

4 Diskussion

Der quantitative Ultraschall (QUS) ist im Vergleich zu den osteodensitometrischen Verfahren eine relativ neue Methode. Veränderungen der SOS-Messwerte reflektieren physikalisch die Änderung der Materialeigenschaften und der Knochenarchitektur, während Veränderungen der Knochenmasse die SOS nicht wesentlich beeinflussen.

Vor und während der Durchführung dieser Studie lieferte der QUS in mehreren Studien an post- und prämenopausalen Frauen bereits überzeugende Ergebnisse (44-49). Es wurden signifikante Unterschiede zwischen QUS-Ergebnissen an der Tibia prä- und postmenopausaler Frauen sowie zwischen postmenopausalen Frauen mit und ohne Östrogensubstitution bzw. mit und ohne Hüftfraktur beschrieben (44). Frost et al. beschreiben in einer QUS-Studie am Kalkaneus ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen postmenopausalen Frauen mit und ohne Hüftfraktur (45). In beiden Studien konnte postmenopausal ein Abfall der QUS-Werte nachgewiesen werden. Die große Multicenterstudie EPIDOS konnte ebenfalls zeigen, dass der QUS (SOS- und BUA-Messungen) am Kalkaneus nahezu vergleichbar mit der DXA (dual-photon X-ray absorptiometry) eine Aussage über das Risiko für Hüftfrakturen bei postmenopausalen Frauen treffen kann (46).

Auch erste Veröffentlichungen von Studien an pädiatrischen Patientenkollektiven sind während der Durchführung dieser Studie erschienen. In diesen Studien lag der Schwerpunkt in der Untersuchung von Kindern mit Osteoporose prädisponierenden Erkrankungen oder Medikationen (50-53). Bei kaukasischen Kindern konnten Lequin et al. in einer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen Radioabsorptiometrie der Phalangen, ein bei Kindern etabliertes Verfahren, und dem QUS, gemessen an der Tibia, nachweisen (54). In einer weiteren Studie zeigte sich bei Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie und Chemotherapie ein signifikanter Abfall der SOS-Ergebnisse und somit eine Änderung der Materialeigenschaften, die im Verlauf der Erkrankung mittels QUS an der Tibia erhoben wurden (50). Auch bei Kindern und Jugendlichen mit chronischen rheumatischen Erkrankungen korrelierten die QUS-Ergebnisse in verschiedenen Studien (BUA-Messungen am Kalkaneus, SOS-Messungen an Radius und Tibia) signifikant mit der Knochenflächenbelegung, die

mittels DXA bestimmt wurde (51-53). Zwei aktuelle Studien von Yiallourides et al. und Nemet et al. untersuchten die Tibia von Früh- und Neugeborenen. Sie konnten einen signifikanten Unterschied in den SOS-Ergebnissen der Tibia zwischen gesunden Neugeborenen und Frühgeborenen mit einem hohen Risiko für durch die Frühgeburt bedingte metabolische Knochenveränderungen feststellen (26, 55). Die Publikationen von Lequin et al. aus 1999 und 2000, Zadik et al., Barkmann et al. aus 2002 sowie von Halaba et al. beschäftigten sich mit der Evaluierung des QUS und der Erstellung von pädiatrischen Referenzdaten an Tibia, Radius und Phalangen (43, 56-58).

Die Nutzung des QUS im Kindes- und Jugendalter ist meist aufgrund mangelnder Validierung der Geräte für Kinder und Jugendliche insgesamt noch weniger verbreitet und bislang bei noch unzureichenden Studien bezüglich der Aussagekraft nicht ohne ein weiteres Verfahren einsetzbar. Es müssen hier die Ergebnisse der Studien mit Kalkaneusmessung (trabekuläre BUA-Messungen mit Quertransmission) von denen an anderen Messorten (kortikale SOS-Messungen an Tibia, Radius und Phalangen in Längstransmission) differenziert werden, da die Kalkaneusmessung als ältestes QUS-Verfahren auch bei Kindern und Jugendlichen bereits eine stärkere Anwendung findet. Der dominierende Vorteil des QUS gegenüber QCT und DXA ist die fehlende Strahlenexposition. Des Weiteren handelt es sich um eine kostengünstige, Platz sparende Untersuchungsmethode, die leicht zu handhaben ist und in der normalen pädiatrischen Praxis eingesetzt werden könnte.

Bevor eine neue Methode im klinischen Alltag genutzt werden kann, ist jedoch die Erstellung von Referenzdaten unter Berücksichtigung der verschiedenen Altersstufen nötig. Auch die Präzision der Methode und die Reproduzierbarkeit der Messwerte müssen beurteilt werden. Ein Referenzbereich beschreibt ein Werteintervall, in dem sich ein bestimmter, prinzipiell frei definierbarer Anteil von Messwerten befindet. Da eine Messung in einer Gesamtpopulation in der Regel nicht möglich ist, muss die Untersuchung an einer Referenzpopulation stellvertretend für die Gesamtpopulation vorgenommen werden. Messwerte außerhalb des Referenzbereichs bedeuten nicht gleichzeitig, dass sie pathologisch sind, da je nach Definition des Referenzbereichs ein bestimmter Prozentsatz der Referenzpopulation Werte außerhalb des Referenzbereichs aufweist. Die Referenzdaten der verschiedenen QUS-Geräte können nicht miteinander verglichen werden, so dass die Evaluierung von Normdaten für jedes Gerät notwendig

ist. Normdaten für Kinder und Jugendliche sind bislang nur in getrennten Studien für Radius, Tibia sowie für die Phalangen veröffentlicht. Voraussetzung zur Normwerterstellung ist ein großes, gesundes, repräsentatives Probandenkollektiv in den verschiedenen Altersstufen; in der Literatur wird eine Populationsgröße von 1000 Probanden empfohlen (17, 43, 56-58).

Die Messungen wurden bei jeder Probandin an der linken Körperhälfte durchgeführt, da in der Studie von Lequin et al. an kaukasischen Kindern und Jugendlichen beim QUS an der Tibia ebenso wie in einer Studie von Howard et al. am Kalkaneus bei Erwachsenen kein Unterschied zwischen dominanter und nicht-dominanter Seite festgestellt werden konnte. Die Seitendominanz (Links- bzw. Rechtshänder) wurde daher in dieser Studie nicht berücksichtigt (40). Des Weiteren wurde in dieser Studie ein im klinischen Alltag verwendetes US-Gel bei Raumtemperatur genutzt, da Lequin et al. in ihrer Studie keine signifikanten Unterschiede bei der Verwendung unterschiedlicher US-Gele bzw. ihrer Temperatur während der Untersuchung nachweisen konnten (40).

Die Diskussion der Ergebnisse unserer Studie soll sich vor dem Hintergrund jener bereits veröffentlichten Daten daher besonders auf zwei Schwerpunkte konzentrieren:

- Erstmals wurden Referenzwerte für drei unterschiedliche Messorte für das Sunlight Omnisense™ erhoben. Die Problematik des möglichen und sinnvollen Einsatz am Patienten wird diskutiert.
- Die Abhängigkeit der SOS-Ergebnisse an drei verschiedenen Messorten vom Alter und dem Pubertätsstadium sollen im Hinblick auf Veränderungen während des Wachstums erörtert werden.

