

Aus der Kinderklinik und Poliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. D. Reinhardt

BESTIMMUNG DER KNOCHENDICHTE BEI FRÜH- UND NEUGEBORENEEN MITTELS ULTRASCHALL

Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Brigitte K. Rack

München

2004

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Penning

Priv. Doz. Dr. M. Pfahler

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

Dr. med. H. Küster

Dekan:

Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen Prüfung:

29.01.2004

1	EINLEITUNG	7
1.1	Einführung	7
1.2	Das Krankheitsbild der neonatalen Osteopenie	9
1.2.1	Definition	9
1.2.2	Ätiologie	9
1.2.3	Pathophysiologie	11
1.2.4	Klinik	12
1.2.5	Diagnostik	13
1.2.5.1	Labordiagnostik	13
1.2.5.1.1	Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum	13
1.2.5.1.2	Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin	14
1.2.5.1.3	Vitamin D-Nachweis im Serum	14
1.2.5.1.4	Biochemische Marker des Knochenumbaus	15
1.2.5.2	Bildgebende Verfahren	16
1.2.5.2.1	Konventionelles Röntgenbild	16
1.2.5.2.2	Densitometrische Verfahren	17
1.2.5.2.2.1	Zweienergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)	17
1.2.5.2.2.2	Quantitative Computertomographie (QCT)	19
1.2.5.2.3	Quantitativer Ultraschall (QUS)	20
1.2.6	Therapie	24
2	ZIELSETZUNG	26
3	MATERIAL UND METHODIK	27
3.1	Ultraschallgeräte zur Bestimmung der Knochenqualität	27
3.1.1	Osteoson K IV	27
3.1.2	DBM Sonic 1200	27
3.2	Vorversuche	28
3.2.1	In vitro Bestimmung der UTG	28
3.2.2	UTG bei Frauen mit Osteoson K IV und DBM Sonic 1200	29
3.2.3	UTG bei Neugeborenen mit Osteoson K IV und DBM Sonic 1200	29
3.2.4	Reproduzierbarkeit der UTG bei Neugeborenen	30

3.2.5	UTG von Weichteilgewebe bei Neugeborenen	30
3.3	UTG-Normalwertbestimmung bei Früh- und Neugeborenen mit Osteoson K IV	30
3.4.	Statistik	32
4	ERGEBNISSE	34
4.1	Ergebnisse der in vitro Messungen der UTG	34
4.1.1	Empfindlichkeit des Osteoson K IV für kleine Materialproben	34
4.1.2	Einfluss der Lage des Knochens im Schallfeld auf die UTG	34
4.1.3	Einfluss der Dicke des Weichteilmantels auf die UTG	35
4.1.4	Einfluss von zwei im Schallfeld liegenden Knochen auf die UTG	36
4.2	Präzision der UTG-Messung	36
4.2.1	Präzision des Osteoson K IV bei der Messung von Frauen	36
4.2.2	Bestimmung der UTG bei Neugeborenen mittels des Osteoson K IV	37
4.2.3	Präzision des Osteoson K IV bei der Messung von Neugeborenen	38
4.2.4	Einfluss des Weichteilgewebes auf die UTG	39
4.3	Vergleichende Messung der UTG mit Osteoson K IV und DBM Sonic 1200	40
4.3.1	Untersuchung von Frauen	40
4.3.2	Untersuchung von Neugeborenen	42
4.4	Normalwerte der UTG von Früh- und Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt	43
4.4.1	Normalwerte der UTG zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit von der Reife	44
4.4.2	Normalwerte der UTG zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit vom Gewicht	46
4.4.3.	UTG-Werte zum Zeitpunkt der Geburt bei eutrophen und hypotrophen Früh- und Neugeborenen	47
4.5	Verlauf der UTG bei Neu- und Frühgeborenen	51
4.5.1	Verlauf der UTG in Abhängigkeit vom Alter	52
4.5.2	Verlauf der UTG in Abhängigkeit vom Gewicht	54
4.5.3	Einzelverläufe	56
4.6	Vergleich der UTG mit Laborparametern	61
4.6.1	Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin	62
4.6.2	Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Kalzium- und Phosphathaushalt	65
4.6.2.1	Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin	65
4.6.2.2	Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Kalzium- und Phosphatwerten im Serum	66
4.6.2.3	Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und UTG-Werten	67
4.6.3	Konzentration von Kalzium und Phosphat im Serum	69

4.6.4	Einfluss der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D auf die UTG	72
4.6.4.1	Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D	72
4.6.4.2	Zufuhr von Kalzium	73
4.6.4.3	Zufuhr von Phosphat	74
4.6.4.4	Zufuhr von Vitamin D	75
4.6.5	Einfluss von Risikofaktoren auf die UTG	76
4.6.5.1	Einfluss von längerfristiger i.v.-Ernährung	77
4.6.5.2	Einfluss einer längerfristigen Beatmung	78
4.6.5.3	Einfluss der Therapie mit Diuretika und Kortikosteroiden	79
4.6.5.4	Einfluss des Basendefizits	82
4.6.6	Einfluss des Geschlechts	83
4.6.7	Einfluss der untersuchten Körperseite	84
4.7	Unabhängigkeit der Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse	84
5	DISKUSSION	85
5.1	Patientenkollektiv	85
5.2	Methodik und Reproduzierbarkeit	86
5.3	UTG-Normalwerte zum Zeitpunkt der Geburt	90
5.4	Abhängigkeit der UTG von postkonzeptioneller Reife und Gewicht im postnatalen Verlauf	92
5.5	Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die UTG	95
5.5.1	Zusammenhang der UTG mit Laborparametern	95
5.5.1.1	Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin	95
5.5.1.2	Alkalische Phosphatase im Serum	97
5.5.1.3	Kalzium und Phosphat im Serum	98
5.5.2	Einfluss der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D	99
5.5.3	Einfluss von Risikofaktoren	100
6	ZUSAMMENFASSUNG	101
7	ANHANG	103

8	VERZEICHNIS DER ABKÜRZUNGEN, ABBILDUNGEN UND TABELLEN	113
8.1	Verzeichnis der Abkürzungen	113
8.2	Verzeichnis der Abbildungen	114
8.3	Verzeichnis der Tabellen	119
9	LITERATURVERZEICHNIS	120
10	DANK	134
11	LEBENS LAUF	135

1 Einleitung

1.1 Einführung

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft werden 75% der Mineralsalze in den fetalen Knochen eingelagert [Wolf, Otten, 1983]. Daher sind besonders Frühgeborene gefährdet, Osteopenien zu entwickeln, wobei die Häufigkeit der Osteopenie mit abnehmendem Gestationsalter und dadurch häufig erhöhter postnataler Morbidität zunimmt. Bei Frühgeborenen unter 1500 g liegt die Inzidenz der neonatalen Osteopenie bei bis zu 39%, wobei Frakturen in diesem Kollektiv bei etwa 2% der Kinder diagnostiziert werden [Backstrom et al., 1996; Callenbach et al., 1981; Dabezies, Warren, 1997; Koo et al., 1989]. Die Manifestation kann jedoch durch eine ausreichende postnatale Substitution mit Kalzium, Phosphat und Vitamin D vermieden werden [Pohlandt, 1994]. Außerdem reduziert eine ausreichende Mineralisation des Skeletts in Kindheit und Jugend mit Erreichen einer möglichst optimalen „peak bone mass“ in der Adoleszenz auch das Risiko, im Alter an Osteoporose zu erkranken [Eriksen, Langdahl, 1997]. Eine optimal auf die individuellen Bedürfnisse jedes Frühgeborenen abgestimmte Substitution ist allerdings nur möglich, wenn eine Methode zur fortlaufenden Bestimmung der Knochenqualität zur Verfügung steht.

Derzeitiges Standardverfahren zur Überwachung des Kalzium- und Phosphathaushalts ist die Bestimmung der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin. Die Bewertung dieser Methode ist aufgrund schwankender Messwerte im klinischen Alltag manchmal schwierig. Zudem spiegeln laborchemische Methoden Abweichungen der Mineralsalze im Gesamtmetabolismus wider. Eine direkte Darstellung jener Veränderungen, die sich während des Wachstums im Knochen abspielen, ist damit allerdings nicht möglich. Anhand des klassischen bildgebenden Verfahrens, des konventionellen Röntgenbildes, kann die Osteopenie jedoch nicht frühzeitig erkannt werden, da eine Minderung der Mineraleichte dort erst ab 30-40% sichtbar wird [Gilsanz, 1998]. Deshalb wurden in den vergangenen Jahren mehrere bildgebende Techniken entwickelt, um die Diagnostik der ossären Mineralisierungsstörungen zu verbessern. Es handelt sich um Techniken, die in der Erwachsenenmedizin bei der Diagnostik der Osteoporose angewendet werden. Dazu gehören radiologische Verfahren zur Knochendichtemessung, wie dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) und die Quantitative Computertomographie (QCT). Die einzige strahlenbelastungsfreie Methode stellt die sonographische Untersuchung der Knochenqualität durch Quantitativen Ultraschall (QUS) dar.

Der QUS gilt bei Erwachsenen inzwischen als anerkannte Methode zur Beurteilung des Frakturrisikos in der Osteoporosediagnostik, die zusätzlich zur Minereraldichte auch Aussagen über strukturelle Eigenschaften des Knochens liefert. In der Pädiatrie liegen dagegen bisher kaum QUS-Daten für Neugeborene vor. Es ist daher Gegenstand dieser Arbeit, Daten für die sonographische Bestimmung der Knochenqualität bei Früh- und Neugeborenen zu erheben und ihren möglichen Nutzen für Screening und Therapiemonitoring der neonatalen Osteopenie zu untersuchen.

1.2 Das Krankheitsbild der neonatalen Osteopenie

1.2.1 Definition

Unter Rachitis versteht man die gestörte Mineralisation der Grundsubstanz des Knochens in der Wachstumsphase. Dabei sind bevorzugt die Epiphysenfugen vom verminderten Einbau von Kalzium und Phosphat in das Osteoid betroffen, was mit einem reduzierten Längenwachstum der langen Röhrenknochen einhergeht. Zusätzlich kann auch der Knochenumbau und die periostale Anlagerung von Knochensubstanz beeinträchtigt sein, so dass eine mangelhafte Mineralisation von Substantia spongiosa und Substantia compacta mit überschießender Bildung von Osteoid im Sinne einer Osteomalazie auftritt. Die neonatale Osteopenie ergibt sich aus einer Kombination dieser beiden Pathomechanismen [Barnes LA., 1996; Glorieux, 1991].

1.2.2 Ätiologie

Die intrauterine Einlagerung von Mineralsalzen, insbesondere von Kalzium und Phosphat, in den fetalen Knochen steigt mit zunehmendem Gestationsalter zwischen der 24. und 36. Schwangerschaftswoche exponentiell an. Die Einlagerung von Kalzium erhöht sich von 130 mg/kg/Tag in der 28. Schwangerschaftswoche auf 140 mg/kg/Tag in der 32. Schwangerschaftswoche und 150 mg/kg/Tag in der 36. Schwangerschaftswoche [Steichen et al., 1980; Ziegler et al., 1976]. In dieser Zeit nimmt der Fet am schnellsten an Gewicht zu, so dass die absolute Menge der Kalziumeinlagerung rasch steigt. Nach der maximalen Akkumulationsrate in der 36. Schwangerschaftswoche kommt es zu einem langsamen Absinken der transplazentaren Kalziumzufuhr. Daraus resultiert, dass 75 % des Kalziums und Phosphats im Skelett eines reifen Neugeborenen im letzten Trimenon der Schwangerschaft eingelagert werden [Polin, Fox, 2002; Shaw, 1976; Wolf, Otten, 1983].

Die häufigste Ursache der neonatalen Osteopenie ist der Mangel an Kalzium und Phosphat. Insbesondere bei Frühgeborenen reicht die postnatale Zufuhr dieser Mineralsalze mit der Nahrung nicht aus, da bei dem schnellen Wachstum dieser Kinder der Bedarf sehr hoch ist und die Unreife der Kinder die enterale Resorption erschwert. Die postnatale enterale Resorption von Kalzium und Phosphat liegt weit unter der intrauterinen Absorptionsrate, so dass zur ausreichenden Substitution ein Vielfaches der eingelagerten Mineralsalze zugeführt werden muss. Da die Resorption von Kalzium und Phosphat aus Muttermilch sehr viel effektiver ist als aus Kunstmilch, sind die Empfehlungen zur Substitution je nach

Zusammensetzung der Ernährung unterschiedlich. Die Kinder benötigen abhängig von ihrer Reife, bei enteraler Ernährung etwa 4 mmol (200 mg) Kalzium und 3,2 mmol (100 mg) Phosphat pro Kilogramm Körpergewicht am Tag, während in parenteralen Ernährungslösungen 1,25-1,5 mmol/dl Kalzium und 1,29-1,45 mmol/dl Phosphat enthalten sein sollten [Forbes, 1976; Koo, Tsang, 1991; Ziegler et al., 1976]. Eine Anreicherung mit hohen Dosen an Kalzium und Phosphat führt zu einer Hyperosmolarität der Nahrung, die durch ihre begrenzte Löslichkeit zum Ausfall der Mineralsalze bereits während der Lagerung und zu erhebliche Nebenwirkungen bis hin zum Ileus führen kann [Koletzko et al., 1988].

Der Mangel an Kalzium und Phosphat kann jedoch nicht nur durch die niedrige Zufuhr mit der oralen oder parenteralen Ernährung verursacht sein. Auch der Verlust der Mineralsalze über renale und fäkale Ausscheidung spielt eine entscheidende Rolle [Avery G.B., 1994; Atkinson et al., 1988; Avery G.B. et al., 1994; Zanardo et al., 1995]. Da Phosphat in größerem Ausmaß als Kalzium im Metabolismus benötigt wird, z.B. zum Aufbau von Weichteilgewebe, kann bei einem Mangel an Phosphat das resorbierte Kalzium nicht in den Knochen eingebaut werden. Es kommt vor allem bei muttermilchernährten Neugeborenen zu einer Hyperkalzämie mit konsekutiver Hyperkalzurie. Durch die gesteigerte Zufuhr von Phosphat kann der Verlust von Kalzium vermindert werden [Holland et al., 1990]. Eine iatrogene Ursache der Hyperkalzurie stellt die Therapie mit Diuretika, insbesondere mit Furosemid dar. Selten besteht ein renaler Phosphatverlust, der entweder erblich bedingt ist, wie z.B. beim Fanconi – Syndrom, oder der x-chromosomal vererbten Hypophosphatämie, oder durch renale Azidose verursacht wird.

Außer mit den Mineralsalzen Kalzium und Phosphat muss die Nahrung auch mit Vitamin D angereichert werden, da in der Muttermilch nur eine antirachitische Aktivität von 25 bis 50 IU/l enthalten ist, der bei Frühgeborenen ein Tagesbedarf von 400 bis 1000 IU/l gegenübersteht [Reeve et al., 1982]. Da die Zufuhr von Vitamin D mit der Muttermilch nicht ausreicht, wird von der European Society of Paediatric Gastroenterology and Nutrition eine generelle Substitution mit 1000 IE Vitamin D täglich empfohlen [Canadian Paediatric Society, 1995; Salle et al., 2000]. In einer randomisierten Studie an 39 Frühgeborenen konnten Backstrom et al. zeigen, dass die Substitution mit 200 IE/kg bis zu einem Maximum von 400 IE Vitamin D einen normalen Vitamin D-Status aufrecht erhält, und die Knochenmineralisierung unter diesen Bedingungen vergleichbar ist mit der Mineralisierung, die durch eine Substitution mit 960 IE pro Tag erreicht werden kann [Backstrom et al., 1999]. Die Verfügbarkeit von Vitamin D bei Frühgeborenen kann durch mehrere Faktoren beeinflusst werden: Die gastrointestinale Absorption fettlöslicher Vitamine ist bei einem

Mangel an hepatobiliären Salzen vermindert, während die Hydroxylierung zu 25-OHD bzw. 1,25(OH)₂D in Leber bzw. Niere durch die Unreife der Enzymsysteme oder durch Organerkrankungen limitiert sein kann [Hoff et al., 1979; Hollander, 1981; Shaw, 1976]. Bei mangelnder Exposition gegenüber UV-Licht ist auch die endogene kutane Synthese von Vitamin D aus den Provitaminen Ergosterol bzw. 7-Dehydrosterol gestört. Aber auch iatrogen kann durch die Gabe von Glukokortikoiden, die als Antagonisten von Vitamin D die Kalziumabsorption reduzieren, die Mineralisation des Knochens vermindert sein [Shrivastava et al., 2000]. Ebenso ist es möglich, dass Antikonvulsiva wie Phenytoin und Phenobarbital durch Veränderungen im Mineralstoffwechsel den Knochenaufbau stören [Andress et al., 2002; Farhat et al., 2002].

Kommt es unter der üblichen Vitamin D-Substitutionstherapie mit ausreichender Zufuhr von Kalzium und Phosphat nicht zu einer Ausheilung der Osteopenie, ist an eine erbliche Form des Pseudo-Vitamin D-Mangels zu denken. Dabei kann entweder durch einen Defekt der 1-alpha-Hydroxylase die renale Bildung von Vitamin D₃ gestört sein (Typ I), oder beim Typ II aufgrund eines Rezeptordefekts eine periphere Resistenz für Vitamin D₃ vorliegen [Glorieux, 1991].

Häufig sind chronisch kranke Frühgeborene mit bronchopulmonaler Dysplasie, nekrotisierender Enterokolitis oder prolongierter intravenöser Ernährung wegen ihres schlechten Allgemeinzustandes und der notwendigen medikamentösen Therapie von Osteopenie betroffen [Steichen, Tsang, 1992].

1.2.3 Pathophysiologie

Bei der neonatalen Osteopenie ist sowohl das Wachstum der epiphysären Knorpelzone, als auch die Mineralisierung des Knorpelgewebes beeinträchtigt. Aufgrund eines Mangels an Vitamin D kommt es zu einer Störung der chondrozytären Kollagen- und Proteoglykansynthese. Folge davon ist eine verbreiterte Epiphysenfuge mit unregelmäßigen Knorpelzellsäulen und ungeordnet einsprossenden Kapillaren [Oppenheimer, Snodgrass, 1980; Riede et al., 1995]. Zudem ist durch den Mangel an verfügbarem Kalzium und Phosphat die Mineralisation des gebildeten Osteoids vermindert, so dass neugebildetes, unverkalktes Osteoid im Bereich der Metaphyse abgelagert wird [Barness, 1996]. Im Schaftbereich wird der kortikale Knochen resorbiert und durch unverkalktes Osteoid ersetzt. Dadurch kommt es zu einer zunehmenden Instabilität des Schaftes, so dass Krafteinwirkungen zu Verbiegungen und Frakturen führen können.

Setzt durch ausreichende Substitution mit Kalzium, Phosphat und Vitamin D die Ausheilung dieser Veränderungen ein, degenerieren die Chondrozyten der Metaphyse. In die so entstandenen Hohlräume wachsen Kapillaren ein und die Mineralisierung des Osteoids beginnt.

1.2.4 Klinik

Der klinische Verlauf der neonatalen Osteopenie ist meist asymptomatisch. Treten Symptome auf, manifestieren sie sich typischerweise drei bis vier Monate postnatal [Steichen, Tsang, 1992]. Im Vordergrund stehen skeletale Veränderungen, die durch die verminderte Festigkeit des Knochens und die Ablagerung des überschießend gebildeten Osteoids entstehen. Als frühes Zeichen finden sich eine elastische Eindrückbarkeit des Schädels (Kraniotabes) bis hin zum Caput quadratum und eine Anschwellung der Knorpel-Knochengrenze der Rippen (rachitischer Rosenkranz), sowie der Hand- und Fußgelenke. Durch Belastung kann es zu multiplen Deformitäten kommen, wie etwa Einziehungen des Thorax entlang des Zwerchfellansatzes (Harrison-Furche), einer Kyphoskoliose und Verbiegungen der Extremitätenknochen [Barness, 1996; Koletzko B., 1997]. Insbesondere chronisch kranke Neugeborene haben ein hohes Risiko, multiple Frakturen der Rippen und langen Röhrenknochen zu erleiden (95% aller Frakturen), die mit überschüssiger Kallusbildung ausheilen [Koo et al., 1989]. Bei schwerem Krankheitsverlauf tritt ein vermindertes Längenwachstum der Kinder auf [Brooke, Lucas, 1985].

Außer durch die skeletale Symptomatik fallen die Neugeborenen zudem durch Allgemeinsymptome auf. Sie neigen zu vermehrtem Schwitzen, Unruhe und muskulärer Hypertonie, die in Verbindung mit der Instabilität des knöchernen Thorax eine respiratorische Insuffizienz verursachen kann [Glasgow, Thomas, 1977].

Die Prognose der neonatalen Osteopenie ist gut. Koo et al. zeigten, dass es durch eine verbesserte Nahrungszufuhr zu einer kompletten Ausheilung der osteopenen Veränderungen bei Kindern über sechs Monaten kommen kann. Im Alter von einem Jahr entsprach die skeletale Reife der ehemaligen Frühgeborenen der skeletalen Reife gleichaltriger reifer Neugeborener [Koo et al., 1989].

1.2.5 Diagnostik

Klinische Symptome der neonatalen Osteopenie treten erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung auf. Zur Früherkennung gefährdeter Neugeborener wurden in den vergangenen Jahren meist laborchemische Methoden und das konventionelle Röntgenbild eingesetzt.

1.2.5.1 Labordiagnostik

1.2.5.1.1 Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum

Der Knochenstoffwechsel stellt im Gesamtmetabolismus des Körpers ein kompliziertes Zusammenspiel von mit der Nahrung zugeführten Mineralsalzen Kalzium und Phosphat, Vitamin D und körpereigenen Hormonen dar. Daher war es bisher nicht möglich, einen einzelnen Parameter zur Diagnostik der neonatalen Osteopenie zu definieren. Allerdings können verschiedene Laborparameter auf eine Osteopenie hindeuten. Liegt ein Phosphatmangel durch mangelnde Zufuhr oder gesteigerte Ausscheidung vor, so steigt die renale Produktion von Vitamin D₃ an. Daraus resultiert eine gesteigerte intestinale und ossäre Resorption von Kalzium und Phosphat. Zudem wird die Ausschüttung von Parathormon verringert, so dass weniger Phosphat über die Niere ausgeschieden wird. Allerdings wird zur Regulation des Phosphathaushalts auch die renale Rückresorption von Kalzium gehemmt und dadurch vermehrt Kalzium im Urin ausgeschieden. Zusätzlich kann aufgrund des Phosphatmangels keine suffiziente Knochenmineralisierung stattfinden und das vorhandene Kalzium nicht in den Knochen eingebaut werden, was die renale Kalziumausscheidung ebenfalls steigert [Bishop, 1989; Karlen et al., 1985]. Da der Bedarf an Phosphat im Metabolismus höher ist als der Bedarf an Kalzium und es frühzeitig zum renalen Verlust von Phosphat kommt, ist der Phosphatmangel eine häufige Ursache der Osteopenie.

Seltener hingegen liegt ein Mangel an Kalzium zugrunde, der durch eine verminderte Zufuhr oder durch eine verminderte Vitamin D-Sekretion oder –Wirkung bedingt ist. Die bei beiden Formen verminderte intestinale Kalziumaufnahme führt zur Hyperkalzämie, die durch eine vermehrte Freisetzung von Parathormon mit konsekutiv gesteigerter Kalziumfreisetzung aus dem Skelett kompensiert wird. Da durch Parathormon jedoch die renale Phosphatausscheidung gesteigert wird, geht die Normalisierung des Kalziumspiegels häufig mit einer Hypophosphatämie einher [Kruse, 1999]. Dieses Regelsystem reicht meist aus, die Konzentration von Kalzium und Phosphat im Serum im Normbereich oder allenfalls bei nur

geringfügig erniedrigten Phosphatwerten zu stabilisieren. Die Bestimmung von Kalzium und Phosphat im Serum ist somit kein guter Parameter zur Früherkennung oder Verlaufskontrolle der Osteopenie, da beide wegen ihrer großen Bedeutung für den Gesamtorganismus auf Kosten anderer Organsysteme am längsten im Normalbereich gehalten werden [Lyon, McIntosh, 1984; Steichen, Tsang, 1987; Wolf, Otten, 1983].

1.2.5.1.2 Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin

Da die Diagnostik der Osteopenie mittels Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum nur mit Einschränkungen möglich ist, wurde nach geeigneteren Methoden gesucht. Die Untersuchung der Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin stellt derzeit, zusammen mit der Alkalischen Phosphatase im Serum, den Standard der Diagnostik zur Abschätzung des aktuellen Mineralsalzbedarfs bei der neonatalen Osteopenie dar. Die Diagnostik beruht auf der Annahme, dass bei einer Kalziumkonzentration im Urin von mehr als 1,2 mmol/l und einer Phosphatkonzentration von mehr als 0,4 mmol/l beide Mineralsalze in ausreichender Menge vorhanden sind, um eine Knochenmineralisation zu gewährleisten, die intrauterinen Werten entspricht [Pohlandt, 1994; Trotter, Pohlandt, 2002]. Die Verwendung des Kalzium/Kreatinin-Quotienten bietet dabei eine unkomplizierte und häufig angewendete Möglichkeit zur Abschätzung des individuellen Kalzium- und Phosphatbedarfs [Matos et al., 1997; Sargent et al., 1993]. Allerdings führt die Therapie mit mehreren Medikamenten zu Veränderungen der renalen Ausscheidung von Kalzium und Phosphat. So werden unter Therapie mit Schleifendiuretika vermehrt Kalzium und andere Elektrolyte ausgeschieden, während Thiaziddiuretika eine Retention von Kalzium und Phosphat bewirken [Atkinson et al., 1988; Zanardo et al., 1995]. Methylxanthine steigern die Ausscheidung von Kalzium mit dem Urin [Zanardo et al., 1995], während Dexamethason die Ausscheidung von Phosphat erhöht [Sonntag, Gaude, 1998]. Da bei vielen Frühgeborenen eine Therapie mit diesen Medikamenten erforderlich ist, liefert die Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin als Methode zur Bestimmung des Mineralsalzbedarfs häufig keine aussagekräftigen Werte.

1.2.5.1.3 Vitamin D-Nachweis im Serum

Eine bedeutende Rolle bei der neonatalen Osteopenie kommt dem Vitamin D-Stoffwechsel zu. Durch die Schlüsselrolle dieses Enzyms im Knochenstoffwechsel können Abweichungen der Serumspiegel differentialdiagnostisch wegweisend sein. So wurden bei Frühgeborenen mit Vitamin D-Mangelrachitis ebenso wie bei hepatobiliären Erkrankungen sowie unter Therapie mit Antikonvulsiva stark erniedrigte Serumwerte von 25(OH)-Vitamin D beobachtet

[Ahmed et al., 1995; Al Jurayyan et al., 2002; Hoff et al., 1979]. Der Serum-1,25(OH)₂D-Spiegel kann bei diesen Erkrankungen in Abhängigkeit vom Stadium erhöht, normal oder erniedrigt sein, und gibt somit keine zusätzliche Information [Kruse, 1999]. Da diese Formen der Rachitis durch die in Mitteleuropa übliche Substitution mit Vitamin D eher selten geworden sind, finden sich häufiger 25(OH)-Vitamin D-Werte im Normbereich, mit gleichzeitig erhöhten 1,25(OH)₂D-Werten. Aufgrund eines Kalzium- oder Phosphatmangels wird die Produktion von 1,25(OH)₂D angeregt, um die enterale Aufnahme dieser beiden Mineralsalze zu steigern [Koo et al., 1989]. Vitamin D kann also als wichtiger Faktor der Knochenmineralisierung, insbesondere im Zusammenhang mit der Bestimmung von Mineralsalzen und Parathormon im Serum, auch zur Differentialdiagnose der Osteopenie entscheidend beitragen.

1.2.5.1.4 Biochemische Marker des Knochenbaus

Biochemische Marker des Knochenbaus können wichtige Hinweise auf Veränderungen im Knochenmetabolismus geben. Marker für den Knochenaufbau werden meist von Osteoblasten gebildet, wie z.B. Osteocalcin, Alkalische Phosphatase und carboxy-terminales Propeptid von Typ I Prokollagen. Im Gegensatz dazu sind Resorptionsmarker Abbauprodukte von Kollagen. Dazu gehören das carboxyl terminal cross-link telopeptide im Serum und Urin und Pyridinoline, Deoxypyridinoline und Hydroxyproline im Urin [Koo, 1996]. Für Kinder liegen hauptsächlich Daten zu Osteocalcin und Alkalischer Phosphatase im Serum und Hydroxyprolin im Urin vor. In den ersten Lebensmonaten sind bei Frühgeborenen sowohl Osteocalcin im Serum als auch Hydroxyprolin und Pyridinoline im Urin im Sinne des gesteigerten Knochenbaus erhöht [Naylor et al., 1999; Shiff et al., 2001; Tsukahara et al., 1998]. Allerdings sind die Marker aufgrund ihrer großen Spannweite zur Diagnostik der Osteopenie der Frühgeburtlichkeit nicht geeignet [Alwaidh MH et al., 1998; Koo et al., 1990]. Der einzige etablierte und ubiquitär verfügbare Knochenmarker zur Diagnostik der neonatalen Osteopenie ist die Alkalische Phosphatase im Serum (AP), die einen frühen Indikator für ossäre Umbauvorgänge darstellt. So ist die AP sowohl bei schnellem Wachstum als auch bei Neugeborenen mit Rachitis erhöht. Der Anstieg der AP geht den radiologischen Veränderungen voraus, so dass damit eine frühzeitige Diagnostik ermöglicht wird [Callenbach et al., 1981; Glass et al., 1982]. Zudem fallen die Werte der AP im Serum mit dem Ausheilen der Osteopenie ab [Dunn et al., 1988; Glass et al., 1982; Laing et al., 1985], so dass sie einen empfindlichen Parameter sowohl zur Diagnostik der Osteopenie als auch zum Therapiemonitoring darstellt. Bei Kindern repräsentiert normalerweise das ossäre Isoenzym

90% der AP im Serum [Koo, 1996], so dass die Bestimmung des Gesamtzyms im klinischen Alltag ausreichend ist, sofern keine Lebererkrankung vorliegt. Jedoch liegen für Frühgeborene kaum Referenzwerte vor. In der Literatur wird die Osteopenie der Frühgeburtlichkeit bei Werten der AP diagnostiziert, die das Fünffache der oberen Norm für Erwachsene überschreiten [Backstrom et al., 2000; Glass et al., 1982; Kovar et al., 1982; Lucas et al., 1989].

1.2.5.2 Bildgebende Verfahren

Während laborchemische Methoden Abweichungen im Metabolismus widerspiegeln, wurden in den vergangenen Jahren mehrere bildgebende Techniken entwickelt, um die Veränderungen, die sich während des Wachstums im Knochen abspielen, direkt darstellen zu können. In Ergänzung zum konventionellen Röntgenbild kamen in einzelnen Studien neuere Methoden zum Einsatz, die in der Erwachsenenmedizin zur Knochendichtemessung bei der Diagnostik der Osteoporose angewendet werden. Dazu gehören radiologische Verfahren, wie die Quantitative Computertomographie (QCT) und Dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), und der Quantitative Ultraschall (QUS).

1.2.5.2.1 Konventionelles Röntgenbild

Da die Osteopenie der Frühgeburtlichkeit eine generalisierte Skelettdemineralisierung darstellt, können routinemäßig angefertigte Röntgenaufnahmen, die bei diesen Kindern häufig notwendig sind, zur Beurteilung der Mineralisation des Skeletts herangezogen werden. Liegen diese nicht vor, so wird üblicherweise eine Aufnahme vom Handgelenk und distalen Unterarm angefertigt. Dabei zeigt sich die Demineralisierung durch einen zunehmenden Verlust der Strahlendichte aller Skelettanteile [Pohlandt, 1985]. Weitere radiologische Zeichen sind Erweiterungen der Epiphysenfugen, becherförmige Auftreibung, Auflockerung und unscharfe Begrenzung der Metaphysen, sowie subperiostale Knochenneubildung [Bishop, 1989; Hoff et al., 1979; Koo et al., 1982; Kulkarni et al., 1980]. Allerdings wird eine Verminderung der Knochendichte erst ab 30-40% sichtbar [Gilsanz, 1998]. Zudem ist die Strahlendichte der Knochen von der Expositionsintensität abhängig, so dass die Auswertung der Röntgenbilder der subjektiven Einschätzung des Untersuchers unterliegt. Auch die Einführung eines Scores zur exakteren Klassifikation der radiologischen Veränderungen konnte die Sensitivität des konventionellen Röntgens in der Diagnostik der Osteopenie nicht entscheidend verbessern [Koo et al., 1982].

1.2.5.2.2 Densitometrische Verfahren

Neuere radiologische Verfahren wie die Zweiernergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA) und quantitative Computertomographie (QCT) basieren auf dem Prinzip der Attenuation von Röntgenstrahlung durch photoelektrische Absorption und Streuung.

1.2.5.2.2.1 Zweiernergie-Röntgenabsorptiometrie (DXA)

Das derzeit weltweit am weitesten verbreitete Verfahren zur quantitativen Knochendichtemessung ist die DXA, die seit ihrer kommerziellen Einführung 1987 die Zweiernergie-Photonen-Absorptiometrie (DPA) sowie die Einenergie-Techniken (SPA und SXA) abgelöst hat. Sie ist derzeit etablierter Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose [Adams, 1997; Genant et al., 1996]. Mit Hilfe des Einsatzes zweier Röntgenstrahlen unterschiedlichen Energieniveaus wurde die Unterscheidung von Knochen und Weichteilgewebe durch deren verschiedene Absorption der Röntgenstrahlung entscheidend verbessert. Die energieärmeren Photonen werden v.a. im Knochen absorbiert, relativ wenig im Weichteilgewebe. Die energiereichen Photonen werden von verschiedenen Geweben ähnlich absorbiert. Im Gegensatz zu den Vorläufermethoden DPA und SPA/SXA, bei denen die Photonen aus einer Radionuklidquelle (z. B. Gadolinium) stammen, werden bei DXA die Photonen in einer Röntgenröhre erzeugt. Die Knochendichte errechnet sich aus den beiden Absorptionsprofilen und wird als Knochenmineralgehalt (bone mineral content = BMC in g) oder als flächenprojizierte Knochendichte (bone mineral density = BMD in g/cm^2) angegeben. Die Methode ermöglicht Messungen spezifischer Regionen (LWS, proximaler Femur, distaler Unterarm, Kalkaneus) sowie auch des gesamten Körpers.

Nachteile des Verfahrens sind, dass eine Bestimmung der volumetrischen Knochendichte (g/cm^3) nicht möglich ist, da sowohl die Größe des Knochens als auch die Zusammensetzung und das Verhältnis des umgebenden Muskel- und Weichteilgewebes die Bestimmung der BMD beeinflussen. Dies führt bei Erwachsenen zu einer höheren Knochendichte bei Personen mit großen im Gegensatz zu Personen mit kleinen Knochen [Carter et al., 1992; Lochmuller et al., 2000]. Während dies bei Personen mit konstanter Körpergröße und -gewicht zu vernachlässigende Einflussfaktoren sind, stellt das Größenwachstum für Longitudinalmessungen bei Kindern eine nicht zu unterschätzende Störgröße dar. So ist der Anstieg der BMD am wachsenden Knochen möglicherweise nicht Ausdruck einer Zunahme an Knochendichte, sondern auf die Zunahme der Knochengröße zurückzuführen [Bachrach, 2000; Falcini et al., 2000]. Es konnte gezeigt werden, dass eine Differenz von 2 cm an

umgebendem Fettgewebe zu einer Abweichung in der DXA Messung von 10% führen kann [Bolotin, 2001; Hangartner, Johnston, 1990; Tothill et al., 1997]. Darüber hinaus wird der Stellenwert der Methode bei der Untersuchung von Kindern durch Bewegungsartefakte limitiert, die zu einer Erhöhung des BMC um 13% und der BMD um 4% führen können [Koo et al., 1995]. Zudem können Veränderungen des trabekulären und kortikalen Segments nicht näher aufgeschlüsselt werden, denn beide Kompartimente gehen in einen Gesamtwert ein. Trotz Querkalibrierung sind die Messwerte zwischen unterschiedlichen Gerätetypen und Herstellern nur eingeschränkt vergleichbar.

Für die DXA liegen bereits Normwerte für Kinder aller Alterstufen vor [Arikoski et al., 2002; Avila-Diaz et al., 2001; Braillon et al., 1992; Braillon et al., 2002; Chan, 1992; Koo et al., 1995; Koo et al., 1998; Lapillonne et al., 1994; Maynard et al., 1998; van, I et al., 2002; Venkataraman, Ahluwalia, 1992; Zanchetta et al., 1995]. Der Großteil der publizierten Daten zeigt einen kontinuierlichen Anstieg der Knochendichte mit zunehmendem Alter und Körpergewicht, wobei der stärkste Anstieg während der Pubertät beobachtet wird [Bonjour et al., 1991; Glastre et al., 1990; Koo, Hockman, 2000; Lu et al., 1994]. Einige Studien bestätigen diese Zunahme der Knochendichte in Korrelation zum Alter nach Anwendung mathematischer Modelle, die die Größenänderung des wachsenden Skeletts berücksichtigen, jedoch nicht [Kroger et al., 1992; Lu et al., 1996]. Bei Neugeborenen belegen außerdem mehrere Studien eine signifikante Korrelation der mittels DXA gemessenen Knochendichte mit dem Geburtsgewicht und dem Gestationsalter [Avila-Diaz et al., 2001; Chan, 1992; Koo et al., 1996; Salle et al., 1992]. Bemerkenswert ist, dass die Werte der BMD für Frühgeborene niedriger liegen als die Werte reifer Neugeborener, auch nachdem die BMD bezüglich des Alters und Gewichts korrigiert wurden [Avila-Diaz et al., 2001]. Diese verminderte Knochendichte lässt sich auch in Folgemessungen bis hin zur Pubertät nachweisen [Bowden et al., 1999; Zamora et al., 2001]. Die in vivo Präzision der Knochendichte wird für DXA-Messungen bei Neugeborenen mit einem Variationskoeffizienten zwischen 1,1% und 2,9% angegeben [Braillon et al., 1992; Koo et al., 2000; Tsukahara et al., 1993; Venkataraman, Ahluwalia, 1992]. Die Strahlenexposition liegt bei Neugeborenen im Bereich von 1 bis 3 μSv für die Körperdosis [Avila-Diaz et al., 2001; Koo et al., 2000; Njeh et al., 1997], was etwa der Belastung durch einen Aufenthalt von sieben Stunden im Freien entspricht [Schonau, 1998].

1.2.5.2.2.2 Quantitative Computertomographie (QCT)

Da bei Röntgenschnittbildverfahren wie dem QCT die Absorption der Röntgenstrahlung aus mehreren Projektionen gemessen werden kann, ermöglicht dieses Verfahren die Bestimmung der volumetrischen Knochendichte (g/cm^3), sowie eine getrennte Beurteilung der trabekulären und kortikalen Knochenkompartimente. Dabei wird die Knochendichte durch den Vergleich mit der Strahlenabsorption eines Phantomkörpers ermittelt. Im Gegensatz zur DXA werden die Messwerte nur in geringem Maße von Veränderungen der Körpergröße und des Weichteilgewebes beeinflusst, da die Datenberechnung auf dreidimensionalen Bildern beruht. Entscheidend für die Präzision der Technik ist allerdings der Fettgehalt des Knochenmarks [Gluer, Genant, 1989], der bei Kindern viel niedriger ist als bei Erwachsenen, so dass die Messungen bei Kindern einen höheren Grad an Präzision aufweisen [Gilsanz, 1998]. Die Messungen an der Wirbelsäule können mit klinisch verfügbaren CT-Geräten vorgenommen werden, wobei die Hounsfieldwerte anhand eines Phantoms in Dichtewerte umgerechnet werden [Kalender, Suess, 1987]. Mittels peripherer QCT (pQCT) werden auch Messungen am peripheren Skelett ermöglicht, die überwiegend am distalen Radius durchgeführt werden [Guglielmi et al., 1997].

Nachteile des Verfahrens sind in den hohen Kosten für Anschaffung und Unterhalt der Geräte, der geringen Verfügbarkeit und der Strahlenbelastung zu sehen. Für Messungen an Kindern ergeben sich relativ hohe effektive Körperdosen von 70 bis 400 μSv für eine QCT, während die Strahlenexposition bei einer pQCT mit Dosen von weniger als 2 μSv sehr viel geringer ist und im Bereich der DXA-Messung liegt [Schonau, 1998]. Die in vivo Präzision der Knochendichte wird für QCT-Messungen bei Kindern mit einem Variationskoeffizienten zwischen 0,6% und 2% angegeben [Gilsanz et al., 1998; Kovanlikaya et al., 1996]. Bei Neugeborenen könnte die Qualität der Methode allerdings durch den so genannten „partial volume effect“ eingeschränkt werden. Die BMD wird aus vielen Bildpunkten (pixels) ermittelt, die eine definierte Kantenlänge besitzen. Pixel, die über die Kortikalis hinausreichen, verursachen falsch niedrige Werte der BMD. Bei einer Kortikalisbreite von weniger als 2 mm, wie sie bei Neugeborenen zu erwarten ist, kann der „partial volume effect“ einen relevanten Fehler verursachen [Hangartner, Gilsanz, 1996].

Für Kinder liegen bisher nur wenige Daten zur Bestimmung der Knochendichte mittels QCT oder pQCT vor, Normwerte fehlen. Entsprechend der Bestimmung der Knochendichte mittels DXA findet sich auch mit QCT ein altersabhängiger Anstieg der Messwerte [Gilsanz et al.,

1991]. Neu et al. beschreiben in einer relativ großen Studie an 371 gesunden Kindern und Erwachsenen im Alter zwischen 6 und 23 Jahren, dass die BMD zwischen 6 und 15 Jahren konstant blieb und erst danach bei Mädchen um 30% und bei Jungen um 46% anstieg [Neu et al., 2001]. Im Gegensatz dazu fanden Schönau et al. und Fujita et al. einen altersabhängigen Anstieg der Gesamt-BMD, während die BMD der Spongiosa und Kortikalis jedoch jeweils konstant blieb [Fujita et al., 1999; Schonau, 1998]. Diese scheinbar widersprüchlichen Ergebnisse lassen sich dadurch erklären, dass der Anteil des kortikalen Knochens während des Wachstums überproportional zunimmt, und damit einen Anstieg der Gesamt-BMD verursacht [Jee, Frost, 1992].

1.2.5.2.3 Quantitativer Ultraschall (QUS)

Das einzige nicht radiologische Verfahren, das derzeit für die Untersuchung der Knochenqualität zur Verfügung steht, ist der QUS, bei dem hochfrequente Ultraschallwellen zur Anwendung kommen. Ultraschallwellen sind mechanische Wellen mit einer Frequenz über 20 kHz, die im durchlaufenen Medium durch Streuung und Absorption einem Energieverlust unterliegen. Dieser Energieverlust wird in einer Reduktion der Schallausbreitungsgeschwindigkeit und der Schwingungsamplitude deutlich. Die derzeit verwendeten Geräte beruhen auf dem Durchschallungsprinzip (Transmission). Dadurch ergeben sich zwei Messverfahren, die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeitsmessung (UTG) und die Breitband-Ultraschall-Abschwächung (BUA). Die UTG ergibt sich, indem man die von der Ultraschallwelle durchlaufene Strecke durch die Laufzeit dividiert. Sie wird in Meter pro Sekunde (m/s) angegeben. Die Präzision der UTG bei der Untersuchung von Erwachsenen ist mit einem Variationskoeffizienten von 0,4% bis 1,5% in der Literatur den radiologischen Verfahren zur Knochendichtemessung überlegen [Foldes et al., 1995; Fuerst et al., 1995; Genant et al., 1996; Gluer et al., 1994; Hausler et al., 1999; Louis et al., 1998; Tromp et al., 1999]. Für Neugeborene finden sich Werte zwischen 0,2% und 2,48% [Jaworski et al., 1995; Lequin et al., 2001; Nemet et al., 2001; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994]. Es wurde deutlich, dass die UTG maßgeblich von der Dichte des Knochens, aber auch von seiner mechanischen Steifigkeit und Elastizität bestimmt wird [Bouxsein, Radloff, 1997; Hodgskinson et al., 1997].

