

Christine Hofmann<sup>1</sup> · Herrmann Girschick<sup>2</sup> · Constantin Lapa<sup>3</sup> · Oliver Semler<sup>4</sup> · Franz Jakob<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Kinderklinik und Poliklinik, Pädiatrische Rheumatologie und Osteologie, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>2</sup> Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin, Deutschland

<sup>3</sup> Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universitätsklinikum Würzburg, Würzburg, Deutschland

<sup>4</sup> Medizinische Fakultät und Uniklinik Köln, Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universität zu Köln, Köln, Deutschland

<sup>5</sup> Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus, Bernhard-Heine-Centrum für Bewegungsforschung, Würzburg, Deutschland

## Frakturen und Knochendichte im Kindesalter

**Knochenformation, Wachstum und Anpassung finden im Laufe des Lebens in unterschiedlichem Ausmaß statt. Postnatal, in der Kindheit und in der Adoleszenz bis zum Übergang ins Erwachsenenalter steht das Längenwachstum des Skeletts im Vordergrund. Während das Längenwachstum mit dem Schluss der Wachstumsfugen abgeschlossen ist, halten Erneuerung und die Anpassung des Skeletts an unterschiedliche mechanische Belastungen, das „Remodeling“, lebenslang an. Störungen durch Krankheit und Medikamente sind während der Wachstumsphase besonders kritisch und müssen aufmerksam beobachtet werden.**

### Wachstum, Remodeling und Mineralisierung

Modeling und Remodeling, Anbau und Umbau, laufen immer parallel, wenn sie nicht durch Medikamente oder Krankheiten dissoziiert werden. Im Erwachsenenalter stehen beim Menschen mit dem Einstellen des Wachstums die kontinuierliche Gewebeerneuerung und die Remodellierung zur Anpassung an die physikalischen Erfordernisse der Umgebung und der Lebensumstände im Vordergrund. Wenn die Lebensumstände wie z. B. beim Betreiben von Leistungssport es erfordern, kann eine Zeit lang der Anbau überwiegen. Die vorgegebenen biologischen

Matrizes für die verschiedenen Knochen des Skeletts werden permanent mineralisiert, um die Bruchfestigkeit zu gewährleisten. In der Regel kann die Skelettmineralisierung der Geschwindigkeit des Längenwachstums angeglichen werden. Eine besondere Herausforderung ist der pubertäre Wachstumsschub, in dem kurzfristig das Längenwachstum schneller abläuft als der Zuwachs der Knochenmineralisierung („bone mineral accrual“) (Abb. 1). In diesen Phasen des schnellen Wachstums treten bei Kindern gehäuft Frakturen auf, die den Verdacht auf eine Störung des Mineralstoffwechsels aufkommen lassen, aber meist mit dem Eintritt der Pubertät und der Beendigung des Wachstumsschubs nicht weiter ein Problem darstellen. Alleine diese physiologische Darstellung des Zusammenspiels von organischer Matrix und anorganischer Mineralisierung zeigt, dass Störungen durch Krankheit und Lebensweise die sorgfältig ausgeklügelte Balance zwischen den beiden Vorgängen aus dem Gleichgewicht bringen können.

» Permanent hohe entzündliche Aktivität und Glukokortikoidtherapie erhöhen das Risiko des Knochenabbaus