Im Anschluss sollen weitere untersuchte Zusammenhänge und die Limitationen sowohl der Methode als auch der Studie diskutiert werden.

4.1 In-vitro- und in-vivo Präzision

Die mittels Phantom täglich gemessenen Werte und daraus bestimmten Langzeit-in-vitro Präzisionen liegen mit 0,25% und 0,28% für die in dieser Studie genutzten Schallköpfe im Bereich der in einer Studie von Knapp et al. bestimmten Langzeit-in-vitro Präzisionen von 0,10-0,63% (59). Mehrmalige, direkt aufeinander folgende Messungen zur Bestimmung der Kurzzeit-in-vitro Präzision wurden in dieser Studie nicht durchgeführt. Funck et al. berechneten in ihrer Studie eine Kurzzeit-in-vitro Präzision von 0,03% (44), Knapp et al. an einem Omnisense für verschiedene Schallköpfe von 0,02-0,05%. Die in der Studie von Nemet et al. an einem Sunlight OmnisenseTM erhobene in-vivo Kurzzeitpräzision an der Tibia an 35 Neugeborenen beträgt 0,32% (26) und ist mit der in dieser Studie an der Tibia bestimmten Kurzzeitpräzision von 0,36% vergleichbar. Zadik et al. liegen mit den Kurzzeitpräzisionen von 0,36% für den Radius und 0,3% für die Tibia ebenfalls im Bereich der von uns bestimmten Variationskoeffizienten (56). Funck et al. geben in ihrer Studie für die in-vivo Präzision von direkt hintereinander durchgeführten Messungen 0,39% und bei Messungen an aufeinanderfolgenden Tagen (Neubestimmung des Messortes) 0,45% an (44). Die in-vivo Präzision am Kalkaneus wird von Frost et al. mit 0,4% für Doppelmessungen hintereinander und mit 0,7% für Langzeitpräzision bei 10 Messungen in monatlichen Abständen angegeben. Knapp et al. haben bei Doppelmessungen Kurzzeitpräzisionen von 0,61% (Radius), 0,43% (Tibia) und 0,72% (Phalanx) berechnet. Für die Langzeit-Präzisionen werden in dieser Studie 1,45% (Radius), 1,93% (Tibia) und 1,46% (Phalanx) angegeben, die Messungen wurden alle zwei Monate über einen Zeitraum von 2 Jahren an jungen Erwachsenen durchgeführt (59). In Hinblick darauf liegen die in unserer Studie bestimmten Kurz- und Langzeit-Präzisionen im Bereich der veröffentlichten Daten, wobei die Langzeitpräzisionen an unterschiedlichen Tagen mit Neubestimmung des Messortes etwas höher als die Kurzzeitpräzisionen sind. Die Langzeitpräzision der Tibia an verschiedenen Tagen mit Neubestimmung des Messortes lieferte in unserer Studie mit 1,47% ein auffällig schlechtes Ergebnis verglichen mit der Kurzzeitpräzision von 0,36%. Ähnlich verhält sich die Langzeitpräzision der Tibia in der Studie von Knapp et al., die ebenfalls den schlechtesten Wert lieferte. Begründet ist dies möglicherweise in der Ungenauigkeit des Ausmessens des Messortes, da Lequin et al. zeigen konnten, dass bereits ein Abweichen von 2 cm ober- oder unterhalb der Tibiamitte zu signifikant

unterschiedlichen SOS-Ergebnissen führt (40). Die Bestimmung der Messorte muss folglich mit besonderer Sorgfalt erfolgen. Obwohl der Messort an der Tibia vor den Untersuchungen präzise mit dem Maßband ausgemessen und markiert wurde, geschah die Messortbestimmung in unserer Studie eventuell zu ungenau. Eine weitere Begründung sind kurzfristig aufgetretene Kortikalisveränderungen am Messort, die die SOS beeinflussen. Die mit dem Wachstum verbundene Geometrieänderung des Knochens als auch die durch das Wachstum bedingte Zunahme an Muskelmasse verändern die auf den Knochen einwirkenden Kräfte und führen somit zu strukturellen Änderungen des Knochens. Diese wirken sich an der Tibia möglicherweise stärker aus als an den anderen beiden Messorten, da zwischen den Wiederholungsmessungen bei einigen Probandinnen ein Zeitraum von drei Monaten lag.

4.2 Referenzwerte

In dieser Studie wurden die SOS-Ergebnisse aus zwei Einzelmessungen als Mittelwerte gebildet. Dies geschah in der Annahme, dass einerseits der Mittelwert stabiler für Verlaufsuntersuchungen sei, andererseits die Einzelmessungen durch Doppelmessungen kontrolliert werden können. In Anlehnung an Glüer et al. wurde eine dritte Messung durchgeführt, wenn die Ergebnisse der Doppelmessungen zu weit auseinander lagen. Bei einem Abweichen der Doppelmessungen um mehr als 40 m/s (ca. 1%) wurde eine Drittmessung erhoben, die dann zur Mittelwertbildung diente (18). Die Ergebnisse dieser Studie können zunächst als vorläufige Referenzwerte für kaukasische Mädchen im Alter von 7 bis 18 Jahren gelten. Tabellen, in denen Mittelwert, Standardabweichung und 95%iges Konfidenzintervall angegeben sind, wurden erstellt. Lequin et al., die die Ergebnisse ihrer Studie an der Tibia als Streudiagramme mit kubischer Regressionskurve angeben, schlagen die Nutzung der Streudiagramme wie die von Größen- und Gewichtspersentilen bei Kindern vor (43). In Verlaufsuntersuchungen können die QUS-Ergebnisse kontrolliert und in ein Diagramm im Sinne von Persentilen eingezeichnet werden. So kann einerseits die Entwicklung der Knochenleitgeschwindigkeit in Kindheit und Pubertät beobachtet, andererseits können frühzeitig erniedrigte SOS-Werte entdeckt werden. Vorteil des Sunlight OmnisenseTM ist die Möglichkeit der Messung an verschiedenen Körperteilen, wodurch die Beurteilung mechanisch unterschiedlich beanspruchter Regionen möglich ist. Die in dieser Studie

erstellten Tabellen sind für den ersten Einsatz als Referenzdaten übersichtlicher und wurden daher einem Streudiagramm vorgezogen.

Die evaluierten Referenzbereiche können nur für kaukasische Mädchen verwendet werden, da in mehreren Studien Unterschiede zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen nachgewiesen wurden. An der Tibia von Früh- und Neugeborenen konnte mit einem Sunlight OmnisenseTM noch kein signifikanter Unterschied zwischen verschiedenen ethnischen Gruppen festgestellt werden (55), während sich die Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen kaukasischer und afroamerikanischer Abstammung signifikant unterscheidet (10, 60, 61).