Die BUA, die 1984 erstmals von Langton beschrieben wurde [Langton et al., 1984], wird von der Streuung und Absorption im Medium bestimmt; dabei überwiegt im trabekulären Knochen die Streuung und im kortikalen Knochen die Absorption [Njeh et al., 1997]. Die BUA ist definiert als die frequenzabhängige Steigung der Abschwächung der

Ultraschallwelle. Ihre Einheit ist Dezibel pro Megahertz (dB/MHz). Die Präzision ist mit einem Variationskoeffizienten von 0,9% bis 6,3% nicht so hoch wie bei der UTG [Fournier et al., 1997; Genant et al., 1996; Gluer et al., 1994; Greenspan et al., 2001; Salamone et al., 1994].

Die Knochendichte kann nur etwa 70 – 75% der Knochenstabilität und Bruchfestigkeit erklären. Man geht davon aus, dass die restliche Varianz auf kumulativen Effekten der Mikroarchitektur des Knochens, seiner Architektur, Messartefakten und der Tatsache des Remodellings beruht [Kleerekoper et al., 1985; Mosekilde, 1989; Njeh et al., 1997]. Die BUA wird von der Knochendichte, darüber hinaus aber auch von der Mikroarchitektur des trabekulären Knochens beeinflusst [Gluer et al., 1993]. Demzufolge liefert der QUS Informationen über die Mikroarchitektur, wie die Porosität, Vernetzung der Trabekel und Orientierung der Trabekel im Raum, und mechanische Eigenschaften des Knochens, die sich allein aus dem Mineralgehalt nicht erklären lassen [Gluer et al., 1993; Gluer et al., 1994; Hans et al., 1997; McCarthy et al., 1990; Nicholson et al., 2001; Schonau et al., 1994]. Diese zusätzlichen Informationen können in der Beurteilung der Knochenstabilität und Bruchfestigkeit von grundlegender Bedeutung sein.

Die Messungen mittels UTG und BUA werden typischerweise am Kalkaneus durchgeführt, es sind aber auch Geräte zur Untersuchung von Patella, Tibia und Phalangen im Einsatz. Mögliche Fehlerquellen des QUS sind Luftblasen im Medium und an den Grenzflächen, Temperaturschwankungen [Evans et al., 1995; Iki et al., 1999] sowie Durchmesser und Zusammensetzung des Weichteilgewebes und Knochenmarks. So bewirkt eine Zunahme des Weichteilmantels einen linearen Abfall der UTG, während die BUA weitgehend unbeeinflusst bleibt [Genant et al., 1996; Jergas et al., 1993; Kotzki et al., 1994]. Außerdem können schon kleine Veränderungen der Position des Probanden zu relativ großen Messwerteschwankungen führen [Popperl et al., 1999]. So zeigten Untersuchungen am Kalkaneus eine Differenz der Messergebnisse um bis zu 10% für die BUA bei Rotation des Fußes, während die UTG mit einem maximalen Reproduzierbarkeitsfehler von 1,2% weniger anfällig ist [Evans et al., 1995; Zagzebski et al., 1991]. Dies lässt sich auf ein hohes Maß an Heterogenität des Knochens innerhalb des Kalkaneus zurückführen [Lin et al., 1998]. Zudem kann die Ausrichtung der Trabekel die Messwerte stark beeinflussen, so dass die BUA parallel zur Achse der Hauptorientierung der Trabekel bis zu 50% höher liegen kann [Genant et al., 1996; Gluer et al., 1993]. Allerdings ist die Schallausbreitung im Knochen ein äußerst komplexer Vorgang und bis heute nicht komplett erforscht, so dass die Bedeutung dieser Fehlerquellen derzeit nicht abschließend beurteilt werden kann. Ein Vergleich der Messwerte

unterschiedlicher Geräte ist bisher unseres Wissens nicht erfolgt und wird erschwert durch die Verwendung unterschiedlicher Schallkopfdurchmesser, Ultraschallfrequenzen und Ankopplungsmethoden (Kontakt oder Wasserbad) durch verschiedene Hersteller.

Bei Erwachsenen kam der Großteil der Studien zu der Einschätzung, dass die ortsspezifische DXA, bei der einzelne Körperregionen untersucht werden, und der kalkaneale QUS in Bezug auf das vertebrale und femorale Frakturrisiko gleiche Aussagekraft haben [Funke et al., 1995; Grampp et al., 1997; Mikhail et al., 1999; Turner et al., 1995]. Bei Patienten mit Osteoporose kann der QUS das Frakturrisiko unabhängig von DXA- oder QCT-Messungen vorhersagen. Dabei liegt die diagnostische Sensitivität des kalkanealen QUS für die Vorhersage einer Schenkelhalsfraktur höher als die Sensitivität der vertebralen Knochendichtemessung mit DXA und im Bereich der DXA-Messung am Schenkelhals [Njeh et al., 1997; Turner et al., 1995]. Das konnte auch in mehreren großen Studien an insgesamt mehr als 11.000 Frauen bestätigt werden [Bauer et al., 1997; Hans et al., 1996]. Außerdem korreliert die UTG besser mit dem Frakturtyp (mediale vs. laterale Schenkelhalsfraktur) als die Knochendichtemessung mittels DXA [Schott et al., 1995].

Im Kindesalter zeigt sich, ebenso wie mit osteodensitometrischen Techniken, ein Anstieg der QUS-Werte mit zunehmendem Alter bis etwa zum 20. Lebensjahr, wobei der Anstieg in den Jahren nach der Pubertät weniger steil verläuft [Baroncelli et al., 2001; Halaba, Pluskiewicz, 1997; Jaworski et al., 1995; Lappe et al., 2000; Lequin et al., 2000; Mughal et al., 1996; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994; Sundberg et al., 1998]. Der Anstieg erfolgt bei den Mädchen früher als bei den Jungen, während nach der Pubertät keine geschlechtsspezifischen Unterschiede der Knochendichte mehr gefunden werden [Halaba, Pluskiewicz, 1997; Lappe et al., 2000]. Außer mit dem Alter korreliert der QUS mit dem Gewicht und der körperlichen Aktivität der Kinder [Baroncelli et al., 2001; Daly et al., 1997; Lappe et al., 1995; Lappe et al., 1998; Mughal et al., 1997; Sawyer et al., 2001]. Die Präzision des QUS bei der Untersuchung von Kindern und Neugeborenen liegt dabei im Bereich der für Erwachsene und auch für DXA und QCT erhobenen Werte: für die UTG liegt der Variationskoeffizient zwischen 0,2% und 2,48% [Jaworski et al., 1995; Lequin et al., 2001; Nemet et al., 2001; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994], während für die BUA Werte von 1,5% bis 1,8% veröffentlicht sind [Jaworski et al., 1995; Sawyer et al., 2001]. Dabei ist der QUS, im Gegensatz zur DXA, unabhängig von der Größe des untersuchten Knochens [Schonau et al., 1994], was insbesondere bei Verlaufsuntersuchungen am wachsenden Skelettsystems im Kindesalter große Bedeutung hat. Es gibt bisher wenige Studien, die den Stellenwert unterschiedlicher Methoden zur Bestimmung der Knochenqualität bei Kindern untersuchen

[Falcini et al., 2000; Jaworski et al., 1995; Lequin et al., 2001; Lum et al., 1999; Mughal et al., 1996; van Rijn et al., 2000]. Lequin et al. konnten an einem Kollektiv von 563 gesunden Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 20 Jahren einen signifikanten Zusammenhang der UTG an der Tibia mit der Knochendichte an den Phalangen bestätigen, die mit radiographischer Absorptimetrie bestimmt worden war. Dabei wurden Röntgenbilder der linken Hand und eines Referenzkörpers aus Aluminium mittels eines Computerprogramms ausgewertet und mit der UTG verglichen [Lequin et al., 2001]. Außerdem korreliert der kalkaneale QUS sowohl mit der ortsspezifischen als auch mit der Gesamtkörper-DXA [Falcini et al., 2000; Jaworski et al., 1995; Lum et al., 1999; Mughal et al., 1996; Njeh et al., 2000; Pluskiewicz et al., 2002; Sundberg et al., 1998; van Rijn et al., 2000].

Entscheidend für die klinische Anwendung zur Diagnostik der Osteopenie ist auch der prädiktive Wert der Methodik. In mehreren Studien wurde bereits gezeigt, dass der QUS, sowohl die UTG als auch die BUA, signifikant niedrigere Messwerte bei osteopenen im Vergleich zu gesunden Kindern aufweist, was eine Korrelation mit der Knochendichte impliziert [Jaworski et al., 1995h; Njeh et al., 2000; Pluskiewicz et al., 2002]. Levine et al. fanden jedoch an einem Kollektiv von Kindern, die an Morbus Crohn erkrankt waren, eine geringere Sensitivität des QUS an Tibia und Radius als bei der Untersuchung mit DXA [Levine et al., 2002]. Im Gegensatz dazu war die Sensitivität des QUS zur Detektion von ossären Veränderungen bei Kindern mit fortgeschrittener Nierenerkrankung gegenüber der DXA erhöht [Pluskiewicz et al., 2002].

Derzeit liegen nur zwei Studien vor, die die Anwendungsmöglichkeit des QUS zur Diagnostik der Osteopenie der Frühgeburtlichkeit untersuchen [Nemet et al., 2001; Wright et al., 1987]. In einer Studie an 13 Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 20 bis 41 Wochen konnten Wright et al. eine signifikante Korrelation der radialen UTG sowohl mit der mechanischen Versagenslast, d.h. der Gewichtsbelastung, die zum Bruch des Knochens führt, als auch mit dem durch Veraschung bestimmten Mineralgehalt demonstrieren. Bei weiteren 85 Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 28 bis 43 Wochen stieg die UTG außerdem linear mit dem Gestationsalter an [Wright et al., 1987]. Nemet et al. zeigten an einem Kollektiv von 44 Neugeborenen eine signifikante Korrelation der tibialen UTG mit dem Gestationalter und Geburtsgewicht, allerdings eine inverse Korrelation mit dem postnatalen Alter. Die Autoren führen das auf die gegenüber der intrauterinen Mineralisierung reduzierte postnatale Knochenentwicklung zurück. Die UTG-Werte von Frühgeborenen waren im Vergleich zu reifen Neugeborenen erniedrigt.

Der QUS ist ein besonders für die Pädiatrie attraktives Verfahren, da keine Strahlenbelastung auftritt und so wiederholte Untersuchungen in kurzen zeitlichen Abständen möglich sind, wie sie z.B. in der Neonatalperiode zur Verlaufsbeobachtung erforderlich sind. Zudem können die Messungen mit portablen Geräten im Inkubator ausgeführt werden, so dass die Belastung auch für Frühgeborene sehr gering bleibt. Die Anschaffung und der Unterhalt der Geräte ist im Vergleich zu DXA und QCT sehr kostengünstig. Der QUS korreliert von allen Verfahren am besten mit der Knochendichte als auch mit strukturellen Eigenschaften des Knochens, und kann damit Informationen liefern, die über die alleinige Mineraleichte hinausgehen und dadurch Knochenstabilität und Bruchfestigkeit besser erklären.

1.2.6 Therapie

Die Osteopenie der Frühgeburtlichkeit ist eine Erkrankung, die, sofern sie erkannt wird, relativ einfach und effektiv therapiert und zum völligen Ausheilen gebracht werden kann [Steichen et al., 1980]. Primärziel sollte jedoch sein, die Erkrankung bereits vor ihrem Auftreten zu verhindern. Entscheidend dafür ist eine ausreichende und individuell an den Bedarf jedes Frühgeborenen angepasste Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D.

Die Prophylaxe der Osteopenie orientiert sich an der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin. Ziel ist es, eine Ausscheidung von Kalzium von mehr als 1,2 mmol/l und von Phosphat von mehr als 0,4 mmol/l zu erreichen [Trotter, Pohlandt, 2002]. Liegt die Urinausscheidung unterhalb dieser Grenzwerte, wird die zugeführte Dosis in wöchentlichen Abständen jeweils um 1 mmol/kg/Tag gesteigert, bis die Ausscheidung diese Grenzwerte überschreitet. Die enterale Substitution wird begonnen, sobald die Kinder täglich mindestens 100 ml Milch pro Kilogramm Körpergewicht tolerieren. Die Substitution kann mit mono- und dibasischen Phosphatsalzen vorgenommen werden, während die Kalziumsupplementation mit Kalziumgluconat, Kalziumcitrat oder Kalziulaktat erfolgen sollte [Kruse, 1999]. Das empfohlene molare Verhältnis von Kalzium zu Phosphat beträgt 2:1, um die enterale Resorption der Mineralsalze zu optimieren. Für Frühgeborene sollte die Zufuhr bei enteraler Ernährung etwa 4 mmol (200 mg) Kalzium und 3,2 mmol (100 mg) Phosphat pro Kilogramm Körpergewicht am Tag betragen, während in parenteralen Ernährungslösungen 1,25-1,5 mmol/dl Calcium und 1,29-1,45 mmol/dl Phosphat enthalten sein sollten [Forbes, 1976; Koo, Tsang, 1991; Ziegler et al., 1976]. Bei der Behandlung einer bereits manifesten Osteopenie kann auch eine höhere Substitution erforderlich sein.

Außer mit den Mineralsalzen Kalzium und Phosphat muss die Nahrung auch mit Vitamin D angereichert werden, da in der Muttermilch nur eine antirachitische Aktivität von 25 bis

50 IU/l enthalten ist, der bei Frühgeborenen ein Tagesbedarf von 400 bis 1000 IU/l gegenübersteht [Reeve et al., 1982]. Derzeit liegt die empfohlene Tagesdosis in Europa bei 800 bis 1000 IU Vitamin D pro Tag [Backstrom et al., 1996; Trotter, Pohlandt, 2002]. Zusätzlich kann eine Verminderung von Risikofaktoren, wie eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Diuretika, die zum Entstehen einer Osteopenie beitragen, eine Erkrankung verhindern. So ist es möglich, einen durch Furosemid induzierten renalen Verlust von Kalzium durch die zusätzliche Gabe eines Thiaziddiuretikums zu reduzieren. Bei Frühgeborenen mit demineralisierten Knochen sollte unnötige Bewegung und kräftige Physiotherapie vermieden werden. Regelmäßige Kontrollen des Knochenstatus mit labortechnischen und osteodensitometrischen Methoden können zur Früherkennung einer verminderten Knochenmineralisierung beitragen. So lässt sich eine möglichst frühzeitige Therapie einleiten.

2 Zielsetzung

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft wird der überwiegende Anteil von Kalzium und Phosphat in den fetalen Knochen eingelagert. Daher liegt bei Frühgeborenen eine geringere Mineralisierung des Knochens vor. Bei insuffizienter Substitution von Kalzium, Phosphat und Vitamin D kann der für einen adäquaten Knochenaufbau nötige hohe Bedarf nicht gedeckt werden. Daraus resultieren Osteopenie und Rachitis. Eine optimal auf die individuellen Bedürfnisse jedes Frühgeborenen abgestimmte Substitution setzt jedoch eine fortlaufende Bestimmung der Knochenqualität voraus.

Diese könnte am besten durch die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeitsmessung (UTG) erfolgen, eine strahlungsfreie, nicht belastende und kostengünstige Methode zur Knochendichtemessung,

In dieser Arbeit soll daher ermittelt werden:

1. Reproduzierbarkeit der Messung der UTG in-vitro und in-vivo
2. Normalwerte der UTG für Früh- und Neugeborene zum Zeitpunkt der Geburt
3. Verlauf der UTG-Werte von Neu- und Frühgeborenen über einen mehrmonatigen Beobachtungszeitraum
4. Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die UTG-Werte

Ziel dieser Pilotstudie ist es, die Wertigkeit der Knochenqualitätsbestimmung mittels UTG zu überprüfen. Sollte sich die UTG als ein valides Verfahren zur Bestimmung der Knochenqualität bei Früh- und Neugeborenen erweisen, könnte eine individuell adaptierte Substitution von Kalzium und Phosphat ermöglicht werden, wodurch sich Folgeerkrankungen wie eine manifeste Osteopenie oder Rachitis verhindern ließen. Außerdem ergäbe sich damit die Möglichkeit der Screeninguntersuchung von Frühgeborenen.

3 Material und Methodik

3.1 Ultraschallgeräte zur Bestimmung der Knochenqualität

3.1.1 Osteoson K IV

Das Osteoson K IV (Fa. Minhorst, Meudt) misst die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (UTG). Das Gerät besteht aus einem Computer mit Monitor und Tastatur, an den eine Ultraschalleinheit angeschlossen ist. Diese Ultraschalleinheit besteht aus zwei breitbandigen Ultraschallköpfen (0,1-0,6 MHz, 10 mm Durchmesser), von denen der eine als Sende-, der andere als Empfangskopf dient. Sie sind an einer digitalen Schublehre befestigt, die das Ablesen des exakten Abstands zwischen beiden Ultraschallköpfen ermöglicht.

Auf dem Monitor werden außer dem Ultraschallsignal die Laufzeit der Ultraschallwelle bis zum ersten Signaleintritt in μs , der Abstand zwischen beiden Ultraschallköpfen in mm, sowie die einzelnen Messergebnisse der UTG in m/sek nach Größe sortiert in absteigender Reihenfolge mit Datum und Uhrzeit der Untersuchung angezeigt. Name, Alter und Geburtsdatum des Kindes können vom Untersucher eingegeben werden. Die UTG-Werte errechnen sich aus dem Quotienten von Schallkopfabstand und der Laufzeit der Ultraschallwelle bis zum Anstieg des ersten Signaleintritts in den Empfängerschallkopf.

Ein optimales Ultraschallsignal ist definiert durch einen niedrigen Frequenzbereich von 200-300 KHz mit großen Amplituden, wenigen peaks und einem möglichst senkrechten Anstieg des ersten Signaleintritts. Nach Abschluss der Messung werden manuell die Messwerte gelöscht, die kein optimales Signal zeigen.

Vor der Untersuchung jedes Patienten erfolgt eine Nullpunkteichung der Transmissionssonden bei aneinanderliegenden Schallköpfen, sowie eine Kalibrierung gegen die Ultraschallgeschwindigkeit in Luft, die 346 m/s beträgt. Anschließend werden die Schallköpfe mit handelsüblichem Ultraschallkontaktgel angekoppelt und so positioniert, dass auf dem Monitor ein möglichst optimales Ultraschallsignal angezeigt wird. Die Messung wird mittels eines Fußschalters ausgelöst, wobei durch wiederholtes Auslösen die Speicherung von bis zu 50 Einzelwerten möglich ist.

3.1.2 DBM Sonic 1200

Das DBM Sonic 1200 (Fa. IGEA, Italy) misst ebenfalls die UTG. Die Ultraschalleinheit besteht aus einem Messgerät mit integriertem Monitor, an das die beiden Ultraschallköpfe, ein

Sende- und ein Empfangskopf, angeschlossen werden. Beide Ultraschallköpfe (1,25 MHz, 16 mm Durchmesser) sind an einen Hoch-Präzisions-Kalliper montiert, der eine Abstandsmessung ($\pm 0,02$ mm) zwischen beiden Schallköpfen ermöglicht und durch einen Federmechanismus für einen konstanten Andruck der Schallköpfe sorgt. Die Ultraschalleinheit wird zur weiteren Bearbeitung der Daten an einen Personalcomputer angeschlossen.

Der Monitor zeigt das Ultraschallsignal, den UTG-Wert in m/s, den Abstand der Schallköpfe in mm und für Erwachsene T-Score und Z-Score basierend auf geräteinternen altersbezogenen Normwerten an. Über die Tastatur werden Name, Geburtsdatum, Geschlecht, Alter, Größe und Gewicht des Patienten und Datum der Untersuchung eingegeben.

Das DBM Sonic 1200 bestimmt die Laufzeit anhand des ersten Signaleintritts, der über einem bestimmten Amplitudenwert (2 mV) liegt. Bei osteoporotischen Knochen liegt der erste Signaleintritt unter diesem Amplitudenwert und ist damit zu niedrig, um die Messung zu triggern. So wird der Unterschied zwischen gesunden und osteoporotischen Knochen mit Hilfe einer amplitudenabhängigen UTG verstärkt. Eine manuelle Elimination einzelner Messergebnisse ist nicht möglich.

Vor der Untersuchung jedes Patienten wird das Gerät anhand eines Plexiglasphantoms geeicht und dann mit handelsüblichem Ultraschallkontaktgel angekoppelt. Durch Rotation der Schallköpfe wird das bestmögliche Signal auf dem Monitor eingestellt. Die Auslösung der Messung erfolgt am Kalliper, wobei nur eine Messung gespeichert werden kann.

3.2 Vorversuche

3.2.1 In vitro Bestimmung der UTG

Mit dem Osteoson K IV wurden mehrere Vorversuche an explantierten Hühnerknochen durchgeführt. Die Messungen erfolgten bei Raumtemperatur. Zwischen den Messungen wurden die Knochen bei -20 Grad Celsius aufbewahrt. Es wurden ausschließlich lange Röhrenknochen verwendet, die in der Mitte der Diaphyse durchschallt wurden.

Zunächst wurde ein Knochen mit möglichst geringem Durchmesser verwendet, um die Empfindlichkeit des Messgerätes für kleine Materialproben festzustellen.

Um den Einfluss der Lage des Knochens im Schallfeld auf die UTG zu untersuchen, wurden die Knochen in verschiedenen Durchschallungsrichtungen gemessen und in horizontaler und vertikaler Richtung durch das Schallfeld bewegt.

Außerdem wurde die Wirkung der Dicke des Weichteilmantels um den Knochen durch eine Schicht aus Ultraschallkontaktgel simuliert. Die UTG dieser Messanordnung aus Knochen und umgebendem Ultraschallkontaktgel wurde bei verschiedenen Abständen zwischen den Ultraschallköpfen bestimmt.

Zudem wurde die Kombination von zwei Knochen parallel nebeneinander und hintereinander im Strahlengang untersucht.

3.2.2 UTG bei Frauen mit Osteoson K IV und DBM Sonic 1200

Um die Reproduzierbarkeit und Messgenauigkeit des Osteoson K IV zu überprüfen, wurde ein Messreihe mit beiden Ultraschallgeräten durchgeführt. Die Messorte wurden entsprechend der Angaben der Hersteller gewählt.

Bei 14 Frauen im Alter zwischen 19 und 72 Jahren wurde die UTG mittels des Osteoson K IV an der proximalen Phalanx des linken Daumens in ulnar-radialer Durchschallungsrichtung gemessen. Die Schallköpfe wurden in der Mitte der Phalanx aufgesetzt und direkt mit Ultraschallkontaktgel angekoppelt. Es wurden jeweils vier Messungen an vier verschiedenen Tagen durchgeführt.

Bei 11 Frauen aus dem selben Kollektiv wurde außerdem die UTG mittels des DBM Sonic 1200 an der proximalen Phalanx von Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger in ulnar-radialer Durchschallungsrichtung bestimmt. Dabei wurden die Schallköpfe unmittelbar distal der Kondylen aufgesetzt und direkt mit Ultraschallkontaktgel angekoppelt. Die Messung erfolgte an einem Tag.

3.2.3 UTG bei Neugeborenen mit Osteoson K IV und DBM Sonic 1200

Bei 15 beliebig ausgewählten Neugeborenen der Neugeborenenintensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik erfolgte die Messung der UTG mit beiden Ultraschallgeräten. Ziel dieser Versuchsreihe war es, nachzuweisen, dass die Messungen mit dem Osteoson K IV auch bei Neugeborenen messgenau sind. Als Messorte wurde jeweils die Mitte der Diaphyse der langen Röhrenknochen Humerus, Radius/Ulna, Femur und Tibia gewählt, weil diese Knochen früh in der Entwicklung verkalken. Außerdem sind diese Messorte leicht zugänglich und können zu Verlaufsmessungen exakt wieder aufgesucht werden. Alle Messorte lagen auf derselben Körperseite, die zufällig gewählt wurde. Am Arm wurde der Messort als halber Abstand zwischen Schulter- und Ellenbogengelenk bzw. Ellenbogen- und Handgelenk in ulnar-radialer

Durchschallungsrichtung definiert. Am Bein wurden die Ultraschallköpfe ebenfalls mit halbem Abstand zwischen Hüft- und Kniegelenk in medio-lateraler und zwischen Knie- und Sprunggelenk ausgehend von der Facies medialis tibiae in schräg antero-posteriorer Durchschallungsrichtung aufgesetzt. Die Ultraschallköpfe wurden dabei direkt auf die Haut aufgesetzt und mit Ultraschallkontaktgel angekoppelt. Die Messung eines Kindes mit beiden Geräten erfolgte unmittelbar aufeinanderfolgend.

3.2.4 Reproduzierbarkeit der UTG bei Neugeborenen

Bei fünf beliebig ausgewählten Neugeborenen der Neugeborenenintensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik wurde die UTG mittels Osteoson K IV an zwei aufeinanderfolgenden Tagen bestimmt. Die Messorte entsprachen den unter 3.2.3. beschriebenen. Dabei wurden die Ultraschallköpfe an Unterarm, Oberarm, Unterschenkel und Oberschenkel einer zufällig gewählten Körperseite direkt auf die Haut aufgesetzt und mit Ultraschallkontaktgel angekoppelt.

3.2.5 UTG von Weichteilgewebe bei Neugeborenen

Bei 16 Neugeborenen wurde während ihres Aufenthaltes auf der Neugeborenenintensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik die UTG von Weichteilgewebe in 14-tägigen Abständen bestimmt. Als Messort diente die Dorsalseite des proximalen Oberschenkels, da sich dort auch bei Frühgeborenen eine ausreichende Menge an Weichteilgewebe findet. Die Körperseite wurde zunächst zufällig ausgewählt, aber für alle Messungen am selben Kind beibehalten. Die Ultraschallköpfe wurden direkt auf die Haut aufgesetzt und mit Ultraschallkontaktgel angekoppelt. Einziges Einschlußkriterium war eine Aufenthaltsdauer auf der Station von mindestens zwei Wochen.

3.3 UTG-Normalwertbestimmung bei Früh- und Neugeborenen mit Osteoson K IV

Zwischen Januar 1998 und August 1999 wurden 172 Neugeborene der Neugeborenenintensivstation und Neugeborenenstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik, der Neugeborenenintensivstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals und der Frühgeborenen- und der Kinderintensivstation der Kinderklinik der Technischen Universität München im Krankenhaus Schwabing untersucht. Die Messungen erfolgten zunächst wöchentlich, ab Januar 1999 in 14-tägigen Abständen, während der Dauer des gesamten stationären Aufenthaltes. Frühgeborene, deren

Geburtsgewicht 1500 g unterschritt, wurden ein bis neun Monate nach dem Geburtstermin nochmals zur UTG-Messung einbestellt. Die Messungen wurden mit dem Gerät OsteosonK IV jeweils an den unter 3.2.3. beschriebenen Messorten durchgeführt. Dabei wurde bei der ersten Messung eine Körperseite für alle Messorte zufällig festgelegt und für alle weiteren Messtage beibehalten. Vor Durchführung der Messungen erfolgte eine mündliche Aufklärung der Eltern. Das mündliche Einverständnis der Eltern war Voraussetzung für die Durchführung der Untersuchung.

Um den Einfluss der Dicke des Weichteilmantels und der Fettzunahme zu minimieren, wurden die Messungen mit zwei festen Abständen zwischen den Ultraschallköpfen von 20 mm und 35 mm durchgeführt. Diese Abstände ergaben sich aus der Größenverteilung des Kollektivs, da alle Kinder mit einem der beiden Schallkopfabstände gemessen werden konnten und der Abstand zwischen Ultraschallköpfen und kindlicher Extremität möglichst gering gehalten werden sollte. Der Zwischenraum zwischen der Hautoberfläche der kindlichen Extremität und dem Schallkopf wurde mit einer Vorlaufstrecke ausgefüllt, die an dem äußeren der beiden Schallköpfe befestigt war. Die Vorlaufstrecke bestand aus einer Penrose-Drainage gefüllt mit 20%iger Glucose und Aqua dest. im Verhältnis 9:1. Diese Vorlaufstrecke erwies sich als einfache Möglichkeit, das fehlende Weichteilgewebe auszugleichen, da sie eine UTG von 1560 m/s aufweist, was der UTG von Weichteilgewebe entspricht. Alle Neugeborenen wurden je nach Durchmesser ihrer Gliedmaßen in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei mussten immer die beiden Messpunkte einer Extremität mit demselben Schallkopfabstand untersucht werden, während Arm und Bein eines Kindes mit verschiedenen Schallkopfabständen gemessen werden konnten.

Zusätzlich zu den Messdaten wurden aus den Patientenakten folgende Daten für die Dauer des Beobachtungszeitraums erhoben:

- Geburtsdatum
- Gestationsalter
- Geburtsgewicht
- Gewicht als Mittelwert über die jeweilige Lebenswoche und Gewicht am Messtag
- intravenöse und orale Kalzium-, Phosphat- und Vitamin D-Zufuhr
- Nahrungstyp und -menge
- Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin
- Kalzium, Phosphat und Alkalische Phosphatase im Serum

- base excess als Mittelwert über alle Einzelwerte einer Lebenswoche, wenn mindestens drei Einzelwerte pro Woche vorlagen. Bei weniger als drei dokumentierten Werten ging der base excess nicht in die Auswertung mit ein.
- Diagnosen, die mit einem gestörten Knochenaufbau einhergehen können: Frühgeburtlichkeit (< 37 SSW), Untergewicht für das Gestationsalter (Geburtsgewicht \leq 10. Perzentile der intrauterinen Wachstumskurve), Darmperforation, nekrotisierende Enterokolitis, Enteritis, Hyperthyreose, Hepatitis und Hypogonadismus.
- intratracheale Beatmungsdauer
- Beatmungsdauer mit Rachentubus
- Dauer der parenteralen Ernährung definiert als Zufuhr von Lipiden und/oder Aminosäuren und/oder 10% Glucose in einer Dosierung von mehr als 2 ml/Stunde
- Dauer der Therapie mit Kortikosteroiden und Diuretika

Da diese Daten nicht im Rahmen der Studie vorgeschrieben waren, sondern retrospektiv aus den Patientenakten erhoben wurden, und teilweise nicht als Routineuntersuchung in allen beteiligten Kliniken etabliert sind, konnten nicht alle Angaben zu allen Untersuchungszeitpunkten ausgewertet werden. In 92 % der UTG-Messungen lagen Angaben über die Kalzium- und Phosphatzufuhr in der Untersuchungswoche vor, während bei 45 % der Messungen die Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin bestimmt worden war. Die Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum und die Serumwerte der Alkalischen Phosphatase lagen zu 52 % bzw. 23 % der Messungen vor. In 259 Fällen (35 %) fanden sich Werte für das Basendefizit, wohingegen für alle Kinder Daten zur Beatmung, parenteralen Ernährung und der Behandlung mit Kortikosteroiden oder Diuretika erhoben werden konnten. Messungen mit inkompletten Daten wurden von der jeweiligen Analyse ausgeschlossen.

3.4. Statistik

Es wurde das Statistikprogramm SPSS 11.0 für Windows 2000 angewendet. Alle Daten wurden auf Normalverteilung geprüft. Zur Überprüfung der Daten hinsichtlich ihrer Normalverteilung wurden folgende Bedingungen analysiert:

- Wenn der Quotient aus Median und Mittelwert zwischen 0,9 und 1,1 lag, kann angenommen werden, dass die Abweichung zwischen Median und Mittelwert nur auf den Zufall im statistischen Sinne zurückzuführen ist.
- Die Standardabweichung darf nicht größer sein als die Spannweite.
- Die Standardabweichung darf nicht kleiner sein als 1/7 der Spannweite.

- Die Standardabweichung darf nicht größer sein als 1/3 des Mittelwertes.

Lag eine Normalverteilung der Daten vor, so wurde die Abhängigkeit der erfassten Parameter mittels des Korrelationskoeffizienten nach Pearson erfasst. Bei nicht normalverteilten Daten erfolgte die Prüfung der Abhängigkeit anhand des Korrelationskoeffizienten nach Spearman. Die Signifikanzprüfung zwischen kategorialen Variablen wurde mit dem χ^2 -Test nach Pearson durchgeführt, der Vergleich von Mittelwerten kontinuierlicher Größen mit dem zweiseitigen t-Test. Die multivariate Analyse der Daten wurde mittels linearer Regression durchgeführt. Ein p-Wert unter 0,05 wurde als statistisch signifikant definiert. Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Dabei gingen alle erhobenen Messwerte in die Auswertung mit ein.

4 Ergebnisse

4.1 Ergebnisse der in vitro Messungen der UTG

4.1.1 Empfindlichkeit des Osteoson K IV für kleine Materialproben

Zunächst wurden in vitro Messungen an explantierten Hühnerknochen durchgeführt, um mögliche Einflussfaktoren auf die UTG aufzuzeigen und die Messmethodik festzulegen. Dabei stand die Entscheidung eines festen versus variablen Schallkopfabstandes und die Wahl des Schallortes im Vordergrund. Als kleinster Knochen wurde die Ulna verwendet, um die Empfindlichkeit des Messgerätes für kleine Materialproben festzustellen. Dabei ergab sich eine maximale UTG von 2200 m/s bei einem Schallkopfabstand von 1,21 mm bei direkter Ankopplung mittels Ultraschallkontaktgel. Die UTG von 2200 m/s konnte an einer anderen Stelle desselben Knochens mit größerem Durchmesser und einem Schallkopfabstand von 2,53 mm bestätigt werden. Somit wurde eine ausreichend hohe Empfindlichkeit des Messgerätes für Knochen ab einem Durchmesser von 1,21 mm angenommen.

4.1.2 Einfluss der Lage des Knochens im Schallfeld auf die UTG

Zunächst wurde der Einfluss der Durchschallungsrichtung von Knochen mit ovalem Durchschnitt untersucht. Drei ovale Röhrenknochen mit einem Durchmesser von 5,77 mm bis 8 mm Durchmesser wurden durchschallt, wobei die Schallköpfe anfangs an der breiten Fläche des Knochens direkt mittels Ultraschallkontaktgel angekoppelt wurde. In einer zweiten Messung wurden die Knochen 90° um die eigene Achse rotiert und die Schallköpfe an der schmalen Seite aufgesetzt. In die Auswertung gingen die maximalen UTG-Werte von jeweils 50 Einzelmessungen ein. Die UTG-Werte in Ausgangsposition lagen dabei weit unter den Messwerten nach Rotation um 90° (Tab. 1). Die mittlere Abweichung betrug 11%.

Tabelle 1: UTG von explantierten Hühnerknochen in Ausgangsposition und nach 90° Rotation.

	UTG [m/s] in Ausgangsposition (Durchmesser [mm])	UTG [m/s] nach Rotation um 90° (Durchmesser [mm])
Knochen 1	2426 (6,31)	2857 (8,00)
Knochen 2	2582 (5,81)	2925 (7,46)
Knochen 3	2683 (5,77)	2869 (7,03)

Bei der nächsten Versuchsanordnung wurde analysiert, inwieweit die UTG von nur teilweise im Schallfeld liegenden Knochen beeinflusst wird. Dazu wurden die Knochen einzeln von der Seite ins Schallfeld eingebracht und bei konstanter Entfernung zu beiden Schallköpfen in vertikaler Richtung zwischen diesen hindurch bewegt. Die Ankopplung erfolgte direkt mittels Ultraschallkontaktgel. Es zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der UTG-Werte, die ihr Maximum erreichten, sobald sich der gesamte Knochen im Schallfeld befand. Bei der Bewegung des Knochens durch das Schallfeld änderten sich die UTG-Werte nicht. Wurde der Knochen wieder aus dem Schallfeld herausgeführt, fielen die UTG-Werte wieder bis auf die Ausgangswerte ab.

Als drittes wurde der Einfluss der Position des Knochens im Schallfeld analysiert. Dazu wurden die Knochen in einem mit Ultraschallgel gefüllten Latexschlauch horizontal vom Sende- zum Empfangskopf bewegt, blieben aber immer ganz im Schallfeld. Dabei änderte sich die UTG nicht.

4.1.3 Einfluss der Dicke des Weichteilmantels auf die UTG

Um die Wirkung der Dicke des Weichteilmantels um den Knochen auf die UTG-Messung zu simulieren, wurden die Knochen in einem mit Ultraschallgel gefülltem Latexschlauch durchschallt und dabei der Abstand zwischen den Ultraschallköpfen schrittweise von 5,5 mm auf 20 mm gesteigert. Dabei ergab sich ein Abfall der UTG mit wachsendem Abstand zwischen Schallköpfen und Knochen, d.h. mit zunehmender Dicke des Weichteilmantels (Abb. 1).

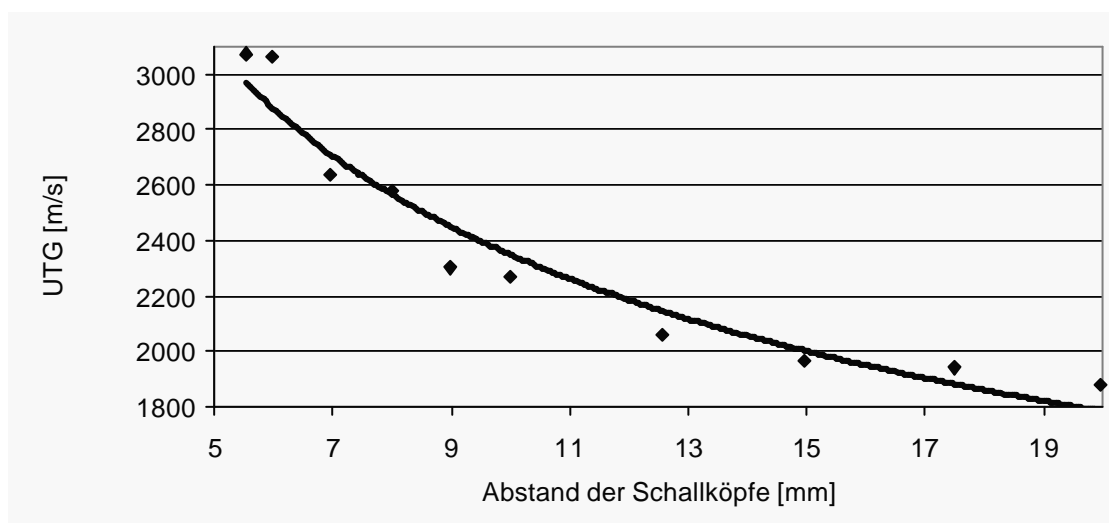


Abbildung 1: Einfluss der Dicke des Weichteilmantels auf die UTG. Mit Zunahme des umgebenden Gelmantels nimmt die UTG [m/s] ab.

4.1.4 Einfluss von zwei im Schallfeld liegenden Knochen auf die UTG

Um den Einfluss zweier gleichzeitig im Schallfeld liegender Knochen zu untersuchen, wurden zwei Knochen zum einen parallel nebeneinander im Strahlengang bei direkter Ankoppelung, zum anderen hintereinander im Strahlengang in einem mit Ultraschallgel gefüllten Latexschlauch untersucht. Lagen die Knochen nebeneinander im Schallfeld, so lag die gemessene Gesamt-UTG zwischen den Messwerten für die einzeln gemessenen Knochen, aber näher am höheren Einzelwert. So zeigte sich für zwei einzeln gemessene Knochen eine UTG von 2109 m/s bzw. 3165 m/s, während der Messwert für die nebeneinander liegenden Knochen 3021 m/s betrug. Bei hintereinander im Strahlengang liegenden Knochen war bei größeren Röhrenknochen die Messung nicht durchführbar, da sich kein optimales Ultraschallsignal einstellen ließ. Für die kleineren Röhrenknochen, Radius und Ulna, ergab sich eine Gesamt-UTG, die mit 2013 m/s höher als die Einzelwerte 1839 m/s und 1961 m/s lag.

4.2 Präzision der UTG-Messung

4.2.1 Präzision des Osteoson K IV bei der Messung von Frauen

Zur Untersuchung der Messgenauigkeit wurde bei einem Kollektiv von 14 Frauen im Alter zwischen 19 und 71 Jahren (Mittelwert 39,7 Jahre \pm 14) an vier verschiedenen Tagen an der proximalen Phalanx des Daumens eine UTG-Messung mit dem Osteoson K IV durchgeführt (Tab. 2).

Tabelle 2: Bestimmung der intraindividuellen Messgenauigkeit von Osteoson K IV. Untersuchung der proximalen Phalanx des Daumens an 14 Frauen im Alter zwischen 19 und 71 Jahren (Median 40 Jahre). In die Berechnung gingen die maximalen UTG-Werte [m/s] ein.

Proband [Nr.]	Alter [Jahre]	Mittelwert der UTG [m/s]	SEM [m/s]	Variationskoeffizient [%]
1	19	2233	18,1	1,62
2	26	2368	10,9	0,92
3	28	2247	14,2	1,26
4	33	2431	5,3	0,44
5	40	2179	14,7	1,35
6	42	2132	31,3	2,94
7	47	2209	9,6	0,87
8	50	2234	21,2	1,90
9	52	2177	11,4	1,05
10	53	2165	42,1	3,89
11	71	2075	15,9	1,53
12	31	2363	63,1	5,34
13	40	2372	5,2	0,44
14	24	2395	11,4	0,95

Dabei ergab sich für die Wiederholbarkeit (intraindividuelle Messgenauigkeit) ein durchschnittlicher Standardfehler des Mittelwertes (SEM) von 14,4 m/s und für den durchschnittliche Variationskoeffizienten 1,3%.

4.2.2 Bestimmung der UTG bei Neugeborenen mittels des Osteoson K IV

Für die in vitro Versuche an isolierten Knochen und die Messungen an Erwachsenen war die maximale UTG in die Auswertung eingegangen. Dieses Vorgehen beruhte auf der Annahme, dass der schnellste Wert am besten den ossären Anteil des durchlaufenen Gewebes wiedergibt, da dort die Laufgeschwindigkeit am höchsten ist. Bei den vorbereitenden Messungen an Neugeborenen zeigte sich jedoch, dass in diesem Kollektiv der maximale UTG-Messwert häufig über einem ansonsten kongruenten Feld an Messwerten lag (Tab. 3).

Tabelle 3: Darstellung der zehn schnellsten UTG-Werte bei fünf Neugeborenen. Die Werte werden vom Gerät nach Geschwindigkeit sortiert ausgegeben.

Proband [Nr.]	UTG-Werte [m/s]				
	1	2	3	4	5
	1767	1803	1772	1884	1754
	1748	1789	1759	1852	1741
	1748	1782	1759	1852	1741
	1742	1782	1759	1851	1741
	1742	1782	1759	1851	1741
	1742	1782	1759	1851	1741
	1737	1782	1759	1847	1741
	1736	1782	1759	1847	1741
	1736	1782	1755	1847	1735
	1736	1775	1752	1847	1735

Um eine Verfälschung der UTG-Messung durch diese hohen Einzelwerte zu vermeiden, wurde daher allen Untersuchungen an Neugeborenen der Median aus den zehn schnellsten Messwerten der Auswertung zugrunde gelegt.