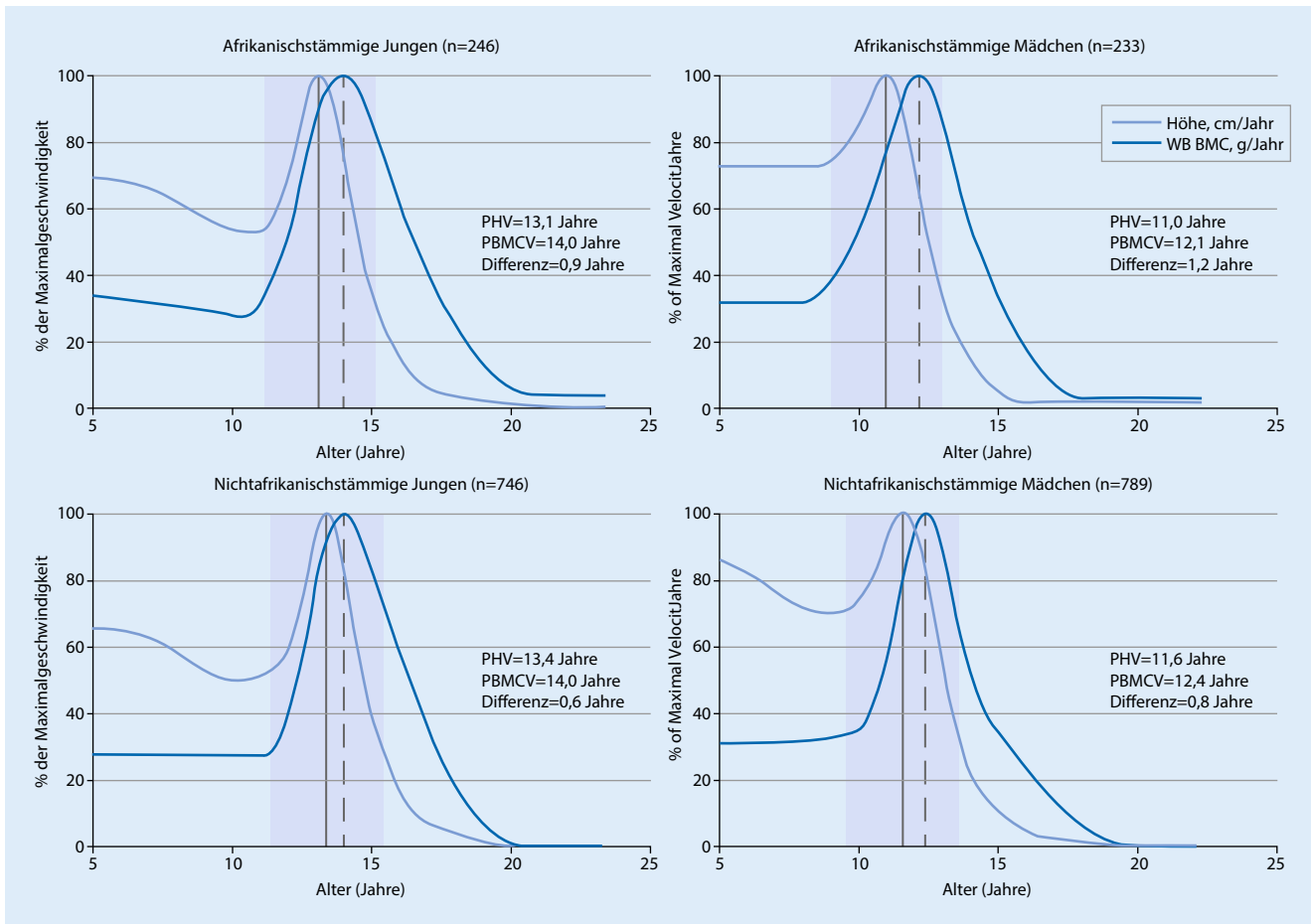
Entscheidend für die Knochengesundheit ist letztlich die Voraussetzung, dass

die vorhandene Knochenmasse angemessen für die Körpergröße bzw. Muskelmasse und somit für die Beanspruchung des muskuloskeletalen Systems angelegt ist.

Die in den letzten Dekaden vermehrt auftretende Adipositas bei Kindern und das veränderte Verhalten in Bezug auf Bewegung stellen somit ebensolche Risikofaktoren für das Auftreten von Störungen des Knochenstoffwechsels dar wie frühzeitig einsetzende chronische Erkrankungen, hier besonders die juvenile idiopathische Arthritis (JIA) und einige seltene erbliche Krankheiten wie die Hypophosphatasie (HPP) und die Osteogenesis imperfecta (OI). Dies ist nicht nur für die aktuelle Lebenssituation von Bedeutung, sondern muss auch als Hypothek für das höhere Lebensalter betrachtet werden. Umso wichtiger ist es, die Risiken für die betreffenden Kinder durch adäquate Messmethoden abzuschätzen und die Möglichkeiten der Prävention zu validieren und gezielt einzusetzen.