Schwierig ist die klinische Anwendung und Interpretation der gewonnenen Daten. Sinnvoll erscheint zum jetzigen Zeitpunkt die Untersuchung von Kindern und Jugendlichen mit Grunderkrankungen (z.B. rheumatoide Arthritis, M. Crohn; siehe Tab. 1), bei denen die Erkrankung oder die medikamentöse Therapie das Risiko birgt, eine Osteoporose zu entwickeln (17). Das Vorliegen einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen wurde durch die WHO mit einem T-Score $< -2,5$ SD (DXA-Messung) festgelegt. Es treten zwei Probleme bei der Anwendung bei Kindern und Jugendlichen auf. Erstens existiert für Kinder kein BMD-Grenzwert für die Diagnose einer Osteoporose und zweitens kann der mittels DXA bestimmte Grenzwert ($-2,5$ SD, sog. T-Score) generell nicht ohne weiteres auf den QUS übertragen werden (52).

Glüer, Barkmann und Heller (18) beschäftigen sich mit der Frage der Aussagekraft der im klinischen Alltag erhobenen Werte. Ein Referenzbereich gibt eine untere Grenze an, oberhalb derer ein Patient als knochengesund und unterhalb derer er als osteoporotisch bezeichnet wird. Knochenveränderungen geschehen jedoch graduell, was besonders während des Wachstums beachtet werden muss, so dass ein solcher Schwellenwert nur als Richtlinie verstanden werden kann. Ein außerhalb des Referenzbereiches liegender Messwert muss folglich entsprechend der Normalverteilung nicht zwangsläufig pathologisch sein. In solchen Fällen erscheint eine Verlaufsbeobachtung sinnvoll, um den Trend zu erfassen und bei Bedarf eine zusätzliche Diagnostik durchzuführen. Letztendlich kann die Diagnose „Osteoporose“ nicht nur über einen Messwert definiert werden.

Interessant ist des Weiteren die Fragestellung nach den Zeiträumen, in denen Untersuchungen durchgeführt werden sollen. Hierzu muss die Präzision des Gerätes zu der Ansprechempfindlichkeit, also der Veränderung des SOS-Wertes in einem bestimmten Zeitraum in einem adäquaten Verhältnis stehen. Die Ansprechempfindlichkeit, welche definiert ist als das Verhältnis aus Präzisionsfehler (Reproduzierbarkeitsfehler) und Ansprechrate (Änderung im zeitlichen Verlauf), ist von großer Wichtigkeit. Eine signifikante und organbezogene Veränderung des QUS-Wertes soll schließlich möglichst schnell nachgewiesen werden. Am günstigsten wären die Bedingungen mit einem kleinen Präzisionsfehler und einer hohen Ansprechrate. Letztere ist im Gegensatz zum Präzisionsfehler schwierig zu ermitteln, da hierzu lange prospektive Studien nötig sind, in denen der QUS-Wert abhängig vom zeitlichen Verlauf beobachtet wird. Die Veränderungen sind aber von zahlreichen Faktoren abhängig (hormonelle Veränderungen wie Pubertät und Menopause, Medikamente, etc.), so dass sich der Verlauf individuell gestaltet. Gerade im Kindesalter, wo der Beginn der Pubertät und das Wachstumsverhalten stark variieren, kann nur eine grobe Näherung angegeben werden, die lediglich als Richtlinie gelten kann. Laugier et al. konnten in einer Studie nachweisen, dass geringe Veränderungen mit SOS-Messungen besser als mit BUA-Messungen nachgewiesen werden können. Die mittels SOS erhobenen Präzisionswerte für QUS-Messungen waren stabiler, so dass der SOS-basierte QUS prinzipiell für Verlaufsuntersuchungen gut geeignet ist (62).

Statistisch muss eine Änderung des SOS-Wertes um mindestens das 2,8fache des Präzisionsfehlers vorliegen (18), um bei Verlaufsmessungen als signifikant unterschiedlich interpretiert zu werden. Erst dann kann man mit 95%iger Sicherheit eine statistische Schwankung ausschließen. Die Langzeitpräzisionen dieser Studie liegen, abhängig vom Messort, bei 0,67% (Grundphalanx Digitus III), 0,85% (distaler Radius) und 1,47% (Tibia). Die jährliche Veränderung (in der Querschnittsanalyse) liegt, abhängig vom Messort, bei 0,41% (Grundphalanx Digitus III), 0,71% (distaler Radius) und 0,90% (Tibia). Die geringsten als signifikante Veränderungen einzustufende Messergebnisse lägen somit hypothetisch bei 1,88% (Grundphalanx Digitus III), 2,38% (distaler Radius) und 4,12% (Tibia). Verlaufsmessungen würden nach diesen gestellten Anforderungen erst nach 3,4 (distaler Radius) bzw. 4,6 (Tibia und Grundphalanx Digitus III) Jahren eine signifikante Änderung ergeben. Es handelt sich hierbei jedoch um über

die gesamten Altersgruppen (7-18 Jahre) gemittelte Werte; während des stärkeren Anstieges in der Pubertät sind signifikante Änderungen nach kürzerer Zeit zu erwarten.

Für den QUS wird bei Kindern neben den absoluten SOS-Ergebnissen der so genannte Z-Score angewandt. Er wird berechnet als Differenz aus dem gemessenen Wert und dem Mittelwert der Referenzaltersgruppe geteilt durch die Standardabweichung der Referenzgruppe. Die Nutzung des Z-Score ist der des T-Score entsprechend, so dass Werte zwischen -1 und -2,5 SD als Osteopenie und kleiner als -2,5 SD als Osteoporose interpretiert werden. Kinder und Jugendliche haben noch nicht die „peak bone mass“ erreicht und die Änderung der SOS-Ergebnisse gestaltet sich abhängig von zahlreichen Faktoren sehr unterschiedlich und individuell. Dadurch können Messwerte nur im direkten Altersvergleich beurteilt werden. In einer Studie von Hartman et al. konnten bei Kindern und Jugendlichen bei vorliegender chronisch rheumatischer Erkrankung an Tibia und Radius erniedrigte SOS-Werte und ein niedrigerer Z-Score im Vergleich zum gesunden Kollektiv der gleichen Altersstufe nachgewiesen werden (52).

Am sinnvollsten erscheint zum jetzigen Zeitpunkt der Einsatz des QUS bei Patientinnen mit Risikofaktoren, bei denen SOS-Ergebnisse im Grenzbereich oder außerhalb des Referenzbereichs in Abhängigkeit vom Alter und Pubertätsstadium erfasst und im Verlauf beobachtet werden können. Der Einsatz einer etablierten Methode zur Osteodensitometrie wie QCT oder pQCT ist in diesen Fällen weiterhin unerlässlich, um die Richtigkeit der QUS-Ergebnisse zu prüfen. Es muss jedoch bei der Interpretation der Messergebnisse berücksichtigt werden, dass mit den verschiedenen Methoden unterschiedliche Entitäten gemessen werden.