4.2.3 Präzision des Osteoson K IV bei der Messung von Neugeborenen

Es wurden fünf Neugeborene an zwei bzw. drei aufeinander folgenden Tagen untersucht, um die Messgenauigkeit des Osteoson K IV für dieses Kollektiv zu bestimmen (Tab. 4). Bei jeder Untersuchung wurden 50 Einzelmessungen durchgeführt, zwischen denen das Gerät nicht repositioniert wurde. Die Kinder wurden an den unter 3.2.3. beschriebenen vier verschiedenen Messpunkten an Unterarm, Oberarm, Unterschenkel und Oberschenkel beider Körperseiten untersucht. Dabei wurden pro Messtag 3 bis 8 Messpunkte (Median 8) untersucht. Alle Untersuchungen wurden von einer Person durchgeführt. Die Neugeborenen stammten aus der 29. bis 35. Schwangerschaftswoche und wurden während ihres Aufenthaltes auf der Neugeborenenintensivstation untersucht.

Tabelle 4: Bestimmung der intraindividuellen Messgenauigkeit des Osteoson K IV. Es wurden bei fünf Neugeborenen an zwei bzw. drei aufeinanderfolgenden Tagen jeweils 50 Einzelmessungen durchgeführt. Zur Bestimmung der Messgenauigkeit wurden der SEM und der Variationskoeffizient berechnet.

Proband [Nr.]	Anzahl der Messwerte [n]	Mittelwert der UTG [m/s]	SEM [m/s]	Variationskoeffizient [%]
1	24	1761	8,4	0,96
2	11	1714	7,1	0,83
3	13	1754	1,9	0,22
4	16	1738	3,7	0,43
5	20	1771	5,7	0,64

Der durchschnittliche SEM betrug 5,38 m/s und der durchschnittliche Variationskoeffizient 0,62 %.

4.2.4 Einfluss des Weichteilgewebes auf die UTG

Bei Neugeborenen, insbesondere bei Frühgeborenen, kommt es in den ersten Lebenswochen während des Wachstums zu einer starken Zunahme des Weichteilgewebes. Da bei der Ultraschallmessung sowohl Knochen als auch umgebendes Weichteil durchschallt wurden, könnte dieses Wachstum, wie in Kapitel 4.1.3 gezeigt, zu einer Verfälschung der Messergebnisse führen. Deshalb wurde bei 16 Neugeborenen mehrmals in 14-tägigen Abständen die UTG von Weichteilgewebe, gemessen am dorsalen Oberschenkel, bestimmt. Insgesamt wurden 55 Messungen durchgeführt, wobei jedes Neugeborene zwischen zwei und sechs Mal, im Mittel drei Mal, untersucht wurde. Bei diesen Messungen ergab sich ein Mittelwert für Weichteilgewebe von 1560 m/s. Die UTG-Werte lagen zwischen 1528 m/s und 1625 m/s bei einer Standardabweichung von 17,1 m/s.

Der Vergleich der UTG-Werte im Verlauf zeigte einen Abfall der Messwerte mit zunehmendem Gewicht der Neugeborenen (Abb. 2). Im Mittelwert betrug die Differenz zum vorhergehenden Messwert $-9,85$ m/s bei absoluten Differenzwerten von -73 bis 29 . Diese Differenzwerte wurden über einen Zeitraum von 14 Tagen errechnet, der auch den Abständen zwischen den einzelnen Messungen entsprach. Der Zusammenhang zwischen dem Gewicht am Untersuchungstag und der UTG von Weichteilgewebe war signifikant ($p < 0,001$, Korrelation nach Spearman Rang bei nicht normalverteilten Daten).

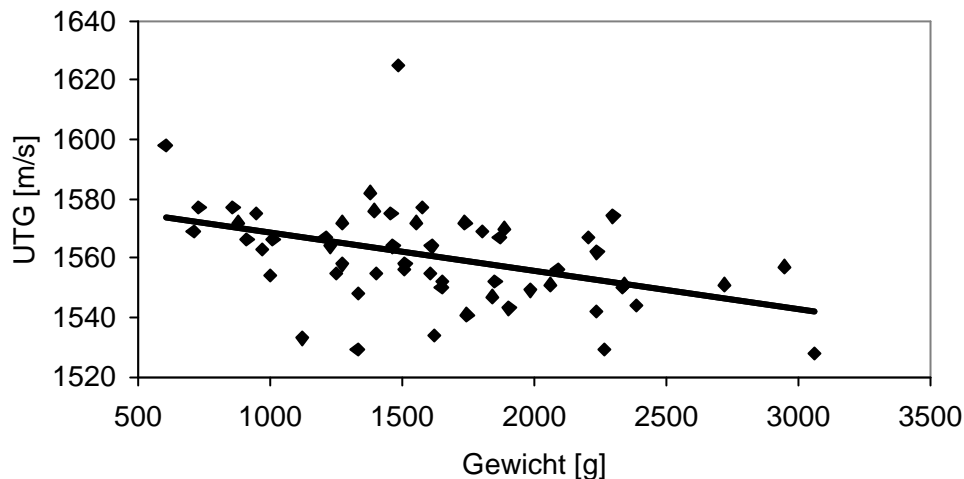


Abbildung 2: Abhängigkeit der UTG von Weichteilgewebe vom Körpergewicht bei Neugeborenen. Untersuchung der UTG [m/s] des Weichteilgewebes von Neugeborenen mit einem Gewicht zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 604 g und 3060 g am dorsalen Oberschenkel in 14-tägigen Abständen.

Das Größenwachstum in der Neonatalperiode führt demnach eher zu einer Unterschätzung der Knochendichte, da der zunehmende Weichteilmantel an den Extremitäten die Gesamt-UTG, in die sowohl Knochen als auch umgebendes Weichteilgewebe eingehen, verringert. Um den daraus resultierenden systematischen Fehler möglichst gering zu halten, wurde bei allen weiteren Messungen (außer bei den Vergleichsmessungen von Osteoson K IV und DBM Sonic 1200) eine Vorlaufstrecke mit einer UTG von 1560 m/s mit einem fixen Schallkopfabstand von 20 mm bzw. 35 mm zum Ausgleich des Wachstums verwendet. (siehe auch Kap. 3.3)

4.3 Vergleichende Messung der UTG mit Osteoson K IV und DBM Sonic 1200

4.3.1 Untersuchung von Frauen

Die an 14 Frauen gemessenen UTG-Werte für die proximale Phalanx des Daumens lagen zwischen 2053 m/s und 2552 m/s. Dargestellt ist die Altersabhängigkeit der UTG, wobei der Menopausenstatus unberücksichtigt blieb (Abb. 3). Mittels linearer Regressionsanalyse ließ sich eine signifikante Abnahme der UTG mit dem Alter feststellen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang beträgt $-0,69$ und ist mit einem p-Wert von $0,006$ signifikant.

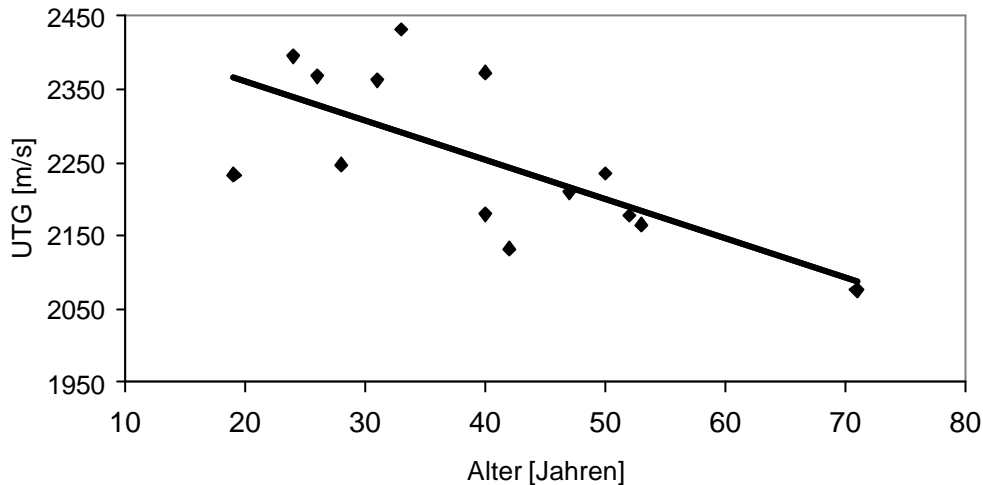


Abbildung 3: Altersabhängigkeit der UTG gemessen mit Osteoson K IV. Bei 14 Frauen zwischen 19 und 71 Jahren ($38,2 \text{ Jahre} \pm 15$) wurde die UTG [m/s] an der proximalen Phalanx des Daumens bestimmt.

Mit dem Gerät DBM Sonic 1200 wurde bei 17 Frauen die UTG an der proximalen Phalanx von Zeige-, Mittel-, Ring- und Kleinfinger bestimmt. Bei dieser Versuchsanordnung ergaben sich QUS-Werte zwischen 1971 m/s und 2207 m/s. Abbildung 4 zeigt die Altersabhängigkeit der QUS-Werte ohne Berücksichtigung des Menopausenstatus. Es ist ein tendenzieller Abfall der UTG mit dem Alter zu erkennen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang beträgt $-0,44$ und ist somit nicht signifikant ($p = 0,080$).

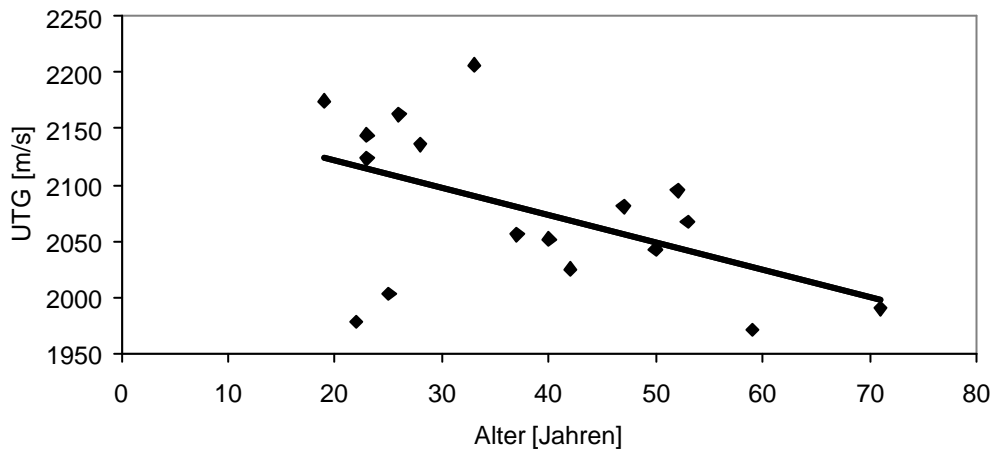


Abbildung 4: Altersabhängigkeit der UTG gemessen mit DBM Sonic 1200. Bei 17 Frauen zwischen 19 und 71 Jahren ($38,2 \text{ Jahre} \pm 15$) wurde die UTG [m/s] an der proximalen Phalanx von Zeige-, Mittel-, Ring-, und Kleinfinger bestimmt.

11 Frauen wurden sowohl mit dem Osteoson K IV als auch mit dem DBM Sonic 1200 untersucht (Abb. 5). Die absoluten Messwerte der beiden Geräte konnten nicht miteinander verglichen werden, da die UTG-Werte des Osteoson K IV durchwegs höher als die UTG-

Werte des DBM Sonic 1200 lagen. Allerdings zeigte sich bei normalverteilten Daten eine signifikante Korrelation nach Pearson für die Messwerte beider Geräte ($r = 0,87$; $p = 0,001$).

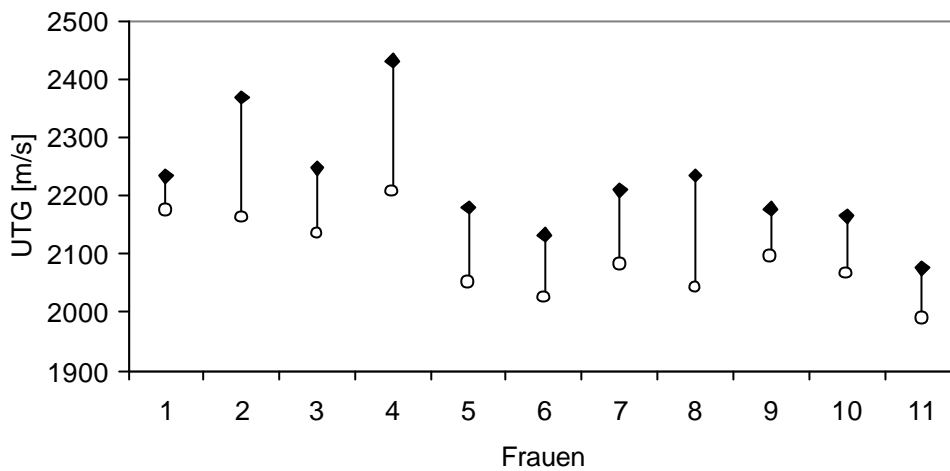


Abbildung 5: Vergleich der UTG-Messwerte der Geräte Osteoson K IV und DBM Sonic 1200 bei der Untersuchung von 11 Frauen. Die UTG-Werte [m/s] wurden jeweils an der proximalen Phalanx des Daumens einer zufällig gewählten Seite bestimmt. Osteoson K IV [Vierecke], DBM Sonic 1200 [Kreise].

4.3.2 Untersuchung von Neugeborenen

15 beliebig ausgewählte Neugeborene wurden mit beiden Ultraschallgeräten untersucht (Abb. 6). Wie bei der UTG-Messung an Frauen lagen die Messwerte des Osteoson K IV höher als die Messwerte des DBM Sonic 1200. Jedoch zeigten auch hier die UTG-Werte beider Geräte bei normalverteilten Daten eine signifikante Korrelation nach Pearson ($r = 0,64$; $p = 0,01$).

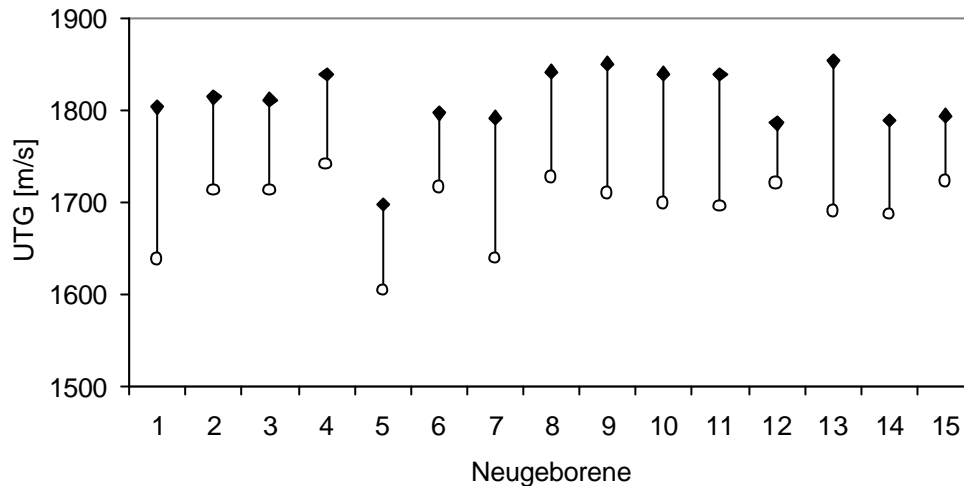


Abbildung 6: Vergleich der UTG-Messwerte der Geräte Osteoson K IV und DBM Sonic 1200 bei Neugeborenen. 15 Neugeborene wurden mit beiden Geräten an Unterarm, Oberarm, Unterschenkel und Oberschenkel einer Körperseite untersucht. Osteoson K IV [Vierecke], DBM Sonic 1200 [Kreise].

4.4 Normalwerte der UTG von Früh- und Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Der pränatale Knochenaufbau, der normalerweise unter den optimalen intrauterinen Bedingungen stattfindet, kann durch Untersuchungen unmittelbar postnatal nachvollzogen werden. Um Normalwerte für die Knochenqualität unter intrauterinen Bedingungen, also gewichts- und reifebezogene Normalwerte ohne Einfluss der postnatalen Versorgung, aufstellen zu können, wurde bei 114 Früh- und Neugeborenen aus der 24. bis 43. Schwangerschaftswoche (Mittelwert $35,86 \pm 4,53$ Schwangerschaftswochen) innerhalb der ersten Lebenswoche die UTG mit dem Gerät Osteoson K IV bestimmt. Das Körpergewicht am Untersuchungstag lag zwischen 600 g und 5100 g (Tab. 5). Die UTG-Werte für die Messungen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm bewegten sich zwischen 1689 m/s und 1832 m/s (Median 1753 m/s). Bei einem Schallkopfabstand von 35 mm lagen die UTG-Werte zwischen 1655 m/s und 1756 m/s (Median 1700 m/s). Aus der Tabelle ist zu ersehen, dass die UTG-Werte der Messungen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm über den UTG-Werten lagen, die mit einem Schallkopfabstand von 35 mm erhoben wurden. Außerdem zeigten sich höhere UTG-Werte sowohl mit zunehmender Schwangerschaftswoche als auch bei höherem Geburtsgewicht.

Tabelle 5: UTG-Werte von Früh- und Neugeborenen in der 1. Lebenswoche.

Gestationsalter [SSW]	Anzahl [n]	Gewicht [g]	UTG 20 mm Schallkopfabstand [m/s]	UTG 35 mm Schallkopfabstand [m/s]
24 – 28	11	600 - 2720	1692 - 1752	1655
29 – 32	22	821 - 2168	1689 - 1789	1655 - 1665
33 – 36	28	1031 - 3170	1713 - 1832	1656 - 1722
37 – 40	31	1516 - 4600	1741 - 1817	1670 - 1731
41 – 43	22	2400 – 5010	1734 – 1810	1681 - 1756
Gesamt	114	600 - 5010	1689 - 1832	1655 - 1756

4.4.1 Normalwerte der UTG zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit von der Reife

Bei 68 Neugeborenen zwischen der 24. und der 42. Schwangerschaftswoche wurde die UTG mit einem Schallkopfabstand von 20 mm bestimmt. Bei absoluten UTG-Werten zwischen 1689 m/s und 1832 m/s ergab sich ein Anstieg der Messwerte mit der Schwangerschaftswoche (Abb. 7). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson bei normalverteilten Daten betrug 0,53 und war hochsignifikant ($p < 0,001$).

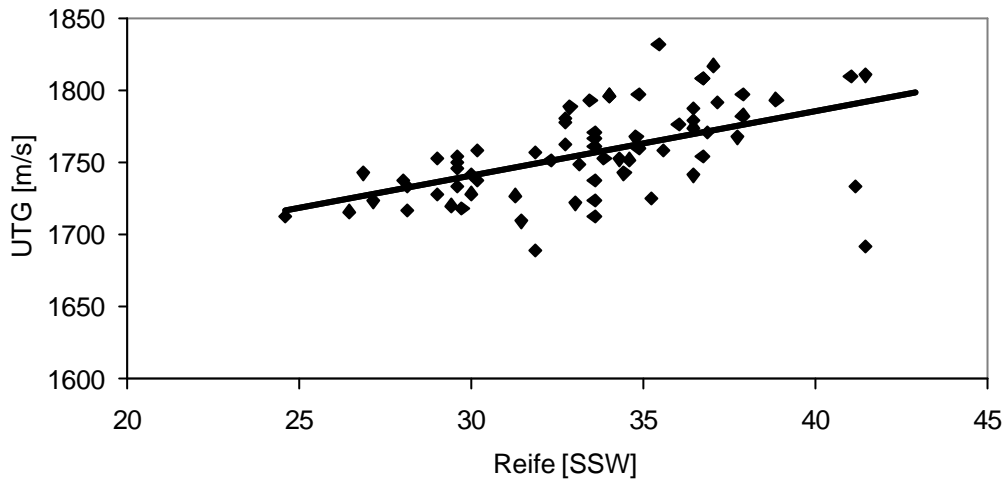


Abbildung 7: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche von der Schwangerschaftswoche. Dargestellt sind die mit 20 mm Schallkopfabstand gemessenen Werte.

Außerdem wurde bei 71 Neugeborenen aus der 31. bis 43. Schwangerschaftswoche die UTG mit einem Schallkopfabstand von 35 mm gemessen (Abb. 8) und mit dem Alter zum Zeitpunkt der Messung korreliert. Bei absoluten UTG-Werten zwischen 1655 m/s und 1756 m/s fand sich ein Anstieg der Messwerte mit der Schwangerschaftswoche. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang bei nicht normalverteilten Daten war mit 0,53 hochsignifikant ($p < 0,001$).

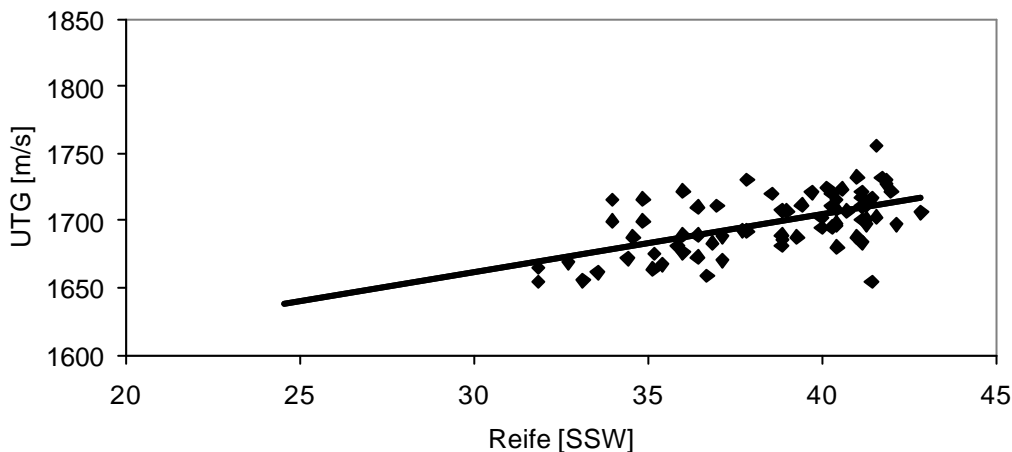


Abbildung 8: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche von der Schwangerschaftswoche. Dargestellt sind die mit 35 mm Schallkopfabstand gemessenen Werte.

4.4.2 Normalwerte der UTG zum Zeitpunkt der Geburt in Abhängigkeit vom Gewicht

Die UTG-Werte des Kollektivs von 68 Neugeborenen zwischen der 24. und der 42. Schwangerschaftswoche, die mit einem Schallkopfabstand von 20 mm untersucht worden waren, wurde außerdem auch mit dem Gewicht korreliert (Abb. 9). Die untersuchten Kinder wogen zum Zeitpunkt der Messung in der ersten Lebenswoche zwischen 600 g und 3440 g. Bei absoluten UTG-Werten zwischen 1689 m/s und 1832 m/s zeigte die Regressionsgerade einen deutlichen Anstieg der UTG-Werte mit zunehmendem Gewicht. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang bei nicht normalverteilten Daten von 0,59 war bei einem p von $<0,001$ hochsignifikant.

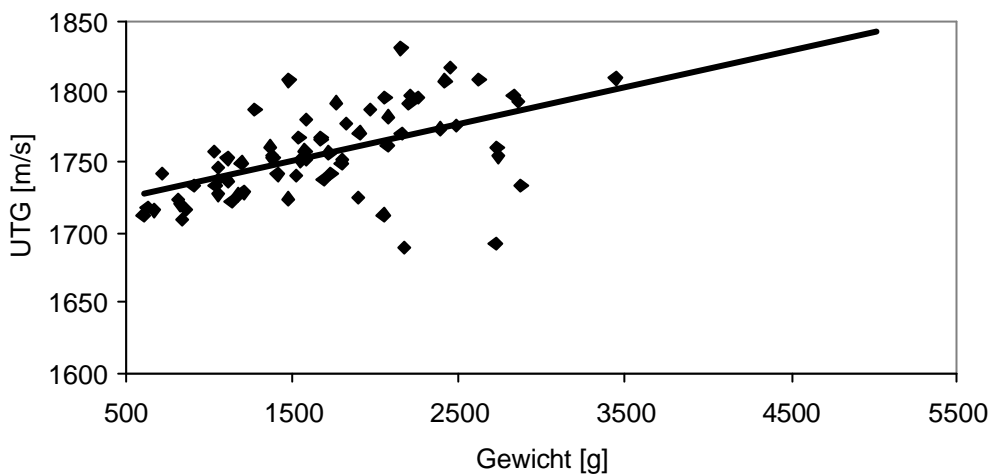


Abbildung 9: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche vom Gewicht. Dargestellt sind die mit 20 mm Schallkopfabstand gemessenen Werte.

Bei 71 Neugeborenen aus der 31. bis 43. Schwangerschaftswoche, die mit einem Schallkopfabstand von 35 mm untersucht worden waren, wurden ebenfalls die UTG-Werte gegen das Gewicht am Messtag in der 1. Lebenswoche dargestellt (Abb. 10). Das Gewicht der untersuchten Kinder lag zwischen 1720 g und 5010 g. Bei absoluten UTG-Werten zwischen 1655 m/s und 1756 m/s ergab sich ein Anstieg der Messwerte mit steigendem Gewicht. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson bei normalverteilten Daten betrug 0,51 und war mit einem p-Wert von $< 0,001$ hochsignifikant.

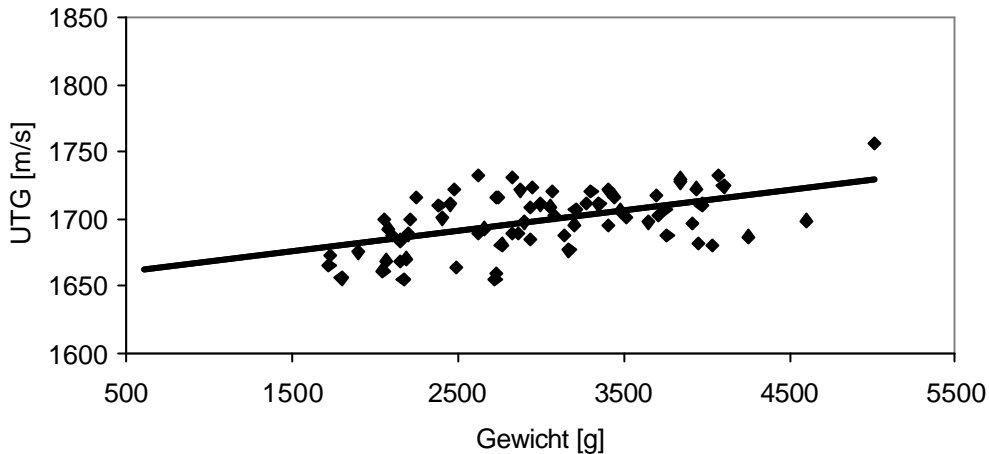


Abbildung 10: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche vom Gewicht. Dargestellt sind die mit 35 mm Schallkopfabstand gemessenen Werte.

4.4.3. UTG-Werte zum Zeitpunkt der Geburt bei eutrophen und hypotrophen Früh- und Neugeborenen

Bei hypotrophen Früh- und Neugeborenen (SGA) ist das reduzierte Wachstum meist Zeichen einer intrauterinen Mangelversorgung, so dass auch Mineralsalze wie Kalzium und Phosphat dem Feten in geringerer Menge zur Verfügung stehen. Ob diese Mangelversorgung einen Einfluss auf den intrauterinen Knochenaufbau hat, wurde durch den Vergleich eutropher und hypotropher Früh- und Neugeborener in der ersten Lebenswoche untersucht. Die unter 4.3.1. und 4.3.2. untersuchten Kollektive wurden in eutrophe und hypotrophe Kinder unterteilt. Zu den hypotrophen Neugeborenen wurden alle Kinder mit einem Geburtsgewicht kleiner oder gleich der zehnten Perzentile gezählt.

Bei einem Schallkopfabstand von 20 mm lagen die Mittelwerte der UTG für SGA-Kinder ($n = 22$) zwischen 1718 m/s in der 29. Schwangerschaftswoche und 1772 m/s in der 41. Schwangerschaftswoche. Die Mittelwerte der UTG für eutrophe Neugeborene bewegten sich von 1713 m/s in der 25. Schwangerschaftswoche bis 1810 m/s in der 41. Schwangerschaftswoche (Abb. 11). Die UTG zeigte also einen stetigen Anstieg mit der Schwangerschaftswoche. Die Messwerte der SGA lagen in jeder Schwangerschaftswoche unterhalb der Messwerte der eutrophen Neugeborenen. Dieser Unterschied erwies sich im t-Test für unabhängige Stichproben als signifikant ($p = 0,014$).

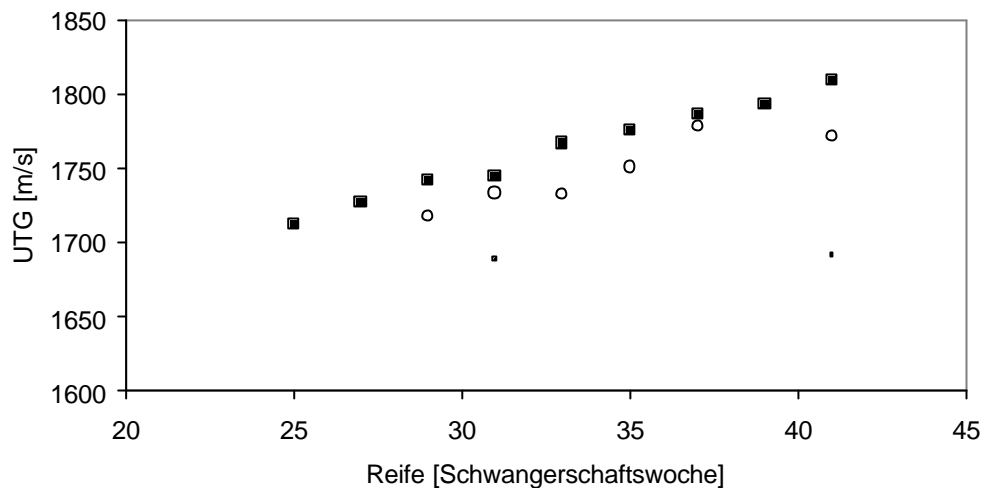


Abbildung 11: Abhängigkeit der UTG-Werte von der Schwangerschaftswoche für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche. Die Untersuchungen wurden bei einem Schallkopfabstand von 20 mm durchgeführt. Bei eutrophen Kindern wurde beim Wert der 31. und der 41. Schwangerschaftswoche jeweils ein Kind aus der Berechnung des Mittelwertes ausgenommen [kleines Viereck]. Es wurde jeweils der Mittelwert der UTG-Einzelwerte über Zeiträume von jeweils zwei Schwangerschaftswochen gebildet und gegen den Mittelwert der zugehörigen Schwangerschaftswochen aufgetragen.

Bei einem Schallkopfabstand von 35 mm (Abb. 12) fanden sich für die Mittelwerte der UTG für SGA-Kinder Werte zwischen 1672 m/s in der 35. Schwangerschaftswoche und 1711 m/s in der 41. Schwangerschaftswoche. Die Mittelwerte der UTG für eutrophe Kinder lagen zwischen 1660 m/s in der 31. Schwangerschaftswoche und 1711 m/s in der 41. Schwangerschaftswoche. Somit zeigte sich ein stetiger Anstieg der UTG-Werte mit der Schwangerschaftswoche, der aber mit zunehmender Reife abflachte. Zunächst lagen die Messwerte der SGA ebenfalls tiefer als die der eutrophen Neugeborenen, was sich jedoch um den eigentlichen Geburtstermin ausglich. Dieser Unterschied erwies sich im t-Test für unabhängige Stichproben als nicht signifikant ($p = 0,47$).

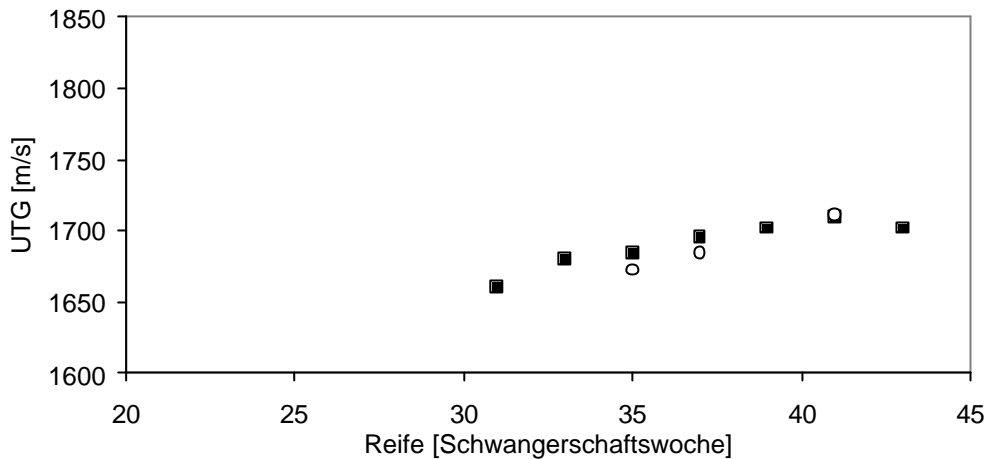


Abbildung 12: Abhängigkeit der UTG-Werte von der Schwangerschaftswoche für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche. Die Untersuchungen wurden bei einem Schallkopfabstand von 35 mm durchgeführt. Es wurde jeweils der Mittelwert der UTG-Einzelwerte über Zeiträume von jeweils zwei Schwangerschaftswochen gebildet und gegen den Mittelwert der zugehörigen Schwangerschaftswochen aufgetragen.

Außerdem wurde die UTG eutropher und hypotropher Kinder als Funktion des Gewichts untersucht. Bei einem Schallkopfabstand von 20 mm (Abb. 13) lagen die Mittelwerte der UTG für SGA zwischen 1718 m/s bei einem Geburtsgewicht von 700 g und 1810 m/s bei 2700 g. Die Mittelwerte der UTG für eutrophe Neugeborene bewegten sich von 1724 m/s bei einem Geburtsgewicht von 700 g bis 1810 m/s bei 3300 g. Die UTG zeigte also einen stetigen Anstieg mit steigendem Geburtsgewicht. Zwischen den gewichtsbezogenen Messwerten der SGA und der eutrophen Kinder war im t-Test für unabhängige Stichproben kein signifikanter Unterschied festzustellen ($p = 0,54$).

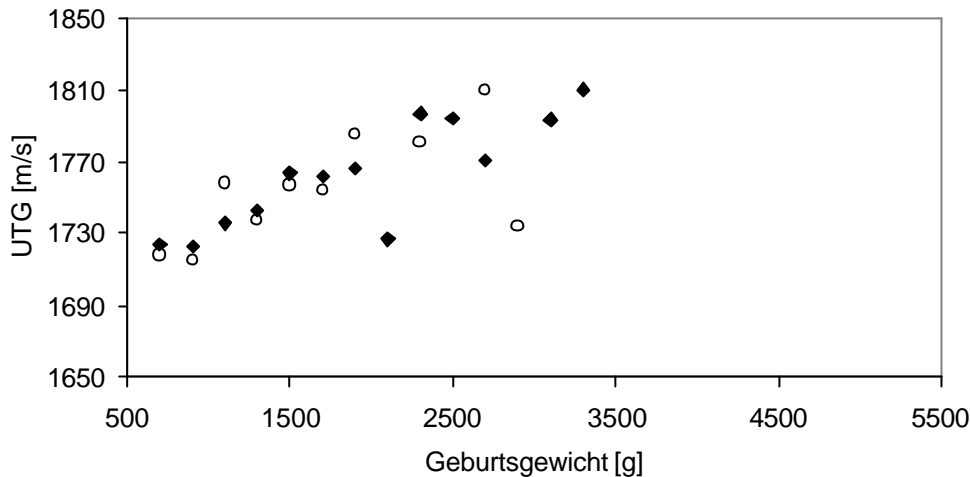


Abbildung 13: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Geburtsgewicht für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche. Die Untersuchungen wurden bei einem Schallkopfabstand von 20 mm durchgeführt. Es wurde der Mittelwert der UTG über Gewichtsspannen von jeweils 200 g des Geburtsgewichts gebildet und gegen die zugehörige Gewichtsspanne aufgetragen

Bei einem Schallkopfabstand von 35 mm (Abb. 14) fanden sich für die Mittelwerte der UTG für SGA Werte zwischen 1672 m/s bei einem Geburtsgewicht von 1700 g und 1733 m/s bei einem Geburtsgewicht von 2700 g. Die Mittelwerte der UTG für eutrophe Früh- und Neugeborene lagen zwischen 1665 m/s bei einem Geburtsgewicht von 1700 g und 1728 m/s bei einem Gewicht von 5100 g. Es zeigte sich also ein stetiger Anstieg der UTG-Werte mit steigendem Geburtsgewicht, der aber mit zunehmender Reife abflachte. Die gewichtsbezogenen Messwerte für eutrophe und hypotrophe Kinder unterschieden sich im t-Test für unabhängige Stichproben signifikant voneinander ($p = 0,004$). Allerdings liegen für Kinder mit einem Geburtsgewicht von mehr als 3000 g keine Daten für SGA-Kinder vor. Werden daher nur Kinder mit einem Geburtsgewicht von weniger als 3000 g in die Analyse einbezogen, so unterscheiden sich die Messwerte für eutrophe und hypotrophe Früh- und Neugeborene nicht voneinander ($p = 0,61$).

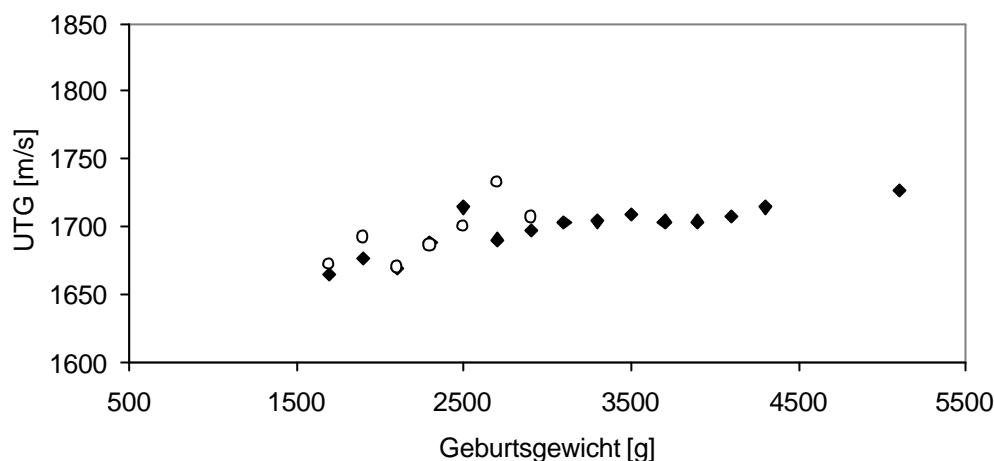


Abbildung 14: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Geburtsgewicht für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche. Die Untersuchungen wurden bei einem Schallkopfabstand von 35 mm durchgeführt. Es wurde der Mittelwert der UTG über Gewichtsspannen von jeweils 200 g des Geburtsgewichts gebildet und gegen die zugehörige Gewichtsspanne aufgetragen

4.5 Verlauf der UTG bei Neu- und Frühgeborenen

In der Neonatalperiode kommt es insbesondere bei Frühgeborenen zum Sistieren der hohen intrauterinen Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D. Die Auswirkungen dieser physiologischen Veränderungen auf die Knochenqualität wurden an insgesamt 172 Früh- und Neugeborenen im Alter zwischen 24 und 68 Wochen ($34,5 \pm 5,2$) untersucht. Die UTG wurde mit dem Gerät Osteoson K IV während ihres stationären Aufenthaltes bestimmt. Die Messungen erfolgten zunächst in einem Abstand von einer, später von zwei Wochen über einen Zeitraum von bis zu 40 Lebenswochen. Dabei wurden insgesamt 739 Messungen durchgeführt.

Bei diesen Untersuchungen lag das Körpergewicht am Untersuchungstag zwischen 600 g und 7480 g, die postkonzeptionelle Reife zwischen 24 und 68 Wochen ($34,5 \pm 5,2$). Der Median der UTG-Werte für die Messungen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm lag bei 1737 m/s, bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei 1674 m/s (Tab. 6). Die UTG-Werte der Messungen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm bewegten sich über den UTG-Werten, die mit einem Schallkopfabstand von 35 mm erhoben wurden. Außerdem stiegen die UTG-Werte sowohl mit zunehmendem Alter als auch mit höherem Gewicht bis zur 36. Woche bei 20 mm Schallkopfabstand und bis zur 40. Woche bei 35 mm Sondenabstand an. Im weiteren Verlauf zeigte sich dann ein Abflachen der UTG-Verlaufskurve mit konstanten Werten beim Erreichen der physiologischen Reife.

Tabelle 6: Verlauf der UTG bei Früh- und Neugeborenen. Dargestellt sind Alter, Gewicht und zugehörige Spanne der UTG-Werte getrennt für die verwendeten Schallkopfabstände.

Postkonzeptionelles Alter [Wochen]	Anzahl der Messwerte [n]	Gewicht [g]	UTG 20 mm Schallkopfabstand [m/s]	UTG 35 mm Schallkopfabstand [m/s]
23 – 28 Wochen	64	600 - 1049	1691 - 1742	
29 – 32 Wochen	153	575 - 2168	1667 – 1761	1655 - 1665
33 – 36 Wochen	270	640 - 3540	1655 - 1832	1627 – 1758
37 – 40 Wochen	167	1190 - 4600	1651 - 1817	1621 - 1731
41 – 44 Wochen	64	1536 - 5010	1684 - 1810	1628 - 1756
45 – 48 Wochen	10	3100 – 4750		1654 – 1711
49 – 52 Wochen	4	4050 – 5700		1668 – 1680
53 – 68 Wochen	7	3400 - 7480		1656 - 1706

4.5.1 Verlauf der UTG in Abhängigkeit vom Alter

In 338 Messungen wurde die UTG bei Neugeborenen mit einem Alter von 24 bis 44 Wochen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm bestimmt. Die dabei erhobenen Messwerte lagen zwischen 1651 m/s und 1832 m/s (Abb. 15). Es war somit ein tendenzieller Anstieg der UTG-Werte mit dem Alter zu erkennen. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang bei nicht normalverteilten Daten betrug 0,197 und war mit einem p-Wert von 0,001 signifikant.

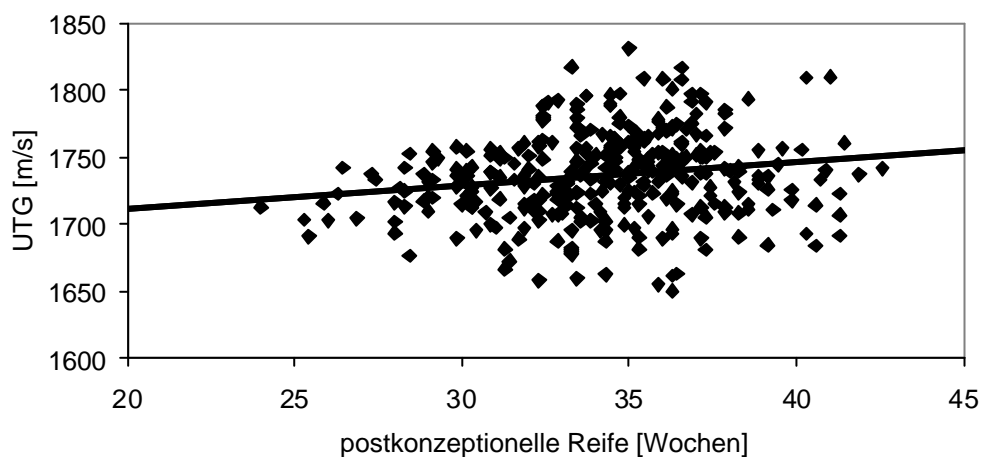


Abbildung 15: Abhängigkeit der UTG von der postkonzeptionellen Reife [Wochen] bei einem Schallkopfabstand von 20 mm. Aufgetragen ist der Mittelwert über alle vier innerhalb jeder Messung untersuchten Messpunkte eines Kindes.

