

Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen. Vorläufige Ergebnisse einer selektiven Messung von Spongiosa und Kortikalis mittels peripherer Computertomographie

Bernhard Lettgen, Ulrich Neudorf, Rüdiger Hosse, Stefan Peters, Christoph Reiners¹

Universitätsklinik Essen, Klinik für Kinder- und Jugendmedizin

¹Klinik für Nuklearmedizin

Zusammenfassung

In einer Pilotstudie wurden bei 27 Patienten mit Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises und 27 alters- und geschlechtsgleichen Kindern und Jugendlichen eine selektive Messung der Spongiosa- und Kortikalisdichte mittels peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) durchgeführt. Es fand sich eine signifikant erniedrigte Dichte der Spongiosa ($-34,5\%$, $p < 0,05$) und des Gesamtknochens ($-18,9\%$, $p < 0,05$). Die Kortikalis zeigte ebenfalls eine verminderte Dichte ($-13,6\%$, ns). Es fand sich kein Unterschied in der Knochendichte zwischen Patienten mit systemischen oder nicht-systemischen Erkrankungen. Die Knochendichte korrelierte nicht mit der Dauer der Erkrankung, Alter bei Erkrankungsbeginn oder einer Steroidmedikation.

Schlussfolgerung Die Gesamtknochendichte sowie die Spongiosadichte sind bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen vermindert. Alter bei Krankheitsbeginn, Dauer der Erkrankung und Steroidmedikation scheinen keinen wesentlichen Einfluß auf die Knochendichte zu haben. Die pQCT hat den Vorteil einer geringen und nur lokalen Strahlenexposition, einer hohen Sensitivität, einer hohen Reproduzierbarkeit und den Vorteil der selektiven Messung einzelner Knochenkompartimente. Da die stoffwechselaktive Spongiosa selektiv gemessen werden kann, können Störungen der Mineralisation früh bemerkt werden. Krankheitsverläufe und Therapie können so effektiv überwacht werden.

Schlüsselwörter Rheumatische Erkrankungen – Knochendichte – Kinder – periphere quantitative Computertomographie

Bone Density in Children and Adolescents with Rheumatic Disease. Preliminary Results of Selective Measurement of Trabecular and Cortical Bone by Peripheral Computed Tomography

Selective measurements of bone mineral density (BMD) of trabecular and cortical bone at the ultradistal radius were made in 27 children with rheumatic diseases and in age- and sex-matched healthy controls using peripheral quantitative computed tomography (pQCT).

Results Mineral density of trabecular bone ($-34,5\%$) and total bone mineral density ($-18,9\%$) differed significantly between patients and controls ($p < 0,01$). BMD of the cortical bone ($-13,6\%$) did not differ significantly between the groups. There was no difference in BMD in patients with systemic or non-systemic diseases. BMD did not correlate with duration of disease or steroid medication.

Conclusions Total bone mineral density and trabecular bone density are decreased in children and adolescents with systemic and non-systemic rheumatic diseases. Age of onset of disease and steroid medication did not correlate with bone mineral density. PQCT has the advantages of low local and no total body radiation, high sensitivity, high reproducibility and selective measurement of different bone compartments. Because selective measurement can be made in metabolically active trabecular bone changes of BMD can be detected at an early stage before the whole bone is affected. With this method therapy for chronic diseases affecting bone density can be initiated and the course of the disease can be followed.

Key words rheumatic disease – bone mineral density – peripheral quantitative computed tomography – children

Einführung

Die Untersuchung wurde als Pilotstudie durchgeführt um zu sehen, ob es bei Patienten mit rheumatischen Erkrankungen und bei welchen Formen der rheumatischen Erkrankungen es zu Störungen der Knochenmineralisation kommt. Weitere Fragestellungen waren, ob die Art der Erkrankung oder eine Steroidmedikation Einfluß auf die Knochendichte haben, sowie die Frage, ob die einzelnen Knochenkompartimente unterschiedlich betroffen sind.