Zadik et al. erstellten in ihrer Studie Referenzwerte für den distalen Radius und die mittlere Tibia an einem Sunlight Omnisense® 7000P an einem kaukasischen Probandenkollektiv in Israel von 0 bis 18 Jahren (56). Im Vergleich der Altersgruppen, die in unserer Studie untersucht wurden, erhoben Zadik et al. für den distalen Radius Mittelwerte, die um 50-100 m/s niedriger als in unserer Arbeit lagen. Andererseits lagen die Mittelwerte der Tibia bei den 7-18-jährigen Mädchen deutlich höher, wobei die Differenz bei den 7-Jährigen bis zu 250 m/s beträgt. Dies verdeutlicht, wie schwierig die Erhebung von Referenzdaten ist, da für jedes Ultraschallgerät und jede Population ein eigenes Referenzkollektiv zusammengestellt werden muss. Inwiefern die Unterschiede gerätebedingt zu erklären sind oder tatsächlich bestehen, kann hier nicht erörtert

werden. Halaba et al. erhoben an einem DBM Sonic 1200 (IGEA, Italien) in ihrer Studie Normwerte für die Grundphalangen Digitus II-V an einem Probandenkollektiv zwischen 7 und 18 Jahren mittels SOS-Messungen (58). Die SOS-Werte lagen bei den Probandinnen mit 1926-2124 m/s deutlich niedriger als in dieser Studie. Barkmann et al. bestimmten in einer Studie ebenfalls Normwerte an den Grundphalangen Digitus II-V an einem DBM Sonic 1200 (IGEA, Italien) für ein Probandenkollektiv zwischen 3 und 17 Jahren (57). Die Ergebnisse von Barkmann et al. stimmen mit denen von Halaba et al. überein, so dass die am gleichen Gerätetyp erhobenen Normwerte an unterschiedlichen Probandenkollektiven durchaus reproduzierbar sein können. Die Ergebnisse unterschiedlicher QUS-Geräte können nicht verglichen werden.

4.3 Abhängigkeit der SOS-Ergebnisse von Alter und Pubertätsstadium

Zadik et al., die in ihrer Studie ein Probandenkollektiv im Alter von 0 bis 18 Jahren untersuchten, konnten den stärksten Anstieg der SOS-Werte um ca. 600 m/s im Kindesalter zwischen 0 und 5 Jahren bestimmen. Besonders in den ersten zwei Jahren kommt es zu einer raschen Erhöhung der SOS. Diesen Anstieg begründen die Autoren durch die relative Volumenzunahme des Knochens und die damit einhergehende Zunahme der Kortikalisdicke (56). Aber auch andere Einflüsse müssen diskutiert werden. Am distalen Radius liegt der Messort beispielsweise im Bereich der Epiphysenfuge, so dass mit dem Knochenlängenwachstum einhergehende Veränderungen die Messwerte entscheidend beeinflussen. Auf mögliche Ursachen des SOS-Anstieges während der Pubertät wird später näher eingegangen. Das frühe Kindesalter wurde in unserer Studie nicht untersucht. Die starke Altersabhängigkeit der SOS-Werte besonders an Radius und Tibia, aber auch an der Grundphalanx Digitus III konnte in dieser Studie an 7 – 18-jährigen Mädchen ebenso wie in den Studien von Zadik et al., Lequin et al., Barkmann et al. und Halaba et al. (43, 56-58) nachgewiesen werden.

Ein besonders starker Anstieg der Ultraschallgeschwindigkeit konnte am distalen Radius im Alter von 14-16 Jahren und an der mittleren Tibia zwischen 13 und 16 Jahren festgestellt werden. Auch an der Grundphalanx Digitus III ist eine stärkere Zunahme, wenn auch weniger deutlich als an den beiden anderen Messorten, zwischen 14 und 16

Jahren zu verzeichnen. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in den oben genannten Studien gemacht. Da das Alter zwischen 13 und 16 Jahren bei Mädchen in die Pubertät fällt und sich wesentliche pubertätsbedingte Veränderungen am Körper vollziehen, muss ein enger Zusammenhang zwischen den SOS-Veränderungen in dieser Altersgruppe und der Pubertät postuliert werden. Dieser Zusammenhang und mögliche östrogenbedingte Einflüsse sollen im Folgenden diskutiert werden.

In der Studie von Zadik et al. wurden die Probanden zur Erörterung der Abhängigkeit der SOS-Ergebnisse von der Pubertätsentwicklung nur in zwei Gruppen aufgeteilt: vor und nach Einsetzen der Menarche sowie ein Vergleich des Tanner-Stadium 1 (präpubertär) mit dem Tanner-Stadium 5 (postpubertär). Da sowohl die Einteilung der Gruppen differiert, als auch die den Gruppen zugehörigen Probanden unterschiedliche Alterszugehörigkeiten haben, sind die Ergebnisse der Studie von Zadik et al. mit denen unserer Studie nur eingeschränkt vergleichbar. Entsprechend den Ergebnissen unserer Arbeit konnten Zadik et al. in ihrer Studie bei den Probanden im Alter von 6-11 Jahren (präpubertäres Stadium) nur einen geringen Anstieg der SOS-Werte registrieren, während zwischen 11 und 18 Jahren (pubertäres Stadium) ein stärkerer Anstieg erfolgte. Der Beginn des Anstiegs lag bei den Mädchen in der Studie von Zadik et al. etwa bei 13-14 Jahren und ist somit vergleichbar mit den Ergebnissen unserer Arbeit. Zadik et al. konnten auch einen signifikanten Unterschied der SOS-Mittelwerte vor bzw. nach Menarche nachweisen. Eine ausführliche Darstellung der Unterschiede zwischen allen Tanner-Stadien erfolgte in der Arbeit von Zadik et al. jedoch nicht (56). Im Gegensatz zur Studie von Lequin et al. (43), in der ein signifikanter Anstieg der mittleren SOS der Tibia zwischen allen Tanner-Brust-Stadien (bis auf Stadium 2 und 3) festgestellt wurde, ist in dieser Studie zwar ein kontinuierlicher Anstieg der SOS-Mittelwerte an Tibia und Radius zu verzeichnen, signifikante Unterschiede zeigen sich jedoch nur in folgenden Bereichen: zwischen den Tanner-Stadien 1-4 und Stadium 5 sowie zwischen den Stadien 1-3 und dem Stadium 4 am Radius, zwischen den Stadien 1-3 und den Stadien 4 bzw. 5 sowie zwischen den Stadien 1 und 3 an der Tibia und zwischen den Stadien 1-3 und dem Stadium 5 sowie zwischen den Stadien 3 und 4 an der Grundphalanx Digitus III. Zwischen den Tanner-Stadien 1-3 konnten, mit Ausnahme einer sehr knappen Signifikanz an der Tibia zwischen den Stadien 1 und 3, an allen drei Messorten keine signifikanten Unterschiede der SOS-Mittelwerte festgestellt werden.