Zudem wurde in 264 Messungen an Neugeborenen im Alter zwischen 32 und 68 Wochen die UTG mit einem Schallkopfabstand von 35 mm untersucht (Abb. 16). Die UTG-Werte reichten von 1621 m/s bis 1758 m/s. Die Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang betrug $r = 0,129$ und war mit einem p-Wert von 0,037 signifikant.

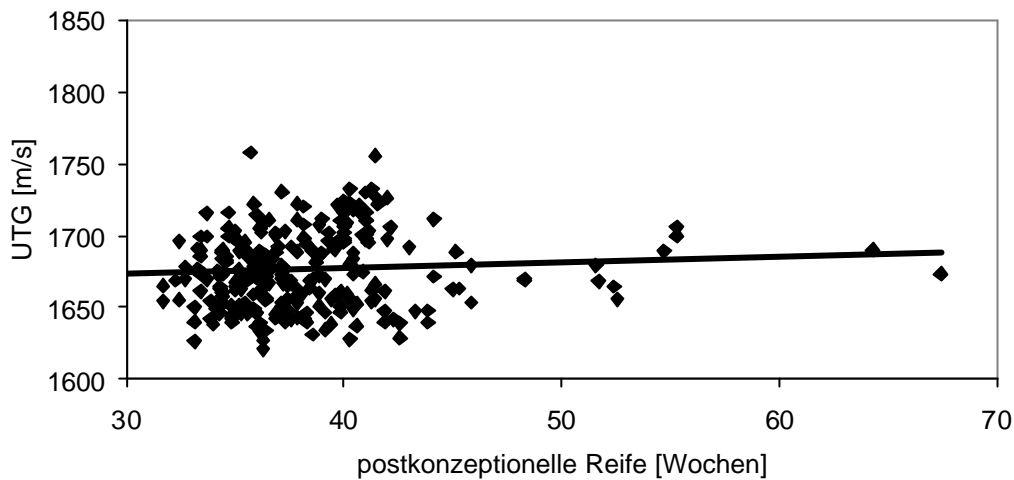


Abbildung 16: Abhängigkeit der UTG von der postkonzeptionellen Reife [Wochen] bei einem Schallkopfabstand von 35 mm. Aufgetragen ist der Mittelwert über alle vier innerhalb jeder Messung untersuchten Messpunkte eines Kindes.

Die Messwerte dieser beiden Kollektive wurden über eine Zeitspanne von jeweils 2 Wochen zu Gruppen zusammengefasst und daraus ein Mittelwert errechnet. Bei einem Schallkopfabstand von 20 mm lagen die Mittelwerte der UTG zwischen 1704 m/s in der 25. Woche und 1742 m/s in der 43. Woche (Abb. 17). Die Mittelwerte der UTG bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bewegten sich zwischen 1660 m/s in der 31. Woche und 1690 m/s in der 63. Woche. Die UTG zeigte also einen stetigen Anstieg mit dem Alter, der jedoch mit dem Erreichen der physiologischen Reife um die 40. Woche abflachte. Die Messwerte bei einem Sondenabstand von 20 mm lagen durchwegs höher als die Werte bei einem Schallkopfabstand von 35 mm (Abb. 17).

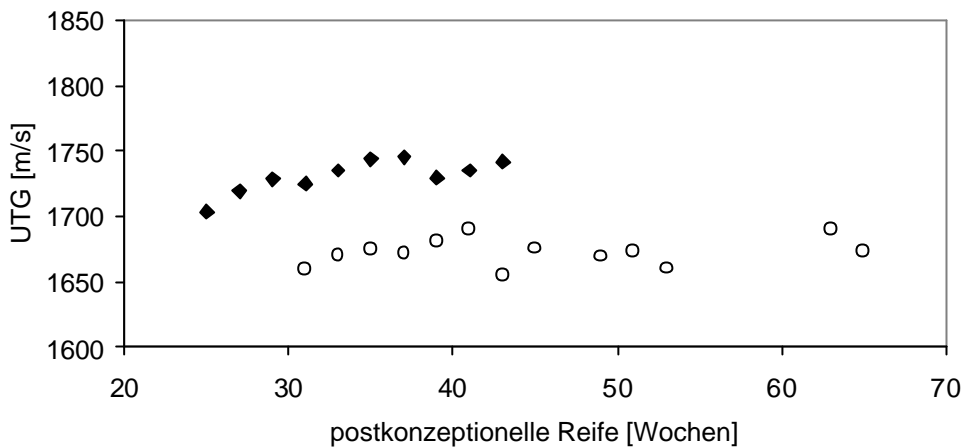


Abbildung 17: Abhängigkeit der UTG-Werte von der postkonzeptionellen Reife. Dargestellt sind die über zwei Reifewochen aller Kinder gebildeten Mittelwerte. Schallkopfabstand von 20 mm [Vierecke] und 35 mm [Kreise].

4.5.2 Verlauf der UTG in Abhängigkeit vom Gewicht

Darüber hinaus wurden die 338 Messungen, die mit einem Schallkopfabstand von 20 mm erhoben worden waren, mit dem Gewicht der Neugeborenen am Tag der Messung korreliert. Die Messwerte lagen dabei zwischen 1713 m/s bei einem Gewicht von 575 g und 1810 m/s bei 3440 g. Es zeigte sich ein Anstieg der UTG-Werte mit zunehmendem Gewicht (Abb. 18). Dieser Anstieg war mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman Rang von $r = 0,377$ bei einem p-Wert von 0,001 hochsignifikant.

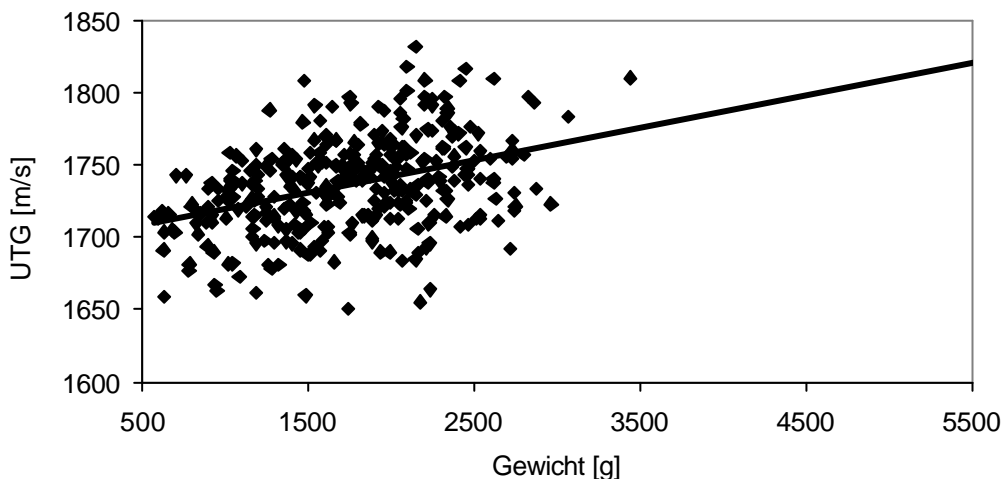


Abbildung 18: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Gewicht bei einem Schallkopfabstand von 20 mm. Es wurden die UTG-Messungen aller Messpunkte eines Kindes gemittelt.

Ebenso wurden die 264 Messungen mit einem Schallkopfabstand von 35 mm mit dem Gewicht der Neugeborenen am Tag der Messung korreliert. Dabei ergaben sich UTG-Werte

zwischen 1621 m/s bei 1740 g und 1756 m/s bei 5010 g. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman Rang betrug dabei $r = 0,363$ und war mit einem p-Wert von 0,001 hochsignifikant.

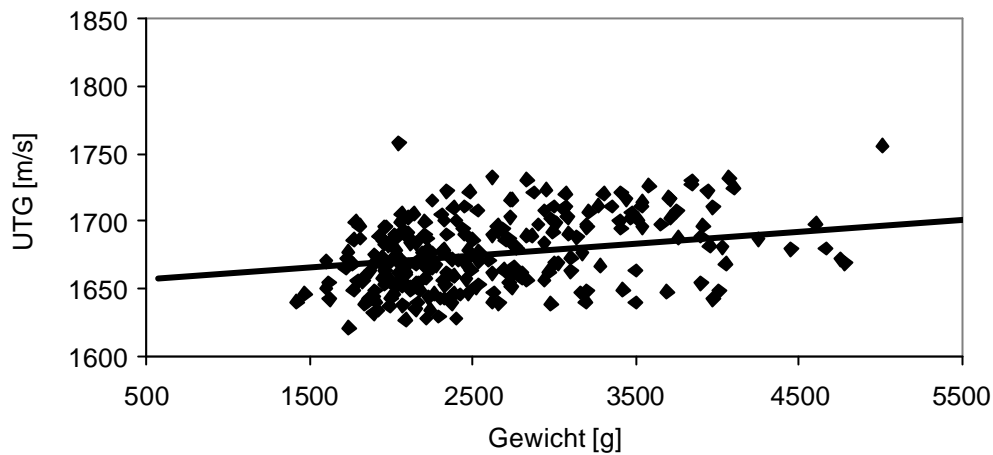


Abbildung 19: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Gewicht bei einem Schallkopfabstand von 35 mm. Es wurden die UTG-Messungen aller Messpunkte eines Kindes gemittelt.

Die Messwerte dieser beiden Kollektive wurden zu Gruppen zusammengefasst, die eine Gewichtsspanne, bezogen auf das Gewicht des Messtages, von jeweils 200 g umfassten. Aus den UTG-Werten jeder Gewichtsspanne wurde ein Mittelwert errechnet. Bei einem Schallkopfabstand von 20 mm lagen die Mittelwerte der UTG zwischen 1713 m/s bei einem Gewicht von 500 g und 1810 m/s bei einem Gewicht von 3500 g. Die Mittelwerte der UTG bei einem Sondenabstand von 35 mm bewegten sich zwischen 1652 m/s bei einem Gewicht von 1500 g und 1756 m/s bei einem Gewicht von 5100 g. Die UTG der Messungen mit 20 mm Sondenabstand zeigte einen deutlichen Anstieg mit dem Alter. Bei den Messungen mit einem Schallkopfabstand von 35 mm lagen die Werte der Kinder mit einem Gewicht zwischen 3500 g und 4500 g alle bei etwa 1690 m/s. Die Messwerte bei einem Sondenabstand von 20 mm lagen durchwegs höher als die Werte bei einem Schallkopfabstand von 35 mm.

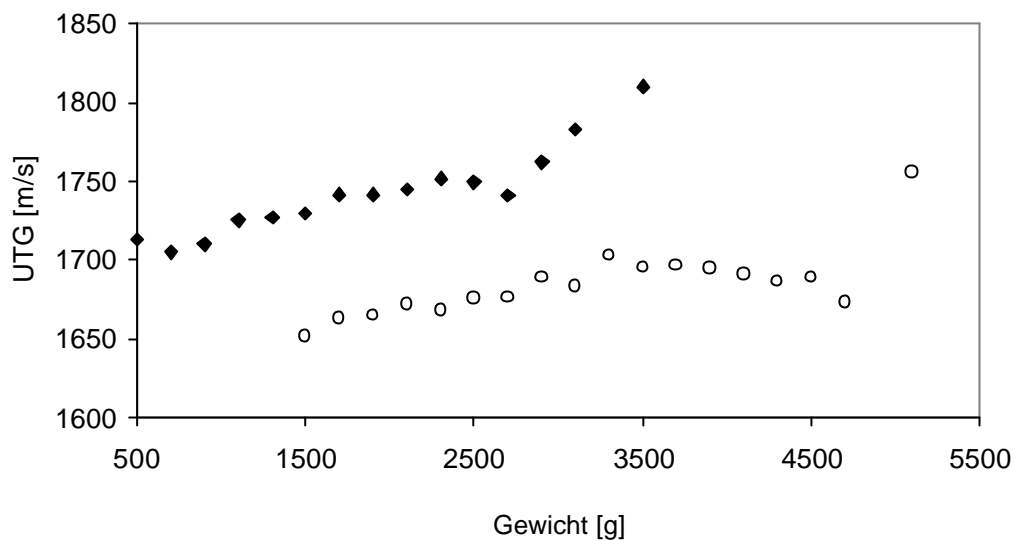


Abbildung 20: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Gewicht. Dargestellt sind Mittelwerte über eine Gewichtsspanne von jeweils 200 g, bezogen auf das Gewicht des Messtages. Schallkopfabstand von 20 mm [Vierecke] und 35 mm [Kreise].

4.5.3 Einzelverläufe

Von allen 60 Kindern, an denen drei oder mehr UTG-Messungen vorgenommen worden waren, wurden Verlaufskurven angelegt. Diese Verlaufskurven konnten zu fünf Gruppen zusammengefasst werden.

In der ersten Gruppe von 15 Kindern (bei Geburt 28 ± 4 SSW) zeigte sich ein anfänglicher Abfall der UTG-Werte, der die ersten drei bis elf Lebenswochen andauerte, gefolgt von einem kontinuierlichen Anstieg der Messwerte (Abb. 21). Dabei ergab sich ein Zusammenhang zwischen der Dauer des anfänglichen Abfalls der UTG-Werte und der Reife der Neugeborenen: Während bei Neugeborenen mit weniger als 27 Schwangerschaftswochen bei Geburt der Abfall bis zur elften Lebenswoche anhielt, dauerte der Abfall bei Neugeborenen mit mindestens 27 Schwangerschaftswochen bei Geburt nur noch bis zu vier Wochen. Vier der 15 Kinder waren bei Geburt mit einem Geburtsgewicht bis zur zehnten Perzentile zu leicht für ihr Gestationsalter (Gewichtsperzentile aller 15 Kinder bei Geburt 29 ± 24). Bei zehn Kindern wurde in wöchentlichen Abständen die Alkalische Phosphatase im Serum bestimmt. Drei der zehn Kinder zeigten während der ersten fünf Lebenswochen kurzfristig erhöhte Werte der Alkalischen Phosphatase im Serum zwischen 729 und 1554 IE/l (Mittelwert $1048 \text{ IE/l} \pm 443$).

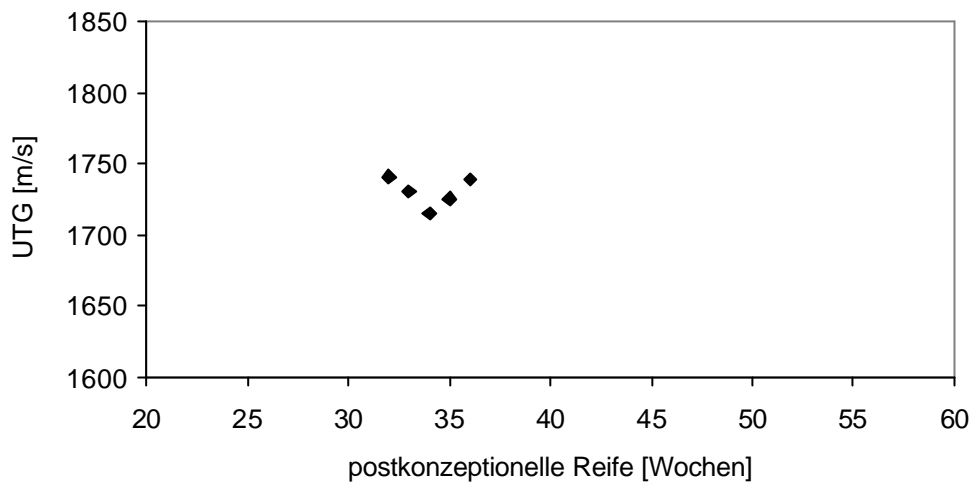


Abbildung 21: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 27. Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 36. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm als Beispiel für die erste Gruppe. Der Verlauf zeigt einen initialen Abfall der Werte bis zur 34. Woche mit anschließendem kontinuierlichen Anstieg.

Bei einem weiteren Kind (Abb. 22) wurde zunächst, während der Dauer der parenteralen Ernährung, ein leichter Anstieg der UTG beobachtet. Mit der Umstellung des Frühgeborenen von parenteraler auf orale Ernährung kam es zu einem steilen Abfall der UTG, die erst im weiteren Verlauf erneut langsam anzusteigen begann. Demzufolge scheint der Wegfall der parenteralen Kalzium- und Phosphatsubstitution eine der Ursachen für den postnatalen Abfall der UTG-Werte zu sein.

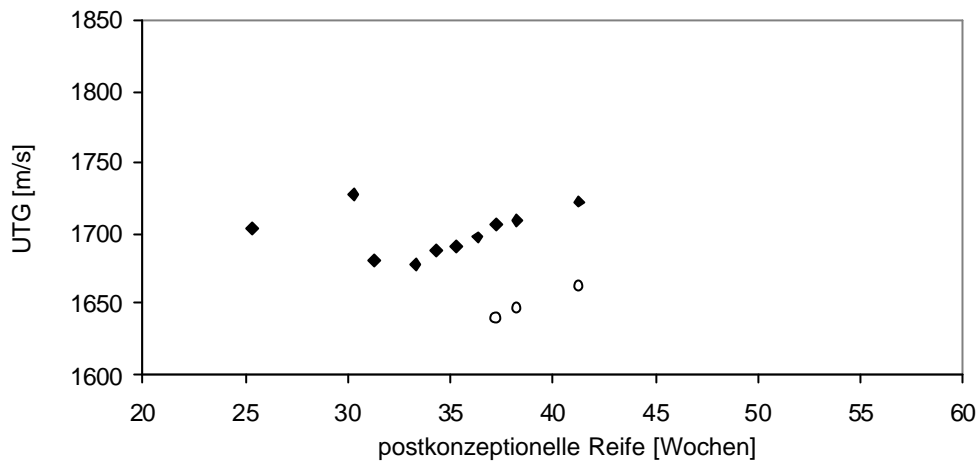


Abbildung 22: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 24. Schwangerschaftswoche von der 25. bis zur 41. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm [Vierecke] und 35 mm [Kreise]. Der Verlauf zeigt einen kurzen Anstieg der UTG-Werte von der Geburt bis zur 30. Woche von 1703 m/s auf 1728 m/s, im folgenden einen steilen Abfall auf 1678 m/s. Anschließend folgt ein kontinuierlicher Anstieg der UTG von 1678 m/s auf 1723 m/s in der 41. Woche. Der steile Abfall der Werte von 1728 m/s in der 30. Woche auf 1678 m/s in der 33. Woche trifft zeitlich mit der Umstellung des Neugeborenen von parenteraler auf orale Ernährung zusammen. Nach der 31. Woche wurde die Zufuhr von Kalzium von 15 mmol/kg/Woche kontinuierlich bis zu 35 mmol/kg/Woche in der 36. Woche gesteigert. Ebenso stieg die Zufuhr von Phosphat in diesem Zeitraum von 10 mmol/kg/Woche auf 27 mmol/kg/Woche an.

In einer zweiten Gruppe von zehn Kindern (bei Geburt 32 ± 4 SSW) wurde ein Abfall der UTG-Werte ohne folgenden Anstieg beobachtet (Abb. 23). Bei sechs dieser Kinder erstreckte sich der Beobachtungszeitraum lediglich über die ersten vier Lebenswochen, bei einem Frühgeborenen aus der 26. Schwangerschaftswoche jedoch über die ersten elf Lebenswochen. Sieben der 10 Kinder waren bei Geburt mit einem Geburtsgewicht bis zur zehnten Perzentile zu leicht für ihr Gestationsalter (Gewichtsporzente aller 20 Kinder bei Geburt 22 ± 25). Drei der zehn Kinder zeigten während des gesamten Verlaufs erhöhte Werte der Alkalischen Phosphatase im Serum zwischen 701 und 1239 IE/l (Mittelwert $917 \text{ IE/l} \pm 182$).

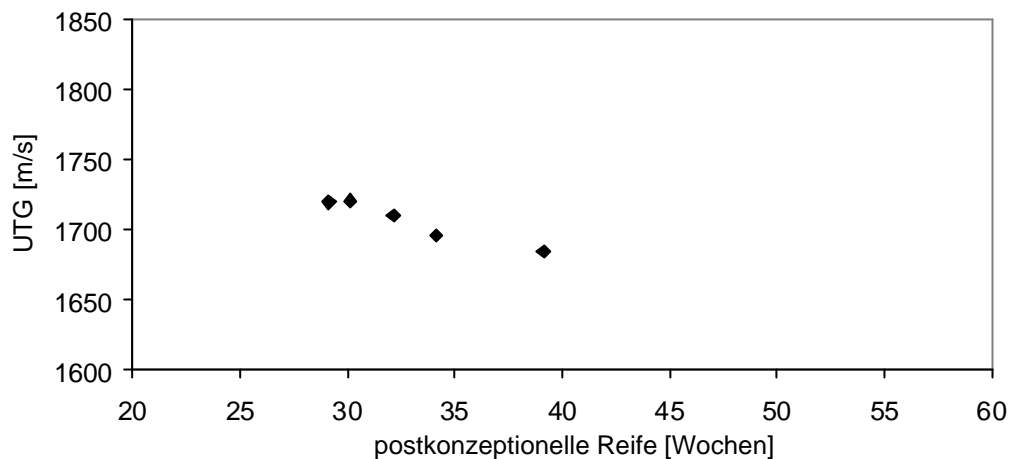


Abbildung 23: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 29. Schwangerschaftswoche von der 29. bis zur 39. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm als Beispiel für die zweite Gruppe. Die UTG nimmt während der ersten zehn Lebenswochen von 1720 m/s zum Zeitpunkt der Geburt auf 1685 m/s ab.

Bei den 15 Kindern der dritten Gruppe (bei Geburt 29 ± 4 SSW) zeigte sich ein kontinuierlicher Anstieg der UTG-Werte (Abb. 24). Bei neun dieser Kinder betrug das Gestationsalter mindestens 30 Schwangerschaftswochen und die gemessenen UTG-Werte stellten den Verlauf ab der ersten Lebenswoche dar. Bei weiteren sechs Kindern dieser Gruppe lag das Gestationsalter zwischen 23 und 26 Wochen, wobei die Bestimmung der UTG-Werte zwischen der achten bis achtzehnten Lebenswoche durchgeführt wurde. Somit beziehen sich diese Messwerte auf ein Alter von mehr als 30 Wochen. Sechs der Kinder waren bei Geburt mit einem Geburtsgewicht unterhalb der zehnten Perzentile zu leicht für ihr Gestationsalter (Gewichtsporzente aller Kinder bei Geburt 24 ± 28). Bei einem der Kinder wurden während des Beobachtungszeitraums erhöhte Werte der Alkalischen Phosphatase im Serum von im Mittel 2015 ± 422 IE/l gefunden. Bei allen anderen Kindern lag die Alkalischen Phosphatase im Serum unter 700 IE/l.

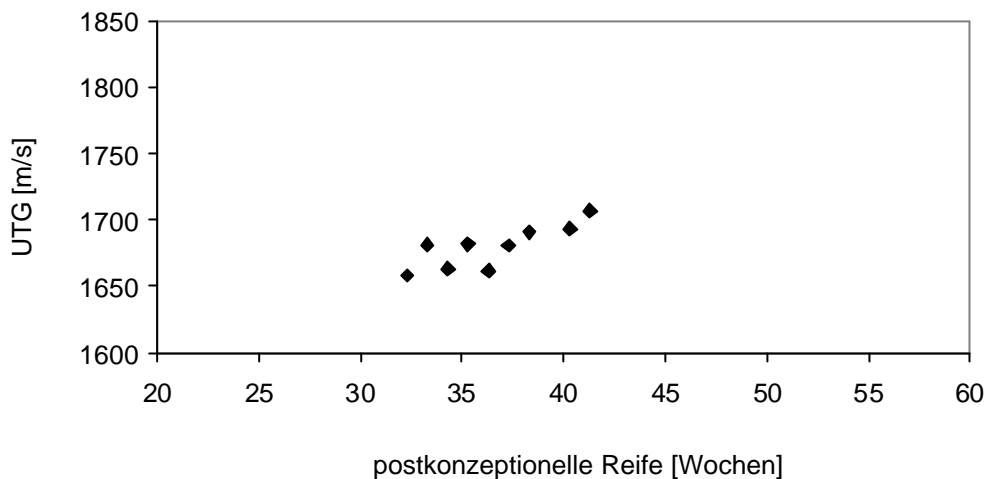


Abbildung 24: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 26. Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 41. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm als Beispiel für die dritte Gruppe. Anstieg der UTG von 1658 m/s auf 1707 m/s in diesem Zeitraum ab der 7. Lebenswoche. Schwankende UTG-Werte wurden bei mehreren Kindern mit erhöhter AP im Messzeitraum beobachtet. Bei diesem Kind fanden sich erhöhte Werte für die AP im Serum mit einem Maximum von 2500 U/l in der 33. Woche.

Bei den neun Kindern der vierten Gruppe (bei Geburt 30 ± 3 SSW) zeigten die UTG-Werte für einen Schallkopfabstand von 20 mm und 35 mm jeweils gegensätzliche Verläufe (Abb. 25). Zwei der Kinder waren bei Geburt mit einem Geburtsgewicht unterhalb der elften Perzentile zu leicht für ihr Gestationsalter (Gewichtszentile aller Kinder bei Geburt 29 ± 22). Bei einem der Kinder wurde während des Beobachtungszeitraums erhöhte Werte der Alkalischen Phosphatase im Serum von im Mittel 952 ± 18 IE/l gefunden. Bei allen anderen Kindern lag die Alkalische Phosphatase im Serum unter 700 IE/l.

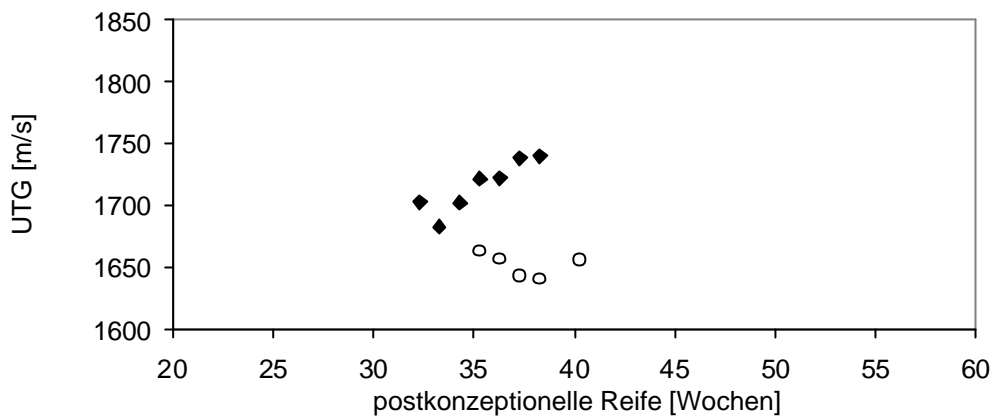


Abbildung 25: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 27. Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 40. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm [Vierecke] und 35 mm [Kreise] als Beispiel für die vierte Gruppe. Während die UTG mit 20 mm Schallkopfabstand einen kurzen initialen Abfall von 1703 m/s auf 1683 m/s in der 5./6. Lebenswoche zeigt, der in einen kontinuierlichen Anstieg auf 1740 m/s in der 38. Woche übergeht, fällt die zeitgleich mit 35 mm Schallkopfabstand gemessene UTG von 1663 m/s in der 35. Woche auf 1640 m/s in der 38. Woche. Erst dann folgt der Anstieg auf 1656 m/s in der 40. Woche.

Bei den weiteren 11 Kindern der fünften Gruppe war, bei häufig nur drei Messwerten, die UTG im Verlauf konstant. Zudem ging bei drei Kindern eine erhöhte Alkalische Phosphatase im Serum von 1358 IE/l (Mittelwert 1358 IE/l \pm 569) mit stärkeren Schwankungen der UTG-Werte einher.

4.6 Vergleich der UTG mit Laborparametern

Die Mineralisierung des kindlichen Skeletts steht in engem Zusammenhang mit dem Kalzium- und Phosphathaushalt des Körpers. Daher fanden bisher laborchemische Untersuchungen zur Diagnostik der Osteopenie Anwendung, die versuchen, die ausreichende Versorgung des Neugeborenen mit Mineralsalzen anhand der Konzentration von Kalzium und Phosphat in Serum und Urin zu erfassen. Insbesondere die Ausscheidung im Urin ist derzeit als Standardverfahren in der klinischen Anwendung etabliert. Zusätzlich können Parameter des Knochenstoffwechsels, wie die Alkalische Phosphatase im Serum, herangezogen werden, um Vorgänge des Knochenauf- und -abbaus zu untersuchen. Daher wurde überprüft, ob die UTG mit der Kalzium- und Phosphatkonzentration in Urin und Serum bzw. mit der AP im Serum korreliert.

4.6.1 Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin

Bei allen 172 Neugeborenen wurde die UTG mit der Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin verglichen (Abb. 26). Die Urindiagnostik erfolgte im Rahmen der stationären Routine einmal wöchentlich unabhängig von der Bestimmung der UTG. Um die UTG-Messungen alters- und gewichtsabhängig untereinander vergleichbar zu machen, wurden statt der Absolutwerte jeweils die Differenzen der Absolutwerte zum vorangehenden Messwert, geteilt durch die Anzahl der dazwischen liegenden Tage, herangezogen. Da Diuretika die Kalzium- und Phosphatausscheidung beeinflussen, konnten bei 21 Neugeborenen die Ergebnisse der Kalzium- und Phosphatmessung im Urin nicht verwertet werden, da sie während der Zeit der UTG-Messung mit Diuretika therapiert wurden.

Die Werte der Kalziumausscheidung im Urin lagen zwischen 0,1 und 13,5 mmol/l (Median 1,4 mmol/l). Für die UTG-Differenz pro Tag fanden sich bei einem Schallkopfabstand von 20 mm Werte zwischen -20,3 und 6,5 m/s/d (Median -0,52 m/s/d). Mit einem Spearman Rang-Korrelationskoeffizienten von -0,076 konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der UTG-Differenz pro Tag und der Kalziumausscheidung im Urin gezeigt werden ($p = 0,471$).

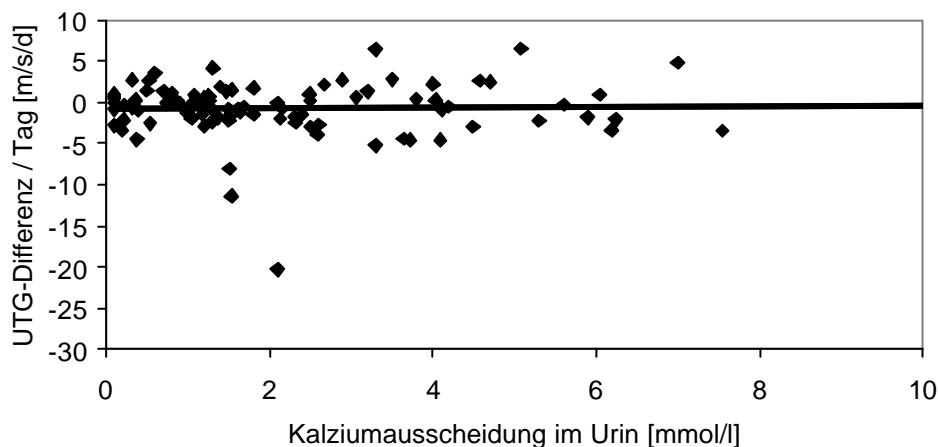


Abbildung 26: Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen.

Für die Differenz der UTG-Werte pro Tag fanden sich bei einem Schallkopfabstand von 35 mm Werte zwischen $-5,92$ und $5,15$ m/s/d (Median $0,0$ m/s/d). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der UTG und der Kalziumausscheidung im Urin gezeigt werden ($r = -0,069$; $p = 0,642$).

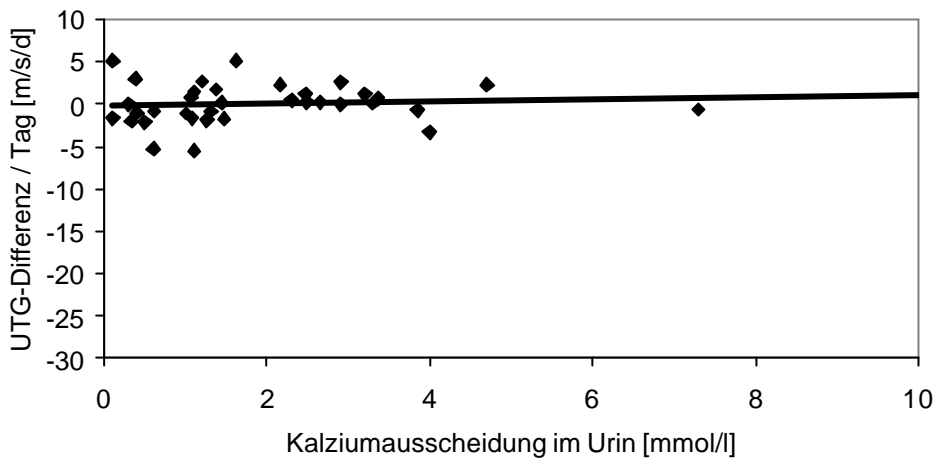


Abbildung 27: *Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen*

Im Bezug auf die Phosphatausscheidung im Urin wurden Werte zwischen $0,0$ und $37,9$ mmol/l (Median $3,26$ mmol/l) gefunden. Bei einem Schallkopfabstand von 20 mm fanden sich für die Differenz der UTG-Werte im Vergleich zum Wert der Vorwoche pro Zeiteinheit Werte zwischen $-20,29$ und $7,9$ m/s/d (Median $-0,27$ m/s/d). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der UTG und der Phosphatausscheidung im Urin gezeigt werden ($r = 0,001$; $p = 0,995$) (Abb. 28).

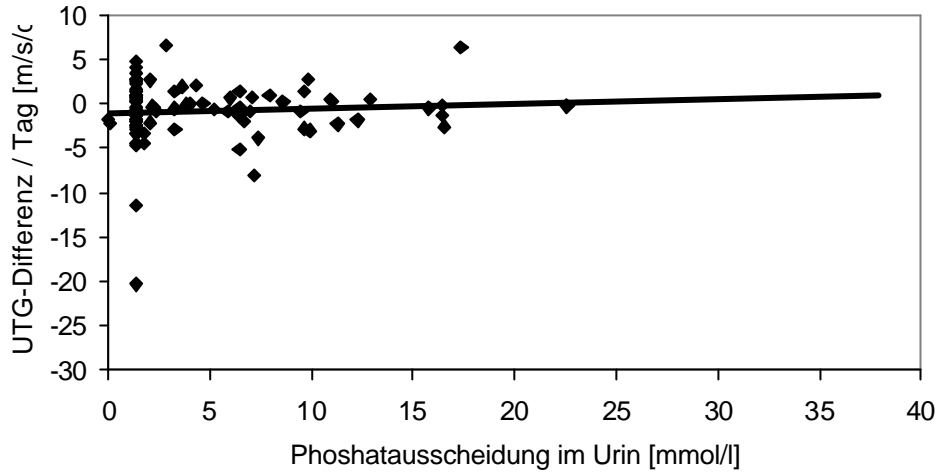


Abbildung 28: *Abhängigkeit der Phosphatausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen.*

Für die Differenz der UTG-Werte im Vergleich zum Wert der Vorwoche, geteilt durch die Zeit, fanden sich bei einem Schallkopfabstand von 35 mm Werte zwischen $-5,92$ und $5,15$ m/s/d (Median $0,0$ m/s/d). Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der UTG und der Phosphatausscheidung im Urin gezeigt werden ($r = 0,143$; $p = 0,331$) (Abb. 29).

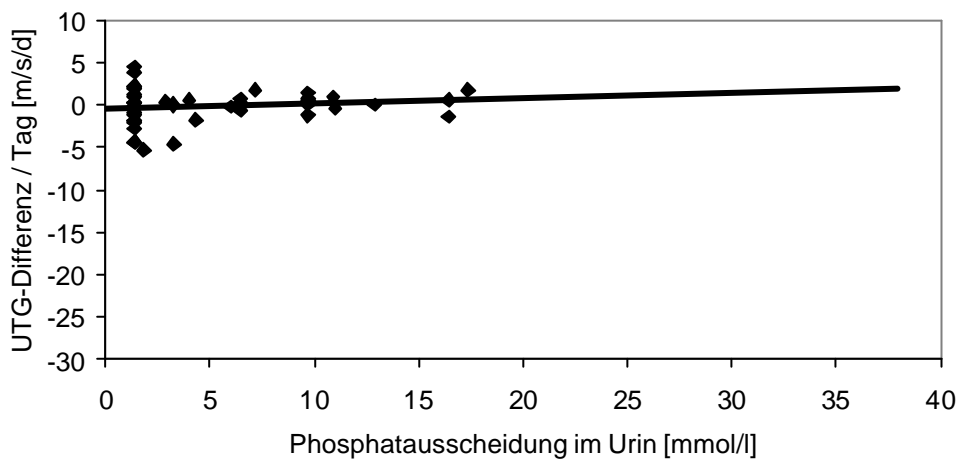


Abbildung 29: *Abhängigkeit der Phosphatausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.*

4.6.2 Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Kalzium- und Phosphathaushalt

4.6.2.1 Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin

Bei mehreren Frühgeborenen wurden während ihres stationären Aufenthaltes im Rahmen der Routinediagnostik die Serumspiegel der Alkalischen Phosphatase bestimmt. Im Gesamtkollektiv fanden sich dabei Werte zwischen 165 und 2500 U/l (Median 462,5 U/l).

Zunächst wurde bei Neugeborenen, die während ihres stationären Aufenthaltes keine Therapie mit Diuretika erhalten hatten, die Alkalische Phosphatase mit der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin aus derselben Lebenswoche korreliert (Abb. 30). Serumwerte der Alkalischen Phosphatase lagen zwischen 226 und 1197 U/l (Median 427 U/l), die der Kalziumausscheidung im Urin zwischen 0,2 und 13,5 mmol/l (Median 1,2 U/l). Die Korrelation der Werte der Alkalischen Phosphatase im Serum mit der Kalziumausscheidung im Urin war bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,02$ nicht signifikant ($p = 0,84$).

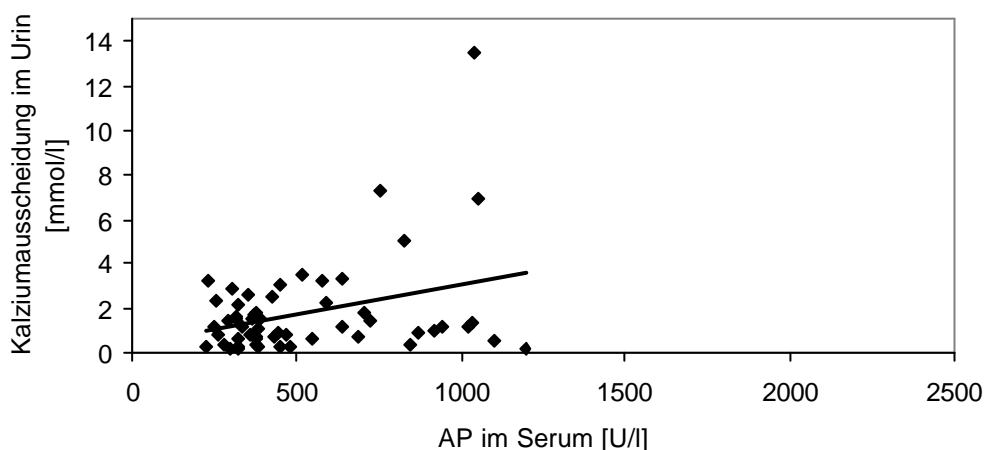


Abbildung 30: Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im Urin von der Alkalischen Phosphatase im Serum.

Bei demselben Kollektiv fanden sich hinsichtlich der Phosphatausscheidung im Urin Werte zwischen 0 und 37,9 mmol/l (Median 6,45 mmol/l). Bei einer niedrigen Phosphatausscheidung im Urin zeigte sich ein Abfall der Alkalischen Phosphatase im Serum. Für die Korrelation der Alkalischen Phosphatase im Serum mit der Phosphatausscheidung im Urin ergab sich bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = -0,319$ ein hochsignifikanter Zusammenhang ($p = 0,001$) (Abb. 31).

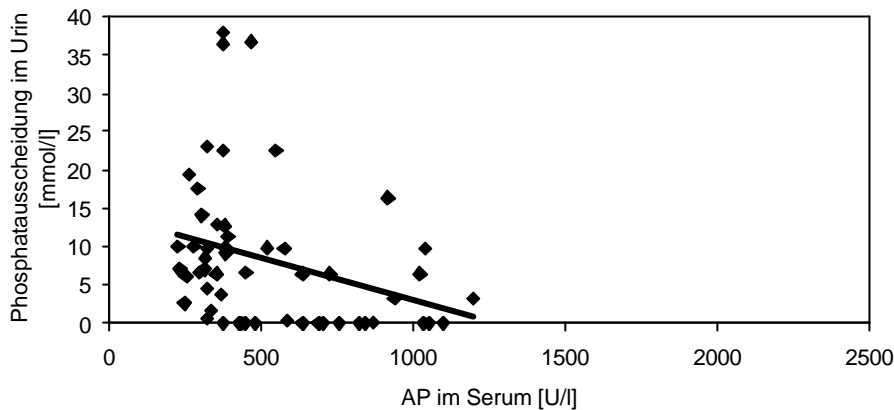


Abbildung 31: Abhängigkeit der Phosphatausscheidung im Urin von der Alkalischen Phosphatase im Serum.

4.6.2.2 Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und Kalzium- und Phosphatwerten im Serum

Bei mehreren Frühgeborenen wurde während ihres stationären Aufenthaltes im Rahmen der Routinediagnostik neben den Werten der Alkalischen Phosphatase im Serum auch Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum bestimmt. Alle Werte, die in derselben Lebenswoche der UTG-Messung erhoben worden waren, gingen in die Auswertung ein. Die Kalziumwerte im Serum lagen zwischen 1,26 und 2,9 mmol/l (Median 2,4 mmol/l), die zeitgleichen Werte der Alkalischen Phosphatase zwischen 165 und 2500 U/l (Median 461 U/l) (Abb. 32). Es zeigte sich dabei kein signifikanter Zusammenhang zwischen den Serumwerten von Kalzium und Alkalischer Phosphatase ($r = -0,88$; $p = 0,279$).

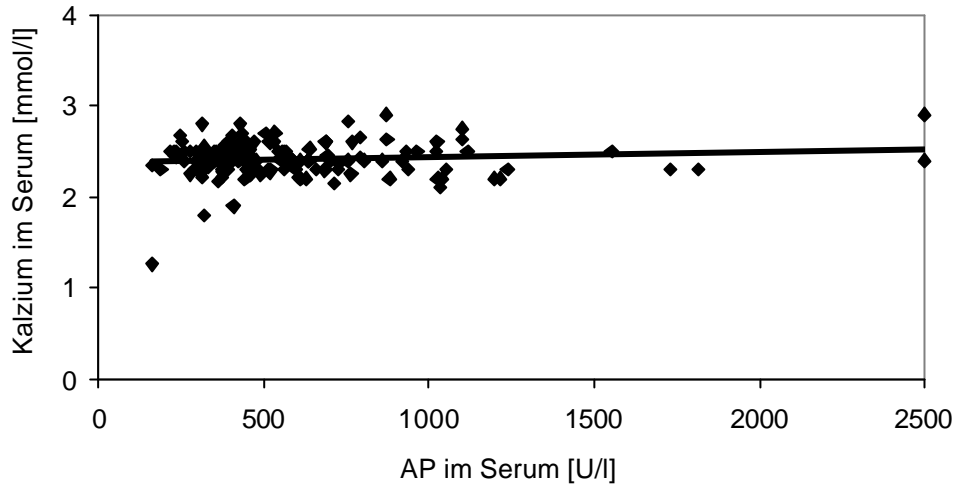


Abbildung 32: *Abhängigkeit der Serumwerte von Kalzium und Alkalischer Phosphatase bei Neugeborenen:*

Bezüglich des Phosphats im Serum fanden sich bei diesen Kindern Werte von 0,91 mmol/l bis 8,23 mmol/l (Median 2,05 mmol/l) und für die Alkalische Phosphatase Werte zwischen 165 U/l und 1554 U/l (Median 456 U/l). Es konnte kein Zusammenhang zwischen den Serumwerten von Phosphat und Alkalischen Phosphatase gefunden werden ($r = -0,035$; $p = 0,676$) (Abb.33).