### Entwicklung des Skeletts entlang der Zeitschiene

Der jährliche Zuwachs an Knochenmineralgehalt bis zur maximalen Knochenmasse und Endgröße eines Adoleszenten wird determiniert durch verschiedene Faktoren wie die Wachstumsgeschwindigkeit (cm/Jahr), die Schnelligkeit der



**Abb. 1 ▲** Zeitlicher Ablauf der Geschwindigkeit des Wachstums und des Zuwachses an Knochenmineralgehalt während der Adoleszenz bis zum Erwachsenenalter. Die Veränderungen sind in Relation gesetzt zu jeweils maximalen Geschwindigkeit (100 %) des Zuwachses und der nahe Null verlaufenden Linie mit Beginn des Erwachsenenalters. Dargestellt sind die Verläufe für die Körpergröße (*hellblaue Linie* [cm/Jahr]) und den Knochenmineralgehalt (*dunkelblaue Linie* [g/Jahr]). Die jeweiligen Maxima und die zeitliche Differenz zwischen den Maxima werden in Zahlen (zeitliche Differenz und Alter in Jahren) neben der Grafik angegeben. Die 4 Grafiken zeigen jeweils die Daten für Jungen und Mädchen aus Amerika mit oder ohne afrikanischen Hintergrund. *PBMCV* „peak bone mineral content velocity“ (maximaler Zuwachs an Knochenmineral), *PHV* „peak height velocity“ (maximale Wachstumsgeschwindigkeit), *WB BMC* „whole body bone mineral content“ (Zuwachs Ganzkörperknochenmineralgehalt), *WG* Wachstumsgeschwindigkeit. (Adaptiert nach [3])

Zunahme an Muskelmasse und den Zeitpunkt des Eintritts der Pubertät mit Anstieg der Sexualhormone, die einen relevanten Einfluss auf die Knochenentwicklung haben. Der individuell unterschiedliche zeitliche Ablauf der Ereignisse und die damit unterschiedliche Interaktion der verschiedenen Parameter erschweren somit schon für sich gesehen eine Einschätzung der Normalität, und die Festlegung von Normwerten erfordert eine differenzierte Betrachtung, die in der Regel der Einfachheit halber auf das kalendarische Alter als ein Z-Score bezogen wird. Pathophysiologisch begründete Störungen der physiologischen Abläufe können durch

Lebensgewohnheiten und Krankheiten eintreten. Verzögertes Längenwachstum, verspätetes Einsetzen der Pubertät und extreme Änderungen der Körperzusammensetzung sind hierbei die wichtigsten klinischen Anzeichen. Die Möglichkeiten der Erfassung der zunehmenden Knochenmasse – repräsentiert durch die Dichte – und der zunehmenden Anhäufung an Knochenmineralgehalt des Gesamtorganismus („total body bone mineral content“ [total BMC]) wurden in den letzten Jahren als Instrumente auch für den pädiatrischen Bereich intensiv untersucht [1, 2]. Es stellte sich v. a. die Frage, ob die mit einer wenn auch geringen Strahlenbelastung verbundenen

Untersuchungen wirklich Sinn machen und aussagekräftig sind. Um Störungen valide erfassen zu können, muss der normale Ablauf über die Zeit in gesunden Individuen bekannt sein.

» Der gesunde Knochen ist in der Lage, sich an seine Beanspruchung zu adaptieren

Die Geschwindigkeit des Längenwachstums der Knochen nimmt um die Pubertät herum sehr stark zu. Die Wachstumsgeschwindigkeit erreicht bei Mädchen etwa im 12., bei Jungen etwa im 14. Lebensjahr ein Maximum und liegt bei etwa

C. Hofmann · H. Girschick · C. Lapa · O. Semler · F. Jakob

### Frakturen und Knochendichte im Kindesalter

#### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Bei entzündlichen Gelenkerkrankungen wird durch die proinflammatorischen Zytokine die Knochenformation beeinträchtigt und der Knochenabbau stimuliert. Entzündungshemmende Medikamente wie Glukokortikoide und NSAR (nichtsteroidale Antirheumatika) haben zudem das Potenzial, das Wachstum und den Erhalt des Knochens zu hemmen. Im Kindesalter und in der Adoleszenz sind diese Phänomene für das wachsende Skelett von besonderer Bedeutung.