Vergleichbar mit der Studie von Lequin et al. stellt sich an Tibia und Radius jeweils zwischen den Stadien 3 und 4 der größte Anstieg der mittleren SOS dar bei einem mittleren Alter von 12,6 bzw. 15,3 Jahren. Auffällig war des Weiteren, dass am distalen Radius in der nach Tanner-Stadien gruppierten Regressionsanalyse bei den spätpubertären Mädchen eine starke Altersabhängigkeit sowie ein stärkerer jährlicher Anstieg der SOS-Mittelwerte im Gegensatz zur Gruppe der präpubertären und pubertären Probandinnen nachgewiesen werden konnte. Ähnlich auffällige Unterschiede konnten an der mittleren Tibia und der Grundphalanx Digitus III nicht gezeigt werden. Möglicherweise wird die SOS der Tibia durch die mechanische Beanspruchung stärker beeinflusst, so dass sich die alters- und pubertätsbedingten Veränderungen weniger stark nachweisen lassen.

Die nach Alter oder Tanner-Stadien gruppierten SOS-Werte an der Grundphalanx Digitus III waren in dieser Studie im Vergleich zu distalem Radius und Tibia deutlich breiter gestreut. Signifikante Unterschiede konnten mit dem Sunlight OmnisenseTM nur vereinzelt zwischen verschiedenen Altersgruppen bzw. Tanner-Stadien festgestellt werden. In einer Studie von Knapp et al. (59) an prä- und postmenopausalen Frauen wurde die SOS mit einem Sunlight Omnisense[®] an vier verschiedenen Messorten (Tibia, Radius, Metatarsale und Grundphalanx Digitus III) untersucht. Die an der Phalanx erhobenen SOS-Werte der postmenopausalen Frauen mit osteoporotischer Fraktur unterschieden sich signifikant von den Ergebnissen der prä- und postmenopausalen Frauen ohne Fraktur und hatten die höchste Aussagekraft im Vergleich zu den anderen Messorten. Auch Njeh et al. konnten mittels SOS-Messung an den Grundphalangen Digitus II-V signifikante Unterschiede zwischen Patientinnen mit rheumatoider Arthritis und gesunden Probandinnen nachweisen (63). Halaba et al. konnten in ihrer Studie mit Messung der Grundphalangen II-V zwischen den Alterstufen 11 und 16 Jahre signifikante Veränderungen zwischen benachbarten Altersgruppen aufzeigen. Auch konnte im Alter von 10 bis 16 Jahren ein deutlich höherer jährlicher Anstieg der SOS im Vergleich zu Probandinnen unter 10 bzw. über 16 Jahren festgestellt werden. Der QUS der Grundphalanx wird als präzise und zuverlässige Methode beurteilt, was wir durch die Ergebnisse unserer Studie im Vergleich mit den am distalen Radius und der mittleren Tibia erhobenen Ergebnissen nicht bestätigen können. Ursachen liegen möglicherweise in der vergleichsweise kurzen Diaphyse der Grundphalanx, was besonders die Messungen bei jüngeren Probandinnen im Vergleich

zu den beiden anderen Messorten erschwert hat. Im Gegensatz zu den bisher genannten Studien waren die Ergebnisse der Phalanxmessung in anderen Arbeiten mit verschiedenen US-Geräten (49, 64) weniger aussagekräftig und zeigten zum Teil keine signifikanten Unterschiede zwischen Frauen mit und ohne osteoporotischer Fraktur. Die Autoren dieser Studien schlussfolgern, dass der QUS der Phalangen dem an anderen Messorten durchgeführten QUS unterlegen ist, was entsprechend den Ergebnissen unserer Studie unterstützt werden kann.

Barkmann et al. konnten bei den weiblichen Probandinnen zwischen 11 und 14 Jahren signifikant höhere Werte als bei den männlichen Probanden gleichen Alters nachweisen. Dies wird zurückgeführt auf den früheren Pubertätsbeginn bei Mädchen und die östrogenbedingten Veränderungen am Knochen bzw. auf eine mögliche Abnahme des um den Knochen befindlichen Weichteilgewebes während der Pubertät, was ebenfalls zu einer Zunahme der SOS führt (57, 65).

Insgesamt lässt sich ein starker Anstieg der Schallgeschwindigkeit an allen drei Messorten während der Pubertät ab dem Tanner-Stadium 3 konstatieren und es konnte mit unterschiedlicher Ausprägung eine Altersabhängigkeit der SOS-Ergebnisse an den drei Messorten nachgewiesen werden. Das Alter der Probandinnen steht einerseits in engem Zusammenhang mit Größe und Gewicht, andererseits aber auch mit der Pubertät. Die Ursachen des Anstieges der SOS während der Pubertät sollen im Folgenden diskutiert werden, wobei besonders auf die Veränderungen des Knochens während der Pubertät als auch möglicherweise des Weichteilgewebes eingegangen werden soll.

Ältere biochemische und zellbiologische Theorien gehen von einem direkten Einfluss des Östrogens (und dessen Metabolite) auf Osteoklasten und Osteoblasten aus. Ein Absinken des Östrogenspiegels in der Menopause könnte einerseits zu einer verringerten Hemmung der Osteoklasten, andererseits zu einer verringerten Stimulation der Osteoblasten und somit zu einer Abnahme der Knochenmasse führen (65).

Die so genannte Mechanostat-Theorie erklärt über einen Regelkreislauf das physiologische Modeling und Remodeling am Knochen auf Zellebene. Auf den Knochen, bzw. auf die so genannten multizellulären Einheiten (basic multicellular units,

BMU) einwirkenden mechanischen (Muskel-)Kräfte führen je nach Stärke zunächst zu physiologischen Anpassungsveränderungen (Modeling und Remodeling) und sind neben einer genetischen Determinierung für die Knochenfestigkeit verantwortlich. Sind die einwirkenden Kräfte jedoch zu hoch, bewirken sie Mikro- und Makroschäden am Knochen bis zur Fraktur. Über das „Feedback“ von den multizellulären Einheiten wird der Kreislauf kontrolliert und die Anpassung des Knochens an die funktionelle Situation ist gewährleistet. Ähnlich wie bei einem Thermostat kann die Empfindlichkeit des Regelkreises über bestimmte Faktoren (z.B. Hormone) beeinflusst werden (66).