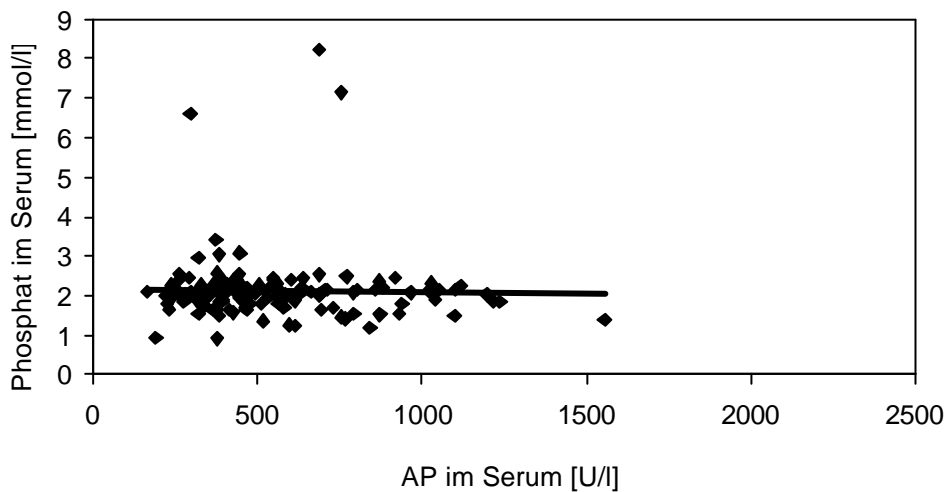


Abbildung 33: *Abhängigkeit der Serumwerte von Phosphat und Alkalischer Phosphatase bei Neugeborenen*

4.6.2.3 Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase und UTG-Werten

Außerdem wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen Alkalischer Phosphatase im Serum und den UTG-Messwerten aus derselben Lebenswoche besteht (Abb. 34/35).

Dabei ergaben sich für UTG-Messungen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm Werte zwischen 1658 und 1801 m/s (Median 1730 m/s). Für dieses Kollektiv lag die Alkalische Phosphatase im Serum zwischen 236 und 1197 U/l (Median 506 U/l). Es fand sich ein signifikanter Abfall der UTG-Werte mit steigender Alkalischer Phosphatase ($r = -0,392$; $p = 0,003$)

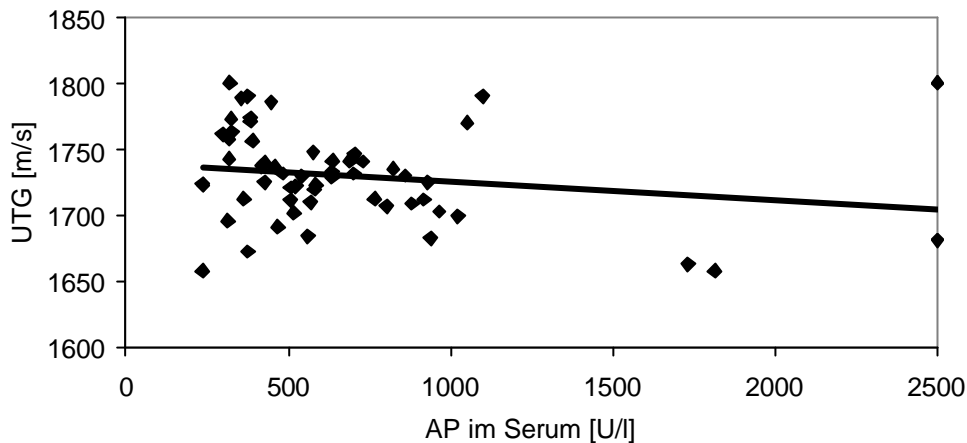


Abbildung 34: Abhängigkeit der Alkalischen Phosphatase im Serum von der UTG mit einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen.

Für die Messungen mit einem Schallkopfabstand von 35 mm lagen die UTG-Werte zwischen 1627 und 1758 m/s (Median 1663 m/s) und die Alkalische Phosphatase im Serum zwischen 319 und 2500 U/l (Median 635 U/l). Ebenso wie bei den Messungen mit einem Schallkopfabstand von 20 mm zeigte sich ein Abfall der UTG-Werte mit steigender Alkalischer Phosphatase. Der Korrelationskoeffizient betrug $r = -0,431$ und war mit einem p-Wert von 0,003 signifikant.

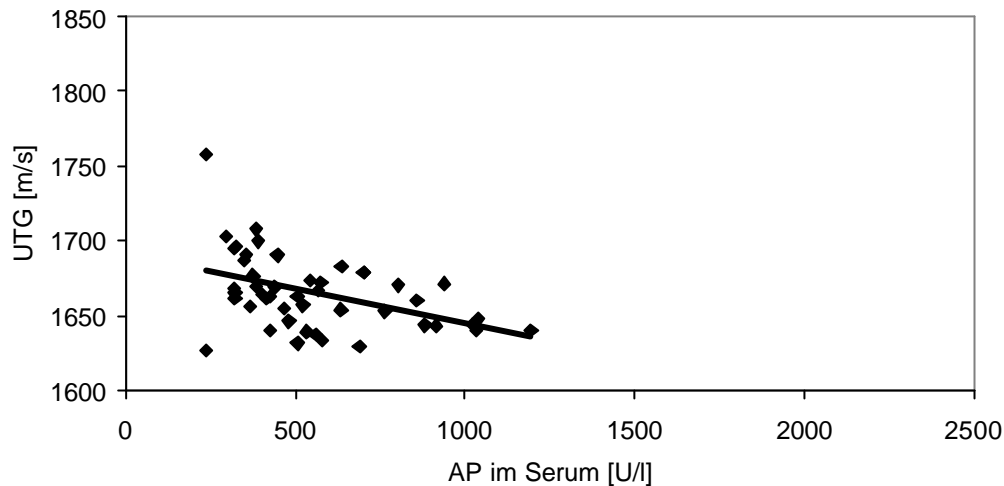


Abbildung 35: Abhängigkeit der Alkalischen Phosphatase im Serum von der UTG mit einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.

Die Korrelation zwischen den Serumwerten der Alkalischen Phosphatase und den UTG-Differenzwerten pro Zeiteinheit stellte sich dagegen weder für den Schallkopfabstand von 20 mm ($r = 0,054$; $p = 0,765$) noch bei den Messungen mit 35 mm Schallkopfabstand ($r = -0,141$; $p = 0,449$) als signifikant dar.

4.6.3 Konzentration von Kalzium und Phosphat im Serum

Außerdem wurde die UTG mit der Kalzium- und Phosphatkonzentration im Serum korreliert, die im Rahmen der stationären Routine bestimmt worden waren. Um die UTG-Messungen untereinander vergleichbar zu machen, wurden statt der Absolutwerte jeweils die Differenzen der Absolutwerte zum Messwert der Vorwoche, geteilt durch die Zeit, herangezogen.

Dabei ergaben sich für die UTG-Differenz pro Tag bei einem Schallkopfabstand von 20 mm Werte zwischen $-8,07$ und $2,4$ m/s/d (Median $-0,16$ m/s). Die Kalziumwerte der Patienten lagen zwischen $1,26$ und $2,9$ mmol/l (Median $2,4$ mmol/l). Die Korrelation ist bei einem Korrelationskoeffizienten von $r = 0,136$ und einem p-Wert von $0,194$ nicht signifikant (Abb. 36).

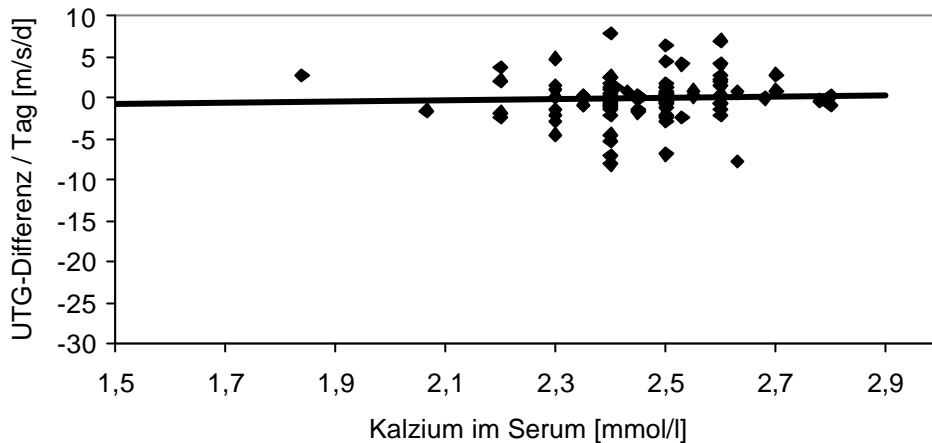


Abbildung 36: *Abhängigkeit des Kalzium im Serum von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen*

Bei einem Schallkopfabstand von 35 mm (Abb. 37) lag der Bereich der UTG-Differenzen zwischen -4,35 und 4,45 m/s/d (Median 0,05 m/s/d). Die Kalziumwerte in diesem Kollektiv entsprachen denen für die Messungen mit 20 mm Schallkopfabstand. Es zeigte sich ein tendenzieller, allerdings nicht signifikanter Abfall der UTG bei hochnormalen Kalziumwerten im Serum ($r = 0,009$; $p = 0,954$).

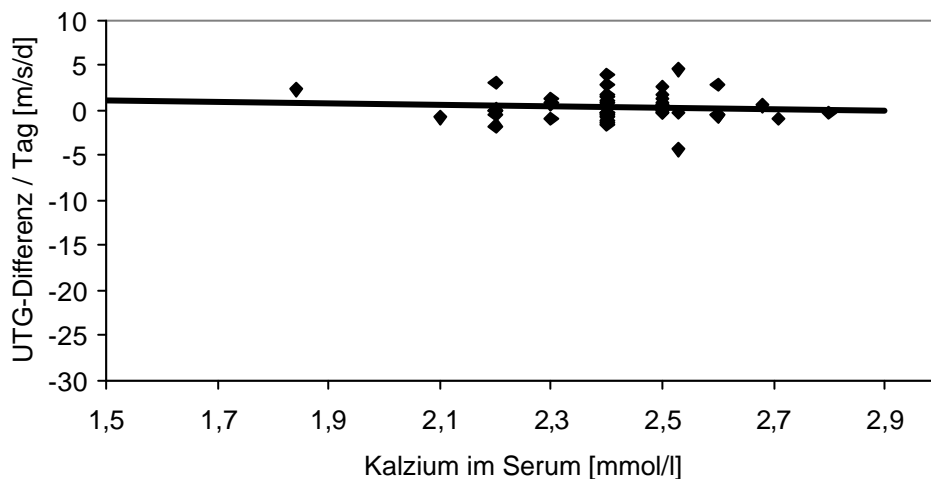


Abbildung 37: *Abhängigkeit des Kalzium im Serum von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.*

Bezüglich des Phosphats im Serum fanden sich bei einem Schallkopfabstand von 20 mm Phosphatwerte zwischen 1,2 und 2,6 mmol/l (Median 2,15 mmol/l) und UTG-Differenzwerte pro Zeiteinheit zwischen -7,77 und 4,81 m/s/d (Median 0,14 m/s/d) (Abb. 38).

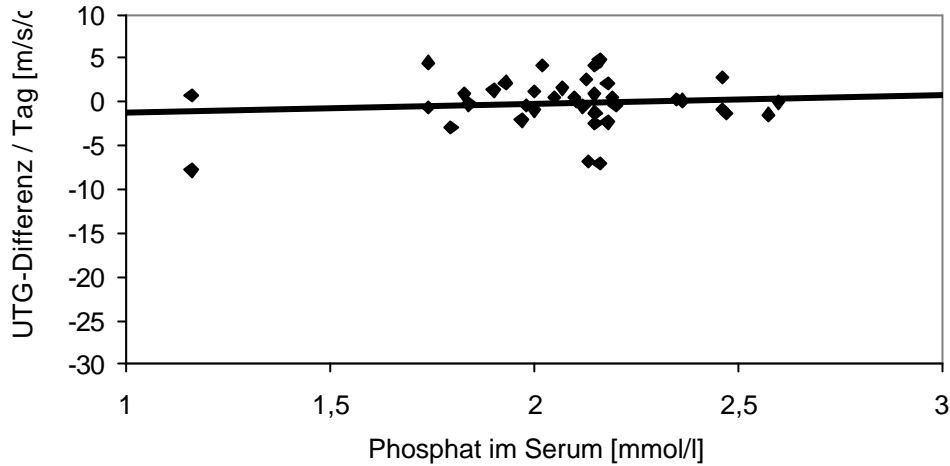


Abbildung 38: *Abhängigkeit des Phosphat im Serum von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen*

Bei einem Schallkopfabstand von 35 mm lagen die Phosphatwerte zwischen 1,7 und 2,6 mmol/l (Median 2,1 mmol/l), die zugehörigen UTG-Differenzwerte pro Zeit zwischen -4,35 und 4,45 m/s/d (Median 0,05 m/s/d). Es zeigte sich weder bei dem Schallkopfabstand von 20 mm ($r = -0,051$; $p = 0,757$) noch bei dem Schallkopfabstand von 35 mm ($r = -0,135$; $p = 0,445$) ein Zusammenhang zwischen der UTG-Differenz und der Höhe der Phosphatwerte im Serum (Abb. 39).

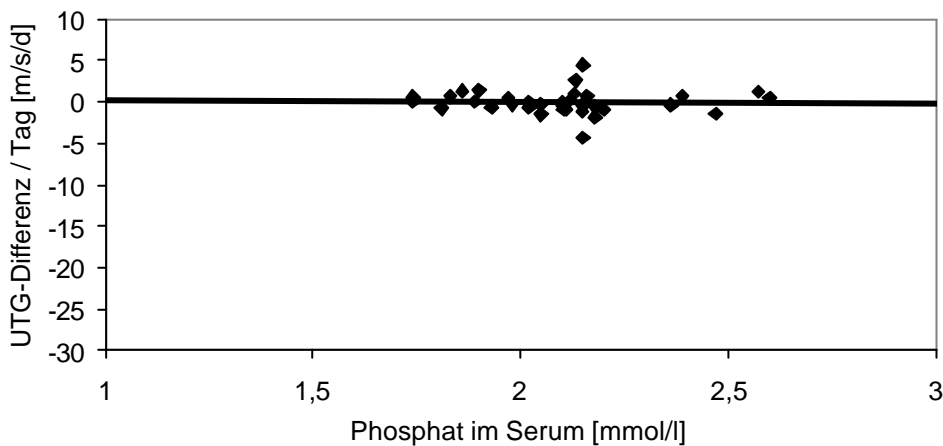


Abbildung 39: *Abhängigkeit des Phosphat im Serum von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.*

4.6.4 Einfluss der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D auf die UTG

4.6.4.1 Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D

Die Hauptursache der Osteopenie der Frühgeburtlichkeit ist eine für den Bedarf des einzelnen Neugeborenen nicht ausreichende Zufuhr an Kalzium, Phosphat und/oder Vitamin D. Deshalb untersuchten wir den Einfluss der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D auf die UTG. Während des gesamten Beobachtungszeitraums wurde bei allen Kindern die Menge der Aufnahme von Kalzium, Phosphat und Vitamin D erfasst. Die Zufuhr erfolgte sowohl oral als auch die intravenös. Dabei war zu berücksichtigen, dass die Zufuhr der Mineralsalze und von Vitamin D mit zunehmendem Gestationsalter der Kinder, insbesondere aber innerhalb der ersten Lebensstage anstieg (Tab. 7). Deshalb übersteigt die tatsächliche wöchentliche Zufuhr für Kinder über der 36. Schwangerschaftswoche die in der vorliegenden Studie angegebene wöchentliche Zufuhr, da für diese Neugeborenen nur während der wenigen Tage ihres stationären Aufenthaltes Daten erfasst werden konnten. Um den Einfluss der Zufuhr auf die UTG zu analysieren, wurden die UTG-Werte mit den in derselben Lebenswoche verabreichten Mengen Kalzium, Phosphat und Vitamin D korreliert.

Tabelle 7: Entwicklung der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D während der ersten beiden Lebenswochen in Abhängigkeit vom Alter zum Untersuchungszeitpunkt.

		Kalziumzufuhr [mmol/kg/Woche]	Phosphatzufuhr [mmol/kg/Woche]	Vitamin D-Zufuhr [IE/Woche]
< 28. SSW	1. Lebenswoche	10,77	4,9	403
	2. Lebenswoche	18,40	13,31	2743
28. – 31. SSW	1. Lebenswoche	12,26	6,49	652
	2. Lebenswoche	14,25	11,13	3368
32. – 36. SSW	1. Lebenswoche	12,52	8,29	438
	2. Lebenswoche	21,52	16,73	2128
= 36. SSW	1. Lebenswoche	4,55	2,77	265
	2. Lebenswoche	9,3	6,61	1091

4.6.4.2 Zufuhr von Kalzium

Bei 679 Messungen wurde die Kalziumzufuhr während des stationären Aufenthaltes der Kinder erfasst. Die mediane wöchentliche Zufuhr von Kalzium lag bei 20 mmol/kg/Woche (Spanne 0,36 – 50,16 mmol/kg/Woche). Die UTG derselben Lebenswoche wies sowohl für die Messungen mit 20 mm als auch für 35 mm Schallkopfabstand einen signifikanten Zusammenhang mit der Kalziumzufuhr auf ($r = 0,32$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,52$; $p < 0,001$) (Abb.40).

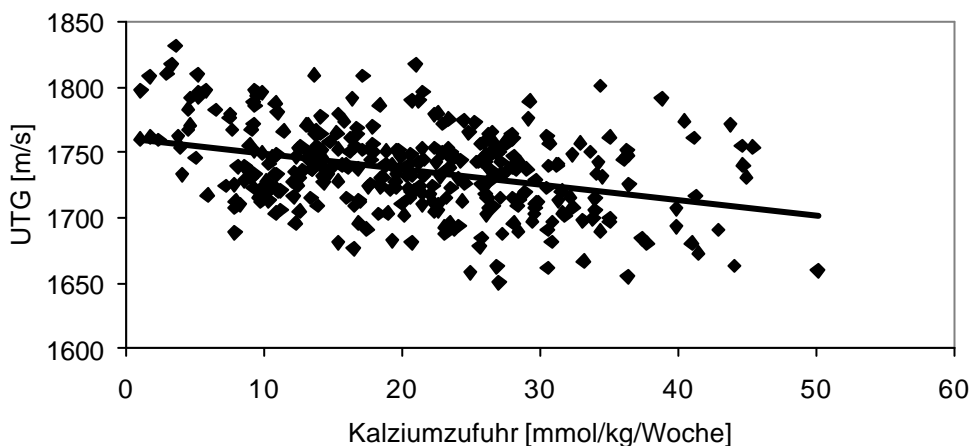


Abbildung 40: Abhängigkeit der UTG von der Kalziumzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.

Allerdings zeigten die zeitabhängigen UTG-Differenzwerte weder bei einem Schallkopfabstand von 20 mm noch bei 35 mm eine Korrelation mit der Kalziumzufuhr ($r = 0,06$; $p = 0,40$ bzw. $r = 0,04$; $p = 0,71$) (Abb. 41). Auch bei einer getrennten Auswertung für Kinder mit einem postkonzeptionellen Alter von weniger als 28 Wochen bzw. mehr als 34 Wochen zum Zeitpunkt der Untersuchung konnte kein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden.

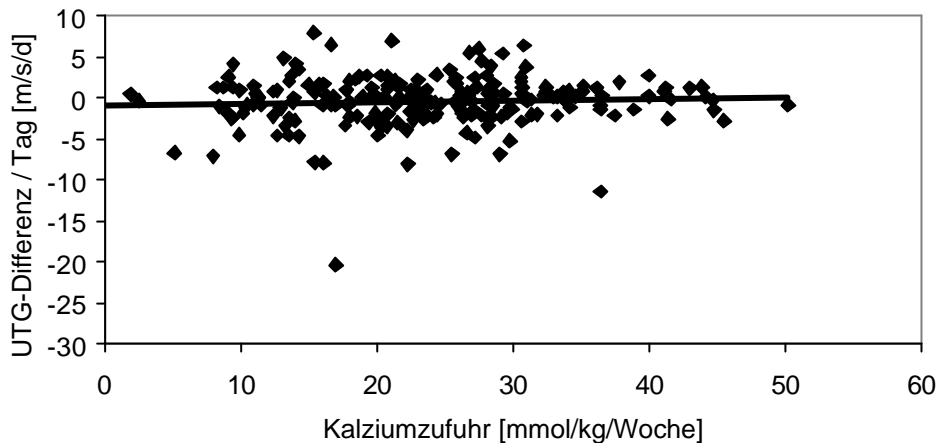


Abbildung 41: Abhängigkeit der zeitabhängigen UTG-Differenz von der Kalziumzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.

4.6.4.3 Zufuhr von Phosphat

Bei 679 Messungen wurde die Phosphatzufuhr während des stationären Aufenthaltes der Kinder erfasst. Die mediane wöchentliche Zufuhr von Phosphat lag bei 16 mmol/kg/Woche (Spanne 0,18 – 36,85 mmol/kg/Woche). Die UTG derselben Lebenswoche wies sowohl für die Messungen mit 20 mm als auch für 35 mm Schallkopfabstand einen signifikanten Zusammenhang mit der Phosphatzufuhr auf ($r = 0,35$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,58$; $p < 0,001$) (Abb. 42).

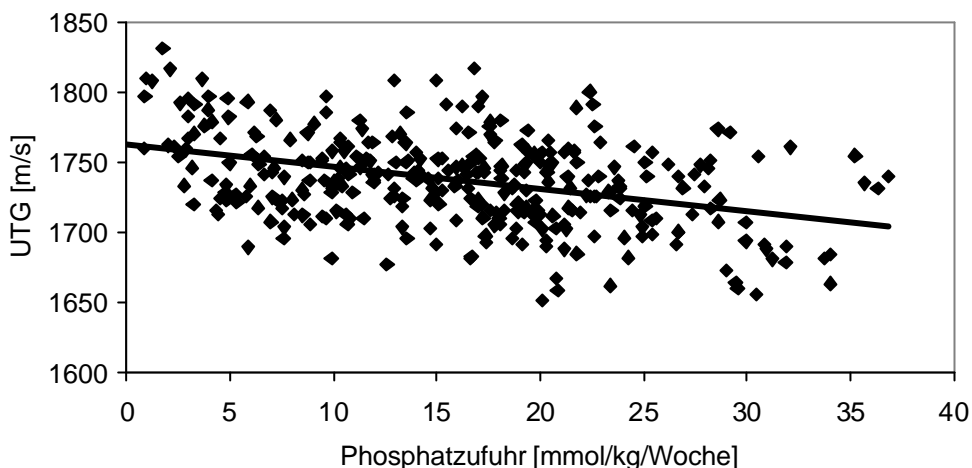


Abbildung 42: Abhängigkeit der UTG von der Phosphatzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.

Allerdings zeigten die zeitabhängigen UTG-Differenzwerte weder bei einem Schallkopfabstand von 20 mm noch bei 35 mm eine Korrelation mit der Phosphatzufuhr ($r = 0,07$; $p = 0,34$ bzw. $r = 0,01$; $p = 0,89$) (Abb.43).

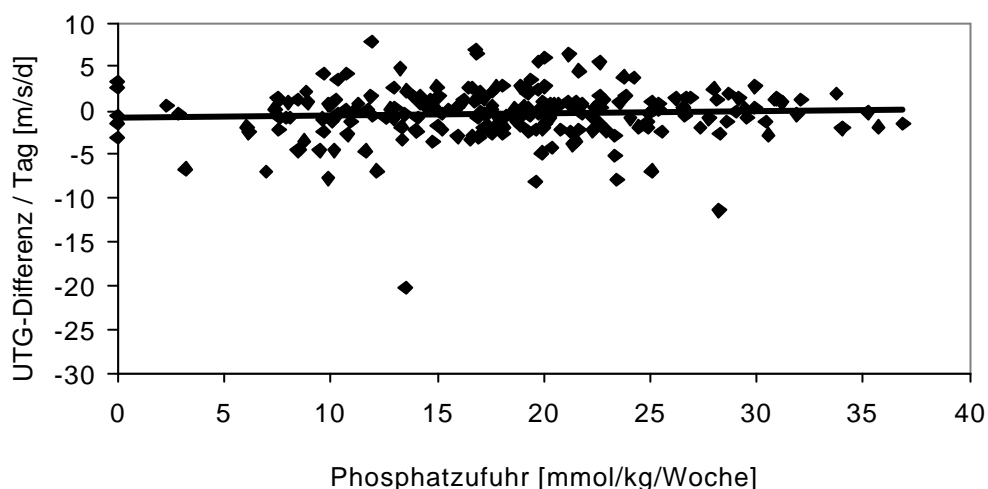


Abbildung 43: Abhängigkeit der zeitabhängigen UTG-Differenz von der Phosphatzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.

4.6.4.4 Zufuhr von Vitamin D

Bei 659 Messungen wurde die orale und parenterale Zufuhr von Vitamin D erfasst. Der mediane Wert für die wöchentliche Zufuhr von Vitamin D ergab 2151 IE/Woche (Spanne 18,37 – 11319,44 IE/Woche). Bei Messungen mit beiden Schallkopfabständen (20 mm und 35 mm) korrelierte die UTG derselben Lebenswoche signifikant mit der Zufuhr an Vitamin D ($r = 0,44$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,58$; $p < 0,001$) (Abb.44).

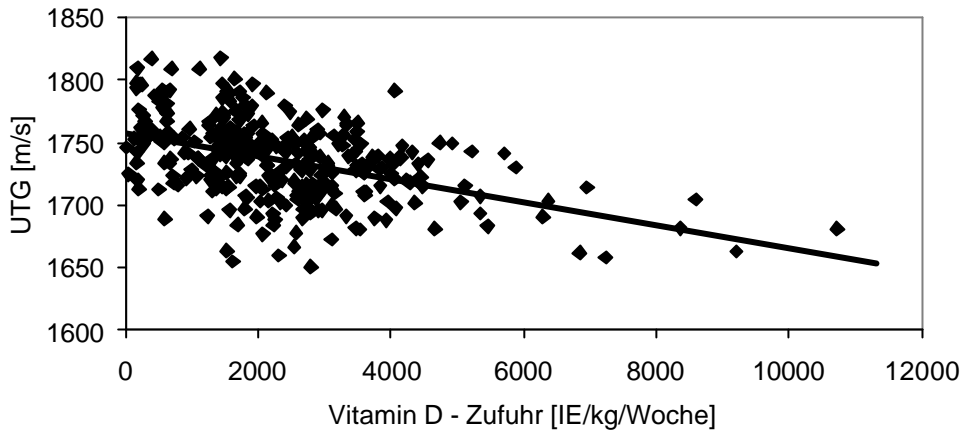


Abbildung 44: Abhängigkeit der UTG von der Vitamin D Zufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.

Im Gegensatz dazu zeigten die zeitabhängigen UTG-Differenzwerte weder bei einem Schallkopfabstand von 20 mm noch bei 35 mm einen signifikanten Zusammenhang mit der Vitamin D-Zufuhr ($r = 0,04$; $p = 0,61$, bzw. $r = 0,07$; $p = 0,49$) (Abb.45).

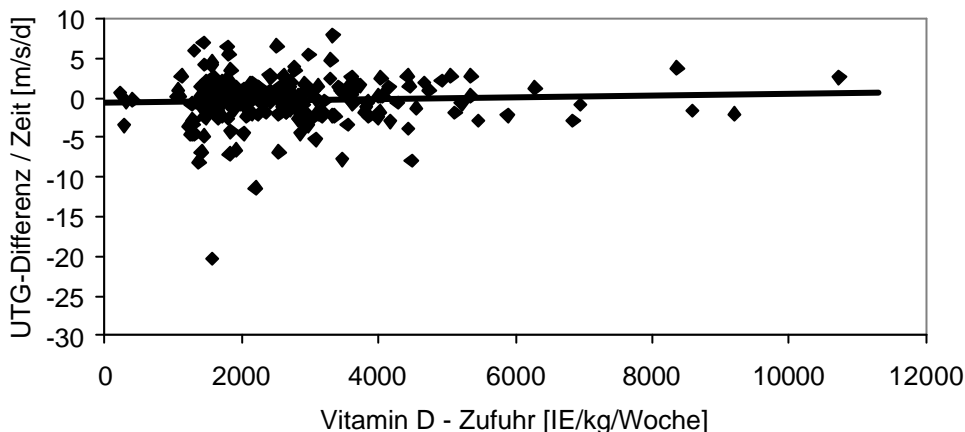


Abbildung 45: Abhängigkeit der zeitabhängigen UTG-Differenz von der Vitamin D-Zufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.

4.6.5 Einfluss von Risikofaktoren auf die UTG

Über den gesamten Beobachtungszeitraum der Früh- und Neugeborenen wurden mehrere Risikofaktoren erfasst, die einen Einfluss auf den Aufbau des Knochens und seine Mineralisierung haben können. Im Folgenden soll näher auf die Auswirkungen der häufigsten Risikofaktoren, nämlich einer langfristigen parenteralen Ernährung und Beatmung, der Therapie mit Diuretika und Kortikosteroiden und des Basendefizites eingegangen werden.

4.6.5.1 Einfluss von längerfristiger i.v.-Ernährung

Alle Früh- und Neugeborenen, die mit einem Schallkopfabstand von 20 mm untersucht worden waren, wurden nach der Dauer der erfolgten parenteralen Ernährung in drei Gruppen eingeteilt: weniger als 10 Tage intravenöse Nahrungszufuhr, mindestens 10 aber weniger als 30 Tage und mindestens 30 Tage parenterale Ernährung. In die Auswertung gingen alle 739 Messungen ein. Bei 330 Messungen (45%) waren die Kinder weniger als 10 Tage parenteral ernährt, bei 267 Messungen (36%) erhielten die Kinder zwischen 10 und 29 Tagen parenterale Ernährung, während 142 Messungen (19%) bei Kindern mit mehr als 29 Tagen i.v.-Ernährung durchgeführt wurden. Es ergab sich dabei für die Kinder mit weniger als 30 Tagen parenteraler Ernährung kein Unterschied bezüglich der UTG-Differenz. Für Neugeborene mit mindestens 30 Tagen parenteraler Ernährung betrug die Zunahme der UTG über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen nicht mehr als 10 m/s, vielmehr fanden sich meist Werte im negativen Bereich. Die Dauer der parenteralen Ernährung der drei Gruppen korrelierte signifikant mit der UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm und 35 mm ($r = 0,54$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,56$; $p < 0,001$) (Abb.46), während die zeitabhängige UTG-Differenz keinen Zusammenhang zeigte ($r = 0,11$; $p = 0,10$ bzw. $r = 0,1$; $p = 0,27$) (Abb. 47).

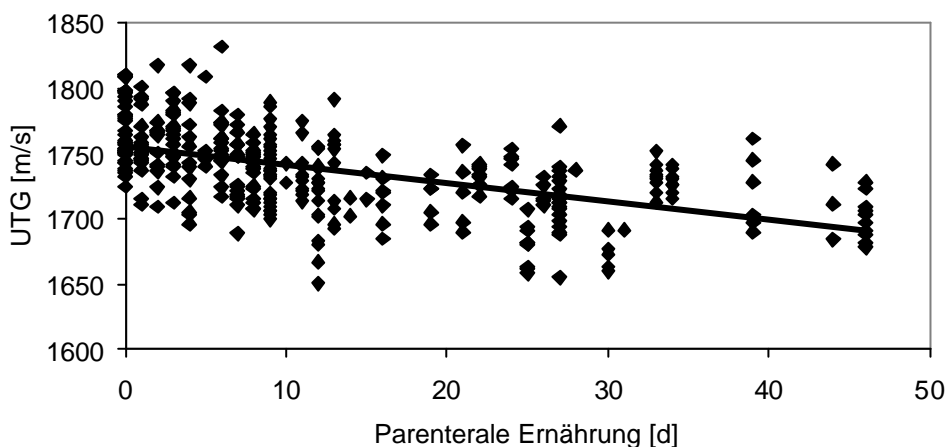


Abbildung 46: Einfluss der Dauer der parenteralen Ernährung auf die UTG. Es wurde die Gesamtdauer der parenteralen Ernährung der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

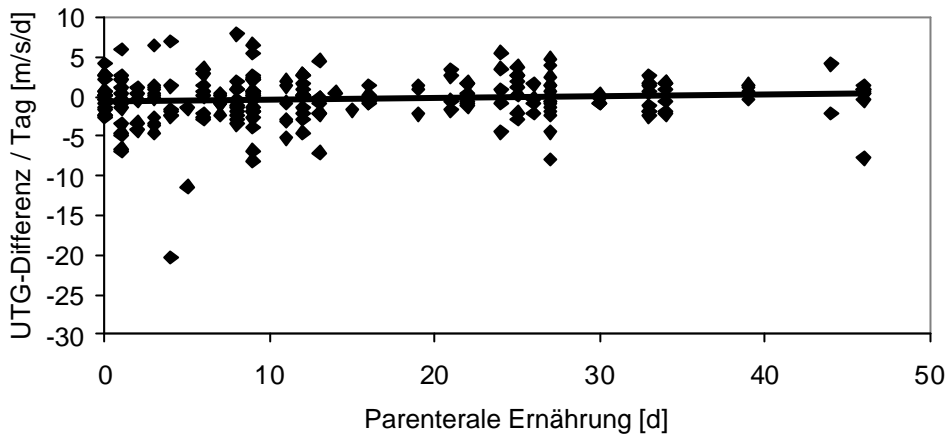


Abbildung 47: Einfluss der Dauer der parenteralen Ernährung auf die zeitabhängige UTG-Differenz. Es wurde die Gesamtdauer der parenteralen Ernährung der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

4.6.5.2 Einfluss einer längerfristigen Beatmung

Um den Einfluss der Dauer der intratrachealen Beatmung zu bestimmen, wurden alle Neugeborene nach der Dauer der Beatmung in Gruppen unterteilt nach nicht beatmeten Kindern, Kinder, die weniger als 10 Tage beatmet worden waren, und Kinder mit einer Beatmungsdauer von 10 Tagen oder mehr. Insgesamt benötigten Kinder bei 363 Messungen (49%) keine Beatmung, während Kinder bei 171 Messungen (23%) weniger als 10 Tage und bei 205 Messungen (28%) mindestens 10 Tage oder länger beatmet wurden. Dabei ergab sich, dass beatmete Kinder einen verminderten UTG-Anstieg aufweisen. Bei einer Beatmungsdauer von mehr als 10 Tagen fand sich in keinem Fall ein UTG-Anstieg von mehr als 20 m/s pro Woche. Die Korrelation der in Gruppen unterteilten Beatmungsdauer zeigte einen signifikanten Zusammenhang der Beatmung mit der UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm und 35 mm ($r = 0,51$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,50$; $p < 0,001$) (Abb. 48), während ein Zusammenhang der Beatmungsdauer mit der zeitabhängigen UTG-Differenz nicht bestätigt werden konnte ($r = 0,04$; $p = 0,53$ bzw. $r = 0,11$; $p = 0,26$) (Abb. 49).

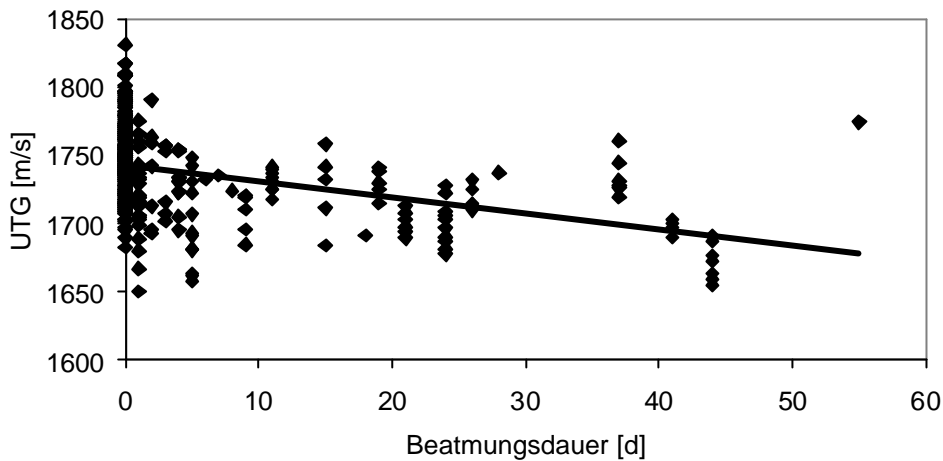


Abbildung 48: Einfluss der Beatmung auf die UTG. Es wurde die Gesamtdauer der intratrachealen Beatmung der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

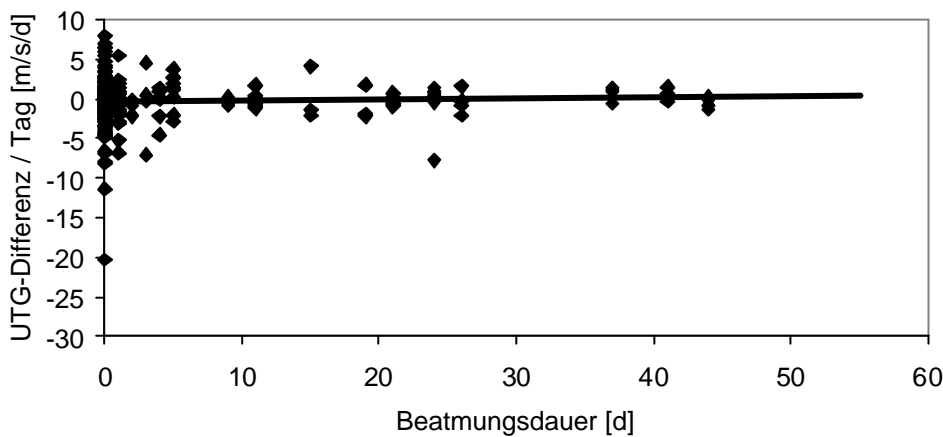


Abbildung 49: Einfluss der Beatmungsdauer auf die zeitabhängige UTG-Differenz. Es wurde die Gesamtdauer der Beatmung der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

4.6.5.3 Einfluss der Therapie mit Diuretika und Kortikosteroiden

Außerdem wurde untersucht, ob ein Zusammenhang zwischen einer medikamentösen bronchopulmonalen Therapie mit Kortikosteroiden bzw. Diuretika und einem verminderten Anstieg der UTG besteht. Dazu wurden die Früh- und Neugeborenen nach der Dauer der Steroidtherapie in drei Gruppen eingeteilt. Die größte Gruppe von Kindern (Anzahl der Messungen $n = 454$; 61%) hatte keine Therapie mit Kortikosteroiden erhalten, während die therapierten Kinder aufgeteilt wurden nach einer Therapiedauer von weniger als 10 Tagen

(n = 105; 14%) und mehr als 10 Tagen (n = 180; 25%). Für die mit Kortikosteroiden behandelten Kinder ergab sich dabei ein geringerer Anstieg der UTG-Werte. Insbesondere bei einer Therapiedauer von mehr als 10 Tage lag die UTG-Differenz durchwegs unter 10 m/s pro Woche. In unserem Kollektiv korrelierte die Dauer der Behandlung mit Kortikosteroiden sowohl mit der UTG mit 20 mm Schallkopfabstand als auch mit 35 mm Schallkopfabstand ($r = 0,51$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,45$; $p < 0,001$) (Abb. 50), während sich kein Einfluss auf die zeitabhängige UTG-Differenz zeigte ($r = 0,06$; $p = 0,36$ bzw. $r = 0,09$; $p = 0,34$) (Abb. 51).

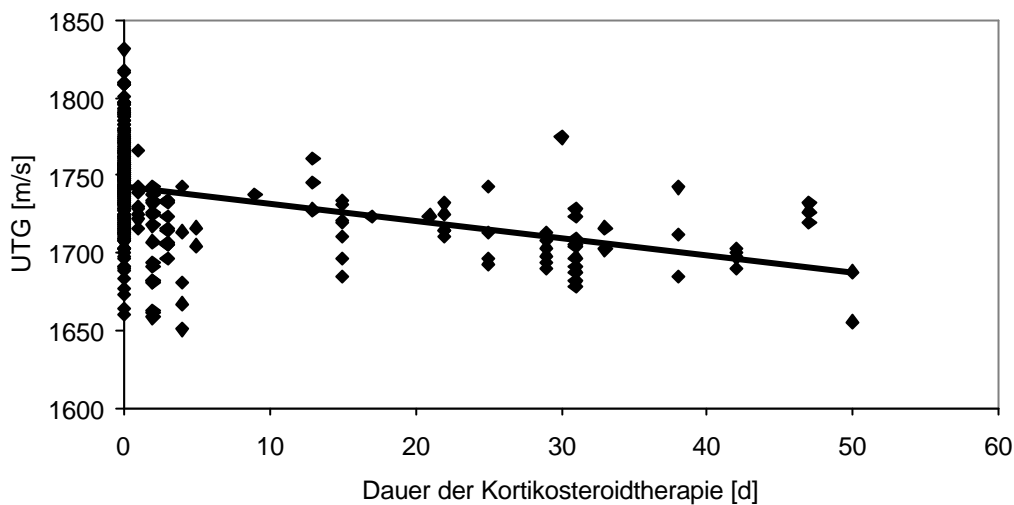


Abbildung 50: Einfluss einer Therapie mit Kortikosteroiden auf die UTG. Es wurde die Gesamtdauer der Therapie mit Kortikosteroiden der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

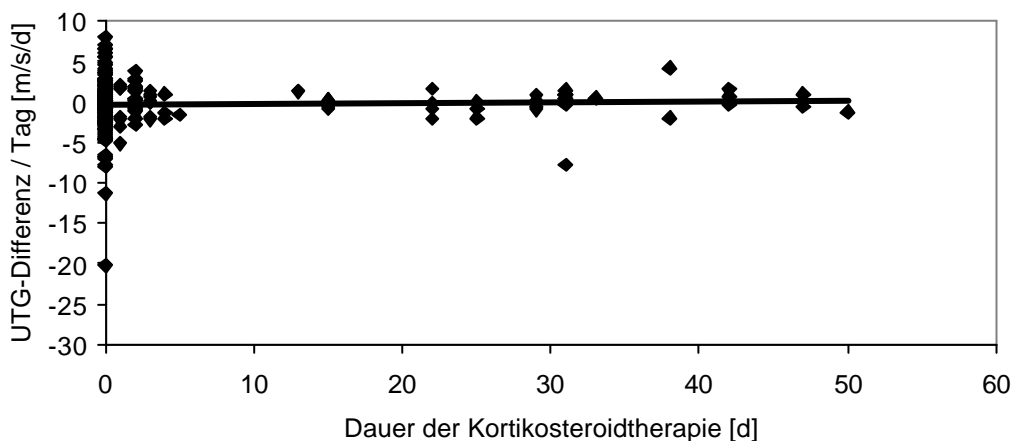


Abbildung 51: Einfluss der Dauer der Kortikosteroidtherapie auf die zeitabhängige UTG-Differenz. Es wurde die Gesamtdauer der Kortikosteroidtherapie der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

Zur Beurteilung des Einflusses einer Therapie mit Diuretika wurden die Früh- und Neugeborenen, die mit Diuretika therapiert worden waren, denjenigen ohne Diuretikatherapie gegenübergestellt. Bei 15 Messungen (2%) lag keine Angabe über die Dauer der Diuretikatherapie vor. Bei weiteren 512 Messungen (69%) hatten die Neugeborenen keine Therapie mit Diuretika erhalten, wohingegen bei 212 Messungen (29%) die Kinder zu irgendeinem Zeitpunkt ihres stationären Aufenthaltes Diuretika erhalten hatten. Während Kinder mit Diuretikatherapie eine signifikant niedrigere UTG aufwiesen ($r = 0,42$; $p < 0,001$ bzw. $r = 0,24$; $p < 0,001$) (Abb. 52), wurde die zeitabhängige UTG-Differenz nicht von der Dauer der Diuretikatherapie beeinflusst ($r = 0,07$; $p = 0,33$ bzw. $r = 0,18$; $p = 0,05$) (Abb. 53).

