sarkoidose, Amyloidose

medikamentös

Glukokortikoide, Ciclosporin, Antikonvulsiva, Heparin, u.a.

## 1.3 Diagnostik

Verschiedene Möglichkeiten stehen für die Diagnostik der Osteoporose zur Verfügung. Das folgende Stufenschema wurde vom Dachverband Deutschsprachiger Wissenschaftlicher Gesellschaften für Osteologie (DVO) als sogenannte „Hochrisiko-Strategie“ zur Erfassung besonders gefährdeter Patientinnen erarbeitet.

### 1.3.1 Anamnese und körperliche Untersuchung

Aktuelle Beschwerden (Schmerzen, Allgemeinzustand), Fraktur- und Sturzanamnese, Vorgeschichte, Messung von Körpergröße und -gewicht

### 1.3.2 Bildgebende Verfahren

#### Konventionelle Röntgenuntersuchung

Die konventionelle Röntgenuntersuchung ist sowohl zur Differentialdiagnostik als auch zum Frakturnachweis und zur Prognoseabschätzung indiziert. Sie eignet sich jedoch nicht zur Frühdiagnostik der Osteoporose. Transparenzänderungen sind erst ab einem Knochensubstanzverlust von 30-40% zu erkennen (Verminderung der Trabekelstruktur, Akzentuierung der Wirbelkörperdeckplatten) (16).

#### Osteodensitometrie

Die densitometrischen Verfahren ermöglichen die Erfassung des Knochenmineralgehaltes (bone mineral content (BMC) oder bone mineral density (BMD)) und erlauben indirekt auch eine Aussage über Veränderungen der Knochenmakrostruktur (QCT, pQCT). In der heutigen Praxis angewendet werden zweidimensionale Verfahren wie die Zwei-Energien-Röntgen-Absorptiometrie (dual-photon X-ray-absorptiometry, DXA) und volumenbezogene Techniken wie die quantitative Computertomographie (QCT) oder die periphere quantitative Computertomographie (pQCT). Die DXA (3-10  $\mu$ Sv) und pQCT (> 1  $\mu$ Sv) sind im Vergleich zu QCT (> 50  $\mu$ Sv) mit einer geringeren Strahlenexposition verbunden (17). Nicht mehr gebräuchliche Methoden sind die Single-Photon-Absorptiometrie (SPA) und

die Dual-Photon-Absorptiometrie (DPA), die nur der Vollständigkeit halber genannt werden sollen.

### Quantitativer Ultraschall

Der quantitative Ultraschall als neueres Verfahren wird bislang in wissenschaftlichen Studien zur Frakturrisikoerfassung bei Osteoporose im Vergleich zu DXA, QCT und pQCT eingesetzt und wird als weitere Untersuchungstechnik unter 2.4, 2.5 und 3.4 näher erläutert. Ein routinemäßiger Einsatz zur Osteoporosedagnostik ist hingegen derzeit noch nicht ausreichend durch Evidenz basiert (DVO-Leitlinien).

### 1.3.3 Basislabor

BSG/CRP, Blutbild, im Serum: Kalzium, Phosphat, alkalische Phosphatase, GGT, Kreatinin, basales TSH, Eiweiß-Immunelektrophorese zum Ausschluss entzündlicher, maligner oder hämatologischer Erkrankungen

### 1.3.4 Biopsie

Die Knochenbiopsie wird insgesamt selten durchgeführt und dient insbesondere zur Differentialdiagnostik; selten ist die Indikation zur Therapiekontrolle durch Biopsie gegeben.

## 1.4 Der quantitative Ultraschall

Für die Anwendung des Ultraschalls als Messverfahren wurden mehrere Geräte entwickelt. In der Regel gibt ein quantitatives Messergebnis („speed of sound“ (SOS) oder „Breitband Ultraschallabschwächung“ (BUA)) Aufschluss über die Knochenmaterialeigenschaften (18). Bildgebende QUS-Geräte verwenden das Bild nur als Hilfe für die korrekte Platzierung des Ultraschallkopfes am Messort und nicht als Informationsquelle für die Diagnostik (19, 20).

Alle Geräte analysieren die Veränderungen von Ultraschallwellen beim Durchtritt durch den Knochen. Die Wechselwirkungen verändern die Geschwindigkeit der Ultraschallwellen und führen zu einer Abnahme der transmittierten Schallenergie. Die aktuell verfügbaren US-Geräte können zwei verschiedene Parameter messen: die Schallgeschwindigkeit („speed of sound“, SOS), und die „Breitband Ultraschallabschwächung“ („broadband ultrasound attenuation“, BUA).