Eine Studie aus Argentinien konnte einen prozentual höheren Anstieg des so genannten „bone mass index“ (Verhältnis von Gesamtkörperknochenmineralgehalt (BMC) zu Körpergewicht) bei Mädchen in der Pubertät als bei Jungen gleichen Alters bei gleichem „muscle mass index“ (Verhältnis von Gesamtkörpermuskelmasse zu Körpergewicht) feststellen (67). Der Anstieg von Östrogen hat somit mutmaßlich während der Pubertät neben den bestehenden mechanischen Faktoren (Muskelmasse) einen wesentlichen Einfluss auf Veränderungen von Knochenmasse und –festigkeit. Neueren Theorien zufolge senken Östrogene die Remodelingrate von den multizellulären Einheiten, während die für Zunahme von Knochenmasse und –festigkeit verantwortliche Modelingrate unbeeinflusst bleibt. Dadurch führen sie bei Mädchen in der Pubertät zu einer relativ stärkeren Zunahme der Knochenmasse in Relation zur unveränderten mechanischen Beanspruchung (Muskelmasse etc.) (65). Die Knochenmasse erreicht ein Plateau, sobald die Muskelmasse nicht weiter zunimmt, unbeeinflusst vom höheren Östrogenspiegel im Vergleich zur präpubertären Phase. Die hormonelle Veränderung verstärkt also lediglich die Antwort des Knochens im Regelkreis der Knochen-Muskelmassenbeziehung. Auch Schönau et al. vertreten die These, dass Östrogene bei pubertären und postpubertären Mädchen den Knochenumsatz („bone turnover“) beeinflussen und die Remodelingrate senken. Neben einer gesteigerten endokortikalen Apposition soll die BMD vor allem durch Mineralisierung des kortikalen Knochens erhöht werden (68).

Bei Jungen in Pubertät und Adoleszenz steigen Knochen- und Muskelmasse kontinuierlich und eher gleichmäßig bis zum Alter von 20-25 Jahren an. Letztendlich erreichen sowohl Mädchen als auch Jungen eine Plateauphase, wobei die Knochen- und Muskelmasse der Jungen in der Regel höher sind. Die überproportional starke

Zunahme der Knochenmasse bei Mädchen in der Pubertät muss laut Schiessl et al. durch den plötzlich höheren Östrogenspiegel (und dessen Metabolite) bedingt sein (65). Andere Autoren unterstützen die aufgestellte Hypothese und argumentieren mit einer Erhöhung der Knochenmasse als Mobilisationsreserve von Kalzium während Schwangerschaft und Stillzeit (69). Langzeitauswirkungen auf die Knochenmasse bedingt durch Schwangerschaft und Laktation im Sinne einer Abnahme des BMC konnten jedoch bislang nicht gezeigt werden, während Kurzzeitveränderungen nachgewiesen werden konnten. Ob diese direkt durch den Kalziumbedarf des Fötus oder indirekt durch Östrogenschwankungen während Schwangerschaft und Laktation (amenorrhoeische Phase) bedingt sind, wird kontrovers diskutiert (69). Schönau diskutiert des Weiteren, ob der in der Pubertät steigende basale Östrogenspiegel, der nur gering höher als bei Jungen oder präpubertären Mädchen liegt, die Veränderungen am Knochen auslöst oder aber der Östrogenpeak in der Zyklusmitte ausschlaggebend ist. In diesem Fall könnte ein früher Beginn einer Substitution mit bestimmten oralen Kontrazeptiva die optimale Entwicklung der „peak bone mass“ verhindern (68). Tothill et al. verglichen in ihrer Studie die mittels DXA erhobenen BMC-Ergebnisse verschiedener Studien und schlussfolgern, dass die starken Veränderungen der Knochenmasse bei Mädchen in der Pubertät in erster Linie mit der Gesamtkörpermasse zusammenhängen. Die Körpermasse nimmt ebenfalls vor allem durch eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes stärker zu als vor der Pubertät. Die von Schiessl favorisierte Theorie des Einflusses von Östrogenen auf die Remodelingrate und somit auf die Knochenmasse wird von Tothill et al. als weniger wahrscheinlich und mit den vorliegenden Daten als nicht bewiesen kommentiert (70).

Die Knochenstrukturveränderungen in der Pubertät bei Mädchen sind in der Literatur zahlreich beschrieben. Der genaue Mechanismus und das ausschlaggebende Signal bleiben jedoch letztendlich unklar, ein Einfluss von Östrogenen und deren Metaboliten auf den Knochen ist sehr wahrscheinlich.

Diskutiert werden muss aber auch eine östrogenbedingte Veränderung der Bindegewebsstruktur in Kutis und Subkutis während der Pubertät. Das Softwareprogramm des Sunlight OmnisenseTM ist dahingehend konzipiert, die Einflüsse der Kutis und Subkutis auf die Schallgeschwindigkeit zu minimieren, indem es die Knochenleitgeschwindigkeit über eine definierte, konstante Länge bestimmt. Dies

betrifft jedoch vor allem den Einfluss von Kutis und Subkutis beim interindividuellen Vergleich. Es ist vorstellbar, dass hormonbedingte Strukturveränderungen der Kutis und Subkutis während der Pubertät bei Verlaufsuntersuchungen die Veränderungen der Schallgeschwindigkeit zumindest teilweise bedingen können. Für diese Theorie sprechen möglicherweise auch die geringeren Veränderungen an der Grundphalanx Digitus III im Vergleich zu Radius und Tibia, da Kutis und Subkutis am Finger dünner sind und somit die Veränderungen sich weniger stark in der Schallgeschwindigkeit widerspiegeln. In einer Studie von Roemmich et al. konnte ein moderater Zusammenhang zwischen in der Pubertät steigenden Spiegeln an Sexualsteroiden und dem Leptinspiegel nachgewiesen werden, jedoch wurde kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Pubertätsentwicklung und dem Leptinspiegel festgestellt. Der Leptinspiegel korreliert wiederum signifikant positiv mit der Ausprägung des subkutanen Fettgewebes, so dass diese pubertären Veränderungen als Ursache für die Veränderungen der Schallgeschwindigkeit bei Mädchen in der Pubertät nicht ausgeschlossen werden können (71). Diese Hypothese muss in weiteren Studien untersucht werden. Ein direkter, vom Fettgewebe unabhängiger, positiver Einfluss von Leptin auf die bone mineral density (BMD) wird in verschiedenen Studien kontrovers diskutiert und konnte bislang nicht ausreichend belegt werden (71-75).

4.4 Andere Einflussgrößen

4.4.1 Sport

In der hier dargestellten Arbeit konnte an keinem Messort ein signifikanter Unterschied der SOS-Mittelwerte zwischen regelmäßig Sport treibenden Mädchen und solchen ohne regelmäßige sportliche Betätigung nachgewiesen werden, obwohl die Mittelwerte der Tibia der sportlichen Mädchen in allen Tanner-Stadien höher lagen als die der nicht sportlichen Probandinnen.

