

**Quantitativer Ultraschall des  
peripheren Skeletts bei Neugeborenen**

**D i s s e r t a t i o n**

**zur Erlangung des akademischen Grades**

**doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von Elena Basemann (geb. Ranke)  
geboren am 26.04.1985 in Hamburg**

## **Gutachter**

- 1. Prof. Dr. med. Hans-Joachim Mentzel, Jena**
- 2. Prof. Dr. med. Hans Proquitté, Jena**
- 3. Priv.-Doz. Dr. med. Axel Hübler, Chemnitz**

**Tag der öffentlichen Verteidigung: 12.06.2017**

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	1
Abkürzungsverzeichnis.....	4
<b>1 Zusammenfassung.....</b>	<b>6</b>
<b>2 Einleitung.....</b>	<b>8</b>
2.1 Physiologische Knochenmineralisation in utero und postnatal.....	8
2.2 Pathologische Knochenmineralisation postnatal: Die neonatale Osteopenie.....	9
2.2.1 Pathophysiologie.....	9
2.2.2 Pathogenese.....	10
2.2.3 Klinik.....	13
2.2.4 Inzidenz .....	13
2.2.5 Labordiagnostik.....	14
2.2.5.1 Bestimmung von Calcium, Phosphat und Alkalischer Phosphatase im Serum.....	14
2.2.5.2 Bestimmung von Calcium und Phosphat im Urin.....	15
2.2.5.3 Bestimmung von Vitamin D im Serum.....	15
2.2.5.4 Bestimmung weiterer biochemischer Marker des Knochenumbaus.....	16
2.2.6 Radiologische Verfahren.....	16
2.2.6.1 Röntgenbild.....	16
2.2.6.2 Osteodensitometrie.....	17
2.2.6.2.1 Radiographische Absorptiometrie (RA) .....	17
2.2.6.2.2 Digitale Radiogrammetrie (DXR) .....	17
2.2.6.2.3 Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DXA) .....	18
2.2.6.2.4 Quantitative Computertomographie (QCT) .....	19
2.2.6.3 Quantitativer Ultraschall (QUS) .....	20
2.2.6.3.1 Ultraschallverfahren der Längstransmission.....	23
2.2.6.3.2 Quantitativer Ultraschall im Kindesalter.....	26
2.2.7 Therapie.....	27
2.2.8 Langzeitauswirkungen und Folgen der neonatalen Osteopenie.....	28
<b>3 Fragestellung und Zielstellung der Arbeit.....</b>	<b>30</b>
<b>4 Probanden und Methoden.....</b>	<b>31</b>
4.1 Probanden.....	31
4.1.1 Studiendesign.....	31
4.1.2 Datenerhebung.....	32

4.1.2.1 Neonatale Daten.....	32
4.1.2.2 Maternale Daten.....	32
4.1.3 Einteilung der Probanden in Gruppen.....	32
4.2 Methoden.....	33
4.2.1 Quantitativer Ultraschall.....	33
4.2.1.1 Sonometer Sunlight Omnisense 7000P™.....	33
4.2.1.2 Qualitätssicherung und Bestimmung der Gerätepräzision.....	34
4.2.1.2.1 System-Qualitäts-Prüfung (Langzeitpräzision in vitro).....	34
4.2.1.2.2 Kurzzeitpräzision in vivo.....	35
4.2.1.3 Erhebung von Referenzdaten bei Neugeborenen an der Tibia.....	35
4.2.1.4 Experimentelle SOS – Messungen an Humerus und Radius.....	36
4.2.2 Statistische Methoden.....	36
<b>5 Ergebnisse.....</b>	<b>38</b>
5.1 Qualitätssicherung und Bestimmung der Gerätepräzision.....	38
5.1.1 Langzeitpräzision in vitro.....	38
5.1.2 Kurzzeitpräzision in vivo.....	38
5.2 Patientencharakteristik.....	40
5.3 Referenzdatenbestimmung des QUS an der Tibia bei kaukasischen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	42
5.4 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	44
5.5 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	46
5.6 Geschlechtsabhängige Referenzdatenbestimmung des QUS an der Tibia bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	47
5.6.1 Darstellung der SOS in Abhängigkeit von Geschlecht und Gestationsalter bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	48
5.6.2 Darstellung der SOS in Abhängigkeit von Geschlecht und Geburtsgewicht bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	51
5.7 Vergleich der SOS bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	52
5.7.1 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Probanden.....	53

5.7.2 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Probanden.....	55
5.8 Vergleich der SOS bei Früh- und Neugeborenen.....	57
5.8.1 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei eutrophen Früh- und Neugeborenen.....	58
5.8.2 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Früh- und Neugeborenen.....	59
5.9 Untersuchung der SOS auf maternale Einflussfaktoren.....	60
5.9.1 Einflussgröße mütterlicher Gestationsdiabetes.....	60
5.9.2 Einflussgröße mütterlicher Nikotinabusus.....	63
5.9.3 Andere Einflussgrößen auf die Knochenleitgeschwindigkeit.....	63
5.10 Regressionsanalyse.....	63
<b>6 Diskussion.....</b>	<b>65</b>
6.1 Messort.....	66
6.2 Präzisionsmessungen.....	68
6.3 Referenzdatenbestimmung.....	70
6.4 Zusammenhang von SOS und Gestationsalter.....	73
6.5 Zusammenhang von SOS und Geburtsgewicht.....	74
6.6 Einfluss des Geschlechts.....	76
6.7 Einfluss der Trophik.....	79
6.8 SOS bei Frühgeborenen und Neugeborenen.....	82
6.9 Untersuchung weiterer Einflussfaktoren.....	85
6.9.1 Mütterlicher Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft.....	85
6.9.2 Mütterlicher Nikotinabusus während der Schwangerschaft.....	86
6.10 Limitationen.....	88
<b>7 Schlussfolgerungen.....</b>	<b>90</b>
<b>8 Literatur- und Quellenverzeichnis.....</b>	<b>93</b>
<b>9 Anhang.....</b>	<b>116</b>
9.1 Abbildungsverzeichnis.....	116
9.2 Tabellenverzeichnis.....	118
9.3 Literaturübersicht zum Thema QUS im Neugeborenenalter.....	119
9.4 Danksagung.....	122
9.5 Ehrenwörtliche Erklärung.....	123

## Abkürzungsverzeichnis

aBMD	areal bone mineral density
ANOVA	Analysis of variance
BMC	Bone mineral content - Knochenmineralgehalt
BMD	Bone mineral density - Knochenmineraldichte
BMI	Body mass index
BTT	Bone transmission time
BUA	Broadband ultrasound attenuation
CT	Computertomographie
DPA	Dual energy photon absorptiometry
DXA	Dual-Energy X-ray absorptiometry
DXR	Digital X-ray radiogrammetry
IE	Internationale Einheit
LWS	Lendenwirbelsäule
MW	Mittelwert
n	Anzahl
NA	Nabelarterie
NV	Nabelvene
QCT	Quantitative Computertomographie
pQCT	Periphere quantitative Computertomographie
QUS	Quantitativer Ultraschall
r	Korrelationskoeffizient
RA	Radiographische Absorptiometrie
SD	Standardabweichung
SOS	speed of sound
SPA	Single energy photon absorptiometry
SSW	Schwangerschaftswoche
SXA	Single X-ray absorptiometry
vBMD	volumetric bone mineral density
VK	Variationskoeffizient

## SI-Einheiten

cm	Zentimeter
cm <sup>2</sup>	Quadratcentimeter
cm <sup>3</sup>	Kubikcentimeter
d	Tag
dB	Dezibel
dl	Deziliter
g	Gramm
GHz	Gigahertz
kg	Kilogramm
kHz	Kilohertz
l	Liter
m	Meter
mg	Milligramm
MHz	Megahertz
mm	Millimeter
mmol	Millimol
s	Sekunde
μSv	Microsievert

## 1. Zusammenfassung

Der Quantitative Ultraschall (QUS) ist ein Verfahren zur Beurteilung von Knocheneigenschaften wie Mineralisation und Struktur am peripheren Skelett. Er ist neben seinen Eigenschaften als einfach und schnell durchführbare, nicht belastende und bettseitig einsetzbare Methode vor allem durch seine Strahlenfreiheit für den Einsatz im Kindesalter prädestiniert, einschließlich der Gruppe der besonders sorgsam zu behandelnden Früh- und Neugeborenen. Eine wichtige Rolle spielt in dieser Altersklasse das Krankheitsbild der neonatalen Osteopenie, welches bei bis zu 30 Prozent aller Neugeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm auftritt. Ein genaues Verständnis der Einflussfaktoren auf den Knochenstatus des Neugeborenen ist somit ebenso essentiell wie eine zu diesem Zweck geeignete diagnostische Methode.

Die Ziele dieser Arbeit bestanden darin, unter Verwendung des Gerätes Sunlight Omnisense 7000 P<sup>TM</sup> Referenzdaten des QUS an der Tibia bei kaukasischen Neugeborenen zur Geburt zu erheben, mögliche Einflussfaktoren auf die gemessene Schallleitungsgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) zu ermitteln, die Präzision des Gerätes und dessen praktische Anwendbarkeit zu bewerten sowie mögliche neue Messorte zu evaluieren.

Zur Bestimmung der Langzeitpräzision in vitro wurde die Schallleitungsgeschwindigkeit mithilfe eines Prüfkörpers über den gesamten Zeitraum der Studie jeweils nach Einschalten des Gerätes gemessen. Für die Kurzzeitpräzision in vivo wurde die SOS bei 30 Neugeborenen von je 2 sequentiellen Messungen bestimmt. Die Variationskoeffizienten konnten mit 0,26% für die Langzeitpräzision in vitro und mit 0,39% für die Kurzzeitpräzision in vivo als gut bewertet werden.

Insgesamt wurde ein Kollektiv von 219 Neugeborenen und 14 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter zwischen der 28. und 41. Schwangerschaftswoche sowie einem Geburtsgewicht zwischen 590 und 4930 Gramm in den ersten Lebenstagen untersucht. Für die Referenzdatenerhebung wurde die Schallleitungsgeschwindigkeit der Tibia bei einem Kollektiv von 178 eutrophen Neugeborenen (85 weiblich, 93 männlich) bestimmt.

Es zeigte sich eine signifikante positive Korrelation der SOS und des Gestationsalters bzw. des Geschlechts mit höheren SOS-Werten bei männlichen Neugeborenen. Daher wurden für die Gesamtgruppe der Neugeborenen altersabhängige Referenzwerte durch Bestimmung der SOS-Mittelwerte mit Standardabweichung jeweils ober- bzw. unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche ( $<40. \text{SSW} = 3028 \pm 92 \text{ m/s}$ ,  $\geq 40. \text{SSW} = 3057 \pm 96 \text{ m/s}$ ) sowie zusätzlich geschlechtsabhängige SOS-Referenzwerte für das Neugeborenenalter



erstellt (männlich:  $3058 \pm 93$  m/s, weiblich:  $3023 \pm 93$  m/s). Ein Zusammenhang von SOS und Geburtsgewicht ließ sich in der Gruppe der Neugeborenen nicht feststellen. Eine positive Korrelation dieser beiden Parameter konnte jedoch unter Einbezug der Frühgeborenen und Neugeborenen bei niedrigeren Geburtsgewichten bis maximal 3800 Gramm nachgewiesen werden. Der Vergleich der SOS-Mittelwerte von eutrophen Frühgeborenen und Neugeborenen bestätigte signifikant niedrigere Messwerte für die Gruppe der Frühgeborenen mit entsprechend geringerem Gestationsalter.

Zur Untersuchung weiterer Einflussfaktoren auf die Schallleitungsgeschwindigkeit wurde diese in Abhängigkeit der Trophik untersucht. Eutrophe Probanden wiesen hierbei tendenziell höhere SOS-Werte als hypertrophe Neugeborene, bzw. niedrigere SOS-Werte als hypotrophe Probanden auf. Als ursächlich hierfür ist ein Einfluss der Dicke des Unterhautgewebes auf das Schallleitungssignal zu diskutieren.

Ein mütterlicher Gestationsdiabetes als möglicher Einflussfaktor zeigte keine Differenz im direkten Gruppenvergleich, jedoch einen Gruppenunterschied der SOS-Mittelwerte in Abhängigkeit von Gestationsalter und Geburtsgewicht. Ein Einfluss auf die SOS konnte wegen der geringen Fallzahl nicht abschließend bewertet bzw. ausgeschlossen werden.

Keinen nachweisbaren Einfluss auf die Schallleitungsgeschwindigkeit hatten kindliche Faktoren wie Brustumfang, Kopfumfang, Körperlänge, Geburtsmodus, Geburt als Einling oder Zwilling bzw. mütterliche Faktoren wie Nikotinabusus, Adipositas, Tokolyse, Eklampsie, Einnahme von Medikamenten und endokrinologische Erkrankungen.

Mögliche weitere Messorte wie Humerus oder Radius konnten nicht etabliert werden, da sich mit dem verwendeten Sonometer bei keinem der Probanden ein erfolgreiches Messsignal ableiten ließ, was am ehesten auf eine lokal zu hohe Weichteildicke zurückzuführen war.

In dieser klinischen Studie wurden erstmals bei einem deutschen großen Referenzkollektiv von kaukasischen Neugeborenen Messungen des QUS an der Tibia mit dem Gerät Sunlight Omnisense 7000P<sup>TM</sup> durchgeführt. Die hier veröffentlichten Referenzdaten können nun für diese spezifische Altersgruppe verwendet sowie für weitere Forschungsarbeiten genutzt werden und einen wichtigen Beitrag zur Erstellung inter-/ nationaler Normwerte leisten. Vor dem klinischen Einsatz des QUS im Kindes- und Neugeborenenalter müssen die tatsächlich gemessenen Knochenparameter und -eigenschaften jedoch noch ausführlicher erforscht und die bisher mangelnde Standardisierung von Qualitätssicherungsmaßnahmen, Messgrößen und internationalen Phantomen zur Konstanzprüfung für die Kreuzkalibrierung von verschiedenen Geräten noch weiter optimiert werden.

## **2. Einleitung**

### **2.1 Physiologische Knochenmineralisation in utero und postnatal**

Betrachtet man die physiologische Knochenentwicklung, geschieht die Mineralisation des fetalen Knochens maßgeblich im dritten Trimenon der Schwangerschaft. Es werden in diesem Zeitraum knapp 80% der Mineralsalze in die fetalen Knochen eingelagert (Shaw 1976, Rigo et al. 2000). Ein plazentarer aktiver Calcium-Transfer von der Mutter zum Feten sorgt dafür, dass dessen hoher Bedarf an Calcium gedeckt wird (Kovacs et al. 2003). Auf diese Weise werden während des dritten Schwangerschaftstrimenons täglich 100-150 mg Calcium und 60-75 mg Phosphat pro Kilogramm fetales Körpergewicht für die kindliche Knochenentwicklung bereit gestellt (Duc und Pohlandt 1984, Vachharajani et al. 2009). Der gesamte Calciumgehalt des fetalen Skeletts steigt von etwa 5 g in der 26. SSW auf ca. 30 g zum Geburtstermin an (Rigo und Senterre 2006). Der mit 99% weitaus größte Teil des gesamten Calciumvorrats und etwa 80% des Phosphats werden als Hydroxylapatit in den Knochen abgelagert in einem molaren Verhältnis von etwa 1,2-1,3 zu 1 (Bishop et al. 2003). Durch die günstige Konstellation in utero mit hoher Calciumzufuhr, hohen Östrogen- und Calcitoninspiegeln findet im Verhältnis Remodeling/Modeling ein Netto-Knochenaufbau statt (Rauch und Schoenau 2002). Dieser wird durch körperliche Aktivität des Feten in Form von intrauterinen Bewegungen sowie Tritten gegen die Uteruswand zusätzlich gefördert (Rodriguez et al. 1988, Miller und Hangartner 1999). Zur Geburt hat das kindliche Skelett somit im Normalfall eine hohe physikalische Dichte (Verhältnis Knochenmasse zu Knochenvolumen) mit einer hohen kortikalen Dicke und relativ kleinen Höhlen des Knochenmarks. Nach der Geburt erfolgt als physiologische Anpassung an die veränderte hormonelle und nutritive Versorgungssituation sowie die geringere mechanische Stimulation innerhalb der ersten sechs Lebensmonate ein Abfall der physikalischen Knochendichte, vor allem im Bereich der langen Röhrenknochen, um bis zu 30% bei zeitgleichem Wachstum der Kortikalisdicke sowie effektiver Erhöhung des Mineralgehalts. Diese Entwicklung ist maßgeblich auf die im Verhältnis zur Zunahme der Knochenkortikalis schnellere Erweiterung der Knochenmarksräume zurückzuführen (Rauch und Schoenau 2001, Vachharajani et al. 2009). Diese ehemals als „physiologische Osteoporose“ des Säuglings bezeichneten radiologisch sichtbaren Veränderungen der Knochenarchitektur gehen ohne erhöhte Fragilität der Knochen einher und führen durch die physiologische Modifikation der Geometrie zu einer effektiven Erhöhung der Knochenstabilität (Stettner 1931, Rauch und Schoenau 2002).

## **2.2 Pathologische Knochenmineralisation postnatal: Die neonatale Osteopenie**

Erstmals vom finnischen Kinderarzt Arvo Ylppö im Jahr 1919 beschrieben, tritt die neonatale Osteopenie im Rahmen des postnatalen Wachstums auf und ist durch einen verminderten Mineralgehalt des neonatalen Skeletts und eine verminderte Osteoblastentätigkeit charakterisiert (Ylppö 1919, Oppenheimer und Snodgrass 1980).

### **2.2.1 Pathophysiologie**

Diesem Krankheitsbild liegt die Kombination aus mehreren Pathomechanismen zugrunde. Ein gestörter Mineralisationsprozess der Knochengrundsubstanz durch einen Mangel an verfügbarem Calcium und Phosphat führt im Rahmen einer Osteomalazie zu einem defekten Einlagern von Mineralien in die Knochenmatrix. Bei einer fortschreitenden Osteoidbildung durch die Osteoblasten ist der Mineralgehalt des Knochengewebes somit vermindert. Insgesamt ist dabei die Osteoblastentätigkeit vermindert (Oppenheimer und Snodgrass 1980). Umbauprozesse mit Resorption des kortikalen Knochens im Schaftbereich und dessen Ersatz durch unverkalktes Osteoid können bei Krafterwirkungen zur Instabilität und möglichen Verformungen oder Frakturen des unzureichend mineralisierten weicheren Knochens führen. Als Rachitis bezeichnet man den defekten Mineralisationsvorgang im Bereich der Wachstumsfugen, was zu einem beeinträchtigten Wachstum der epiphysären Knorpelzone mit unkoordiniertem Einsprossen von Blutgefäßen, Desorganisation und einer Verbreiterung der metaphysären Wachstumsfugen führt. Daraus resultieren ein vermindertes Längenwachstum sowie eine Deformierung der Knochen (Oppenheimer und Snodgrass 1980, Glorieux 1991, Greer 1994, Parfitt 1997). Es wird parallel zur reduzierten Apatitbildung in den sich bildenden Knochen auch pränatal entstandener Knochen demineralisiert (Duc und Pohlandt 1984). Im Rahmen einer Osteopenie kommt es durch eine unzureichende Synthese oder eine erhöhte Resorption von Knochenmatrix zu einer Knochenarmut mit reduziertem Gehalt an Knochengewebe. Dies äußert sich in einer verminderten Anzahl oder Dicke von Trabekulae im Bereich der Substantia spongiosa bzw. in einer reduzierten Dicke der Substantia compacta (Kortikalis). Die Osteopenie führt nicht zur Beteiligung der Wachstumsfugen, da der Mineralisationsprozess nicht gestört ist (Rauch und Schoenau 2002, Vachharajani et al. 2009).

Allen bei der neonatalen Osteopenie vorkommenden Pathomechanismen gemeinsam ist die Folge einer Verminderung von physikalischer und radiologischer Knochenmineraldichte sowie des Knochenmineralgehalts (Ward et al. 2003).

### 2.2.2 Pathogenese

Die Pathogenese der Erkrankung ist multifaktoriell, wobei der wichtigste Risikofaktor die Frühgeburtlichkeit und ihre Folgen darstellt. Die genannten physiologischen postnatalen Veränderungen und Umbauprozesse der Knochenstruktur setzen bei Frühgeborenen schneller ein als bei Neugeborenen (Rigo et al. 2000). Der natürliche intrauterine, auf den Feten in einer starken Wachstumsphase abgestimmte Mineralisationsprozess wird vorzeitig unterbrochen und kann extrauterin je nach Stadium der Unreife nicht in gleichem Maße ersetzt werden, sodass es insgesamt zu einem Abfall der physikalischen Knochendichte kommt mit den beschriebenen Pathomechanismen (Rigo und Senterre 2006).

Eine bedeutende Ursache ist die unzureichende Versorgung mit Mineralsalzen. Da die Mineralisation des Knochens maßgeblich im 3. Trimenon der Schwangerschaft erfolgt, haben Frühgeborene trotz hohem Bedarf entsprechend niedrigere Körperspeicher an Calcium und Phosphat und sind auf eine hinreichende postnatale Versorgung angewiesen. Für die enterale Resorption spielen verschiedene Einflussfaktoren eine Rolle. Sie steigt mit zunehmendem postnatalen Alter und Reife an und wird durch Vitamin D gesteigert (Shaw 1976, Salle et al. 2000). Eine höhere Aufnahme von Calcium durch bessere Bioverfügbarkeit wird aus Muttermilch im Vergleich mit Formulanahrung mit einer Absorptionsrate von 60-70% statt 35-60% beobachtet. Wichtig ist ferner der Fettgehalt der Milch bei mit Pflanzenöl angereicherten Nahrungen, da es zu einer vermehrten Calciumausscheidung im Stuhl durch Bindung an freie Fettsäuren kommen kann (Carnielli et al. 1996). Intrauterine Absorptionsraten können über die reine enterale Zufuhr nicht erreicht werden, sodass durch Anreicherung von Muttermilch oder spezielle Frühgeborenenahrung ein Vielfaches der Mineralsalze zugeführt werden muss (Jochum 2005). So wird die im Rahmen der menschlichen Evolution an die Bedürfnisse reifer Neugeborenen angepasste Muttermilch aufgrund des relativ niedrigen Mineralgehalts für Frühgeborene in der Regel mit Calcium und Phosphat supplementiert. Es kann durch eine erhöhte Löslichkeit unter Kopplung an Glycerophosphat eine Calciumzufuhr bis zu 90 mg/kg/d erreicht werden (Rigo et al. 2007). Ein zu hoher Mineralgehalt der Nahrung kann jedoch zu einer Hyperosmolarität führen mit einer möglichen Ausfällung der Mineralsalze, wodurch es zu Nephrokalzinose, erhöhter Stuhlviskosität sowie verlängerter Zeit der Darmpassage mit schweren Nebenwirkungen bis zum Ileus oder zur nekrotisierenden Enterokolitis kommen kann (Koletzko et al. 1988, Lucas und Cole 1990, Quinlan et al. 1995). Die enterale Phosphatresorption ist mit ca. 80-90% unabhängig von

der Herkunft der Milch recht hoch und hängt unter anderem von der Calciumzufuhr ab, über deren Steigerung sie erhöht werden kann (Trotter und Pohlandt 2002, Demarini 2005). Phosphat wird in höherem Maße für wichtige metabolische Prozesse und das Zell- und somit Gewebewachstum benötigt und bei Mangel primär hierfür verwendet (Pohlandt und Mihatsch 2004). Durch die gegenseitige Abhängigkeit mit Calcium bei der Hydroxylapatitbildung führt ein Phosphatmangel auch zum reduzierten Calciumeinbau in die Knochen und konsekutiv zu Hypercalciämie und Hypercalciurie. Dieser Prozess kann durch eine gesteigerte Phosphatzufuhr wieder vermindert werden (Holland et al. 1990). Europäische und amerikanische Empfehlungen zur täglichen oralen Zufuhr von Calcium reichen von 120-140 mg/kg bis zu 150-220 mg/kg und zur täglichen Phosphatzufuhr von 65-90 mg/kg bis zu 75-140 mg/kg mit einem Verhältnis von Calcium zu Phosphat von 1,5-2 zu 1 (Agostoni et al. 2010, Abrams 2013).

Die orale Zufuhr reicht anfangs bei sehr unreifen Frühgeborenen in der Regel nicht aus, da die Aktivität und Funktion des Magen-Darm-Trakts durch die generelle Unreife noch eingeschränkt sind (Neu 2007). Eine langfristige parenterale Ernährungstherapie erhöht ebenfalls das Risiko der Entwicklung einer neonatalen Osteopenie, wobei durch bessere Löslichkeitsprodukte das Auftreten der Ausfällung von Mineralsalzen trotz höherer Zufuhr deutlich vermindert wurde (Greer 1994, Bishop et al. 2003). Empfehlungen zur täglichen Dosierung bei parenteraler Ernährung liegen zwischen 1,25-1,5 mmol/dl Calcium und 1,29-1,45 mmol/dl Phosphat, es sollte eine jeweilige tägliche Zufuhr von ca. 1,5-2,25 mmol/kg erreicht werden (Koo und Tsang 1991, Bishop et al. 2003).

Renale Mineralverluste durch vermehrte Ausscheidung oder mangelnde Rückresorption sind als Risikofaktor ebenso relevant und werden neben der Mineralzufuhr und der Nierenfunktion maßgeblich iatrogen beeinflusst durch die Gabe von Diuretika (Atkinson et al. 1988). Eine Medikation mit Kortikosteroiden, Methylxanthinen oder Antikonvulsiva erhöht zusätzlich das Risiko der Entwicklung einer Osteopenie (Kruse 1982, Zanardo et al. 1995, Shrivastava et al. 2000). Seltene Ursachen eines renalen Phosphatverlusts können genetisch bedingte Erkrankungen sein wie die familiäre hypophosphatämische Rachitis, renale tubuläre Azidose oder das De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom (Glorieux 1991).

Vitamin D ist für den Knochen- und Mineralmetabolismus ebenfalls bedeutsam und steigert u.a. die intestinale Calcium- und Phosphatabsorption und an der Niere die tubuläre Calciumreabsorption. Über die Plazenta wird der Fetus mit 25(OH)-Vitamin D<sub>3</sub> sowie teils mit aktiviertem 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> versorgt, dessen Hauptteil jedoch aus der fetalen

Niere kommt, da der Fetus ab der 24. SSW zu dessen Bildung aus 25(OH)-Vitamin D<sub>3</sub> fähig ist (Vachharajani et al. 2009). Der Bedarf des Frühgeborenen an Vitamin D hängt von den eigenen Reserven bei Geburt ab, die durch Gestationsalter und mütterlichen Speicher maßgeblich beeinflusst werden (Park et al. 1987, Salle et al. 2000). Frühgeborene sind grundsätzlich fähig zur intestinalen Resorption von Vitamin D und dessen Hydroxylierung zu 25(OH)-Vitamin D<sub>3</sub> (Robinson et al. 1981). Diese Prozesse können jedoch eingeschränkt sein durch verminderte intestinale Resorption aufgrund der Unreife bzw. einen Mangel an Gallensäuren sowie durch Organerkrankungen oder enzymale Unreife (Hoff et al. 1979). Ohne zusätzliche Substitution reicht die alleinige Zufuhr von Vitamin D in der Muttermilch mit einem relativ geringen Gehalt von 25-50 IE/l postnatal nicht aus (Reeve et al. 1982). Europäische und amerikanische Empfehlungen zur täglichen oralen Zufuhr von Vitamin D liegen aktuell zwischen 800-1000 IE und 200-400 IE, wobei in den USA und Kanada die handelsübliche Milch im Gegensatz zu Europa per Gesetz mit Vitamin D angereichert wird (Calvo et al. 2004, Agostoni et al. 2010, Abrams 2013). Selten können auch hereditäre Rachitisformen wie die Vitamin-D abhängige Rachitis Typ I (Mutationsdefekt der 1-alpha-Hydroxylase mit fehlender Synthese des aktiven Vitamin D<sub>3</sub>) und Typ II (Mutation im Vitamin D-Rezeptorgen mit folgender peripherer Resistenz) vorliegen (Schnabel 2004).

Bei der Entstehung der neonatalen Osteopenie wurde auch eine plazentare Mitbeteiligung als Ursache ermittelt. Ein eigener Vitamin D-Metabolismus im Plazentagewebe ist auch für den maternofetalen Phosphattransfer bedeutsam (Weisman et al. 1979). Risikofaktoren wie Plazentainsuffizienz mit intrauteriner Wachstumsretardierung, plazentare Infektionen sowie eine Präeklampsie als Ursachen einer ossären Demineralisierung stützen diese Hypothese (Bosley et al. 1980, Ryan et al. 1988, Holland et al. 1990).

Als weiterer wichtiger Einflussfaktor hat sich die körperliche Aktivität und mechanische Stimulation herausgestellt. In Anlehnung an das Modell des "Mechanostat" von Frost bestimmt die Knochenverformung durch die aktive Muskulatur den Knochenaufbau (bzw. -abbau bei Immobilität) sowie die Knochenfestigkeit, welche gemäß der einwirkenden Kräfte angepasst wird (Frost 1987). Als biologisches Korrelat hierfür wurde das Netzwerk der Osteozyten im Knochen erkannt (Marotti 2000, Schoenau 2006). Frühgeborene sind auch bei neurologisch und zerebralsonographisch unauffälligen Befunden postnatal und bis zum Erreichen des Geburtstermin deutlich muskelhypotoner und bewegungsärmer als Neugeborene (Kakebeeke et al. 1998). Schwere Erkrankungen wie eine Sepsis,

intraventrikuläre Hämorrhagien und verlängerte maschinelle Beatmung oder längerfristige Sedierung verstärken diese Bewegungsarmut. Es konnten die Auswirkungen einseitiger Bewegungsarmut durch zentralnervöse Schädigung mit resultierender Reduktion der Knochenstärke auf der jeweiligen Seite mittels Quantitativem Ultraschall gezeigt werden (Eliakim et al. 2002). In mehreren Studien war ein positiver Effekt auf Knochenaufbau und -mineralisation sowie Gewichtszunahme durch gezielte Bewegungstherapie bei Frühgeborenen nachweisbar (Moyer-Mileur et al. 1995, Moyer-Mileur et al. 2000, Nemet et al. 2002, Litmanovitz et al. 2007, Vignochi et al. 2008, Chen et al. 2010).

### **2.2.3 Klinik**

Es kommt zum Auftreten der Erkrankung etwa zwischen der 6. bis 12. Lebenswoche, wobei sie klinisch meist inapparent verläuft (Backstrom et al. 1996). Zunächst zeigt sich nur indirekt laborchemisch eine Störung des Mineralhaushalts mit folgender Demineralisierung der Knochen und schließlich ein irregulärer Knochenumbau sowie ein verkürztes Längenwachstum (Bishop et al. 2003). Es kommt zu einer diffusen Osteopenie des gesamten Skeletts. Das klinische Bild kann je nach Schweregrad variieren mit Deformitäten des Schädels (Eindrückbarkeit als Craniotabes bis Caput quadratum), des Brustkorbs ("Rachitischer Rosenkranz" mit Anschwellung der Knorpel-Knochen-Grenze der Rippen, "Harrison-Furche" mit thorakalen Einziehungen am Zwerchfellansatz), der Wirbelsäule (Kyphoskoliose) und der Extremitäten. In schweren Verlaufsfällen kommt es zu pathologischen Frakturen v.a. der Rippen und Extremitäten oder auch Sinterungsfrakturen der Wirbelkörper (Pohlandt 1994a, Barness 2000, Adler et al. 2004, Herting 2010). Eine ausgeprägte thorakale Instabilität kann zu einer respiratorischen Insuffizienz führen (Glasgow und Thomas 1977). Augenfehlstellungen und Sehstörungen werden als Sekundärfolgen der Deformitäten des weichen Schädelskeletts vermutet (Pohlandt 1994b).

### **2.2.4 Inzidenz**

Radiologische Veränderungen zeigen sich bei ca. 55% aller Frühgeborenen mit einem Geburtsgewicht unter 1000 g und bis 30% unter 1500 g (Callenbach et al. 1981, Lyon et al. 1987, Koo et al. 1989c). Frakturen werden bei allen Frühgeborenen in 1,2% und unter 1500 g Geburtsgewicht in etwa 2% diagnostiziert (Amir et al. 1988, Koo et al. 1989c). Bei bestehender neonataler Osteopenie erhöht sich das Frakturrisiko bei einem Geburtsgewicht zwischen 1000 und 1500 g auf 15% und unter 800 g auf bis zu 73% (Koo et al. 1989c).

## **2.2.5 Labordiagnostik**

### **2.2.5.1 Bestimmung von Calcium, Phosphat und Alkalischer Phosphatase im Serum**

Die Regulation des Knochenstoffwechsels ist sehr komplex. Calcium und Phosphat werden neben der intestinalen Resorption durch renale Ausscheidung und Rückresorption und den ossären Ein- und Ausbau sowie durch körpereigene Hormone und Vitamin D gesteuert. Die alleinige Serumbestimmung von Calcium und Phosphat ist für die Früherkennung oder auch Verlaufskontrolle nicht gut geeignet, da vor allem der Calciumspiegel lange konstant gehalten wird durch die komplexe Rolle im Gesamtorganismus und ein Abweichen von der Norm beider Parameter verschiedene Ursachen haben kann (Wolf und Otten 1983, Lyon und McIntosh 1984, Ryan et al. 1993, Faerk et al. 2002, Herting 2010). Bestimmte Konstellationen können jedoch auf eine Osteopenie hindeuten. Der Serumcalciumspiegel ist in der Regel normwertig oder ggf. erhöht als Folge einer deutlichen Hypophosphatämie mit konsekutiver Hypercalciämie durch mangelnden Einbau beider Mineralsalze in den Knochen (Lyon et al. 1984). Der Phosphatspiegel kann normal sein, ist jedoch meist erniedrigt bei Phosphatmangel, welcher häufig Ursache einer Osteopenie ist (Cooke 1989, Greer 1994, Bishop et al. 2003). Radiologisch sichtbare Zeichen der neonatalen Osteopenie sind mit Serumphosphatwerten unter 1,8 mmol/l assoziiert (Aiken et al. 1993). Frühe Veränderungen der mangelnden Mineralisation und Dichte entgehen dem Röntgenbild. Die Kombination aus einer Phosphatniedrigung unter 1,8 mmol/l und einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase über 900 U/l erreichte im postnatalen Alter von 3 Monaten laut Backström et al. als Screening-Methode für einen erniedrigten Knochenmineralgehalt eine Sensitivität von 100% mit einer Spezifität von 70% (Backstrom et al. 2000). Die Alkalische Phosphatase wird als ubiquitär verfügbarer Marker des Knochenbaus in der klinischen Praxis der Diagnostik der neonatalen Osteopenie eingesetzt (Koo et al. 1989a). Im Neugeborenenalter spiegelt die Gesamtheit der alkalischen Phosphatase mit ca. 90% im Wesentlichen das Isoenzym des Knochens wider, sodass die Messung des Gesamtzyms bei Ausschluss einer Lebererkrankung ausreicht (Koo 1996). Bei Frühgeborenen kann innerhalb der ersten sechs Lebenswochen mit einem Rückgang zum Geburtstermin zusätzlich das Isoenzym der intestinalen alkalischen Phosphatase des fetalen Typs vorliegen, welches einen Anteil bis zu 50% ausmachen kann (Crofton 1987, Crofton und Hume 1987). Erhöhte Werte der alkalischen Phosphatase innerhalb der ersten Lebenswochen werden als Hinweis auf eine Störung der Knochenmineralisation angesehen



(Schoenau et al. 2003). Ein Anstieg auf das Fünffache der Erwachsenennorm wurde als Hinweis für das Vorliegen einer Osteopenie beschrieben (Kovar et al. 1982). Ebenso zeigten sich in weiteren Studien Hinweise, dass die alkalische Phosphatase für das Monitoring der Osteopenie geeignet sei (Glass et al. 1982, Lucas et al. 1989). Eine Heilung der Osteopenie soll durch die Normalisierung der Serumwerte im Verlauf nachvollzogen werden können (Glass et al. 1982, Laing et al. 1985). Diese Beobachtung ließ sich in weiteren Studien jedoch nicht uneingeschränkt bestätigen, sodass eine fehlende Erhöhung allein nicht zum Ausschluss einer Osteopenie führen sollte (Lindroth et al. 1986, Pittard et al. 1992, Faerk et al. 2002).

### **2.2.5.2 Bestimmung von Calcium und Phosphat im Urin**

Eine in der klinischen Praxis übliche und geeignetere Methode zur Diagnostik der Osteopenie stellt die Urinbestimmung von Phosphat und Calcium dar. Eine niedrige oder fehlende renale Ausscheidung ist Hinweis auf eine maximale tubuläre Rückresorption als Indikation für einen Mangelzustand. Bei Phosphatmangel zeigt sich eine verminderte bis fehlende Phosphatausscheidung bei konsekutiver Hypercalciurie (Senterre et al. 1983, Lyon und McIntosh 1984). Bei einem relativen Calciumdefizit kommt es neben einer fehlenden Calciumausscheidung bei einer Normo- oder leichten Hypocalciämie durch einen sekundären Hyperparathyreoidismus zur Hyperphosphaturie (Glorieux 1991). Beide Substrate sollten in geringer Konzentration im Gleichgewicht ausgeschieden werden. Nach heutigem Erkenntnisstand ist bei einer Urinausscheidung von über 1,2 mmol/l Calcium und mehr als 0,4 mmol/l Phosphat die Knochenmineralisation gewährleistet aufgrund einer ausreichenden Serumkonzentration, welche etwa der intrauterinen Aufnahme entsprechen soll (Pohlandt 1994c, Trotter und Pohlandt 2002). Zu berücksichtigen ist jedoch der erhebliche medikamentöse Einfluss auf die renale Ausscheidung. Es kommt u.a. durch Schleifendiuretika und Methylxanthine zur vermehrten Ausscheidung von Calcium sowie durch Dexamethason zur Ausscheidung von Phosphat (Atkinson et al. 1988, Zanardo et al. 1995, Shrivastava et al. 2000). Durch entsprechend häufig durchgeführte Therapien lässt sich oftmals keine sichere Aussage zum aktuellen Mineralsalzgehalt und -bedarf treffen.

### **2.2.5.3 Bestimmung von Vitamin D im Serum**

Die Bestimmung von Vitamin D und seinen Metaboliten im Serum kann differentialdiagnostisch in Kombination mit weiteren Laborparametern zur Diagnostik der Osteopenie beitragen. Erhöhte  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ -Werte treten meist in Folge eines Mineralmangels (v.a.

Phosphatmangel) auf, durch  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  wird die enterale Resorption von Calcium und Phosphat erhöht (Koo et al. 1989b).  $25(\text{OH})$ -Vitamin  $\text{D}_3$  ist der am reichlichsten vorhandene zirkulierende Metabolit und spiegelt den endogenen und exogenen Haushalt sowie die Funktion der Leber wider, das Vitamin D in  $25(\text{OH})$ -Vitamin  $\text{D}_3$  umzuwandeln. Beim hospitalisierten Frühgeborenen reflektiert es im Wesentlichen die exogene Zufuhr an Vitamin D (Greer 1994). Erniedrigte Werte treten bei Vitamin D-Mangel, Erkrankungen mit Einschränkung der hepatobiliären Funktion oder auch bei Therapie mit Antikonvulsiva auf (Yu et al. 1971, Hoff et al. 1979, Al-Jurayyan et al. 2002, Borusiak et al. 2012).

#### **2.2.5.4 Bestimmung weiterer biochemischer Marker des Knochenbaus**

Verschiedene biochemische Marker weisen auf einen Umbau des Knochengewebes hin. Es kann ein Knochenaufbau durch Serumbestimmung der von Osteoblasten synthetisierten alkalischen Phosphatase, Osteocalcin oder C-terminalen Propeptid des Procollagens Typ I (PICP) nachgewiesen werden. Hinweise auf Knochenabbau zeigen sich durch Messung von Kollagenabbauprodukten wie Hydroxyprolin, Pyridinolin und Deoxypyridinolin sowie Cross-linked Aminoterminalen Telopeptid des Typ I Collagen (INTP) im Urin oder Cross-linked Carboxyterminalem Telopeptid des Typ I Collagen (ICTP) im Serum (Akesson 1995). Bei Früh- und Neugeborenen gibt es vornehmlich Messungen von Osteocalcin und alkalischer Phosphatase im Serum sowie Hydroxyprolin und Pyridinolin im Urin (Koo 1996). Diese Parameter sind als Zeichen eines gesteigerten Umbaus bei Früh- und Neugeborenen im ersten Lebensmonat erhöht (Tsukahara et al. 1996, Gfatter et al. 1997, Naylor et al. 1999, Ng et al. 2002). In der klinischen Praxis sind sie jedoch aufgrund der relativ ausgeprägten Variabilität für eine Diagnosestellung der Osteopenie bisher nicht einsetzbar (Koo et al. 1990, Greer et al. 1991, Pittard et al. 1992, Alwaidh et al. 1998).

#### **2.2.6 Radiologische Verfahren**

##### **2.2.6.1 Röntgenbild**

Als klassische Methode ist das konventionelle Röntgenbild zur Darstellung der Struktur und Integrität des Knochens geeignet (Ranke und Schoenau 2004). Bei Früh- und Neugeborenen können im Rahmen der klinischen Routine angefertigte Röntgenbilder des Thorax zur Beurteilung der Knochenmineralisation verwendet werden. Radiologische Merkmale der neonatalen Osteopenie zeigen sich in Form einer generalisierten Skelettdemineralisation mit Verlust der Strahlendichte aller Skelettanteile, sind jedoch in

der Regel nicht vor der vierten Lebenswoche sichtbar (Pohlandt 1985). Der verminderte Mineralgehalt ist an den Claviculae und Rippen gut sichtbar, die Kortikalis wirkt scharf gezeichnet, die Spongiosa dagegen hypodens (Herting 2010). Als Zeichen abnormalen Knochenumbaus können erweiterte Wachstumsfugen, periostale Knochenneubildungen an den Schäften der langen Röhrenknochen sowie bei schwereren Verläufen Frakturen der Wirbelkörper, Rippen oder langen Röhrenknochen mit Kallusbildung sichtbar sein (Koo et al. 1982, Amir et al. 1988, Bishop 1989, Adler et al. 2004). Nachteile dieses Verfahrens liegen neben der Strahlenbelastung in der schlechten Sensitivität, eine Verminderung des Knochenmineralgehalts ist erst ab ca. 30-40% sichtbar (Ardran 1951, Gilsanz 1998).