Die erste Beschreibung von Knochenveränderungen bei rheumatischen Erkrankungen ist die von Barwell (4). Er beschrieb als erster eine entzündungsbedingte Osteopenie bei rheumatoider Arthritis. Die Osteopenie kann durch den Krankheitsprozeß selbst, durch Immobilisation oder Steroidmedikation bedingt sein. Dabei können eine verminderte Knochenbildung sowie eine verstärkte Resorption des Knochens für die geringe Knochendichte verantwortlich sein. Steroide können einen zweifachen Effekt auf die Knochendichte haben. Einerseits ist bekannt, daß Steroide eine Osteoporose auslösen können, andererseits können sie durch Hemmung der Entzündung und damit besseren Mobilisierung des Patienten eine stärkere Demineralisierung verhindern.

Patienten und Methoden

Bei 27 Kindern und Jugendlichen (19 Mädchen und 8 Jungen) mit rheumatischen Erkrankungen sowie bei 27 alters- und geschlechtsgleichen Gesunden mit einer normalen Größe und einem normalen Gewicht (5. bis 95. Perzentile für Alter und Geschlecht) wurde die Knochendichte bestimmt. In die Kontrollgruppe wurden nur Patienten ohne chronische Erkrankungen, Immobilisation, Knochenfrakturen und Dauermedikation aufgenommen (Tab. 1). Die Patientengruppe setzte sich aus 13 Patienten mit systemischen Erkrankungen (Lupus erythematodes (SLE) 7, Morbus Still 2, Polyarthritis 3, Morbus Wegener 1) und 14 Patienten mit nicht-systemischen Erkrankungen (Oligoarthritis 12, Fibromyalgiesyndrom 2) zusammen. Die Patienten mit einer systemischen rheumatoiden Arthritis und mit einem SLE erfüllten die Kriterien der American Rheumatic Association (ARA) (16) oder für den SLE (27). Alle Patienten hatten eine aktive Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt. Patienten mit Beteiligung des Handgelenkes am Meßarm wurden ausgeschlossen. Die Dauer der Erkrankung zum Untersuchungszeitpunkt lag zwischen 2 Monaten und 6 Jahren. 22 Patienten erhielten nichtsteroidale Antiphlogistika und 9 Patienten erhielten Steroide. Die kumulative Steroiddosis lag zwischen 1,1 g und 24,2 g über einen Behandlungszeitraum von 4 bis 1512 Tagen.

Tab. 1 Klinische Daten der Patienten (N=27) und der Kontrollgruppe (N=27) (Mittelwert \pm SD)

	Patienten	Kontrolle	
Alter/Jahre	11,4 \pm 3,8	11,4 \pm 3,9	ns
Größe/cm	142,9 \pm 21,0	144,8 \pm 19,6	ns
Gewicht/kg	38,9 \pm 17,1	42,9 \pm 19,6	ns
Pubertätsstadium (Tanner)	2,7 \pm 1,7	2,7 \pm 1,9	ns
Spongiosa (mg/cm ³)	121,3 \pm 32,8	163,2 \pm 29,8	p < 0,01
Kortikalis (mg/cm ³)	290,3 \pm 69,2	329,8 \pm 76,5	ns
Gesamtknochen (mg/cm ³)	214,4 \pm 45,9	255,0 \pm 45,6	p < 0,01

Die aktuelle Steroiddosis lag zum Zeitpunkt der Messung zwischen 0,12 mg/kg/Tag und 1,82 mg/kg/Tag. Acht der Patienten mit Steroidbehandlung waren zum Untersuchungszeitpunkt voll mobilisiert, das CRP war bei allen < 0,6 mg/dl. Kein Patient erhielt eine Vitamin D- oder Kalziumsubstitution.