Eine japanische Studie konnte bei Messungen der SOS am Kalkaneus bei prä- und postmenopausalen, sportlich aktiven Frauen im Vergleich zu unспортlichen lediglich Unterschiede von 4-5 m/s darstellen (76), was bei Messwerten von ca. 1500 m/s vernachlässigbare, nicht signifikante Unterschiede sind. Eine schwedische Studie

konnte an unterschiedlichen Lokalisationen abhängig von der Sportart signifikante Unterschiede der mittels DXA bestimmten BMD zwischen Sport treibenden Frauen und der Kontrollgruppe nachweisen (77). Die Ergebnisse dieser Studie müssen jedoch kritisch betrachtet werden, da die Probandenkollektive mit 10-25 Personen zu klein für eine allgemein gültige Aussage erscheinen. Auch Zadik et al. konnten in ihrer an einem größeren Probandenkollektiv durchgeführten Studie signifikante Unterschiede des Z-Score bei unterschiedlichen Sportarten nachweisen (56). Zwei weitere Studien konnten signifikante Unterschiede der SOS-Ergebnisse bei sportlichen Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu sportlich nicht aktiven Probanden aufzeigen (13, 78). Hier muss jedoch in der statistischen Auswertung beanstandet werden, dass oft mehrere Altersgruppen für die Berechnung zusammengelegt wurden, was zwangsläufig dazu führte, dass die Daten unpräziser wurden. Auch sind Veränderungen in der Pubertät in erster Linie auf durch Knochenlängenwachstum und Östrogeneinfluss bedingte Veränderungen zurückzuführen. Ein kurzzeitiger, positiver Effekt von sportlicher Betätigung scheint durch die Änderungen der Muskelmasse und mechanischen Beanspruchung möglich und wird von Schönau diskutiert, ist aber nach Abbrechen der gesteigerten sportlichen Aktivität reversibel und hat keinen positiven Langzeiteffekt auf die Knochenfestigkeit (9). Ein starker Einfluss einer sportlichen Aktivität in der Pubertät wird von Pluskiewicz et al. angezweifelt (79). Auch andere Studien konnten keinen positiven Effekt von sportlicher Aktivität auf die BMD nachweisen (80-82). Die genannten Studien benutzten unterschiedliche Messverfahren, untersuchten die Auswirkungen unterschiedlicher Sportarten und kommen zu konträren Ergebnissen, was den Einfluss von Sport auf den Knochen betrifft.

Eine zusammenfassende Beurteilung des Einflusses von Sport auf die SOS kann hier nicht getroffen werden. Bei kleinen Kollektiven und damit auch nur eingeschränkter Aussagekraft wird von uns kein signifikanter Einfluss einer sportlichen Betätigung auf die SOS-Messung nachgewiesen.

4.4.2 Kalzium

Der positive Effekt einer zusätzlichen Kalziumsubstitution ist bereits mehrfach in der Literatur beschrieben worden, wobei besonders präpubertäre Kinder mit einer daraus

resultierenden höheren Knochendichte im Vergleich zur Kontrollgruppe davon profitieren. Postpubertäre Probanden wiesen keine signifikant unterschiedliche BMD nach einem Zeitraum von 3 Jahren mit unterschiedlicher Kalziumsubstitution (zusätzlich 650-800 mg/d) auf (83).

Das totale Körperkalzium wird von ca. 30g bei der Geburt auf ca. 2000g im Alter von 15-20 Jahren gesteigert. Etwa 99% des Körperkalziums sind im Knochen gebunden und stellen einen hohen Anteil des Knochenmineralgehalts dar. Es kann zur Aufrechterhaltung des Serumkalziumspiegels mobilisiert werden, was bei größeren Mengen zu Änderungen der Knochenfestigkeit führt. Ursächlich kommen hier beispielsweise metabolische Veränderungen aber auch eine verringerte orale Aufnahme oder intestinale Resorption in Frage. Die Vorstellung ist, dass eine Sättigung sowohl des Serumkalziumspiegels als auch des Kalziumgehaltes im Knochen über eine orale Kalziumzufuhr, sozusagen als Speicher, besonders während des Wachstums in der präpubertären Phase zu einer gesteigerten Knochenfestigkeit und BMD führt (84). Es besteht die Hypothese, dass Kalzium einerseits direkt die Remodelingrate des Knochens herabsetzt und andererseits durch eine Suppression des Serumparathormonspiegels die kortikale Kalziummobilisation verringert. Kalzium selbst steigert jedoch nicht das eigentliche Modeling des Knochens, welches für die Entwicklung der Knochenfestigkeit (z.B. Kortikalisdicke, Kortikalisquerschnitt) in Kindheit und Pubertät verantwortlich ist (9).

Insgesamt konnte festgestellt werden, dass bei präpubertären Kindern die BMD durch eine gesteigerte orale Kalziumzufuhr um 3-4% gesteigert werden kann, während sich eine höhere orale Kalziumaufnahme nach dem Wachstum nicht signifikant auf die BMD auszuwirken scheint. Während der Pubertät werden Knochenveränderungen mutmaßlich durch andere Einflüsse, wie Wachstumshormone und Sexualsteroiden, so stark beeinflusst, dass eine Steigerung der Kalziumzufuhr keinen nennenswerten Einfluss hat (83). Die Kalziumsubstitution führte aber nur zu kurzzeitigen Veränderungen der Knochenmasse, nach Absetzen der gesteigerten Substitution konnten nach 2-3 Jahren keine signifikanten Langzeitveränderungen zwischen der Gruppe mit Kalziumsubstitution und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden (83). In anderen Studien konnte keine eindeutige, mittels DXA bestimmte, signifikant höhere BMD bei prä- und postmenopausalen Frauen mit regelmäßigem Milchkonsum in

Kindheit und Jugend im Vergleich zu Frauen mit unregelmäßiger Milchaufnahme nachgewiesen werden (85, 86). Auch Zadik et al. (56) konnten in ihrer Studie ebenso wie die bereits erwähnte japanische Studie (76), die neben dem Einfluss einer sportlichen Aktivität auch die Auswirkungen einer regelmäßigen Kalziumzufuhr untersuchte, keinen positiven Effekt einer täglichen Kalziumzufuhr auf die Schallgeschwindigkeit nachweisen.

Bei zu ungenauer Anamnese zur Kalziumaufnahme und einem zu kleinen Kollektiv ohne regelmäßigen Milchkonsum konnte in unserer Studie kein Unterschied der SOS-Ergebnisse zwischen Mädchen mit und ohne täglichen Milchkonsum festgestellt werden.

4.4.3 Mögliche genetische Prädisposition für Osteoporose

Die positive Familienanamnese für Osteoporose stellt einen wichtigen Risikofaktor dar. In einer Studie von Seeman et al. konnte eine reduzierte BMD der LWS bei Töchtern von postmenopausalen Frauen mit Osteoporose nachgewiesen werden (87). Die Ergebnisse von Studien an eineiigen und zweieiigen Zwillingen konnten ebenfalls zeigen, dass genetische Faktoren einen Einfluss auf die BMD und eine Osteoporoseprädisposition haben (88, 89). Neben einem stärkeren Knochenmineralverlust in der Menopause kommt ein vergleichsweise geringer „peak bone mass“ für die Entwicklung einer postmenopausalen Osteoporose ursächlich in Frage, konnte aber bisher nicht geklärt werden.

In dieser Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen Kindern und Jugendlichen mit positiver Familienanamnese für eine postmenopausale Osteoporose nachgewiesen werden, jedoch handelte es sich mit insgesamt 45 Mädchen mit Angehörigen mit Osteoporose nach Einteilung in die Tanner-Stadien um zu kleine Kollektive.