## **2.2.6.2 Osteodensitometrie**

### **2.2.6.2.1 Radiographische Absorptiometrie (RA)**

Bei der RA wird meistens ein standardisiertes zweidimensionales Röntgenbild der Hand angefertigt und die Knochenmineraldichte durch den Vergleich der Strahlenabsorption des Knochens mit einem Aluminiumstück bekannter Dichte als Kalibrationskörper ermittelt. Durch computergestützte Systeme kann die Evaluation erleichtert und eine bessere Präzision erreicht werden (Zamberlan et al. 1996, Mora et al. 2003). Mithilfe einer zweiten lateralen Aufnahme, bspw. eines Fingers, ist eine Volumenbestimmung mit Angabe einer echten volumetrischen Dichte (in  $\text{g Al/cm}^3$ ) und eine Korrektur des Weichteilgewebes möglich. Referenzwerte des Zeigefingers für Kinder wurden von Rijn et al. publiziert (van Rijn et al. 2000a). Zamberlan et al. untersuchten ebenfalls Kinder und junge Erwachsene (Zamberlan et al. 1996). Die effektive Strahlendosis beträgt  $1 \mu\text{Sv}$  (Mora et al. 2003).

### **2.2.6.2.2 Digitale Radiogrammetrie (DXR)**

Als Weiterentwicklung der in den 1960er-Jahren entwickelten Radiogrammetrie werden seit einigen Jahren konventionelle Röntgenbilder von der Hand mithilfe einer computergestützten Bild- und Texturanalyse ausgemessen (Barnett und Nordin 1960, Jorgensen et al. 2000, Mentzel et al. 2007). Es handelt sich um ein planares Verfahren. Es werden für die Metakarpalknochen der Metakarpalindex und die kortikale Dicke ermittelt. Annäherungsweise erfolgt die Abschätzung der Knochenmineraldichte (DXR-BMD in  $\text{g/cm}^2$ ) durch Verrechnung der kortikalen Dicke pro Fläche mit einer Konstanten für die Mineraldichte. Die Kurz- und Langzeitpräzision ist als gut einzustufen mit einem

Variationskoeffizienten von 0,46% bzw. 0,43% (Bottcher et al. 2005, Dhainaut et al. 2011). Die Strahlendosis beträgt 1  $\mu$ Sv (Jorgensen et al. 2000).

In Studien konnte gezeigt werden, dass dieses Verfahren zur Abschätzung und auch als Screening-Verfahren zur Verlaufskontrolle der Knochenmineraldichte bei Kindern gut geeignet ist (Jorgensen et al. 2000, Malich et al. 2003, Mentzel et al. 2007). Es wird ferner bei chronisch kranken Patienten eingesetzt, bei welchen häufig Röntgenaufnahmen der linken Hand zur Bestimmung des Knochenalters durchgeführt werden (Mentzel et al. 2005, Mentzel et al. 2006). Für das Kindesalter liegen Normwerte vor (Malich et al. 2003, van Rijn et al. 2004). Für Neugeborene gibt es bisher wenig Daten (Beyers et al. 1994).

### **2.2.6.2.3 Dual Energy X-ray Absorptiometrie (DXA)**

Dieses Verfahren zur quantitativen Messung der Knochendichte ist weltweit verbreitet und zählt zum heutigen Goldstandard in der Diagnostik der Osteoporose (Genant et al. 1996, Blake und Fogelman 2001, Bachrach 2007). Die DXA hat die Methoden der Dual Photonen Absorptiometrie (DPA) sowie Single Photonen Absorptiometrie (SPA) und Single X-ray Absorptiometrie (SXA) ersetzt. Über eine Röntgenröhre werden Strahlungen zweier Energielevel erzeugt, welche den Körper durchlaufen und dann mit getrennten Detektoren gemessen werden. Die Strahlen werden von Weichteilen und Knochen energieabhängig unterschiedlich absorbiert, wobei die Differenz bei niedrigen Strahlenenergien im Vergleich zu hohen Energien geringer ist. Aus den beiden Absorptionsprofilen kann der Gehalt an Muskeln und Fettgewebe sowie der Knochenmineralgehalt errechnet werden (bone mineral content = BMC in g). Er wird in der Regel als Knochenmasse pro Knochenfläche angegeben (areal bone mineral density = aBMD in  $\text{g}/\text{cm}^2$ ) und wird als Maß für die Knochenmasse unter Volumenapproximation in ein Dichtemaß umgerechnet. Es können sowohl Messungen des gesamten Körpers als auch verschiedener Körperregionen (proximaler Femur, LWS, Unterarm) durchgeführt werden (Schweizer et al. 2004). Kortikaler und spongioser Knochen werden gemeinsam gemessen ohne Möglichkeit der Differenzierbarkeit. Die effektive Strahlendosis bei Kindern wird in der Literatur je nach Gerät, Messort, Modus sowie Untersuchungsdauer etwas unterschiedlich angegeben und reicht von  $< 1 \mu\text{Sv}$  (Njeh et al. 1997b, Mora et al. 2003) über 1-5  $\mu\text{Sv}$  (Koo et al. 1995, Thomas et al. 2005) bis zu 4-9  $\mu\text{Sv}$  (Blake et al. 2006). Der Präzisionsfehler hängt maßgeblich vom umgebenden Weichteilgewebe ab und beträgt ca. 1-3 % bei einer Richtigkeit von ca. 5-10% (Svendsen et al. 1995, Kann 2001). Es handelt sich um eine planare und nicht um eine volumetrische Messung mit annähernder

Schätzung der Knochenmineraldichte, was sich als Nachteil im Kindesalter bei wachsendem Skelett herausstellt. Die Knochengröße beeinflusst die aBMD erheblich, sodass diese erhöht ist bei größeren Knochen (Lochmuller et al. 2000). Ein Anstieg der aBMD als Folge von Größenwachstum des Knochens oder Zunahme der realen Knochendichte ist somit nicht sicher voneinander differenzierbar. Für Langzeitstudien im Kindesalter ist die DXA somit nur eingeschränkt unter Berücksichtigung von Störgrößen einsetzbar. Weiterhin können Bewegungsartefakte zu einer vergrößerten Messfläche bis 9% mit erhöhtem BMC bis 13% und einer erhöhten aBMD bis 4% führen (Koo et al. 1995). Es konnte zudem ein Einfluss des Fettgewebes bei der DXA nachgewiesen werden mit steigender Messgenauigkeit bei größerem Fettgewebsanteil im Rahmen einer Adipositas (Hangartner und Johnston 1990, Yu et al. 2012).

Es gibt für Kinder aller Altersklassen Referenzdaten, welche mit DXA-Geräten verschiedener Hersteller und an unterschiedlichen Körperregionen erstellt wurden (Salle et al. 1992, Lapillonne et al. 1994, Faulkner et al. 1996, Koo et al. 1996, Molgaard et al. 1997, Rigo et al. 1998, Matsukura et al. 2000, Avila-Diaz et al. 2001, Godfrey et al. 2001, Arikoski et al. 2002, Braillon et al. 2002, van der Sluis et al. 2002, Cromer et al. 2004).

Bei Neugeborenen zeigte sich ein Zusammenhang von DXA-Messwerten mit Geburtsgewicht und Gestationsalter (Chan 1992, Salle et al. 1992, Koo et al. 1996, Rigo et al. 1998, Avila-Diaz et al. 2001, Ahmad et al. 2010). Frühgeborene haben im Vergleich zu Neugeborenen erniedrigte Werte, welche auch bei Erreichen des Geburtstermin zunächst bestehen bleiben, im Verlauf aber ein Aufholwachstum zeigen (Yeste et al. 2004, Ahmad et al. 2010, Quintal et al. 2014). Diese Differenz zeigte sich auch nach Korrektur von Alter und Gewicht (Avila-Diaz et al. 2001). In einigen Studien konnte bei ehemaligen Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen eine verminderte aBMD auch im weiteren Verlauf bis zum Jugendalter nachgewiesen werden (Zamora et al. 2001, Chan et al. 2008, Abou Samra et al. 2009).

#### **2.2.6.2.4 Quantitative Computertomographie (QCT)**

Die quantitative Computertomographie ist ein Verfahren, bei dem mittels eines CT-Scanners Schnittbilder angefertigt werden. Parallel wird ein Kalibrations-Phantom als Referenzstandard der Dichte von Hydroxylapatit mit gescannt. Durch Abgleich mit diesem und Umrechnung der Hounsfield-Werte erlaubt die QCT die Bestimmung einer echten volumetrischen Knochenmineraldichte (volumetric bone mineral density, vBMD in

mg/cm<sup>3</sup>). Moderne Geräte können auch Muskel- und Fettgewebe messen. Nachteile der QCT sind die Strahlenbelastung sowie hohe Kosten und geringe Verfügbarkeit (Gilsanz 1998). Bei Kindern ergeben sich bei der QCT zum Teil sehr hohe Strahlendosen von 70 bis 400  $\mu$ Sv im Vergleich zur pQCT mit max. 2  $\mu$ Sv (Schoenau 1998). Die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) ermöglicht Messungen an den Extremitäten mit geringerer Strahlendosis zur Bestimmung und Differenzierung von Knochendichte und Struktur wie Markfläche, Kortikalisfläche und -dicke (Schweizer et al. 2004). Vorteil dieser Methode ist gerade bei Kindern die hohe Präzision durch den im Vergleich geringeren Fettgehalt und die hohe Reproduzierbarkeit. Die in vivo Präzision liegt bei Kindern im Bereich eines Variationskoeffizienten von 0,8-2,5% (Gilsanz 1998).

Referenzwerte der QCT im Kindesalter gibt es wenig. Für Neugeborene liegen kaum Daten vor (Brailon et al. 1996). Es wurden bei Kindern und Jugendlichen Messdaten zur QCT im Bereich der Wirbelsäule veröffentlicht (Gilsanz et al. 1988, Fredericks et al. 1990, Gilsanz et al. 1991, Gilsanz et al. 1994, Mora et al. 1994, Brailon et al. 1996). Es gibt jedoch einige Daten für die periphere QCT an Unterarm und Tibia von Neugeborenen und Kindern (Schoenau et al. 2000, Neu et al. 2001, Schoenau et al. 2002, Moyer-Mileur et al. 2008, Viljakainen et al. 2010). Bei ehemaligen männlichen Frühgeborenen konnte im Vergleich zu Neugeborenen im Alter von 7 Jahren eine verminderte kortikale Fläche und Dicke im Bereich Tibia nachgewiesen werden (Abou Samra et al. 2009).

### **2.2.6.3 Quantitativer Ultraschall (QUS)**

Als Ultraschall werden mechanische Wellen mit Frequenzen außerhalb des menschlichen Hörvermögens mit 20 kHz bis ca. 1 GHz bezeichnet, die im Gegensatz zu Röntgenstrahlen ein Medium zur Ausbreitung benötigen und dabei durch Absorption und Streuung einem Energieverlust unterliegen (Gregg et al. 1997). Die Abschwächung der Intensität und die Verminderung der Schwingungsamplitude und Energie sind von Volumen, Dichte und Elastizität des Materials abhängig. Die Schallgeschwindigkeit wird hierbei vor allem von der Dichte und Elastizität des Körpers bestimmt, die Schwächung entsteht vornehmlich durch die Absorption im Material und Streuung an Inhomogenitäten (Mohr et al. 2004). Etwa seit dem zweiten Weltkrieg wird Ultraschall in der Medizin zur Diagnostik verwendet. Im Jahr 1984 wurde sein Einsatz zur Beurteilung von Knochen empfohlen (Langton et al. 1984). Seither wurde dieses Verfahren zunehmend erforscht und weiterentwickelt. Die Ausbreitungsgeschwindigkeit von Ultraschallwellen ist am höchsten in kristallinen Festkörpern und am niedrigsten in Gasen wie Luft. Der Geschwindigkeits-

bereich für Flüssigkeiten und biologisches Gewebe liegt dazwischen. Der kompakte Knochen ähnelt kristallinen Festkörpern, dem trabekulären Knochen nähern sich die Geschwindigkeiten von Weichteilgewebe an (Barkmann und Gluer 2006). So breiten sich die Schallwellen am höchsten im elastischen dichten Knochen aus mit einem höheren Amplitudenverlust bezogen auf die Schallwellenfrequenz im Vergleich zur Passage von Weichgewebe oder schwächerem Knochen (Gregg et al. 1997). Dies zeigt sich beim Vergleich von Schallleitungsgeschwindigkeiten in langen Röhrenknochen mit einer Verminderung um 50% bei Verlauf quer statt längs zur Längsachse (Barkmann und Gluer 2006). Im Gegensatz zum gängigen reflexiven Verfahren in der bildgebenden Ultraschalldiagnostik beruht der Quantitative Ultraschall auf dem Transmissionsverfahren (Antich et al. 1991). Hierbei wird die Ultraschallwelle vom Sender durch die zu untersuchende knöcherne Struktur zum getrennt angeordneten Empfänger geleitet. Je nach verwendeter Methode unterscheidet man das Quer- oder Längstransmissionsverfahren (Barkmann 1999). Die üblichen Schallfrequenzen liegen je nach Methode bei 0,2 bis 1,2 MHz (Mohr et al. 2004). Das Ergebnis ist ein quantitativer Messwert, der Aufschluss über Knocheneigenschaften wie Masse, Struktur oder Qualität geben soll. Als Maßeinheiten werden beim Quantitativen Ultraschall entweder die Laufzeit des Schallimpulses als Schallleitungsgeschwindigkeit (speed of sound - SOS) oder die frequenzabhängige Schallabschwächung (broadband ultrasound attenuation - BUA) bestimmt. Die SOS wird mithilfe des Verhältnisses von Abstand der Ultraschallwandler und Laufzeit der Schallwellen zwischen ihnen berechnet in Meter pro Sekunde (m/s). Die Schallabschwächung hängt von der Schallfrequenz ab, mit der sie näherungsweise linear ansteigt und wird in Form der BUA gemessen in Dezibel pro Megahertz (dB/MHz) (Mohr et al. 2004). Eine Vielzahl verschiedener Geräte ermöglicht heutzutage die quantitative Ultrasonometrie an unterschiedlichen Körperregionen wie bspw. Kalkaneus, Tibia, Patella, Radius und Phalangen (Mora et al. 2003).

Der Quantitative Ultraschall steht derzeit als einziges strahlenfreies und somit besonders in der Pädiatrie als attraktives Verfahren für die Beurteilung der Knochenqualität zur Verfügung. Weitere Vorteile sind die kostengünstige Anschaffung und Unterhaltung, es handelt sich um eine raumsparende und transportable Methode, welche schnell und einfach durchführbar ist und sogar bettseitig eingesetzt werden kann (Mohr 2002). Die Knochendichte kann nur 60 bis 75% der Knochenfestigkeit erklären (Njeh et al. 2001). Da Ultraschallwellen nicht nur von der Dichte, sondern auch von Struktur und Mikroarchitektur des Knochens beeinflusst werden, kann der QUS voraussichtlich

zusätzliche Informationen über die mechanische Qualität und Bruchfestigkeit von Knochen liefern im Vergleich zu herkömmlichen Verfahren wie DXA und QCT (Kaufman und Einhorn 1993, Genant et al. 1996, Barkmann und Gluer 2006).

Nachteile bestehen in möglichen Messfehlern durch Positions- und Repositionsfehler, Luftblasen in Kopplungsmedien, Temperaturschwankungen sowie durch den Einfluss der Dicke des umgebenden Weichteilgewebes (Evans et al. 1995, Chappard et al. 2000, Ikeda und Iki 2004). Es fehlen auch geeignete Phantome zur Konstanzprüfung für die Kreuzkalibrierung verschiedener Geräte, wodurch der Vergleich von Messdaten erschwert ist (Njeh et al. 1997a, Gluer et al. 1999, Baroncelli 2008). Limitierend sind insgesamt noch die fehlende Standardisierung von Technik, Messgrößen und Qualitätssicherungsmaßnahmen, die fehlende Messmöglichkeit zentraler Skelettbereiche wie proximaler Femur oder Wirbelsäule sowie die entsprechend begrenzte Reproduzierbarkeit (Mohr et al. 2004).

Die Präzision in vivo der SOS wird je nach Verfahren und Gerät unterschiedlich mit etwa 0,3-1,6% bei Erwachsenen angegeben (Foldes et al. 1995, Fuerst et al. 1995, Genant et al. 1996, Hans et al. 1997, Njeh et al. 1997a, Hausler et al. 1999, Tromp et al. 1999, Barkmann et al. 2000, Baroncelli 2008, Knapp 2009). Bei Kindern findet man ähnliche Werte (Mora et al. 2003). Bei Neugeborenen variierten die Präzisionswerte zwischen 0,2 und 2% (Nemet et al. 2001, Rubinacci et al. 2003, Yiallourides et al. 2004, Liao et al. 2005, Teitelbaum et al. 2006, McDevitt und Ahmed 2007, Mercy et al. 2007, Fewtrell et al. 2008, Koo et al. 2008, Eliakim et al. 2009, Korakaki et al. 2010). Die BUA ist im Vergleich weniger präzise mit einem Variationskoeffizienten von 0,9-6,3% (Genant et al. 1996, Hans et al. 1997, Njeh et al. 1997a, Baroncelli 2008). Bei Kindern wird die Präzision mit 1,5-1,8% angegeben (Jaworski et al. 1995, Sawyer et al. 2001). Aktuelle Forschungsergebnisse zeigen deutliche Verbesserungen der Präzisionsmessungen am Kalkaneus (Daugochies et al. 2015).

Quantitative Ultraschallverfahren erlauben außerdem eine Abschätzung des Frakturrisikos (Gregg et al. 1997, Gluer et al. 2004, Khaw et al. 2004, Moayyeri et al. 2011). Aktuell wird vom Dachverband Osteologie zur Osteoporosediagnostik die DXA als Standardverfahren empfohlen, wobei auch Aussagen mittels Quantitativen Ultraschalls zum Frakturrisiko möglich sind und dieser bei Hochrisikopatienten sinnvoll eingesetzt werden kann<sup>1</sup>.

---

<sup>1</sup> [http://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014](http://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/osteoporose-leitlinie-2014)



### 2.2.6.3.1 Ultraschallverfahren der Längstransmission

In der vorliegenden Studie wurden Messungen des Quantitativen Ultraschalls mittels Längstransmission durchgeführt. Hierbei befinden sich mehrere Transducer im Ultraschallkopf als Ultraschallsender (Transmitter) und – empfänger (Receiver). Die mit einer Frequenz von 0,5-2 MHz (im Mittel 1,25 MHz) entsandte Ultraschallwelle breitet sich unter der Knochenoberfläche in Längstransmission aus (siehe Abbildung 1). Die gemessene Schallleitungsgeschwindigkeit (SOS) des Knochens wird aus den sich ausbreitenden und schließlich wieder aufgenommenen Schallwellen vom Empfänger (Receiver) errechnet (Hans et al. 1999, Mohr et al. 2004, Baroncelli 2008).

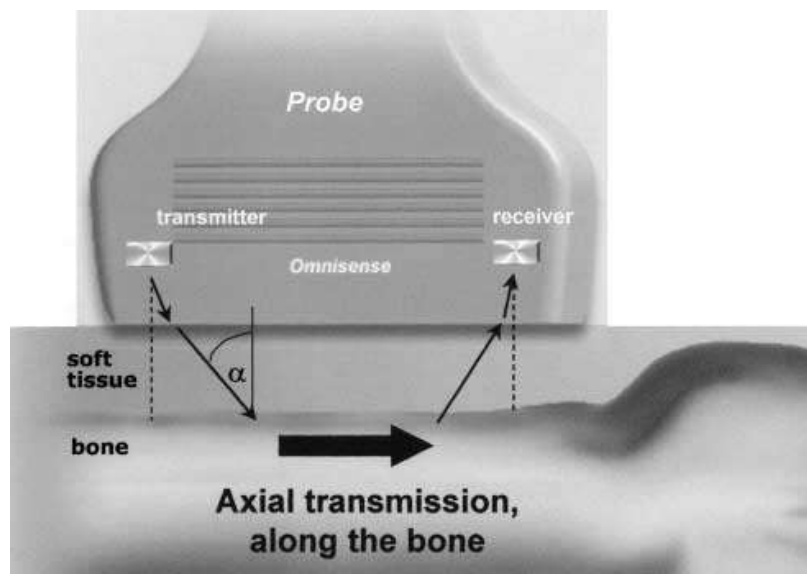
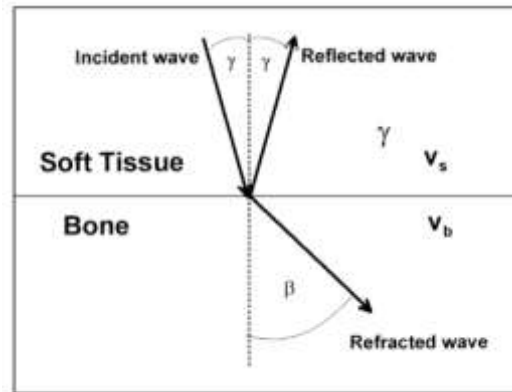


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Messung des Quantitativen Ultraschalls entlang des Knochens in Längstransmission (Nemet et al. 2001)

Die Schallwellen treffen zunächst nach Durchdringen des Weichteilgewebes in einem bestimmten Winkel auf der Knochenoberfläche (kritischer Winkel) ein und werden in Abhängigkeit von der Gewebedichte bzw. von der akustischen Impedanz gebrochen, weitergeleitet und verteilt in mehrere Richtungen (Hans et al. 1999).

In Abbildung 2 wurden schematisch die Reflexion und Brechung von Ultraschallwellen in Geweben dargestellt.



- β: Winkel der Ablenkung beim Eintritt der Ultraschallwellen in den Knochen
- γ: Winkel der Ablenkung beim Eintritt der Ultraschallwellen in das Weichteilgewebe
- v<sub>b</sub>: Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Knochen
- v<sub>s</sub>: Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Weichteilgewebe

Abbildung 2: Reflexion und Brechung von Ultraschallwellen im Gewebe (Barkmann et al. 2000)

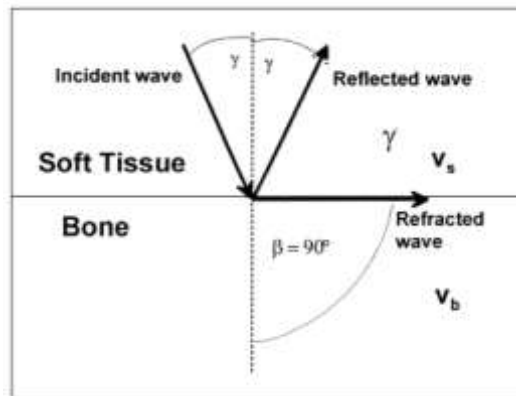
Zur Berechnung der Änderung der Ausbreitungsrichtung einer Welle beim Übergang in ein anderes Medium lässt sich gemäß des Snelliusschen Gesetzes (Snell's Law) folgende Gleichung aufstellen:

$$\frac{\sin(\beta)}{\sin(\gamma)} = \frac{v_b}{v_s}$$

Die Winkel β und γ sind unmittelbar voneinander abhängig. Bei einem definierten Winkel γ beträgt β genau 90°, hierbei bewegen sich die Ultraschallwellen exakt parallel zur Knochenoberfläche. Da bei 90° sin β = 1, lässt sich die Ausbreitungsgeschwindigkeit der Ultraschallwellen im Knochen (v<sub>b</sub>) folgendermaßen berechnen:

$$v_b = \frac{v_s}{\sin(\gamma)}$$

Ein Teil der ausgesandten Wellen wird direkt zum Schallkopf zurückreflektiert oder abgelenkt bzw. durchdringt den Knochen. Der größte Anteil passiert unter dem festgelegten kritischen Winkel γ das Weichteilgewebe und breitet sich vor Erreichen des Schallkopfempfängers parallel zur Knochenoberfläche aus (Mehta und Antich 1997). In Abbildung 3 wurde diese Form der Schallausbreitung im Knochen schematisch dargestellt.



- β: Winkel der Ablenkung beim Eintritt der Ultraschallwellen in den Knochen
- γ: Winkel der Ablenkung beim Eintritt der Ultraschallwellen in das Weichteilgewebe
- v<sub>b</sub>: Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Knochen
- v<sub>s</sub>: Geschwindigkeit der Ultraschallwellen im Weichteilgewebe

*Abbildung 3: Prinzip der Schallausbreitung parallel zur Knochenoberfläche (Barkmann et al. 2000)*

An jeder Stelle werden Schallanteile der Wellen wieder durch das Weichteilgewebe zur Hautoberfläche zurückemittiert und können vom Schallempfänger (Receiver) gemessen werden. Die sich parallel zum Knochen ausbreitenden Wellen bewegen sich aufgrund der hohen Schallleitungsgeschwindigkeit intrakortikal am schnellsten und werden als zuerst am Receiver ankommende Wellen gemessen (Hans et al. 1999). Die Geschwindigkeit hängt ebenfalls von der Knochenstruktur ab. Die Ultraschallwellen breiten sich bei dem im Mittel verwendeten Frequenzbereich von 1,25 MHz in der relativ dichten kortikalen Schicht deutlich schneller aus (ca. 4000 m/s) als in der angrenzenden trabekulären Schicht (ca. 1800 m/s) oder im Weichteilgewebe (1500 m/s) (Dubs 2002). Beeinflusst wird die SOS von der Elastizität, der Mineraldichte und Mikrostruktur sowie der kortikalen Dicke, wobei die beste Korrelation mit der Mineraldichte in der äußersten Knochenschicht besteht (Bouxsein und Radloff 1997, Njeh et al. 1999, Prevrhal et al. 2001, Sievanen et al. 2001). Sobald die kortikale Dicke des Knochens größer ist als die Wellenlänge der Ultraschallwelle (ca. 3 mm), breitet sich die Welle nur in Abhängigkeit von Materialeigenschaften wie der Knochenelastizität aus (Mohr et al. 2004). Bei geringerer Kortikalisdicke wie im Kindesalter reduziert sich die Schallgeschwindigkeit und nimmt in Abhängigkeit von der kortikalen Dicke bis 3 mm stetig zu (Njeh et al. 1999). Aufgrund der maximalen Eindringtiefe von 2 bis 6 mm kann nur eine Aussage über die äußeren Schichten der Knochenmatrix getroffen werden und somit nicht zum trabekulären Knochen (Hans et al. 1999).

### 2.2.6.3.2 Quantitativer Ultraschall im Kindesalter

Im Kindesalter ist der QUS als strahlenfreies und schnell durchführbares Verfahren gut anwendbar. Es gibt Referenzdaten zu verschiedenen Körperregionen wie Tibia (Lequin et al. 2000, Zadik et al. 2003), Kalkaneus (Mughal et al. 1997, Wunsche et al. 2000, Sawyer et al. 2001, van den Bergh et al. 2001, Zhu et al. 2007, Alwis et al. 2010, Goh et al. 2011) oder Phalangen (Barkmann et al. 2002, Halaba und Pluskiewicz 2004, Baroncelli et al. 2006). Mit zunehmendem Alter zeigt sich ein Anstieg der QUS-Werte bis etwa zum 20. Lebensjahr, welcher geschlechtsspezifisch bei Mädchen in der Pubertät etwas früher beginnt als bei den Jungen. Häufig konnte daneben ein Zusammenhang der QUS-Werte mit Körpergewicht oder -länge festgestellt werden (Mughal et al. 1997, Barkmann et al. 2002, Baroncelli et al. 2006, Alwis et al. 2010).

In mehreren Studien wurde bei Kindern und Jugendlichen der QUS mit anderen Verfahren wie DXA und QCT zur Bestimmung der Knochenqualität verglichen. Hierbei zeigte sich eine Korrelation von DXA-Werten mit unterschiedlich hohen Korrelationskoeffizienten im Vergleich mit QUS-Messwerten an Kalkaneus (Jaworski et al. 1995, Sundberg et al. 1998, Lum et al. 1999, Falcini et al. 2000, Njeh et al. 2000, van Rijn et al. 2000b, Brukx und Waelkens 2003, Fielding et al. 2003, Ahuja et al. 2006, Alwis et al. 2010), Phalangen (Pluskiewicz et al. 2002, Baroncelli et al. 2003, Halaba et al. 2005, Pluskiewicz et al. 2006, De Schepper et al. 2011), Tibia (Njeh et al. 2000) und Radius (Hartman et al. 2004). Der Vergleich von QUS mit QCT bei Kindern ergab eine relativ schwache Korrelation (Hung et al. 2004, Fricke et al. 2005, De Schepper et al. 2011). Die Bedeutung des QUS in der Vorhersage und Differenzierung von instabilen Knochen wurde in mehreren pädiatrischen Studien bestätigt. Bei Vorliegen einer Osteopenie im Kindesalter waren erniedrigte Messwerte im Vergleich zu gesunden Probanden nachweisbar (Jaworski et al. 1995, Njeh et al. 2000, Pluskiewicz et al. 2002). Es zeigten sich weiterhin bei gesunden und chronisch kranken Kindern verminderte QUS-Werte bei Vorliegen von Frakturen (Baroncelli et al. 2003, Suuriniemi et al. 2003, Schalamon et al. 2004, Mussa et al. 2011).

In den letzten Jahren wurden zunehmend Studien zur Einsatzmöglichkeit des QUS bei Früh- und Neugeborenen durchgeführt sowie zur Diagnostik der neonatalen Osteopenie (Wright et al. 1987, Nemet et al. 2001, Eliakim et al. 2002, Litmanovitz et al. 2003, Littner et al. 2003, Pereda et al. 2003, Rubinacci et al. 2003, Gonnelli et al. 2004, Litmanovitz et al. 2004, Littner et al. 2004a, Littner et al. 2004b, Regev et al. 2004, Yiallourides et al. 2004, Liao et al. 2005, Littner et al. 2005, McDevitt et al. 2005, Ritschl et al. 2005,

Teitelbaum et al. 2006, Tomlinson et al. 2006, Altuncu et al. 2007, Ashmeade et al. 2007, Chen et al. 2007, Litmanovitz et al. 2007, McDevitt et al. 2007, Mercy et al. 2007, Roggero et al. 2007, Tshorny et al. 2007, Fewtrell et al. 2008, Gursoy et al. 2008, Koo et al. 2008, Eliakim et al. 2009, Wright und Chan 2009, Bagnoli et al. 2010, Chen et al. 2010, Koo et al. 2010, Liao et al. 2010, Tansug et al. 2010, Pereira-da-Silva et al. 2011, Rack et al. 2011, Zuccotti et al. 2011, Chen et al. 2012, Ipek et al. 2012, Pereira-da-Silva et al. 2012, Schushan-Eisen et al. 2014).

In fast allen Fällen zeigte sich eine Korrelation der gemessenen QUS-Werte mit dem Gestationsalter, in einigen Studien auch mit weiteren anthropometrischen Daten wie bspw. dem Geburtsgewicht oder Kopfumfang. Frühgeborene wiesen im Vergleich zu Neugeborenen erniedrigte Werte zum Zeitpunkt der Geburt auf. Diese Differenz blieb zunächst bis zum errechneten Geburtstermin bestehen. Vor allem bei extremen Frühgeborenen waren postnatal stark abfallende QUS-Werte nachweisbar, welche im Verlauf anstiegen mit Annäherung an die Werte von reifen Neugeborenen ca. ab dem 6. Lebensmonat, was als Zeichen eines Aufholwachstums gewertet wird. Wright et al. konnten einen Zusammenhang zwischen QUS-Werten und der Knochenstabilität belegen durch Nachweis einer signifikanten Korrelation von QUS mit der mechanischen Versagenslast und dem durch Veraschung bestimmten Mineralgehalt der Knochen (Wright et al. 1987).

Eine tabellarische Übersicht über die genannte Literatur zum Thema QUS im Früh- und Neugeborenenalter wurde in Anlehnung an McDevitt und Ahmed in Tabelle Nr. 14 erstellt und im Anhang dieser Arbeit abgebildet (McDevitt und Ahmed 2007).

### **2.2.7 Therapie**

Primäres Ziel besteht vor allem bei extremer Frühgeburtlichkeit in einer Prävention der neonatalen Osteopenie. Durch eine adäquate Zufuhr von Calcium und Phosphat mittels spezieller Frühgeborennahrung oder Anreicherung von Muttermilch mit Mineralsalzen, lässt sich in der Regel ein ausgeglichener Knochenstoffwechsel erreichen. Europäische Empfehlungen zur täglichen oralen Zufuhr von Calcium liegen bei 120-140 mg/kg und Phosphat bei 65-90 mg/kg mit einem molaren Verhältnis von Calcium zu Phosphat von 1,5 zu 1 (Agostoni et al. 2010). Parenterale Ernährungslösungen sollten zwischen 1,25-1,5 mmol/dl Calcium und 1,29-1,45 mmol/dl Phosphat enthalten, es sollte eine jeweilige tägliche Zufuhr von ca. 1,5-2,25 mmol/kg erreicht werden (Koo und Tsang 1991, Bishop et al. 2003). Eine individuelle Anpassung und Steuerung der Mineralzufuhr lässt sich durch

regelmäßige Überwachung der Urinausscheidung von Calcium und Phosphat erreichen, welche über 1,2 mmol/l bzw. 0,4 mmol/l liegen sollte (Trotter und Pohlandt 2002). Laborchemische Messungen und osteodensitometrische Verfahren können zudem zur Früherkennung einer Osteopenie beitragen. Es sollte eine adäquate Vitamin D Zufuhr erfolgen. Aktuelle europäische Empfehlungen liegen bei einer Zufuhr für Frühgeborene von 800-1000 IE pro Tag (Agostoni et al. 2010). Der Einsatz von Medikamenten wie Diuretika, Kortikosteroiden und Methylxanthinen sollte mit Bedacht und unter Beachtung möglicher Nebenwirkungen erfolgen. Eine frühzeitig einsetzende Bewegungstherapie kann die Knochenmineralisation fördern (Moyer-Mileur et al. 2000, Litmanovitz et al. 2003). Sie sollte jedoch bei bereits manifester Erkrankung zurückhaltend durchgeführt werden. Insgesamt scheint die neonatale Osteopenie selbstlimitierend zu sein und bei wirksamer Therapie gut ausheilen zu können (Rigo und Senterre 2006).

### **2.2.8 Langzeitauswirkungen und Folgen der neonatalen Osteopenie**

Im Vergleich zu der direkten postnatalen Periode mit häufigerem Auftreten von Frakturen scheint dieses Risiko im Kindesalter nicht mehr erhöht zu sein (Amir et al. 1988, Dahlenburg et al. 1989). In Langzeitstudien zeigt sich ab dem Erreichen des errechneten Geburtstermin ein spontanes Aufholwachstum der Knochenmineralisation (Congdon et al. 1990). Dieser Aufholeffekt ehemaliger Frühgeborener im Vergleich zu Neugeborenen innerhalb des ersten Lebensjahres wird in weiteren Studien durch Messungen des Knochenmineralgehalts mit QUS und DXA bestätigt (Avila-Diaz et al. 2001, Yeste et al. 2004, Ritschl et al. 2005). Im korrigierten Alter von 6 Monaten liegt die zunächst reduzierte totale Knochenmineraldichte nach Korrektur bzgl. anthropometrischer Daten im Bereich von gleichaltrigen reifen Neugeborenen (Rigo und Senterre 2006). Ebenso soll mit 12 Monaten die skeletale Reife ehemaliger Frühgeborener mit derjenigen von reifen Neugeborenen vergleichbar sein (Koo et al. 1989c). Auch im weiteren Verlauf bis zu 16 Jahren zeigt sich bei ehemaligen Frühgeborenen zwar ein niedrigerer gesamter Knochenmineralgehalt im Vergleich zu Gleichaltrigen ehemals reifen Neugeborenen, welcher im Verhältnis auf Körper- und Knochengröße bezogen jedoch wiederum adäquat ist (Helin et al. 1985, Bowden et al. 1999, Fewtrell et al. 1999). Zamora et al. fanden wiederum eine auch nach Korrektur mit Länge und Gewicht erniedrigte Knochenmineraldichte bei präpubertären ehemals frühgeborenen Mädchen (Zamora et al. 2001). Es scheint einen Einfluss durch die neonatale Osteopenie auf das spätere Wachstum mit reduzierter Körperlänge und -gewicht im Kindes- und Schulalter zu geben (Lucas et al.

1989, Fewtrell et al. 2000). Jedoch sind Langzeitkonsequenzen bis ins Erwachsenenalter noch nicht erwiesen. Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem Geburtsgewicht bzw. Gewicht im ersten Lebensjahr und dem Knochenmineralgehalt im Erwachsenenalter (Cooper et al. 1997, Gale et al. 2001). Im Rahmen der Erforschung möglicher Risikofaktoren der Osteoporose konnte ein Zusammenhang des Gewichts zur Geburt und während der Kindheit mit der Menge der Knochensubstanz im Erwachsenenalter gezeigt werden (Cooper et al. 2008). Zudem gibt es Anzeichen für intrauterine und postnatale Einflüsse auf das Knochenwachstum mit erhöhtem Risiko der Entwicklung einer späteren Osteoporose (Jones et al. 1999, Javaid und Cooper 2002, Land und Schoenau 2008). Hierfür sind weitere Langzeitstudien erforderlich, gegenwärtig sind die langfristigen Auswirkungen der neonatalen Osteopenie für das Erreichen der maximalen Knochenmineraldichte im Erwachsenenalter noch nicht abschätzbar (Rigo und Senterre 2006).

### **3. Fragestellung und Zielsetzung der Arbeit**

Die Überwachung der Knochenmineralisation ist bereits im Neugeborenenalter wichtig, da vor allem im Bereich der neonatologischen Intensivmedizin das Krankheitsbild der neonatalen Osteopenie eine bedeutende Rolle spielt. Betroffen hiervon sind Frühgeborene, insbesondere mit einem niedrigen Geburtsgewicht unter 1.500 Gramm und Neugeborene unter Langzeittherapie mit Diuretika und Kortikosteroiden oder neuromuskulären Erkrankungen. Komplikationen wie rachitische Erscheinungen sowie pathologische Knochenbrüche können auftreten. Daher ist ein regelmäßiges Monitoring nicht nur der laborchemischen Knochenparameter sondern auch eine Beurteilung der Eigenschaften der Knochen von hoher Bedeutung.

Ein genaues Verständnis der Einflussfaktoren auf den Knochenstatus des Neugeborenen ist somit ebenso essentiell wie eine zu diesem Zweck geeignete diagnostische Methode. Als strahlungsfreies, nicht belastendes und bettseitig einsetzbares Verfahren scheint die Knochenbeurteilung mithilfe von Quantitativem Ultraschall in Form der Schalleitungs- bzw. Knochenleitgeschwindigkeit (speed of sound, SOS) hierfür im klinischen Alltag bestens geeignet zu sein.

Für den Einsatz und das Verständnis dieses neuartigen Verfahrens ist jedoch nicht nur die Erhebung ausreichend vieler Daten erforderlich, sondern auch die Beurteilung hinsichtlich möglicher Einflussfaktoren.

Diese prospektive monozentrische klinische Studie wurde daher mit folgenden Zielpunkten durchgeführt:

- 1.) Bestimmung der Präzision des Gerätes (in vitro und in vivo)
- 2.) Erhebung lokoregionaler Referenzdaten des QUS an der Tibia bei kaukasischen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt
- 3.) Darstellung möglicher Einflussfaktoren auf die Knochenleitgeschwindigkeit (SOS)
- 4.) Evaluation verschiedener Messorte bei Neugeborenen (Tibia, Radius und Humerus)
- 5.) Beurteilung der praktischen Anwendbarkeit der Methode bei Neu- und Frühgeborenen



## 4. Probanden und Methoden

### 4.1 Probanden

#### 4.1.1 Studiendesign

Die Messungen des QUS am Knochen mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P™ wurden im Zeitraum zwischen Mai 2009 und März 2011 bei insgesamt 233 kaukasischen Frühgeborenen und Neugeborenen vorwiegend auf der Wochen- und Säuglingsstation (Station 1) der Universitätsfrauenklinik Jena und teilweise auf der Neonatologischen Intensivstation II (Station Neo II ITS, Perinatalzentrum) der Universitätskinderklinik Jena durchgeführt. Es wurden 219 reife Neugeborene (107 weiblich, 112 männlich) und 14 Frühgeborene (6 weiblich, 8 männlich) untersucht. Das Gestationsalter lag zwischen 28 + 3 und 41 + 5 SSW (Mittelwert  $39,0 \pm 1,8$  SSW, Median 39), das Geburtsgewicht lag zwischen 590 und 4930 g (Mittelwert  $3363,5 \pm 557,4$  g, Median 3360). Die Untersuchung erfolgte innerhalb der ersten Lebenswoche bei den reifen Neugeborenen (Mittelwert  $1,8 \pm 1,3$  Tage, Median 2) bzw. innerhalb der ersten 11 Lebenstage (Mittelwert  $5,1 \pm 3,5$  Tage, Median 4) bei den Frühgeborenen und wurde immer von der gleichen untersuchenden Person durchgeführt.

Die Studie wurde vor Beginn von der Ethikkommission der Friedrich-Schiller-Universität Jena (2419-11/08) genehmigt und es wurde das schriftliche Einverständnis mindestens eines Elternteils vor Beginn der Untersuchung eingeholt.

Kinder mit folgenden Ausschlusskriterien wurden nicht in die Studie aufgenommen:

- Nicht-kaukasische Herkunft
- Knochenerkrankungen
- Neuromuskuläre Erkrankungen
- Stoffwechsel-Erkrankungen
- Renale und endokrine Erkrankungen
- Syndromale und genetische Erkrankungen
- Schwere ZNS-Erkrankungen
- Angeborene Infektionen
- Therapie mit Glucocorticoiden
- Mütterliche Osteomalazie

Kinder mit folgenden Kriterien wurden für die Referenzdatenbestimmung ausgeschlossen:

- Hypo- und Hypertrophie (Geburtsgewicht < 10. oder > 90. Perzentile)
- Mütterlicher Gestationsdiabetes

## **4.1.2 Datenerhebung**

### **4.1.2.1 Neonatale Daten**

Zusätzlich zu den erhobenen Messdaten wurden aus den Krankenakten der Probanden folgende geburtsbezogene Parameter dokumentiert:

- Geburtsdatum
- errechneter Geburtstermin
- korrigierter Geburtstermin
- Geschlecht
- Gestationsalter
- Postnatales Alter
- Geburtsgewicht
- Aktuelles Gewicht
- Körperlänge bei Geburt
- Kopfumfang bei Geburt
- Brustumfang bei Geburt
- Trophik
- APGAR 1 / 5 / 10
- NA-pH
- NV-pH
- Einling / Mehrling
- Geburtsmodus
- Krankheiten / Infektionen
- Medikamentöse Therapie
- Sonstiges

### **4.1.2.2 Maternale Daten**

Es wurden außerdem folgende maternale Parameter hinsichtlich pränataler Risikofaktoren und graviditätsbezogener sowie bereits vorbestehender Erkrankungen erhoben:

- Geburtsdatum
- Anzahl Schwangerschaften insg.
- Anzahl Geburten insg.
- Tokolyse
- Adipositas
- Prä-/Eklampsie
- Endokrinologische Erkrankungen
- Diabetes mellitus / Gestationsdiabetes
- Mütterliche Osteomalazie
- Nikotinabusus in Schwangerschaft
- Medikamenteneinnahme
- Sonstiges

### **4.1.3 Einteilung der Probanden in Gruppen**

Zur Beantwortung der unterschiedlichen Fragestellungen wurden die Probanden in Gruppen eingeteilt. Es erfolgte eine Unterteilung in Neu- und Frühgeborene anhand des Gestationsalters ( $\pm 37+0$  SSW). Zur Referenzdatenbestimmung wurde die Gruppe der Neugeborenen weiterhin anhand des Geschlechts in eine männliche und in eine weibliche Gruppe unterteilt. Zur Darstellung möglicher Einflussfaktoren auf die Knochenleitgeschwindigkeit erfolgten spezifische Einteilungen je nach Fragestellung (z. B. Hypotrophie, Hypertrophie und mütterlicher Gestationsdiabetes).