**Ziel der Arbeit.** In dieser Übersicht sollen die Kenntnisse über das Ausmaß des Problems zusammengefasst, diagnostische Verfahren kritisch beleuchtet und mögliche therapeutische Maßnahmen diskutiert werden.

**Methoden.** Eine systematische Literaturrecherche zum Thema wurde durchgeführt

und die Evidenz auf dem Boden der Expertenmeinung der Autoren festgestellt. **Ergebnisse und Diskussion.** In den letzten Jahren wurden gute Daten zur Interpretation der Knochendichte bei Kindern und Adoleszenten erarbeitet, die es erlauben, unter Einbeziehung der aktuellen Entwicklungsphase und Körperlänge und in Abwägung der sehr niedrigen Strahlenbelastung die Messung der Knochenflächendichte mittels DXA (Dual-energy-X-ray-Absorption) zur Diagnostik und Risikoevaluation klinisch einzusetzen. Dabei sind dynamische Entwicklungen der Knochenflächendichte über die Zeit in Zusammenschau mit anderen klinischen Parametern besonders aussagekräftig. Insbesondere bei juveniler idiopathischer Arthritis und anderen Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises ist die Messung zur Überwachung der Knochengesundheit

hilfreich. Sie kann zur Indikation erweiterter Diagnostik und zur Indikation spezifischer pharmakologischer Therapie mit knochenwirksamen Medikamenten beitragen, ebenso aber auch zur Gestaltung präventiver Maßnahmen wie ausreichender Zufuhr von Kalzium und Vitamin D und gezielter Trainingsinterventionen. Kinder mit chronisch entzündlichen Erkrankungen tragen auch in Zeiten hochwirksamer Antirheumatika ein Risiko für ihre Knochengesundheit.

#### Schlüsselwörter

Juvenile idiopathische Arthritis · Antiinflammatorische Medikamente · Frakturrisiko · Medikamentöse Prävention · Entzündliche Gelenkerkrankungen

### Fractures and bone mineral density in childhood

#### Abstract

**Background.** In juvenile idiopathic arthritis and related chronic inflammatory diseases, proinflammatory cytokines inhibit bone formation and stimulate bone resorption. Anti-inflammatory drugs, such as glucocorticoids and nonsteroidal anti-rheumatic drugs (NSARD) have as a side effect the potential to inhibit growth and maintenance of bone. These issues are of particular importance for the growing skeleton in childhood and adolescence.

**Objective.** This article presents a narrative overview about the dimension of the problem, a critical evaluation of diagnostic procedures and a discussion of available countermeasures.

**Methods.** A systematic literature search was carried out and the available evidence was

evaluated based on the authors' knowledge and clinical experience as experts in the field.

**Results and conclusion.** In recent years solid data have been accumulated with respect to the interpretation of bone mineral density (BMD) measurements in children and adolescents. Based on these data from the literature and given that the radiation exposure is also very low, it is now possible to clinically apply BMD measurements in this population using dual energy X-ray absorption (DXA) technology for risk evaluation and diagnosis, taking the respective phase of development and body length into consideration. Dynamic measurements over time appear to be especially valuable in the context of individual clinical data. Hence, BMD measurements can be helpful in monitoring

bone health, especially in juvenile idiopathic arthritis and other related inflammatory diseases. Apart from the specific indications for extended diagnostics and bone targeted pharmacological treatment, this method can also contribute to the management of preventive measures, such as sufficient calcium and vitamin D intake and targeted exercise interventions. Even in times of extremely effective anti-rheumatic drugs, children with chronic inflammatory diseases still bear a risk for bone health.

#### Keywords

Juvenile idiopathic arthritis · Anti-inflammatory drugs · Fracture risk · Medicinal prevention · Inflammatory joint diseases

2 cm/Jahr. In dieser kurzen Phase hinkt die Geschwindigkeit der Anhäufung von Knochenmineral der des Längenwachstums um bis zu 1 Jahr hinterher (▣ **Abb. 1; [3]**). In diesem Zeitraum der Herausforderung des Systems zeigt auch die Frakturhäufigkeit einen Peak. Der Abschluss des Körperwachstums tritt heute deutlich frühzeitig ein als noch vor 100 Jahren

[4]. Die Ursachen hierfür sind nur teilweise bekannt.