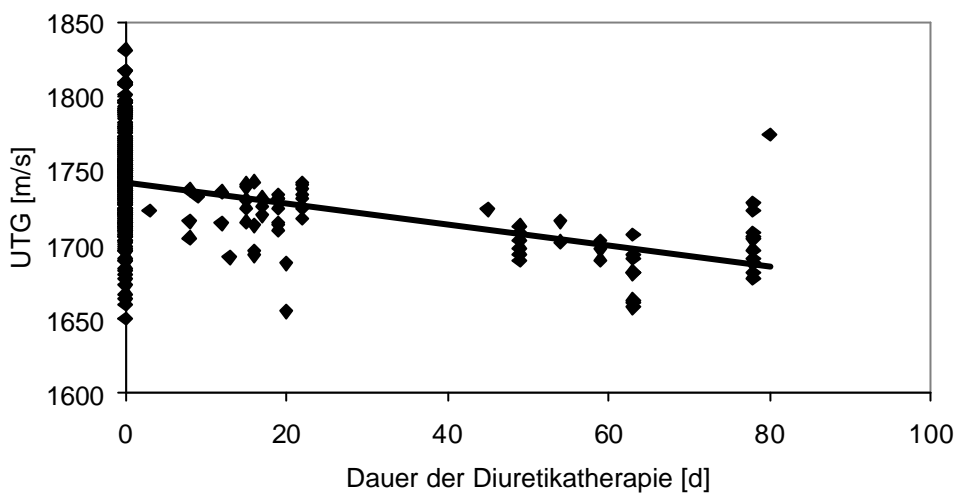


Abbildung 52: Einfluss einer Therapie mit Diuretika auf die UTG. Es wurde die Gesamtdauer der Therapie mit Diuretika der Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

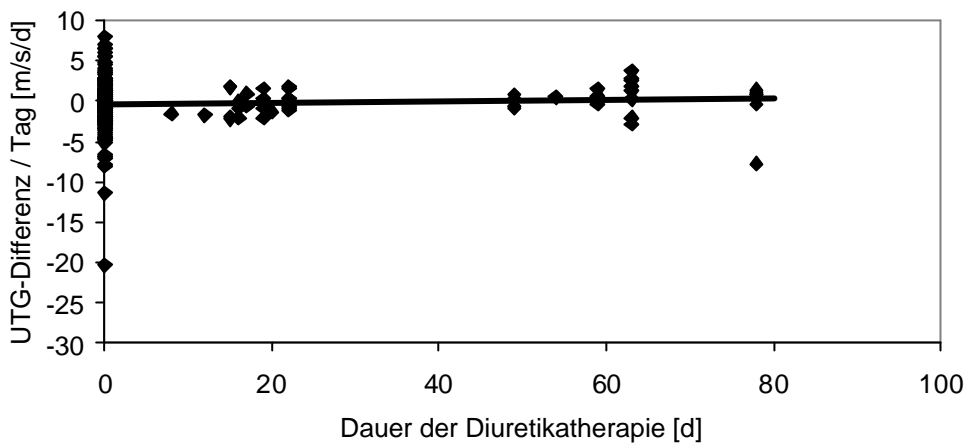


Abbildung 53: Einfluss der Dauer der Diuretikatherapie auf die zeitabhängige UTG-Differenz. Es wurde die Gesamtdauer der Diuretikatherapie der Früh- und Neugeborenen im Beobachtungszeitraum erfasst und mit der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm korreliert.

4.6.5.4 Einfluss des Basendefizits

Um den Einfluss des Basendefizites auf den Knochenaufbau zu untersuchen, wurden die Einzelwerte jeweils für eine Lebenswoche gemittelt und gegen die zeitabhängigen UTG-Differenzwerte für den Schallkopfabstand von 20 mm dargestellt. Es gingen nur Kinder in die Auswertung ein, für die mindestens drei Einzelwerte des Basendefizites pro Woche erfasst worden waren. Das Basendefizit lag bei 258 Messungen vor (Median 0,09; Spanne -11,2 – 13,43). Dabei fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Basendefizit und der UTG ($r = 0,04$; $p = 0,69$ bzw. $r = 0,25$; $p = 0,10$) (Abb. 54) oder der zeitabhängigen UTG-Differenz ($r = 0,06$; $p = 0,71$ bzw. $r = 0,02$; $p = 0,96$) (Abb. 55).

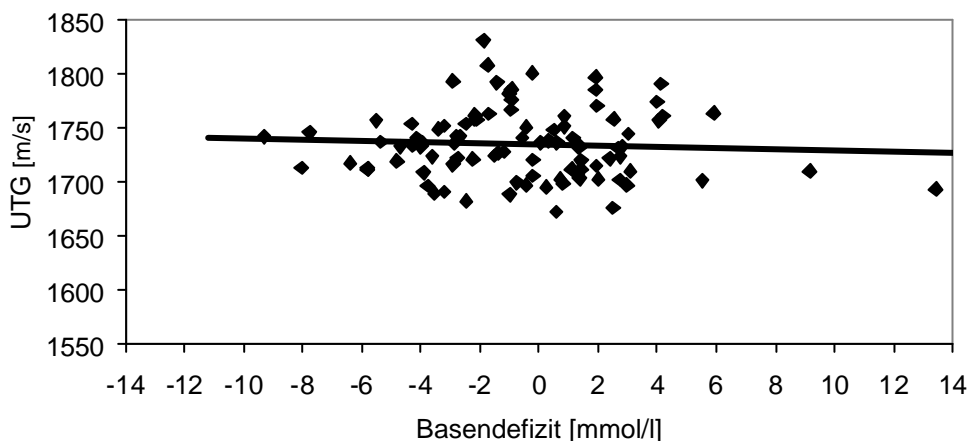


Abbildung 54: Einfluss des Basendefizites auf die UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm.

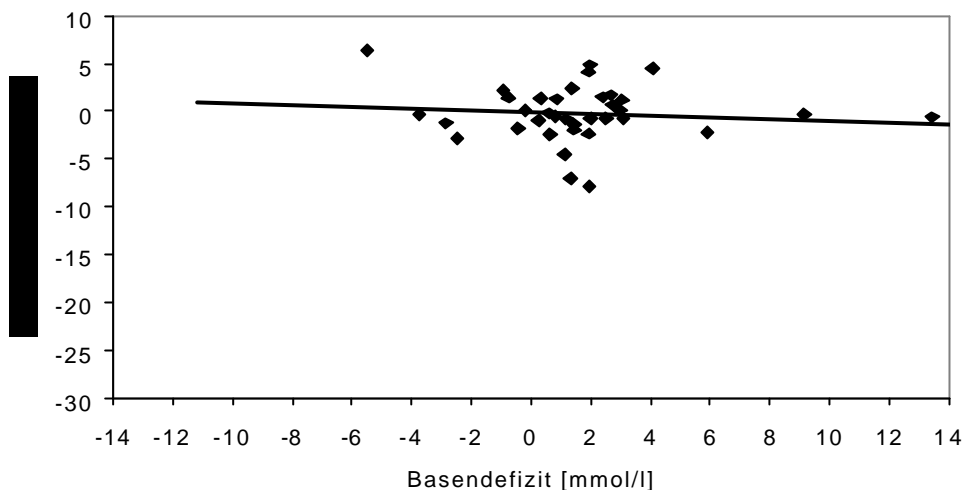


Abbildung 55: Einfluss des Basendefizites auf die zeitabhängige UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm.

4.6.6 Einfluss des Geschlechts

Es wurden während der Studiendauer 453 Messungen an weiblichen Neugeborenen und 286 Messungen an männlichen Neugeborenen durchgeführt. Um eine Geschlechtsabhängigkeit der UTG-Werte bei Neugeborenen auszuschließen, wurde die UTG und die zeitabhängige UTG-Differenz bei 20 mm Sondenabstand des männlichen und weiblichen Kollektivs verglichen. Dabei zeigte der χ^2 -Test nach Pearson keinen signifikanten Einfluss des Geschlechts auf die UTG-Messwerte ($p = 0,42$) (Abb. 56) oder die zeitabhängige UTG-Differenz ($p = 0,55$).

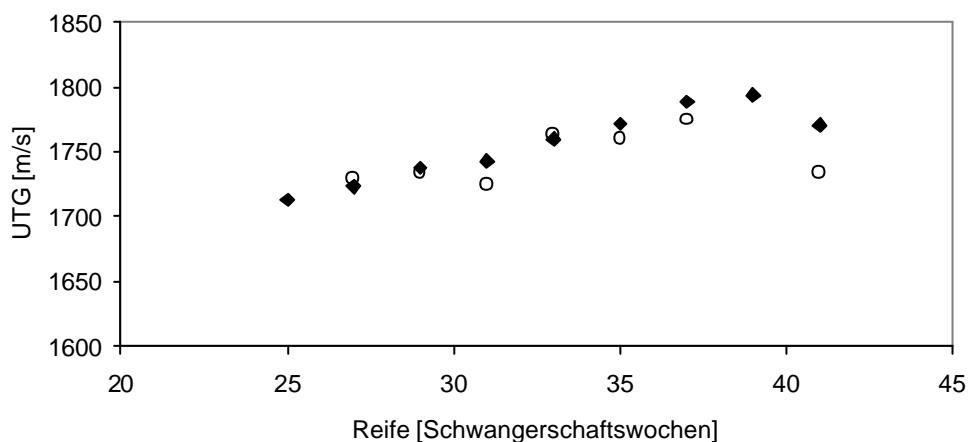


Abbildung 56: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Geschlecht. Für männliche [Vierecke] und weibliche Kinder [Kreise] wurde jeweils aus UTG-Messungen der 1. Lebenswoche der Mittelwert über 2 SSW gebildet.

4.6.7 Einfluss der untersuchten Körperseite

Da die Messungen immer nur an der Körperseite des Kindes durchgeführt wurden, die bei der ersten Messung zufällig ausgewählt und dann für alle weiteren Messungen beibehalten worden war, stellt auch dies möglicherweise einen Einflussfaktor auf die UTG dar. Um diesen Einfluss der untersuchten Seite auszuschließen, wurden die UTG und die zeitabhängige UTG-Differenz der Messungen der rechten und linken Körperhälfte bei 20 mm Schallkopf Abstand verglichen. Der χ^2 -Test nach Pearson erwies keinen signifikanten Einfluss der untersuchten Körperseite auf die UTG-Messwerte ($p = 0,33$) (Abb. 57) oder die zeitabhängige UTG-Differenz ($p = 0,60$).

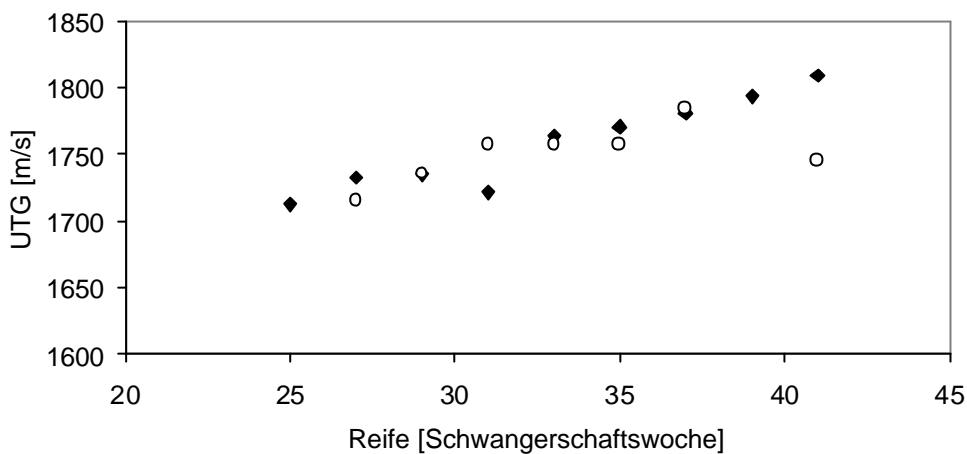


Abbildung 57: Abhängigkeit der UTG-Werte von der Körperseite. Für Messungen der linksseitigen Extremitäten [Vierecke] und der rechtsseitigen Extremitäten [Kreise] wurde jeweils der Mittelwert der UTG-Einzelwerte über Zeiträume von jeweils zwei Schwangerschaftswochen gebildet und gegen die UTG bei 20 mm Schallkopf Abstand aufgetragen. Dargestellt sind Messungen aus der ersten Lebenswoche.

4.7 Unabhängigkeit der Einflussfaktoren in der multivariaten Analyse

Um die Unabhängigkeit der einzelnen Parameter zu untersuchen, die eine signifikante Korrelation mit der UTG aufwiesen, wurde eine lineare Regression durchgeführt. Es wurden alle signifikanten Parameter eingeschlossen, nämlich postkonzeptionelle Reife und Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, Alkalische Phosphatase im Serum und Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D. Die lineare Regressionsanalyse bestätigte alle Parameter außer der Alkalischen Phosphatase im Serum ($p = 0,90$) und der Zufuhr von Vitamin D ($p = 0,96$) als signifikante, unabhängige Prognosefaktoren für die UTG bei 20 mm Sondenabstand. Für die Messungen mit 35 mm Sondenabstand konnte jedoch nur die postkonzeptionelle Reife als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden ($p = 0,007$).

5 Diskussion

An der Entstehung der Osteopenie der Frühgeburtlichkeit sind viele Faktoren beteiligt [Steichen, Tsang, 1992]. Insbesondere die reduzierte postnatale Zufuhr von Mineralsalzen und von Vitamin D zählen zu den bedeutendsten ätiologischen Faktoren der Erkrankung, da im letzten Trimenon der Schwangerschaft 75% der Mineralsalze in den fetalen Knochen eingelagert werden [Wolf, Otten, 1983]. Durch eine ausreichende postnatale Substitution dieser Substanzen kann jedoch das Auftreten der Osteopenie verhindert werden [Pohlandt, 1994]. Zu einer optimalen individuell abgestimmten Substitution ist jedoch ein Verfahren nötig, mit dem innerhalb kurzer zeitlicher Abstände und unter möglichst geringer Belastung für die Kinder die Untersuchung des Knochenaufbaus möglich ist.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte daher die Wertigkeit des quantitativen Ultraschalls (QUS) für die Bestimmung der Knochenqualität bei Früh- und Neugeborenen untersucht werden. Zur Untersuchung dieser Fragestellung wurde bei 172 Früh- und Neugeborenen UTG-Messungen durchgeführt. Es ergab sich eine signifikante Korrelation der UTG insbesondere mit postkonzeptioneller Reife und Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, sowie der Substitution mit Kalzium und Phosphat.

5.1 Patientenkollektiv

Die Bestimmung der Normwerte erfolgte an einem Kollektiv von 172 Früh- und Neugeborenen auf vier verschiedenen Stationen an drei verschiedenen Krankenhäusern Münchens. Dabei wurden bevorzugt Kinder mit voraussichtlich langer Liegedauer und Risikofaktoren für einen beeinträchtigten Knochenaufbau ausgewählt. Dadurch sollte die Wahrscheinlichkeit erhöht werden, Kinder mit manifester Osteopenie in die Studie aufzunehmen. Dennoch sind diese Daten wegen der gleichmässigen Alters- und Gewichtsverteilung als repräsentativ für die Situation bei Früh- und Neugeborenen zu betrachten.

Aus diesem Kollektiv wurden zufällig Untergruppen ausgewählt, um die Voruntersuchungen zur Präzision des Gerätes und zur Bestimmung der UTG von Weichteilgewebe durchzuführen. Von der Auswertung zur Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin wurden alle Kinder ausgeschlossen, die während ihres stationären Aufenthaltes mit Diuretika therapiert worden waren, da Diuretika die Kalzium- und Phosphatausscheidung beeinflussen.

In der vorliegenden Studie wurde ein umfangreiches Patientenkollektiv untersucht, das durch sein breites und gleichmässig verteiltes Alters- und Gewichtsspektrum und die lange Nachbeobachtungszeit der Kinder hervorragend zur Aufstellung von UTG-Normalwerten zum Zeitpunkt der Geburt sowie für Verlaufsbeobachtungen geeignet ist.

5.2 Methodik und Reproduzierbarkeit

Der QUS wurde als Technik zur Bearbeitung der Fragestellung ausgewählt, da er eine strahlenbelastungsfreie, einfach durchzuführende und für die Kinder kaum belastende Methode darstellt. In der Diagnostik der Osteoporose bei Erwachsenen hat sich der QUS als eine präzise Methode erwiesen [Foldes et al., 1995; Fuerst et al., 1995; Genant et al., 1996; Gluer et al., 1994; Hausler et al., 1999; Louis et al., 1998; Tromp et al., 1999], deren diagnostische Sensitivität bezüglich des Frakturrisikos mindestens gleiche Aussagekraft wie radiologische Verfahren zur Osteodensitometrie besitzt [Bauer et al., 1997; Funke et al., 1995; Grampp et al., 1997; Hans et al., 1996; Mikhail et al., 1999; Njeh et al., 1997; Turner et al., 1995]. Außerdem liefert der QUS Informationen, die über den reinen Mineralgehalt des Knochens, der mittels osteodensitometrischer Verfahren erfasst wird, hinausgehen. Die Messwerte werden zusätzlich von der Mikroarchitektur, wie Porosität, Vernetzung der Trabekel und Orientierung der Trabekel im Raum und der Elastizität bestimmt, die die mechanische Festigkeit des Knochens maßgeblich beeinflussen [Gluer et al., 1993; Gluer et al., 1994; Hans et al., 1997; McCarthy et al., 1990; Nicholson et al., 2001; Schonau et al., 1994]. Damit handelt es sich bei dem in dieser Studie verwendeten QUS um ein Verfahren, dass zur Untersuchung der Osteopenie von Früh- und Neugeborenen bestens geeignet scheint.

In mehreren Studien an Kindern ist bereits eine Korrelation des QUS mit dem Alter und dem Gewicht festgestellt worden [Baroncelli et al., 2001; Halaba, Pluskiewicz, 1997; Jaworski et al., 1995; Lappe et al., 2000; Lequin et al., 2000; Mughal et al., 1996; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994; Sundberg et al., 1998]. Dieser Zusammenhang konnte durch DXA-Messungen bestätigt werden. [Falcini et al., 2000; Jaworski et al., 1995; Lum et al., 1999; Mughal et al., 1996; Njeh et al., 2000; Pluskiewicz et al., 2002; Sundberg et al., 1998; Turner et al., 1995; van Rijn et al., 2000].

Als mögliche Fehlerquellen bei der Untersuchung mit QUS sind insbesondere Veränderungen der Position des gemessenen Knochens in Relation zum Schallkopf und Veränderungen des Weichteilmantels zu nennen [Evans et al., 1995; Gluer et al., 1993; Popperl et al., 1999]. Auch Temperaturschwankungen können die QUS-Werte beeinflussen [Iki et al., 1999]. So führt ein Abfall der Raumtemperatur von 22°C auf 12°C zu einem Abfall der UTG um 0.74%

und der BUA um 3.2%. Im Bereich von 29 bis 34°C wurde jedoch kein Einfluss der Temperatur auf das QUS-Ergebnis nachgewiesen. In unserem Fall wurden alle Messungen bei direkter Ankopplung im Inkubator oder unter der Wärmelampe, und damit unter vergleichbaren Temperaturbedingungen durchgeführt. Da außerdem die Messtemperaturen im oben genannten stabilen Bereich von 29 bis 34°C lagen, war der Einfluss der Temperatur für diese Studie zu vernachlässigen.

Bezüglich der Positionierung des Knochens ist bei der Messung von Neugeborenen aufgrund der mangelnden Kooperationsfähigkeit eine geringfügige Abweichung zwischen den einzelnen Messungen nicht auszuschließen. In der vorliegenden Studie wurde die Messungen mittels UTG durchgeführt, die im Vergleich zur BUA nur einen geringen Reproduzierbarkeitsfehler von 1,2% durch Positionsveränderung aufweist [Zagzebski et al., 1991]. Durch in-vitro Messungen an explantierten Hühnerknochen wurde zunächst der Einfluss der Positionierung des Knochens im Schallfeld untersucht. Bei der Rotation des Knochens um die eigene Achse um 90° betrug die mittlere Abweichung 11%. Hingegen hatte die horizontale Verschiebung des Knochens im Schallfeld keine Auswirkung auf das Ergebnis. Um die Situation an Unterarm und Unterschenkel zu simulieren, wurden zwei Knochen nebeneinander und hintereinander im Schallfeld gemessen. Die UTG lag bei nebeneinander liegenden Knochen höher als die Messwerte der Einzelknochen, während bei hintereinander liegenden Knochen die Messung aufgrund eines nicht einstellbaren Ultraschallsignals nicht durchführbar war. Somit stellt die Rotation der Extremität die wohl entscheidende Fehlerquelle dar. Da jedoch die Abweichungen bei in-vivo Messungen durch eine exakte Positionierung und Fixierung der Extremität viel geringer waren als die in-vitro simulierten Positionsänderungen, ist für die Messungen an Neugeborenen von einem weit niedrigeren Fehler auszugehen. Zudem zeigten die Vorversuche mit einem Standardfehler des Mittelwertes (SEM) von 5,38 m/s und einem durchschnittlichen Variationskoeffizient von 0,62 % eine sehr gute Reproduzierbarkeit, so dass die UTG eine valide Methode zur Untersuchung von Früh- und Neugeborenen darstellt.

Zusätzlich wurde die Sensitivität des Gerätes in Vorversuchen an explantierten Hühnerknochen untersucht. Es ergab sich eine hohe Empfindlichkeit für kleine Materialproben bereits ab einem Durchmesser von 1,2 mm. Damit kann für die im Rahmen der Studie durchgeführten Untersuchungen an langen Röhrenknochen eine ausreichende Empfindlichkeit angenommen werden.

Als Messort wurde die Mitte der langen Röhrenknochen gewählt, da diese Knochen früh in der fetalen Entwicklung verkalken und zudem leicht zugänglich sind, so dass die Untersuchung mit einer geringen Belastung für die Kinder verbunden ist. Zusätzlich unterliegt die Mitte der langen Röhrenknochen kaum Wachstumsveränderungen. Pohlandt et al. definierten die Mitte des Humerus als optimalen Messpunkt für die Einenergie-Photonen-Absorptiometrie (SPA), da aufgrund der zylindrischen Form des Knochens und seiner konstanten Knochendichte kleine Rotationsbewegungen oder Verschiebungen entlang der Knochenachse keinen Einfluss auf die Messwerte haben [Pohlandt, Mathers, 1989; Vyhmeister et al., 1987]. Um eine möglichst fundierte Aussage über die Knochenqualität des gesamten Skelettsystems jedes Kindes machen zu können, wurden die Neugeborenen an vier Messpunkten (Unterarm, Oberarm, Unterschenkel, Oberschenkel) untersucht und der Mittelwert der einzelnen UTG-Werte gebildet.

Obwohl die Schallausbreitung im Knochen bisher noch nicht komplett verstanden ist, wird generell angenommen, dass die schnellsten Werte den Anteil der Schallwelle repräsentieren, der den dichtesten Bereich des Gewebes, nämlich die Kortikalis durchlaufen hat [Jergas, Koster, 1993; McCartney et al., 1995]. Bei vorbereitenden Messungen war allerdings aufgefallen, dass häufig einzelne UTG-Werte weit über einem ansonsten kongruenten Messfeld lagen. Daher ging der Median der zehn schnellsten Werte jeder Messung, bei der jeweils 50 Einzelwerte erhoben wurden, in die Auswertung ein, um einen Fehler durch falsch hohe Werte zu vermeiden.

Die Präzision des Osteoson K IV wurde sowohl an Frauen als auch an Neugeborenen untersucht. An einem Kollektiv von 14 Frauen im Alter von 19 bis 71 Jahren wurden jeweils vier Messungen an der proximalen Phalanx des Daumens an vier verschiedenen Tagen durchgeführt. Um eine abweichende Präzision bei der Untersuchung von Neugeborenen auszuschließen, wurden außerdem fünf Neugeborenen an zwei bis drei aufeinanderfolgenden Tagen untersucht. Der Variationskoeffizient für Frauen betrug 1,3%, während bei Neugeborenen der Variationskoeffizient mit 0,62% eine sehr gute Präzision der Messungen belegte. Demzufolge liegt die Präzision der vorliegenden Studie im Bereich der bereits publizierten Daten für QUS bei Kindern zwischen 0 und 20 Jahren von 0,2% bis 2,48% [Jaworski et al., 1995; Lequin et al., 2001; Nemet et al., 2001; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994] und im Bereich der mit DXA und QCT erhobenen Werte [Gilsanz, 1998; Koo et al., 2000].

Um die von uns erhobenen UTG-Werte zu verifizieren, wurde bei einem Kollektiv von elf Frauen und 15 Neugeborenen eine gleichzeitige Messung mit dem in der vorliegenden Studie verwendeten Ultraschallgerät Osteoson K IV und dem Standardgerät DBM Sonic 1200 durchgeführt. Bei den Frauen ergab sich mit beiden Geräten ein Abfall der UTG-Werte mit zunehmendem Alter, der aber nur für das Osteoson K IV Signifikanz erreichte. Beim Vergleich der Messwerte beider Geräte lagen sowohl im Kollektiv der Frauen als auch der Neugeborenen die Absolutwerte, die mittels des Osteoson K IV erhoben worden waren, durchgehend höher als die UTG-Werte des DBM Sonic 1200. Diese Differenz ist auf die Unterschiede der verwendeten Ultraschallfrequenzen und Schallkopfdurchmesser zurückzuführen. Allerdings zeigten beide Kollektive eine signifikante Korrelation der UTG, so dass trotz unterschiedlicher Absolutwerte die diagnostische Sensitivität beider Geräte vergleichbar scheint.

Während die Dicke und Zusammensetzung des Weichteilmantels und Knochenmarks nur einen geringen Einfluss auf die BUA hat, führt die Zunahme des Weichteilgewebes zu einem linearen Abfall der UTG [Genant et al., 1996; Jergas et al., 1993; Kotzki et al., 1994]. Kotzki et al. zeigten einen Abfall der UTG um 30 m/s (2%) durch die Zunahme des Weichteilmantels um 10 mm am Kalkaneus [Genant et al., 1996; Jergas et al., 1993; Kotzki et al., 1994]. Bei Messungen an den Phalangen war eine Verringerung der Weichteildicke durch verstärkten Anpressdruck mit einer Variation von 1,8% bis 2,5% verbunden [Genant et al., 1996; Jergas et al., 1993; Kotzki et al., 1994]. In der vorliegenden Studie wurde in einer in-vitro Versuchsanordnung die Abnahme des Weichteilmantels durch die Abnahme von umgebendem Ultraschallgel simuliert. Eine Abnahme des Gelmantels um 14 mm führte zu einer Verminderung der UTG um 39%.

Bei in-vivo Messungen bei Neugeborenen am dorsalen Oberschenkel lag die UTG im Bereich der für Weichteilgewebe publizierten Daten [Dobrinski, Kremer, 1994; Kotzki et al., 1994]. Bei wiederholten Messungen ergab sich ein signifikanter Abfall der UTG von 10 m/s über einen Zeitraum von 2 Wochen. Dies erklärt sich in Anbetracht der in-vitro Versuche durch das Größenwachstum der Kinder und die damit verbundene Zunahme des Weichteilmantels. Das Wachstum in der Neonatalperiode führt demnach eher zu einer Unterschätzung der Knochendichte, da der zunehmende Weichteilmantel an den Extremitäten die Gesamt-UTG, in die sowohl Knochen als auch umgebendes Weichteilgewebe eingehen, verringert. Um diesen systematischen Fehler möglichst gering zu halten, wurde versucht, die Dicke des Weichteilmantels bei allen Messungen, unabhängig vom Wachstum der Kinder, möglichst konstant zu halten. Dazu wurde die Messtrecke zwischen beiden Ultraschallköpfen konstant

gehalten, und die dabei zwischen Extremität und Schallkopf entstehende Distanz mit einem Weichteilersatz überbrückt. Zu diesem Zweck wurde bei allen Messungen (außer bei den Vergleichsmessungen von Osteoson K IV und DBM Sonic 1200) das Gerät mit einer Vorlaufstrecke kombiniert. Diese Vorlaufstrecke hatte eine Laufgeschwindigkeit entsprechend den für Weichteilgewebe erhobenen Werten. Je nach Größe wurden die Neugeborenen mit einem konstanten Schallkopfabstand von 20 mm bzw. 35 mm untersucht. Allerdings lagen durch den größeren Durchmesser des Weichteilmantels im Verhältnis zum Knochen die UTG-Werte der Messungen mit 35 mm Schallkopfabstand unterhalb der UTG-Werte, die mit 20 mm Schallkopfabstand erhoben worden waren. Zudem führte der hohe Anteil an Weichteil bei den grossen Kindern vermutlich zu einer Nivellierung der UTG-Werte. Das könnte die Tatsache erklären, dass bei den kleinen Kindern die UTG-Werte der hypotrophen Kinder deutlich niedriger liegen als die Werte eutropher Kinder, während dieser Unterschied bei den grossen Kindern nicht mehr darzustellen ist.

Dennoch konnte durch diese Versuchsanordnung der Einfluss des Größenwachstum, und damit des zunehmenden Weichteilmantels stark minimiert werden. Da die Größenveränderung des Knochens bei UTG-Messungen, im Gegensatz zur DXA, keinen Einfluss hat [Schonau et al., 1994] und außerdem eine zufriedenstellend hohe Präzision des verwendeten Gerätes in Vorversuchen nachgewiesen werden konnte, erscheint die Methode der UTG-Messung zur Beantwortung der Fragestellung geeignet.

5.3 UTG-Normalwerte zum Zeitpunkt der Geburt

Im letzten Trimenon der Schwangerschaft werden 75% der Mineralsalze in den fetalen Knochen eingelagert [Wolf, Otten, 1983]. Um den intrauterinen Knochenaufbau ohne postnatale Einflüsse durch z.B. fehlende orale bzw. parenterale Zufuhr darzustellen, wurden 114 Früh- und Neugeborene innerhalb der ersten Lebenswoche untersucht. Die UTG korrelierte bei Neugeborenen, die zwischen der 24. und der 43. Schwangerschaftswoche mit einem Geburtsgewicht zwischen 600 g und 5100 g geboren worden waren, hochsignifikant sowohl mit dem Gestationsalter, als auch mit dem Geburtsgewicht.

Eine exponentielle Zunahme der Mineraldichte im fetalen Skelett während des letzten Trimenons konnte bereits anhand der Akkumulation von Kalzium belegt werden [Shaw, 1976; Ziegler et al., 1976]. Zu dem gleichen Ergebnis kamen Wright et al., die den Knochenmineralgehalt und die mechanische Versagenslast an 13 Früh- und Neugeborenen mit einem Gestationsalter von 20 bis 41 Wochen, die unmittelbar nach der Geburt verstorben waren, bestimmten und eine signifikante Korrelation mit dem logarithmierten Gestationsalter

beschrieben [Wright et al., 1987]. Außerdem lag eine exponentielle Korrelation der UTG mit dem Knochenmineralgehalt und der mechanischen Versagenslast vor. In derselben Studie zeigten die Autoren außerdem an 85 Neugeborenen eine lineare Korrelation der UTG, gemessen am distalen Unterarm, mit dem Gestationsalter. In einer weiteren Studie von Nemet et al. wurde an einem Kollektiv von 44 Neugeborenen ebenfalls eine signifikante Korrelation der UTG sowohl mit dem Gestationsalter, als auch mit dem Geburtsgewicht bestätigt [Nemet et al., 2001]. Unter den radiologischen osteodensitometrischen Verfahren fand bisher nur die DXA Anwendung bei der Untersuchung von Neugeborenen. Mehrere Studien belegen eine signifikante Korrelation der Knochendichte mit dem Gestationsalter und Geburtsgewicht bei Neugeborenen mittels DXA [Avila-Diaz et al., 2001; Chan, 1992; Koo et al., 1996; Salle et al., 1992].

Die Osteopenie der Frühgeburtlichkeit beruht überwiegend auf einem postnatalen Mangel an Mineralsalzen und Vitamin D. Allerdings kann auch bereits intrauterin eine Mangelversorgung auftreten, die meist ihre Ursache in einer Insuffizienz der Plazenta hat. Bei hypotrophen Neugeborenen ist das reduzierte Wachstum Zeichen einer generellen transplazentaren Mangelversorgung, so dass mit hoher Wahrscheinlichkeit auch Mineralsalze wie Kalzium und Phosphat dem Feten in geringerer Menge zur Verfügung stehen. Diese Annahme bestätigt sich in den im Durchschnitt niedrigeren UTG-Werten der mangelversorgten hypotrophen Früh- und Neugeborenen im Vergleich zu altersentsprechenden eutrophen Kindern. Dieser Unterschied glich sich etwa um die 38. Woche aus, so dass der Unterschied zwischen eutrophen und hypotrophen Neugeborenen daher nur für die kleinen Kinder, die mit einem Schallkopfabstand von 20 mm untersucht worden waren, signifikant war. Betrachtet man die gewichtsabhängige UTG, so sollte sich der Unterschied zwischen eutrophen und hypotrophen Neugeborenen ausgleichen, da hypotrophe Kinder durch ihre generelle intrauterine Mangelversorgung für ihre tatsächliche Reife leicht sind. Entsprechend fand sich bei der gewichtsabhängigen UTG kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Kollektiven bei Messungen in der ersten Lebenswoche.

Der Großteil der veröffentlichten Studien belegt eine reduzierte Knochendichte bei hypotrophen Kindern im Vergleich zu eutrophen Neugeborenen [Chunga et al., 1996; Namgung, Tsang, 2000; Palacios et al., 1992], die auf eine verminderte transplazentare Versorgung mit Mineralsalzen und Vitamin D zurückgeführt wird [Namgung et al., 1993; Namgung et al., 1996]. Alle Studien wurden mittels DXA durchgeführt. Die vorliegende Studie bestätigt außerdem Ergebnisse von zwei weiteren Studien, die mit Einenergie-Photonenabsorptiometrie (SPA) bzw. DXA eine verminderte Knochendichte bei hypotrophen

im Vergleich zu eutrophen Neugeborenen fanden, sobald die Knochendichte auf das Gestationsalter bezogen wurde. Im Gegensatz dazu unterschieden sich die beiden Gruppen nicht, wenn die Knochendichte auf das Geburtsgewicht bezogen wurde [Kurl et al., 2000; Pohlandt, Mathers, 1989].

Obwohl die absoluten UTG-Werte gut mit Gewicht und Alter der Kinder korrelieren und eine Unterscheidung von eutrophen und hypotrophen Kindern möglich ist, muss dennoch einschränkend die große Spannweite der UTG-Werte erwähnt werden, die einer relativ geringen zeitabhängigen UTG-Differenz bedingt durch Veränderungen der Knochenqualität gegenübersteht. So liegt die mittlere Zunahme der UTG für einen Zeitraum von zwei Schwangerschaftswochen bei 12 m/s, während die Standardabweichung 31 m/s beträgt. Dadurch können Normwerte der UTG für Früh- und Neugeborene zum Zeitpunkt der Geburt nicht festgelegt werden.

5.4 Abhängigkeit der UTG von postkonzeptioneller Reife und Gewicht im postnatalen Verlauf

Auch wenn eine intrauterine Mangelversorgung bereits bei Geburt zu einer verminderten Knochendichte führen kann, ist die Hauptursache der Osteopenie der Frühgeburtlichkeit eine nicht ausreichende postnatale Substitution mit Kalzium und Phosphat. Um die postnatale Entwicklung der Knochenqualität zu beobachten, wurden 172 Früh- und Neugeborene in ein- bis zweiwöchigen Abständen während der gesamten Dauer ihres stationären Aufenthaltes untersucht. Die UTG zeigte eine signifikante Korrelation mit der postkonzeptionellen Reife der Kinder und dem Gewicht am Messtag.

Diese Daten entsprechen den Angaben in der bisher veröffentlichten Literatur für radiologische Messverfahren, in denen ein Anstieg der Knochendichte mit zunehmender postkonzeptioneller Reife und Gewicht beschrieben wird [Avila-Diaz et al., 2001; Koo et al., 1998; Minton et al., 1979; Pittard, III et al., 1990; Steichen et al., 1980]. Mehrere Studien belegen auch bei älteren Kindern den Anstieg der mittels QUS gemessenen Knochendichte mit dem Alter und dem Gewicht [Baroncelli et al., 2001; Halaba, Pluskiewicz, 1997; Jaworski et al., 1995; Lappe et al., 2000; Lequin et al., 2000; Mughal et al., 1996; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994; Sundberg et al., 1998]. Unseres Wissens ist bisher nur eine Studie veröffentlicht, die die Knochendichte an Früh- und Neugeborenen während der ersten Lebenswochen mittels QUS zum Thema hat [Nemet et al., 2001]. Diese Studie an insgesamt 29 Frühgeborenen und 15 reifen Neugeborenen zeigte eine signifikante, aber inverse Korrelation der UTG mit dem postnatalen Alter, die die Autoren auf die im Vergleich zur

intrauterinen Situation reduzierte Zufuhr von Kalzium und Phosphat zurückführten. Im Gegensatz zu dieser Studie umfasst unsere Untersuchung eine weit höhere Patientenzahl. Während Neugeborene unserer Studie zu jedem Messzeitpunkt an vier Messpunkten untersucht wurden, und somit die Knochenqualität des gesamten Körpers wiedergegeben wurde, untersuchten Nemet et al. lediglich die tibiale UTG, wobei ein singulärer Schallkopf über die Tibia bewegt wurde.

Die inverse Korrelation der UTG mit dem postnatalen Alter, die scheinbar im Widerspruch zu unseren Daten steht, lässt sich erklären, wenn man die Messzeitpunkte beider Studien vergleicht. In der Studie von Nemet et al. wurden alle Kinder nur einmalig zu nicht festgelegten Zeitpunkten während der ersten 18 Lebenswochen untersucht, so dass die inverse Korrelation möglicherweise auf eine Untersuchung der Neugeborenen während des anfänglichen Abfalls der UTG zurückzuführen ist. Während reife Neugeborene innerhalb der ersten zwei Tage nach der Geburt untersucht wurden, lag der Messzeitpunkt bei Frühgeborenen im Median vier Wochen postnatal. Je unreifer die Kinder, desto später wurde die Untersuchung durchgeführt. Dadurch zeigten sich unmittelbar postnatal hohe UTG-Werte durch die Untersuchung der reifen Kinder, während die Werte mehrere Wochen postnatal sowohl die niedrigere Knochendichte von Frühgeborenen, als auch den postnatalen Abfall der UTG widerspiegeln [Nemet et al., 2001].

In unserem Kollektiv hingegen wurden wiederholte Messungen in ein- bis zweiwöchigen Abständen während der gesamten Dauer des stationären Aufenthaltes durchgeführt. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von weniger als 30 Wochen zeigten in unserer Studie unmittelbar postnatal einen Abfall der UTG, der je nach Reife zwischen 11 und 4 Wochen andauerte. Die Unreife der Kinder korrelierte mit der Dauer des Abfalls. Im Anschluss daran folgte ein kontinuierlicher Anstieg der UTG, der zum Zeitpunkt des eigentlichen Geburtstermins, d.h. nach der 40. Woche postkonzeptioneller Reife bzw. bei Kindern mit mehr als 3500 g, deutlich abflachte. Dieser Beobachtung entsprechen Daten zur intrauterinen Mineralisierung des Knochens, die eine maximale Akkumulationsrate von Kalzium und Phosphat in der 36. Schwangerschaftswoche und im Anschluß daran ein langsames Absinken der transplazentaren Mineralsalzzufuhr beschreiben [Steichen et al., 1980; Ziegler et al., 1976]. Auch die Angleichung der Messwerte durch den relativ größeren Anteil an Weichteilgewebe im Messfeld bei größeren Kindern könnte zur Nivellierung der Messwerte beitragen. Frühgeborene mit einem Gestationsalter von mehr als 30 Wochen zeigten einen unmittelbaren postnatalen Anstieg der UTG ohne vorausgehenden Abfall. Dies könnte allerdings auch darauf beruhen, dass ein bei reiferen Kindern zu erwartender, kurzer Abfall

nicht durch die Messungen erfasst wurde, die in zweiwöchigen Abständen durchgeführt wurden. Eine Erhöhung der Alkalischen Phosphatase im Serum war mehrmals mit UTG-Änderungen innerhalb kurzer Zeit kombiniert.

Den anfängliche Abfall der Knochendichte mit nachfolgend ansteigenden Werten bestätigt eine Studie von Minton et al., die die Knochendichte an 42 reifen Neugeborenen und 30 Frühgeborenen anhand von Photonenabsorptiometrie untersucht hatten [Minton et al., 1979]. Während die Knochendichte in dieser Studie bei reifen Neugeborenen erst sechs Wochen postnatal anstieg, verzögerte sich der Anstieg bei Frühgeborenen der 34. bis 36. Woche um acht Wochen, und bei Frühgeborenen der 31. bis 32. Woche um immerhin zehn Wochen. Anschließend folgte ein linearer Anstieg der Knochendichte. Diese im Vergleich zu unseren Daten lange Dauer des anfänglichen Abfalls der Knochendichte auch bei reifen Neugeborenen kann möglicherweise darauf zurückgeführt werden, dass die durchschnittliche Zufuhr von Kalzium mit 96 mg/kg/Tag bis 150 mg/kg/Tag unterhalb der derzeit empfohlenen Menge liegt [Koo, Tsang, 1991]. Lyon et al. berichteten ebenfalls eine reduzierte Retention von Kalzium und Phosphat bei Frühgeborenen unter 1500 g [Lyon, Mcintosh, 1984]. Dennoch scheint das zugrundeliegende Problem der verzögerte orale Nahrungsaufbau zu sein. Während der Phase der parenteralen Ernährung scheint die i.v.-Substitution mit Kalzium und Phosphat für einen optimalen Knochenaufbau nicht auszureichen.

In unserer Untersuchung sollten mittels Messungen während des postnatalen Verlaufs auch Normalwerte unter üblichen Ernährungsbedingungen aufgestellt werden. Dabei ist jedoch zu bedenken, dass eine hohe Variabilität der UTG-Werte zwischen den einzelnen Kindern vorliegt. Bei einer mittlere Zu- bzw. Abnahme der UTG für einen Zeitraum von zwei Wochen von 17 m/s, beträgt die Standardabweichung 15 m/s. Damit ist ein Vergleich der Kinder untereinander und eine Aufstellung von Normwerten im postnatalen Verlauf nicht durchführbar. Dennoch zeigten Messungen an aufeinanderfolgenden Tagen eine hohen Reproduzierbarkeit der Werte und auch die Verläufe der einzelnen Kinder verdeutlichten die klinische Relevanz der UTG-Messung. Veränderungen der Zufuhr, wie z.B. Umstellung von parenteraler auf orale Substitution führten innerhalb von ein bis zwei Wochen zu einer Veränderung der UTG-Werte. Damit können die Messwerte nicht für einen Vergleich zwischen Kindern, sehr wohl aber für eine differenzierte und kurzfristige Steuerung der Ernährung beim individuellen Kind verwendet werden.