## 4.2 Methoden

### 4.2.1 Quantitativer Ultraschall

#### 4.2.1.1 Sonometer Sunlight Omnisense 7000P<sup>TM</sup>

Die Studie zur Osteosonometrie wurde mit dem Ultraschallgerät Sunlight Omnisense 7000P<sup>TM</sup> (Sunlight Med. Ltd. Tel Aviv, Israel) durchgeführt (siehe Abbildung 4).



Abbildung 4: Sonometer Sunlight Omnisense 7000P<sup>TM</sup> (Sunlight Med. Ltd. Tel Aviv, Israel)<sup>2</sup>

Es handelt sich hierbei um ein Gerät zur Messung des Quantitativen Ultraschalls mittels Längstransmission zur Bestimmung der Schallleitungsgeschwindigkeit (speed of sound - SOS) im kortikalen Knochen. Mithilfe verschiedener Ultraschallsonden können mit diesem Gerät unterschiedliche periphere Skelettabschnitte (Tibia, Radius und Phalangen der Hand) untersucht werden. In dieser Studie wurde die für Früh- und Neugeborene geeignete kleinste Ultraschallsonde (CS - cortex small) verwendet und die vom Hersteller in dieser Altersgruppe vorgesehenen Messungen an der Tibia sowie versuchsweise an Radius und Humerus durchgeführt. Zur Überbrückung des Luftwiderstands diente Ultraschallgel auf

---

<sup>2</sup> [www.sunlightmedical.com](http://www.sunlightmedical.com)

Wasserbasis. Die mit einer Frequenz von 0,5-2 MHz (im Mittel 1,25 MHz) entsandte Ultraschallwelle breitet sich unter der Knochenoberfläche in Längstransmission aus. In einem Ultraschallkopf befinden sich Ultraschallsender (Transmitter) und –empfänger (Receiver). Die gemessene Knochenleitgeschwindigkeit (SOS) ist die Zeit zwischen Senden und Empfangen des Ultraschallsignals, welche durch die SOS des Knochens, die SOS des umliegenden Weichteilgewebes, den durchschnittlichen Abstand zwischen Transducer und Knochen sowie dem Winkel zwischen Knochenoberfläche und Transducer im Schallkopf beeinflusst wird. Mittels der patentierten Omnipath™-Technologie erfolgt eine Elimination der beeinflussenden Effekte des Weichteilgewebes. Als Ergebnis wird die Zeit der schnellsten Schallwellen vom Sender entlang der Kortikalis zum Empfänger über eine definierte Strecke berechnet.

Vor der Messung erfolgt die Eingabe von Name, Geschlecht, Geburtsdatum, Gestationsalter, Gewicht und Körperlänge.

#### **4.2.1.2 Qualitätssicherung und Bestimmung der Gerätepräzision**

##### **4.2.1.2.1 System-Qualitäts-Prüfung (Langzeitpräzision in vitro)**

Nach jedem Einschalten des Gerätes wurde vor Beginn der Messungen eine temperaturabhängige Qualitätsprüfung mittels eines vom Hersteller mitgelieferten Phantoms aus homogenem Hartpolymer durchgeführt, welches die Ultraschallwellen in Abhängigkeit von der umgebenden Raumtemperatur in bekannter Geschwindigkeit weiterleitet (siehe Abbildung 5). Zur Bestimmung der Langzeitpräzision in vitro wurde der Variationskoeffizient dieser Messwerte über den gesamten Untersuchungszeitraum ermittelt.



*Abbildung 5: Qualitätsprüfung mittels Phantommessung (Phantom Perspex, Seriennummer 522)*

#### 4.2.1.2.2 Kurzzeitpräzision in vivo

Zur Bestimmung der Kurzzeitpräzision in vivo wurde bei 30 Neugeborenen eine Untersuchung mit je 2 Durchläufen hintereinander durchgeführt. Es erfolgten von der gleichen untersuchenden Person im Zeitraum von 5 bis 10 Minuten zwei Messungen am gleichen Messort der mittleren Tibia. Die Hautmarkierung wurde belassen, der Ultraschallkopf wurde zum zweiten Durchgang erneut aufgesetzt. Zur Präzisionsermittlung wurde der Variationskoeffizient dieser Messwerte bestimmt.

#### 4.2.1.3 Erhebung von Referenzdaten bei Neugeborenen an der Tibia

Die sonographische Messung erfolgte für alle Probanden unter gleichen Bedingungen. Zur Standardisierung wurde wie vom Gerätehersteller empfohlen immer an der linken Tibia gemessen. Bei allen Probanden wurde zunächst am Bein die Strecke zwischen Ferse und Oberseite der Patella mittels Maßband gemessen und halbiert. Der somit standardisiert ermittelte Messort wurde mittels eines hautfreundlichen weißen Stifts auf der anterioren Seite der Tibia quer zur Längsachse linear markiert (siehe Abbildungen 6 und 7). Handelsübliches Ultraschallgel wurde als Kopplungsmedium verwendet. Nach dessen Applikation wurde die Ultraschallsonde mit ihrem zentralen Markierungspunkt auf der zuvor eingezeichneten Linie platziert und die Längsachse der Tibia nach medial und lateral abgefahren. Bei ordnungsgemäßer Messung ertönte ein akustisches Signal zur Bestätigung. Zur Ermittlung der Schallleitungsgeschwindigkeit SOS waren jeweils mindestens 3 bis maximal 5 Messzyklen notwendig. Zur genaueren Präzision und Vermeidung zufälliger Fehler erfolgten bei jedem Probanden mindestens 2 Messungen aus denen der Mittelwert gebildet wurde. Variierten die Messergebnisse um mehr als ein Prozent (ca. 30 m/s), wurde eine dritte Messung durchgeführt und aus den zwei jeweils näher beieinander liegenden Ergebnissen der Mittelwert ermittelt. Die Gesamtdauer der Untersuchung mit Markierung von Messort und bis zu 3 Messungen lag im Bereich von max. 10 Minuten pro Proband.



Abbildungen 6 und 7: Messung an der Tibia mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P™

#### 4.2.1.4 Experimentelle SOS – Messungen an Humerus und Radius

Bei zehn Probanden wurden Messungen am linken Humerus (siehe Abbildung 8) und Radius (nicht abgebildet) durchgeführt mit dem Ziel der Etablierung eines weiteren Messortes zur Erhebung lokoregionaler Referenzdaten. Jedoch war es bei keinem der Probanden möglich, ein sonographisch ausreichend stabiles Signal zu erhalten, weder in Schaftmitte des Humerus oder distalem Drittel des Radius noch ober- oder unterhalb dieser bei anderen osteosonographischen Geräten üblichen Messorte.



Abbildung 8: Messung am Humerus mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P™

#### 4.2.2 Statistische Methoden

Nach Anonymisierung wurden die erhobenen Daten mit dem Programm Excel (Microsoft Office Excel 2007) verwaltet und unter Nutzung des Programms „Statistical Package for the Social Sciences“ (SPSS for Windows, Version 20.0) statistisch ausgewertet.

Die Deskriptive Statistik beinhaltete Mittelwert, Median, Varianz und Standardabweichung sowie Minimum und Maximum. Bei der Normwertbestimmung wurde zusätzlich das 95%-Konfidenzintervall dargestellt, welches die Sicherheit der Schätzung einer gesuchten Kenngröße angibt durch Nennung eines Wertebereichs um den gemessenen Parameter, innerhalb dessen der wahre messfehlerfreie Wert mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet wird. Die Varianz ist Ausdruck der Streuung von Messwerten durch Darstellung der mittleren quadratischen Abweichung der Messwerte vom Mittelwert (MW). Die Standardabweichung (SD) ergibt sich als Wurzel aus der Varianz.

Alle Daten wurden auf Normalverteilung überprüft. Dies erfolgte deskriptiv mithilfe von Histogrammen und Normalverteilungsplots sowie mittels Kolmogorow-Smirnow-Test bzw. Shapiro-Wilk-Test bei kleineren Gruppengrößen.

Die Präzisionsbestimmungen wurden mithilfe des Variationskoeffizienten errechnet, hierbei handelt es sich um die Darstellung der relativen Standardabweichung von Messwerten bzgl. des jeweiligen Mittelwertes der Messung ( $VK\% = SD / MW \cdot 100$ ). Die Präzision in vivo wurde nach Empfehlung von Gluer et al. berechnet (Gluer et al. 1995).

Der Vergleich von Mittelwerten zweier kontinuierlicher normalverteilter Merkmale auf signifikante Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurde mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Unterschiede und Gruppenvergleiche bei mehr als zwei Ausprägungen wurden mithilfe der einfaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA = Analysis of Variance) getestet und Einflussfaktoren auf die Knochenleitgeschwindigkeit SOS ermittelt. Einzelvergleiche der SOS-Mittelwerte pro Schwangerschaftswoche erfolgten nach der Bonferroni-Methode. Bei nicht normalverteilten Merkmalen wurde der Vergleich zweier Gruppen mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests durchgeführt, bei mehr als zwei unabhängigen Stichproben wurde der Kruskal-Wallis Test verwendet.

Bei Vorliegen einer Normalverteilung der Daten wurde die Assoziation zweier metrisch skalierten Messwerte wie bspw. Gestationsalter und Knochenleitgeschwindigkeit SOS mit dem Korrelationskoeffizienten nach Pearson ermittelt. Dieser drückt die Stärke der Korrelation aus durch Werte zwischen -1 (negative Korrelation), 0 (fehlende Korrelation) und +1 (positive Korrelation). Die Abweichung von 0 wird durch den Signifikanzwert (p-Wert) beurteilt. Je kleiner der p-Wert ist, umso eher kann man die Nullhypothese verwerfen, dass *kein* Zusammenhang zwischen den untersuchten Merkmalen besteht. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Spearman ermittelt.

Für die graphische Darstellung der SOS-Werte in Abhängigkeit von anderen Variablen wurde ein Streudiagramm gewählt. Als Ausdruck eines möglichen Zusammenhangs der Variablen dienten lineare Regressionsgeraden. Zur besseren Vergleichbarkeit zwischen SOS-Mittelwerten verschiedener Gruppen wurden Interpolationslinien eingezeichnet. Zusätzlich wurden ausgewählte Boxplots generiert zur Beschreibung der Verteilung der SOS-Werte in Subgruppen. Der durch die Medianmarkierung unterteilte Block bezeichnet den Bereich der 25% bis 75% Perzentile. Untere und obere Begrenzung stellen Minimum und Maximum dar. Statistische Ausreißer werden durch Kreise außerhalb abgebildet.

Die multivariate Analyse als Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen der SOS und mehreren erklärenden Variablen wurde mit der linearen Regressionsanalyse durchgeführt.

Allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5 % zugrunde gelegt ( $p < 0,05$ ).

## 5. Ergebnisse

### 5.1 Qualitätssicherung und Bestimmung der Gerätepräzision

#### 5.1.1 Langzeitpräzision in vitro

Während der Studie wurde eine tägliche Qualitätskontrolle mittels eines vom Hersteller empfohlenen Prüfkörpers (Phantom Perspex, Seriennummer 522) durchgeführt. Der über die gesamte Zeit ermittelte Variationskoeffizient (Langzeitpräzision in vitro) betrug 0,26% (siehe Tabelle 1).

**Tabelle 1: Darstellung der Langzeitpräzision in vitro**

Messung	MW SOS (m/s)	Mittlere SD SOS (m/s)	VK (%)
Phantom Perspex Nr. 522	2752	7,29	0,26

#### 5.1.2 Kurzzeitpräzision in vivo

Es wurde die Kurzzeitpräzision in vivo zur Untersuchung der Messgenauigkeit durch Doppelmessungen an der Tibia bei insgesamt 30 Neugeborenen anhand der von Gluer et al. empfohlenen Formel errechnet (Gluer et al. 1995). Der auf diese Weise ermittelte Variationskoeffizient betrug 0,39% (siehe Tabelle 2). Eine probandenbezogene Übersicht der erhobenen Daten für die Präzisionsberechnung wurde in Tabelle 3 abgebildet.

**Tabelle 2: Darstellung der Kurzzeitpräzision in vivo**

Messung	MW SOS (m/s)	Mittlere SD SOS (m/s)	VK (%)
Doppelmessungen bei 30 Neugeborenen an der Tibia	3041	11,9	0,39



**Tabelle 3: Probandenbezogene Datenübersicht zur Präzisionsbestimmung in vivo**

<b>Proband (Nr)</b>	<b>Mittelwert SOS (m/s)</b>	<b>SD (m/s)</b>	<b>VK (%)</b>
1	3134	5,7	0,18
2	2951	7,8	0,26
3	2910	10,6	0,36
4	3021	28,3	0,94
5	3156	2,8	0,09
6	3035	12,0	0,40
7	2911	12,7	0,44
8	2940	0,7	0,02
9	3085	9,9	0,32
10	3066	19,8	0,65
11	3081	2,8	0,09
12	3053	0,0	0,00
13	3184	2,8	0,09
14	2996	6,4	0,21
15	3227	4,9	0,15
16	3142	24,7	0,79
17	2866	12,7	0,44
18	3191	1,4	0,04
19	3056	6,4	0,21
20	2954	7,1	0,24
21	3012	5,7	0,19
22	3015	0,0	0,00
23	2948	3,5	0,12
24	2984	11,3	0,38
25	3029	2,8	0,09
26	3142	7,8	0,25
27	2990	20,5	0,69
28	3124	19,8	0,63
29	3025	12,7	0,42
30	2994	15,6	0,52

## 5.2 Patientencharakteristik

Es nahmen insgesamt 233 Probanden an der Studie teil, davon 219 Neugeborene (107 weiblich, 112 männlich) und 14 Frühgeborene (6 weiblich, 8 männlich). Das mittlere Gestationsalter der Gesamtgruppe (n = 233) betrug  $39,0 \pm 1,8$  SSW (Median 39 SSW), das mittlere Geburtsgewicht lag bei  $3363,5 \pm 557,4$  g (Median 3360 g), die mittlere Geburtslänge betrug  $50,5 \pm 3,1$  cm (Median 51 cm) und der mittlere Kopfumfang lag bei  $34,4 \pm 1,9$  cm (Median 34,5 cm). Eine genauere Datenübersicht wurde in Tabelle 4 dargestellt.

**Tabelle 4: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Gestationsalters**

	<b>Neugeborene (<math>\geq 37</math> SSW)</b>	<b>Frühgeborene (<math>&lt; 37</math> SSW)</b>
<b>Anzahl</b>	219	14
<b>weiblich / männlich</b>	107 / 112	6 / 8
<b>Einling / Zwilling</b>	216 / 3	12 / 2
<b>Gestationsalter in SSW MW <math>\pm</math> SD</b>	37+1 - 41+5 $39,3 \pm 1,2$	28+3 - 36+6 $33,9 \pm 2,7$
<b>Geburtsgewicht in g MW <math>\pm</math> SD</b>	2410 - 4930 $3430,3 \pm 467,4$	590 - 3400 $2319,3 \pm 794,2$
<b>Geburtslänge in cm MW <math>\pm</math> SD</b>	45 - 59 $50,9 \pm 2,4$	31 - 50 $43,5 \pm 6,1$
<b>Kopfumfang in cm MW <math>\pm</math> SD</b>	31 - 39 $34,6 \pm 1,5$	23 - 37 $31,4 \pm 4,8$

Beim Vergleich der somatischen Parameter aller reifen Neugeborenen fielen signifikante Unterschiede von Geburtsgewicht und Kopfumfang bei weiblichen und männlichen Probanden auf. Bei normalverteilten Daten erfolgte der Vergleich der nach Geschlecht unterteilten Gruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben. Die Ergebnisse wurden in Tabelle 5 dargestellt.

**Tabelle 5: Vergleich somatischer Parameter der Neugeborenen nach Geschlecht**

<b>Somatische Parameter</b>	<b>Weiblich (n=107)</b>	<b>Männlich (n=112)</b>	<b>p-Wert</b>
MW Gestationsalter (SSW) $\pm$ SD	$39,4 \pm 1,1$	$39,3 \pm 1,2$	0,50
MW Geburtsgewicht (g) $\pm$ SD	$3359,9 \pm 461,4$	$3497,5 \pm 465,3$	<b>0,03</b>
MW Geburtslänge (cm) $\pm$ SD	$50,7 \pm 2,4$	$51,1 \pm 2,5$	0,19
MW Kopfumfang (cm) $\pm$ SD	$34,2 \pm 1,5$	$34,9 \pm 1,5$	<b>0,001</b>
MW Brustumfang (cm) $\pm$ SD	$33,3 \pm 2,0$	$33,7 \pm 1,9$	0,16

Zur Klärung der Frage ob eine Referenzdatenbestimmung der Knochenleitgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Gestationsalter durchgeführt werden kann, wurden die erhobenen SOS-Mittelwerte der nach Gestationsalter pro Schwangerschaftswoche unterteilten Gruppen mithilfe der einfaktoriellen ANOVA untersucht und auf Unterschiede geprüft (siehe Tabelle 6). Hierbei konnte gezeigt werden, dass nicht alle Probandengruppen in einer Grundgesamtheit einen gleich hohen SOS-Mittelwert aufwiesen. Somit ließ sich schlussfolgern, dass eine auf das Gestationsalter bezogene Darstellung der gemessenen SOS-Parameter sinnvoll ist und eine entsprechende Auswertung der Daten erfolgen sollte.

**Tabelle 6: Zentrales Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse der SOS - Mittelwerte in Abhängigkeit vom Gestationsalter**

<b>Einfaktorielle ANOVA</b>					
<b>SOS-Mittelwert</b>					
	Quadratsumme	df	Mittel der Quadrate	F	Signifikanz
Zwischen den Gruppen	102887,9	4	25721,9	3,1	<b>,017</b>
Innerhalb der Gruppen	1767465,2	213	8297,9		
Gesamt	1870353,1	217			

Im Rahmen einer erweiterten Varianzanalyse wurden die Ergebnisse aller pro Schwangerschaftswoche erhobenen SOS-Mittelwerte innerhalb der nach Gestationsalter getrennten Gruppen unter Anwendung der Bonferroni-Methode verglichen. Hierbei wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha = 0,05$  zugrunde gelegt. Das Ergebnis dieses Vergleichs wurde in Tabelle 7 darstellt. Ein signifikanter Unterschied der SOS-Mittelwerte zeigte sich lediglich beim Vergleich der 38. und 41. Schwangerschaftswoche.

**Tabelle 7: Varianzanalyse der SOS-Mittelwerte pro Schwangerschaftswoche bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt nach der Bonferroni - Methode**

<b>Gestationsalter (SSW)</b>	<b>37</b>	<b>38</b>	<b>39</b>	<b>40</b>	<b>41</b>
<b>37</b>	–	n. s.	n. s.	n. s.	n. s.
<b>38</b>	n. s.	–	n.s.	0,06	<b>0,02</b>
<b>39</b>	n. s.	n. s.	–	n. s.	n. s.
<b>40</b>	n. s.	0,06	n. s.	–	n. s.
<b>41</b>	n. s.	<b>0,02</b>	n. s.	n. s.	–

n. s. = nicht signifikant

### 5.3 Referenzdatenbestimmung des QUS an der Tibia bei kaukasischen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Für die Referenzdatenbestimmung der Knochenleitgeschwindigkeit SOS an der Tibia bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt wurden die Daten von insgesamt 178 Probanden (85 weiblich, 93 männlich) verwendet. 40 Neugeborene wurden aufgrund von Hypo- bzw. Hypertrophie (Geburtsgewicht unter der 10. bzw. über der 90. Perzentile) oder aufgrund von mütterlichem Gestationsdiabetes aus dem Gesamtkollektiv ausgeschlossen. Zudem war es bei einem männlichen hypertrophen Probanden mehrfach nicht möglich, ein erfolgreiches Messsignal zu erhalten.

Aufgrund des festgestellten Unterschieds der Knochenleitgeschwindigkeit in Abhängigkeit vom Gestationsalter wurde die Probandengruppe zur genaueren Differenzierung in zwei Untergruppen unterhalb bzw. oberhalb der 40. Schwangerschaftswoche unterteilt mit Bestimmung der jeweiligen SOS-Mittelwerte. Es ließ sich bei diesen beiden Gruppen im t-Test für unabhängige Stichproben ebenfalls eine signifikante Differenz der SOS-Mittelwerte bestätigen ( $p = 0,04$ ).

Es erfolgte zusätzlich zur gesamten Referenzgruppe eine tabellarische und graphische Auswertung der SOS-Mittelwerte bezogen auf ein Gestationsalter unter- bzw. oberhalb der 40. Schwangerschaftswoche (Tabelle 8 und Abbildung 9).

**Tabelle 8: SOS-Referenzwerte mit 95%-Referenzbereich bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt**

Gestationsalter (SSW)	Anzahl	Geburtsgewicht (g) ± SD	SOS-Mittelwert (m/s) ± SD	95% Referenzbereich für den SOS-Mittelwert (m/s)	
				Untergrenze	Obergrenze
37+0 – 39+6	93	3271 ± 307	3028 ± 92	3009	3047
40+0 – 41+6	85	3581 ± 301	3057 ± 96	3036	3077
Gesamt	178	3419 ± 341	3041 ± 95	3027	3055

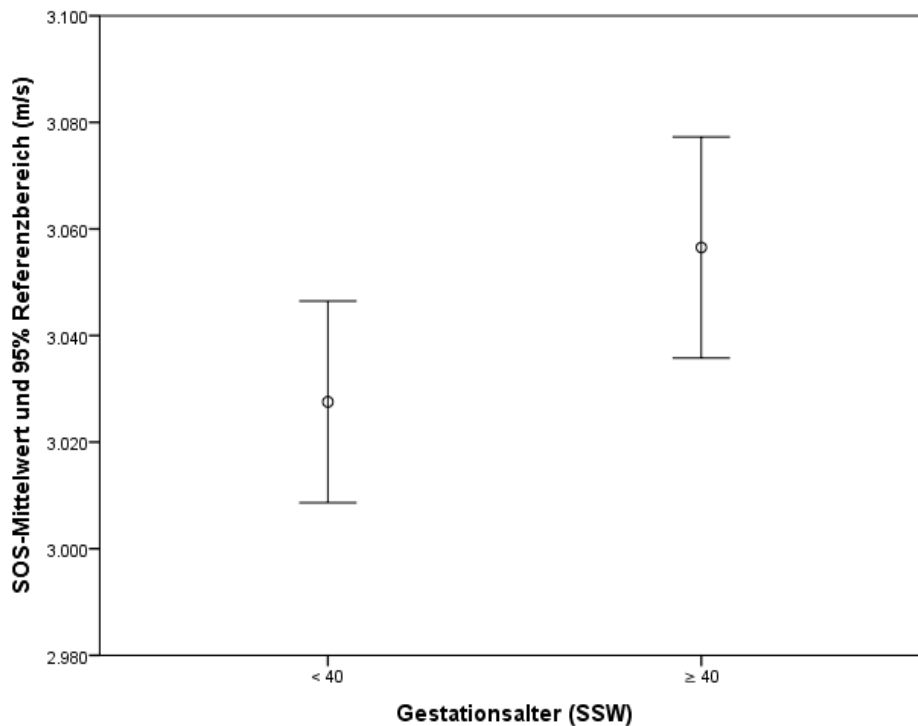


Abbildung 9: SOS-Mittelwerte in Abhängigkeit des Gestationsalters mit 95% -Referenzbereich bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Mit zunehmendem Gestationsalter war ein Anstieg der SOS zu verzeichnen. Unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche betrug der Mittelwert 3028 m/s, oberhalb lag er bei 3057 m/s. Die 95%-Referenzbereiche lagen jeweils zwischen 3009 und 3047 m/s bzw. zwischen 3036 und 3077 m/s bei einem Gestationsalter unterhalb bzw. ab der 40. Schwangerschaftswoche. Über alle 178 Probanden gemeinsam wurde ein SOS-Mittelwert von 3041 m/s sowie ein 95%-Referenzbereich zwischen 3027 und 3055 m/s bestimmt.

#### 5.4 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Zur genaueren Analyse wurden die einzelnen probandenbezogenen erhobenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom genauen Gestationsalter graphisch dargestellt. Hierbei ergab sich tendenziell ein Anstieg der Messwerte mit zunehmender Schwangerschaftswoche (siehe Abbildung 10). Der Korrelationskoeffizient nach Pearson bei normalverteilten Daten betrug in der Gesamtgruppe der untersuchten Neugeborenen 0,22 und war als signifikant einzustufen ( $p = 0,003$ ). Es wurde zusätzlich das 95% – Konfidenzband dargestellt.

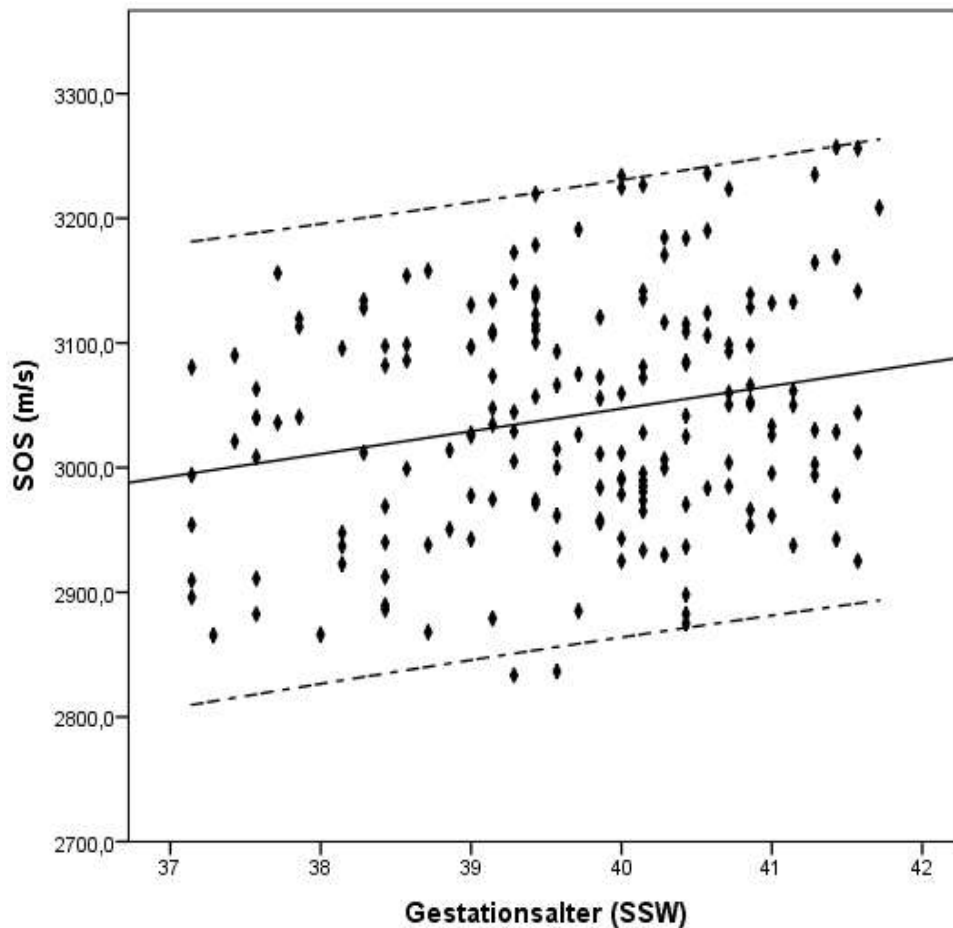


Abbildung 10: Darstellung der probandenbezogenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt mit 95%-Konfidenzband und Regressionsgerade

In Tabelle 9 wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit anderen Messdaten zusätzlich die SOS-Mittelwerte pro Schwangerschaftswoche bestimmt und tabellarisch mit Angabe von Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall, Gestationsalter und Geburtsgewicht abgebildet. Hierbei zeigten sich mit zunehmendem Gestationsalter tendenziell höhere SOS-Werte und ein ansteigendes Geburtsgewicht.

Pro Untergruppe lag die Anzahl der Probanden zwischen 19 und 60. Die SOS-Mittelwerte betragen minimal 3004 m/s und maximal 3069 m/s bei einer niedrigsten Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls von 2963 m/s bzw. einer maximalen Obergrenze von 3111 m/s.

**Tabelle 9: SOS-Mittelwerte pro SSW mit 95%-Konfidenzintervall bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt**

Gestationsalter (SSW)	Anzahl	Geburtsgewicht (g) ± SD	SOS-Mittelwert (m/s) ± SD	95%-Konfidenzintervall für den SOS-Mittelwert (m/s)	
				Untergrenze	Obergrenze
37+0 – 37+6	19	3050 ± 327	<b>3012 ± 87</b>	<b>2970</b>	<b>3053</b>
38+0 – 38+6	24	3239 ± 236	<b>3004 ± 97</b>	<b>2963</b>	<b>3045</b>
39+0 – 39+6	50	3370 ± 287	<b>3045 ± 89</b>	<b>3020</b>	<b>3071</b>
40+0 – 40+6	60	3539 ± 296	<b>3051 ± 94</b>	<b>3027</b>	<b>3076</b>
41+0 – 41+6	25	3682 ± 294	<b>3069 ± 102</b>	<b>3027</b>	<b>3111</b>

## 5.5 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Die gemessenen einzelnen probandenbezogenen SOS-Werte wurden außerdem in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht graphisch dargestellt mit Einzeichnung einer Regressionsgeraden (siehe Abbildung 11). Bei Werten des Geburtsgewichts zwischen 2550 g und 4150 g ließ sich in dieser Probandengruppe statistisch keine Korrelation von Knochenleitgeschwindigkeit und Geburtsgewicht nachweisen.

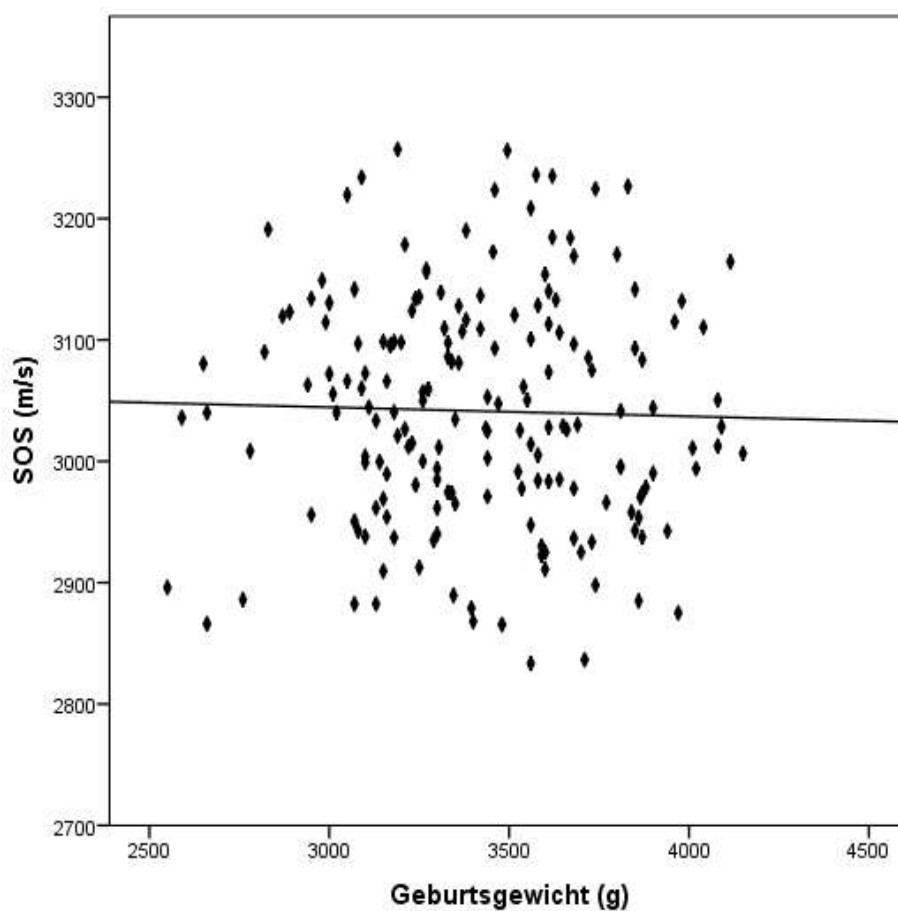


Abbildung 11: Darstellung der probandenbezogenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt mit Regressionsgerade



## 5.6 Geschlechtsabhängige Referenzdatenbestimmung des QUS an der Tibia bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Beim Vergleich der SOS-Werteverteilung in Abhängigkeit vom Geschlecht fiel auf, dass die männlichen Neugeborenen höhere SOS-Werte aufwiesen als die weiblichen. Bei normalverteilten Daten wurde der Vergleich der Probandengruppe mittels t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt. Der Unterschied der SOS-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Geschlecht war signifikant ( $p = 0,012$ ). In beiden nach Geschlecht getrennten Gruppen zeigte sich beim Vergleich der somatischen und reifebezogenen Parameter lediglich ein signifikanter Unterschied des Kopfumfanges ( $p = 0,04$ ), beim Geburtsgewicht war diese Differenz augenscheinlich, ließ sich jedoch statistisch nicht signifikant nachweisen ( $p = 0,06$ ). Die geschlechtsspezifische Datenauswertung wurde tabellarisch in Tabelle 10 dargestellt.

**Tabelle 10: Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht**

Gruppenvergleich nach Geschlecht	Weiblich	Männlich	p-Wert
Anzahl	85	93	
MW SOS (m/s) $\pm$ SD	3022,8 ( $\pm$ 93,4)	3058,3 ( $\pm$ 93,3)	<b>0,012</b>
MW Gestationsalter (SSW) $\pm$ SD	39,7 $\pm$ 1,1	39,7 $\pm$ 1,21	0,99
MW Geburtsgewicht (g) $\pm$ SD	3369,8 $\pm$ 338,8	3464,2 $\pm$ 338,1	0,06
MW Geburtslänge (cm) $\pm$ SD	50,6 $\pm$ 2,0	50,9 $\pm$ 2,1	0,24
MW Kopfumfang (cm) $\pm$ SD	34,4 $\pm$ 1,4	34,8 $\pm$ 1,4	<b>0,04</b>
MW Brustumfang (cm) $\pm$ SD	33,4 $\pm$ 1,7	33,7 $\pm$ 1,4	0,33

Daraufhin wurden zusätzlich geschlechtsabhängige Referenzwerte der SOS-Mittelwerte für die Gesamtgruppe aller weiblichen und männlichen Neugeborenen erstellt (Tabelle 11).

**Tabelle 11: SOS-Referenzwerte mit 95%-Referenzbereich bei eutrophen Neugeborenen in Abhängigkeit vom Geschlecht zum Zeitpunkt der Geburt**

Geschlecht	Anzahl	SOS-Mittelwert (m/s) $\pm$ SD	95%-Referenzbereich für den Mittelwert (m/s)	
			Untergrenze	Obergrenze
<b>Weiblich</b>	85	<b>3023 <math>\pm</math> 93</b>	<b>3003</b>	<b>3043</b>
<b>Männlich</b>	93	<b>3058 <math>\pm</math> 93</b>	<b>3039</b>	<b>3078</b>

### 5.6.1 Darstellung der SOS in Abhängigkeit von Geschlecht und Gestationsalter bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Trug man die probandenbezogenen SOS-Einzelwerte in Abhängigkeit vom Gestationsalter graphisch auf, zeigte sich auch in den nach Geschlecht getrennten Gruppen der Neugeborenen ein Anstieg der SOS-Werte mit dem Gestationsalter (siehe Abbildung 12). Bei normalverteilten Daten wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet, welcher bei der Gruppe der weiblichen Neugeborenen 0,31 betrug und statistisch signifikant war ( $p = 0,003$ ). In der Gruppe der männlichen Neugeborenen konnte keine signifikante Korrelation von SOS-Werten und Gestationsalter nachgewiesen werden. Es wurden jeweils zusätzlich das 95% – Konfidenzband sowie eine geschlechtsspezifische Regressionsgerade eingezeichnet.

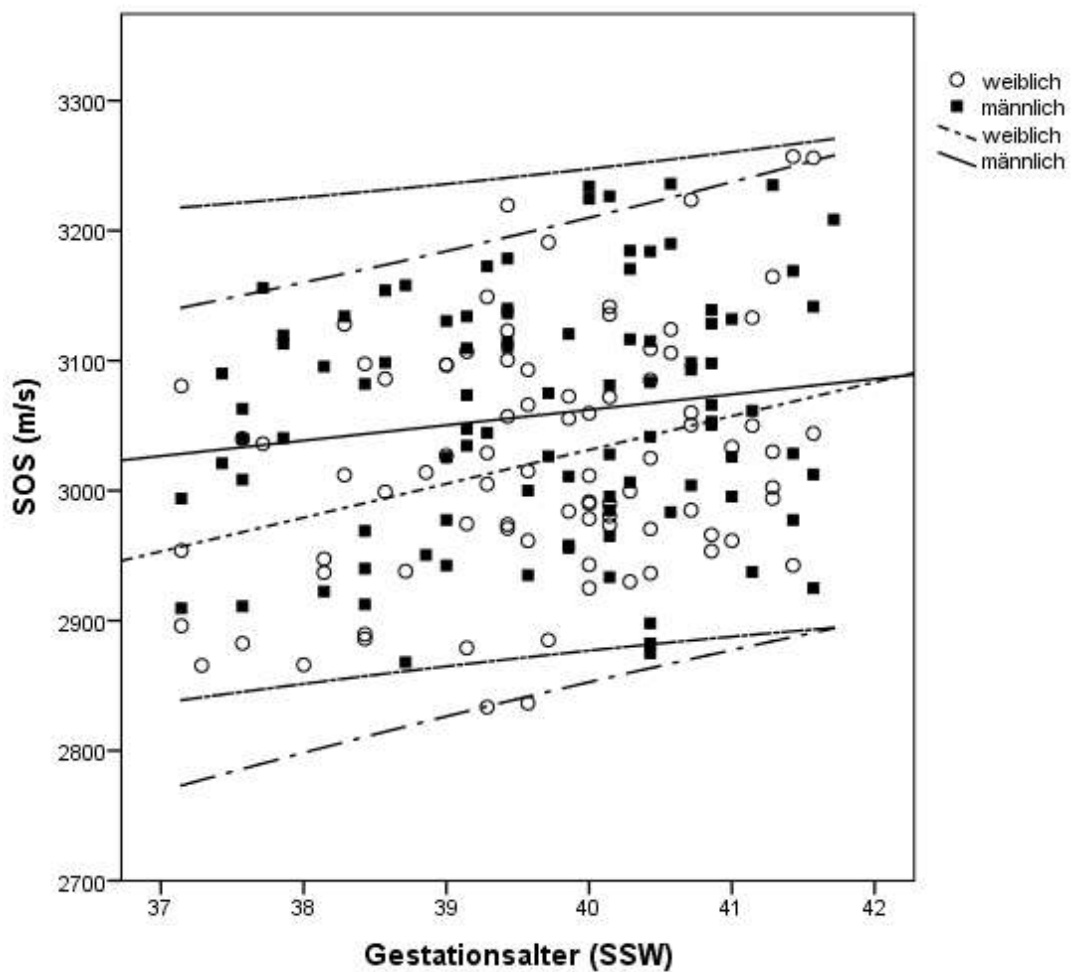


Abbildung 12: Darstellung der SOS-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei männlichen und weiblichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt mit 95%-Konfidenzband und Regressionsgeraden

Das Ergebnis der Varianzanalyse der pro Schwangerschaftswoche bzw. ober- und unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche erhobenen SOS-Mittelwerte mittels ANOVA zeigte bei beiden Geschlechtern keine signifikanten Differenzen. Entsprechend konnte keine nach Geschlecht getrennte Referenzwerterstellung in Abhängigkeit einer genaueren Unterteilung des Gestationsalters erfolgen.

Zur besseren Vergleichbarkeit mit erhobenen Messwerten aus anderen Studien wurden die Daten dennoch genauer ausgewertet und im Folgenden dargestellt. Sie sollen der Erstellung von zukünftigen altersabhängigen Referenzdaten der tibialen SOS bei weiblichen und männlichen Probanden zum Zeitpunkt der Geburt dienen.

In der nachstehenden tabellarischen Übersicht (siehe Tabelle 12 und 13) wurden die SOS-Daten geschlechtsabhängig abgebildet mit Angabe von Mittelwert, Standardabweichung, 95%-Konfidenzintervall, Schwangerschaftswoche und Gewicht zum Zeitpunkt der Geburt. Zudem wurde eine zusammenfassende Auswertung der SOS-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Gestationsalter unter- und oberhalb der 40. Schwangerschaftswoche vorgenommen.

Die Anzahl der Probanden pro Untergruppe lag bezogen auf eine einzelne Schwangerschaftswoche zwischen 7 und 32 Probanden. Im Bezug auf ein Gestationsalter ober- bzw. unterhalb der 40. Schwangerschaftswoche bewegte sich die Anzahl der Probanden pro Untergruppe zwischen 40 und 48.

Die individuell gemessenen SOS-Werte der weiblichen Neugeborenen betragen minimal 2834 m/s bis maximal 3257 m/s. In der Gruppe der männlichen Neugeborenen bewegten sich die probandenbezogenen Messwerte zwischen 2868 m/s und 3236 m/s. (*Einzeldaten nicht abgebildet*).

Die SOS-Mittelwerte bei den weiblichen Probanden lagen zwischen 2965 m/s und 3072 m/s sowie bei den männlichen Probanden zwischen 3024 und 3074 m/s.

Die untere bzw. obere Grenze des 95%-Konfidenzintervalls betrug bei den weiblichen Neugeborenen 2884 m/s bzw. 3140 m/s und lag bei den männlichen Neugeborenen bei 2990 m/s bzw. 3127 m/s.