Die Knochendichtemessungen wurden mittels peripherer quantitativer Computertomographie (XCT 900, Stratec, Germany) am ultradistalen Radius der nicht-dominanten Hand durchgeführt. Der pQCT-Scanner war mit einer Röntgenröhre mit niedriger Energie ausgerüstet (38 keV). Der Meßarm wurde in einer anatomischgeformten strahlendurchlässigen Schiene gelagert um Bewegungsartefakte zu vermeiden. Zu Beginn der Untersuchung wurde ein digitales Röntgenbild des distalen Unterarmes zur exakten Positionierung des Meßortes durchgeführt. Anschließend wurde die Knochendichte einer 3 mm breiten Scheibe des distalen Unterarmes aus 72 verschiedenen Winkelpositionen bestimmt. Mit einem Konturerkennungsprogramm wurden die Weichteile vom Knochen getrennt und die Querschnittsfläche des Radius bestimmt. Anschließend wurden selektiv die Gesamtdichte, die Spongiosadichte (45% der Knocheninnenfläche) und die Kortikalisdichte (Kortikalis mit Subkortikalis) analysiert. Die Ergebnisse wurden als Volumenäquivalent gemessen und in mg/cm³ angegeben. Zur Kalibration wurde ein Hydroxyapatitphantom verwendet. Die lokale Strahlenbelastung liegt bei 0,1 mGy (5, 23, 24), die Sensitivität und die Reproduzierbarkeit ist sehr gut (0,3%–0,5%) (17). Die Präzision der pQCT, bestimmt als Variationskoeffizient, war 0,21% bei Phantommessungen, 0,69% bei Kadaverknochenmessungen und 0,75% bei Probanden gemessen am gleichen Tag und 0,26%, 1,3% und 0,91% an konsekutiven Tagen (21). Unterschieden nach Gruppen mit einer geringen, mittleren oder hohen Knochendichte fand sich ein Variationskoeffizient von 0,6%–1,3%, 0,6%–0,8% und 1,0%–1,5% (14, 21).

Statistik

Die Daten wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen angegeben. Die statistische Analyse normalverteilter Daten (Kolmogorov-Smirnov-Test) wurden mittels Student's t-Test und Spearman's Korrelationskoeffizient durchgeführt. Bei nicht-normal verteilten Daten wurde der Wilcoxon rank sum Test benutzt. Alle Daten wurden mit einem PC-Statistikprogramm berechnet. Das Signifikanzniveau lag bei p < 0,01. Die Abweichungen der Dichten der Patienten von den Kontrollen wurden in Prozent angegeben.

Ergebnisse

Bei den Patienten fand sich eine im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutlich verminderte Knochendichte (–18,9%). Der Dichteunterschied war am deutlichsten in der Spongiosa (–34,5%) und am geringsten in der Kortikalis (–13,6%). Es fand sich kein Unterschied zwischen Patienten mit systemischen oder nicht-systemischen Erkrankungen oder bei Patienten mit und ohne Steroidmedikation (Tab. 2 und 3). Weiterhin bestand kein statistischer Zusammenhang zwischen Alter bei Krankheitsbeginn und Dauer der Erkrankung.

Diskussion

Chronische Erkrankungen können zu einer unterschiedlichen Demineralisierung des Knochens führen. Da die metabolische Aktivität der Spongiosa wegen ihres größeren Oberflächen-Volumenverhältnisses 8- bis 10mal

Tab. 2 Ergebnisse der selektiven Knochendichtemessung getrennt nach systemischen (A) und nicht-systemischen Erkrankungen (B) (Mittelwerte \pm SD)

	A	B	
Spongiosa (mg/cm ³)	114,8 \pm 39,6	127,4 \pm 24,9	ns
Kortikalis (mg/cm ³)	296,0 \pm 74,8	285,0 \pm 65,9	ns
Gesamtknochen (mg/cm ³)	214,6 \pm 50,8	214,2 \pm 42,8	ns

Tab. 3 Ergebnisse der Knochendichtemessung getrennt nach Patienten mit (A) und ohne Steroidmedikation (B) (Mittelwert \pm SD)