Die Schallgeschwindigkeit ist eine Materialkonstante und wird mit der Einheit Meter pro Sekunde (m/s) angegeben. Nur wenige Geräte bestimmen isoliert die echte mittlere Knochenleitgeschwindigkeit. Häufig bezeichnet die SOS die mittlere Schallgeschwindigkeit durch die gesamten Gewebestrukturen, was zusätzlich zu dem zu messenden Knochen das bedeckende Weichteilgewebe einschließt (18). Wird Wasser als Kopplungsmedium genutzt, so wird auch die Schallgeschwindigkeit im Wasser mitgemessen (21). Diese unterschiedlichen Definitionen sowie die Untersuchung an verschiedenen Messorten und Knochenarten führen dazu, dass mit unterschiedlichen Verfahren gewonnene Messergebnisse nicht miteinander verglichen werden können. Unterschieden werden zudem Messorte mit vorwiegend trabekulärer oder kortikaler Knochenstruktur. Die Messungen können in Quer-Transmission (QT) und in Längs-Transmission (LT) hinsichtlich der Position des Schallkopfes zum Knochen vorgenommen werden. Die verschiedenen Geräte zur Messung der SOS reflektieren partiell ähnliche, teilweise aber auch ergänzende oder andere Informationen über die Material- und Struktureigenschaften des Knochens. Die Knochenmasse beeinflusst die „speed of sound“ (SOS) nicht.

Als zweiter Messparameter existiert die so genannte „Breitband-Ultraschallabschwächung“ (BUA), welche bei Nutzung eines breiten Frequenzspektrums (typischerweise 0,2 – 0,6 MHz) vor allem die Abnahme der transmittierten Schallenergie erfasst. Das Ergebnis wird nicht nur von der Ultraschallabsorption beeinflusst, sondern auch besonders von der Ultraschallstreuung, denn beide Faktoren tragen zum Verlust der Schallenergie bei. Auch bei der Messung der BUA sind die Ergebnisse von verschiedenen Geräten nicht identisch. Bisher wird die BUA diagnostisch nur als Messung am überwiegend trabekulären Kalkaneus benutzt.

Tabelle 2: verschiedene QUS-Geräte; das für diese Studie genutzte Gerät Sunlight Omnisense™ (Sunlight Ltd.) ist hervorgehoben (18)

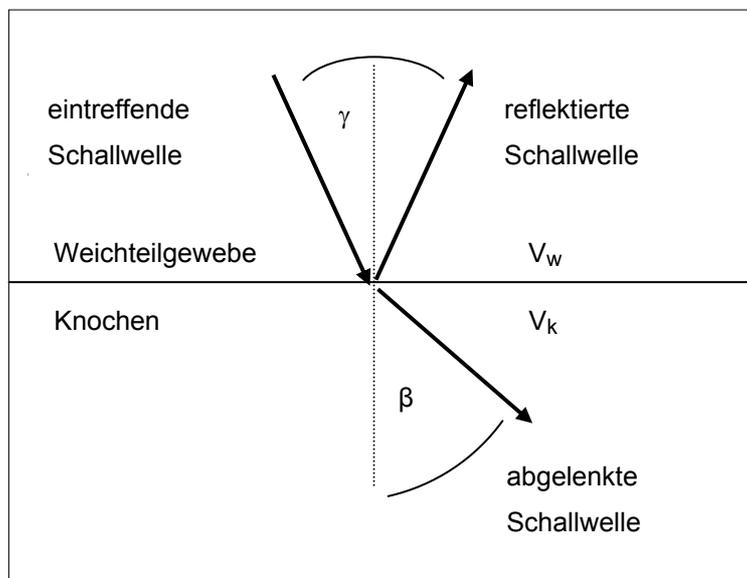
Gerät	Messort	trabekulär BUA	trabekulär SOS	kortikal SOS	Kopp- lung	bild- gebend
Lunar Achilles ( Plus )	Kalkaneus	QT	QT	---	H <sub>2</sub> O	---
Hologic UBA 575+	Kalkaneus	QT	QT	---	H <sub>2</sub> O	---
Hologic Sahara	Kalkaneus	QT	QT	---	Gel	---
McCue Cuba Clinical	Kalkaneus	QT	QT	---	Gel	---
Norland Paris	Kalkaneus	QT	QT	---	Gel	---
Metra QUS-2	Kalkaneus	QT	---	---	Gel	scan
Medilink Osteospace	Kalkaneus	QT	QT	---	Gel	---
Osteometer DTU- one	Kalkaneus	QT	QT	---	H <sub>2</sub> O	+
DMS UBIS 5000	Kalkaneus	QT	QT	---	H <sub>2</sub> O	+
Myriad SoundScan	Tibia	---	---	LT	Gel	---
IGEA DBM-Sonic	Phalangen	---	---	QT	Gel	---
<b>Sunlight Omnisense</b>	<b>Phalangen, Radius, Tibia</b>	---	---	<b>LT</b>	<b>Gel</b>	---