4.4.4 Frakturen

Lequin et al., deren Kollektiv an Probandinnen mit stattgehabter Fraktur größer war, konnten keinen signifikanten Unterschied der SOS-Ergebnisse im Vergleich zur Population ohne Fraktur nachweisen (43). Studien an Erwachsenen hingegen zeigten einen signifikanten Unterschied der QUS-Ergebnisse zwischen Patienten mit und ohne Fraktur (44-46). Dieser Unterschied ist in erster Linie auf den Umstand zurückzuführen, dass Frakturen im Kindesalter in aller Regel traumatisch bedingt sind, während Frakturen ohne adäquate Traumaanamnese bei Frauen nach der Menopause oft Ausdruck einer verminderten Knochenfestigkeit sind.

Das Kollektiv der Mädchen mit anamnestischer Fraktur in der Vergangenheit (38 der 335 Mädchen) ist für statistische Berechnungen zu klein, so dass ein Vergleich der Mittelwerte von Mädchen mit und ohne Fraktur nicht durchgeführt werden kann. Es sind hier jedoch aufgrund der in der Regel traumatischen Genese der Frakturen im Kindes- und Jugendalter keine Unterschiede der Messwerte zu erwarten.

4.5 Limitationen

Diese Studie weist einige Limitationen auf, die im Folgenden diskutiert werden sollen. Ein etabliertes Verfahren wie beispielsweise die DXA oder QCT zum Vergleich der QUS-Ergebnisse konnte nicht durchgeführt werden. Letztendlich existiert kein validierender Vergleich der QUS-Ergebnisse, da die anderen Verfahren, wie bereits erwähnt, auf anderen zugrunde liegenden physikalischen Prinzipien basieren und somit auch unterschiedliche Knocheneigenschaften widerspiegeln. Die Ergebnisse können also nicht direkt miteinander verglichen werden. Des Weiteren erschien eine Strahlenexposition bei gesunden Kindern und Jugendlichen nicht vertretbar.

Das Gesamtkollektiv ist mit 335 Mädchen zwar ausreichend groß, nach der Aufteilung in die verschiedenen Altersgruppen entstanden jedoch kleine Subpopulationen, die als repräsentatives Normkollektiv noch zu klein sind. Hadji et al. fordern eine Datenbasis von 2000 – 5000 Messungen für die Erstellung von Referenzdaten (35). Bei dem in dieser Studie selektierten Alterskollektiv von 7-18 Jahren liegt diese Forderung jedoch

sehr hoch, so dass ein kleineres Probandenkollektiv ausreichend sein sollte. Da die Ergebnisse unserer Arbeit sich aber z.T. erheblich von den Ergebnissen von Zadik et al., die ihre Referenzwerte ebenfalls an einem QUS-Gerät der Firma Sunlight erhoben, unterscheiden, sind weitere Untersuchungen zur Bestätigung und gegebenenfalls zur Korrektur der hier erhobenen Ergebnisse vor der Nutzung als echte Referenzwerte nötig, wie zu Beginn bereits ausführlich diskutiert.

Auch der quantitative Ultraschall als Methode weist Limitationen in seiner Handhabung auf. An allen drei Messorten konnte bei einigen Kindern und Jugendlichen kein Messergebnis gewonnen werden. Die Schwierigkeit oder Unmöglichkeit, die Ultraschallgeschwindigkeit bei adipösen Kindern und Jugendlichen zu messen, ist bereits beschrieben worden (52) und konnte auch in dieser Studie beobachtet werden. Sowohl am Radius als auch an der Tibia konnte bei einigen Kindern und Jugendlichen mit erhöhtem body mass index (BMI) kein Ergebnis gewonnen werden. Andererseits war die Untersuchung bei anderen Probandinnen mit erhöhtem BMI ohne Probleme möglich, so dass ein Einfluss des subkutanen Fettgewebes nicht immer ausschlaggebend zu sein scheint. Bei den Kindern und Jugendlichen, bei denen trotz normalem Gewicht und normaler Konstitution kein Ergebnis erhalten werden konnte, ist die Ursache unklar.

Bei den von in dieser Studie genutzten Schallköpfen muss der Patient ein Mindestalter bzw. eine Mindestgröße erreicht haben. Kleine Kinder können mit dem von uns genutzten, relativ breiten Schallkopf an der Tibia nicht untersucht werden, da die Tibiadiaphyse bei ihnen zu kurz ist. Lequin et al., die in ihrer Studie einen ähnlichen Schallkopf nutzten, schlagen eine Grenze von 6 Jahren bzw. eine minimale Tibialänge von 20 cm vor, ab denen Kinder an der Tibia untersucht werden können (43). Bei der Untersuchung des distalen Radius ist ebenfalls bei Verwendung des breiten Schallkopfes eine gewisse Radiuslänge Voraussetzung. Ebenso ist die Untersuchung an der Grundphalanx Digitus III nach unseren Erfahrungen bei Kindern unter 7 Jahren bei zu kurzer Diaphyse nicht möglich. Für das Sunlight OmnisenseTM stehen jedoch auch spezielle, schmale Schallköpfe zur Verfügung, so dass eine Untersuchung von Neugeborenen und Kleinkindern prinzipiell möglich ist.

Der QUS kann trotz zahlreicher Studienergebnisse die DXA und QCT als etablierte Methoden nicht ersetzen. Erfahrungen bezüglich des Therapiemonitorings müssen noch eruiert werden. Das Fehlen von internationalen Phantomen sowie die fehlende Standardisierbarkeit verschiedener Ultraschallgeräte schränken die Methode weiterhin ein. Laut Lequin et al. und Schönau et al. bleiben die QCT und pQCT trotz der Strahlenexposition vorerst das beste Verfahren zur Beurteilung des Knochenstatus gerade im Kindes- und Jugendalter (43, 90, 91). Verlaufsstudien mit der DXA während des Wachstums zeigten einen starken Einfluss von Änderungen des subkutanen Fettgewebes und des Längenwachstums des Knochens (29) auf die Ergebnisse, wodurch tatsächliche Änderungen der Knochendichte nur schwer beurteilt werden können.

Mit dieser Arbeit wurden für das Sunlight Omnisense™ erste Referenzwerte für drei Messorte bestimmt, die unter Vorbehalt einen Einsatz sowohl bei kranken als auch bei gesunden Kindern und Jugendlichen ermöglichen. Des Weiteren konnte die starke Abhängigkeit der SOS-Ergebnisse vom Alter statistisch nachgewiesen werden und ein ebenso enger Zusammenhang mit den Pubertätsstadien postuliert werden.

Der Einsatz des QUS kann aber erst dann klinisch empfohlen werden, wenn ausreichende Kenntnisse vorliegen, welche Knochenentität mit dem Ultraschall tatsächlich erfasst wird und Kreuzkalibrierungssysteme vorliegen.