**Tabelle 12: SOS-Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervall bezogen auf das Gestationsalter von weiblichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt**

Gestationsalter (SSW)	Anzahl		SOS-Mittelwert (m/s) $\pm$ SD		95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert (m/s)			
					Untergrenze		Obergrenze	
37+0 – 37+6	7	45	2965 $\pm$ 87	3008 $\pm$ 97	2884	2979	3046	3037
38+0 – 38+6	12		2983 $\pm$ 87		2928		3039	
39+0 – 39+6	26		3031 $\pm$ 100		2991		3071	
40+0 – 40+6	28	40	3026 $\pm$ 76	3040 $\pm$ 88	2996	3012	3055	3068
41+0 – 41+6	12		3072 $\pm$ 107		3005		3140	

**Tabelle 13: SOS-Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervall bezogen auf das Gestationsalter von männlichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt**

Gestationsalter (SSW)	Anzahl		SOS-Mittelwert (m/s) $\pm$ SD		95%-Konfidenzintervall für den Mittelwert (m/s)			
					Untergrenze		Obergrenze	
37+0 – 37+6	12	48	3039 $\pm$ 77	3046 $\pm$ 84	2990	3022	3088	3070
38+0 – 38+6	12		3024 $\pm$ 106		2956		3091	
39+0 – 39+6	24		3061 $\pm$ 75		3029		3092	
40+0 – 40+6	32	45	3074 $\pm$ 104	3072 $\pm$ 102	3037	3041	3111	3102
41+0 – 41+6	13		3065 $\pm$ 102		3004		3127	

### 5.6.2 Darstellung der SOS in Abhängigkeit von Geschlecht und Geburtsgewicht bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Es wurde außerdem untersucht, ob ein Zusammenhang der Knochenleitgeschwindigkeit SOS mit dem Geburtsgewicht in Abhängigkeit vom Geschlecht besteht. Die graphische geschlechtsdifferente Darstellung der probandenbezogenen einzelnen SOS-Werte zeigte in der männlichen Gruppe der Neugeborenen keinen Zusammenhang dieser beiden Parameter, in der weiblichen Gruppe konnte ein negativer Zusammenhang graphisch vermutet werden (siehe Abbildung 13). Statistisch ließ sich jedoch für beide Gruppen keine signifikante Korrelation von Knochenleitgeschwindigkeit SOS und Geburtsgewicht nachweisen, analog zu den Ergebnissen der Gesamtgruppe der eutrophen Neugeborenen.

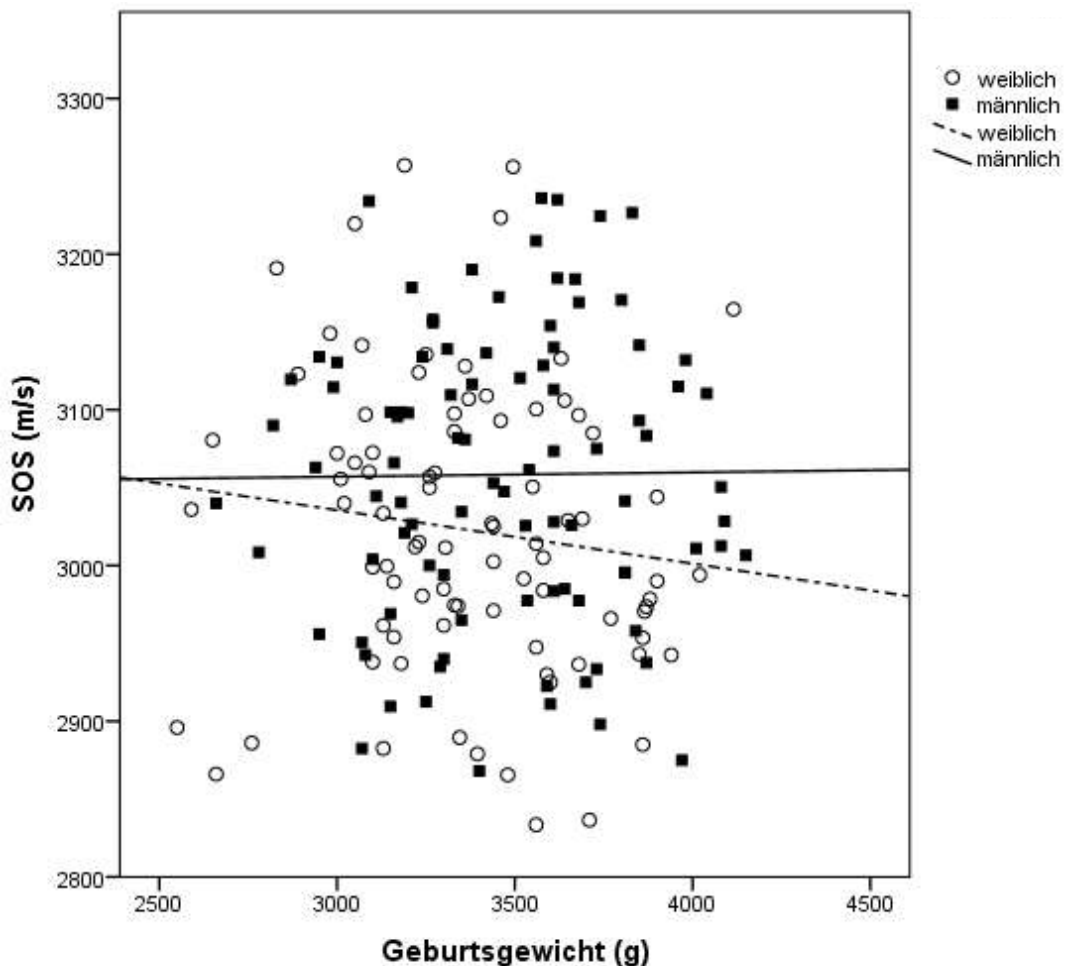


Abbildung 13: Darstellung der probandenbezogenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei männlichen und weiblichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

## 5.7 Vergleich der SOS bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

Zur Beantwortung der Frage, ob ein deutlich zu niedriges oder zu hohes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter Auswirkungen auf die Knochenleitgeschwindigkeit haben kann, wurde das Gesamtkollektiv aller untersuchten Früh- und Neugeborenen anhand der Perzentilenkurven von Voigt et al. in drei Gruppen eingeteilt. Dies erfolgte in Abhängigkeit davon, ob das Geburtsgewicht unterhalb der 10. Perzentile (hypotroph), oberhalb der 90. Perzentile (hypertroph) bzw. zwischen diesen beiden (eutroph) lag. Es wurden auf diese Weise für die jeweilige Gruppen 20 hypotrophe, 194 eutrophe und 18 hypertrophe Probanden ermittelt (Voigt et al. 1996).

Der direkte Vergleich der SOS-Mittelwerte aller drei Gruppen ließ einen Unterschied zwischen den Gruppen vermuten, der sich bei normalverteilten Daten jedoch in der Varianzanalyse (ANOVA) nicht signifikant beweisen ließ. Die eutrophen Probanden schienen einen niedrigeren SOS-Mittelwert mit  $3039 \pm 99$  m/s im Gegensatz zu der hypotrophen Gruppe mit einem SOS-Mittelwert von  $3068 \pm 90$  m/s aufzuweisen sowie einen höheren Wert im Vergleich zur Gruppe der hypertrophen Neugeborenen mit einem SOS-Mittelwert von  $3016 \pm 83$  m/s (siehe Abbildung 14).

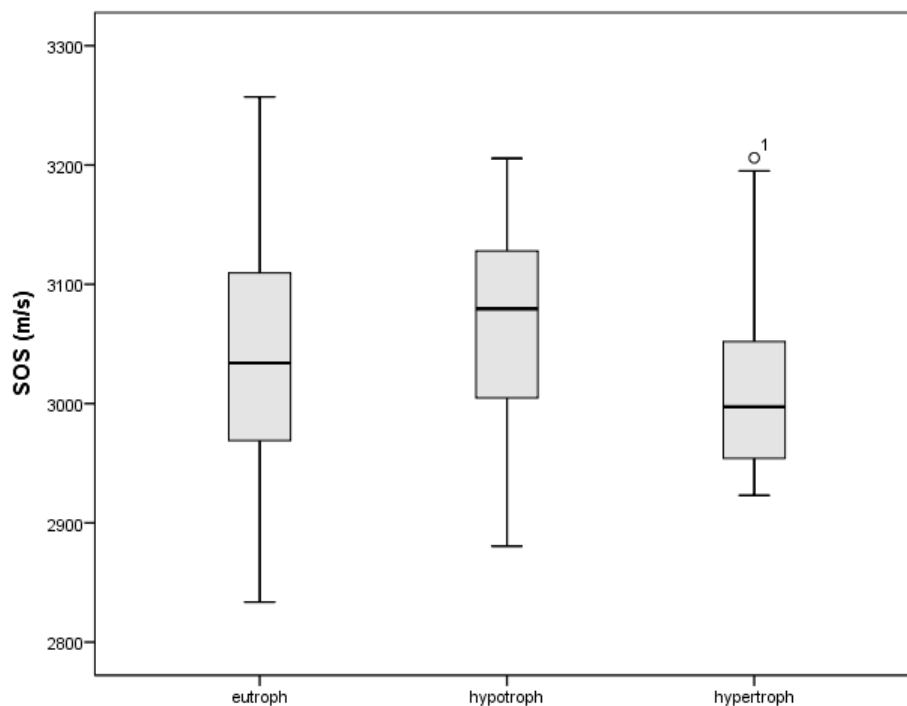


Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der SOS-Mittelwerte bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Früh- und Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

### 5.7.1 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Probanden

Zur besseren Vergleichbarkeit erfolgte die Bildung von Mittelwerten der einzelnen SOS-Werte über einen Zeitraum von ein bis zwei Schwangerschaftswochen für jede der drei Gruppen. Hierbei wurden die Frühgeborenen aufgrund der extrem geringen Fallzahlen nicht mit einbezogen. Diese SOS-Mittelwerte wurden in Abbildung 15 bezogen auf die entsprechenden Schwangerschaftswochen mit Angabe der jeweiligen Probandenanzahl graphisch für jede Gruppe dargestellt.

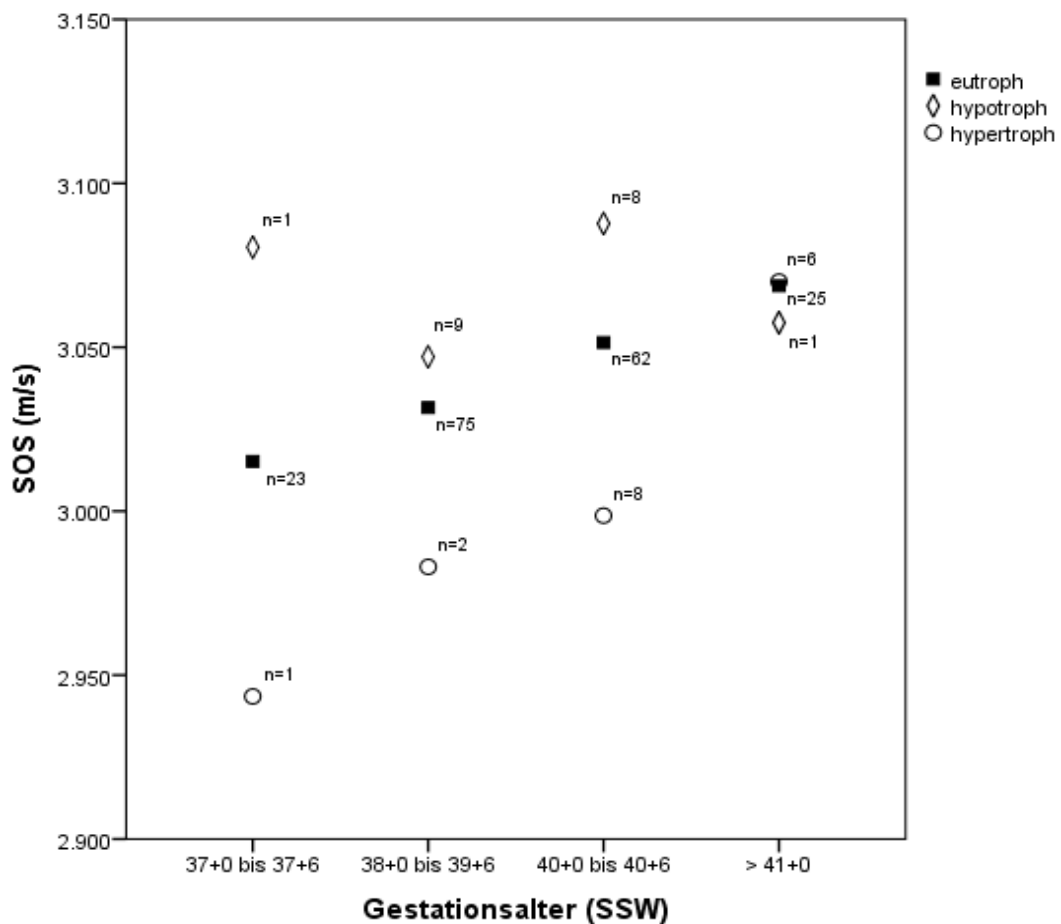


Abbildung 15: Darstellung der SOS-Mittelwerte bezogen auf das Gestationsalter über ein bis zwei Schwangerschaftswochen gemittelt bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Neugeborenen

In der Gruppe der eutrophen Neugeborenen lagen die SOS-Mittelwerte zwischen minimal 3016 m/s und maximal 3069 m/s und stiegen von der 36. zur 41. Schwangerschaftswoche kontinuierlich an. Eine Korrelation der SOS mit dem Gestationsalter ließ sich für die gesamte Gruppe der eutrophen Früh- und Neugeborenen auch anhand der SOS-Einzelwerte

bestätigen, der Korrelationskoeffizient nach Pearson betrug 0,29 bei normalverteilten Daten und war hochsignifikant ( $p < 0,001$ ).

Die SOS-Mittelwerte der hypertrophen Probanden lagen zwischen 2944 m/s und 3070 m/s und zeigten graphisch ebenfalls einen Anstieg mit zunehmendem Gestationsalter. Eine Korrelation der SOS-Einzeldaten in Bezug auf das Gestationsalter ließ sich statistisch nicht signifikant bestätigen. Im Gruppenvergleich lagen die SOS-Mittelwerte der hypertrophen Neugeborenen beginnend in der 37. Schwangerschaftswoche jeweils unterhalb derer der eutrophen Gruppe und glichen sich erst in der 41. Schwangerschaftswoche an diese an. Der Unterschied der SOS-Mittelwerte zwischen diesen beiden Gruppen erwies sich bei nicht normalverteilten Daten im Mann-Whitney-U-Test als signifikant ( $p = 0,015$ ).

Die SOS-Mittelwerte der hypotrophen Neugeborenen bewegten sich im Bereich von 3047 m/s und 3088 m/s und lagen mit Ausnahme der 41. Schwangerschaftswoche stets oberhalb der Messwerte der eutrophen Probanden. Statistisch ließ sich keine Korrelation der SOS-Einzelwerte zum Gestationsalter belegen. Der Unterschied der SOS-Mittelwerte zur eutrophen Gruppe konnte bei nicht normalverteilten Daten im Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant bestätigt werden ( $p < 0,001$ ).

Es konnte bei insgesamt normalverteilten Daten durch Prüfung der für alle drei Gruppen über einen Zeitraum von max. zwei Schwangerschaftswochen gebildeten SOS-Mittelwerte auch mittels Varianzanalyse (ANOVA) statistisch signifikant bestätigt werden ( $p < 0,001$ ), dass nicht alle Probandengruppen in einer Grundgesamtheit einen gleich hohen SOS-Mittelwert aufwiesen.



### 5.7.2 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Probanden

Weiterhin wurde die Knochenleitgeschwindigkeit für die Gruppen der eutrophen, hypotrophen und hypertrophen Probanden in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht verglichen und dargestellt (siehe Abbildung 16). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden innerhalb jeder Gruppe die SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500 Gramm des Geburtsgewichts bestimmt und bezogen auf die zugehörige Gewichtsspanne graphisch abgebildet unter Angabe der jeweiligen Anzahl der Probanden. Frühgeborene wurden in die Berechnung aufgrund der geringen Fallzahl nicht mit einbezogen.

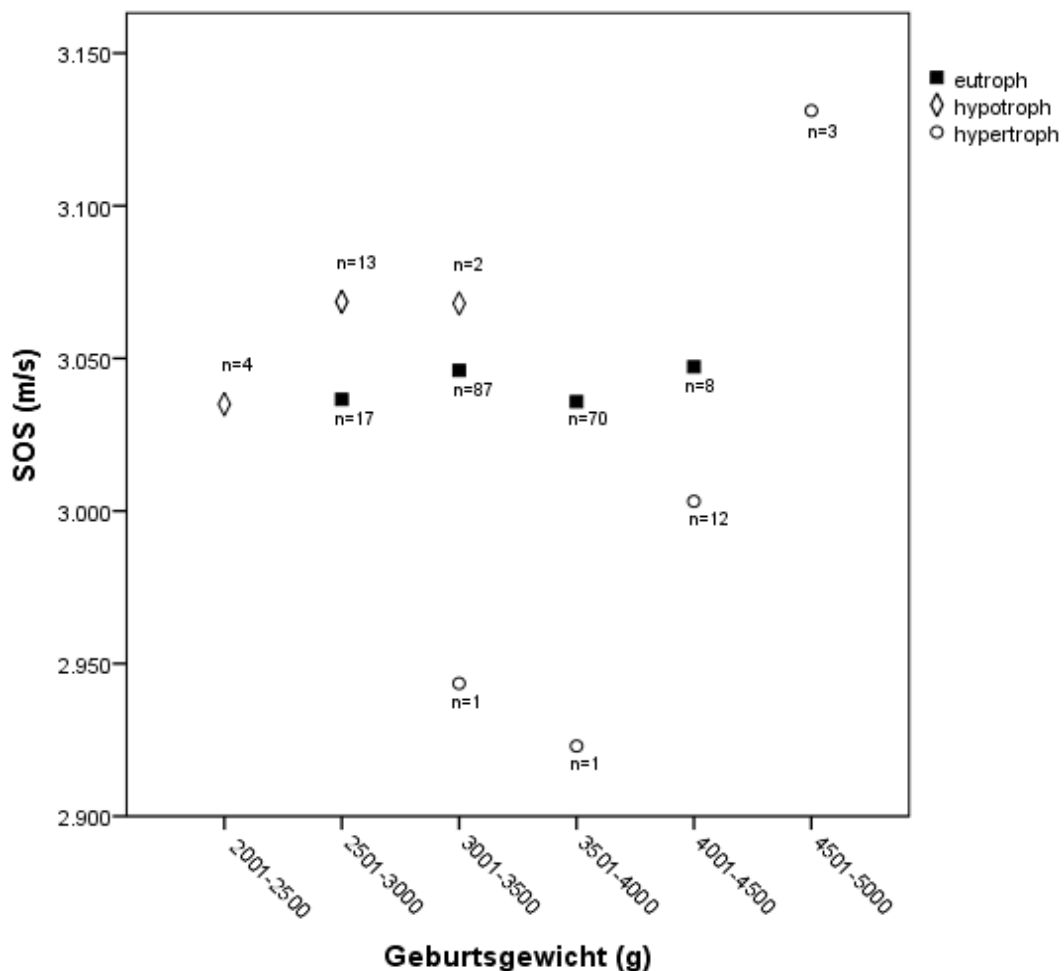


Abbildung 16: Darstellung der SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500g in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Neugeborenen

In der Gruppe der eutrophen Probanden lagen die SOS-Mittelwerte zwischen 3036 m/s und 3047 m/s bei einem Geburtsgewicht von 2550 g bis 4150 g mit relativ konstantem Verlauf. Bei der Untersuchung der SOS-Einzeldaten auf einen Zusammenhang mit dem Geburtsgewicht zeigte sich in dieser Gesamtgruppe keine signifikante Korrelation.

Bei den hypertrophen Neugeborenen betrugen die SOS-Mittelwerte 2923 m/s bis 3131 m/s bei einem Geburtsgewicht zwischen 3400 g und 4930 g. Es zeigte sich ein Anstieg der SOS-Mittelwerte mit zunehmendem Geburtsgewicht. Bei nur annähernd normalverteilten Daten wurde der Korrelationskoeffizient der SOS-Einzelwerte zum Geburtsgewicht nach Spearman mit 0,58 bestimmt mit statistischer Signifikanz ( $p = 0,014$ ). Im Vergleich lagen die SOS-Mittelwerte (bei zum Teil extrem kleinen Fallzahlen) stets unterhalb der Gruppe der eutrophen Neugeborenen mit der Tendenz der Annäherung an diese mit zunehmendem Gewicht. Bei einem Gewicht oberhalb von 4500g wurden die höchsten Messwerte der eutrophen Probanden bei mangelnder eutropher Vergleichspopulation in dieser Gewichtsklasse deutlich übertroffen. Im Mann-Whitney-U-Test ließ sich der Unterschied der gewichtsbezogenen SOS-Mittelwerte von hypertrophen und eutrophen Probanden bei nicht normalverteilten Daten statistisch signifikant bestätigen ( $p < 0,001$ ).

In der Gruppe der hypotrophen Neugeborenen lagen die bestimmten SOS-Mittelwerte zwischen 3035 m/s und 3069 m/s bei einem Geburtsgewicht zwischen 2410 g und 3090 g. Hierbei war der Verlauf der SOS-Mittelwerte ansteigend mit zunehmendem Geburtsgewicht. Die Messwerte lagen stets oberhalb derer von eutrophen Probanden. Eine Korrelation der SOS-Einzeldaten mit dem Geburtsgewicht ließ sich in dieser Gruppe nicht nachweisen. Der Unterschied der gewichtsbezogenen SOS-Mittelwerte zur eutrophen Gruppe bei nicht normalverteilten Daten im Mann-Whitney-U-Test war statistisch signifikant nachweisbar ( $p < 0,001$ ).

Bei nicht normalverteilten Daten konnte durch Prüfung der für alle drei Gruppen über Gewichtsspannen von 500g gebildeten SOS-Mittelwerte im Kruskal-Wallis statistisch bestätigt werden ( $p < 0,001$ ), dass nicht alle Probandengruppen in einer Grundgesamtheit einen gleich hohen SOS-Mittelwert aufwiesen.

## 5.8 Vergleich der SOS bei Frühgeborenen und Neugeborenen

Um herauszufinden, inwiefern ein Einfluss auf die Knochenleitgeschwindigkeit durch die kindliche Reife besteht, wurde die gesamte Probandengruppe anhand des Gestationsalters unterhalb bzw. ab der 37. Schwangerschaftswoche in zwei Gruppen eingeteilt in 14 Früh- und 218 Neugeborene. Bereits im direkten Vergleich der SOS-Mittelwerte beider Gruppen unter Verwertung aller Daten zeigte sich ein Unterschied in der Gruppe der Frühgeborenen mit einem niedrigeren SOS-Mittelwert von 2991 m/s ( $\pm 118$ ) im Vergleich zu reifen Neugeborenen mit 3042 m/s ( $\pm 93$ ) (siehe Abbildung 17). Diese Differenz konnte im t-Test für unabhängige Stichproben statistisch signifikant bestätigt werden ( $p = 0,05$ ).

Da sich ein Einfluss durch Hypo- und Hypertrophie auf die Knochenleitgeschwindigkeit gezeigt hatte, wurden für den weiteren Vergleich nur die eutrophen Probanden einbezogen. Der SOS-Mittelwert aller eutrophen Neugeborenen insgesamt lag mit 3042 m/s ( $\pm 94$ ) oberhalb des SOS-Mittelwerts aller eutrophen Frühgeborenen mit 2977 m/s ( $\pm 109$ ). Dieser Unterschied ließ sich im t-Test für unabhängige Stichproben ebenfalls signifikant bestätigen ( $p = 0,023$ ).

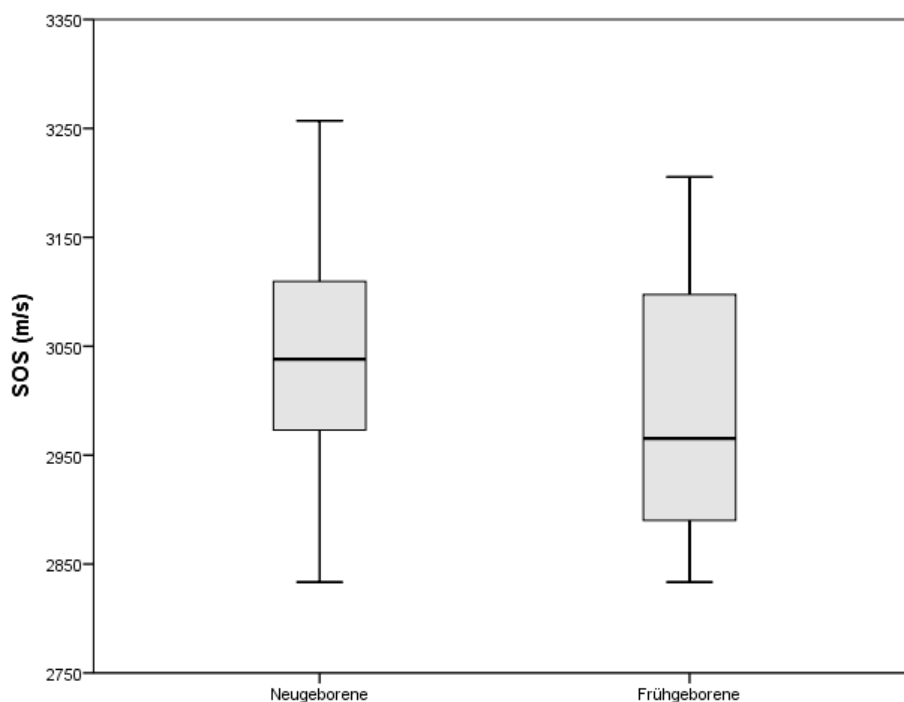


Abbildung 17: Darstellung der SOS-Mittelwerte im Gruppenvergleich bei allen Früh- und Neugeborenen

### 5.8.1 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei eutrophen Früh- und Neugeborenen

Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Untergruppen nach Gestationsalter über einen Zeitraum von ein bis drei Schwangerschaftswochen gebildet. Die jeweils bestimmten SOS-Mittelwerte wurden in Abbildung 18 graphisch dargestellt. In der Gruppe der Frühgeborenen ließ sich ein Anstieg der SOS-Mittelwerte von minimal 2834 m/s bis auf maximal 3006 m/s beobachten mit einem deutlichen Sprung zwischen der 31. und der 34. Schwangerschaftswoche. Bei den Neugeborenen lagen die SOS-Mittelwerte zwischen 3017 m/s und 3069 m/s und stiegen konstant an mit zunehmendem Gestationsalter. Im Gruppenvergleich lagen die SOS-Mittelwerte der frühgeborenen Probanden stets unterhalb der Messwerte der Neugeborenen. Dieser Unterschied ließ sich im t-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Daten statistisch signifikant bestätigen ( $p < 0,001$ ).

Es erfolgte die Untersuchung der Korrelation der SOS-Einzelwerte zum Gestationsalter in der gesamten Gruppe der eutrophen Früh- und Neugeborenen. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson war bei normalverteilten Daten mit 0,29 als statistisch hochsignifikant zu bewerten ( $p < 0,001$ ).

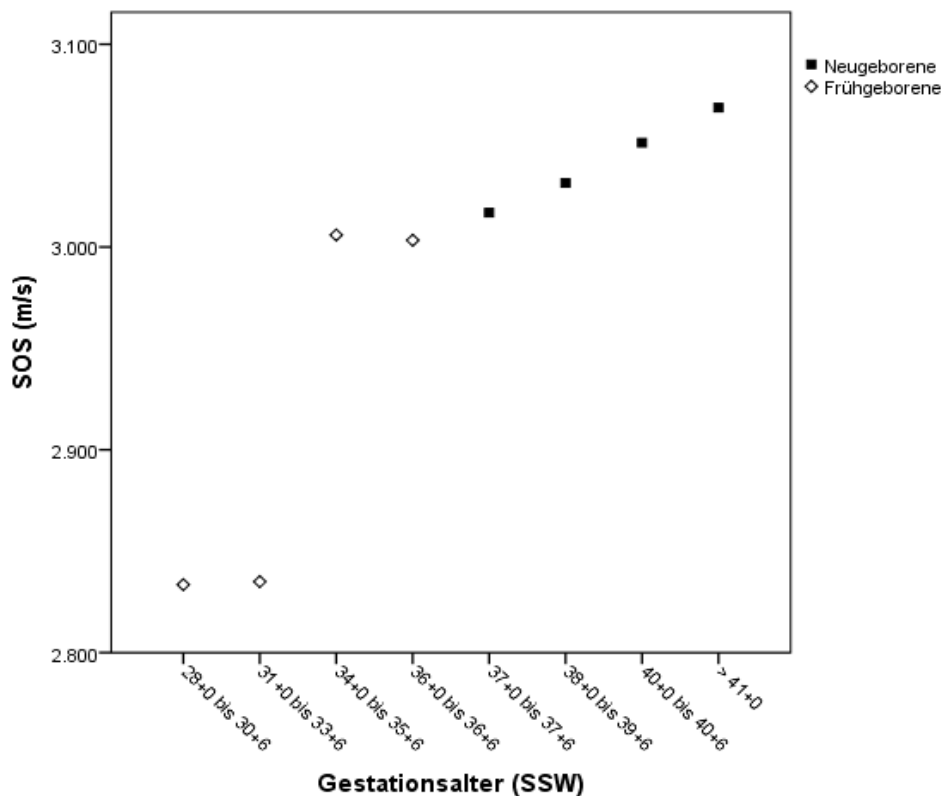


Abbildung 18: Darstellung der SOS-Mittelwerte bezogen auf das Gestationsalter bei eutrophen Früh- und Neugeborenen

## 5.8.2 Darstellung der SOS in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Früh- und Neugeborenen

Es wurde zusätzlich ein Vergleich der Knochenleitgeschwindigkeit bezogen auf das Geburtsgewicht in Abhängigkeit von der kindlichen Reife durchgeführt. Zur besseren Übersicht wurden SOS-Mittelwerte innerhalb jeder Gruppe über Gewichtsspannen von 500 Gramm des Geburtsgewichts bestimmt und gegen die zugehörige Gewichtsspanne graphisch aufgetragen (siehe Abbildung 19).

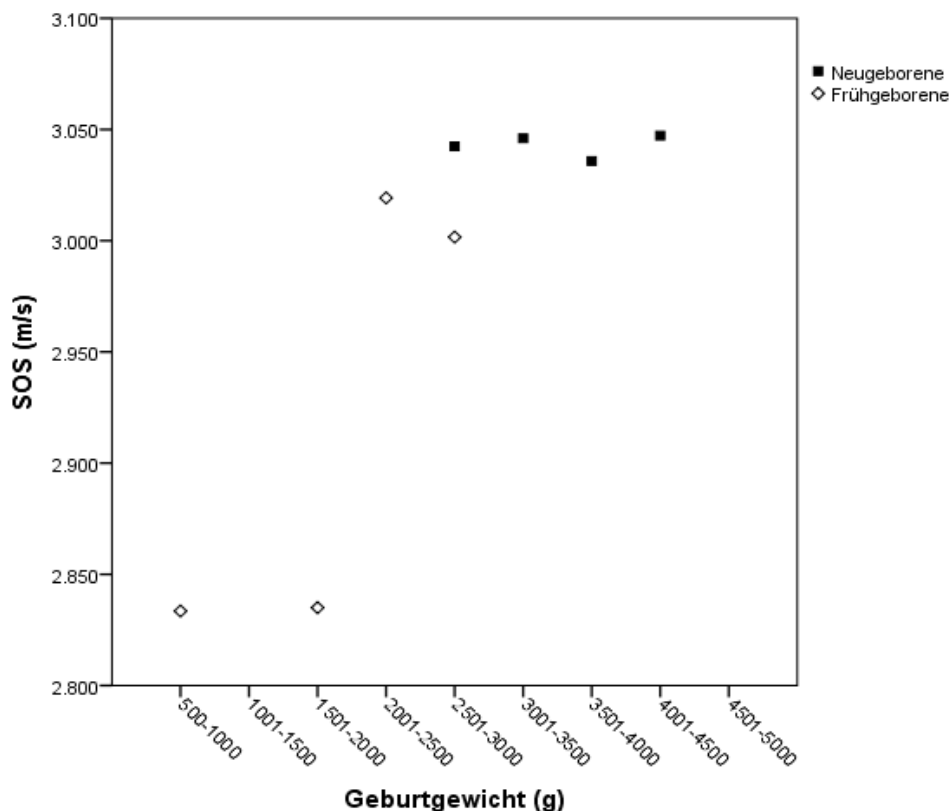


Abbildung 19: Darstellung der SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500g in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Früh- und Neugeborenen

Hierbei zeigte sich in der Gruppe der Frühgeborenen ein Anstieg der SOS-Mittelwerte mit zunehmendem Gewicht von minimal 2834 m/s bei Probanden mit einem Gewicht zwischen 500 bis 1000 g bis maximal 3019 m/s in der Gewichtsklasse von über 2000 bis 2500 g. Es ließ sich ein sprunghafter Anstieg zwischen den Gewichtsklassen von 1500 bis 2000 g und oberhalb von 2000 bis 2500 g sowie ein leichter Abfall im Anschluss zur nächsten Gewichtsklasse von 2500 bis 3000 g nachweisen.

In der Gruppe der eutrophen Neugeborenen verliefen die SOS-Mittelwerte relativ konstant und lagen in den Gewichtsklassen von 2500 bis 4500 g zwischen 3036 und 3047 m/s.

Der bei normalverteilten Daten bestimmte Korrelationskoeffizient nach Pearson der SOS-Einzelwerte aller eutropher Probanden zum Geburtsgewicht lag bei 0,13, war jedoch statistisch nicht signifikant nachweisbar ( $p = 0,08$ ). Bezog man lediglich die Probanden bis zu einem Geburtsgewicht von 3800 g ( $n = 165$ ), ließ sich eine statistisch signifikante Korrelation beider Parameter mit einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,2 nachweisen ( $p = 0,009$ ). Bei Einbezug der Probanden bis zu einem Geburtsgewicht von 3200 g ( $n = 64$ ) konnte eine noch stärkere Korrelation beider Parameter mit einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,35 nachgewiesen werden ( $p = 0,005$ ).

Der Unterschied der SOS-Mittelwerte zwischen den beiden Gruppen konnte im Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Daten signifikant bestätigt werden ( $p < 0,001$ ).

## **5.9 Untersuchung der SOS auf maternale Einflussfaktoren**

Um eventuelle weitere Einflussfaktoren in Bezug auf die Knochenleitgeschwindigkeit SOS zu untersuchen, wurden im Folgenden weitere Untergruppen des Gesamtkollektivs in Abhängigkeit des zu untersuchenden Faktors gebildet. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden neben einer direkten Gegenüberstellung der SOS-Mittelwerte pro Untergruppe auch die über eine auf das Gestationsalter bezogene Zeitspanne bzw. pro Gewichtsspanne gebildeten SOS-Mittelwerte zwischen den Gruppen dargestellt.

### **5.9.1 Einflussgröße mütterlicher Gestationsdiabetes**

Zur Beantwortung der Fragestellung, ob ein mütterlicher insulinpflichtiger Gestationsdiabetes einen Einfluss auf die Knochenleitgeschwindigkeit haben kann, wurde das Gesamtkollektiv der Neugeborenen in Abhängigkeit von diesem Kriterium in zwei Gruppen eingeteilt und deren SOS-Mittelwerte miteinander verglichen. Die Probandenzahl mit mütterlichem Gestationsdiabetes war mit nur 5 Probanden sehr gering. Es handelte sich um drei weibliche und zwei männliche Probanden mit einem Gestationsalter von je einem Probanden in der 37. und 39. sowie 3 Probanden in der 40. Schwangerschaftswoche. Das Geburtsgewicht lag zwischen 2740 und 3610 g. Einer der Probanden in der 40. Schwangerschaftswoche war hypotroph, die anderen vier Probanden waren eutroph. Ein direkter Vergleich der SOS-Mittelwerte erbrachte bei dieser geringen Probandenzahl keine statistisch signifikante Differenz. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die SOS-

Mittelwerte der entsprechenden Schwangerschaftswochen in jeder der beiden Gruppen ermittelt und diese gegen die entsprechende Zeitspanne graphisch aufgetragen (siehe Abbildung 20).

Die Anzahl der Probanden in der Gruppe der Neugeborenen ohne mütterlichen Gestationsdiabetes reduzierte sich in Abhängigkeit des Vorkommens der zu vergleichenden Schwangerschaftswochen auf eine Anzahl von 154 Probanden, deren SOS-Mittelwerte in der 37. Schwangerschaftswoche bei 3015 m/s, in der 39. Schwangerschaftswoche bei 3001 m/s und in der 40. Schwangerschaftswoche bei 3048 m/s lagen. Die SOS-Mittelwerte der Gruppe mit mütterlichem Gestationsdiabetes bewegten sich zwischen 3119 m/s in der 37. Schwangerschaftswoche, 3028 m/s in der 39. Schwangerschaftswoche und 3100 m/s in der 40. Schwangerschaftswoche. Sie lagen somit stets oberhalb der Werte der Vergleichsgruppe.

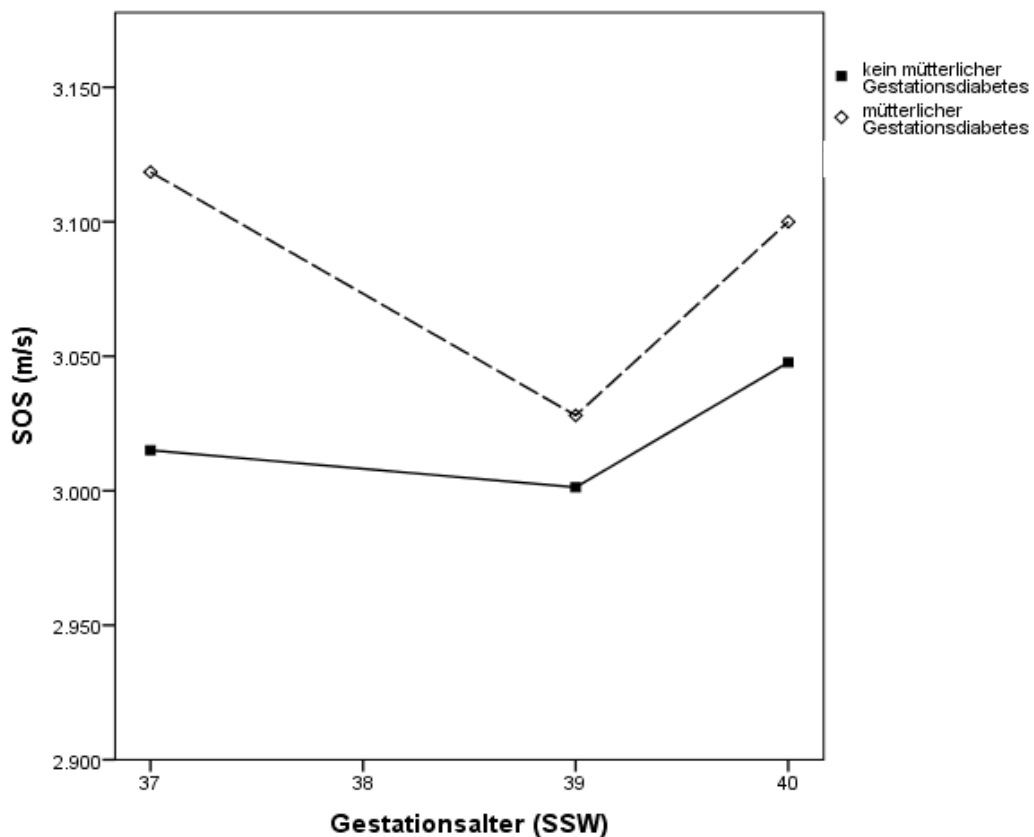


Abbildung 20: Darstellung der SOS-Mittelwerte pro Schwangerschaftswoche bei Neugeborenen mit und ohne mütterlichen Gestationsdiabetes in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt

Außerdem wurde die Knochenleitgeschwindigkeit in beiden Gruppen im Verhältnis zum Geburtsgewicht verglichen, indem in jeder Gruppe SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500 g gebildet und diese in Abhängigkeit von der zugehörigen Gewichtsspanne dargestellt wurden (siehe Abbildung 21). Die Anzahl der Gruppe der Neugeborenen ohne mütterlichen Gestationsdiabetes betrug 156 Probanden in Abhängigkeit des Vorkommens der zu vergleichenden Gewichtsspannen. Die SOS-Mittelwerte pro Gewichtsspanne lagen in dieser Gruppe bei 3041 m/s zwischen 2500 g und 3000 g, bei 3045 m/s zwischen 3000 g und 3500 g und bei 3033 m/s in einem Gewichtsbereich zwischen 3500 g und 4000 g. Die SOS-Mittelwerte der Gruppe mit mütterlichem Gestationsdiabetes bewegten sich im Bereich zwischen 3083 m/s bei einem Geburtsgewicht zwischen 2500 g und 3000 g, über 3119 m/s bei 3000 g und 3500 g bis 3081 m/s bei einem Geburtsgewicht von 3500 bis 4000 g. Auch in dieser Darstellung lagen die SOS-Mittelwerte der Gruppe der Neugeborenen mit mütterlichem Gestationsdiabetes stets oberhalb der Messwerte der Vergleichsgruppe ohne mütterlichen Gestationsdiabetes.