Letztlich werden Knochen, Gelenknorpel und Skelettmuskel inzwischen als eine Funktionseinheit des Bewegungssystems angesehen (Konzept der funktionellen Muskel-Knochen-Einheit), und das interaktive Wechselspiel zwischen den Partnern und deren gemeinsame Aktion/Reaktion auf systemi-

sche Stimuli wie Wachstum, Alterung oder auch im Rahmen chronisch inflammatorischer Erkrankungen sind zunehmend Gegenstand aktueller Forschung.

Die Knochenfestigkeit wird determiniert durch die Materialeigenschaft (Dichte), die Materialmenge (Masse) und deren Verteilung (Geometrie). Der gesunde Knochen ist in der Lage, sich

im Rahmen verschiedener Prozesse (Mineralisierung, Remodeling, Modeling, Längenwachstum) an seine Beanspruchung zu adaptieren.

Kürzlich wurden in einer Studie an über 7000 Teilnehmern die zeitlichen Verläufe der „bone mineral accrual“ mittels DXA (Dual-energy-X-ray-Absorption)-Messung untersucht („bone mineral content“ [BMC]/„areal bone mineral density“ [aBMD] velocity-Z; [5]). Positive oder negative Veränderungen im Vergleich mit einer gesunden Kohorte konnte man z.B. bei Kindern feststellen, die nach Einsetzen einer Infliximab-Therapie bei einer rheumatischen Erkrankung oder nach Beendigung einer erfolgreichen akuten lymphatischen Leukämie (ALL)-Therapie eine beschleunigte Erholung reflektierten. Verminderte Zunahme des BMC über die Zeit kann somit für einen negativen Effekt einer bestehenden Krankheit auf den Knochenzuwachs stehen. Die Erfassung der Änderung der Dynamik des Knochenzuwachses und auch des Zuwachses an Lean-Body-Mass sind somit vielversprechende Methoden, objektive Messdaten zum Einfluss von Krankheiten auf das Skelett zu bekommen [5]. Die mit der DXA-Methode erfassten Veränderungen im Rahmen der ALL-Erkrankung wurden auch mit einer CT (Computertomographie)-Methode validiert [6]. Auch der Einfluss einer verspätet einsetzenden Pubertät (in dieser Kohorte aus genetischen Gründen verzögerte Pubertät) wurde in einer weiteren Studie untersucht [7]. Man konnte feststellen, dass eine verzögert einsetzende Pubertät mit einer niedrigeren BMD („bone mineral density“) verknüpft war und dass dies möglicherweise sogar einen Risikofaktor für eine später auftretende Osteoporose darstellen könnte.

### Methoden der Untersuchung des kindlichen Skeletts im Verlauf der Entwicklung

Insbesondere das nichtlineare Knochenwachstum als auch die hormonellen Einflüsse in der Pubertät wirken sich auf die funktionelle Muskel-Knochen-Einheit aus und erfordern eine besondere Aufmerksamkeit bei der Auswahl mög-

licher diagnostischer Maßnahmen sowie deren Interpretation.

### Biomarker

Die Analyse von biochemischen Markern gehört zur Beurteilung des Knochenstoffwechsels. Hier sind insbesondere die Analyse von Kalzium, Phosphat, Magnesium, Parathormon als auch Vitamin D zu nennen. Knochenformations- (u. a. alkalische Phosphatase oder Osteokalzin im Serum) und -resorptionsmarker (u. a. Desoxypyridinolin-Kreatinin-Quotient im Urin) korrelieren im Kindes- und Jugendalter mit der Wachstumsgeschwindigkeit, sodass hier alters- und geschlechtsspezifische Referenzwerte verwendet werden müssen.