In einer multivariaten Analyse, in die die postkonzeptionelle Reife und das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Alkalische Phosphatase im Serum und die Zufuhr von

Kalzium, Phosphat und Vitamin D eingingen, bestätigte sich die postkonzeptionelle Reife und das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, sowie die Zufuhr von Kalzium und Phosphat als signifikante, unabhängige Prognosefaktoren für die UTG bei 20 mm Schallkopfabstand. Für die Messungen mit 35 mm Schallkopfabstand konnte jedoch nur die postkonzeptionelle Reife als signifikanter Prognosefaktor bestätigt werden. Unsere Studie zeigt das postkonzeptionelle Alter, und damit die Reife der Kinder, als wichtigsten Faktor in der Vorhersage der UTG. Dies bestätigt eine Reihe von Studien an älteren Kindern, in denen das Alter und das Gewicht zu den wichtigsten Prognosefaktoren zählten [Baroncelli et al., 2001; Halaba, Pluskiewicz, 1997; Jaworski et al., 1995; Lappe et al., 2000; Lequin et al., 2000; Mughal et al., 1996; Sawyer et al., 2001; Schonau et al., 1994; Sundberg et al., 1998].

5.5 Untersuchung möglicher Einflussfaktoren auf die UTG

5.5.1 Zusammenhang der UTG mit Laborparametern

5.5.1.1 Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin

Die Mineralisierung des kindlichen Skeletts ist abhängig von einem ausreichenden Angebot an Mineralsalzen und steht über das endokrine System in engem Zusammenhang mit dem Kalzium- und Phosphathaushalt des Körpers. Der Körper strebt dabei vorrangig nach einer Homöostase der Serumwerte. Mangel und Überschuss an Kalzium und Phosphat werden über Aufnahme und Ausscheidung zu kompensieren versucht. Daher sind die Serumwerte zur Untersuchung des Kalzium- und Phosphathaushalt nicht aussagekräftig. Da die Aufnahme und Gesamtausscheidung nicht ohne weiteres messbar sind, haben mehrere Arbeitsgruppen versucht, die ausreichende Versorgung des Neugeborenen mit Mineralsalzen anhand der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin zu erfassen, was mittlerweile als Standardverfahren in der klinischen Anwendung etabliert ist. Zusätzlich wurden Parameter des Knochenstoffwechsels, wie die Alkalische Phosphatase im Serum, herangezogen, um Vorgänge des Knochenauf- und -abbaus zu untersuchen.

Daher überprüften wir an unserem Patientenkollektiv, ob die UTG mit Kalzium- und Phosphatkonzentrationen im Serum und vor allem im Urin korreliert. Um die UTG-Messungen alters- und gewichtsunabhängig untereinander vergleichbar zu machen, wurden statt der Absolutwerte jeweils die Differenzen der Absolutwerte zum vorangehenden Messwert, geteilt durch die dazwischenliegende Zeit, herangezogen. Es fand sich jedoch keine signifikante Korrelation der zeitabhängigen UTG mit der Ausscheidung von Kalzium und Phosphat im Urin.

Die Urinuntersuchung zur Diagnostik der Osteopenie beruht auf der Annahme, dass bei einer Urinkonzentration von Kalzium von mehr als 1,2 mmol/l und Phosphat von mehr als 0,4 mmol/l beide Mineralsalze in ausreichender Menge vorhanden sind, um eine gute Knochenmineralisation zu gewährleisten [Pohlandt, 1994; Trotter, Pohlandt, 2002]. Beide Studien berichten von einer signifikanten Korrelation der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin mit der Retention beider Mineralsalze. Pohlandt et al. konnten zudem eine Korrelation der Mineraleinlagerung mit der anhand von Einenergie-Photonenabsorptiometrie am Humerus bestimmten Mineraleinlagerung nachweisen.

Im klinischen Alltag ist die Interpretation der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin jedoch häufig schwierig. Der Mangel an Kalzium oder Phosphat bewirkt eine maximale renale Rückresorption, so dass im Urin keine Mineralsalze mehr nachweisbar sind. Jedoch ist die renale Exkretion von Kalzium und Phosphat in ein komplexes endokrines System eingebunden und unterliegt vielen Einflussfaktoren. Beispielsweise kann es auch bei Kalziummangel zu einer paradoxen Hyperkalzurie kommen, wovon insbesondere muttermilchernährte Neugeborene betroffen sind. Diese Hyperkalzurie trotz Kalziummangels entsteht durch einen noch größeren Mangel an Phosphat in der Muttermilch, so dass das Kalzium nicht im Knochen in Apatit gebunden werden kann, sondern ausgeschieden wird. Entscheidend ist also eine ausreichende Versorgung mit beiden Mineralsalzen. Eine häufig angewandte Methode ist auch die Bestimmung des Kalzium/Kreatinin-Quotienten im Urin, der den Vorteil stabilerer Messergebnisse bietet [Matos et al., 1997; Sargent et al., 1993]. Allerdings zeigt die Kreatininkonzentration im Urin während der ersten postnatalen Wochen sehr hohe Werte und ist starken Schwankungen unterworfen [Matos et al., 1999]. In unserer Studie wurden keine Kreatininwerte erfasst, so dass sie im Rahmen dieser Arbeit nicht analysiert werden können. Außerdem wird die renale Ausscheidung von vielen Medikamenten, wie Diuretika, Methylxanthinen und Kortikosteroiden beeinflusst [Atkinson et al., 1988; Sonntag, Gaude, 1998; Zanardo et al., 1995]. Insbesondere bei Frühgeborenen werden diese Medikamente jedoch häufig appliziert, so dass die Urinausscheidung von Kalzium- und Phosphat nicht verwertbar ist. Dies gilt auch für das in der vorliegenden Studie untersuchte Kollektiv und erklärt möglicherweise die fehlende Korrelation zwischen der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin und der UTG. Damit ist die Kalzium- und Phosphatbestimmung im Urin in der normalen stationären Routine einer Neugeborenenintensivstation als weniger zuverlässig und wegweisend anzusehen als die UTG. Der wohl entscheidendste Nachteil der Bestimmung der Urinausscheidung ist

allerdings, dass sie keine Aussage über die tatsächlich stattfindende Einlagerung von Kalzium und Phosphat in den Knochen treffen kann.

5.5.1.2 Alkalische Phosphatase im Serum

Die Alkalische Phosphatase im Serum (AP) ist ein etablierter und ubiquitär verfügbarer Marker des Knochenaufbaus, der in der Diagnostik der Osteoporose und auch der neonatalen Osteopenie eingesetzt wird. Allerdings stellt sie einen Knochenumbauparameter dar, so dass sowohl schnelles Wachstum als auch Rachitis zu ihrem Anstieg führen können. In der vorliegenden Studie fand sich eine signifikante inverse Korrelation der AP mit der UTG, jedoch nicht mit der zeitabhängigen UTG-Differenz. Andere veröffentlichte Daten beschreiben eine Korrelation der AP mit dem Gestationsalter [Glass et al., 1982].

Unsere Daten stehen in Einklang mit der Studie von Nemet et al., die ebenfalls eine inverse Korrelation der AP mit der UTG nachwies [Nemet et al., 2001]. Da diese Untersuchung unabhängig vom zeitlichen Verlauf in der Neonatalperiode zu sehen ist, sind die Einzelmessungen an Frühgeborenen dieser Studie gut mit unseren Daten vergleichbar. In einer aktuellen Studie von Backström et al. war die AP in der Lage, mit einer Sensitivität von 88% und einer Spezifität von 71%, eine verminderte Knochendichte mittels DXA vorherzusagen [Backstrom et al., 2000]. Andere Autoren konnten diese Korrelation jedoch nicht bestätigen [James et al., 1986]. In älteren Studien geht die AP auch mit radiologischen Veränderungen einher, die mit einer Osteopenie vereinbar sind [Glass et al., 1982; Kovar, Mayne, 1981; Lucas et al., 1989]. Der Anstieg der AP geht dabei den radiologischen Veränderungen voraus, so dass damit eine im Vergleich zum Röntgenbild frühere Diagnostik ermöglicht wird [Callenbach et al., 1981; Glass et al., 1982]. Da die Werte der AP mit dem Ausheilen der Osteopenie abfallen [Dunn et al., 1988; Glass et al., 1982; Laing et al., 1985], stellt die AP außerdem einen empfindlichen Parameter zum Therapiemonitoring dar. Allerdings beruhen diese Daten auf alten Studien, in denen Kinder untersucht wurden, die aufgrund geringer Kalzium- und Phosphatzufuhr häufig radiologisch sichtbare Veränderungen bis hin zur Fraktur aufwiesen. Meist wird die AP mit dem konventionellen Röntgenbild verglichen, das aus heutiger Sicht zur Diagnostik der Osteopenie eine zu geringe Sensitivität aufweist. Daher scheinen diese Daten nur begrenzt vergleichbar.

Es wurde im Rahmen der vorliegenden Studie auch der Zusammenhang der AP mit der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin geprüft. Es zeigte sich eine signifikante inverse Korrelation der AP mit der Phosphatausscheidung im Urin, nicht jedoch mit der Kalziumausscheidung. Diese beiden Ergebnisse erklären sich aus der Pathophysiologie der

neonatalen Osteopenie. Die Ernährung mit Muttermilch führt bei Neugeborenen zu einer phosphopenen Form der Rachitis, da Muttermilch nur 4,8 mmol/l an Phosphat enthält, der ein hoher Bedarf des Körpers für den Aufbau von Weichteilgewebe und im Gesamtmetabolismus gegenübersteht [Brooke, Lucas, 1985]. Diese Form der Rachitis ist durch eine Hypophosphatämie in Kombination mit Hyperkalzurie und fehlender Phosphatausscheidung im Urin gekennzeichnet [Pohlandt, 1994]. Eine mangelnde Versorgung mit Phosphat, gekennzeichnet durch eine Hypophosphaturie, führt zur Freisetzung von Phosphat aus dem Knochen, um den Bedarf für den Gesamtmetabolismus zu decken. Der Knochenabbau ist wiederum mit einem Anstieg der AP verbunden [Bishop, 1989]. Entsprechend zeigt sich in unseren Daten eine signifikante Korrelation zwischen einer erhöhten AP mit zunehmender Phosphatausscheidung. Demgegenüber kann die kalziumbedingt AP-Erhöhung sowohl bei erhöhter Kalziumausscheidung wegen Phosphatmangels, als auch bei erniedrigter Kalziumausscheidung wegen Kalziummangels beobachtet werden. Diese beiden gegensätzlichen Trends der Kalziumausscheidung im Urin sind vermutlich Ursache des fehlenden Zusammenhangs zur AP in der vorliegenden Untersuchung.

In einer multiplen Regressionsanalyse, in die die postkonzeptionelle Reife und das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Alkalische Phosphatase im Serum und die Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D eingingen, konnte die AP nicht als unabhängiger Prognosefaktor für die UTG bestätigt werden.

Zusammenfassend ist die AP gut geeignet, eine verminderte Knochendichte vorherzusagen. Allerdings ist sie sowohl bei Knochenaufbau- als auch bei Knochenabbauvorgängen erhöht, und erscheint daher zum Therapiemonitoring der neonatalen Osteopenie nur begrenzt geeignet.

5.5.1.3 Kalzium und Phosphat im Serum

Ein weiteres entscheidendes Kompartiment des Kalzium- und Phosphatmetabolismus ist das Serum. Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen der UTG und der Serumkonzentration von Kalzium und Phosphat ergab sich keine Korrelation zwischen den jeweiligen Parametern. Ebenso wenig konnte ein Zusammenhang zwischen AP und der Serumkonzentration von Kalzium und Phosphat festgestellt werden. Dieses Ergebnis ist dadurch zu erklären, dass die Einhaltung der Normwerte dieser Mineralsalze im Blut für den Körper von höchster Bedeutung ist. Abweichungen von dieser Norm gehen mit schweren Beeinträchtigungen einher. Daher verfügt der Körper über ein komplexes endokrines Regelsystem, das für die Konstanthaltung der Serumkonzentrationen dieser Parameter sorgt

[Bishop, 1989; Kruse, 1992]. Bisher publizierte Daten bestätigen eine gute Regulierung von Kalzium und Phosphat im Serum [Lyon, Mcintosh, 1984; Steichen, Tsang, 1987; Wolf, Otten, 1983] und einen fehlenden Zusammenhang zur Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin sowie der Alkalischen Phosphatase im Serum, abgesehen von Extremfällen [Glass et al., 1982; Koo et al., 1982; Steichen, Koo, 1992].

5.5.2 Einfluss der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D

Die Hauptursache der neonatalen Osteopenie ist eine postnatal reduzierte Zufuhr von Kalzium und Phosphat, die für den Bedarf des einzelnen Kindes nicht ausreicht. Mehrere Studien belegen, dass eine Steigerung der Kalzium- und Phosphatzufuhr zu einer höheren Knochendichte führt [Horsman et al., 1989; Kreuder et al., 1990; Pohlandt, 1994; Prestridge et al., 1993; Steichen et al., 1980].

Unsere Daten zeigen eine signifikante inverse Korrelation der UTG mit der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D. Die zeitabhängige Zunahme der UTG zeigte jedoch keinen Zusammenhang mit der Zufuhr von Mineralsalzen oder Vitamin D. Diese inverse Korrelation beruht vermutlich auf der zeitlichen Koinzidenz einer hohen Zufuhr von Mineralsalzen bei kleinen Frühgeborenen, die aber gleichzeitig eine niedrige Knochendichte aufweisen. Reife Neugeborene hingegen benötigen bei hoher Knochendichte eine relativ geringere Zufuhr.

Zudem gingen in die Auswertung die Zufuhr und UTG derselben Lebenswoche ein, so dass eine gesteigerte Zufuhr noch nicht zu einer Erhöhung der UTG geführt haben konnte. Allerdings zeigte auch die Korrelation der zeitabhängigen UTG-Differenz mit der Zufuhr der Vorwoche keinen signifikanten Zusammenhang. Die bisherigen Daten zum Zusammenhang zwischen der Zufuhr der Mineralien und der Knochendichte wurden durchwegs mittels radiologischer osteodensitometrischer Verfahren erhoben. Diese Verfahren messen ausschließlich Knochenmineraldichte. Im Gegensatz dazu gehen bei der Untersuchung mittels QUS auch strukturelle und mechanische Eigenschaften des Knochens mit ein [Gluer et al., 1993; Gluer et al., 1994; Hans et al., 1997; McCarthy et al., 1990; Nicholson et al., 2001; Schonau et al., 1994]. Deshalb könnte der fehlende Zusammenhang der Zunahme an UTG mit der Zufuhr von Mineralsalzen und Vitamin D darauf beruhen, dass die UTG-Werte von mechanischen und strukturellen Eigenschaften des Knochens beeinflusst werden, die sich allein aus dem Mineralgehalt nicht erklären lassen.

In der multivariaten Analyse wurden die eingebrachten Faktoren postkonzeptionelle Reife und das Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung, die Alkalische Phosphatase im Serum und die Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D auf ihre Unabhängigkeit bezüglich ihres Einflusses auf die UTG geprüft. Die Zufuhr von Kalzium und Phosphat wurden dabei als signifikante, unabhängige Prognosefaktoren für die UTG bei 20 mm Schallkopfabstand, jedoch nicht bei 35 mm Schallkopfabstand bestätigt. Die fehlende Bedeutung bei 35 mm Schallkopfabstand könnte jedoch auch auf die geringere Fallzahl an Kindern in diesem Kollektiv oder den flacheren Anstieg der UTG bei grossen Kindern zurückzuführen sein.

Damit scheint die Kalzium-, Phosphat- und Vitamin D-Zufuhr durchaus einen maßgeblichen Einfluss auf die UTG zu haben, der insbesondere in den Einzelverläufen zur Geltung kommt. Der fehlende Zusammenhang mit der UTG-Differenz könnte sowohl durch weitere Einflussfaktoren auf der Knochendichte bedingt sein, als auch mechanische Eigenschaften des Knochens unabhängig von der Mineraldichte widerspiegeln.

5.5.3 Einfluss von Risikofaktoren

Außer der mangelnden Versorgung mit Mineralsalzen spielen weitere Risikofaktoren für die Entstehung der neonatalen Osteopenie eine Rolle. In der vorliegenden Studie wurden die in der Literatur beschriebenen Parameter langfristige parenterale Ernährung und Beatmung, Therapie mit Diuretika und Kortikosteroiden und das Basendefizit in ihrer Auswirkung auf die UTG untersucht. Die UTG wies eine signifikante inverse Korrelation mit der Dauer der parenteralen Ernährung, der Beatmungsdauer, der Dauer der Therapie mit Diuretika und Kortikosteroiden auf. Damit sind die vorliegenden Daten im Einklang mit dem Großteil der publizierten Literatur, die eine reduzierte Knochendichte und Wachstumsretardierung bei Kindern mit den genannten Risikofaktoren beschreibt [Koo, Tsang, 1984; Shrivastava et al., 2000; Steichen, Tsang, 1992]. Allerdings sind meist sehr unreife Frühgeborene von diesen Massnahmen betroffen, so dass ein Zusammenhang mit dem Gestationsalter nicht auszuschließen ist. Nach Therapieende kann außerdem von einer zunehmenden Normalisierung der Knochenmineralisierung ausgegangen werden.

Für das Basendefizit konnte kein Zusammenhang mit der UTG oder der zeitabhängigen UTG-Differenz gefunden werden. Die meisten Kinder hatten jedoch nur eine kurze postnatale metabolische Azidose, die für die Entwicklung einer Osteopenie unerheblich scheint.

6 Zusammenfassung

Dank der Errungenschaften der modernen Intensivmedizin überleben immer mehr sehr unreife Frühgeborene. Neben anderen Problemen besteht bei diesen Kindern die Schwierigkeit, mit einer ausreichenden und ausgewogenen Nährstoffzufuhr ein extrauterines Wachstum zu erreichen, das dem in utero entspricht. Aufgrund der begrenzten Löslichkeit besteht dieses Problem insbesondere bei der Zufuhr von Kalzium und Phosphat. Daher erhalten diese Kinder oft zu wenig Kalzium und Phosphat mit der Folge einer hohen Inzidenz an neonataler Osteopenie, die bei Frühgeborenen unter 1500 g mit einer Häufigkeit bis zu 39% beschrieben wurde. Entscheidend für eine optimale Zufuhr und damit ein optimales Knochenwachstum ist eine auf den individuellen Bedarf des einzelnen Neugeborenen abgestimmte Substitution, da eine übermäßige Zufuhr ebenfalls mit gravierenden Nebenwirkungen, wie der Nephrokalzinose, einhergeht. Dazu ist eine gute Methode zur Überwachung des individuellen Bedarfs und Knochenaufbaus erforderlich, die jedoch derzeit nicht etabliert ist.

In der vorliegenden Studie wurde erstmals versucht, mittels Quantitativem Ultraschall an einem Kollektiv von 172 Früh- und Neugeborenen mit einer postkonzeptionellen Reife von 24 bis 68 Wochen und einem Gewicht von 575 bis 7480 g die Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit (UTG) postnatal in ein- bis zweiwöchigen Abständen während der gesamten Dauer des stationären Aufenthaltes, teilweise auch darüber hinaus, zu bestimmen. Es wurden insgesamt 739 Messungen an jeweils vier Messpunkten durchgeführt. Bei allen Messungen an Kindern wurde durch die Verwendung einer Vorlaufstrecke der Einfluss des Wachstums des Weichteilgewebes minimiert. In Vorversuchen mit explantierten Hühnerknochen konnte eine ausreichend hohe Empfindlichkeit und Reproduzierbarkeit des Gerätes belegt werden.

Die UTG korrelierte sowohl zum Zeitpunkt der Geburt als auch im gesamten weiteren Verlauf signifikant mit der postkonzeptionellen Reife und dem Gewicht zum Zeitpunkt der Untersuchung ($p < 0,001$). Die UTG der hypotrophen Frühgeborenen lag in den ersten Lebenswochen unterhalb der UTG der eutrophen Neugeborenen.

Aufgrund des gleichmässigen Verlaufs von Messung zu Messung, und einer Reproduzierbarkeit zwischen 0,6 und 1,3% eignet sich diese Methode hervorragend zur Verlaufskontrolle und zum Therapiemonitoring bei neonataler Osteopenie. Die Größe der Standardabweichung erlaubt zwar keine Aufstellung alters- oder gewichtsbezogener

Normalwerte, jedoch lassen Verlaufsmessungen einzelner Kinder ein typisches Muster erkennen: ein anfänglicher Abfall der Werte und ein anschließender Anstieg, der um den eigentlichen Geburtstermin abflachte. Die Dauer des anfänglichen Abfalls korrelierte invers mit der Reife der Kinder.

Die UTG korrelierte außerdem signifikant mit der Alkalischen Phosphatase im Serum und der oralen und parenteralen Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D. Außerdem zeigte sich bei zu niedriger Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D ein sehr prompter und starker Abfall der UTG. Eine Korrelation mit der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin, dem derzeit am häufigsten verwendeten Monitoringverfahren, konnte nicht gefunden werden, möglicherweise aufgrund zahlreicher Störfaktoren, die die Urinausscheidung insbesondere bei unreifen Frühgeborenen beeinflussen können. Zudem gehen in die UTG Informationen über Knochenqualität und -struktur mit ein, die von der Kalzium- und Phosphatausscheidung im Urin nicht erfasst werden.

Als weitere Einflussfaktoren auf einen reduzierten Knochenaufbau konnte die Dauer der parenteralen Ernährung, der Beatmung und der Therapie mit Diuretika bzw. Kortikosteroiden ($p < 0,001$) ermittelt werden.

Zusammenfassend bestätigt sich die UTG als eine reproduzierbare, einfach durchzuführende, strahlungsfreie, kostengünstige und für Früh- und Neugeborene wenig belastende Methode, die sich hervorragend zur Verlaufsmessung individueller Kinder eignet. Ihr Stellenwert in der Diagnostik und dem Therapiemonitoring der neonatalen Osteopenie muss durch weitere prospektive Studien geklärt werden.

7 Anhang

Anhang 1

Tabelle 8: UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der Präzision bei Frauen

Proband [Nr.]	1	2	3	4	5	6	7
Tag 1	2262	2393	2276	2431	2147	2068	2233
Tag 2	2204	2353	2211	2431	2193	2092	2214
Tag 3	2267	2380	2262	2419	2213	2168	2204
Tag 4	2200	2347	2240	2445	2164	2201	2187
Mittelwert	2233	2368	2247	2431	2179	2132	2209
STD [m/s]	44	33	25	10	12	94	33
STD [%]	1,96	1,37	1,13	0,41	0,55	4,41	1,47

Proband [Nr.]	8	9	10	11	12	13	14
Tag 1	2236	2184	2196	2053	2290	2379	2389
Tag 2	2230	2144	2256	2098	2552	2370	2412
Tag 3	2145	2193	2154		2307	2382	2415
Tag 4	2221	2190	2056		2303	2359	2366
Mittelwert	2208	2177	2165	2075	2363	2372	2395
STD [m/s]	11	4	99	32	9	14	16
STD [%]	0,48	0,19	4,57	1,53	0,39	0,60	0,68

Anhang 2

Tabelle 9: *UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der Präzision bei Neugeborenen*

Proband [Nr.]	Messtag	Unterarm re.	Oberarm re.	Unterschenkel re.	Oberschenkel re.	Mittelwert Kind
1	Tag 1	1762	1779	1788	1730	1744
	Tag 2	1745	1838	1725	1725	1777
	Tag 3	1739	1767	1774	1745	1764
	Mittelwert	1748	1794	1762	1733	1761
	STD [m/s]	11	38	33	10	16
	STD [%]	0,68	2,11	1,87	0,60	0,95
2	Tag 1	1692	1789	1682	1711	1704
	Tag 2	1712	1736			1724
	Mittelwert	1702	1762,5	1682	1711	1714
	STD [m/s]	14	37			14
	STD [%]	0,83	2,12			0,82
3	Tag 1	1738	1785			1752
	Tag 2	1737	1787	1740	1713	1757
	Mittelwert	1737	1786	1740	1713	1754
	STD [m/s]	0,7	1			4
	STD [%]	0,04	0,07			0,22
4	Tag 1	1739	1763	1746	1769	1744
	Tag 2	1736	1766	1746	1714	1733
	Mittelwert	1737	1764	1746	1741	1739
	STD [m/s]	2	2	0	38	7
	STD [%]	0,12	0,12	0	2,23	0,43
5	Tag 1		1790	1774	1753	1782
	Tag 2		1832	1770	1750	1773
	Tag 3		1735	1824	1762	1759
	Mittelwert		1785	1789	1755	1771
	STD [m/s]		48	30	6	11
	STD [%]		2,72	1,68	0,35	0,65

Proband [Nr.]		Unterarm li.	Oberarm li.	Unterschenkel li.	Oberschenkel li.	Mittelwert Kind
1	Tag 1	1738	1748	1676	1731	1744
	Tag 2	1756	1812	1815	1802	1777
	Tag 3	1766	1787	1770	1769	1764
	Mittelwert	1753	1782	1753	1767	1761
	STD [m/s]	14	32	70	35	16
	STD [%]	0,81	1,81	4,04	2,01	0,95
2	Tag 1	1686	1718	1665	1691	1704
	Tag 2	1725				1724
	Mittelwert	1705	1718	1665	1691	1714
	STD [m/s]	27				14
	STD [%]	1,61				0,82
3	Tag 1	1761	1796	1678		1752
	Tag 2	1735	1787	1821	1737	1757
	Mittelwert	1748	1791,5	1749,5	1737	1754
	STD [m/s]	18	6	101		4
	STD [%]	1,05	0,35	5,77		0,22
4	Tag 1	1714	1770	1744	1706	1744
	Tag 2	1739	1755	1721	1690	1733
	Mittelwert	1727	1763	1733	1698	1739
	STD [m/s]	18	11	16	11	7
	STD [%]	1,02	0,60	0,94	0,67	0,43
5	Tag 1	1760	1802	1811		1782
	Tag 2	1781	1769	1761	1750	1773
	Tag 3	1714	1735	1782	1761	1759
	Mittelwert	1752	1769	1785	1756	1771
	STD [m/s]	34	34	25	8	11
	STD [%]	1,96	1,89	1,41	0,44	0,65

Anhang 3

Tabelle 10: *UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der UTG bei Frauen mit DBM Sonic 1200 und Osteoson K IV*

Proband [Nr.]	Alter [Jahre]	DBM Sonic 1200	Osteoson K IV
		Mittelwert der UTG [m/s]	Mittelwert der UTG [m/s]
1	19	2175	2233
2	26	2163	2368
3	28	2136	2247
4	33	2207	2431
5	40	2052	2179
6	42	2025	2132
7	47	2081	2209
8	50	2043	2234
9	52	2095	2177
10	53	2067	2165
11	71	1990	2075
12	37	2056	
13	59	1971	
14	25	2003	
15	22	1978	
16	23	2124	
17	23	2144	
18	31		2363
19	40		2372
20	24		2395

Anhang 4

Tabelle 11: *UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der UTG bei Neugeborenen mit DBM Sonic 1200 und Osteoson K IV*

Proband	1	2	3	4	5
DBM Sonic 1200					
Unterschenkel	1617	1706	1681	1733	1610
Oberschenkel	1653	1696	1714	1746	1588
Unterarm	1608	1720	1748	1676	1600
Oberarm	1670	1731	1710	1742	1620
Mittelwert DBM Sonic 1200	1637	1713	1713	1740	1604
STD [m/s]	29	15	27	33	14
STD [%]	1,79	0,90	1,60	1,87	0,85
Osteoson K IV					
Unterschenkel	1773	1826	1842	1821	1696
Oberschenkel	1770	1810	1766	1832	1688
Unterarm	1840	1802	1823	1846	1662
Oberarm	1828	1817	1813	1852	1741
Mittelwert Osteoson K IV	1803	1814	1811	1838	1697
STD [m/s]	36	10	32	14	33
STD [%]	2,02	0,56	1,78	0,76	1,94
Proband	6	7	8	9	10
DBM Sonic 1200					
Unterschenkel	1712	1668	1740	1713	1699
Oberschenkel	1742	1568	1720	1702	1698
Unterarm	1668	1622	1685	1651	1624
Oberarm	1745	1700	1766	1773	1698
Mittelwert DBM Sonic	1716	1639	1727	1709	1698
STD [m/s]	36	57	34	50	37
STD [%]	2,08	3,50	1,98	2,93	2,19
Osteoson K IV					
Unterschenkel	1797	1768	1879	1852	1810
Oberschenkel	1778	1769	1764	1819	1834
Unterarm	1773	1808	1817	1869	1838
Oberarm	1838	1820	1906	1860	1875
Mittelwert Osteoson K IV	1797	1791	1842	1850	1839
STD [m/s]	30	27	64	22	27
STD [%]	1,64	1,49	3,46	1,18	1,46

Proband	11	12	13	14	15
DBM Sonic 1200					
Unterschenkel	1670	1685	1668	1698	1698
Oberschenkel	1711	1706	1712	1692	1711
Unterarm	1659	1699	1675	1664	1754
Oberarm	1743	1790	1707	1690	1727
Mittelwert DBM Sonic	1695	1720	1690	1686	1722
STD [m/s]	39	47	22	15	24
STD [%]	2,28	2,76	1,31	0,89	1,40
Osteson K IV					
Unterschenkel	1829	1786	1835	1750	1754
Oberschenkel	1781	1793	1823	1708	1740
Unterarm	1892	1805	1864	1896	1843
Oberarm	1854	1757	1889	1800	1838
Mittelwert Osteoson K IV	1839	1785	1853	1789	1794
STD [m/s]	47	20	30	81	54
STD [%]	2,53	1,14	1,60	4,53	3,03

Anhang 5

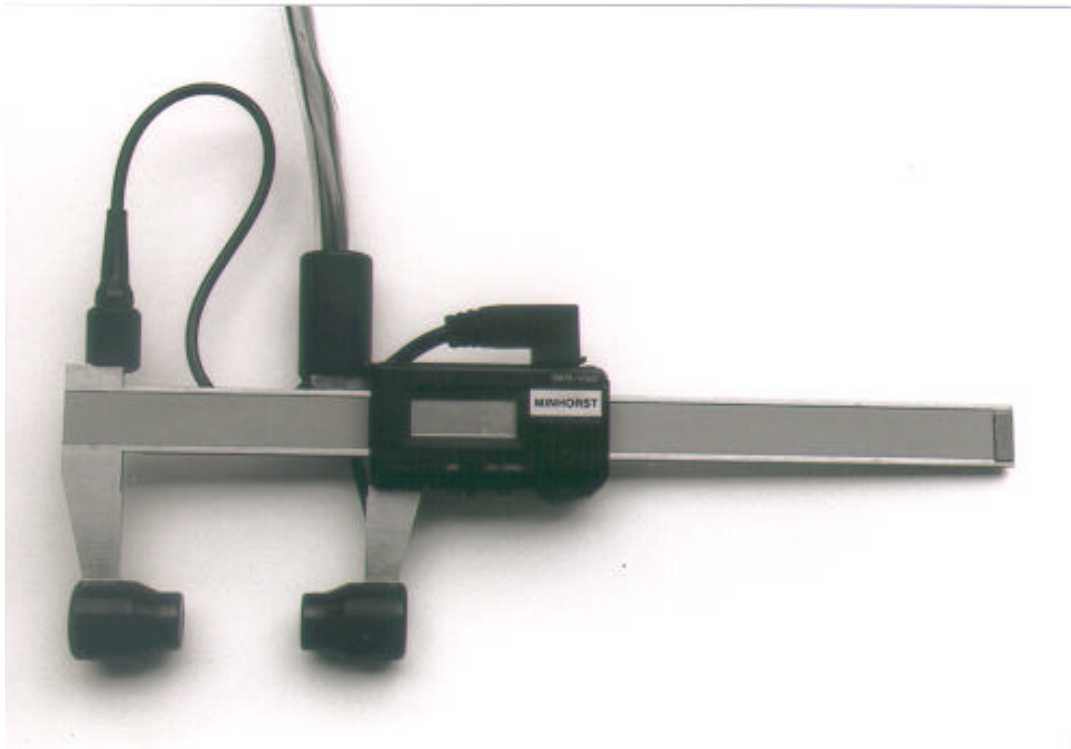


Abbildung 58: Ultraschallsonde Osteoson K IV

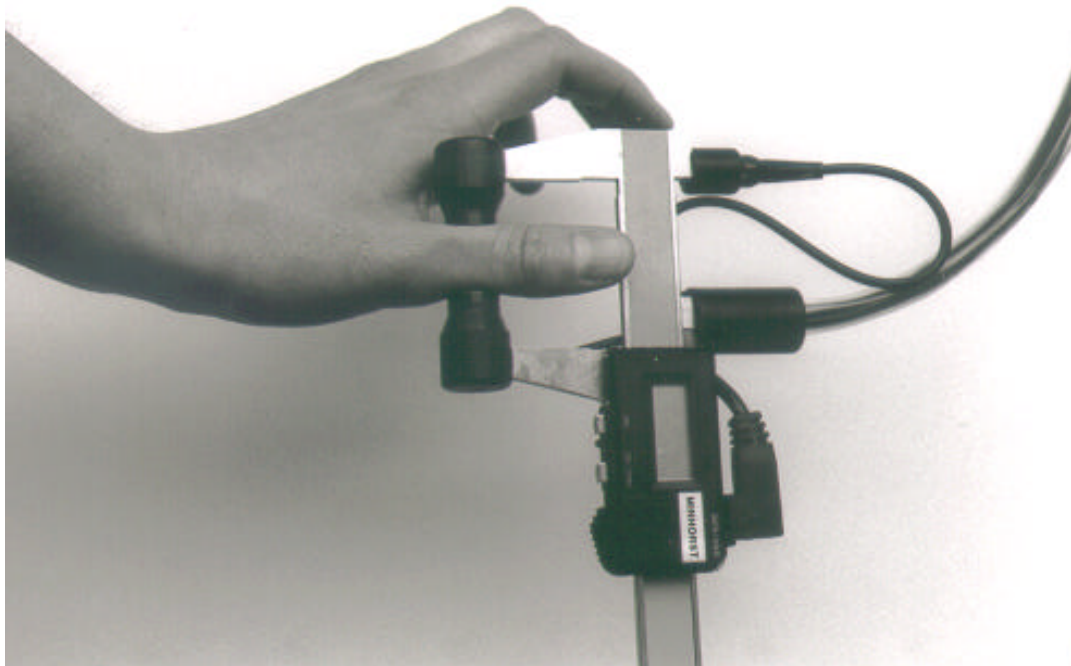


Abbildung 59: Messanordnung zur Untersuchung von Frauen mittels des Osteoson K IV

Anhang 6 *Messanordnung zur Untersuchung von Neugeborenen mittels des Osteoson
K IV*

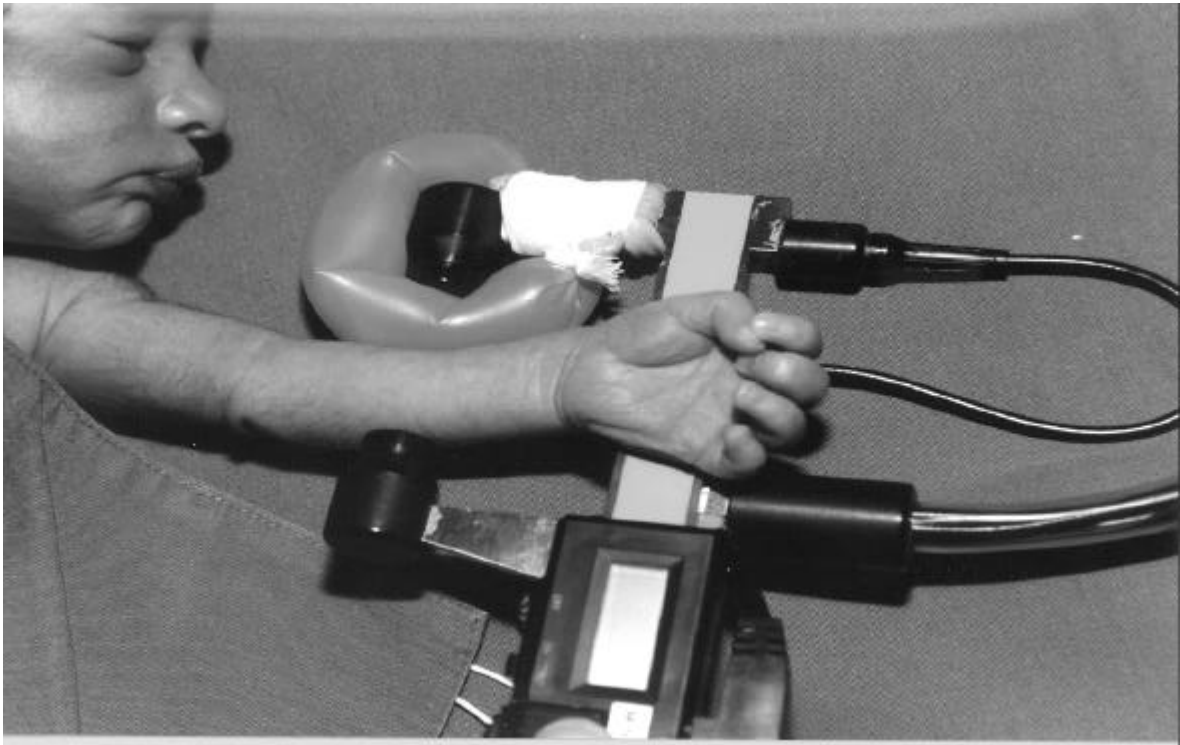


Abbildung 60: *Untersuchung am Unterarm*

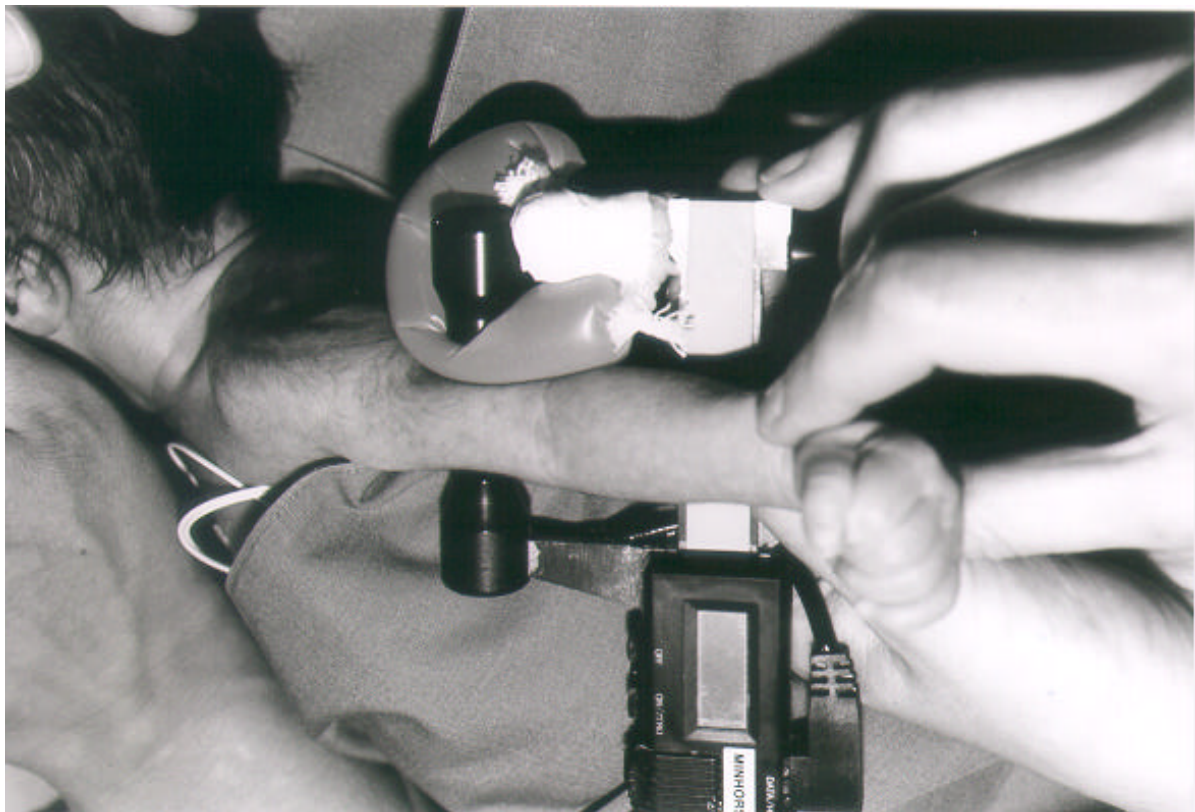


Abbildung 61: *Untersuchung am Oberarm*

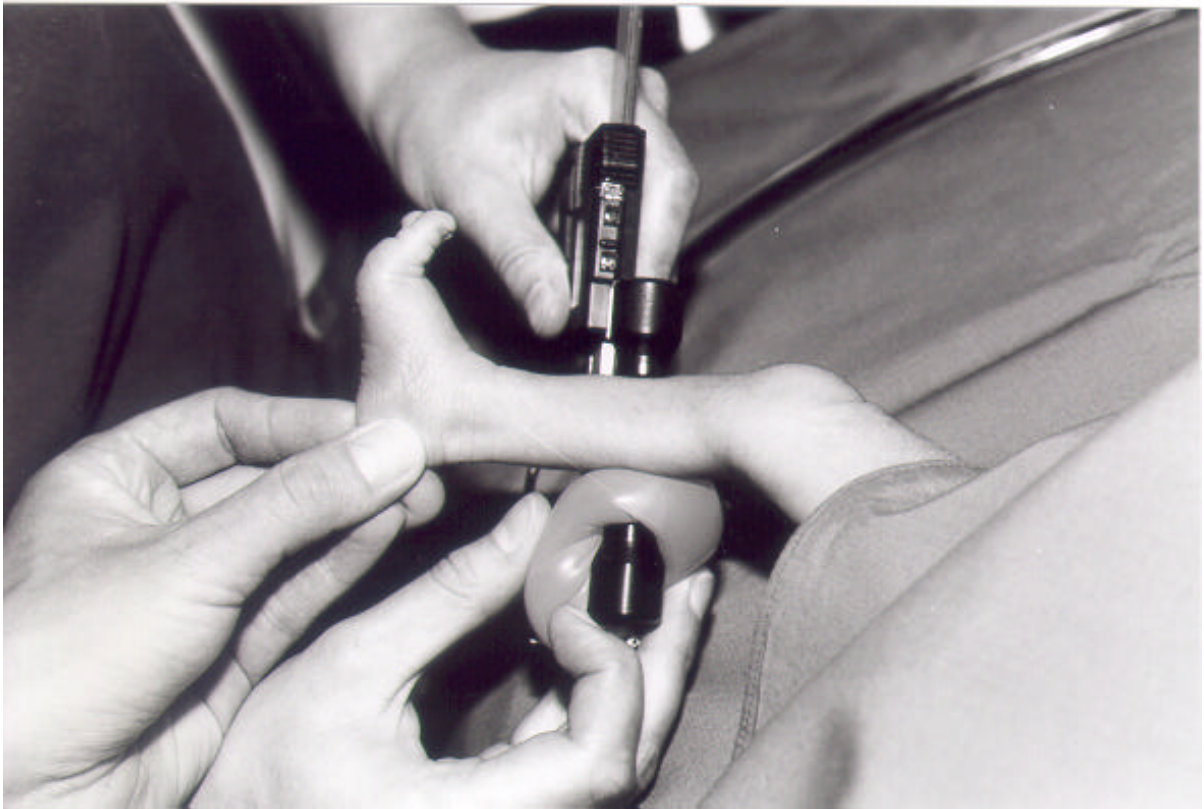


Abbildung 62: Untersuchung am Unterschenkel

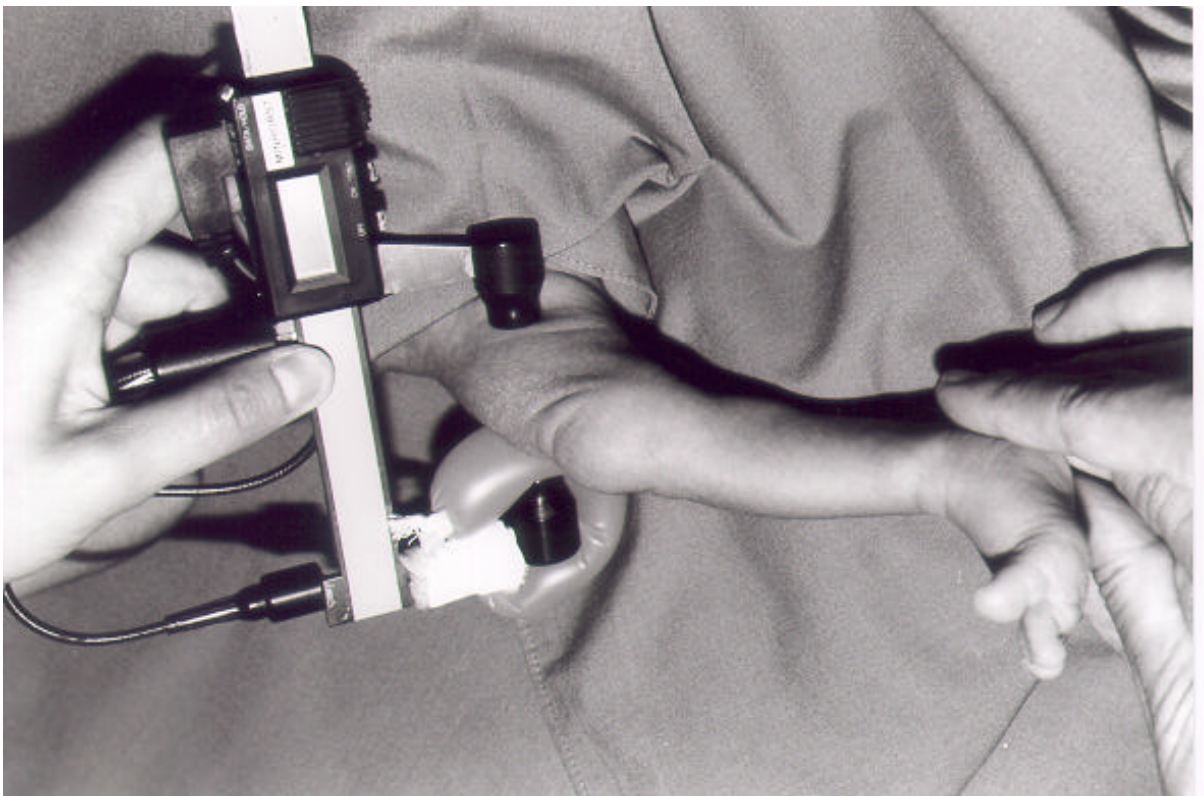


Abbildung 63: Untersuchung am Oberschenkel

Anhang 7

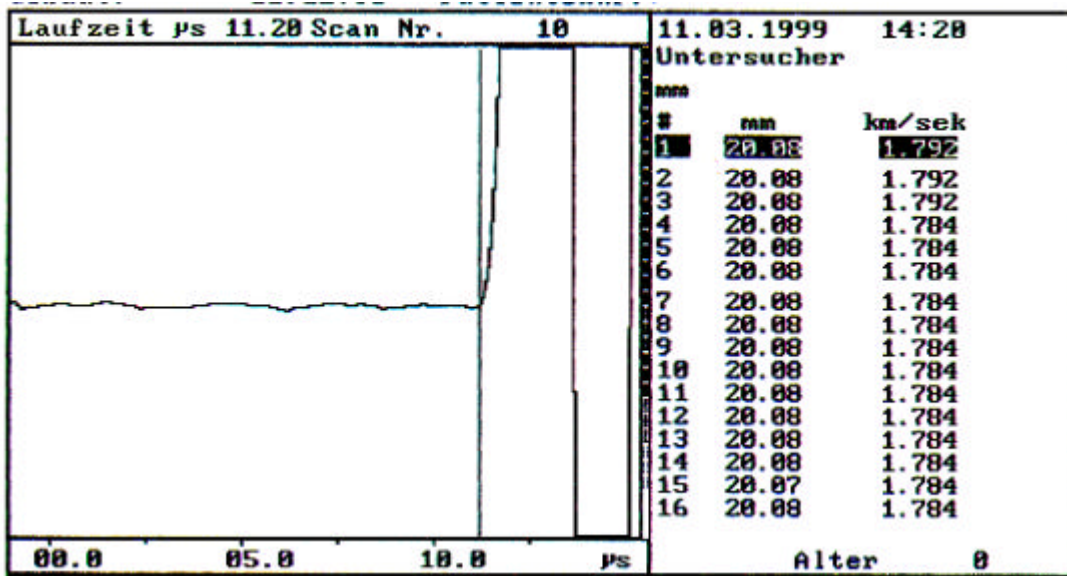


Abbildung 64: Typisches Ultraschallsignal des Osteoson KIV mit zugehörigen UTG-Messwerten