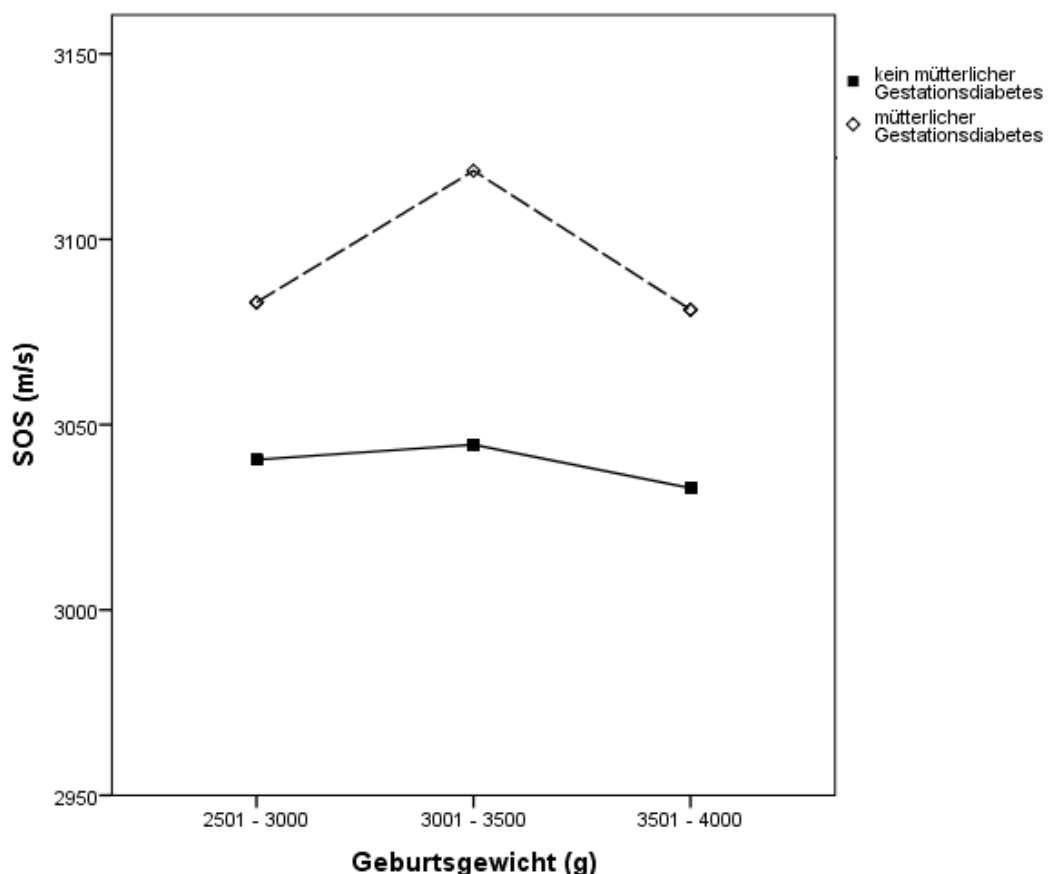


Abbildung 21: Darstellung der SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500g in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei Neugeborenen mit und ohne mütterlichen Gestationsdiabetes zum Zeitpunkt der Geburt



### **5.9.2 Einflussgröße mütterlicher Nikotinabusus**

Es wurden insgesamt in der Studie 24 Kinder mit einem Gestationsalter von der 36. bis zur 41. SSW untersucht, deren Mütter einen Nikotinabusus während der Schwangerschaft angegeben hatten. Von den 24 Probanden waren je 12 männlich und weiblich, 20 eutroph, drei hypotroph und einer hypertroph. In der Vergleichsgruppe bezogen auf das Gestationsalter von der 36. bis 41. SSW befanden sich 195 Probanden. Der Unterschied der SOS-Mittelwerte erwies sich im t-Test für unabhängige Stichproben bei normalverteilten Daten als nicht signifikant. Es ließ sich auch bei den zur besseren Vergleichbarkeit bestimmten SOS-Mittelwerten beider Gruppen über den Zeitraum einer Schwangerschaftswoche oder pro Gewichtsspanne keine signifikante Differenz der Knochenleitgeschwindigkeit zwischen Probanden mit und ohne mütterlichen Nikotinabusus während der Schwangerschaft nachweisen.

### **5.9.3 Andere Einflussgrößen auf die Knochenleitgeschwindigkeit**

Es zeigte sich statistisch ebenfalls kein Einfluss auf die Knochenleitgeschwindigkeit durch weitere Faktoren wie Alter der Mutter, mütterliche Adipositas, stattgehabte Tokolyse, Medikamenteneinnahme, mütterliche Erkrankungen wie Eklampsie, Hypertonie oder endokrinologische Erkrankungen (insbesondere Hypothyreose und Hyperthyreose) durch Gruppenvergleich der SOS-Mittelwerte mittels t-Test bzw. durch Vergleich der SOS-Mittelwerte bezogen auf das Gestationsalter pro Schwangerschaftswoche. Ebenfalls konnte kein Einfluss von Geburtsmodus, Größenparametern wie Brust-, Kopfumfang oder Körperlänge der Neugeborenen oder Geburt als Einling oder Zwilling auf die Knochenleitgeschwindigkeit festgestellt werden. Bestätigt wurde dies auch in der linearen Regressionsanalyse, es konnte kein erklärender Zusammenhang dieser Variablen mit der Knochenleitgeschwindigkeit SOS nachgewiesen werden.

### **5.10 Regressionsanalyse**

Es wurde eine lineare multiple Regression durchgeführt zur Untersuchung des eigentlichen Einflusses aller Parameter, die eine signifikante bzw. statistisch mögliche Korrelation mit der Knochenleitgeschwindigkeit aufwiesen. Hierbei wurden folgende Parameter in die Analyse mit eingeschlossen: Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Verhältnis von Geburtsgewicht zu Gestationsalter (Trophik) und mütterlicher Gestationsdiabetes.

Die Regressionsanalyse bestätigte in dem Gesamtkollektiv als signifikante Einflussgrößen für die Knochenleitgeschwindigkeit SOS das Gestationsalter ( $p < 0,001$ ), das Geschlecht ( $p < 0,001$ ) und das Geburtsgewicht ( $p = 0,001$ ), nicht jedoch die Faktoren Trophik ( $p = 0,7$ ) oder mütterlicher Gestationsdiabetes ( $p = 0,27$ ).

Einschränkend muss jedoch auf die ausgeprägte Kollinearität von Gestationsalter und Geburtsgewicht hingewiesen werden (siehe Abbildung 22). Aufgrund der starken Abhängigkeit dieser beiden Parameter waren die Bedingungen zur Durchführung einer linearen Regressionsanalyse letztendlich nicht erfüllt. Ein alternatives statistisches Verfahren stand für diese Fragestellung bei vorliegender Konstellation jedoch nicht zur Verfügung.

Bezog man das Gestationsalter in die Regressionsanalyse nicht mit ein, ließ sich kein Einfluss des Geburtsgewichts mehr auf die Knochenleitgeschwindigkeit nachweisen ( $p = 0,39$ ). Im umgekehrten Fall blieb nach Ausschluss des Geburtsgewichts das Gestationsalter weiterhin eine statistisch signifikant nachweisbare Einflussgröße auf die Knochenleitgeschwindigkeit SOS ( $p = 0,02$ ), sodass geschlussfolgert wurde, dass das Geschlecht und das Gestationsalter die einzigen unabhängigen und signifikanten Prognosefaktoren für die Knochenleitgeschwindigkeit SOS sind.

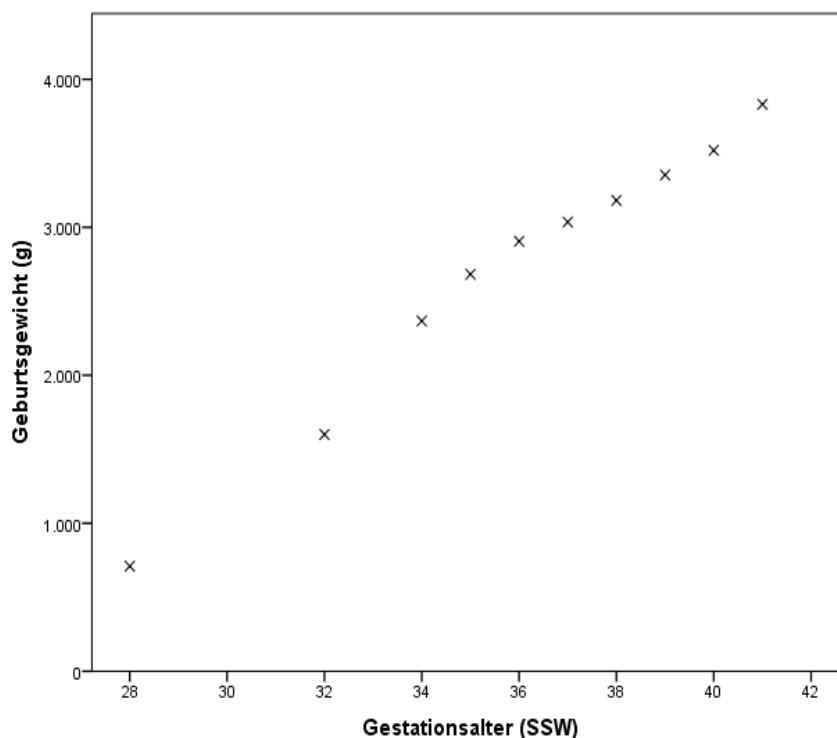


Abbildung 22: Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts pro Schwangerschaftswoche bei Früh- und Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt

## 6. Diskussion

Der Quantitative Ultraschall bietet als relativ neue Methode eine Alternative in der Beurteilung der Knochenmineralisation und Knochenstruktur am peripheren Skelett und ist auch im Kindes- und Neugeborenenalter insbesondere durch seine Strahlenfreiheit, Mobilität und kurze Untersuchungsdauer sehr gut geeignet. Die gemessenen QUS-Parameter werden u.a. von Struktur, Mikroarchitektur und mechanischen Eigenschaften des Knochens wie Mineraleichte, Kortikalisdicke und Elastizität beeinflusst. Im Erwachsenenalter wird dieses Verfahren zunehmend in der Osteoporosedagnostik zur Bewertung von Frakturrisiken bei postmenopausalen Frauen eingesetzt (Barkmann und Gluer 2006). Mehrere Studien zum Einsatz des QUS im Kindesalter im Vergleich mit etablierten Untersuchungsmethoden wie der DXA brachten vielversprechende Ergebnisse in der Beurteilung und Differenzierung von Knocheneigenschaften zwischen gesunden und Hochrisiko-Populationen für eine gestörte Knochenmineralisation oder bei Vorliegen von Frakturen (Jaworski et al. 1995, Njeh et al. 2000, Pluskiewicz et al. 2002, Baroncelli et al. 2003, Suuriniemi et al. 2003, Mora et al. 2009). Mussa et al. untersuchten Kinder mit Knochenerkrankungen mittels phalangealem QUS und konnten sowohl eine Differenzierung von Patienten mit und ohne Frakturen als auch eine Korrelation der QUS-Werte zur Schwere der Frakturursache in Abhängigkeit von der Knochenporosität nachweisen (Mussa et al. 2011). Im Neugeborenenalter spielt neben konnatalen Knochen- und neuromuskulären Erkrankungen vor allem die neonatale Osteopenie als Krankheitsbild eine große Rolle. Mittels QUS konnten in mehreren Studien signifikante Unterschiede der Messwerte bei frühgeborenen Risiko-Patienten und gesunden Neugeborenen festgestellt werden (Nemet et al. 2001, Rubinacci et al. 2003, Yiallourides et al. 2004, Liao et al. 2005, Ritschl et al. 2005, Teitelbaum et al. 2006, Ashmeade et al. 2007, Tansug et al. 2010, Chen et al. 2012).

Die Anwendung des QUS im klinischen Alltag ist aufgrund mehrerer Limitationen aktuell noch eingeschränkt und wird im Kindesalter noch nicht routinemäßig eingesetzt. Die begrenzte methodische Reproduzierbarkeit, geringe Messgenauigkeit sowie die mangelnde Validierung der unterschiedlichen Geräte an jeweils verschiedenen Messorten erschweren eine Vergleichbarkeit der erhobenen Ergebnisse (Mohr et al. 2004). Jedoch hat der QUS aufgrund seiner fehlenden Strahlenexposition, der geringen Kosten und leichten und schnellen Handhabbarkeit, Mobilität sowie kurzen Untersuchungsdauer ein hohes Potential

als kaum belastendes Verfahren in der klinischen pädiatrischen Praxis regelmäßig verwendet zu werden (Gluer et al. 1999).

Vor einem möglichen beständigen Einsatz einer Untersuchungsmethode ist die genaue Beurteilung von Präzision und Reproduzierbarkeit sowie die ausreichende Erhebung von Daten zunächst bei gesunden Patienten erforderlich. Ein geeignetes diagnostisches Verfahren sollte zudem zwischen gesunden und kranken Patienten diskriminieren können und Risikoeinschätzungen erlauben.

Die vorliegende Studie hat darauf gezielt, die Präzision des eingesetzten Gerätes zu untersuchen, die Anwendungsmöglichkeit des QUS bei Früh- und Neugeborenen zu beurteilen und mögliche Einflussgrößen auf die Knochenleitgeschwindigkeit zu ermitteln. Darüber hinaus hat sie dazu gedient, mögliche neue Messorte zu evaluieren und lokoregionale Referenzdaten für kaukasische Neugeborene zu erheben sowie mithilfe der erhobenen Messwerte die bereits vorhandenen Daten zu ergänzen, um das Verfahren des Quantitativen Ultraschalls zu optimieren und dessen weitere Entwicklung zu fördern.

## **6.1 Messort**

### Tibia

Die QUS-Messungen wurden stets an der linken Tibia vorgenommen, da in Studien sowohl bei Kindern als auch bei Früh- und Neugeborenen kein Unterschied der Knochenleitgeschwindigkeit zwischen der rechten und linken Seite festgestellt werden konnte (Lequin et al. 1999, Eliakim et al. 2002, Liao et al. 2005, McDevitt et al. 2005).

Bedeutsam ist die sorgfältige Bestimmung des Messortes. Lequin et al. konnten einen signifikanten Unterschied der SOS-Messwerte bei Positionierung des Schallkopfes 2 cm ober- bzw. unterhalb der Markierung der Mitte der Tibia nachweisen (Lequin et al. 1999). Ein exaktes Ausmessen und standardisiertes Markieren des Messortes ist somit unerlässlich für reproduzierbare und präzise Ergebnisse. Daher wurde wie in anderen Studien ebenfalls üblich als Messort die Mitte der Tibia gewählt und ermittelt durch Halbieren der mithilfe eines Maßbands ausgemessenen Strecke von Oberseite der Patella und Ferse. Es erfolgte stets eine lineare Markierung mit einem hautfreundlichen Stift. Auf diese Weise wurde versucht, einen möglichen Repositionierungsfehler bei mangelnder Kooperationsfähigkeit der Probanden so gering wie möglich zu halten. Da Lequin et al. keinen Einfluss bei der Verwendung von unterschiedlichen Ultraschallgels oder deren

Temperatur nachweisen konnten, wurde ein im klinischen Alltag gebräuchliches Ultraschallgel genutzt, welches insbesondere bei Frühgeborenen im Inkubator vor der Messung leicht erwärmt wurde (Lequin et al. 1999).

Bei QUS-Messungen im Bereich des Kalkaneus wurde eine Temperaturabhängigkeit der Ergebnisse festgestellt, was für das verwendete Verfahren des QUS mittels Längstransmission an der Tibia bislang nicht nachgewiesen werden konnte (Mentzel et al. 2009). Davon unabhängig wurden die Untersuchungen - wie allgemein üblich bei Früh- und Neugeborenen - unter relativ konstanter angenehmer Umgebungstemperatur durchgeführt. Ein Messfehler bedingt durch Temperaturunterschiede scheint als Einflussfaktor in der vorliegenden Studie somit unwahrscheinlich.

Die verwendete Omnipath<sup>TM</sup>-Technologie erhebt den Anspruch einer Eliminierung möglicher Weichteileinflüsse. Der wie vom Gerätehersteller empfohlen für Früh- und Neugeborene verwendete kleinste CS-Schallkopf ist für eine Dicke des Weichteilgewebes von 4 mm ausgelegt (Teitelbaum et al. 2006). Trotzdem war es bei einem hypertrophen männlichen Probanden mehrfach nicht möglich ein Messsignal zu erhalten. Liao et al. gaben bei Früh- und Neugeborenen mit Messung des QUS an der Tibia mittels Sunlight Omnisense ähnliche Schwierigkeiten an bei der Ableitung eines entsprechenden Signals bei sehr dickem Weichteilmantel, mit der Unmöglichkeit ein Schallsignal zu erhalten (Liao et al. 2005). Auch Fewtrell et al. und Koo et al. berichteten über Fehlmessungen ohne Signal an Tibia und Radius bei gleichem Verfahren und ähnlicher Studienpopulation und führten als hauptsächliche Ursache die Dicke des Weichteilgewebes an (Fewtrell et al. 2008, Koo et al. 2008). Bajaj et al. konnten mit dem gleichen Sonometer an Hühnerknochen einen deutlichen Einfluss eines künstlichen Fettgewebes mit Abfall der SOS bei zunehmender Dicke bis zu einem fehlenden Messsignal nachweisen (Bajaj et al. 2010). Somit scheint das Überschreiten einer gewissen Weichteildicke einen Einfluss auf die Signalqualität beim QUS zu haben. Der fehlende Signalerhalt bei dem hypertrophen Probanden war somit vermutlich auf ein zu dickes Unterhautfettgewebe zurückzuführen.

### Radius und Humerus

Die Unmöglichkeit in dieser Studie einen neuen Messort an Humerus oder Radius zu etablieren, war vermutlich ebenfalls auf den Einfluss eines zu hohen Weichteilgewebes bei den Früh- und Neugeborenen zurückzuführen. Koo et al. bestätigten dieses Ergebnis, da es bei ihnen auch mit dem von uns verwendeten CS-Schallkopf nicht möglich war, bei Früh-

und Neugeborenen ein Messsignal am Radius zu erhalten (Koo et al. 2008). Selbst mit dem nächst größeren CR-Schallkopf (mit einer Auflagefläche von 3,1 x 1,2 cm) gelang es Koo et al. nur bei zwei von insgesamt 50 untersuchten Probanden eine erfolgreiche Messung am Radius durchzuführen. Zadik et al. gaben bei den von ihnen erhobenen Referenzdaten in der Altersklassen unter einem Jahr ebenfalls keine Messwerte für den Radius an (Zadik et al. 2003). Somit scheint es mit dem verwendeten Sonometer bei Früh- und Neugeborenen nicht möglich zu sein, andere Körperstellen als die Tibia zu messen. Im Gegensatz hierzu können mit dem gleichen Gerät bei Kindern und Jugendlichen die Untersuchungen neben der Tibia auch am Radius, sowie bei Erwachsenen zusätzlich auch an den Fingern durchgeführt werden.

Andere Geräte basieren auf dem QUS-Verfahren der Quertransmission und sind auch bei Früh- und Neugeborenen an verschiedenen Regionen wie Humerus, Radius und Ulna, Tibia, Femur und Metakarpale der Hand einsetzbar (Rubinacci et al. 2003, Ritschl et al. 2005, Rack et al. 2011). Durch die unterschiedlichen Messgrößen, Messorte und Verfahren ist die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse verschiedener Geräte jedoch stark eingeschränkt.

## **6.2 Präzisionsmessungen**

Die Ermittlung der Gerätepräzision in vitro wurde mithilfe des vom Gerätehersteller mitgelieferten Prüfkörpers an jedem Untersuchungstag vor den Messungen durchgeführt. Der auf diese Weise ermittelte Variationskoeffizient für die Langzeitpräzision in vitro betrug 0,26% und liegt damit im Bereich der von Knapp et al. auf gleiche Weise bestimmten Präzisionswerte von 0,10 - 0,63% (Knapp et al. 2001). Bajaj et al. gaben die bestimmte Langzeitpräzision in vitro bei gleichem Sonometer und Schallkopf ebenfalls mit 0,26% an (Bajaj et al. 2010). Die Kurzzeitpräzision in vitro von dem in dieser Studie verwendeten Sonometer wurde von Reusch bei 20 Messungen an einem Tag mit 0,15% angegeben (Reusch 2008). In der Literatur gibt es diesbezüglich kaum Angaben. Laut Knapp et al. betrug die gemessene Kurzzeitpräzision in vitro für ein typgleiches Sonometer bei 10 konsekutiven Messungen des Prüfkörpers mit 0,02-0,05%, sodass die Kurzzeitpräzision des hier verwendeten Gerätes etwas schlechter scheint. Aufgrund der ungleichen Anzahl der Messungen und mangelnden weiteren Daten kann ein direkter Vergleich jedoch zunächst nicht zuverlässig gezogen werden und bedarf weiterer Daten hierzu. Glüer et al. empfehlen die Weiterentwicklung der Qualitätssicherungsphantome, welche meist aus Kunststoff bestehen ohne Ähnlichkeit zur Knochenstruktur, da sich durch

die mangelnde Vergleichbarkeit ggf. in vivo auftretende Probleme bei der Phantommessung nicht widerspiegeln (Gluer et al. 1999). Ebenfalls wichtig ist die Entwicklung von Phantomen zur Kreuzkalibrierung und Vergleichbarkeit verschiedener Geräte zur besseren Reproduzierbarkeit, da Messungen mit unterschiedlichen Geräten bei dem gleichen Patienten durchaus zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können (Mohr et al. 2004). Die empfohlene tägliche Qualitätskontrolle der Messung mittels Prüfkörper wurde in dieser Studie stets durchgeführt und protokolliert, um eventuelle Abweichungen zu erkennen. Die ermittelte Gerätepräzision weist im Vergleich mit den Literaturangaben einen niedrigen Wert auf und kann insgesamt als gut bewertet werden.

Für die Kurzzeitpräzisionsbestimmung in vivo wurden Doppelmessungen des QUS bei 30 Neugeborenen durchgeführt und daraus der Variationskoeffizient mit 0,39% berechnet. In der Literatur werden für das benutzte Gerät Sunlight Omnisense Kurzzeitpräzisionswerte von 0,2-1,48% bei Erwachsenen angegeben (Knapp 2009). Lequin et al. und Zadik et al. stellten die Kurzzeitpräzision bei Kindern an der Tibia mit 0,34% bzw. 0,2 - 0,4% fest (Lequin et al. 1999, Zadik et al. 2003). Einige Studien untersuchten die Kurzzeitpräzision mit dem gleichen Gerät ebenfalls am Messort Tibia bei Früh- und Neugeborenen. Nemet et al. führten an 35 Neugeborenen Doppelmessungen durch mit einer Präzision von 0,32%, welcher in dem in dieser Studie gemessenen Bereich liegt (Nemet et al. 2001). Bei Liao et al. lagen die angegebenen Präzisionswerte bei 10 Früh- und Neugeborenen mithilfe je drei Messungen mit dem kleinsten CS- und nächst größeren CR-Schallkopf bei 1,23% und 1,87% (Liao et al. 2005). Mc Devitt et al. erhielten bei 15 Kindern mit jeweils drei Messungen für die Präzision einen Variationskoeffizienten von 1,2% (McDevitt et al. 2005). Ähnliche Angaben machen Fewtrell et al. bei Doppelmessungen von 22 Frühgeborenen mit einer Kurzzeitpräzision von 1-2% (Fewtrell et al. 2008). Die Langzeitpräzision in vivo bei Neugeborenen wurde in der vorliegenden Arbeit nicht bestimmt. Schwierigkeiten würden in dieser Altersstufe auch in der Diskriminierung von SOS-Änderungen durch Wachstum und physiologische Reifeprozesse gegenüber der Präzision liegen. Literaturangaben zur Langzeitpräzision bei Erwachsenen liegen bei Messungen an Radius zwischen 1,45% und 1,93% an der Tibia (Knapp et al. 2001). Im Vergleich mit den in der Literatur beschriebenen Angaben verfügt das von uns verwendete Sonometer Sunlight Omnisense über eine zufriedenstellend hohe Präzision.

Neben dem Sunlight Omnisense ermöglicht das Gerät Myriad Soundscan QUS-Messungen an der Tibia mit einer Präzision von 0,2 - 1,0% (Hans et al. 1997). Die in vivo

Präzisionsangaben alternativer QUS-Systeme mit Messung am Kalkaneus liegen für die SOS zwischen 0,2 - 0,6%, für die BUA zwischen 0,8 - 2,5% und für Messungen an Radius und Phalangen bei 0,4 - 0,8% bzw. 0,5 - 1,1% (Mora et al. 2003).

Die Präzision in vivo des verwendeten Verfahrens in Abhängigkeit des Untersuchers wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht. Sie wird in der Literatur bei Erwachsenen mit 0,77 - 2,39% angegeben (Damilakis et al. 2003). Lequin et al. untersuchten Kinder mit einer untersucherabhängigen Präzision von 0,61% (Lequin et al. 1999). McDevitt et al. und Pereira-da-Silva et al. gaben diese bei Früh- und Neugeborenen mit 1,2% an (McDevitt et al. 2005, Pereira-da-Silva et al. 2011).

### **6.3 Referenzdatenbestimmung**

#### Doppelmessungen

Zur Vermeidung zufälliger Fehler wurden - wie von Gluer et al. empfohlen - stets Doppelmessungen bei jedem Probanden durchgeführt, aus denen der Mittelwert gebildet wurde. Bei zu starker Abweichung der Messwerte wurde eine dritte Messung durchgeführt und zur Ermittlung des Mittelwerts verwendet, hierbei wurde als Grenze eine Differenz von 30 m/s (ca. 1%) gewählt (Gluer et al. 1999).

#### Patientenkollektiv

Es wurden lediglich Probanden kaukasischer Abstammung in die Studie einbezogen, da in der Literatur mehrfach Messunterschiede bei verschiedenen radiologischen Verfahren in Abhängigkeit von der Ethnie beschrieben wurden. Teitelbaum et al. und Liao et al. wiesen bei hoher Probandenzahl differente SOS-Werte des QUS bei Neugeborenen asiatischer und afroamerikanischer Herkunft im Vergleich zu Kaukasiern nach (Teitelbaum et al. 2006, Liao et al. 2010). Yiallourides et al. konnten hingegen mit dem gleichem Sonometer im Neugeborenenalter keinen Einfluss der Ethnie aufzeigen bei jedoch deutlich geringerer Probandenzahl (Yiallourides et al. 2004). Ebenso zeigten Untersuchungen mittels QUS, DPA, DXA und QCT bei Kindern und Jugendlichen afroamerikanischer und kaukasischer Abstammung Unterschiede der Knochenmineraldichte je nach ethnischer Herkunft (Bell et al. 1991, Gilsanz et al. 1991, Bachrach et al. 1999, Ribeiro et al. 2010). Empfehlungen zur Etablierung von Referenzwerten bei QUS-Geräten raten zu einer nach ethnischer Zugehörigkeit und geschlechtsspezifisch getrennten Datenerhebung (Gluer et al. 1998).



## Referenzdatenerhebung

Vor einem möglichen Einsatz eines diagnostischen Verfahrens ist die Erhebung von Normwerten erforderlich. Hierbei werden die Daten aufgrund der Unmöglichkeit der Untersuchung einer gesamten Population stellvertretend an einer möglichst zahlenmäßig hohen, repräsentativen und gesunden Referenzpopulation erhoben. Ein Ziel dieser Arbeit lag unter anderem darin, Referenzwerte von gesunden Neugeborenen zu erheben. Für eine Erhebung von repräsentativen Daten werden in der Literatur hohe Datenmengen von 2000-5000 QUS-Messungen für ein Referenzkollektiv gefordert und bei Erwachsenen mindestens 50-100 Probanden pro Dekade (Gluer et al. 1998, Hadji 2003). Es wurde daher ein zahlenmäßig möglichst großes Kollektiv für die spezifische Altersgruppe der reifen Neugeborenen gewählt (n = 219, davon 178 eutroph). Dabei handelt es sich im Vergleich zu den gegenwärtig vorliegenden Arbeiten nach aktuellem Wissen um das bisher größte Kollektiv kaukasischer Neugeborener, welches zum Geburtszeitpunkt mit dem Sonometer Sunlight Omnisense gemessen wurde. Lediglich Chen et al. untersuchten mit dem gleichen Gerät eine höhere Anzahl von 329 jedoch asiatischen Neugeborenen (davon 266 eutroph) (Chen et al. 2012). Nach Auswertung der Daten des gesamten Referenzkollektivs zeigte sich eine signifikante Korrelation von SOS und Gestationsalter sowie eine nachweisbare Differenz der SOS je nach Gestationsalter unter bzw. über der 40. Schwangerschaftswoche. Daher wurden in dieser Arbeit altersbezogene Referenzwerte erstellt. Diese Daten repräsentieren nun lokoregionale altersabhängige Referenzwerte für kaukasische eutrophe Neugeborene.

In der weiteren Datenauswertung war eine deutliche Differenz der SOS-Mittelwerte in Bezug auf das Geschlecht bei verhältnismäßig hoher Gruppenanzahl mit 95 männlichen und 83 weiblichen Neugeborenen nachweisbar. Infolgedessen wurden zusätzlich geschlechtsabhängige Referenzwerte für eutrophe kaukasische Neugeborene erstellt.

Es wurden Tabellen mit Angabe von Mittelwert, Standardabweichung und 95%-Konfidenzintervall erstellt. Zusätzlich wurden Streudiagramme von SOS und Gestationsalter mit Regressionsgerade und 95%-Konfidenzband dargestellt. Lequin et al. schlagen die Nutzung von Streudiagrammen mit kubischer Regressionsgeraden vor in der Annahme, dass es vermutlich wie bei Wachstumskurven einen individuellen Verlauf auf Perzentilen geben könnte und extreme Parameter unterhalb der fünften Perzentile oder ein Perzentilenknick Hinweise für Risikopatienten zeigen könnten (Lequin et al. 2000).

Die vorhandenen Daten aller bzw. der nach Geschlecht getrennten Probanden wurden ebenfalls bezogen auf jede einzelne Schwangerschaftswoche für das Referenzkollektiv aufbereitet und tabellarisch sowie graphisch dargestellt. Einschränkend ist zu sagen, dass die Aufteilung zu unterschiedlich großen Untergruppen führte, welche nicht mehr als ausreichend repräsentativ für ein Gesamtkollektiv gewertet werden konnten. Aufgrund der statistisch nicht mehr signifikant nachweisbaren Differenz der SOS-Mittelwerte pro Untergruppe ist die gewählte Darstellung primär als Vergleichsmöglichkeit mit in weiteren Studien erhobenen Messwerten gedacht und dient nicht als Referenzwertdarstellung.

Zur Erhebung von Referenzdaten werden neben hohen Fallzahlen in den jeweiligen Altersklassen zudem Probanden mit Altersabständen über einen größeren Zeitraum (z.B. Frühgeborene bis Kleinkinder) benötigt, um eine Veränderung der SOS pro Zeiteinheit als signifikant unterschiedlich feststellen zu können. Die hier erhobenen Daten mit einer hohen Fallzahl eines speziellen Probandenkollektivs können für die Erstellung einer solchen Referenzdatenbank einen wichtigen Beitrag leisten.

#### Vergleich der Daten mit anderen Studien

Für einen Vergleich der hier erhobenen mit bereits vorhandenen Daten wurden nur Studien mit ähnlichen Bedingungen ausgewählt, in denen mit dem gleichen verwendeten Sonometer und Schallkopf die Messungen der Knochenleitgeschwindigkeit SOS bei reifen kaukasischen Neugeborenen mit einer Mindestfallzahl von 50 Probanden erfolgte.

In der hier vorliegenden Studie lagen die mittleren Messwerte der weiblichen Neugeborenen bei 3023 m/s ( $\pm 93$ ) und männlichen Neugeborenen bei 3058 m/s ( $\pm 93$ ), sowie gemittelt über alle Probanden zusammen bei 3041 m/s ( $\pm 95$ ). Zadik et al. erhoben die geräteinternen Referenzwerte an einer israelischen Population von 0-18 Jahren mit SOS-Werten für weibliche Neugeborene von 3012 m/s und für männliche Neugeborene von 3000 m/s, jedoch waren Anzahl und genaues Alter zum Zeitpunkt der Messung nicht angegeben, was einen exakten Vergleich erschwert (Zadik et al. 2003). Zuccotti et al. gaben die SOS-Mittelwerte für in Italien untersuchte weibliche Neugeborene (n = 54) mit 2964 m/s und für männliche Neugeborene (n = 62) mit 3042 m/s an (Zuccotti et al. 2011). Teitelbaum et al. untersuchten ein großes Patientenkollektiv, darunter 130 Neugeborene. Die geschlechtsgetrennten Angaben der SOS-Mittelwerte bezogen jedoch auch die untersuchten Frühgeborenen mit ein, und die auf das Gestationsalter bezogenen Daten beinhalteten beide Geschlechter, sodass ein direkter Vergleich der Daten nicht möglich

war. Der SOS-Mittelwert über alle reifen Neugeborenen lag bei 3012 m/s (Teitelbaum et al. 2006). Mc Devitt et al. gaben den mittleren SOS-Wert über eine Gruppe von 62 Neugeborenen ohne Geschlechtsdifferenzierung mit 3079 m/s an (McDevitt et al. 2005). Yiallourides et al. untersuchten 69 Neugeborene mit Angabe des SOS-Mittelwerts von 3100 m/s, jedoch waren nicht ausschließlich kaukasische Probanden untersucht worden und die genaue Anzahl anderer Ethnien bei den reifen Neugeborenen wurde nicht mit veröffentlicht (Yiallourides et al. 2004).

Vergleicht man die in der vorliegenden Arbeit erhobenen Daten mit den anderen unter gleichen Bedingungen durchgeführten Studien liegt die maximale Abweichung der SOS-Werte bei ca. 60 m/s, etwa 1,9% entsprechend und können im Vergleich als weitestgehend ähnlich eingeschätzt werden.

#### **6.4 Zusammenhang von SOS und Gestationsalter**

Verschiedenste Daten der bisher veröffentlichten Literatur belegen den positiven Zusammenhang von Gestationsalter und der Knochenleitgeschwindigkeit, hierbei wurden jedoch überwiegend Frühgeborene getrennt oder gemeinsam mit Neugeborenen untersucht (siehe Tabelle 14 mit der Literaturübersicht im Anhang). Diese Beziehung erscheint logisch, wenn man die physiologische intrauterine Knochenmineralisation betrachtet, welche sich vor allem im dritten Schwangerschaftstrimenon vollzieht. In der vorliegenden Studie zeigte sich in der Gesamtgruppe der Früh- und Neugeborenen ebenfalls eine signifikante Korrelation von Gestationsalter und SOS (Korrelationskoeffizient 0,29). Inwiefern ein eventueller Einfluss von Probanden mit gestationsbedingter Unreife in diesem Zusammenhang besteht, konnte erst nach Auswertung der Daten ausschließlich reifer Neugeborener gezeigt werden. Interessanterweise ließ sich auch in dieser Gruppe eine positive wenn auch niedrigere signifikante Korrelation beider Parameter nachweisen (Korrelationskoeffizient 0,22). In der geschlechtsabhängigen Darstellung zeigte sich indessen der Nachweis, dass dieser Zusammenhang ausschließlich für die weiblichen Neugeborenen galt, bei den männlichen Neugeborenen konnte ein Zusammenhang von SOS und Gestationsalter nicht bestätigt werden. Letztere Beobachtung stimmt mit den Ergebnissen von Zuccotti et al. überein, die ein Kollektiv von 116 Neugeborenen (beide Geschlechter) unter gleichen Bedingungen untersuchten und keinen Zusammenhang von SOS mit anthropometrischen Daten, insbesondere nicht mit dem Gestationsalter, feststellen konnten (Zuccotti et al. 2011). Ashmeade et al. bestätigten diese Ergebnisse bei einer Gruppe von 48 reifen Neugeborenen (Ashmeade et al. 2007). Gonelli et al. verwendeten

bei 140 Neugeborenen ein anderes Sonometer (Bone Profiler) und konnten für den Parameter SOS ebenfalls keinen Zusammenhang mit der Reife der Kinder feststellen (Gonnelli et al. 2004). Chen et al. wiesen bei 329 asiatischen Neugeborenen hingegen einen positiven Zusammenhang von Gestationsalter und SOS nach (Chen et al. 2012). Diese verschiedenen Ergebnisse lassen sich nicht eindeutig erklären. Primär scheint als Begründung eine sich weiter vollziehende Reifung der Knochenmineralisation wahrscheinlich, welche intrauterin fortgesetzt wird und nicht mit dem Erreichen eines festgelegten Reifealters von 37 Schwangerschaftswochen vollständig abgeschlossen ist. Aufgrund der relativ hohen Spannweite der erhobenen Messwerte könnte die Probandenzahl in einigen Studien nicht ausreichend gewesen sein für einen Nachweis dieses Zusammenhangs im Vergleich zum eher geringen Unterschied der Alterszeitspanne von lediglich fünf bis sechs Wochen. Bei Zuccotti et al. fehlen Angaben, inwiefern auch hyper- und hypotrophe Probanden in die Studie mit einbezogen waren und somit ggf. Einfluss auf die Messwerte hatten. Gonelli et al. benutzten bei relativ hoher Probandenzahl ein Gerät mit einem anderen Transmissionsverfahren und führten die Messungen am Humerus durch, bei dem der weitere gemessene Parameter der Knochentransmissionszeit (BTT) eine Korrelation zum Gestationsalter auswies. Ein direkter Vergleich kann aufgrund unterschiedlicher Methodik und Geräte nicht getroffen werden. Aufgrund der sehr hohen Probandenzahlen in dieser und der von Chen et al. durchgeführten Studie scheint das übereinstimmende Ergebnis eines tatsächlichen Zusammenhangs von Gestationsalter und SOS bei Neugeborenen sehr wahrscheinlich zutreffend. Bei Chen et al. wurde jedoch eine mögliche Abhängigkeit des Geschlechts bei der Korrelation von SOS und Reifealter nicht weiter untersucht trotz des Nachweises eines Einflusses des männlichen Geschlechts auf die SOS, sodass diese Beobachtung in der hier vorliegenden Studie mit keinen weiteren Daten verglichen werden kann. Inwiefern der Einfluss des Gestationsalters auf die SOS also geschlechtsabhängig differieren oder andere Einflüsse diesbezüglich eine weitere Rolle spielen könnten, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht hinreichend beurteilbar und erfordert eine weitere klinische Erforschung dieses Zusammenhangs.

## **6.5 Zusammenhang von SOS und Geburtsgewicht**

Es ließ sich weder in der Gesamtgruppe der Neugeborenen bzw. bei den Neugeborenen nach Geschlecht getrennt, noch im gesamten Probandenkollektiv inklusive der Frühgeborenen eine Korrelation von SOS und Geburtsgewicht nachweisen. Auch in der linearen Regressionsanalyse war der Einfluss des Geburtsgewichts nur durch den

Zusammenhang mit dem Gestationsalter signifikant belegbar, welches am ehesten Folge einer starken Kollinearität dieser beiden Parameter ist und nach Ausschluss des Gestationsalters als Variable nicht mehr nachweisbar war.

Unter Einbezug aller eutrophen Früh- und Neugeborenen bis zu einem Geburtsgewicht von max. 3800 g (n = 165) konnte jedoch eine positive Korrelation dieser Parameter aufgezeigt werden mit einem Korrelationskoeffizient nach Pearson von 0,2 (p = 0,009). Bei Einbezug der Probanden bis zu einem Geburtsgewicht von 3200 g (n = 64) zeigte sich eine noch stärkere Korrelation der Parameter mit einem Korrelationskoeffizient von 0,35 (p = 0,005).

Einschränkend muss die in der vorliegenden Arbeit im Vergleich geringe Anzahl von Frühgeborenen mit sehr wenigen Probanden mit einem Geburtsgewicht unter 1000g genannt werden. Studien ähnlichen Aufbaus bestätigen bei Neugeborenen den fehlenden Zusammenhang von sonographisch gemessenen Knochenparametern mit dem Gewicht. Mc Devitt et al. konnten bei Früh- nicht aber bei Neugeborenen eine Korrelation von Geburtsgewicht und SOS feststellen (McDevitt et al. 2005). Koo et al. bzw. Yiallourides et al. wiesen bei 183 bzw. 91 Probanden (davon 44 bzw. 22 Frühgeborene) mit einem überwiegenden Anteil an reifen Neugeborenen ebenfalls keinen Zusammenhang von SOS und Geburtsgewicht nach (Yiallourides et al. 2004, Koo et al. 2008). Gleiches wurde von Zuccotti et al. bei 116 Neugeborenen bestätigt (Zuccotti et al. 2011). Ashmeade et al. und Chen et al. zeigten bei 48 bzw. 329 Neugeborenen sogar eine negative Korrelation von SOS und Geburtsgewicht auf (Ashmeade et al. 2007, Chen et al. 2012). Lediglich Gonelli et al. konnten mit einem anderen Ultraschall basierten Messgerät und Verfahren am Humerus einen positiven Zusammenhang beider Faktoren aufzeigen. Dies galt jedoch nur für den einen der beiden gemessenen Parameter BTT und nicht bei der SOS (Gonnelli et al. 2004). Beim Vergleich weiterer Studien von Früh- und Neugeborenen mittels QUS, die einen positiven Effekt von Geburtsgewicht und gemessenem Knochenparameter nachwiesen, fällt hier der deutlich höhere Anteil an Frühgeborenen auf (Nemet et al. 2001, Littner et al. 2003, Rubinacci et al. 2003, Liao et al. 2005, Ritschl et al. 2005, Teitelbaum et al. 2006, Gursoy et al. 2008, Tansug et al. 2010, Rack et al. 2011). Rack et al. gaben das Geburtsgewicht als stärksten vorhersagenden Einflussfaktor beim QUS bei extrem unreifen Frühgeborenen an, der mit zunehmendem Reifealter jedoch an Bedeutung verlor (Rack et al. 2011).

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass der Zusammenhang des Gewichts zum Geburtszeitpunkt in der Knochenometrie mit zunehmendem Reifealter schwindet

und eine positive Korrelation von QUS-Parametern zum Geburtstermin nicht mehr nachweisbar ist. Dies passt zu der Beobachtung, dass sich sowohl die Knochenmineralisation überwiegend im dritten Trimenon vollzieht als auch die Perzentilenkurve der fetalen Gewichtsentwicklung in diesem Zeitraum zunächst exponentiell ansteigt und etwa ab der 37. SSW zunehmend abflacht (Voigt et al. 1996). Gestützt wird diese These auch beim Betrachten der Steigerung des fetalen körperlichen Calciumgehalts, welcher linear mit dem Geburtsgewicht, jedoch exponentiell mit dem Gestationsalter korreliert ist (Sparks 1984).

Inwiefern ein hohes Geburtsgewicht, wie vereinzelt beschrieben, bei Neugeborenen ggf. sogar einen negativen Einfluss auf die Knochenleitgeschwindigkeit haben könnte, bspw. als Folge einer verminderten mechanischen intrauterinen Stimulation und körperlichen Aktivität bei relativem Platzmangel oder durch andere Einflussfaktoren oder aber auch als Ergebnis geräte- bzw. messbedingter Einflüsse, ist bisher nicht sicher nachgewiesen und bleibt gegenwärtig noch Gegenstand weiterer Forschung.

## **6.6 Einfluss des Geschlechts**

Bereits beim Vergleich der somatischen Parameter zeigten sich im untersuchten Kollektiv dieser Studie Unterschiede in Abhängigkeit vom Geschlecht. So wiesen männliche Neugeborene ein höheres Geburtsgewicht und einen leicht größeren Kopfumfang im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen auf. Diese Beobachtung lässt sich anhand der in Deutschland erhobenen Geburtsperzentilen nach Voigt bestätigen (Voigt et al. 1996). In der Gruppe der eutrophen Probanden war dieser Gewichtsunterschied jedoch statistisch nicht mehr eindeutig nachweisbar ( $p = 0,06$ ). Mittels Varianzanalyse konnte dennoch bei den erhobenen SOS-Mittelwerten ein signifikanter geschlechtsabhängiger Unterschied festgestellt werden mit niedrigeren Messwerten bei weiblichen Neugeborenen. Die geräteinterne Referenzdatenbank wurde von Zadik et al. in Israel erstellt und differenziert insgesamt ebenfalls nach Geschlecht, wobei es in den unteren Altersklassen keine Unterschiede geben soll (Zadik et al. 2003). Angaben zur genauen Probandenanzahl im Neugeborenenalter sind jedoch nicht ersichtlich, sodass ein Vergleich mit den hier erhobenen Daten nicht direkt möglich ist.