### Bildgebung: konventionelles Röntgen und Knochendichtemessung

Zur Beurteilung des Skelettsystems werden die konventionelle Röntgenaufnahme und die Untersuchung der „Knochenflächendichte“ per DXA-Scan der lumbalen Wirbelsäule und des gesamten Körpers und pQCT (periphere quantitative Computertomographie von Tibia und/oder Radius) herangezogen. Die Messung der Knochenflächendichte dient der Abschätzung des Fraktur- und/oder Osteoporoserisikos und zur Staturerhebung der Muskel-Knochen-Einheit. In der DXA-Messung wird die Knochenflächendichte in  $\text{g}/\text{cm}^2$  dargestellt. Wesentliche Einflussgrößen sind hierbei die physikalische Dichte und die Größe des Knochens. Die Knochenmasse (mg) entspricht dem Gewicht des Knochens. Die physikalische Knochendichte beschreibt die Knochenmasse bezogen auf das Volumen ( $\text{mg}/\text{cm}^3$ ) und ist unabhängig von der Größe des Knochens. Sie beschreibt die Materialeigenschaft des Knochens und somit auch die Mineralisation.

In den letzten Jahren wurden systematisch Daten erarbeitet, die es erlauben, auch für das Kindes- und Jugendalter längenbezogene Interpretationen der erfassten Knochenflächendichtewerte zu interpretieren, und die eine klinische Anwendung und auch den Vergleich zwischen Geräten ermöglichen. Es wurde ein

„European Spine Phantom“ zur Kreuzkalibrierung verwendet, und Referenzdiagramme wurden für die klinische Anwendung erstellt [1, 2]. Solche Arbeiten erlauben nun, die DXA-Untersuchung unter sorgfältiger Abwägung des Nutzens mit der verwendeten Strahlenapplikation auch bei Kindern einzusetzen. Der im Bereich der Osteoporosedagnostik bei Erwachsenen verwendete Trabecular Bone Score (TBS) zur Evaluation des trabekulären Knochens hat sich in der Pädiatrie bisher nicht durchgesetzt, da es noch keine adäquaten Referenzwerte gibt, die die Körpergröße und das Längenwachstum berücksichtigen.

---

### » Die Messung der Knochenflächendichte dient der Abschätzung des Fraktur- und/oder Osteoporoserisikos

---

Die periphere quantitative Computertomographie (pQCT) hat wie die DXA-Messung gute Normdaten ab dem Alter von 6 Jahren. Sie erlaubt als einzige Technik eine dreidimensionale Messung, d. h. eine Messung der Knochendichte und eine Analyse von trabekulären und kortikalen Knochen sowie der Muskulatur und des Fettgehaltes. Hervorzuheben ist hierbei die sehr geringe Strahlenbelastung bei der Untersuchung, aber auch die hohe Anfälligkeit für Bewegungsartefakte.

Obwohl es in der Literatur Hinweise dafür gibt, dass eine gute Übereinstimmung besteht zwischen röntgen- und ultraschallbasierten Parametern für die Einschätzung des Skeletalters [8], konstatieren die Autoren, dass in der Breite bei Weitem mehr Erfahrung und diagnostische Sicherheit bei den radiologisch basierten Verfahren besteht, sodass diese Verfahren unverändert bei fundierter Fragestellung anzuwenden sind, bei großer Erfahrung mit den ultraschallbasierten Methoden diese jedoch eine Alternative bieten.

### Ultraschallmessverfahren

Die Sonographie spielt in der Beurteilung des Skelettsystems im Kindes- und

Jugendalter keine führende Rolle. Dies liegt unter anderem daran, dass die Ultraschallwellen nicht durch intakte Kortikalis in das Knocheninnere eindringen können. Somit ist keine Beurteilung der feineren, trabekulären Strukturen möglich, die gerade bei inflammatorischen Erkrankungen und bei Glukokortikoidtherapie als Erste Veränderungen aufzeigen. Durch die Reflexion der Schallwellen an der Kortikalis kann weder die Form der Knochen noch die Struktur beurteilt werden. Lediglich zur orientierenden Suche nach Kortikalisunterbrechungen zum Frakturausschluss im Kleinkindesalter wird die Sonographie häufig im klinischen Alltag genutzt.