QT : Quertransmission

LT : Längstransmission

## 1.5 Ultraschallverfahren

Der Ultraschallkopf entsendet aus zwei Umwandlern (Ultraschallerzeuger, Sender) im Schallkopf Ultraschallwellen mit einer Frequenzspanne von 0.5 – 2.0 MHz (zentrale Frequenz 1,25 MHz), die zuerst auf das dem Knochen aufliegende Weichteilgewebe, dann auf den Knochen auftreffen (Abbildung 1). Ein Teil der Schallwellen wird direkt in Richtung Schallkopf zurückreflektiert (22, 23). Die US-Wellen werden beim Eintritt in das Weichteilgewebe bzw. den Knochen in jeweils unterschiedlichen, von der Dichte bzw. der akustischen Impedanz des Gewebes abhängigen Winkeln gebrochen. Ebenfalls von der Gewebedichte abhängig unterscheiden sich die Geschwindigkeiten, mit denen sich die US-Wellen ausbreiten (Abbildung 2).



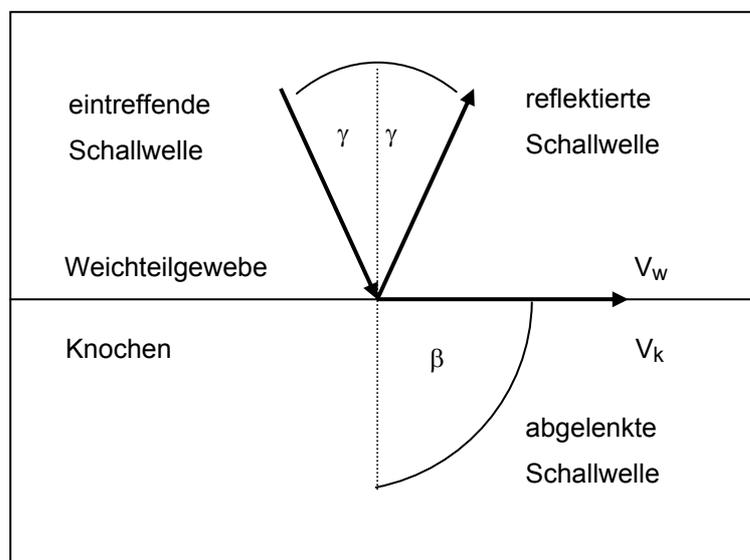
- $\beta$ : Winkel der Ablenkung beim Eintritt der US-Wellen in den Knochen
- $\gamma$ : Winkel der Ablenkung beim Eintritt der US-Wellen in das Weichteilgewebe
- $v_k$ : Geschwindigkeit der US-Wellen im Knochen
- $v_w$ : Geschwindigkeit der US-Wellen im Weichteilgewebe

Abbildung 1: Reflexion und Brechung von US-Wellen im Gewebe (24)

Gemäß dem Snellschen Gesetz lässt sich folgende Gleichung aufstellen:

$$\frac{\sin(\beta)}{\sin(\gamma)} = \frac{v_k}{v_w}$$

Beide Winkel stehen in unmittelbarer Abhängigkeit zueinander. Bei einem definierten Winkel  $\gamma$  beträgt der Winkel  $\beta$  genau  $90^\circ$ . In diesem Fall laufen die US-Wellen genau parallel zur Knochenoberfläche (Abb. 3).