Es liegen zu dieser Fragestellung mittlerweile mehrere Studien des QUS an der Tibia mit dem von uns verwendeten Sonometer Sunlight Omnisense bei Früh- und Neugeborenen vor. Einige weisen keinen Geschlechtsunterschied der SOS auf (Littner et al. 2003,

Yiallourides et al. 2004, Liao et al. 2005, Koo et al. 2008). Jedoch ist die gesamte zumeist Früh- und Neugeborene gemeinsam beinhaltende Probandenzahl im Vergleich zur hier vorgestellten Studie größtenteils geringer.

McDevitt et al. wiesen bei 110 Probanden mittels Varianzanalyse einen Einfluss des Geschlechts auf die SOS nach (McDevitt et al. 2005). Bei Zuccotti et al. zeigten sich bei 116 reifen kaukasischen Neugeborenen bei männlichen höhere SOS-Werte an der Tibia als bei weiblichen Probanden zum Zeitpunkt der Geburt, welche jedoch erst mit 4 und 12 Monaten postnatal statistische Signifikanz erreichten, zudem zeigten sich im Vergleich höhere Maße von Geburtsgewicht und Körperlänge (Zuccotti et al. 2011). Teitelbaum et al. wiesen bei 105 Früh- und 130 Neugeborenen einen signifikanten Unterschied der SOS mit höheren Werten bei männlichen Probanden zum Zeitpunkt der Geburt nach (Teitelbaum et al. 2006). Ipek et al. bestätigten dieses Ergebnis mit dem gleichen Sonometer bei 205 kaukasischen Früh- und Neugeborenen (davon 43 hypotroph) (Ipek et al. 2012). Liao et al. wiesen bei 267 chinesischen Probanden ebenfalls höhere SOS-Messwerte bei Neugeborenen männlichen Geschlechts nach (Liao et al. 2010). In der Arbeit mit der bisher höchsten Anzahl von 667 Probanden (darunter 329 reife Neugeborene) von Chen et al. wurden für männliche asiatische Früh- und Neugeborene ebenfalls deutlich höhere SOS-Werte an der Tibia zur Geburt dokumentiert (Chen et al. 2012). Die in dieser Arbeit vorliegenden Ergebnisse mit einer hohen Probandenzahl stimmen demzufolge mit den aktuelleren Studienergebnissen überein, dass eine Geschlechtsdifferenz der mittels QUS erhobenen Knochenparameter zum Zeitpunkt der Geburt nachgewiesen werden kann.

Untersuchungen mittels DXA konnten in der Vergangenheit keinen Unterschied der Knochendichte in Abhängigkeit des Geschlechts zur Geburt feststellen (Koo et al. 1996, Avila-Diaz et al. 2001, Godfrey et al. 2001). Einschränkend ist jedoch die Probandenzahl von maximal 150 Probanden in diesen Studien zu nennen. Harvey et al. untersuchten eine deutlich größere Gruppe von insg. 841 Neugeborenen und wiesen höhere Werte für Knochenmineralgehalt, Knochenmineraldichte und Geburtsgewicht sowie einen niedrigeren Anteil an Fettgewebe bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Probanden nach (Harvey et al. 2010).

Es gibt zudem einzelne Berichte über Hinweise einer mittels QCT gemessenen erhöhten Knochenmineraldichte (jedoch nicht Knochenmineralgehalt) bzw. eine durch DXA bestimmte erhöhte Knochenfläche und Knochenmineralmasse (aber nicht

Knochenmineraldichte) bei männlichen im Vergleich zu weiblichen Neugeborenen (Cooke et al. 1999, Viljakainen et al. 2010).

Im Kleinkindalter (1-18 Monate) konnten Rupich et al. mittels DXA bei Jungen eine erhöhte Knochenmineraldichte und -gehalt nachweisen (Rupich et al. 1996). Auch im weiteren Kindes- und vor allem im Jugendalter zeigt sich in der DXA und peripherer QCT bei Jungen ein erhöhter gesamter Knochenmineralgehalt und eine erhöhte Knochenmineraldichte, der pubertätsabhängige Anstieg setzt jedoch bei Mädchen mit etwa 13 Jahren ca. zwei Jahre früher ein als bei Jungen (Faulkner et al. 1996, Horlick et al. 2000, Neu et al. 2001, van der Sluis et al. 2002). Im Erwachsenenalter wurde bei Frauen ab dem 20. Lebensjahr ebenfalls eine etwas niedrigere altersbezogene Knochenmineraldichte als bei Männern mittels DXA nachgewiesen, postmenopausal war dieser Unterschied deutlich ausgeprägter (Diaz Curiel et al. 1997, Tenenhouse et al. 2000, Looker et al. 2009).

Die verschiedenen radiologischen Methoden sind aufgrund der Bestimmung jeweils unterschiedlicher Parameter jedoch nicht direkt miteinander vergleichbar. Die Interpretation des Geschlechtseinflusses auf die Ergebnisse ist komplex. Möglicherweise steht die Differenz der Knochenleitgeschwindigkeit in Zusammenhang mit einem höheren Gewicht zur Geburt bei männlichen Probanden. Auch könnte, wie mittels DXA nachgewiesen, ein erhöhter Anteil an Fettgewebe bei weiblichen im Gegensatz zu männlichen Probanden einen Einfluss als Störgröße durch erhöhten Weichteilgehalt auf die SOS haben (Koo et al. 2000, Harvey et al. 2010). Eventuell spielen zudem hormonelle oder genetische Gründe eine Rolle. Auch könnte es einen Einfluss durch körperliche Bewegung geben. Almlí et al. konnten bei einer Anzahl von 38 Neugeborenen nachweisen, dass sich die männlichen, verglichen mit den weiblichen Probanden, in der 30. und 37. Schwangerschaftswoche intrauterin mehr bewegen (Almlí et al. 2001). In mehreren Arbeiten wurde ein messbarer positiver Einfluss von körperlicher Bewegung auf die Knochenmineralisation belegt (Moyer-Mileur et al. 2000, Nemet et al. 2002, Litmanovitz et al. 2007, Vignochi et al. 2008, Chen et al. 2010).

Inwiefern zum Zeitpunkt der Geburt tatsächlich geschlechtsabhängige quantitative oder qualitative Unterschiede der Knochenmineralisation oder -dichte bestehen, muss gezielt bei größeren Probandenkollektiven und mittels verschiedener Verfahren weiter untersucht werden. In der vorliegenden Arbeit konnte ein solcher Unterschied bei einer hohen Probandenzahl mittels QUS an der Tibia indessen signifikant nachgewiesen werden.



## 6.7 Einfluss der Trophik

Zur Beantwortung der Frage, ob ein deutlich zu niedriges oder zu hohes Geburtsgewicht bezogen auf das Gestationsalter Auswirkungen auf die Knochenleitgeschwindigkeit haben kann, wurde das Gesamtkollektiv aller untersuchten Früh- und Neugeborenen anhand der in Deutschland erhobenen Perzentilenkurven von Voigt et al. in drei Gruppen eingeteilt (Voigt et al. 1996). Im direkten Vergleich der Mittelwerte pro Gruppe mittels ANOVA zeigte sich eine Tendenz von höheren SOS-Werten bei hypotrophen im Vergleich zu eutrophen Probanden und von niedrigeren SOS-Werten in der hypertrophen verglichen mit der eutrophen Gruppe, zunächst jedoch ohne statistische Signifikanz. Bei Gruppierung der SOS-Mittelwerte über einen Zeitraum von bis zu zwei Schwangerschaftswochen konnten diese Ergebnisse statistisch signifikant bestätigt werden.

Gestützt werden diese Resultate von mehreren Arbeiten, in denen Untersuchungen der Knochenleitgeschwindigkeit unter ähnlichen Bedingungen mit dem gleichen Sonometer vorgenommen wurden. Littner et al. konnten bei 25 hypertrophen reifen Neugeborenen von Müttern ohne Gestationsdiabetes erniedrigte SOS-Werte im Vergleich zu eutrophen Probanden und bei 22 hypotrophen höhere SOS-Werte verglichen mit 73 eutrophen Früh- und Neugeborenen nachweisen (Littner et al. 2004a, Littner et al. 2005). Ähnliche Ergebnisse werden von Koo et al. berichtet, mit höheren auf das Geburtsgewicht bezogenen SOS-Werten bei hypotrophen Probanden im Vergleich zu eutrophen Probanden, nicht jedoch bei Bezug der SOS auf das Gestationsalter (Koo et al. 2010). Chen et al. wiesen bei 144 Frühgeborenen höhere SOS-Werte bei hypotrophen im Vergleich zu eutrophen Probanden nach (Chen et al. 2007). Im Verlauf bestätigten Chen et al. erneut bei einer sehr hohen Probandenzahl von 338 Frühgeborenen und 329 Neugeborenen beim direkten Vergleich der Knochenleitgeschwindigkeit mittels Varianzanalyse sowie nach Bezug der SOS auf das Gestationsalter bzw. auf den BMI, dass hypotrophe Probanden signifikant höhere SOS-Werte als eutrophe Probanden aufwiesen und hypertrophe Probanden augenscheinlich die niedrigsten QUS-Werte hatten, letztere jedoch mit fehlender statistischer Signifikanz (Chen et al. 2012). Höhere Messwerte der SOS bei 42 hypotrophen im Vergleich zu 256 eutrophen Früh- und Neugeborenen wiesen auch Gursoy et al. nach, sie berichteten jedoch auch über höhere Messwerte bei 19 hypertrophen im Vergleich zu den eutrophen Probanden, was allerdings in dieser Gruppe auch auf das im Mittel um vier Wochen höhere Gestationsalter zurückzuführen sein könnte (Gursoy et al. 2008). Ipek et al. wiesen bei den 43 hypotrophen von 205 kaukasischen

Früh- und Neugeborenen ab der 31. Schwangerschaftswoche deutlich höhere SOS-Mittelwerte nach verglichen mit den eutrophen Probanden bei gleichem Durchschnittsalter beider Gruppen (Ipek et al. 2012).

Einige Studien zeigten im Gegensatz dazu keinen Einfluss von Hypo- oder Hypertrophie auf die Knochenleitgeschwindigkeit. Liao et al. verwendeten das gleiche Sonometer und konnten keine Differenz der SOS bei 21 hypertrophen, 27 hypotrophen und 109 eutrophen Probanden nachweisen (Liao et al. 2005). Altuncu et al. gaben bei 30 Frühgeborenen keinen Einfluss von Hypotrophie (n = 9) auf die SOS an (Altuncu et al. 2007). Mc Devitt et al. untersuchten diesen Bezug ebenso bei kleineren Probandenzahlen ohne Nachweis einer signifikanten Differenz der SOS von hyper- oder hypotrophen im Vergleich zu eutrophen Probanden ab der 32. Schwangerschaftswoche, lediglich bei den extrem Frühgeborenen waren ebenfalls höhere SOS-Werte bei Hypertrophie nachweisbar (McDevitt et al. 2005).

Im Gegensatz zu dem von hier und in den zuvor angeführten Vergleichsstudien verwendeten Ultraschallgerät wurden mit anderen Sonometern unter der gleichen Fragestellung differente Ergebnisse veröffentlicht. Bagnoli et al. untersuchten 60 Frühgeborene mit dem Gerät DBM Sonic mit Messung am zweiten Metakarpale und wiesen bei hypotrophen im Vergleich zu eutrophen Probanden niedrigere QUS-Werte nach (Bagnoli et al. 2010). Gleiches wurde von Rack et al. bei 172 Früh- und Neugeborenen mit dem verwendeten Gerät Osteoson KIV bestätigt durch den Nachweis von auf das Gestationsalter bezogenen niedrigeren Messwerten des QUS an langen Röhrenknochen bei hypotrophen verglichen zu eutrophen Probanden. Bei Bezug der Messwerte auf das Geburtsgewicht waren diese Ergebnisse nicht mehr zu bestätigen (Rack et al. 2011).

Ergebnisse von Studien mit Nutzung anderer radiologischer Verfahren bezogen auf die gleiche Fragestellung bestärken diesen Zusammenhang. Palacios et al. konnten mittels Radiogrammetrie bei 34 hypotrophen Früh- und Neugeborenen postmortal eine geringere Länge, kleinere Diaphysendurchmesser von Humerus, Tibia und Femur sowie dünnere Kortikalisdicke und -fläche bei größerem medullären Durchmesser von Humerus und Femur aufzeigen (Palacios et al. 1992). Messungen des Knochenmineralgehalts am Radius durch Photonenabsorptiometrie bei 42 hypotrophen Neugeborenen von Namgung et al. ergaben niedrigere Messergebnisse im Vergleich zur eutrophen Kontrollgruppe (Namgung et al. 1993). Chen et al. untersuchten den gesamten körperlichen Knochenmineralgehalt mittels dualer Photonenabsorptiometrie und stellten bei hypotrophen Neugeborenen

niedrigere Werte fest im Vergleich zu eutrophen oder hypertrophen Probanden (Chen et al. 1995). Untersuchungen mittels DXA von Chunga et al. wiesen bei 28 hypotrophen verglichen mit 18 eutrophen Neugeborenen eine niedrigere Knochenmineraldichte an der Lendenwirbelsäule nach (Chunga Vega et al. 1996). Lapillonne et al. bestätigten einen verminderten Knochenmineralgehalt und Gesamtkörperfettgehalt bei 20 hypotrophen im Vergleich zu 42 eutrophen Probanden gleichen Gestationsalters mittels DXA (Lapillonne et al. 1997a).

Wie bereits im Kapitel 6.1 beschrieben wurde, wiesen Bajaj et al. mit dem von uns verwendeten Sonometer in vitro an Hühnerknochen einen starken Einfluss von künstlichem Fettgewebe mit Abfall der SOS bei zunehmender Dicke bis zu einem fehlenden Messsignal sowie in vivo deutlich erniedrigte SOS-Werte bei hypertrophen im Vergleich zu eutrophen Neugeborenen nach (Bajaj et al. 2010). Die geräteinterne Omnipath™-Technologie erhebt den Anspruch einer Eliminierung möglicher Weichteileinflüsse. Durch Überschreiten einer bestimmten Weichteildicke bei der Messung scheint die Signalqualität jedoch beeinflusst zu werden. Bajaj et al. schlussfolgerten, dass diese Ergebnisse Folge eines Messartefakts seien. Gestützt wird diese Hypothese durch die Resultate von Studien mit radiologischen Methoden wie DXA, bei denen bei hypertrophen Neugeborenen neben einem erhöhten Knochenmineralgehalt ein höherer Gehalt an subkutanem Fett sowie an Gesamtkörperfett nachgewiesen werden konnte (Hammami et al. 2001, Koo et al. 2004). Enzi et al. wiesen durch perkutane Mikrobiopsien ebenfalls eine geringere bzw. erhöhte Körperfettmasse bei hypotrophen bzw. hypertrophen Neugeborenen nach (Enzi et al. 1981).

Schlussfolgernd lässt sich sagen, dass die Ergebnisse zur Frage des Einflusses der Trophik in der vorliegenden Arbeit in der Literatur im Falle von gleichen Bedingungen größtenteils bestätigt werden, die Bewertung und Interpretation dieser Daten jedoch kritisch erfolgen muss. Die Resultate differenter Geräte zur Messung des QUS und anderer radiologischer Methoden lassen den Schluss zu, dass hypotrophe im Vergleich zu eutrophen Früh- und Neugeborenen einen verminderten Knochenmineralgehalt haben, was sich in erniedrigten Messwerten widerspiegeln müsste. Die Schwankungen der Weichteildicke oberhalb der Tibia in Abhängigkeit von Hyper- oder Hypotrophie scheinen trotz vom Hersteller angegebener technologischer Elimination von Weichteileinflüssen eine Auswirkung auf die Messergebnisse zu haben mit niedrigeren Messwerten bei höherem Unterhautgewebe sowie möglicherweise auch umgekehrt. Ähnlich der Schlussfolgerung von Bajaj et al.

müssen die hier erhobenen Ergebnisse daher vermutlich als Folge eines Messfehlers interpretiert werden, der bei extremeren Weichteildicken auftritt. Dieser Aspekt muss in der Interpretation von im klinischen Alltag erhobenen Daten kritisch berücksichtigt werden. Eine Erhebung von Referenzdaten sollte demzufolge ausschließlich bei eutrophen Probanden erfolgen nach Ausschluss von prätibialen Ödemen oder lokalen Weichteilschwellungen. Abschließend wäre eine Überprüfung und ggf. Nachbesserung der Gerätetechnologie durch den Hersteller zur Regelung dieses Sachverhalts unerlässlich.

## **6.8 SOS bei Frühgeborenen und Neugeborenen**

Durch die zeitnahe Untersuchung aller Probanden innerhalb der ersten Lebenswoche (spätestens 11. Lebenstag bei Frühgeborenen) sollten eventuelle postnatale sekundäre Effekte und dadurch ggf. entstehende Knochenveränderungen vermieden und ein möglichst authentischer Status der intrauterinen Knochenentwicklung abgebildet werden.

Bei der Verteilung der Mittelwerte in der Boxplotdarstellung fiel bei den Frühgeborenen eine relativ hohe Werteverteilung des 75%-Perzentils auf. Dies ist am ehesten im Rahmen der kleinen Probandengruppe in Abhängigkeit des vorkommenden Gestationsalters zu sehen mit einer geringen Anzahl von Probanden mit extremer Frühgeburtlichkeit in der vorliegenden Studie. Ein Vergleich der erhobenen SOS-Mittelwerte von Früh- und Neugeborenen zeigte trotz deutlich unterschiedlicher Probandenzahl für die Gruppe der unreiferen Frühgeborenen mit geringerem Gestationsalter signifikant niedrigere Messwerte. Dieses Ergebnis wird in der Literatur durchweg bestätigt (Nemet et al. 2001, Liao et al. 2005, Ritschl et al. 2005, Teitelbaum et al. 2006, Ashmeade et al. 2007, Liao et al. 2010, Tansug et al. 2010, Chen et al. 2012, Ipek et al. 2012). Der bereits beschriebene Zusammenhang von Reifealter bei der Geburt und Stand der Knochenmineralisation zu diesem Zeitpunkt erklärt die Abhängigkeit von Gestationsalter und SOS und die entsprechende Differenz der SOS-Mittelwerte bei diesen beiden unterschiedlichen Altersgruppen.

Gegenstand dieser Arbeit waren keine Verlaufsuntersuchungen der Knochenparameter bei Neugeborenen. In der internationalen Literatur befassen sich mehrere Studien mit dieser Fragestellung. Im Vergleich zu Neugeborenen wiesen Frühgeborene im Verlauf auch bei Erreichen des errechneten Geburtstermins unter Nutzung des gleichen Sonometers geringere SOS-Werte auf (Nemet et al. 2001, Liao et al. 2005, Altuncu et al. 2007, Tansug et al. 2010). Diese Ergebnisse wurden mit einem anderen Sonometer basierend auf dem

Verfahren der Quertransmission gleichfalls bestätigt (Ritschl et al. 2005, Rack et al. 2011). Gleiches wurde mit dem Sonometer Sunlight Omnisense für kranke Frühgeborene angegeben, die im Verlauf nach der Geburt in der korrigierten 31. bis 41. Schwangerschaftswoche untersucht wurden und niedrigere SOS-Werte als altersbezogene gesunde Probanden aufwiesen (Yiallourides et al. 2004). Zuccotti et al. untersuchten ebenfalls mit dem von uns verwendeten Messgerät ausschließlich reifgeborene Probanden zum Zeitpunkt der Geburt sowie nach vier und zwölf Lebensmonaten ohne Nachweis einer statistisch signifikanten Differenz der Messwerte während der ersten Zeitspanne bis zum vierten Lebensmonat, mit hingegen deutlich erhöhten Messwerten am Ende des ersten Lebensjahres (Zuccotti et al. 2011). Liao et al. führten über zwei Monate nach Geburt bei Früh- und Neugeborenen Verlaufsuntersuchungen des QUS durch. In beiden Gruppen war eine negative Korrelation von postnatalem Alter und SOS nachweisbar mit jedoch deutlich stärkerem Abfall und niedrigeren SOS-Werten bei Frühgeborenen im Vergleich zu reifen Neugeborenen auch bei Erreichen des errechneten Geburtstermins (Liao et al. 2005). Mehrere Studien bestätigten mit dem gleichen Sonometer den deutlichen Abfall der SOS von Frühgeborenen bei longitudinalen Messungen insbesondere innerhalb der ersten acht Lebenswochen (Litmanovitz et al. 2004, Tomlinson et al. 2006, Ashmeade et al. 2007, Mercy et al. 2007, Fewtrell et al. 2008, Eliakim et al. 2009). Roggero et al. wiesen während der ersten drei Lebensmonate bei 53 Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unterhalb von 34 Schwangerschaftswochen nach initialem Abfall ab dem Ende des zweiten Lebensmonats wieder einen Anstieg der SOS nach (Roggero et al. 2007). Gleiches zeigten Rack et al. mit einem anderen Sonometer mittels Technik der Quertransmission bei Frühgeborenen mit ebenfalls zunächst gemessenem Abfall der QUS-Parameter während der ersten Lebenswochen sowie nachfolgendem Anstieg (Rack et al. 2011). Ritschl et al. wiesen auch mit einem auf dem Verfahren der Quertransmission basierenden Sonometer nach, dass die gemessene Knochenleitgeschwindigkeit mcSOS bei Frühgeborenen zunächst stärker als bei Neugeborenen innerhalb der ersten Lebensmonate absank und der anschließende Anstieg der Messwerte bei Frühgeborenen ab dem ca. vierten bis sechsten Lebensmonat den Bereich von reifen Neugeborenen erreichte (Ritschl et al. 2005). Eine kleinere Gruppe von Frühgeborenen mit einem Gestationsalter unterhalb der 32. Schwangerschaftswoche wurde von Mc Devitt et al. mit partiellen longitudinalen Messungen bis zum zweiten Lebensjahr untersucht mit Nachweis eines Anstiegs der SOS nach dem errechneten Geburtstermin bis zum zweiten Lebensjahr und einem "Aufholwachstum" mit Anstieg der SOS bei extrem Frühgeborenen bis zum sechsten

Lebensmonat, sowie der Bestätigung, dass der Großteil der Messwerte innerhalb des Referenzbereichs von Neugeborenen liegen würde (McDevitt et al. 2007). Ein Vergleich der an der Tibia gemessenen SOS von früh- und reifgeborenen Probanden über das erste Lebensjahr mit Messungen nach Geburt und nach 12 Monaten bei beiden Gruppen sowie zusätzlichen Messungen nach dem ersten, zweiten und sechsten Lebensmonat bei Frühgeborenen wurde von Tansug et al. durchgeführt. Es zeigten sich postnatal deutlich niedrigere Werte bei Frühgeborenen im Vergleich zu Neugeborenen mit einem deutlichen Abfall der SOS-Werte innerhalb dieser Gruppe während der ersten zwei Lebensmonate und einem stetigen Anstieg bis zum ersten Lebensjahr, in dem sich die Messwerte zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant unterschieden (Tansug et al. 2010).

Avila-Diaz et al. untersuchten Früh- und Neugeborene mittels DXA über einen Zeitraum von fünf bis sechs Monaten postnatal und wiesen einen niedrigeren Knochenmineralgehalt auch nach Bezug auf Gestationsalter bzw. Geburtsgewicht bei den Frühgeborenen nach, welcher sowohl bei Geburt als auch im Verlauf anhielt trotz einer höheren täglichen Mineralisationsrate im Rahmen eines Aufholwachstums, jedoch ohne den gleichen Stand der Knochenmineralisation von Neugeborenen zu erreichen (Avila-Diaz et al. 2001).

Es lässt sich schlussfolgern, dass Frühgeborene zum Zeitpunkt der Geburt aufgrund des Gestationsalters und der damit verbundenen Unreife mit der noch unvollkommenen Knochenmineralisation niedrigere SOS-Werte aufweisen, welche im Vergleich zu reifen Neugeborenen in den folgenden zwei Lebensmonaten noch weiter abfallen, sich jedoch ab ca. dem sechsten bis zum zwölften Lebensmonat im Normalfall an die Messwerte der Neugeborenen angleichen. Der generelle Abfall der Knochenleitgeschwindigkeit in den ersten Lebensmonaten bei allen Probanden lässt sich zurückführen auf die in Kapitel 2.1 beschriebene physiologische Umstrukturierung der Knochengeometrie mit schnellerer Erweiterung der Knochenmarksräume verglichen mit dem Wachstum der Knochenkortikalis als Anpassung an die veränderte hormonelle und nutritive Versorgungssituation nach der Geburt sowie durch die geringere mechanische Stimulation der Extremitäten extrauterin. Der im Vergleich stärkere Abfall der SOS-Werte bei Frühgeborenen ist am ehesten durch den aufgrund der Geburt eingeleiteten vorzeitigen Abbruch des natürlichen intrauterinen Mineralisationsprozesses in einer wichtigen Wachstumsphase des Feten bedingt, dessen Ersatz extrauterin trotz eines natürlichen Aufholwachstums bisher nicht in gleichem Maße erreichbar ist. Im Rahmen der generellen Unreife mit ihren Folgen und Komplikationen, den vergleichsweise niedrigen

Körperspeichern, schlechteren Kompensationsmechanismen sowie als Folge notwendiger medikamentöser sowie maschinell unterstützender Therapie ist ein adäquater Mineralisationsprozess bei Frühgeborenen in den ersten Lebensmonaten erschwert.

## **6.9 Untersuchung weiterer Einflussfaktoren**

### **6.9.1 Mütterlicher Gestationsdiabetes während der Schwangerschaft**

Inwiefern ein möglicher Einfluss von mütterlichem Gestationsdiabetes auf den Knochenstatus von Neugeborenen besteht, wurde in einigen Studien mittels Quantitativen Ultraschalls mit dem Sonometer Sunlight Omnisense an der Tibia erforscht.

Regev et al. untersuchten explizit einen möglichen Zusammenhang und wiesen bei 19 Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes gegenüber einer Kontrollgruppe von 18 Neugeborenen erniedrigte SOS-Werte nach, einschränkend ist jedoch das signifikant höhere Geburtsgewicht dieser Probanden bei mangelnder Angabe der Anzahl hypertropher Probanden zu nennen (Regev et al. 2004). Schushan-Eisen et al. befassten sich ebenfalls mit dieser Fragestellung und konnten hingegen bei 20 eutrophen Neugeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes bezogen auf 20 eutrophe Kontrollprobanden ohne mütterlichen Gestationsdiabetes keinen Unterschied der SOS nachweisen trotz vergleichsweise leicht erhöhtem Geburtsgewicht in der Studiengruppe mit mütterlichem Gestationsdiabetes (Schushan-Eisen et al. 2014).

Weitere Arbeiten untersuchten mütterlichen Gestationsdiabetes als einen von mehreren möglichen Einflussfaktoren auf die SOS. Einschränkend sind hier jedoch die in der Regel kleinen Fallzahlen zu nennen. Pereda et al. wiesen keinen Unterschied der SOS bei 8 von 95 Frühgeborenen von Müttern mit Gestationsdiabetes nach (Pereda et al. 2003). Gursoy et al. wiesen bei 12 von insg. 317 Früh- und Neugeborenen ebenfalls keinen Einfluss von mütterlichem Gestationsdiabetes auf die SOS nach (Gursoy et al. 2008). Chen et al. bestätigten dieses Ergebnis bei 14 von 338 Frühgeborenen und 11 von 329 Neugeborenen (Chen et al. 2012).

In anderen älteren Studien wurde diese Fragestellung mittels radiologischer Methoden untersucht. Mimouni et al. wiesen mithilfe von Photonenabsorptiometrie bei 54 reifen Neugeborenen mit mütterlichem Gestationsdiabetes im Vergleich zu 55 reifgeborenen Kontrollprobanden einen reduzierten Knochenmineralgehalt vorrangig bei unzureichend eingestelltem mütterlichem Gestationsdiabetes nach (Mimouni et al. 1988). Lapillone et al.

verglichen mittels DXA den gesamten Knochenmineralgehalt von 40 Neugeborenen (davon 22 hypertroph) mit mütterlichem Gestationsdiabetes gegenüber Referenzparametern von Neugeborenen ohne Hinweis eines starken Einflusses durch die Erkrankung und mit Nachweis eines dagegen leicht erhöhten Knochenmineralgehalts in der Probandengruppe mit mütterlichem Gestationsdiabetes (Lapillonne et al. 1997b).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass differente Forschungsergebnisse zu dieser Fragestellung vorliegen. Verschiedene radiologische Methoden lassen sich nicht direkt miteinander vergleichen. Mittels QUS scheint speziell die häufig einhergehende Makrosomie der ausschlaggebende Einflussfaktor auf die SOS zu sein im Vergleich zum reinen Vorliegen eines mütterlichen Gestationsdiabetes bei eutrophen Probanden, welcher keinen direkten Einfluss auf die SOS zu haben scheint.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit zu dieser Fragestellung sind aufgrund der sehr geringen Probandenzahl kritisch zu betrachten. Im direkten Vergleich zeigte sich keine Differenz der SOS-Werte in Abhängigkeit vom Faktor mütterlicher Gestationsdiabetes. Gleiches bestätigte sich unter dessen Einbezug in die lineare Regressionsanalyse ohne statistische Signifikanz als Vorhersagefaktor für die SOS. Der Vergleich der kleinen Studiengruppe von fünf Probanden mithilfe einer Kontrollgruppe von altersgleichen Neugeborenen bezogen auf die Schwangerschaftswoche berücksichtigt keine Verteilung der Geschlechter und es handelt sich bei der Anzahl der pro Schwangerschaftswoche vorkommenden Probanden mit mütterlichem Gestationsdiabetes überdies zumeist um Einzelfälle, welche ggf. auch statistische Ausreißer darstellen könnten. Daher ist eine abschließende Bewertung dieser Daten aufgrund der geringen Fallzahl nicht möglich.

### **6.9.2 Mütterlicher Nikotinabusus während der Schwangerschaft**

Bekannt und mehrfach nachgewiesen ist ein negativer Einfluss eines Nikotinabusus in der Schwangerschaft auf die Gewichts- und Größenentwicklung mit resultierender Wachstumsretardierung des Neugeborenen (Reeves und Bernstein 2008). Inwieweit die Knochenentwicklung bei Neugeborenen durch mütterlichen Nikotinkonsum gestört oder in der Qualität verändert ist, wurde nach aktueller Erkenntnis mittels radiologischer Methoden bisher nur in wenigen Studien untersucht.

Pereda et al. untersuchten 95 Frühgeborene mittels Quantitativem Ultraschall mit dem Gerät Sunlight Omnisense und wiesen höhere SOS-Werte an der Tibia bei 17 Probanden von Müttern mit Nikotinabusus in der Schwangerschaft nach bei jedoch vergleichsweise



geringerem Gestationsalter sowie ohne Differenzierung nach Geschlecht oder Angabe von weiteren Einflussfaktoren wie z.B. Hyper- und Hypotrophie (Pereda et al. 2003). Ipek et al. bestätigten diese Ergebnisse mit höheren SOS-Werten bei mütterlichem Nikotinabusus bei 18 von insg. 205 Früh- und Neugeborenen, allerdings unter Einbezug von 42 hypotrophen Probanden, nicht jedoch bei ausschließlicher Betrachtung der eutrophen Probanden (Ipek et al. 2012). Chen et al. wiesen unter Anwendung des gleichen Sonometers keinen Unterschied der SOS bei 7 von 338 Frühgeborenen bzw. 9 von 329 Neugeborenen in Abhängigkeit von mütterlichem Nikotinabusus nach (Chen et al. 2012). Einschränkend ist hier die geringe Fallzahl zu nennen.

Gonelli et al. untersuchten 140 reife Neugeborene mit einem anderen Sonometer (Bone Profiler) am distalen Humerus und konnten keinen Einfluss von mütterlichem Nikotinabusus nachweisen bei jedoch laut eigener Aussage niedriger Probandenzahl ohne genauere Angabe (Gonnelli et al. 2004).

Micklesfield et al. untersuchten 122 sieben- bis neunjährige Schulkinder mittels Quantitativem Ultraschall am Calcaneus und konnten bei 47 Probanden, deren Mütter in der Schwangerschaft geraucht hatten, niedrigere Knochenparameter (BUA) nachweisen, dieser Unterschied war jedoch nach Bezug auf Geschlecht und Alter nicht mehr statistisch signifikant nachweisbar (Micklesfield et al. 2006).

Godfrey et al. wiesen mittels DXA bei einer höheren Anzahl mit 38 von 145 Neugeborenen einen negativen Einfluss von mütterlichem Nikotinabusus während der Schwangerschaft auf den körperlichen Gesamtknochenmineralgehalt auch unter Bezug auf das Gestationsalter nach bei ebenfalls niedrigerem Geburtsgewicht (Godfrey et al. 2001). Harvey et al. untersuchten 841 Neugeborene ebenfalls mittels DXA und bestätigten einen niedrigeren Gesamtmineralknochengehalt bei 103 Neugeborenen von Müttern, die in der Schwangerschaft geraucht hatten (Harvey et al. 2010).

Jones et al. untersuchten mittels DXA eine Gruppe von 215 männlichen und 115 weiblichen Schulkindern im Alter von acht Jahren mit Nachweis von mütterlichem Nikotinabusus während der Schwangerschaft in etwa der Hälfte aller Fälle und konnten bei ehemals reifgeborenen Probanden neben geringeren Messwerten für Körperlänge und Gewicht auch eine niedrigere Knochenmasse unter Bezug auf Gewicht und Länge an der Lendenwirbelsäule und am Oberschenkelhals nachweisen (Jones et al. 1999).

Mit den in der hier vorliegenden Arbeit erhobenen Daten ließ sich bei 24 Probanden von Müttern mit Nikotinabusus in der Schwangerschaft kein Einfluss auf die SOS nachweisen.

Insgesamt lässt sich aus den bisher veröffentlichten Ergebnissen insbesondere im Neugeborenenalter noch kein sicher reproduzierbar nachweisbarer Zusammenhang von mütterlichem Nikotinabusus mit messbaren Knochenparametern ableiten. Ein möglicher, bisher in den veröffentlichten Studien am ehesten als negativ nachgewiesener Einfluss, sollte in zukünftigen Arbeiten mit einer höheren Probandenzahl genauer erforscht werden.

## **6.10 Limitationen**

In der vorliegenden Studie sind einige Limitationen zu nennen, auf die an dieser Stelle näher eingegangen werden soll.

Die Größe des Gesamtkollektivs an reifen Neugeborenen war mit 219 (davon 178 eutroph) als hinreichend groß für diese spezielle Altersklasse zu bewerten, für die jeweiligen weiteren Fragestellungen mit Einteilung des Kollektivs in Untergruppen ergaben sich aber zum Teil verhältnismäßig geringe Probandenzahlen, die häufig nicht mehr als ausreichend repräsentativ für ein Referenzkollektiv angesehen werden konnten. Insbesondere die Erkenntnis, dass eine geschlechtsabhängige getrennte Auswertung und Darstellung von Referenzwerten sinnvoll ist, führte zu einer annähernden Halbierung des Gesamtkollektivs mit der Folge von zu kleinen geschlechtsabhängigen Subpopulationen bspw. bezogen auf einzelne Schwangerschaftswochen. Daher sollten zur Beantwortung spezieller Fragestellungen für ein sicher repräsentatives Kollektiv auch nach Unterteilung in Untergruppen noch höhere Probandenzahlen gewählt werden. Gleiches galt bei der Fragestellung von Einflussfaktoren auf die SOS, bei der gezielt mehr Probanden mit speziellen Eigenschaften ausgewählt werden müssten, um ein ausreichend großes Kollektiv bspw. von Neugeborenen mit mütterlichem Gestationsdiabetes zu erhalten. Die Anzahl von Frühgeborenen in dieser Studie war mit 14 bereits von Beginn an recht gering, sodass in der weiteren Auswertung aufgrund extrem niedriger Fallzahlen (bspw. bei hypo- oder hypertrophen Probanden) keine weitere Differenzierung erfolgen konnte. Erklärend hierfür ist der auf der Untersuchung von (reifen) Neugeborenen liegende Schwerpunkt dieser Studie zu nennen, weswegen primär nur zu Vergleichszwecken mit diesem Hauptkollektiv eine relativ geringe Anzahl an Frühgeborenen untersucht wurde. Für genauere Analysen wäre zweifellos eine höhere Probandenzahl erforderlich.

Einschränkend ist auch die mangelnde Vergleichbarkeit mit etablierten radiologischen Verfahren wie DXA oder QCT zu nennen. In der vorliegenden Arbeit wurde kein direkter Vergleich des QUS mit einer anderen radiologischen diagnostischen Methode durchgeführt. Bei gesunden Neugeborenen schien eine Strahlenexposition dessen ungeachtet auch nicht akzeptabel. In jedem Fall wäre ein Vergleich dieser methodisch so unterschiedlichen Verfahren nicht veritabel durchführbar, da sie auf grundsätzlich differenten physikalischen Grundsätzen basieren und die Ergebnisse daher auch Ausdruck verschiedenartiger Eigenschaften der untersuchten Knochen sind.

Technische Limitationen des QUS könnten ebenfalls eine Rolle spielen. Trotz der nachgewiesenen hohen Präzision des eingesetzten Sonometers kann ein geringfügiges Abweichen zwischen den Messungen durch Präzisions- und Repositionsfehler nicht ausgeschlossen werden. Die Unmöglichkeit bei einem der hypertrophen Probanden ein Schallsignal zu erhalten, wurde auch in der Literatur bestätigt und schränkt die Anwendbarkeit des Verfahrens vor allem bei Probanden mit augenscheinlich ausgeprägtem Unterhautfettgewebe ein (Liao et al. 2005, Fewtrell et al. 2008, Koo et al. 2008). Gleiches gilt für die Erkenntnis, dass extremere Weichteildicken der Tibia offenbar Auswirkungen auf die SOS-Werte haben im Rahmen eines möglicherweise systematischen Messfehlers. Darüber hinaus limitierend ist die bisher mangelnde Standardisierung von Technik, Messgrößen und Qualitätssicherungsmaßnahmen verschiedener QUS-Geräte sowie der Mangel an international standardisierten Phantomen zur Konstanzprüfung für die Kreuzkalibrierung, wodurch der Vergleich von Messdaten erschwert ist.

## 7. Schlussfolgerungen

Die Ziele dieser prospektiven monozentrischen klinischen Studie bestanden darin, mittels Quantitativen Ultraschalls Referenzwerte an der Tibia bei Neugeborenen zu erheben sowie weitere Messorte zu evaluieren und das Verfahren hinsichtlich Qualitätsmerkmalen, praktischer Anwendbarkeit sowie möglicher Einflussfaktoren zu untersuchen.

Die in Kapitel 3 formulierten Zielsetzungen konnten mit den vorliegenden Ergebnissen umfänglich erfüllt und beantwortet werden.

### *1.) Bestimmung der Präzision des Gerätes (in vitro und in vivo)*

Die Präzision des eingesetzten Sonometers wurde als Langzeitpräzision in vitro und als Kurzzeitpräzision in vivo bestimmt. Beide Parameter konnten im Vergleich mit bisher veröffentlichten Ergebnissen des gleichen Sonometers sowie mit anderen QUS-Geräten zusammenfassend als gut bewertet werden. Mögliche Fehlerquellen bestanden am ehesten im Rahmen von anwenderbedingten Positions- und Repositionsfehlern, die jedoch mittels Standardisierung von Messort durch exaktes Ausmessen und Routine in der Anwendung vermindert werden können.

### *2.) Erhebung lokoregionaler Referenzdaten des QUS an der Tibia bei kaukasischen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt*

Bei dem nach aktuellem Wissensstand bisher größten Kollektiv kaukasischer eutropher Neugeborener wurden mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P<sup>TM</sup> lokoregionale altersabhängige Referenzwerte an der Tibia erstellt mit zusätzlicher Darstellung geschlechtsabhängiger Normwerte für die Gesamtgruppe aller eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.

### *3.) Darstellung möglicher Einflussfaktoren auf die Knochenleitgeschwindigkeit (SOS)*

Als maßgebliche Einflussfaktoren auf die SOS bei Neugeborenen konnte das Gestationsalter sowie das Geschlecht nachgewiesen werden. Unter Einbezug der Frühgeborenen und Neugeborenen bis zum einem Geburtsgewicht von höchstens 3800 Gramm war auch das Geburtsgewicht mit der SOS positiv korreliert. Dieser Zusammenhang ließ sich in der Gruppe der reifen Neugeborenen jedoch nicht nachweisen.

Weitere mögliche beeinflussende Parameter wie das Verhältnis von Geburtsgewicht zu Gestationsalter (Trophik) zeigten nach Vergleich der gemäß Gestationsalter unterteilten Untergruppen einen deutlichen Einfluss auf die SOS, nicht jedoch bei direkter Gegenüberstellung der hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Probandengruppe. Ein möglicher Einfluss auf die SOS durch mütterlichen Gestationsdiabetes war nicht sicher auszuschließen, da eine abschließende Beurteilung aufgrund der geringen Probandenzahl nicht erfolgen konnte, sodass bei der Referenzdatenerhebung ausschließlich die Daten von eutrophen Neugeborenen ohne mütterlichen Gestationsdiabetes verwendet wurden.

#### *4.) Evaluation verschiedener Messorte bei Neugeborenen (Tibia, Radius und Humerus)*

Die Messungen an der Tibia konnten bei allen bis auf einen hypertrophen männlichen Probanden erfolgreich durchgeführt werden ohne Schwierigkeiten oder Fehlmessungen. Die Erhebung von Daten neben der Tibia an neuen Messorten wie Radius und Humerus in der Altersklasse der Neugeborenen war nicht erfolgreich. Diese Beobachtung wurde in der zu diesem Thema wenig verfügbaren Literatur bestätigt. Die Unmöglichkeit in dieser Studie einen neuen Messort an Humerus oder Radius zu etablieren war vermutlich auf den Einfluss eines zu hohen Weichteilgewebes zurückzuführen. Abschließend kann aus diesen Ergebnissen geschlossen werden, dass es mit dem verwendeten Sonometer Sunlight Omnisense bei Früh- und Neugeborenen im Gegensatz zu Kindern und Erwachsenen nicht möglich zu sein scheint, andere Körperstellen neben der Tibia zu untersuchen.

#### *5.) Beurteilung der praktischen Anwendbarkeit der Methode bei Neu- und Frühgeborenen*

Die praktische Anwendbarkeit des QUS insbesondere in der spezifischen Altersgruppe der Früh- und Neugeborenen war als sehr gut zu beurteilen. Mit einer Gesamtdauer von max. zehn Minuten pro Proband handelt es sich um eine kaum belastende und schnell durchführbare Untersuchung. Eine Sedierung oder ein Transport des Patienten war im Gegensatz zu den meisten alternativen radiologischen Methoden nicht erforderlich. Die wesentlichen Vorteile des QUS bestehen darin, dass es sich um ein portables, bettseitig auch im Inkubator einsetzbares Verfahren frei von ionisierender Strahlung handelt, wodurch ein Einsatz speziell bei der empfindlichen Gruppe der extrem Frühgeborenen sehr schonend erfolgen kann.