Bei Erwachsenen besteht eine gute Korrelation von per Ultraschall gemessener Steifigkeit des Knochens und der Frakturrate. Die Geschwindigkeit der zur Messung verwendeten Ultraschallwellen ist jedoch von vielen Faktoren beeinflusst: von der Knochendichte, der Struktur des Knochens, den Weichteilverhältnissen (Muskelmantel, Bindegewebe) und von Temperatur und Flüssigkeitsstatus. Hinzu kommt die große Geräteheterogenität, relativ hohe Spezifität bei schlechter Sensitivität der Methode, sodass Ultraschallmessungen weiterhin auch hier nicht in der Routineversorgung verwendet werden (für Erwachsene s. Langfassung der DVO[Dachverband Osteologie]-Leitlinien unter [https://www.dv-osteologie.org/dvo\\_leitlinien/dvo-leitlinie-2017](https://www.dv-osteologie.org/dvo_leitlinien/dvo-leitlinie-2017)). Auch für Kinder wird die Methode, was den routinemäßigen Gebrauch angeht, im Moment noch immer wie bereits 2005 [9] unter Forschung eingestuft, da auch neuere Studien inkonsistente Ergebnisse liefern bezüglich Übereinstimmung von DXA und Ultraschall [10, 11]. Veränderungen an der Wirbelsäule werden mit der Methode nicht gut erfasst, und eine kürzlich publizierte vergleichende Untersuchung verschiedener Methoden kommt zu dem Schluss, dass besonders die frühen Veränderungen bei chronischer Glukokortikoidtherapie nicht gut darstellbar sind [12, 13].

## Störungen der Knochenentwicklung

Infolge verschiedener chronischer Erkrankungen kann es zu einem sukzessiven Verlust an Knochenmasse kommen, der nicht selten erst nach dem Auftreten von Frakturen erkannt wird.

Die kindliche Osteoporose wird definiert als Kombination aus reduzierter Knochenflächendichte mit einem Z-Score  $< -2,0$  und gleichzeitigem Auftreten von Frakturen der langen Röhrenknochen bzw. Wirbelkörperkompressionsfrakturen.

Verschiedene Faktoren können zur Ätiologie der Knochenentwicklungsstörung bei chronisch entzündlichen Erkrankungen des muskuloskeletalen Systems beitragen: die Inflammation *per se*, die Gabe von Medikamenten (insbesondere NSAIDs [„nonsteroidal antiinflammatory drugs“], Glukokortikoide), die mangelnde körperliche Aktivität, ggf. auch Fehlernährung und hormonelle Störungen (z. B. Hypovitaminose D).

## Ernährung und Essstörungen

Ernährungsgewohnheiten bei Kindern und Adoleszenten haben einen signifikanten Einfluss auf die Entwicklung der Knochendichte und der Mineralakkumulation im Knochen. Selbst eine grobe Einteilung in „gesunde“ und „weniger gesunde“ Ernährungsgewohnheiten konnte einen Vorteil für die gesunde Ernährung herausarbeiten, wie eine große Metaanalyse unter Einschluss von 31 Studien kürzlich erbrachte [14]. Nicht übergewichtige Mädchen, die sich einer Diät zur Gewichtsreduktion unterzogen, hatten eine um etwa 3–4% niedrigere Knochendichte im Vergleich mit Mädchen, die keine bewusste Diät einhielten [15]. Mädchen mit typischer und auch mit atypischer Anorexia nervosa zeigten ebenfalls eine niedrige Knochendichte. Bei Jungen mit Essstörungen fand sich in einem Drittel der Fälle eine erniedrigte Knochendichte. Höhere Schweregrade der Essstörung bedingten auch einen deutlicheren Knochenverlust. Die negativen Auswirkungen einer früheren Anorexie hielten über 5 bis 10 Jahre weiter an [16–19].