- $\beta$ : Winkel der Ablenkung beim Eintritt der US-Wellen in den Knochen
- $\gamma$ : Winkel der Ablenkung beim Eintritt der US-Wellen in das Weichteilgewebe
- $v_k$ : Geschwindigkeit der US-Wellen im Knochen
- $v_w$ : Geschwindigkeit der US-Wellen im Weichteilgewebe

Abbildung 2: Prinzip der parallelen Schallausbreitung in der Kortikalis (24)

Sin  $\beta$  ist bei einem Winkel von  $90^\circ = 1$ ,  $v_k$  lässt sich nun folgendermaßen berechnen:

$$v_k = \frac{v_w}{\sin(\gamma)}$$

Ein Teil der gesendeten Schallwellen wird im Weichteilgewebe oder an der Knochenoberfläche reflektiert, ein anderer Teil durchdringt den Knochen und wird lediglich abgelenkt. Ein großer Teil passiert mit einem festgelegten Winkel  $\gamma$  das Weichteilgewebe und breitet sich parallel zur Knochenoberfläche aus, bevor sie zurück zum Schallkopf gelangen (25). Die sich in longitudinaler Richtung zur Knochenoberfläche fortsetzenden Schallwellen sind die am schnellsten fortgeleiteten und erreichen als erste den Empfänger (Ultraschalldetektoren) im Schallkopf. Bei den verwendeten Schallwellen mit einem zentralen Frequenzbereich von 1,25 MHz bewegt sich der Ultraschall wesentlich schneller durch die relativ dichte, kortikale Knochenschicht (etwa 4000 m/s) als durch die angrenzende trabekuläre Schicht (etwa 1800 m/s). Im umliegenden Gewebe werden die Schallwellen deutlich langsamer fortgeleitet. Die Zeit zwischen dem Senden und Empfangen des Ultraschallsignals ist der vom Sunlight Omnisense™ gemessene Parameter. Diese Zeit wird beeinflusst von der SOS des Knochens, von der SOS des umliegenden Gewebes, dem durchschnittlichen Abstand zwischen Umwandlern und Knochen und dem Winkel zwischen Knochenoberfläche und den Umwandlern im Schallkopf. Das Omnisense-Softwareprogramm berücksichtigt diese Einflüsse und berechnet die Zeit der Schallfortleitung der schnellsten Schallwellen entlang der Knochenkortikalis über eine definierte Länge, so dass das Ergebnis weitgehend unbeeinflusst von Kutis und Subkutis ist. Die Eindringtiefe der longitudinal laufenden und gemessenen Ultraschallwellen im Knochen beträgt 2-6 mm, so dass die gemessene Schallgeschwindigkeit nur eine Aussage über die Beschaffenheit der äußeren Knochenmatrix treffen kann (23).

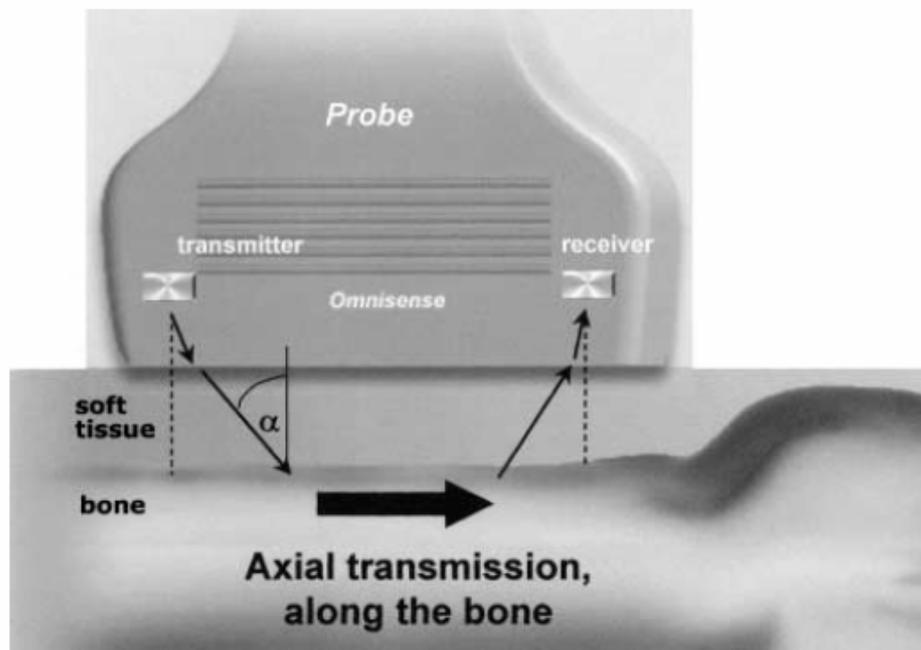


Abbildung 3: Positionierung des Schallkopfes und schematische Darstellung der QUS-Messung in Längstransmission (26)