	A (N=9)	B (N=18)	
Spongiosa (mg/cm ³)	118,9 \pm 46,9	122,5 \pm 24,5	ns
Kortikalis (mg/cm ³)	298,0 \pm 85,2	286,5 \pm 62,1	ns
Gesamtknochen (mg/cm ³)	217,6 \pm 58,2	212,8 \pm 40,3	ns

höher ist als die der Kortikalis, sollten sich Störungen der Mineralisation dort zuerst zeigen (18). Daher ist es notwendig, die Knochenkompartimente selektiv zu untersuchen. Frühere Studien, die eine Reduzierung des Knochenminerealegehaltes zeigen konnten, benutzten die Single Photon Absorptiometrie (SPA) (19), die Duale Photon absorptiometrie (DPA) (11) und die Duale X-Ray Absorptiometrie (DXA) (13). Diese Methoden können jedoch nicht selektiv die einzelnen Knochenkompartimente untersuchen. Die Ergebnisse unserer Pilotstudie zeigen, daß Kinder mit Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis eine verminderte Knochendichte haben, die im Wesentlichen durch eine reduzierte Spongiosadichte bedingt ist.

Computertomographische Methoden erlauben als einzige nicht-invasive Methode die selektive Bestimmung der Knochendichte von Spongiosa und Kortikalis. Standard-CT-Untersuchungen der Wirbelsäule haben eine relativ hohe Strahlenbelastung (1,5 mGy im Knochenmark), welches die Wiederholungsmessungen im Verlauf einer Krankheit oder Therapie verbietet. Die periphere quantitative Computertomographie hat den Vorteil, keine systemische und eine nur geringe lokale Strahlenbelastung (0,1 mGy) (5, 23, 24) zu verursachen. Weiterhin hat diese Methode eine hohe Sensitivität und Reproduzierbarkeit (17) sowie eine gute Präzision (21). Die Messung an einem peripheren Skelettabschnitt ist repräsentativ auch für axiale Knochenabschnitte (Wirbelsäule). Es besteht eine sehr gute Korrelation zwischen Spongiosadichte des Wirbelkörpers und von peripheren Knochen wie dem Radius *in vitro* ($R=0,92$) (22). Bei *in vivo*-Untersuchungen ist diese Korrelation geringer, aber die peripheren Messungen geben eine klare Diskriminierung zwischen gesunden Kontrollen und Osteoporotikern (8, 25, 26) und sind daher gut geeignet um Krankheitsverläufe und Therapien zu kontrollieren (9).

Die Wertigkeit von Messungen der Ultraschallgeschwindigkeit zur Beurteilung der Knochendichte ist zur Zeit noch nicht klar. Da mit dem Ultraschall nicht nur Knochendichte sondern auch weitere Größen wie z.B. die Elastizität gemessen werden, ist die Korrelation zur

Dichtemessung mit densitometrischen Methoden abhängig vom Meßort unterschiedlich (3, 6, 7 12). Auch hier ist eine selektive Beurteilung der einzelnen Knochenkompartimente nicht möglich.

Die klinische Wertigkeit der Verminderung der Knochendichte bei Kindern und Jugendlichen mit rheumatischen Erkrankungen ist unklar, sie kann jedoch ein bedeutsamer Faktor für die erhöhte Rate an Knochenbrüchen sein (2). Eine Studie von Hopp u. Mitarb. (11) konnte zeigen, daß die Knochendichte bei Kindern mit einer juvenilen rheumatoiden Arthritis mit dem Alter nicht zunimmt wie bei gesunden Kindern. Daher erreichen die Patienten nicht die maximale Knochenmasse (peak bone mass) und haben ein erhöhtes Risiko später an einer Osteoporose zu erkranken. Eine Abnahme der Krankheitsaktivität scheint der wichtigste Faktor für eine Verbesserung der Knochenmineralisation zu sein. Reed u. Mitarb. (20) fanden bei 89% von 21 Kindern und Jugendlichen mit einer rheumatoiden Arthritis eine um mehr als 2 Standardabweichungen reduzierte Knochendichte. Nach erfolgreicher Therapie, gemessen an einem Krankheitsaktivitätsindex, kam es bei 63% der Patienten zu einer Normalisierung oder Verbesserung der Knochendichte.