In dieser klinischen Studie wurden erstmals bei einem deutschen großen Referenzkollektiv von kaukasischen Neugeborenen QUS-Messungen an der Tibia mit dem Sonometer Sunlight Omnisense durchgeführt. Die hier veröffentlichten Referenzdaten können nun für diese spezifische Altersgruppe verwendet sowie für weitere Forschungsarbeiten genutzt werden und somit einen wichtigen Beitrag zur Erstellung nationaler und internationaler Normwerte leisten. Zudem tragen sie dazu bei, das Verfahren des QUS weiter zu erforschen, zu optimieren und dessen Weiterentwicklung zu fördern. Dies ist ein wichtiger Schritt für die Einführung des QUS als strahlenfreiem, flächendeckend einsetzbarem, kostengünstigem und einfach praktikablem alternativen diagnostischen Verfahren im Kindesalter zur Beurteilung von Mineralisation und Struktur der Knochen.

Vor einem routinemäßigen klinischen Einsatz des QUS im Kindes- und Neugeborenenalter sollten die tatsächlich gemessenen Knochenparameter und -eigenschaften jedoch noch ausführlicher erforscht werden und die Gerätepräzision sowie die bisher mangelnde Standardisierung von Maßnahmen der Qualitätssicherung, Messgrößen und internationalen Phantomen zur Konstanzprüfung für die Kreuzkalibrierung von verschiedenen Geräten noch weiter optimiert werden.

## 8. Literatur- und Quellenverzeichnis

- Abou Samra H, Stevens D, Binkley T, Specker B. 2009. Determinants of bone mass and size in 7-year-old former term, late-preterm, and preterm boys. *Osteoporos Int*, 20 (11):1903-1910.
- Abrams SA. 2013. Calcium and vitamin d requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics*, 131 (5):e1676-1683.
- Adler C-P, Herget GW, Uhl M, Zajic T. 2004. *Radiologische Diagnostik der Knochenkrankheiten*. Berlin [u.a.]: Springer.
- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, Domellof M, Embleton ND, Fusch C, Genzel-Boroviczeny O, Goulet O, Kalhan SC, Kolacek S, Koletzko B, Lapillonne A, Mihatsch W, Moreno L, Neu J, Poindexter B, Puntis J, Putet G, Rigo J, Riskin A, Salle B, Sauer P, Shamir R, Szajewska H, Thureen P, Turck D, van Goudoever JB, Ziegler EE, Nutrition fTECo. 2010. Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants: Commentary From the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50 (1):85-91.
- Ahmad I, Nemet D, Eliakim A, Koeppel R, Grochow D, Coussens M, Gallitto S, Rich J, Pontello A, Leu SY, Cooper DM, Waffarn F. 2010. Body composition and its components in preterm and term newborns: A cross-sectional, multimodal investigation. *Am J Hum Biol*, 22 (1):69-75.
- Ahuja SP, Greenspan SL, Lin Y, Bowen A, Bartels D, Goyal RK. 2006. A pilot study of heel ultrasound to screen for low bone mass in children with leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28 (7):427-432.
- Aiken CG, Sherwood RA, Lenney W. 1993. Role of plasma phosphate measurements in detecting rickets of prematurity and in monitoring treatment. *Ann Clin Biochem*, 30 ( Pt 5):469-475.
- Akesson K. 1995. Biochemical markers of bone turnover. A review. *Acta Orthop Scand*, 66 (4):376-386.
- Al-Jurayyan NA, El-Desouki ME, Al-Herbish AS, Al-Mazyad AS, Al-Qhtani MM. 2002. Nutritional rickets and osteomalacia in school children and adolescents. *Saudi Med J*, 23 (2):182-185.
- Almli CR, Ball RH, Wheeler ME. 2001. Human fetal and neonatal movement patterns: Gender differences and fetal-to-neonatal continuity. *Dev Psychobiol*, 38 (4):252-273.
- Altuncu E, Akman I, Yurdakul Z, Ozdogan T, Solakoglu M, Selim N, Bilgen H, Ozek E, Bereket A. 2007. Quantitative ultrasound and biochemical parameters for the assessment of osteopenia in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 20 (5):401-405.

- Alwaidh MH, Frazer WB, Ryan WS. 1998. Urinary Pyridinoline and Deoxypyridinoline excretion in VLBW infants. *Pediatric Research*, 44 (3):439.
- Alwis G, Rosengren B, Nilsson JA, Stenevi-Lundgren S, Sundberg M, Sernbo I, Karlsson MK. 2010. Normative calcaneal quantitative ultrasound data as an estimation of skeletal development in Swedish children and adolescents. *Calcif Tissue Int*, 87 (6):493-506.
- Amir J, Katz K, Grunebaum M, Yosipovich Z, Wielunsky E, Reisner SH. 1988. Fractures in premature infants. *J Pediatr Orthop*, 8 (1):41-44.
- Antich PP, Anderson JA, Ashman RB, Dowdey JE, Gonzales J, Murry RC, Zerwekh JE, Pak CY. 1991. Measurement of mechanical properties of bone material in vitro by ultrasound reflection: methodology and comparison with ultrasound transmission. *J Bone Miner Res*, 6 (4):417-426.
- Ardran GM. 1951. Bone destruction not demonstrable by radiography. *Br J Radiol*, 24 (278):107-109.
- Arikoski P, Komulainen J, Voutilainen R, Kroger L, Kroger H. 2002. Lumbar bone mineral density in normal subjects aged 3-6 years: a prospective study. *Acta Paediatr*, 91 (3):287-291.
- Ashmeade T, Pereda L, Chen M, Carver JD. 2007. Longitudinal measurements of bone status in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 20 (3):415-424.
- Atkinson SA, Shah JK, McGee C, Steele BT. 1988. Mineral excretion in premature infants receiving various diuretic therapies. *J Pediatr*, 113 (3):540-545.
- Avila-Diaz M, Flores-Huerta S, Martinez-Muniz I, Amato D. 2001. 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*, 32 (4):288-292.
- Bachrach LK. 2007. Osteoporosis in Children: Still a Diagnostic Challenge. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 92 (6):2030-2032.
- Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. 1999. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*, 84 (12):4702-4712.
- Backstrom MC, Kuusela AL, Maki R. 1996. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med*, 28 (4):275-282.
- Backstrom MC, Kouri T, Kuusela AL, Sievanen H, Koivisto AM, Ikonen RS, Maki M. 2000. Bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase and serum inorganic phosphate in metabolic bone disease of prematurity. *Acta Paediatr*, 89 (7):867-873.
- Bagnoli F, Toti MS, Conte ML, Badii S, Mori A, Tomasini B, Zani S. 2010. [Quantitative ultrasound for the assessment of bone in the preterm infant]. *Minerva Pediatr*, 62 (2):125-132.
- Bajaj M, Koo W, Hammami M, Hockman EM. 2010. Effect of subcutaneous fat on quantitative bone ultrasound in chicken and neonates. *Pediatr Res*, 68 (1):81-83.



- Barkmann R, Gluer CC. 2006. [Quantitative ultrasound]. *Radiologe*, 46 (10):861-869.
- Barkmann R, Kantorovich E, Singal C, Hans D, Genant HK, Heller M, Gluer CC. 2000. A new method for quantitative ultrasound measurements at multiple skeletal sites: first results of precision and fracture discrimination. *J Clin Densitom*, 3 (1):1-7.
- Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, Troger J, de TF, Cadossi R, Heller M, Gluer CC. 2002. German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporos Int*, 13 (1):55-61.
- Barkmann R, Glüer CC, Heller M. 1999. Methoden der in vivo Ultraschallmesstechnik am Skelett: Grundlagen und technische Realisierung. *J Mineral Stoffwechs* 6:22-27.
- Barness LA, Curran, J.S. 2000. Nutrition. In: Behrman RE KR, Jenson HB, Hrsg. Nelson textbook of pediatrics. 16 Aufl. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 176-188.
- Barnett E, Nordin BE. 1960. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol*, 11:166-174.
- Baroncelli GI. 2008. Quantitative ultrasound methods to assess bone mineral status in children: technical characteristics, performance, and clinical application. *Pediatr Res*, 63 (3):220-228.
- Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, Sodini F, De Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. 2003. Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. *Pediatr Res*, 54 (1):125-136.
- Baroncelli GI, Federico G, Vignolo M, Valerio G, del Puente A, Maghnie M, Baserga M, Farello G, Saggese G. 2006. Cross-sectional reference data for phalangeal quantitative ultrasound from early childhood to young-adulthood according to gender, age, skeletal growth, and pubertal development. *Bone*, 39 (1):159-173.
- Bell NH, Shary J, Stevens J, Garza M, Gordon L, Edwards J. 1991. Demonstration that bone mass is greater in black than in white children. *J Bone Miner Res*, 6 (7):719-723.
- Beyers N, Alheit B, Taljaard JF, Hall JM, Hough SF. 1994. High turnover osteopenia in preterm babies. *Bone*, 15 (1):5-13.
- Bishop N. 1989. Bone disease in preterm infants. *Arch Dis Child*, 64 (10 Spec No):1403-1409.
- Bishop N, Fewtrell M, Francis HG, John MP, Harald J ÅceppnerA2 - Francis H. Glorieux JMP, Harald J. 2003. Chapter 23 - Metabolic Bone Disease of Prematurity. *Pediatric Bone*. San Diego: Academic Press, 567-581.
- Blake GM, Fogelman I. 2001. Bone densitometry and the diagnosis of osteoporosis. *Semin Nucl Med*, 31 (1):69-81.
- Blake GM, Naeem M, Boutros M. 2006. Comparison of effective dose to children and adults from dual X-ray absorptiometry examinations. *Bone*, 38 (6):935-942.

- Borusiak P, Langer T, Heruth M, Karenfort M, Bettendorf U, Jenke AC. 2012. Antiepileptic drugs and bone metabolism in children: data from 128 patients. *J Child Neurol*, 28 (2):176-183.
- Bosley AR, Verrier-Jones ER, Campbell MJ. 1980. Aetiological factors in rickets of prematurity. *Arch Dis Child*, 55 (9):683-686.
- Bottcher J, Pfeil A, Teufl F, Petrovitch A, Lehmann G, Kramer A, Mentzel HJ, Hansch A, Malich A, Hein G, Kaiser WA. 2005. [Influence of body constitution on bone mineral density measured by digital radiogrammetry]. *Rofo*, 177 (2):197-203.
- Bouxsein ML, Radloff SE. 1997. Quantitative ultrasound of the calcaneus reflects the mechanical properties of calcaneal trabecular bone. *J Bone Miner Res*, 12 (5):839-846.
- Bowden LS, Jones CJ, Ryan SW. 1999. Bone mineralisation in ex-preterm infants aged 8 years. *Eur J Pediatr*, 158 (8):658-661.
- Braillon PM, Berard J, Chatelain P, Pracros JP. 2002. [Dual energy x-ray absorptiometry assessment of the bone mineral content and body composition during growth]. *J Radiol*, 83 (5):627-633.
- Braillon PM, Lapillonne A, Ho PS, Bouvier R, Bochu M, Salle BL. 1996. Assessment of the bone mineral density in the lumbar vertebrae of newborns by quantitative computed tomography. *Skeletal Radiol*, 25 (8):711-715.
- Brukx LJ, Waelkens JJ. 2003. Evaluation of the usefulness of a quantitative ultrasound device in screening of bone mineral density in children. *Ann Hum Biol*, 30 (3):304-315.
- Callenbach JC, Sheehan MB, Abramson SJ, Hall RT. 1981. Etiologic factors in rickets of very low-birth-weight infants. *J Pediatr*, 98 (5):800-805.
- Calvo MS, Whiting SJ, Barton CN. 2004. Vitamin D fortification in the United States and Canada: current status and data needs. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 80 (6):1710S-1716S.
- Carnielli VP, Luijendijk IHT, Van Goudoever JB, Sulkers EJ, Boerlage AA, Degenhart HJ, Sauer PJJ. 1996. Structural Position and Amount of Palmitic Acid in Infant Formulas: Effects on Fat, Fatty Acid, and Mineral Balance. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 23 (5):553-560.
- Chan GM. 1992. Performance of dual-energy x-ray absorptiometry in evaluating bone, lean body mass, and fat in pediatric subjects. *J Bone Miner Res*, 7 (4):369-374.
- Chan GM, Armstrong C, Moyer-Mileur L, Hoff C. 2008. Growth and bone mineralization in children born prematurely. *J Perinatol*, 28 (9):619-623.
- Chappard C, Camus E, Lefebvre F, Guillot G, Bittoun J, Berger G, Laugier P. 2000. Evaluation of error bounds on calcaneal speed of sound caused by surrounding soft tissue. *J Clin Densitom*, 3 (2):121-131.

- Chen HL, Tseng HI, Yang SN, Yang RC. 2012. Bone status and associated factors measured by quantitative ultrasound in preterm and full-term newborn infants. *Early Hum Dev*, 88 (8):617-622.
- Chen HL, Lee CL, Tseng HI, Yang SN, Yang RC, Jao HC. 2010. Assisted exercise improves bone strength in very low birthweight infants by bone quantitative ultrasound. *J Paediatr Child Health*, 46 (11):653-659.
- Chen JY, Ling UP, Chiang WL, Liu CB, Chanlai SP. 1995. Total body bone mineral content in small-for-gestational -age, appropriate-for-gestational -age, large-for-gestational -age term infants and appropriate-for-gestational -age preterm infants. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 56 (2):109-114.
- Chen M, Ashmeade T, Carver JD. 2007. Bone ultrasound velocity in small- versus appropriate-for-gestational age preterm infants. *J Perinatol*, 27 (8):485-489.
- Chunga Vega F, Gomez de Tejada MJ, Gonzalez Hachero J, Perez Cano R, Coronel Rodriguez C. 1996. Low bone mineral density in small for gestational age infants: correlation with cord blood zinc concentrations. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 75 (2):F126-129.
- Congdon PJ, Horsman A, Ryan SW, Truscott JG, Durward H. 1990. Spontaneous resolution of bone mineral depletion in preterm infants. *Arch Dis Child*, 65 (10 Spec No):1038-1042.
- Cooke RJ. 1989. Rickets in a very low birth weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 9 (3):397-399.
- Cooke RJ, Rawlings DJ, McCormick K, Griffin IJ, Faulkner K, Wells JC, Smith JS, Robinson SJ. 1999. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 80 (3):F188-191.
- Cooper C, Harvey N, Javaid K, Hanson M, Dennison E. 2008. Growth and bone development. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*, 61:53-68.
- Cooper C, Fall C, Egger P, Hobbs R, Eastell R, Barker D. 1997. Growth in infancy and bone mass in later life. *Ann Rheum Dis*, 56 (1):17-21.
- Crofton PM. 1987. Properties of alkaline phosphatase isoenzymes in plasma of preterm and term neonates. *Clin Chem*, 33 (10):1778-1782.
- Crofton PM, Hume R. 1987. Alkaline phosphatase isoenzymes in the plasma of preterm and term infants: serial measurements and clinical correlations. *Clin Chem*, 33 (10):1783-1787.
- Cromer BA, Binkovitz L, Ziegler J, Harvey R, Debanne SM. 2004. Reference values for bone mineral density in 12- to 18-year-old girls categorized by weight, race, and age. *Pediatr Radiol*, 34 (10):787-792.
- Dahlenburg SL, Bishop NJ, Lucas A. 1989. Are preterm infants at risk for subsequent fractures? *Arch Dis Child*, 64 (10 Spec No):1384-1385.

- Damilakis J, Papadokostakis G, Vrahoriti H, Tsagaraki I, Perisinakis K, Hadjipavlou A, Gourtsoyiannis N. 2003. Ultrasound velocity through the cortex of phalanges, radius, and tibia in normal and osteoporotic postmenopausal women using a new multisite quantitative ultrasound device. *Invest Radiol*, 38 (4):207-211.
- Dauguschies M, Brixen K, Hermann P, Rohde K, Gluer CC, Barkmann R. 2015. Quantitative ultrasound measurements at the heel: improvement of short- and mid-term speed of sound precision. *Ultrasound Med Biol*, 41 (3):858-870.
- De Schepper J, Roggen I, Van Biervliet S, Robberecht E, Gies I, De Waele K, De Wachter E, Malfroot A, De Baets F, Toye K, Goemaere S, Louis O. 2011. Comparative bone status assessment by dual energy X-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography and quantitative ultrasound in adolescents and young adults with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 11 (2):119-124.
- Demarini S. 2005. Calcium and phosphorus nutrition in preterm infants. *Acta Paediatr Suppl*, 94 (449):87-92.
- Dhainaut A, Hoff M, Kaelvesten J, Lydersen S, Forslind K, Haugeberg G. 2011. Long-term in-vitro precision of direct digital X-ray radiogrammetry. *Skeletal Radiology*, 40 (12):1575-1579.
- Diaz Curiel M, Carrasco de la Pena JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. 1997. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int*, 7 (1):59-64.
- Dubs B. 2002. [Quantitative ultrasound (ultrasonometry) in the diagnosis of osteoporosis. State of the art]. *Orthopade*, 31 (2):176-180.
- Duc G, Pohlandt F. 1984. Bedarf an Kalzium, Phosphor, Magnesium und Vitamin D bei Frühgeborenen Vermeidung von Knochenmineralmangel. Workshop fuer Neonatologen. Vieweg+Teubner Verlag, 124-149.
- Eliakim A, Nemet D, Friedland O, Dolfin T, Regev RH. 2002. Spontaneous activity in premature infants affects bone strength. *J Perinatol*, 22 (8):650-652.
- Eliakim A, Nemet D, Ahmad I, Zaldivar F, Koppel R, Grochow D, Waffarn F, Cooper DM. 2009. Growth factors, inflammatory cytokines and postnatal bone strength in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 22 (8):733-740.
- Enzi G, Zanardo V, Caretta F, Inelmen EM, Rubaltelli F. 1981. Intrauterine growth and adipose tissue development. *Am J Clin Nutr*, 34 (9):1785-1790.
- Evans WD, Jones EA, Owen GM. 1995. Factors affecting the in vivo precision of broad-band ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol*, 40 (1):137-151.
- Faerk J, Peitersen B, Petersen S, Michaelsen KF. 2002. Bone mineralisation in premature infants cannot be predicted from serum alkaline phosphatase or serum phosphate. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition*, 87 (2):F133-F136.

- Falcini F, Bindi G, Ermini M, Galluzzi F, Poggi G, Rossi S, Masi L, Cimaz R, Brandi ML. 2000. 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*, 67 (1):19-23.
- Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, McKay HA, Arnold C, Wilkinson AA. 1996. Bone Densitometry in Canadian Children 8-17 Years of Age. *Calcified Tissue International*, 59 (5):344-351.
- Fewtrell MS, Cole TJ, Bishop NJ, Lucas A. 2000. Neonatal factors predicting childhood height in preterm infants: evidence for a persisting effect of early metabolic bone disease? *J Pediatr*, 137 (5):668-673.
- Fewtrell MS, Loh KL, Chomtho S, Kennedy K, Hawdon J, Khakoo A. 2008. Quantitative ultrasound (QUS): a useful tool for monitoring bone health in preterm infants? *Acta Paediatr*, 97 (12):1625-1630.
- Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, Bishop NJ, Stirling D, Buffenstein R, Lunt M, Cole TJ, Lucas A. 1999. Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8-12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res*, 14 (5):810-820.
- Fielding KT, Nix DA, Bachrach LK. 2003. Comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in children at risk of osteopenia. *J Clin Densitom*, 6 (1):7-15.
- Foldes AJ, Rimon A, Keinan DD, Popovtzer MM. 1995. Quantitative ultrasound of the tibia: a novel approach for assessment of bone status. *Bone*, 17 (4):363-367.
- Fredericks BJ, de Campo JF, Sephton R, McCredie DA. 1990. Computed tomographic assessment of vertebral bone mineral in childhood. *Skeletal Radiol*, 19 (2):99-102.
- Fricke O, Tuttlewski B, Schwahn B, Schoenau E. 2005. Speed of sound: relation to geometric characteristics of bone in children, adolescents, and adults. *J Pediatr*, 146 (6):764-768.
- Frost HM. 1987. Bone "mass" and the "mechanostat": a proposal. *Anat Rec*, 219 (1):1-9.
- Fuerst T, Gluer CC, Genant HK. 1995. Quantitative ultrasound. *Eur J Radiol*, 20 (3):188-192.
- Gale CR, Martyn CN, Kellingray S, Eastell R, Cooper C. 2001. Intrauterine programming of adult body composition. *J Clin Endocrinol Metab*, 86 (1):267-272.
- Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Gluer CC, Grampp S, Harris ST, Jergas M, Lang T, Lu Y, Majumdar S, Mathur A, Takada M. 1996. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res*, 11 (6):707-730.
- Gfatter R, Braun F, Herkner K, Kohlross C, Hackl P. 1997. Urinary excretion of pyridinium crosslinks and N-terminal crosslinked peptide in preterm and term infants. *Int J Clin Lab Res*, 27 (4):238-243.
- Gilsanz V. 1998. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol*, 26 (2):177-182.

- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman WG. 1991. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med*, 325 (23):1597-1600.
- Gilsanz V, Boechat MI, Roe TF, Loro ML, Sayre JW, Goodman WG. 1994. Gender differences in vertebral body sizes in children and adolescents. *Radiology*, 190 (3):673-677.
- Gilsanz V, Gibbens DT, Roe TF, Carlson M, Senac MO, Boechat MI, Huang HK, Schulz EE, Libanati CR, Cann CC. 1988. Vertebral bone density in children: effect of puberty. *Radiology*, 166 (3):847-850.
- Glasgow JF, Thomas PS. 1977. Rachitic respiratory distress in small preterm infants. *Arch Dis Child*, 52 (4):268-273.
- Glass EJ, Hume R, Hendry GM, Strange RC, Forfar JO. 1982. Plasma alkaline phosphatase activity in rickets of prematurity. *Arch Dis Child*, 57 (5):373-376.
- Glorieux FH. 1991. Rickets, the continuing challenge. *N Engl J Med*, 325 (26):1875-1877.
- Gluer CC, Barkmann R, Heller M. 1998. [Ultrasound--already clinically relevant?]. *Ther Umsch*, 55 (11):667-675.
- Gluer CC, Barkmann R, Heller M. 1999. [Quantitative ultrasound. State of the art 1999]. *Radiologe*, 39 (3):213-221.
- Gluer CC, Blake G, Lu Y, Blunt BA, Jergas M, Genant HK. 1995. Accurate assessment of precision errors: how to measure the reproducibility of bone densitometry techniques. *Osteoporos Int*, 5 (4):262-270.
- Gluer CC, Eastell R, Reid DM, Felsenberg D, Roux C, Barkmann R, Timm W, Blenk T, Armbrrecht G, Stewart A, Clowes J, Thomasius FE, Kolta S. 2004. Association of five quantitative ultrasound devices and bone densitometry with osteoporotic vertebral fractures in a population-based sample: the OPUS Study. *J Bone Miner Res*, 19 (5):782-793.
- Godfrey K, Walker-Bone K, Robinson S, Taylor P, Shore S, Wheeler T, Cooper C. 2001. Neonatal bone mass: influence of parental birthweight, maternal smoking, body composition, and activity during pregnancy. *J Bone Miner Res*, 16 (9):1694-1703.
- Goh SY, Aragon JM, Lee YS, Loke KY. 2011. Normative data for quantitative calcaneal ultrasound in asian children. *Ann Acad Med Singapore*, 40 (2):74-76.
- Gonnelli S, Montagnani A, Gennari L, Martini S, Merlotti D, Cepollaro C, Perrone S, Buonocore G, Nuti R. 2004. Feasibility of quantitative ultrasound measurements on the humerus of newborn infants for the assessment of the skeletal status. *Osteoporos Int*, 15 (7):541-546.
- Greer FR. 1994. Osteopenia of prematurity. *Annu Rev Nutr*, 14:169-185.
- Greer FR, Chen XR, McCormick A. 1991. Urinary hydroxyproline: relationship to growth, bone mineral content, and serum alkaline phosphatase level in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 13 (2):176-181.

- Gregg EW, Kriska AM, Salamone LM, Roberts MM, Anderson SJ, Ferrell RE, Kuller LH, Cauley JA. 1997. The epidemiology of quantitative ultrasound: a review of the relationships with bone mass, osteoporosis and fracture risk. *Osteoporos Int*, 7 (2):89-99.
- Gursoy T, Yurdakok M, Hayran M, Korkmaz A, Yigit S, Tekinalp G. 2008. Bone speed of sound curves of twin and singleton neonates. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 21 (11):1065-1071.
- Hadji P. 2003. Möglichkeiten und Grenzen der Quantitativen Ultrasonometrie in der klinischen Praxis. *Dtsch med Wochenschr*, 128 (17):951-953.
- Halaba ZP, Pluskiewicz W. 2004. Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in children and adolescents. *Ultrasound Med Biol*, 30 (2):239-243.
- Halaba ZP, Konstantynowicz J, Pluskiewicz W, Kaczmarski M, Piotrowska-Jastrzebska J. 2005. Comparison of phalangeal ultrasound and dual energy X-ray absorptiometry in healthy male and female adolescents. *Ultrasound Med Biol*, 31 (12):1617-1622.
- Hammami M, Walters JC, Hockman EM, Koo WW. 2001. Disproportionate alterations in body composition of large for gestational age neonates. *J Pediatr*, 138 (6):817-821.
- Hangartner TN, Johnston CC. 1990. Influence of fat on bone measurements with dual-energy absorptiometry. *Bone Miner*, 9 (1):71-81.
- Hans D, Fuerst T, Duboeuf F. 1997. Quantitative ultrasound bone measurement. *Eur Radiol*, 7 Suppl 2:S43-50.
- Hans D, Srivastav SK, Singal C, Barkmann R, Njeh CF, Kantorovich E, Gluer CC, Genant HK. 1999. Does combining the results from multiple bone sites measured by a new quantitative ultrasound device improve discrimination of hip fracture? *J Bone Miner Res*, 14 (4):644-651.
- Hartman C, Shamir R, Eshach-Adiv O, Iosilevsky G, Brik R. 2004. Assessment of osteoporosis by quantitative ultrasound versus dual energy X-ray absorptiometry in children with chronic rheumatic diseases. *J Rheumatol*, 31 (5):981-985.
- Harvey NC, Javaid MK, Arden NK, Poole JR, Crozier SR, Robinson SM, Inskip HM, Godfrey KM, Dennison EM, Cooper C. 2010. Maternal predictors of neonatal bone size and geometry: the Southampton Women's Survey. *J Dev Orig Health Dis*, 1 (1):35-41.
- Hausler KD, Rich PA, Smith PC, Barry EB. 1999. Relationships between static histomorphometry and ultrasound in the human calcaneus. *Calcif Tissue Int*, 64 (6):477-480.
- Helin I, Landin LA, Nilsson BE. 1985. Bone mineral content in preterm infants at age 4 to 16. *Acta Paediatr Scand*, 74 (2):264-267.
- Herting E. 2010. Erkrankungen der Knochen. In: Jorch G, Huebler A, Hrsg. *Neonatologie: die Medizin des Frueh- und Reifgeborenen*. 1 Aufl. Stuttgart, New York Georg Thieme Verlag 582-595.
- Hoff N, Haddad J, Teitelbaum S, McAlister W, Hillman LS. 1979. Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in rickets of extremely premature infants. *J Pediatr*, 94 (3):460-466.

- Holland PC, Wilkinson AR, Diez J, Lindsell DR. 1990. Prenatal deficiency of phosphate, phosphate supplementation, and rickets in very-low-birthweight infants. *Lancet*, 335 (8691):697-701.
- Horlick M, Thornton J, Wang J, Levine LS, Fedun B, Pierson RN, Jr. 2000. Bone mineral in prepubertal children: gender and ethnicity. *J Bone Miner Res*, 15 (7):1393-1397.
- Hung VW, Qin L, Au SK, Choy WY, Leung KS, Leung PC, Cheng JC. 2004. Correlations of calcaneal QUS with pQCT measurements at distal tibia and non-weight-bearing distal radius. *J Bone Miner Metab*, 22 (5):486-490.
- Ikeda Y, Iki M. 2004. Precision control and seasonal variations in quantitative ultrasound measurement of the calcaneus. *J Bone Miner Metab*, 22 (6):588-593.
- Ipek MS, Zenciroglu A, Aydin M, Okumus N, Erol SS, Karagol BS, Hakan N. 2012. The role of antenatal factors on tibial speed of sound values in newborn infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25 (10):2122-2125.
- Javaid MK, Cooper C. 2002. Prenatal and childhood influences on osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 16 (2):349-367.
- Jaworski M, Lebedowski M, Lorenc RS, Trempe J. 1995. Ultrasound bone measurement in pediatric subjects. *Calcif Tissue Int*, 56 (5):368-371.
- Jochum F. 2005. *Infusionstherapie und Diätetik in der Pädiatrie* Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg.
- Jones G, Riley M, Dwyer T. 1999. Maternal smoking during pregnancy, growth, and bone mass in prepubertal children. *J Bone Miner Res*, 14 (1):146-151.
- Jorgensen JT, Andersen PB, Rosholm A, Bjarnason NH. 2000. Digital X-ray radiogrammetry: a new appendicular bone densitometric method with high precision. *Clin Physiol*, 20 (5):330-335.
- Takebeke TH, von Siebenthal K, Largo RH. 1998. Movement quality in preterm infants prior to term. *Biol Neonate*, 73 (3):145-154.
- Kann PH. 2001. [Bone densitometry and ultrasound studies of the bone: methods, indications and efficacy]. *Orthopade*, 30 (7):437-443.
- Kaufman JJ, Einhorn TA. 1993. Perspectives: Ultrasound assessment of bone. *Journal of Bone and Mineral Research*, 8 (5):517-525.
- Khaw KT, Reeve J, Luben R, Bingham S, Welch A, Wareham N, Oakes S, Day N. 2004. Prediction of total and hip fracture risk in men and women by quantitative ultrasound of the calcaneus: EPIC-Norfolk prospective population study. *Lancet*, 363 (9404):197-202.
- Knapp KM. 2009. Quantitative ultrasound and bone health. *Salud Publica Mex*, 51 Suppl 1:S18-24.
- Knapp KM, Blake GM, Spector TD, Fogelman I. 2001. Multisite quantitative ultrasound: precision, age- and menopause-related changes, fracture discrimination, and T-score equivalence with dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int*, 12 (6):456-464.



- Koletzko B, Tangermann R, von Kries R, Stannigel H, Willberg B, Radde I, Schmidt E. 1988. Intestinal milk-bolus obstruction in formula-fed premature infants given high doses of calcium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 7 (4):548-553.
- Koo WW. 1996. Laboratory assessment of nutritional metabolic bone disease in infants. *Clin Biochem*, 29 (5):429-438.
- Koo WW, Tsang RC. 1991. Mineral requirements of low-birth-weight infants. *J Am Coll Nutr*, 10 (5):474-486.
- Koo WW, Succop P, Hambidge KM. 1989a. Serum alkaline phosphatase and serum zinc concentrations in preterm infants with rickets and fractures. *Am J Dis Child*, 143 (11):1342-1345.
- Koo WW, Walters J, Bush AJ. 1995. Technical considerations of dual-energy X-ray absorptiometry-based bone mineral measurements for pediatric studies. *J Bone Miner Res*, 10 (12):1998-2004.
- Koo WW, Walters JC, Hockman EM. 2000. Body composition in human infants at birth and postnatally. *J Nutr*, 130 (9):2188-2194.
- Koo WW, Walters JC, Hockman EM. 2004. Body composition in neonates: relationship between measured and derived anthropometry with dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Pediatr Res*, 56 (5):694-700.
- Koo WW, Bajaj M, Mosely M, Hammami M. 2008. Quantitative bone US measurements in neonates and their mothers. *Pediatr Radiol*, 38 (12):1323-1329.
- Koo WW, Bajaj M, Hockman EM, Hammami M. 2010. Bone ultrasound velocity in neonates with intrauterine growth deficit reflects a growth continuum. *J Clin Densitom*, 14 (1):28-32.
- Koo WW, Gupta JM, Nayanar VV, Wilkinson M, Posen S. 1982. Skeletal changes in preterm infants. *Arch Dis Child*, 57 (6):447-452.
- Koo WW, Walters J, Bush AJ, Chesney RW, Carlson SE. 1996. Dual-energy X-ray absorptiometry studies of bone mineral status in newborn infants. *J Bone Miner Res*, 11 (7):997-102.
- Koo WW, Sherman R, Succop P, Ho M, Buckley D, Tsang RC. 1989b. Serum vitamin D metabolites in very low birth weight infants with and without rickets and fractures. *J Pediatr*, 114 (6):1017-1022.
- Koo WW, Krug Wispe SK, Succop P, Champlin A, Sherman R, Berry H. 1990. Urinary hydroxyproline in infants with and without fractures/rickets. *Clin Chem*, 36 (4):642-644.
- Koo WW, Sherman R, Succop P, Krug-Wispe S, Tsang RC, Steichen JJ, Crawford AH, Oestreich AE. 1989c. Fractures and rickets in very low birth weight infants: conservative management and outcome. *J Pediatr Orthop*, 9 (3):326-330.

- Korakaki E, Damilakis J, Gourgiotis D, Katonis P, Aligizakis A, Yachnakis E, Stratakis J, Manoura A, Hatzidaki E, Saitakis E, Giannakopoulou C. 2010. Quantitative ultrasound measurements in premature infants at 1 year of age: the effects of antenatal administered corticosteroids. *Calcif Tissue Int*, 88 (3):215-222.
- Kovacs CS, Francis HG, John MP, Harald Jueppner - Francis H. Glorieux JMP, Harald J. 2003. Chapter 11 - Fetal Mineral Homeostasis. *Pediatric Bone*. San Diego: Academic Press, 271-302.
- Kovar I, Mayne P, Barltrop D. 1982. Plasma alkaline phosphatase activity: a screening test for rickets in preterm neonates. *Lancet*, 1 (8267):308-310.
- Kruse K. 1982. On the pathogenesis of anticonvulsant-drug-induced alterations of calcium metabolism. *Eur J Pediatr*, 138 (3):202-205.
- Laing IA, Glass EJ, Hendry GM, Westwood A, Elton RA, Lang M, Hume R. 1985. Rickets of prematurity: calcium and phosphorus supplementation. *J Pediatr*, 106 (2):265-268.
- Land C, Schoenau E. 2008. Fetal and postnatal bone development: reviewing the role of mechanical stimuli and nutrition. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 22 (1):107-118.
- Langton CM, Palmer SB, Porter RW. 1984. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Eng Med*, 13 (2):89-91.
- Lapillonne A, Braillon P, Claris O, Chatelain PG, Delmas PD, Salle BL. 1997a. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr*, 86 (2):196-200.
- Lapillonne A, Guerin S, Braillon P, Claris O, Delmas PD, Salle BL. 1997b. Diabetes during pregnancy does not alter whole body bone mineral content in infants. *J Clin Endocrinol Metab*, 82 (12):3993-3997.
- Lapillonne AA, Glorieux FH, Salle BL, Braillon PM, Chambon M, Rigo J, Putet G, Senterre J. 1994. Mineral balance and whole body bone mineral content in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr Suppl*, 405:117-122.
- Lequin MH, van Rijn RR, Robben SG, Hop WC, van Kuijk C. 2000. Normal values for tibial quantitative ultrasonometry in caucasian children and adolescents (aged 6 to 19 years). *Calcif Tissue Int*, 67 (2):101-105.
- Lequin MH, van Rijn RR, Robben SG, Hop WC, Dijkhuis S, Fijten MM, Meijer LA, van Kuijk C. 1999. Evaluation of short-term precision for tibial ultrasonometry. *Calcif Tissue Int*, 64 (1):24-27.
- Liao XP, Zhang WL, He J, Sun JH, Huang P. 2005. Bone measurements of infants in the first 3 months of life by quantitative ultrasound: the influence of gestational age, season, and postnatal age. *Pediatr Radiol*, 35 (9):847-853.

- Liao XP, Zhang WL, Yan CH, Zhou XJ, Wang P, Sun JH, Yu XD, Wu MQ. 2010. Reduced tibial speed of sound in Chinese infants at birth compared with Caucasian peers: the effects of race, gender, and vitamin D on fetal bone development. *Osteoporos Int*, 21 (12):2003-2011.
- Lindroth M, Westgren U, Laurin S. 1986. Rickets in very low birthweight infants. Influence of supplementation with vitamin D, phosphorus and calcium. *Acta Paediatr Scand*, 75 (6):927-931.
- Litmanovitz I, Dolfín T, Arnon S, Regev RH, Nemet D, Eliakim A. 2007. Assisted exercise and bone strength in preterm infants. *Calcif Tissue Int*, 80 (1):39-43.
- Litmanovitz I, Dolfín T, Friedland O, Arnon S, Regev R, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. 2003. Early physical activity intervention prevents decrease of bone strength in very low birth weight infants. *Pediatrics*, 112 (1 Pt 1):15-19.
- Litmanovitz I, Dolfín T, Regev R, Arnon S, Friedland O, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. 2004. Bone turnover markers and bone strength during the first weeks of life in very low birth weight premature infants. *J Perinat Med*, 32 (1):58-61.
- Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. 2003. Bone ultrasound velocity curves of newly born term and preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 16 (1):43-47.
- Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. 2004a. Decreased bone ultrasound velocity in large-for-gestational-age infants. *J Perinatol*, 24 (1):21-23.
- Littner Y, Mandel D, Mimouni FB, Dollberg S. 2005. Bone ultrasound velocity of infants born small for gestational age. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 18 (8):793-797.
- Littner Y, Mandel D, Cohen S, Mimouni FB, Dollberg S. 2004b. Bone ultrasound velocity of appropriately grown for gestational age concordant twins. *Am J Perinatol*, 21 (5):269-273.
- Lochmuller EM, Miller P, Burklein D, Wehr U, Rambeck W, Eckstein F. 2000. 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*, 11 (4):361-367.
- Looker AC, Melton LJ, 3rd, Harris T, Borrud L, Shepherd J, McGowan J. 2009. Age, gender, and race/ethnic differences in total body and subregional bone density. *Osteoporos Int*, 20 (7):1141-1149.
- Lucas A, Cole TJ. 1990. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990 Dec 22-29;336(8730):1519-23.
- Lucas A, Brooke OG, Baker BA, Bishop N, Morley R. 1989. High alkaline phosphatase activity and growth in preterm neonates. *Arch Dis Child*, 64 (7 Spec No):902-909.
- Lum CK, Wang MC, Moore E, Wilson DM, Marcus R, Bachrach LK. 1999. A comparison of calcaneus ultrasound and dual X-ray absorptiometry in healthy North American youths and young adults. *J Clin Densitom*, 2 (4):403-411.

- Lyon AJ, McIntosh N. 1984. Calcium and phosphorus balance in extremely low birthweight infants in the first six weeks of life. *Arch Dis Child*, 59 (12):1145-1150.
- Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Brooke OG. 1984. Hypercalcaemia in extremely low birthweight infants. *Arch Dis Child*, 59 (12):1141-1144.
- Lyon AJ, McIntosh N, Wheeler K, Williams JE. 1987. Radiological rickets in extremely low birthweight infants. *Pediatr Radiol*, 17 (1):56-58.
- Malich A, Freesmeyer MG, Mentzel HJ, Sauner D, Boettcher J, Petrovitch A, Behrendt W, Kaiser WA. 2003. Normative values of bone parameters of children and adolescents using digital computer-assisted radiogrammetry (DXR). *J Clin Densitom*, 6 (2):103-111.
- Marotti G. 2000. The osteocyte as a wiring transmission system. *J Musculoskelet Neuronal Interact*, 1 (2):133-136.
- Matsukura T, Kagamimori S, Yamagami T, Nishino H, Iki M, Kajita E, Kagawa Y, Yoneshima H, Matsuzaki T, Marumo F. 2000. Reference Data of Forearm Bone Mineral Density in Healthy Japanese Male and Female Subjects in the Second Decade Based on Calendar Age and Puberty Onset: Japanese Population based Osteoporosis (JPOS) Study. *Osteoporosis International*, 11 (10):858-865.
- McDevitt H, Ahmed SF. 2007. Quantitative ultrasound assessment of bone health in the neonate. *Neonatology*, 91 (1):2-11.
- McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. 2005. Quantitative ultrasound assessment of bone in preterm and term neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 90 (4):F341-342.
- McDevitt H, Tomlinson C, White MP, Ahmed SF. 2007. Changes in quantitative ultrasound in infants born at less than 32 weeks' gestation over the first 2 years of life: influence of clinical and biochemical changes. *Calcif Tissue Int*, 81 (4):263-269.
- Mehta S, Antich P. 1997. Measurement of shear-wave velocity by ultrasound critical-angle reflectometry (UCR). *Ultrasound Med Biol*, 23 (7):1123-1126.
- Mentzel HJ, Reusch R, Kaiser WA. 2009. [Seasonal dependence of the parameters of quantitative ultrasonic measurements on the peripheral skeleton]. *Rofo*, 181 (8):760-766.
- Mentzel HJ, John U, Boettcher J, Malich A, Pfeil A, Vollandt R, Misselwitz J, Kaiser WA. 2005. Evaluation of bone-mineral density by digital X-ray radiogrammetry (DXR) in pediatric renal transplant recipients. *Pediatr Radiol*, 35 (5):489-494.
- Mentzel HJ, Malich A, Kunze C, Kramer A, Pfeil A, Boettcher J, Spielmann RP, Kaiser WA. 2007. Digitale Radiogrammetrie (DXR). *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 155 (1):16-22.
- Mentzel HJ, Blume J, Boettcher J, Lehmann G, Tuchscherer D, Pfeil A, Kramer A, Malich A, Kauf E, Hein G, Kaiser WA. 2006. The potential of digital X-ray radiogrammetry (DXR) in the assessment of osteopenia in children with chronic inflammatory bowel disease. *Pediatr Radiol*, 36 (5):415-420.