## 1.6 Einsatz des quantitativen Ultraschalls im Kindes- und Jugendalter

Der Einsatz des QUS im Kindes- und Jugendalter ist unter zwei verschiedenen Ansätzen vorstellbar:

- Knochendichtemessungen werden zur Diagnostik und zur Verlaufskontrolle bei Patienten mit osteopenie- bzw. osteoporoseassoziierten Erkrankungen oder Medikationen, die den Knochenstoffwechsel beeinflussen, durchgeführt (Tab. 1). Besonders für wiederholte Untersuchungen wäre ein Verfahren ohne Strahlenexposition von großem Vorteil.
- Der QUS könnte als strahlungsfreies Verfahren zur Beurteilung der Knochenmaterialeigenschaften bei gesunden Kindern und Jugendlichen dienen, um mit Verlaufs- und Kontrolluntersuchungen die Knochenentwicklung zu verfolgen.

Der dreidimensionalen Knochenentwicklung während des Wachstums werden zweidimensionale Verfahren wie die DXA nicht gerecht. Subkutanes und peritoneales

Fettgewebe beeinflussen die DXA-Ergebnisse ebenso wie die Knochengröße (27, 28). Verlaufsuntersuchungen sind nur schwer reproduzierbar und Bewegungsartefakte bei relativ langen Messzeiten stellen insbesondere bei kleinen Kindern ein Problem dar. Die pQCT und QCT als dreidimensionale Densitometrieverfahren erhalten daher Vorzug, die QCT ist aber im Vergleich zur DXA mit einer höheren Strahlenexposition verbunden (29). Die QCT-Messungen können durch die mit dem Alter zunehmende Fettanreicherung im Knochen beeinflusst werden, was jedoch erst ab dem höheren Lebensalter von etwa 50 Jahren relevant ist (30). Während die QCT tatsächlich die Dichte und die DXA die Flächenbelegung von Knochengewebe (Gehalt an Hydroxylapatit) messen, wird der QUS multifaktoriell über die Materialeigenschaften und Architektur des Knochens beeinflusst (31, 32) und könnte im Vergleich zu DXA und QCT ergänzende Informationen liefern (33-36). Der quantitative Ultraschall als neueres Verfahren lieferte für die Frakturrisikoabschätzung bei Erwachsenen bereits viel versprechende Studienergebnisse, die in der Diskussion erwähnt werden.

## **1.7 Zielpunkte der Studie**

Die Studie wurde mit folgenden Zielpunkten durchgeführt:

- Bestimmung der Langzeit-in-vitro Präzisionen des Gerätes sowie der in-vivo Präzisionen mit und ohne Neubestimmung der Messmarkierung (so genannte Kurz- und Langzeitpräzisionen)
- Erstellung von Referenzdaten an den Messorten distaler Radius, mittlere Tibia und Grundphalanx Digitus III für den klinischen Einsatz an kaukasischen Mädchen zwischen 7 und 18 Jahren
- Untersuchung der Altersabhängigkeit der Knochenleitgeschwindigkeit für das Sunlight Omnisense™ Ultraschallgerät bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 7-18 Jahren an drei verschiedenen Messorten (Tibia, Radius und Grundphalanx Digitus III) als Voraussetzung für die klinische Anwendung
- Veränderung der Schallgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Pubertätsstadium
- Darstellung möglicher Einflussgrößen auf Veränderungen der Knochenleitgeschwindigkeit

- Vor- und Nachteile des Sunlight Omnisense™ in der klinischen Anwendung bei Kindern und Jugendlichen

Auf einen Vergleich mit einer etablierten Methode wie beispielsweise der DXA oder QCT musste aufgrund der Strahlenexposition bei gesunden Kindern und Jugendlichen verzichtet werden. Die Untersuchungen wurden sowohl an weiblichen als auch an männlichen kaukasischen Kindern und Jugendlichen durchgeführt. Da die Probanden geschlechterspezifisch getrennt gemessen und ausgewertet wurden, ergaben sich zwei Dissertationsthemen. Diese Arbeit umfasst die Vorbereitung und Durchführung der Studie an den weiblichen Probanden sowie die Auswertung und Niederschrift der Ergebnisse dieser Probandengruppe.