Unsere Pilotstudie konnte zeigen, daß Kinder und Jugendliche mit einer Erkrankung des rheumatischen Formenkreises eine verminderte Knochendichte aufweisen, die sich sowohl bei systemischen wie auch nicht-systemischen Erkrankungen und unabhängig von einer Steroidtherapie finden. Das Fehlen von Unterschieden in der Knochendichte in diesen Untergruppen mag ein Problem der kleinen Fallzahl sein. Der Patient mit der höchsten kumulativen Steroiddosis hatte die niedrigste Knochendichte in seiner Untergruppe, jedoch hatte auch einer ohne Steroidtherapie gleichniedrige Werte. Andererseits fanden McConkey u. Mitarb. (15) keinen signifikanten Unterschied in der Osteoporosehäufigkeit zwischen nicht-steroidbehandelten und steroidbehandelten Patienten. Detailliertere Studien zeigen, daß die Inaktivitätsosteoporose der determinierende Faktor für den Knochenmasseverlust bei rheumatoider Arthritis ist (1). Diese Ergebnisse wurden in einer Studie in Rochester untermauert (10).

Bei der kritischen Betrachtung der eigenen Patienten gewannen wir den Eindruck, daß die schlechtesten Knochendichtewerte bei Patienten gemessen wurden, die am stärksten immobilisiert waren. Die negativen Einwirkungen einer Steroidmedikation scheinen durch die bessere Mobilisierung der Patienten aufgehoben zu werden. Um die Ergebnisse und Hypothesen an einem größeren und homogeneren Patientengut zu bestätigen, ist eine Multi-zenterstudie geplant. Die pQCT kann Patienten mit gestörter Knochenmineralisation sicher durch die frühere Abnahme der Spongiosadichte identifizieren, bevor eine Abnahme der Gesamtknochendichte daraus resultiert. Damit wird ein Ansatz für prophylaktische und therapeutische Interventionen möglich.