- Mercy J, Dillon B, Morris J, Emmerson AJ, Mughal MZ. 2007. Relationship of tibial speed of sound and lower limb length to nutrient intake in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92 (5):F381-385.
- Micklesfield L, Levitt N, Dhansay M, Norris S, van der Merwe L, Lambert E. 2006. Maternal and early life influences on calcaneal ultrasound parameters and metacarpal morphometry in 7- to 9-year-old children. *J Bone Miner Metab*, 24 (3):235-242.
- Miller ME, Hangartner TN. 1999. Temporary brittle bone disease: association with decreased fetal movement and osteopenia. *Calcif Tissue Int*, 64 (2):137-143.
- Mimouni F, Steichen JJ, Tsang RC, Hertzberg V, Miodovnik M. 1988. Decreased bone mineral content in infants of diabetic mothers. *Am J Perinatol*, 5 (4):339-343.
- Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, Krieg MA, Hans D, Compston J, Lewiecki EM. 2011. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int*, 23 (1):143-153.
- Mohr A, Barkmann R, Mohr C, Romer FW, Schmidt C, Heller M, Gluer CC. 2004. [Quantitative ultrasound for the diagnosis of osteoporosis]. *Rofo*, 176 (4):610-617.
- Mohr A, Barkmann R, Mohr C, Röhmer FW, Schmidt C, Heller M, Glüer CC. 2002. Quantitativer Ultraschall. *J Mineral Stoffwechs*, 9:32-35.
- Molgaard C, Thomsen BL, Prentice A, Cole TJ, Michaelsen KF. 1997. Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*, 76 (1):9-15.
- Mora S, Goodman WG, Loro ML, Roe TF, Sayre J, Gilsanz V. 1994. Age-related changes in cortical and cancellous vertebral bone density in girls: assessment with quantitative CT. *AJR Am J Roentgenol*, 162 (2):405-409.
- Mora S, Bachrach L, Gilsanz V, Francis HG, John MP, Harald JÄœppnerA2 - Francis H. Glorieux JMP, Harald J. 2003. Chapter 12 - Noninvasive Techniques for Bone Mass Measurement. *Pediatric Bone*. San Diego: Academic Press, 303-324.
- Mora S, Vigano A, Cafarelli L, Pattarino G, Giacomet V, Gabiano C, Mignone F, Zuccotti G. 2009. Applicability of quantitative ultrasonography of the radius and tibia in HIV-infected children and adolescents. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 51 (5):588-592.
- Moyer-Mileur L, Luetkemeier M, Boomer L, Chan GM. 1995. Effect of physical activity on bone mineralization in premature infants. *J Pediatr*, 127 (4):620-625.
- Moyer-Mileur LJ, Quick JL, Murray MA. 2008. Peripheral quantitative computed tomography of the tibia: pediatric reference values. *J Clin Densitom*, 11 (2):283-294.
- Moyer-Mileur LJ, Brunstetter V, McNaught TP, Gill G, Chan GM. 2000. Daily physical activity program increases bone mineralization and growth in preterm very low birth weight infants. *Pediatrics*, 106 (5):1088-1092.
- Mughal MZ, Ward K, Qayyum N, Langton CM. 1997. Assessment of bone status using the contact ultrasound bone analyser. *Arch Dis Child*, 76 (6):535-536.

- Mussa A, Porta F, Baldassarre G, Tuli G, de Terlizzi F, Matarazzo P, Einaudi S, Lala R, Corrias A. 2011. Phalangeal quantitative ultrasound in 1,719 children and adolescents with bone disorders. *Osteoporos Int*, 23 (7):1987-1998.
- Namgung R, Tsang RC, Specker BL, Sierra RI, Ho ML. 1993. 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*, 122 (2):269-275.
- Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE, Alfrey AC, Klein GL. 1999. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res*, 45 (3):363-366.
- Nemet D, Dolfín T, Wolach B, Eliakim A. 2001. Quantitative ultrasound measurements of bone speed of sound in premature infants. *Eur J Pediatr*, 160 (12):736-740.
- Nemet D, Dolfín T, Litmanowitz I, Shainkin-Kestenbaum R, Lis M, Eliakim A. 2002. Evidence for exercise-induced bone formation in premature infants. *Int J Sports Med*, 23 (2):82-85.
- Neu CM, Manz F, Rauch F, Merkel A, Schoenau E. 2001. Bone densities and bone size at the distal radius in healthy children and adolescents: a study using peripheral quantitative computed tomography. *Bone*, 28 (2):227-232.
- Neu J. 2007. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 85 (2):629S-634S.
- Ng PC, Lam CW, Wong GW, Lee CH, Cheng PS, Fok TF, Chan IH, Wong E, Cheung K, Lee SY. 2002. Changes in markers of bone metabolism during dexamethasone treatment for chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 86 (1):F49-54.
- Njeh CF, Boivin CM, Langton CM. 1997a. The role of ultrasound in the assessment of osteoporosis: a review. *Osteoporos Int*, 7 (1):7-22.
- Njeh CF, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. 2001. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int*, 12 (1):1-15.
- Njeh CF, Samat SB, Nightingale A, McNeil EA, Boivin CM. 1997b. Radiation dose and in vitro precision in paediatric bone mineral density measurement using dual X-ray absorptiometry. *Br J Radiol*, 70 (835):719-727.
- Njeh CF, Shaw N, Gardner-Medwin JM, Boivin CM, Southwood TR. 2000. Use of quantitative ultrasound to assess bone status in children with juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *J Clin Densitom*, 3 (3):251-260.
- Njeh CF, Hans D, Wu C, Kantorovich E, Sister M, Fuerst T, Genant HK. 1999. An in vitro investigation of the dependence on sample thickness of the speed of sound along the specimen. *Med Eng Phys*, 21 (9):651-659.
- Oppenheimer SJ, Snodgrass GJ. 1980. Neonatal rickets. Histopathology and quantitative bone changes. *Arch Dis Child*, 55 (12):945-949.

- Palacios J, Rodriguez S, Rodriguez JI. 1992. Intra-uterine long bone growth in small-for-gestational-age infants. *Eur J Pediatr*, 151 (4):304-307.
- Parfitt AM. 1997. Vitamin D and the pathogenesis of rickets and osteomalacia. In: Feldman D, Glorieux FH, Pike JW Hrsg. *Vitamin D*. San Diego, CA, USA: Academic Press, 645-662.
- Park W, Paust H, Kaufmann HJ, Offermann G. 1987. Osteomalacia of the mother--rickets of the newborn. *Eur J Pediatr*, 146 (3):292-293.
- Pereda L, Ashmeade T, Zaritt J, Carver JD. 2003. The use of quantitative ultrasound in assessing bone status in newborn preterm infants. *J Perinatol*, 23 (8):655-659.
- Pereira-da-Silva L, Costa AB, Pereira L, Filipe AF, Virella D, Moreira AC, Serelha M, Mendes L. 2012. [Reference values for bone strength assessed by quantitative ultrasound early after birth in term and preterm neonates]. *Acta Med Port*, 24 (4):561-564.
- Pereira-da-Silva L, Costa A, Pereira L, Filipe A, Virella D, Leal E, Moreira A, Rosa M, Mendes L, Serelha M. 2011. Early high calcium and phosphorus intake by parenteral nutrition prevents short-term bone strength decline in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 52 (2):203-209.
- Pittard WB, 3rd, Geddes KM, Hulsey TC, Hollis BW. 1992. Osteocalcin, skeletal alkaline phosphatase, and bone mineral content in very low birth weight infants: a longitudinal assessment. *Pediatr Res*, 31 (2):181-185.
- Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, Pyrkosz A, Halaba Z. 2006. Quantitative ultrasound and peripheral bone densitometry in patients with genetic disorders. *Ultrasound Med Biol*, 32 (4):523-528.
- Pluskiewicz W, Adamczyk P, Drozdowska B, Szprynger K, Szczepanska M, Halaba Z, Karasek D. 2002. Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteoporos Int*, 13 (5):353-357.
- Pohlandt F. 1985. A radiological sign of bone demineralization in preterm infants. *Klin Padiatr*, 197 (2):155-156.
- Pohlandt F. 1994a. Bone mineral deficiency as the main factor of dolichocephalic head flattening in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Res*, 35 (6):701-703.
- Pohlandt F. 1994b. Hypothesis: myopia of prematurity is caused by postnatal bone mineral deficiency. *Eur J Pediatr*, 153 (4):234-236.
- Pohlandt F. 1994c. Prevention of postnatal bone demineralization in very low-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Pediatr Res*, 35 (1):125-129.
- Pohlandt F, Mihatsch WA. 2004. Reference values for urinary calcium and phosphorus to prevent osteopenia of prematurity. *Pediatr Nephrol*, 19 (11):1192-1193.

- Prevrhal S, Fuerst T, Fan B, Njeh C, Hans D, Uffmann M, Srivastav S, Genant HK. 2001. Quantitative ultrasound of the tibia depends on both cortical density and thickness. *Osteoporos Int*, 12 (1):28-34.
- Quinlan PT, Lockton S, Irwin J, Lucas AL. 1995. The Relationship between Stool Hardness and Stool Composition in Breast- and Formula-Fed Infants. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 20 (1):81-90.
- Quintal VS, Diniz EM, Caparbo Vde F, Pereira RM. 2014. Bone densitometry by dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) in preterm newborns compared with full-term peers in the first six months of life. *J Pediatr (Rio J)*, 90 (6):556-562.
- Rack B, Lochmuller EM, Janni W, Lipowsky G, Engelsberger I, Friese K, Kuster H. 2011. Ultrasound for the assessment of bone quality in preterm and term infants. *J Perinatol*.
- Ranke MB, Schoenau E. 2004. Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter aus der Perspektive des Knochens. Zwickau: Verl. Wiss. Scripten.
- Rauch F, Schoenau E. 2001. Changes in bone density during childhood and adolescence: an approach based on bone's biological organization. *J Bone Miner Res*, 16 (4):597-604.
- Rauch F, Schoenau E. 2002. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 86 (2):F82-85.
- Reeve LE, Chesney RW, DeLuca HF. 1982. Vitamin D of human milk: identification of biologically active forms. *Am J Clin Nutr*, 36 (1):122-126.
- Reeves S, Bernstein I. 2008. Effects of maternal tobacco-smoke exposure on fetal growth and neonatal size. *Expert Rev Obstet Gynecol*, 3 (6):719-730.
- Regev RH, Dolfen T, Eliakim A, Arnon S, Bauer S, Nemet D, Litmanovitz I. 2004. Bone speed of sound in infants of mothers with gestational diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17 (8):1083-1088.
- Reusch R. 2008. Präzisionskontrolle und saisonale Abhängigkeit der Parameter des quantitativen Ultraschalls am peripheren Skelett [Dissertation]. Jena: Friedrich-Schiller-Universität
- Ribeiro RR, Santos-Ribeiro KD, Guerra-Junior G, Barros-Filho Ade A. 2010. Comparison of bone quantity by ultrasound measurements of phalanges between white and black children living in Parana, Brazil, with Europeans. *Braz J Med Biol Res*, 43 (10):976-981.
- Rigo J, Senterre J. 2006. Nutritional needs of premature infants: Current Issues. *The Journal of Pediatrics*, 149 (5, Supplement 1):S80-S88.
- Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J. 2007. Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr*, 96 (7):969-974.
- Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Gerard P, Pieltain C, De Curtis M. 1998. Reference values of body composition obtained by dual energy X-ray absorptiometry in preterm and term neonates. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 27 (2):184-190.



- Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, Picaud JC, Salle BL, Senterre J. 2000. Bone mineral metabolism in the micropremie. *Clin Perinatol*, 27 (1):147-170.
- Ritschl E, Wehmeijer K, F DET, Wipfler E, Cadossi R, Douma D, Urlesberger B, Muller W. 2005. Assessment of skeletal development in preterm and term infants by quantitative ultrasound. *Pediatr Res*, 58 (2):341-346.
- Robinson MJ, Merrett AL, Tetlow VA, Compston JE. 1981. Plasma 25-hydroxyvitamin D concentrations in preterm infants receiving oral vitamin D supplements. *Arch Dis Child*, 56 (2):144-145.
- Rodriguez JI, Palacios J, Garcia-Alix A, Pastor I, Paniagua R. 1988. Effects of immobilization on fetal bone development. A morphometric study in newborns with congenital neuromuscular diseases with intrauterine onset. *Calcif Tissue Int*, 43 (6):335-339.
- Roggero P, Gianni ML, Orsi A, Piemontese P, Amato O, Mora S, Puricelli V, Mosca F. 2007. Postnatal "speed of sound" decline in preterm infants: an exploratory study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 45 (5):615-617.
- Rubinacci A, Moro GE, Boehm G, De Terlizzi F, Moro GL, Cadossi R. 2003. Quantitative ultrasound for the assessment of osteopenia in preterm infants. *Eur J Endocrinol*, 149 (4):307-315.
- Rupich RC, Specker BL, Lieu AFM, Ho M. 1996. Gender and race differences in bone mass during infancy. *Calcif Tissue Int*, 58 (6):395-397.
- Ryan S, Congdon PJ, James J, Truscott J, Horsman A. 1988. Mineral accretion in the human fetus. *Arch Dis Child*, 63 (7):799-808.
- Ryan SW, Truscott J, Simpson M, James J. 1993. Phosphate, alkaline phosphatase and bone mineralization in preterm neonates. *Acta Paediatr*, 82 (6-7):518-521.
- Salle BL, Delvin EE, Lapillonne A, Bishop NJ, Glorieux FH. 2000. Perinatal metabolism of vitamin D. *Am J Clin Nutr*, 71 (5 Suppl):1317S-1324S.
- Salle BL, Braillon P, Glorieux FH, Brunet J, Cavero E, Meunier PJ. 1992. Lumbar bone mineral content measured by dual energy X-ray absorptiometry in newborns and infants. *Acta Paediatr*, 81 (12):953-958.
- Sawyer A, Moore S, Fielding KT, Nix DA, Kiratli J, Bachrach LK. 2001. Calcaneus ultrasound measurements in a convenience sample of healthy youth. *J Clin Densitom*, 4 (2):111-120.
- Schalamon J, Singer G, Schwantzer G, Nietosvaara Y. 2004. Quantitative ultrasound assessment in children with fractures. *J Bone Miner Res*, 19 (8):1276-1279.
- Schnabel D. 2004. Primäre ossäre Wachstumsstörungen. In: Schönau E, Ranke M, Hrsg. *Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter aus der Perspektive des Knochens*. Zwickau: Verl. Wiss. Scripten, 63-69.
- Schoenau E. 1998. Problems of bone analysis in childhood and adolescence. *Pediatr Nephrol*, 12 (5):420-429.

- Schoenau E. 2006. Muskel und Knochen - eine funktionelle Einheit. Paradigmenwechsel bei Skelettuntersuchungen von Kindern und Jugendlichen. Deutsches Ärzteblatt : Ausgabe A, Praxis-Ausgabe, niedergelassene Ärzte, 103 (50):3414.
- Schoenau E, Rauch F, Jueppner FHGM. 2003. Chapter 14 - Biochemical Markers of Bone Metabolism. Pediatric Bone. San Diego: Academic Press, 339-357.
- Schoenau E, Neu CM, Rauch F, Manz F. 2002. Gender-specific pubertal changes in volumetric cortical bone mineral density at the proximal radius. Bone, 31 (1):110-113.
- Schoenau E, Neu CM, Mokov E, Wassmer G, Manz F. 2000. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. J Clin Endocrinol Metab, 85 (3):1095-1098.
- Schushan-Eisen I, Cohen M, Leibovitch L, Maayan-Metzger A, Strauss T. 2014. Bone density among infants of gestational diabetic mothers and macrosomic neonates. Matern Child Health J, 19 (3):578-582.
- Schweizer R, Traunecker R, Ranke M. 2004. Bildgebende Verfahren. In: Schönau E, Ranke M, Hrsg. Wachstumsstörungen im Kindes- und Jugendalter aus der Perspektive des Knochens. Zwickau: Verl. Wiss. Scripten, 35-43.
- Senterre J, Putet G, Salle B, Rigo J. 1983. Effects of vitamin D and phosphorus supplementation on calcium retention in preterm infants fed banked human milk. J Pediatr, 103 (2):305-307.
- Shaw JC. 1976. Evidence for defective skeletal mineralization in low-birthweight infants: the absorption of calcium and fat. Pediatrics, 57 (1):16-25.
- Shrivastava A, Lyon A, McIntosh N. 2000. The effect of dexamethasone on growth, mineral balance and bone mineralisation in preterm infants with chronic lung disease. Eur J Pediatr, 159 (5):380-384.
- Sievanen H, Cheng S, Ollikainen S, Uusi-Rasi K. 2001. Ultrasound velocity and cortical bone characteristics in vivo. Osteoporos Int, 12 (5):399-405.
- Sparks JW. 1984. Human intrauterine growth and nutrient accretion. Semin Perinatol, 8 (2):74-93.
- Stettner E. 1931. Ossificationsstudien am Handskelet des Kindes. IV. European journal of pediatrics, 52 (1):14-23.
- Sundberg M, Gardsell P, Johnell O, Ornstein E, Sernbo I. 1998. 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, 8 (5):410-417.
- Suuriniemi M, Mahonen A, Kovanen V, Alen M, Cheng S. 2003. Relation of PvuII site polymorphism in the COL1A2 gene to the risk of fractures in prepubertal Finnish girls. Physiol Genomics, 14 (3):217-224.
- Svendsen OL, Hassager C, Skodt V, Christiansen C. 1995. Impact of soft tissue on in vivo accuracy of bone mineral measurements in the spine, hip, and forearm: a human cadaver study. J Bone Miner Res, 10 (6):868-873.

- Tansug N, Yildirim SA, Canda E, Ozalp D, Yilmaz O, Taneli F, Ersoy B. 2010. Changes in quantitative ultrasound in preterm and term infants during the first year of life. *Eur J Radiol*.
- Teitelbaum JE, Rodriguez RJ, Ashmeade TL, Yaniv I, Osuntokun BO, Hudome S, Fanaroff A. 2006. Quantitative ultrasound in the evaluation of bone status in premature and full-term infants. *J Clin Densitom*, 9 (3):358-362.
- Tenenhouse A, Joseph L, Kreiger N, Poliquin S, Murray TM, Blondeau L, Berger C, Hanley DA, Prior JC. 2000. Estimation of the prevalence of low bone density in Canadian women and men using a population-specific DXA reference standard: the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos). *Osteoporos Int*, 11 (10):897-904.
- Thomas SR, Kalkwarf HJ, Buckley DD, Heubi JE. 2005. Effective dose of dual-energy X-ray absorptiometry scans in children as a function of age. *J Clin Densitom*, 8 (4):415-422.
- Tomlinson C, McDevitt H, Ahmed SF, White MP. 2006. Longitudinal changes in bone health as assessed by the speed of sound in very low birth weight preterm infants. *J Pediatr*, 148 (4):450-455.
- Tromp AM, Smit JH, Deeg DJ, Lips P. 1999. Quantitative ultrasound measurements of the tibia and calcaneus in comparison with DXA measurements at various skeletal sites. *Osteoporos Int*, 9 (3):230-235.
- Trotter A, Pohlandt F. 2002. Calcium and phosphorus retention in extremely preterm infants supplemented individually. *Acta Paediatr*, 91 (6):680-683.
- Tshorny M, Mimouni FB, Littner Y, Alper A, Mandel D. 2007. Decreased neonatal tibial bone ultrasound velocity in term infants born after breech presentation. *J Perinatol*, 27 (11):693-696.
- Tsukahara H, Miura M, Hori C, Hiraoka M, Nosaka K, Hata K, Konishi Y, Sudo M. 1996. Urinary excretion of pyridinium cross-links of collagen in infancy. *Metabolism*, 45 (4):510-514.
- Vachharajani AJ, Mathur AM, Rao R. 2009. Metabolic Bone Disease of Prematurity. *NeoReviews*, 10 (8):e402-e411.
- van den Bergh JP, Noordam C, Thijssen JM, Otten BJ, Smals AG, Hermus AR. 2001. Measuring skeletal changes with calcaneal ultrasound imaging in healthy children and adults: the influence of size and location of the region of interest. *Osteoporos Int*, 12 (11):970-979.
- van der Sluis IM, de Ridder MAJ, Boot AM, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SMPF. 2002. Reference data for bone density and body composition measured with dual energy x ray absorptiometry in white children and young adults. *Archives of Disease in Childhood*, 87 (4):341-347.
- van Rijn RR, Lequin MH, van Leeuwen WJ, Hop WCJ, van Kuijk C. 2000a. Radiographic Absorptiometry of the Middle Phalanx (Digit II) in a Caucasian Pediatric Population: Normative Data. *Osteoporosis International*, 11 (3):240-247.

- van Rijn RR, van der Sluis IM, Lequin MH, Robben SG, de Muinck Keizer-Schrama SM, Hop WC, van Kuijk C. 2000b. Tibial quantitative ultrasound versus whole-body and lumbar spine DXA in a Dutch pediatric and adolescent population. *Invest Radiol*, 35 (9):548-552.
- van Rijn RR, Grootfaam DS, Lequin MH, Boot AM, van Beek RD, Hop WC, van Kuijk C. 2004. Digital radiogrammetry of the hand in a pediatric and adolescent Dutch Caucasian population: normative data and measurements in children with inflammatory bowel disease and juvenile chronic arthritis. *Calcif Tissue Int*, 74 (4):342-350.
- Vignochi CM, Miura E, Canani LH. 2008. Effects of motor physical therapy on bone mineralization in premature infants: a randomized controlled study. *J Perinatol*, 28 (9):624-631.
- Viljakainen HT, Saarnio E, Hytinantti T, Miettinen M, Surcel H, Makitie O, Andersson S, Laitinen K, Lamberg-Allardt C. 2010. Maternal vitamin D status determines bone variables in the newborn. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (4):1749-1757.
- Voigt M, Schneider KT, Jahrig K. 1996. [Analysis of a 1992 birth sample in Germany. 1: New percentile values of the body weight of newborn infants]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 56 (10):550-558.
- Ward LM, Glorieux FH, Francis HG, John MP, Harald Jueppner - Francis H, Glorieux JMP, Harald J. 2003. Chapter 17 - The Spectrum of Pediatric Osteoporosis. *Pediatric Bone*. San Diego: Academic Press, 401-442.
- Weisman Y, Harell A, Edelstein S, David M, Spierer Z, Golander A. 1979. 1 alpha, 25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> and 24,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in vitro synthesis by human decidua and placenta. *Nature*, 281 (5729):317-319.
- Wolf H, Otten A. 1983. [Calcium-phosphate metabolism in pre-term infants]. *Klin Padiatr*, 195 (2):86-91.
- Wright D, Chan GM. 2009. Fetal bone strength and umbilical cord length. *J Perinatol*, 29 (9):603-605.
- Wright LL, Glade MJ, Gopal J. 1987. The use of transmission ultrasonics to assess bone status in the human newborn. *Pediatr Res*, 22 (5):541-544.
- Wunsche K, Wunsche B, Fahnrich H, Mentzel HJ, Vogt S, Abendroth K, Kaiser WA. 2000. Ultrasound bone densitometry of the os calcis in children and adolescents. *Calcif Tissue Int*, 67 (5):349-355.
- Yeste D, Almar J, Clemente M, Gussinye M, Audi L, Carrascosa A. 2004. Areal bone mineral density of the lumbar spine in 80 premature newborns: a prospective and longitudinal study. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 17 (7):959-966.
- Yiallourides M, Savoia M, May J, Emmerson AJ, Mughal MZ. 2004. Tibial speed of sound in term and preterm infants. *Biol Neonate*, 85 (4):225-228.

- Ylppö A. 1919. Zur Physiologie, Klinik und zum Schicksal der Frühgeborenen. *European journal of pediatrics*, 24 (1/4):1-110.
- Yu EW, Thomas BJ, Brown JK, Finkelstein JS. 2012. Simulated increases in body fat and errors in bone mineral density measurements by DXA and QCT. *Journal of bone and mineral research : the official journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 27 (1):10.1002/jbmr.1506.
- Yu JS, Walker-Smith JA, Burnard ED. 1971. Rickets: a common complication of neonatal hepatitis. *Med J Aust*, 1 (15):790-792.
- Zadik Z, Price D, Diamond G. 2003. Pediatric reference curves for multi-site quantitative ultrasound and its modulators. *Osteoporos Int*, 14 (10):857-862.
- Zamberlan N, Radetti G, Paganini C, Gatti D, Rossini M, Braga V, Adami S. 1996. Evaluation of cortical thickness and bone density by roentgen microdensitometry in growing males and females. *Eur J Pediatr*, 155 (5):377-382.
- Zamora SA, Belli DC, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. 2001. Lower femoral neck bone mineral density in prepubertal former preterm girls. *Bone*, 29 (5):424-427.
- Zanardo V, Dani C, Trevisanuto D, Meneghetti S, Guglielmi A, Zacchello G, Cantarutti F. 1995. Methylxanthines increase renal calcium excretion in preterm infants. *Biol Neonate*, 68 (3):169-174.
- Zhu ZQ, Liu W, Xu CL, Han SM, Zu SY, Zhu GJ. 2007. Ultrasound bone densitometry of the calcaneus in healthy Chinese children and adolescents. *Osteoporos Int*, 18 (4):533-541.
- Zuccotti G, Vigano A, Cafarelli L, Pivetti V, Pogliani L, Puzzovio M, Mora S. 2011. Longitudinal changes of bone ultrasound measurements in healthy infants during the first year of life: influence of gender and type of feeding. *Calcif Tissue Int*, 89 (4):312-317.

## 9. Anhang

### 9.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung der Messung des Quantitativen Ultraschalls entlang des Knochens in Längstransmission (Nemet et al. 2001).....	23
Abbildung 2: Reflexion und Brechung von Ultraschallwellen im Gewebe (Barkmann et al. 2000).....	24
Abbildung 3: Prinzip der Schallausbreitung parallel zur Knochenoberfläche (Barkmann et al. 2000).....	25
Abbildung 4: Sonometer Sunlight Omnisense 7000P <sup>TM</sup> (Sunlight Med. Ltd. Tel Aviv, Israel).....	33
Abbildung 5: Qualitätsprüfung mittels Phantommessung (Phantom Perspex, Seriennummer 22).....	34
Abbildung 6: Messung an der Tibia mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P <sup>TM</sup> ..	35
Abbildung 7: Messung an der Tibia mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P <sup>TM</sup> ..	35
Abbildung 8: Messung am Humerus mit dem Sonometer Sunlight Omnisense 7000P <sup>TM</sup>	36
Abbildung 9: SOS-Mittelwerte in Abhängigkeit des Gestationsalters mit 95% -Referenzbereich bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	43
Abbildung 10: Darstellung der probandenbezogenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt mit 95%-Konfidenzband und Regressionsgerade.....	44
Abbildung 11: Darstellung der probandenbezogenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt mit Regressionsgerade.....	46
Abbildung 12: Darstellung der SOS-Werte in Abhängigkeit vom Gestationsalter bei männlichen und weiblichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt mit 95%-Konfidenzband und Regressionsgeraden.....	48
Abbildung 13: Darstellung der probandenbezogenen SOS-Werte in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei männlichen und weiblichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	51
Abbildung 14: Boxplot-Darstellung der SOS-Mittelwerte bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Früh- und Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	52

Abbildung 15: Darstellung der SOS-Mittelwerte bezogen auf das Gestationsalter über ein bis zwei Schwangerschaftswochen gemittelt bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Neugeborenen.....	53
Abbildung 16: Darstellung der SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500g in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei hypertrophen, eutrophen und hypotrophen Neugeborenen.....	55
Abbildung 17: Darstellung der SOS-Mittelwerte im Gruppenvergleich bei allen Früh- und Neugeborenen.....	57
Abbildung 18: Darstellung der SOS-Mittelwerte bezogen auf das Gestationsalter bei eutrophen Früh- und Neugeborenen.....	58
Abbildung 19: Darstellung der SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500g in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei eutrophen Früh- und Neugeborenen.....	59
Abbildung 20: Darstellung der SOS-Mittelwerte pro Schwangerschaftswoche bei Neugeborenen mit und ohne mütterlichen Gestationsdiabetes in Abhängigkeit vom Gestationsalter zum Zeitpunkt der Geburt.....	61
Abbildung 21: Darstellung der SOS-Mittelwerte über Gewichtsspannen von 500g in Abhängigkeit vom Geburtsgewicht bei Neugeborenen mit und ohne mütterlichen Gestationsdiabetes zum Zeitpunkt der Geburt.....	62
Abbildung 22: Darstellung der Mittelwerte des Geburtsgewichts pro Schwangerschaftswoche bei Früh- und Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	64

## 9.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Darstellung der Langzeitpräzision in vitro.....	38
Tabelle 2: Darstellung der Kurzzeitpräzision in vivo.....	38
Tabelle 3: Probandenbezogene Datenübersicht zur Präzisionsbestimmung in vivo.....	39
Tabelle 4: Patientencharakteristik in Abhängigkeit des Gestationsalters.....	40
Tabelle 5: Vergleich somatischer Parameter der Neugeborenen nach Geschlecht.....	40
Tabelle 6: Zentrales Ergebnis der einfaktoriellen Varianzanalyse der SOS-Mittelwerte in Abhängigkeit vom Gestationsalter.....	41
Tabelle 7: Varianzanalyse der SOS-Mittelwerte pro Schwangerschaftswoche bei Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt nach der Bonferroni - Methode.....	41
Tabelle 8: SOS-Referenzwerte mit 95%-Referenzbereich bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	42
Tabelle 9: SOS-Mittelwerte pro SSW mit 95%-Konfidenzintervall bei eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	45
Tabelle 10: Vergleich der Gruppen in Abhängigkeit vom Geschlecht.....	47
Tabelle 11: SOS-Referenzwerte mit 95%-Referenzbereich bei eutrophen Neugeborenen in Abhängigkeit vom Geschlecht zum Zeitpunkt der Geburt.....	47
Tabelle 12: SOS-Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervall bezogen auf das Gestationsalter von weiblichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	50
Tabelle 13: SOS-Mittelwerte und 95%-Konfidenzintervall bezogen auf das Gestationsalter von männlichen eutrophen Neugeborenen zum Zeitpunkt der Geburt.....	50
Tabelle 14: Literaturübersicht zum Thema QUS im Neugeborenenalter.....	119



### 9.3 Tabelle 14: Literaturübersicht zum Thema QUS im Neugeborenenalter

Autor Jahr	Gerät	Messort / Parameter	NG / FG	Studien-Design	Anzahl (FG)	SOS in m/s	Alter in Tagen (Wochen) [Monate]	SOS bei FG in m/s	Alter in SSW (korr. SSW postnatal)
Wright 1987	Individuell modifiziert	Radius+ Ulna / SCV	Ja / Ja (p.m.)	Querschnitt	13 (11)		1 - 14 (p.m.)		28 - 43
Nemet 2001	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	44 (29)	3101 (2899, 3314) <sup>b</sup>	≤ 2 d (4-12) (1-7)	2914 (2516, 3139) <sup>b</sup> 2745 (2533, 3036) <sup>b</sup>	≥ 37 24-32 (korr. 36) 30-36 (korr. 37)
Eliakim 2002	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt	3		(7-21)	(2928, 3255) <sup>c</sup> (Kontrollseite)	26-27 (korr. 33-47)
Litmanovitz 2003	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Interventionell	24		≤ 7 (4)	2892 (±29,5) <sup>a</sup> 2799,5 (±25,5) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe)	28,5 (±2) <sup>a</sup> (korr. + 4Wo)
Littner 2003	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	73	2830-3300 <sup>c</sup>	≤ 4	2630-3300 <sup>c</sup>	25-41
Pereda 2003	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt	95		≤ 10	ca. 2650-3420 <sup>c</sup>	23-36
Rubinacci 2003	DBM Sonic 1200	Humerus/ SOS,BTT	Ja / Ja	Querschnitt	94 (51)	1734 (±28) <sup>a</sup>	≤ 7 (1-19)	1664 (±42) <sup>a</sup>	≥ 37 24-36 (korr. 34-43)
Gonelli 2004	Bone Profiler	Humerus/ SOS,BTT	Ja / Nein	Querschnitt, Longitudinal	140	1728 (±25) <sup>a</sup> 1,723 (±23) <sup>a</sup>	≤ 3 [12]		≥ 37
Litmanovitz 2004	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Longitudinal	12		≤ 7 (4) (8)	2886 (±29) <sup>a</sup> 2792 (±30) <sup>a</sup> 2753 (±30) <sup>a</sup>	28,4 (±0,4) <sup>a</sup>
Littner 2004	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	25 Zwill +73	2998 (±67) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe)	≤ 4		27-40
Littner 2004	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Nein	Querschnitt	25	3123 (±22) <sup>a</sup> (AGA) 3082 (± 94) <sup>a</sup> (LGA)	≤ 4		38-41
Regev 2004	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Nein	Querschnitt	19 +18	3093 (±24) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe)	≤ 5		≥ 37
Yiallourides 2004	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	91 (22)	3100 (2870-3381) <sup>b</sup>	≤ 6 (?)	2772 (2566-2934) <sup>b</sup>	31-42 31-36 (korr. 31-42)
Liao 2005	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	157 (68)	2,984 (±116) <sup>a</sup>	≤ 6 ≤ 6	2,935 (±96) <sup>a</sup>	39,4 (±1,3) <sup>a</sup> 33 (±2,5) <sup>a</sup>
Littner 2005	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	22 +73	3007 (± 87) <sup>a</sup> (AGA) 3063 (±126) <sup>a</sup> (SGA)	≤ 4		25-42
McDevitt 2005	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	110 (48)	3079 (3010-3042) <sup>b</sup>	2-5 2-5 2-5	2994 (2917-3043) <sup>b</sup> 2911 (2816-2982) <sup>b</sup>	≥ 37 32-36 ≤ 32
Ritschl 2005	DBM Sonic	Metacarpale / SOS, BTT	Ja / Ja	Querschnitt, Longitudinal	338 (?)	1683 (±27) <sup>a</sup>	1 (15-17) (12-14) (9-11) (6-8) (3-5)	1605 (±6) <sup>a</sup> 1614 (±12) <sup>a</sup> 1613 (±15) <sup>a</sup> 1634 (±15) <sup>a</sup> 1643 (±14) <sup>a</sup>	≥ 37 23-25 (korr. 40) 26-28 (korr. 40) 29-31 (korr. 40) 32-34 (korr. 40) 35-37 (korr. 40)
Teitelbaum 2006	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	235 (105)	3012 (±98) <sup>a</sup>	≤ 4 ≤ 4	2,963 (±132) <sup>a</sup>	37-42 25-36

<sup>a</sup> = Mittelwert (± SD), <sup>b</sup> = Median (Spannweite), <sup>c</sup> = Spannweite, \*SOS-Perzentile: 50 (10 / 90)

AGA = appropriate for gestational age (eutroph), BEL = Beckenendlage bei Geburt, FG = Frühgeborene, LGA = large for gestational age (hypertroph), NG = Neugeborene, korr. = korrigiertes Gestationsalter (postnatal), p.m. = post mortem, SCV = sound conduction velocity, SGA = small for gestational age (hypotroph), SOS = speed of sound, UTV = ultrasound transmission velocity, Zwill. = Zwillingssäpchen

Autor Jahr	Gerät	Messort / Parameter	NG / FG	Studien-Design	Anzahl (FG)	SOS in m/s	Alter in Tagen (Wochen) [Monate]	SOS bei FG in m/s	Alter in SSW (korr. SSW postnatal)
Tomlinson 2006	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt, Longitudinal	23		≤ 7 (4-12)	2923 (2672-3107) <sup>b</sup> 2802 (2502-2991) <sup>b</sup>	24-31 (korr. 35-36)
Altuncu 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt, Longitudinal	55 (30)		≤ 7 ≤ 7 (?)		38,5 <sup>b</sup> 33 <sup>b</sup> (korr. 40)
Ashmeade 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt, Longitudinal	108 (60)	3036 (2843-3333) <sup>b</sup>	≤ 3 ≤ 7	2924 (2672-3220) <sup>b</sup>	≥ 37 24-32
Chen 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt	144		≤ 7 ≤ 7	2992 (±111) <sup>a</sup> (AGA) 3071 (±143) <sup>a</sup> (SGA)	≤ 37
Litmanovitz 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Interventionell	16		≤ 7 (8)		27 ± 0,3 <sup>a</sup>
McDevitt 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt, Longitudinal	39		(2-104) [0-6] [6-12] [> 12]	3203 (2609-3495) <sup>b</sup> 2942 (2609-3064) <sup>b</sup> 3269 (3009-3413) <sup>b</sup> 3327 (3110-3495) <sup>b</sup>	24-32
Mercy 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt, Longitudinal	84		(3-16)		23-35
Roggero 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Longitudinal	53		(≥ 6) [korr. 1,2,3]		< 34 (korr. 40)
Tshorny 2007	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Nein	Querschnitt	127	3122.8 (±129.2) <sup>a</sup> (2898-3475) <sup>c</sup> (Kontrollgruppe)	≤ 4		≥ 37
Fewtrell 2008	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Querschnitt, Longitudinal	99		1-20	2976 (2855-3066) <sup>b</sup>	29,7 (±3,6)
Gursoy 2008	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	317 (269)	2989 (±116) <sup>a</sup>	≤ 4 ≤ 4	2910 (±126) <sup>a</sup>	37-41 25-36
Koo 2008	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	183 (44)	3,017 (±110) <sup>a</sup>	1,3 (±0,9) <sup>a</sup> 1,3 (±0,9) <sup>a</sup>		≥ 38 ≤ 38
Eliakim 2009	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Longitudinal	50		≤ 7 (8)	2,935 (±26) <sup>a</sup>	24-32 (korr. 38)
Wright 2009	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Nein	Querschnitt	23	3194 (±311) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe)	≤ 7	≥ 37	
Chen 2010	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Interventionell	16		≤ 7 (8)	2851.5 (± 89.0) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe) 2638.3 (± 162.4) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe)	28,6 (±1,2) <sup>a</sup>
Liao 2010	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	267 (156)	2,979 (±113) <sup>a</sup>	≤ 6 ≤ 6	2,945 (± 89) <sup>a</sup>	38-42 27-36
Tansug 2010	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt, Longitudinal	126 (78)	3114 (±139) <sup>a</sup>	10 10 [1] [2] [6] [12]	2995(± 143) <sup>a</sup> 2958 (± 129) <sup>a</sup> 2882 (± 134) <sup>a</sup> 2942 (± 95) <sup>a</sup> 3181 (± 75) <sup>a</sup>	≥ 37 31,6 (±2) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> = Mittelwert (± SD), <sup>b</sup> = Median (Spannweite), <sup>c</sup> = Spannweite, \*SOS-Perzentile: 50 (10 / 90)

AGA = appropriate for gestational age (eutroph), BEL = Beckenendlage bei Geburt, FG = Frühgeborene, LGA = large for gestational age (hypertroph), NG = Neugeborene, korr. = korrigiertes Gestationsalter (postnatal), p.m. = post mortem, SCV = sound conduction velocity, SGA = small for gestational age (hypotroph), SOS = speed of sound, UTV = ultrasound transmission velocity, Zwill. = Zwillingspärchen

Autor Jahr	Gerät	Messort / Parameter	NG / FG	Studien-Design	Anzahl (FG)	SOS in m/s	Alter in Tagen (Wochen) [Monate]	SOS bei FG in m/s	Alter in SSW (korr. SSW postnatal)
Pereira-da-Silva 2011	Omnisense	Tibia / SOS	Nein / Ja	Interventionell	86		≤ 5 (6)	2964 (± 152) <sup>a</sup> 2853 (± 139) <sup>a</sup> (Kontrollgruppe)	≤ 33
Rack 2011	Osteoson KIV	Humerus, Radius, Femur, Tibia / UTV (m/s)	Ja / Ja	Querschnitt, Longitudinal	172 (122)		≤ 7 (40)		37-42 32 (24-36) <sup>b</sup>
Zuccotti 2011	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Nein	Querschnitt, Longitudinal	116	2656-3,349 <sup>c</sup> 2710-3321 <sup>c</sup> 3065-3454 <sup>c</sup>	≤ 9 [4] [12]		≥ 37
Chen 2012	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	667 (338)	2971.7 (±106.3) <sup>a</sup>	≤ 7 ≤ 7	2932.9 (± 112.4) <sup>a</sup>	≥ 37 32.5 (±2.7) <sup>a</sup>
Ipek 2012	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	205 (?)	3003 (±82) <sup>a</sup> (AGA) 3133 (±121) <sup>a</sup> (SGA) 3044 (±116) <sup>a</sup> (♂) 3012 (± 88) <sup>a</sup> (♀)	≤ 5		31-40
Pereira-da-Silva 2012	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Ja	Querschnitt	158 (124)	3074 (2930 / 3291)*	≤ 4	3017 (2881 / 3159)* 2963 (2851 / 3094)* 2904 (2733 / 3085)*	37-41 33-36 29-32 26-28
Schushan-Eisen 2014	Omnisense	Tibia / SOS	Ja / Nein	Fall-Kontroll / Querschnitt	80	3,043 (±127.7) <sup>a</sup> 3,120 (±119) <sup>a</sup> (Kontrollgruppen)	≤ 4 ≤ 4		37-41 38-42

<sup>a</sup> = Mittelwert (± SD), <sup>b</sup> = Median (Spannweite), <sup>c</sup> = Spannweite, \*SOS-Perzentile: 50 (10 / 90)

AGA = appropriate for gestational age (eutroph), BEL = Beckenendlage bei Geburt, FG = Frühgeborene, LGA = large for gestational age (hypertroph), NG = Neugeborene, korr. = korrigiertes Gestationsalter (postnatal), p.m. = post mortem, SCV = sound conduction velocity, SGA = small for gestational age (hypotroph), SOS = speed of sound, UTV = ultrasound transmission velocity, Zwill. = Zwillingssäpärchen

## 9.4 Danksagung

Ein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. H.-J. Mentzel für die Vergabe dieses interessanten Themas, die hervorragende Unterstützung, die hilfreiche Beratung und die sehr gute fachliche Betreuung dieser Arbeit.

Ebenfalls möchte ich Herrn PD Dr. med. habil. A. Hübler sowie Herrn Prof. Dr. med. E. Schleußner für die freundliche Kooperation, Unterstützung und die Möglichkeit danken, die vorliegende Studie im Perinatalzentrum Jena auf der Neonatologischen Intensivstation II und der Wochen- und Säuglingsstation durchführen zu können.

Mein aufrichtiger Dank gilt allen Beteiligten, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Hier möchte ich mich insbesondere bei den Eltern aller Probanden bedanken, die der Teilnahme ihres neugeborenen Kindes an dieser Studie zugestimmt haben und somit die Realisierung dieser Arbeit ermöglicht haben.

Ich danke allen Schwestern der Neonatologischen Intensivstation II und dem Team der Wochen- und Säuglingsstation (Station 1) der Universitätsklinik Jena für die freundliche Aufnahme auf den Stationen und ihre Hilfsbereitschaft.

Herrn Dr. rer. nat. M. Walther danke ich für die statistische Beratung und die hilfreiche, zielführende Diskussionsbereitschaft.

Ein intensiver Dank gilt meiner Schwester und meinen Eltern, die mich gerade in Phasen des Zweifels immer wieder erfolgreich motiviert haben durchzuhalten und nach vorne zu schauen.

Besonders möchte ich mich bei meinem Mann Timo Basemann bedanken, der mir oft mit konstruktiven Vorschlägen zur Seite gestanden hat und mich in dieser gesamten Zeit unermüdlich unterstützt und geduldig bis zum Ziel begleitet hat.

## 9.5 Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. H.-J. Mentzel und Dr. M. Walther,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.