8 Verzeichnis der Abkürzungen, Abbildungen und Tabellen

8.1 Verzeichnis der Abkürzungen

AP	Alkalische Phosphatase
BMD	Knochenmineraldichte (bone mineral density)
BMC	Knochenmineralgehalt (bone mineral content)
BUA	Breitband-Ultraschall- Abschwächung
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
QCT	Quantitative Computertomographie
pQCT	peripherem QCT
QUS	Quantitativer Ultraschall
SEM	Standardfehler des Mittelwertes (Standard error of the mean)
SGA	hypotrophe Früh- und Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht kleiner oder gleich der zehnten Perzentile
SPA	single photon absorptiometry
SSW	Schwangerschaftswoche
UTG	Ultraschalltransmissionsgeschwindigkeit

8.2 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Einfluss der Dicke des Weichteilmantels auf die UTG	35
Abbildung 2: Abhängigkeit der UTG von Weichteilgewebe vom Körpergewicht bei Neugeborenen.....	40
Abbildung 3: Altersabhängigkeit der UTG gemessen mit Osteoson K IV.	41
Abbildung 4: Altersabhängigkeit der UTG gemessen mit DBM Sonic 1200.....	41
Abbildung 5: Vergleich der UTG-Messwerte der Geräte Osteoson K IV und DBM Sonic 1200 bei der Untersuchung von 11 Frauen.	42
Abbildung 6: Vergleich der UTG-Messwerte der Geräte Osteoson K IV und DBM Sonic 1200 bei Neugeborenen.	43
Abbildung 7: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche von der Schwangerschaftswoche mit 20 mm Schallkopfabstand	45
Abbildung 8: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche von der Schwangerschaftswoche mit 35 mm Schallkopfabstand	45
Abbildung 9: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche vom Gewicht mit 20 mm Schallkopfabstand.	46
Abbildung 10: Abhängigkeit der UTG-Werte in der 1. Lebenswoche vom Gewicht mit 35 mm Schallkopfabstand.	47
Abbildung 11: Abhängigkeit der UTG-Werte von der Schwangerschaftswoche für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm	48
Abbildung 12: Abhängigkeit der UTG-Werte von der Schwangerschaftswoche für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche bei einem Schallkopfabstand von 35 mm	49
Abbildung 13: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Geburtsgewicht für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm	50

Abbildung 14: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Geburtsgewicht für eutrophe [Vierecke] bzw. hypotrophe [Kreise] Früh- und Neugeborene in der 1. Lebenswoche bei einem Schallkopfabstand von 35 mm	51
Abbildung 15: Abhängigkeit der UTG von der postkonzeptionellen Reife [Wochen] bei einem Schallkopfabstand von 20 mm.	52
Abbildung 16: Abhängigkeit der UTG von der postkonzeptionellen Reife [Wochen] bei einem Schallkopfabstand von 35 mm.	53
Abbildung 17: Abhängigkeit der UTG-Werte von der postkonzeptionellen Reife. Dargestellt sind die über zwei Reifewochen aller Kinder gebildeten Mittelwerte.	54
Abbildung 18: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Gewicht bei einem Schallkopfabstand von 20 mm.....	54
Abbildung 19: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Gewicht bei einem Schallkopfabstand von 35 mm.....	55
Abbildung 20: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Gewicht. Dargestellt sind Mittelwerte über eine Gewichtsspanne von jeweils 200 g.....	56
Abbildung 21: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 27. Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 36. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm als Beispiel für die erste Gruppe.	57
Abbildung 22: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 24. Schwangerschaftswoche von der 25. bis zur 41.....	58
Abbildung 23: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 29. Schwangerschaftswoche von der 29. bis zur 39. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm als Beispiel für die zweite Gruppe.....	59
Abbildung 24: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 26. Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 41. Woche bei einem Schallkopfabstand von 20 mm als Beispiel für die dritte Gruppe.	60
Abbildung 25: Verlauf der UTG bei einem Frühgeborenen aus der 27. Schwangerschaftswoche von der 32. bis zur 40. Woche als Beispiel für die vierte Gruppe.	61
Abbildung 26: Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen. ..	62

Abbildung 27: Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen ...	63
Abbildung 28: Abhängigkeit der Phosphatausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen. ..	64
Abbildung 29: Abhängigkeit der Phosphatausscheidung im Urin von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen. ..	64
Abbildung 30: Abhängigkeit der Kalziumausscheidung im Urin von der Alkalischen Phosphatase im Serum.	65
Abbildung 31: Abhängigkeit der Phosphatausscheidung im Urin von der Alkalischen Phosphatase im Serum.	66
Abbildung 32: Abhängigkeit der Serumwerte von Kalzium und Alkalischer Phosphatase bei Neugeborenen:	67
Abbildung 33: Abhängigkeit der Serumwerte von Phosphat und Alkalischer Phosphatase bei Neugeborenen.....	67
Abbildung 34: Abhängigkeit der Alkalischen Phosphatase im Serum von der UTG mit einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen.	68
Abbildung 35: Abhängigkeit der Alkalischen Phosphatase im Serum von der UTG mit einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.	69
Abbildung 36: Abhängigkeit des Kalzium im Serum von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen.....	70
Abbildung 37: Abhängigkeit des Kalzium im Serum von der zeitabhängigen UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.	70
Abbildung 38: Abhängigkeit des Phosphat im Serum von der zeitabhängigen UTG- Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm bei Neugeborenen.....	71
Abbildung 39: Abhängigkeit des Phosphat im Serum von der zeitabhängigen UTG- Differenz bei einem Schallkopfabstand von 35 mm bei Neugeborenen.	71
Abbildung 40: Abhängigkeit der UTG von der Kalziumzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.....	73
Abbildung 41: Abhängigkeit der zeitabhängigen UTG-Differenz von der Kalziumzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.	74

Abbildung 42: Abhängigkeit der UTG von der Phosphatzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.....	75
Abbildung 43: Abhängigkeit der zeitabhängigen UTG-Differenz von der Phosphatzufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.	75
Abbildung 44: Abhängigkeit der UTG von der Vitamin D Zufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.....	76
Abbildung 45: Abhängigkeit der zeitabhängigen UTG-Differenz von der Vitamin D-Zufuhr. Schallkopfabstand von 20 mm.	76
Abbildung 46: Einfluss der Dauer der parenteralen Ernährung auf die UTG.	77
Abbildung 47: Einfluss der Dauer der parenteralen Ernährung auf die zeitabhängige UTG-Differenz.	78
Abbildung 48: Einfluss der Beatmung auf die UTG.	79
Abbildung 49: Einfluss der Beatmungsdauer auf die zeitabhängige UTG-Differenz.	79
Abbildung 50: Einfluss einer Therapie mit Kortikosteroiden auf die UTG.	80
Abbildung 51: Einfluss der Dauer der Kortikosteroidtherapie auf die zeitabhängige UTG-Differenz	80
Abbildung 52: Einfluss einer Therapie mit Diuretika auf die UTG.....	81
Abbildung 53: Einfluss der Dauer der Diuretikatherapie auf die zeitabhängige UTG-Differenz.....	82
Abbildung 54: Einfluss des Basendefizites auf die UTG bei einem Schallkopfabstand von 20 mm.....	82
Abbildung 55: Einfluss des Basendefizites auf die zeitabhängige UTG-Differenz bei einem Schallkopfabstand von 20 mm.	83
Abbildung 56: Abhängigkeit der UTG-Werte vom Geschlecht.	83
Abbildung 57: Abhängigkeit der UTG-Werte von der Körperseite.....	84
Abbildung 58: Ultraschallsonde Osteoson K IV.....	109
Abbildung 59: Messanordnung zur Untersuchung von Frauen mittels des Osteoson K IV	109
Abbildung 60: Untersuchung am Unterarm.....	110
Abbildung 61: Untersuchung am Oberarm.....	110

Abbildung 62: Untersuchung am Unterschenkel	111
Abbildung 63: Untersuchung am Oberschenkel	111
Abbildung 64: Typisches Ultraschallsignal des Osteoson K IV mit zugehörigen UTG-Messwerten.....	112

8.3 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: UTG von explantierten Hühnerknochen in Ausgangsposition und nach 90° Rotation.	34
Tabelle 2: Bestimmung der intraindividuellen Messgenauigkeit von Osteoson K IV.	37
Tabelle 3: Darstellung der zehn schnellsten UTG-Werte bei fünf Neugeborenen.	38
Tabelle 4: Bestimmung der intraindividuellen Messgenauigkeit des Osteoson K IV.	39
Tabelle 5: UTG-Werte von Früh- und Neugeborenen in der 1. Lebenswoche.	44
Tabelle 6: Verlauf der UTG bei Früh- und Neugeborenen.	52
Tabelle 7: Entwicklung der Zufuhr von Kalzium, Phosphat und Vitamin D während der ersten beiden Lebenswochen in Abhängigkeit vom Alter zum Untersuchungszeitpunkt.	73
Tabelle 8: UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der Präzision bei Frauen.	103
Tabelle 9: UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der Präzision bei Neugeborenen.	104
Tabelle 10: UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der UTG bei Frauen mit DBM Sonic 1200 und Osteoson K IV.	106
Tabelle 11: UTG-Rohwerte [m/s] zur Bestimmung der UTG bei Neugeborenen mit DBM Sonic 1200 und Osteoson K IV.	107

9 Literaturverzeichnis

- Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society *CMAJ* 1995;152:1765-85.
- Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997;7 Suppl 2:20-31.
- Ahmed I, Atiq M, Iqbal J, Khurshid M, Whittaker P. Vitamin D deficiency rickets in breast-fed infants presenting with hypocalcaemic seizures. *Acta Paediatr* 1995;84:941-2.
- Al Jurayyan NA, El Desouki ME, Al Herbish AS, Al Mazyad AS, Al Qhtani MM. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents. *Saudi Med J* 2002;23:182-5.
- Alwaidh MH, Frazer WB, and Ryan WS. Urinary Pyridinoline and Deoxypyridinoline excretion in VLBW infants. *ESPR* 1998.
- Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-6.
- Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, Kroger L, Kroger H. Lumbar bone mineral density in normal subjects aged 3-6 years: a prospective study. *Acta Paediatr* 2002;91:287-91.
- Atkinson SA, Shah JK, McGee C, Steele BT. Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapies. *J Pediatr* 1988;113:540-5.
- Avery G.B. Skeletal manifestations of disturbed mineral homeostasis. In: Avery G.B., Fletcher MA, MacDonald M.G., eds. *Neonatology: Pathophysiology and Management of the newborn*. Philadelphia: 1994:599-604.
- Avila-Diaz M, Flores-Huerta S, Martinez-Muniz I, Amato D. Increments in whole body bone mineral content associated with weight and length in pre-term and full-term infants during the first 6 months of life. *Arch Med Res* 2001;32:288-92.
- Bachrach LK. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 Suppl 2:983-8.
- Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL et al. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr* 2000;89:867-73.
- Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996;28:275-82.

- Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL et al. Randomised controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:161-166.
- Barness LA. Nutrition and nutritional Disorders. In: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, Nelson WE, eds. *Nelson textbook of pediatrics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia: 1996:179-83.
- Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, de Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanxes of the hand in healthy subjects aged 3-21 years. *Pediatr Res* 2001;49:713-8.
- Bauer DC, Gluer CC, Cauley JA et al. Broadband ultrasound attenuation predicts fractures strongly and independently of densitometry in older women. A prospective study. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Arch Intern Med* 1997;157:629-34.
- Bishop N. Bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64:1403-9.
- Bolotin HH. Inaccuracies inherent in dual-energy X-ray absorptiometry in vivo bone mineral densitometry may flaw osteopenic/osteoporotic interpretations and mislead assessment of antiresorptive therapy effectiveness. *Bone* 2001;28:548-55.
- Bonjour JP, Theintz G, Buchs B, Slosman D, Rizzoli R. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-63.
- Bouxsein ML, Radloff SE. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res* 1997;12:839-46.
- Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr* 1999;158:658-61.
- Brailion PM, Berard J, Chatelain P, Pracros JP. [Dual energy x-ray absorptiometry assessment of the bone mineral content and body composition during growth]. *J Radiol* 2002;83:627-33.
- Brailion PM, Salle BL, Brunet J, Glorieux FH, Delmas PD, Meunier PJ. Dual energy x-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res* 1992;32:77-80.
- Brooke OG, Lucas A. Metabolic bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child* 1985;60:682-5.
- Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ, Hall RT. Etiologic factors in rickets of very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1981;98:800-5.

- Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137-45.
- Chan GM. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. *J Bone Miner Res* 1992;7:369-74.
- Chunga VF, Gomez de Tejada MJ, Gonzalez HJ, Perez CR, Coronel RC. Low bone mineral density in small for gestational age infants: correlation with cord blood zinc concentrations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996;75:126-129.
- Dabezies EJ, Warren PD. Fractures in very low birth weight infants with rickets. *Clin Orthop* 1997;233-9.
- Daly RM, Rich PA, Klein R. Influence of high impact loading on ultrasound bone measurements in children: a cross-sectional report. *Calcif Tissue Int* 1997;60:401-4.
- Dobrinski W, Kremer H. Physikalische und technische Grundlagen. In: Dobrinski W, Kremer H, eds. *Sonographische Diagnostik: Innere Medizin und angrenzende Gebiete*. München: 1994:3-9.
- Dunn L, Hulman S, Weiner J, Kliegman R. Beneficial effects of early hypocaloric enteral feeding on neonatal gastrointestinal function: preliminary report of a randomized trial. *J Pediatr* 1988;112:622-9.
- Eriksen EF, Langdahl BL. The pathogenesis of osteoporosis. *Horm Res* 1997;48 Suppl 5:78-82.
- Evans WD, Jones EA, Owen GM. Factors affecting the in vivo precision of broad-band ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol* 1995;40:137-51.
- Falcini F, Bindi G, Ermini M et al. Comparison of quantitative calcaneal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in the evaluation of osteoporotic risk in children with chronic rheumatic diseases. *Calcif Tissue Int* 2000;67:19-23.
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El Hajj FG. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
- Foldes AJ, Rimon A, Keinan DD, Popovtzer MM. Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone* 1995;17:363-7.
- Forbes GB. Letter: Calcium accumulation by the human fetus. *Pediatrics* 1976;57:976-7.
- Fournier B, Chappard C, Roux C, Berger G, Laugier P. Quantitative ultrasound imaging at the calcaneus using an automatic region of interest. *Osteoporos Int* 1997;7:363-9.
- Fuerst T, Gluer CC, Genant HK. Quantitative ultrasound. *Eur J Radiol* 1995;20:188-92.

- Fujita T, Fujii Y, Goto B. Measurement of forearm bone in children by peripheral computed tomography. *Calcif Tissue Int* 1999;64:34-9.
- Funke M, Kopka L, Vosshenrich R et al. Broadband ultrasound attenuation in the diagnosis of osteoporosis: correlation with osteodensitometry and fracture. *Radiology* 1995;194:77-81.
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res* 1996;11:707-30.
- Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol* 1998;26:177-82.
- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman WG. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991;325:1597-600.
- Gilsanz V, Skaggs DL, Kovanlikaya A et al. Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1420-7.
- Glasgow JF, Thomas PS. Rachitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch Dis Child* 1977;52:268-73.
- Glass EJ, Hume R, Hendry GM, Strange RC, Forfar JO. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child* 1982;57:373-6.
- Glastre C, Braillon P, David L, Cochat P, Meunier PJ, Delmas PD. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy x-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1330-3.
- Glorieux FH. Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med* 1991;325:1875-7.
- Gluer CC, Genant HK. Impact of marrow fat on accuracy of quantitative CT. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13:1023-35.
- Gluer CC, Wu CY, Genant HK. Broadband ultrasound attenuation signals depend on trabecular orientation: an in vitro study. *Osteoporos Int* 1993;3:185-91.
- Gluer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three quantitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994;55:46-52.
- Grampp S, Genant HK, Mathur A et al. Comparisons of noninvasive bone mineral measurements in assessing age-related loss, fracture discrimination, and diagnostic classification. *J Bone Miner Res* 1997;12:697-711.

- Greenspan SL, Cheng S, Miller PD, Orwoll ES. Clinical performance of a highly portable, scanning calcaneal ultrasonometer. *Osteoporos Int* 2001;12:391-8.
- Guglielmi G, Schneider P, Lang TF, Giannatempo GM, Cammisa M, Genant HK. Quantitative computed tomography at the axial and peripheral skeleton. *Eur Radiol* 1997;7 Suppl 2:32-42.
- Halaba Z, Pluskiewicz W. The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanges of the hand. *Ultrasound Med Biol* 1997;23:1331-5.
- Hangartner TN, Gilsanz V. Evaluation of cortical bone by computed tomography. *J Bone Miner Res* 1996;11:1518-25.
- Hangartner TN, Johnston CC. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. *Bone Miner* 1990;9:71-81.
- Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM et al. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet* 1996;348:511-4.
- Hans D, Fuerst T, Duboeuf F. Quantitative ultrasound bone measurement. *Eur Radiol* 1997;7:43-50.
- Hausler KD, Rich PA, Smith PC, Barry EB. Relationships between static histomorphometry and ultrasound in the human calcaneus. *Calcif Tissue Int* 1999;64:477-80.
- Hodgkinson R, Njeh CF, Currey JD, Langton CM. The ability of ultrasound velocity to predict the stiffness of cancellous bone in vitro. *Bone* 1997;21:183-90.
- Hoff N, Haddad J, Teitelbaum S, McAlister W, Hillman LS. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in rickets of extremely premature infants. *J Pediatr* 1979;94:460-6.
- Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, Lindsell DR. Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birthweight infants. *Lancet* 1990;335:697-701.
- Hollander D. Intestinal absorption of vitamins A, E, D, and K. *J Lab Clin Med* 1981;97:449-62.
- Horsman A, Ryan SW, Congdon PJ, Truscott JG, Simpson M. Bone mineral accretion rate and calcium intake in preterm infants. *Arch Dis Child* 1989;64:910-8.
- Iki M, Kajita E, Mitamura S, Nishino H, Yamagami T, Nagahama N. Precision of quantitative ultrasound measurement of the heel bone and effects of ambient temperature on the parameters. *Osteoporos Int* 1999;10:462-7.

- James JR, Congdon PJ, Truscott J, Horsman A, Arthur R. Osteopenia of prematurity. *Arch Dis Child* 1986;61:871-6.
- Jaworski M, Lebedowski M, Lorenc RS, Trempe J. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int* 1995;56:368-71.
- Jee WS, Frost HM. Skeletal adaptations during growth. *Triangle* 1992;31:77-88.
- Jergas M, Koster O. [Ultrasound procedure in the diagnosis of osteoporosis]. *Ultraschall Med* 1993;14:136-43.
- Jergas M, Uffmann M, Muller P, Koster O. [Ultrasound velocity measurement in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis]. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1993;158:207-13.
- Kalender WA, Suess C. A new calibration phantom for quantitative computed tomography. *Med Phys* 1987;14:863-6.
- Karlen J, Aperia A, Zetterstrom R. Renal excretion of calcium and phosphate in preterm and term infants. *J Pediatr* 1985;106:814-9.
- Kleerekoper M, Villanueva AR, Stanciu J, Rao DS, Parfitt AM. The role of three-dimensional trabecular microstructure in the pathogenesis of vertebral compression fractures. *Calcif Tissue Int* 1985;37:594-7.
- Koletzko B. Kalzium-, Phosphat- und Magnesiumstoffwechsel. In: von Harnack G-A, Koletzko B., eds. *Kinderheilkunde*. Berlin: 1997:170-6.
- Koletzko B, Tangermann R, von Kries R et al. Intestinal milk-bolus obstruction in formula-fed premature infants given high doses of calcium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:548-53.
- Koo WW. Laboratory assessment of nutritional metabolic bone disease in infants. *Clin Biochem* 1996;29:429-38.
- Koo WW, Bush AJ, Walters J, Carlson SE. Postnatal development of bone mineral status during infancy. *J Am Coll Nutr* 1998;17:65-70.
- Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, Wilkinson M, Posen S. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child* 1982;57:447-52.
- Koo WW, Hockman EM. Physiologic predictors of lumbar spine bone mass in neonates. *Pediatr Res* 2000;48:485-9.
- Koo WW, Krug Wispe SK, Succop P, Champlin A, Sherman R, Berry H. Urinary hydroxyproline in infants with and without fractures/rickets. *Clin Chem* 1990;36:642-4.

- Koo WW, Massom LR, Walters J. Validation of accuracy and precision of dual energy X-ray absorptiometry for infants. *J Bone Miner Res* 1995;10:1111-5.
- Koo WW, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckley D, Tsang RC. Serum vitamin D metabolites in very low birth weight infants with and without rickets and fractures. *J Pediatr* 1989;114:1017-22.
- Koo WW, Sherman R, Succop P et al. Fractures and rickets in very low birth weight infants: conservative management and outcome. *J Pediatr Orthop* 1989;9:326-30.
- Koo WW, Tsang R. Bone mineralization in infants. *Prog Food Nutr Sci* 1984;8:229-302.
- Koo WW, Tsang RC. Mineral requirements of low-birth-weight infants. *J Am Coll Nutr* 1991;10:474-86.
- Koo WW, Walters J, Bush AJ. Technical considerations of dual-energy X-ray absorptiometry-based bone mineral measurements for pediatric studies. *J Bone Miner Res* 1995;10:1998-2004.
- Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res* 1996;11:997-102.
- Koo WW, Walters JC, Hockman EM. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr* 2000;130:2188-94.
- Kotzki PO, Buyck D, Hans D et al. Influence of fat on ultrasound measurements of the os calcis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:91-5.
- Kovanlikaya A, Loro ML, Hangartner TN, Reynolds RA, Roe TF, Gilsanz V. Osteopenia in children: CT assessment. *Radiology* 1996;198:781-4.
- Kovar I, Mayne P. Plasma alkaline phosphatase activity in the preterm neonate. *Acta Paediatr Scand* 1981;70:501-6.
- Kovar I, Mayne P, Barltrop D. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet* 1982;1:308-10.
- Kreuder J, Otten A, Reiter HL, Klingmuller V, Wolf H. [Efficacy and side effects of differential calcium and phosphate administration in prevention of osteopenia in premature infants]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1990;138:775-9.
- Kroger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner* 1992;17:75-85.
- Kruse K. Calcium-Phosphat-Stoffwechselstörungen. In: Kruse K. ed. *Pädiatrische Endokrinologie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1999.

- Kruse K. [Perinatal calcium metabolism. Physiology and pathophysiology]. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992;140:1-7.
- Kulkarni PB, Hall RT, Rhodes PG et al. Rickets in very low-birth-weight infants. *J Pediatr* 1980;96:249-52.
- Kurl S, Heinonen K, Lansimies E. Effects of prematurity, intrauterine growth status, and early dexamethasone treatment on postnatal bone mineralisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:109-111.
- Laing IA, Glass EJ, Hendry GM et al. Rickets of prematurity: calcium and phosphorus supplementation. *J Pediatr* 1985;106:265-8.
- Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med* 1984;13:89-91.
- Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL et al. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl* 1994;405:117-22.:117-22.
- Lappe JM, Recker RR, Malleck MK, Stegman MR, Packard PP, Heaney RP. Patellar ultrasound transmission velocity in healthy children and adolescents. *Bone* 1995;16:251-6.
- Lappe JM, Recker RR, Weidenbusch D. Influence of activity level on patellar ultrasound transmission velocity in children. *Osteoporos Int* 1998;8:39-46.
- Lappe JM, Stegman M, Davies KM, Barber S, Recker RR. A prospective study of quantitative ultrasound in children and adolescents. *J Clin Densitom* 2000;3:167-75.
- Lequin MH, van Rijn RR, Robben SG, Hop WC, van Kuijk C. Normal values for tibial quantitative ultrasonometry in caucasian children and adolescents (aged 6 to 19 years). *Calcif Tissue Int* 2000;67:101-5.
- Lequin MH, van Rijn RR, Robben SG, van Leeuwen WJ, Hop WC, van Kuijk C. Quantitative tibial ultrasonometry versus radiographic phalangeal absorptiometry in a Caucasian pediatric population. *Calcif Tissue Int* 2001;68:323-9.
- Levine A, Mishna L, Ballin A et al. Use of quantitative ultrasound to assess osteopenia in children with Crohn disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35:169-72.
- Lin JC, Amling M, Newitt DC et al. Heterogeneity of trabecular bone structure in the calcaneus using magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 1998;8:16-24.
- Lochmuller EM, Miller P, Burklein D, Wehr U, Rambeck W, Eckstein F. In situ femoral dual-energy X-ray absorptiometry related to ash weight, bone size and density, and its

- relationship with mechanical failure loads of the proximal femur. *Osteoporos Int* 2000;11:361-7.
- Louis O, Moreels X, Osteaux M. Reproducibility of phalanx osteosonography and relation with forearm peripheral quantitative computed tomography: single finger versus average measurement on the last four fingers. *Eur J Radiol* 1998;28:270-5.
- Lu PW, Briody JN, Ogle GD et al. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: a cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994;9:1451-8.
- Lu PW, Cowell CT, LLOYD-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1586-90.
- Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child* 1989;64:902-9.
- Lum CK, Wang MC, Moore E, Wilson DM, Marcus R, Bachrach LK. A comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in healthy North American youths and young adults. *J Clin Densitom* 1999;2:403-11.
- Lyon AJ, McIntosh N. Calcium and phosphorus balance in extremely low birthweight infants in the first six weeks of life. *Arch Dis Child* 1984;59:1145-50.
- Matos V, Drukker A, Guignard JP. Spot urine samples for evaluating solute excretion in the first week of life. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:240-242.
- Matos V, van Melle G, Boulat O, Markert M, Bachmann C, Guignard JP. Urinary phosphate/creatinine, calcium/creatinine, and magnesium/creatinine ratios in a healthy pediatric population. *J Pediatr* 1997;131:252-7.
- Maynard LM, Guo SS, Chumlea WC et al. Total-body and regional bone mineral content and areal bone mineral density in children aged 8-18 y: the Fels Longitudinal Study. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1111-7.
- McCarthy RN, Jeffcott LB, McCartney RN. Ultrasound speed in equine cortical bone: effects of orientation, density, porosity and temperature. *J Biomech* 1990;23:1139-43.
- McCartney RN, Jeffcott LB, McCarthy RN. Transverse path of ultrasound waves in thick-walled cylinders. *Med Biol Eng Comput* 1995;33:551-7.
- Mikhail MB, Flaster E, Aloia JF. Stiffness in discrimination of patients with vertebral fractures. *Osteoporos Int* 1999;9:24-8.
- Minton SD, Steichen JJ, Tsang RC. Bone mineral content in term and preterm appropriate-for-gestational-age infants. *J Pediatr* 1979;95:1037-42.

- Mosekilde L. Sex differences in age-related loss of vertebral trabecular bone mass and structure--biomechanical consequences. *Bone* 1989;10:425-32.
- Mughal MZ, Langton CM, Utretch G, Morrison J, Specker BL. Comparison between broadband ultrasound attenuation of the calcaneum and total body bone mineral density in children. *Acta Paediatr* 1996;85:663-5.
- Mughal MZ, Ward K, Qayyum N, Langton CM. Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. *Arch Dis Child* 1997;76:535-6.
- Namgung R, Tsang RC. Factors affecting newborn bone mineral content: in utero effects on newborn bone mineralization. *Proc Nutr Soc* 2000;59:55-63.
- Namgung R, Tsang RC, Sierra RI, Ho ML. Normal serum indices of bone collagen biosynthesis and degradation in small for gestational age infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996;23:224-8.
- Namgung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr* 1993;122:269-75.
- Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res* 1999;45:363-6.
- Nemet D, Dolfin T, Wolach B, Eliakim A. Quantitative ultrasound measurements of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr* 2001;160:736-40.
- Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone* 2001;28:227-32.
- Nicholson PH, Muller R, Cheng XG et al. Quantitative ultrasound and trabecular architecture in the human calcaneus. *J Bone Miner Res* 2001;16:1886-92.
- Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int* 1997;7:7-22.
- Njeh CF, Samat SB, Nightingale A, McNeil EA, Boivin CM. Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol* 1997;70:719-27.
- Njeh CF, Shaw N, Gardner-Medwin JM, Boivin CM, Southwood TR. Use of quantitative ultrasound to assess bone status in children with juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *J Clin Densitom* 2000;3:251-60.

- Oppenheimer SJ, Snodgrass GJ. Neonatal rickets. Histopathology and quantitative bone changes. *Arch Dis Child* 1980;55:945-9.
- Palacios J, Rodriguez S, Rodriguez JI. Intra-uterine long bone growth in small-for-gestational-age infants. *Eur J Pediatr* 1992;151:304-7.
- Pittard WB, III, Geddes KM, Sutherland SE, Miller MC, Hollis BW. Longitudinal changes in the bone mineral content of term and premature infants. *Am J Dis Child* 1990;144:36-40.
- Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B et al. Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteoporos Int* 2002;13:353-7.
- Pohlandt F. A radiological sign of bone demineralization in preterm infants. *Klin Padiatr* 1985;197:155-6.
- Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res* 1994;35:125-9.
- Pohlandt F, Mathers N. Bone mineral content of appropriate and light for gestational age preterm and term newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1989;78:835-9.
- Polin, R. A. and Fox, W. W.: Fetal and neonatal physiology, Volume II. Osteopenia and rickets of prematurity: 2002; II: 1767-1778.
- Popperl G, Lochmuller E, Becker H, Mall G, Steinlechner M, Eckstein F. Determination of calcaneal ultrasound properties ex situ: reproducibility, effects of storage, formalin fixation, maceration, and changes in anatomic measurement site. *Calcif Tissue Int* 1999;65:192-7.
- Prestridge LL, Schanler RJ, Shulman RJ, Burns PA, Laine LL. Effect of parenteral calcium and phosphorus therapy on mineral retention and bone mineral content in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1993;122:761-8.
- Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr* 1982;36:122-6.
- Riede U-N, Olah AJ, Adler CP. Knochengewebe. In: Riede U-N, Schaefer H-E, eds. *Allgemeine und spezielle Pathologie*. Stuttgart: 1995:1113-44.
- Salamone LM, Krall EA, Harris S, Dawson-Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single X-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:87-90.

- Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr* 1992;81:953-8.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1317-24.
- Sargent JD, Stukel TA, Kresel J, Klein RZ. Normal values for random urinary calcium to creatinine ratios in infancy. *J Pediatr* 1993;123:393-7.
- Sawyer A, Moore S, Fielding KT, Nix DA, Kiratli J, Bachrach LK. Calcaneus ultrasound measurements in a convenience sample of healthy youth. *J Clin Densitom* 2001;4:111-20.
- Schonau E. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol* 1998;12:420-9.
- Schonau E. The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength. *Horm Res* 1998;49:27-31.
- Schonau E, Radermacher A, Wentzlik U, Klein K, Michalk D. The determination of ultrasound velocity in the os calcis, thumb and patella during childhood. *Eur J Pediatr* 1994;153:252-6.
- Schonau E, Wentzlik U, Radermacher A, Keuth B, Michalk D, Scheidhauer K. Measurement of density and structure in bones. *Lancet* 1994;343:1635-6.
- Schott AM, Weill-Engerer S, Hans D, Duboeuf F, Delmas PD, Meunier PJ. Ultrasound discriminates patients with hip fracture equally well as dual energy X-ray absorptiometry and independently of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1995;10:243-9.
- Shaw JC. Evidence for defective skeletal mineralization in low-birthweight infants: the absorption of calcium and fat. *Pediatrics* 1976;57:16-25.
- Shiff Y, Eliakim A, Shainkin-Kestenbaum R, Arnon S, Lis M, Dolfen T. Measurements of bone turnover markers in premature infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001;14:389-95.
- Shrivastava A, Lyon A, McIntosh N. The effect of dexamethasone on growth, mineral balance and bone mineralisation in preterm infants with chronic lung disease. *Eur J Pediatr* 2000;159:380-4.
- Sonntag J, Gaude M. [Effect of dexamethasone and spironolactone therapy in calcium and phosphate homeostasis in premature infants with a birth weight under 1,500 g]. *Klin Padiatr* 1998;210:354-7.

- Steichen JJ, Gratton TL, Tsang RC. Osteopenia of prematurity: the cause and possible treatment. *J Pediatr* 1980;96:528-34.
- Steichen JJ, Koo WW. Mineral nutrition and bone mineralization in full-term infants. *Monatsschr Kinderheilkd* 1992;140:21-27.
- Steichen JJ, Tsang RC. Bone mineralization and growth in term infants fed soy-based or cow milk-based formula. *J Pediatr* 1987;110:687-92.
- Steichen JJ, Tsang RC. Osteopenia and rickets of prematurity. In: Polin RA, Fox WW, eds. *Fetal and neonatal physiology Volume II*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1992:1767-78.
- Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E, Sernbo I. Comparison of quantitative ultrasound measurements in calcaneus with DXA and SXA at other skeletal sites: a population-based study on 280 children aged 11-16 years. *Osteoporos Int* 1998;8:410-7.
- Tothill P, Hannan WJ, Cowen S, Freeman CP. Anomalies in the measurement of changes in total-body bone mineral by dual-energy X-ray absorptiometry during weight change. *J Bone Miner Res* 1997;12:1908-21.
- Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int* 1999;9:230-5.
- Trotter A, Pohlandt F. Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Paediatr* 2002;91:680-3.
- Tsukahara H, Sudo M, Umezaki M et al. Measurement of lumbar spinal bone mineral density in preterm infants by dual-energy X-ray absorptiometry. *Biol Neonate* 1993;64:96-103.
- Tsukahara H, Takeuchi M, Fujisawa K et al. High-turnover osteopenia in preterm infants: determination of urinary pyridinium cross-links of collagen. *Metabolism* 1998;47:333-5.
- Turner CH, Peacock M, Timmerman L, Neal JM, Johnson CC, Jr. Calcaneal ultrasonic measurements discriminate hip fracture independently of bone mass. *Osteoporos Int* 1995;5:130-5.
- van Rijn RR, van der Sluis, I, Lequin MH et al. Tibial quantitative ultrasound versus whole-body and lumbar spine DXA in a Dutch pediatric and adolescent population. *Invest Radiol* 2000;35:548-52.
- van der Sluis, I, de Ridder MA, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Arch Dis Child* 2002;87:341-7.

- Venkataraman PS, Ahluwalia BW. Total bone mineral content and body composition by x-ray densitometry in newborns. *Pediatrics* 1992;90:767-70.
- Vyhmeister NR, Linkhart TA, Hay S, Baylink DJ, Ghosh B. Measurement of bone mineral content in the term and preterm infant. *Am J Dis Child* 1987;141:506-10.
- Wolf H, Otten A. [Calcium-phosphate metabolism in pre-term infants]. *Klin Padiatr* 1983;195:86-91.
- Wright LL, Glade MJ, Gopal J. The use of transmission ultrasonics to assess bone status in the human newborn. *Pediatr Res* 1987;22:541-4.
- Zagzebski JA, Rossman PJ, Mesina C, Mazess RB, Madsen EL. Ultrasound transmission measurements through the os calcis. *Calcif Tissue Int* 1991;49:107-11.
- Zamora SA, Belli DC, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. *Bone* 2001;29:424-7.
- Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D et al. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate* 1995;68:169-74.
- Zanchetta JR, Plotkin H, Alvarez Filgueira ML. Bone mass in children: normative values for the 2-20-year-old population. *Bone* 1995;16:393S-9S.
- Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329-41.

10 Dank

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. D. Reinhardt als Direktor des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Herrn Prof. Dr. G. Lipowsky danke ich für die freundliche Aufnahme in seiner Abteilung.

Mein allerherzlichster Dank gilt Herrn Dr. H. Küster für die Überlassung des interessanten Themas, die hervorragende Betreuung, die intensive Diskussionsbereitschaft und die stete und geduldige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Frau I. Minhorst von der Firma Minhorst, Meudt, danke ich für die kostenlose Bereitstellung des Ultraschallgerätes.

Herrn PD Dr. F. Eckstein, Anatomische Anstalt der Ludwig-Maximilians-Universität München sowie Frau Dr. E.-M. Lochmüller, I. Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München sei gedankt für die produktive Zusammenarbeit und zahlreichen innovativen Anregungen.

Bei allen am Gelingen dieser Arbeit Beteiligten bedanke ich mich aufrichtig. Besonders dem Team der Neugeborenenintensivstation und Neugeborenenstation des Dr. von Haunerschen Kinderspitals in der I. Universitätsfrauenklinik und der NIPS des Dr. von Haunerschen Kinderspitals danke ich für die geduldige Zusammenarbeit. Herrn Prof Dr. J. Peters sowie Frau Dr. I. Engelsberger gilt mein Dank für die freundliche Kooperation bei der Durchführung dieser Arbeit in der Frühgeborenen- und der Kinderintensivstation der Kinderklinik der Technischen Universität München im Krankenhaus München-Schwabing. Auch bei den Eltern der Neugeborenen, die ihre Kinder für die UTG-Messungen in meine Obhut gegeben haben; sowie den Schwestern der I. Universitätsfrauenklinik, die sich für die Messungen zur Verfügung gestellt haben möchte ich mich bedanken. Ohne deren unkomplizierte Kooperationsbereitschaft wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Vor allem bin ich auch meinen Eltern, die mir das Medizinstudium ermöglicht haben, und mich in meinem Berufswunsch stets bestätigt haben, von Herzen dankbar.

Nicht zuletzt schulde ich meinem langjährigen Partner Robert Probst besonderen Dank für die unermüdliche Unterstützung in Momenten des Zweifelns, seine Motivationskünste und seine unerschöpfliche Geduld.

11 Lebenslauf

Am 20.07.1975 wurde ich als Tochter der Eheleute Christa und Alfred Rack in München geboren. Von 1981 bis 1985 besuchte ich die Grundschule in Hebertshausen, im Anschluss das Josef-Effner-Gymnasium in Dachau. Im Juli 1994 erwarb ich an dieser Schule die Allgemeine Hochschulreife. Im Wintersemester 1994/95 immatrikulierte ich mich an der Ludwig-Maximilians-Universität München für das Studienfach Humanmedizin. Die ärztliche Vorprüfung legte ich im September 1996 ab. Den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung absolvierte ich im September 1997, den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im März 2000. Nach Abschluss meines Studiums mit dem Dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung im Mai 2001 erhielt ich die Teilapprobation als Ärztin. Von Juni 2001 bis Dezember 2002 arbeitete ich als Ärztin im Praktikum an der I. Universitätsfrauenklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Seit 1.1.2003 bin ich dort als vollapprobierte Assistenzärztin tätig.