Literatur

- ¹ Als, O. S., A. Gotfredsen, B. J. Riis, C. Christiansen: Are disease duration and degree of functional impairment determinants of bone loss in rheumatoid arthritis? *Ann. Rheum. Dis.* 44 (1985) 406–411
- ² Bacon, P. A., P. J. Maddison: Vitamin D deficiency, spontaneous fractures, and osteopenia in rheumatoid arthritis. *Br. Med. J.* 4 (1974) 433–435
- ³ Barden, H. S., R. B. Mazess: Bone densitometry in infants. *J. Pediatr.* 133 (1988) 172–177
- ⁴ Barwell, R.: *Diseases of the Joints*. Hardwicke (1865)
- ⁵ Börner, W., M. Laßmann: Die Strahlenexposition bei Knochendichtemessungen. In: Holeczke, F., Chr. Reimers, O. Messerschmidt (Hrsg.): *Strahlenexposition bei neuen diagnostischen Verfahren*. Gustav Fischer, Stuttgart-Jena-New York (1993) 51–63
- ⁶ Eggert, P.: Eine neue Methode zur Mineralgehaltbestimmung von Knochen mittels Ultraschall. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 140 (1992) S28–S31
- ⁷ Faulkner, K. G., C. C. Glüer, S. Majumdar, P. Lang, K. Engelke, H. K. Genant: Noninvasive measurements of bone mass, structure, and strength: current methods and experimental technique. *A. J. R.* 157 (1991) 1229–1237
- ⁸ Felsenberg, D., M. Fischer, B. Kempers, J. D. Ringe, P. Rügsegger: Osteodensometrie – eine Standortbestimmung. *Orthop. Praxis* 5 (1991) 398–404
- ⁹ Hesp, R., M. Tellez, L. Davidson, A. Elton, J. Reeve: Trabecular and cortical bone in the radii of women with parathyroid adenomata: a greater trabecular deficit, with a preliminary assessment of recovery after parathyroidectomy. *Bone Mineral.* 2 (1987) 301–310
- ¹⁰ Hooyman, J. R., L. J. Melton, A. M. Nelson, W. M. O'Fallon, B. L. Riggs: Fractures after rheumatoid arthritis: a population-based study. *Arth. Rheum.* 27 (1984) 1353–1361
- ¹¹ Hopp, R., J. Dogan, J. C. Gallagher, J. T. Cassidy: Estimation of bone mineral density in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 18 (1991) 1235–1239
- ¹² Jergas, M., M. Uffmann, P. Müller, O. Köster: Ultraschallgeschwindigkeitsmessung zur Diagnose der postmenopausalen Osteoporose. *Fortschr. Röntgenstr.* 158 (1993) 207–213
- ¹³ Koeaniemi, A., A. Savolainen, H. Kautiainen, H. Kröger: Estimation of central osteopenia in children with chronic polyarthritis treated with glucocorticoids. *Pediatrics.* 91 (1993) 1127–1130
- ¹⁴ Lehmann, R., M. Wapniarz, H. M. Kvasnicka, S. Baedeker, K. Klein, B. Allolio: Reproduzierbarkeit von Knochendichtemessungen am distalen Radius mit einem hochauflösenden Spezialscanner für periphere quantitative Computertomographie (Single Energy PQCT). *Radio-loge* 32 (1992) 177–181
- ¹⁵ McConkey, B., G. M. Fraser, A. S. Bligh: Osteoporosis and purpura in rheumatoid disease. Prevalence and relation to treatment with corticosteroids. *Q. J. Med.* 31 (1962) 419–427
- ¹⁶ Mitchell, D. M., J. F. Fries: An analysis of the american rheumatism association criteria for rheumatoid arthritis. *Arthritis. Rheum.* 25 (1982) 481–487
- ¹⁷ Müller, A., E. Rügsegger, P. Rügsegger: Peripheral QCT: a low-risk procedure to identify woman predisposed to osteoporosis. *Phys. Med. Biol.* 34 (1989) 741–749
- ¹⁸ Parfitt, A. M.: The physiologic and clinical significance of bone histomorphometric data. In: Recker, R. (ed.): *Bone histomorphometry: Techniques and Interpretation*. CRC Press, Boca Raton (1983) 143–223
- ¹⁹ Reed, A., M. Haugen, L. M. Pachman, C. B. Langman: Abnormalities in serum osteocalcin values in children with chronic rheumatic diseases. *J. Pediatr.* 116 (1990) 574–580
- ²⁰ Reed, A. M., M. Haugen, M. Pachman, C. B. Langman: Repair of osteopenia in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J. Pediatr.* 122 (1993) 693–696
- ²¹ Reiners, Chr., B. Arnold, A. S. Brust, W. Sonnenschein: Precision of bone mineral measurement with the new QCT scanner Stratec SCT 900. *J. Nucl. Med.* 31 (1990) 856
- ²² Rügsegger, P., M. Anliker, M. A. Dambacher: Quantification of trabecular bone with low dose computered tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 5 (1981) 384–390
- ²³ Rügsegger, P., M. A. Dambacher: Nichtinvasive Untersuchungsmethoden bei Osteoporosen. *Therapeut. Umschau.* 41 (1985) 339–350
- ²⁴ Schneider, P., P. Berger, E. Moll, Chr. Reiners, W. Börner: Knochendichtemessung von Spongiosa und Kompakta mit einem J-125 CT-Scanner: Bestimmung des Mineralgehalts im Radius mit zwei unterschiedlichen Methoden. In: Höfer, R., H. Bergmann (Hrsg.): *Radioaktive Isotope in Klinik und Forschung*. Egermann, Wien. 17 (1986) 731–739
- ²⁵ Schneider, P., W. Börner, R. B. Mazess, H. Barden: The relationship of peripheral to axial bone density. *Bone Mineral.* 4 (1988) 279–287
- ²⁶ Schneider, P., W. Börner, J. Rendl, C. Eilles, K. Schlißke, M. Scheubeck: Stellenwert zweier unterschiedlicher Knochendichtemethoden zur Bestimmung des Mineralgehalts am peripheren und axialen Skelett. *Z. Orthop.* 130 (1992) 16–21
- ²⁷ Tan, E. M., A. S. Cohen, J. F. Fries, A. T. Masi, D. J. McShane, N. F. Rothfield, J. G. Schaller, N. Talal, R. J. Winchester: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis. Rheum.* 25 (1982) 1271–1277

Dr. Bernhard Lettgen

Universitätsklinikum Essen
 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin
 Hufelandstraße 55
 D-45122 Essen