Immer wieder wird auch die Neigung zu Übergewicht mit Störungen der Entwicklung des Skeletts in Verbindung gebracht. Dies konnte nicht in allen Studien und Metaanalysen konsistent bestätigt werden. Eine Metaanalyse kam kürzlich zu dem Ergebnis, dass übergewichtige Kinder auch höhere Knochendichte und einen höheren „bone mineral content“ aufweisen [20]. Studien, die solche Ergebnisse relativierten, fanden v. a. einen Zusammenhang zwischen abdominellem Fett und Zeichen der Insulinresistenz und dem Vorhandensein von kardiovaskulären Risikofaktoren mit niedriger Knochendichte und strukturellen Auffälligkeiten des Knochens. Auch zeigt sich offenbar bei differenzierter Betrachtung, dass v. a. lasttragende Knochen bei Übergewicht zunächst eine höhere Masse und Dichte aufweisen, sich diese Differenz aber mit der Zeit und mit dem Auftreten metabolischer Risikofaktoren umkehrt [21–24]. Im Gegensatz zu dem negativen Einfluss gewichtsreduzierender Diäten bei nicht übergewichtigen Kindern war mäßige diätetische Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Adoleszenten nicht mit einem großen Risiko von Knochenverlust verbunden [25].

## Juvenile idiopathische Arthritis

Sekundäre Osteopenie oder Osteoporose stellen schwere Komplikationen der juvenilen idiopathischen Arthritis (JIA) dar. Sie kann sowohl alle Knochen betreffen als auch periartikulär lokalisiert sein. Bei aktiver chronischer Arthritis mit erhöhter entzündlicher Aktivität besteht aus mehreren Gründen das Risiko des Knochenabbaus. Sowohl beispielsweise Antikörper gegen citrullinierte Proteine, wie sie bei der rheumatoiden Arthritis vorliegen können, als auch proinflammatorische Zytokine (TNF[Tumor-Nekrose-Faktor]- $\alpha$ , IL[Interleukin]-1, IL-6 und IL-17) sind relevante Stimulatoren der Osteoklastogenese und des Knochenabbaus [26]. Zudem tragen antiinflammatorisch als auch immunmodulatorisch eingesetzte Glukokortikoide ebenso zum Risiko des Knochenabbaus und zur Hemmung des Knochenaufbaus bei, wie dies letztlich auch sekundär durch Myopathien durch die Entzündung zusätzlich

geschieht [27]. Fehlernährung, insbesondere schmerzbedingte körperliche Inaktivität und die oftmals verspätet einsetzende Pubertät können dies zusätzlich noch unterstützen [28]. Dies zeigt sich auch bei Kindern mit JIA als relevantes klinisches Problem [29–32].

---

### » Aktive chronische Arthritis mit hoher entzündlicher Aktivität erhöht das Risiko des Knochenabbaus

---

Eine große Studie zur Psoriasis und Psoriasisarthritis und zum assoziierten Risiko für Knochenverlust und Frakturen, die Kinder und Erwachsene einschloss, dokumentierte das Problem insbesondere für diese Form der Arthritis [33]. Studien zeigen bei JIA eine hohe Prävalenz von Wirbelkörperfrakturen v. a. bei sehr kranken Patienten mit therapieresistenten und schweren Verläufen (polyartikuläre oder systemische JIA). Die Datenlage zur Inzidenz von Knochenverlust und Frakturen bei Kindern mit aktiver JIA ist eher schlecht und wurde in letzter Zeit nur wenig aktualisiert. Frakturinzidenz und Häufigkeit von Knochenverlust wurden in einer Untersuchung aus 2015 als hoch beschrieben. In 3 Jahren Beobachtungszeit erlitten 12,4% der Kinder eine vertebrale Fraktur, wobei die höchste Ereignisrate mit 6% im ersten Jahr beschrieben wurde. Erstaunlicherweise waren die meisten dieser Frakturen oligo- oder asymptomatisch, was auf die Notwendigkeit des Monitorings des Knochenmasseverlusts und ggf. der radiologischen Befunde an der Wirbelsäule hinweist [34]. Auch in der Ära der Biologika ist das klinische Problem noch nicht verschwunden. Von 60 untersuchten Kindern (42% mit Biologika therapiert) waren Knochendichte und Muskelleistungsparameter in einer kürzlich durchgeführten Untersuchung noch immer niedriger als in einer Vergleichsgruppe [30].

Insgesamt erscheinen gerade bei therapieresistenten und schweren Verläufen v. a. auch bei längerer Glukokortikoideinnahme (>3 Monate in supraphysiologischen Dosen) eine Überwachung

der Knochengesundheit bei JIA mit Bestimmung von Biomarkern, Knochenmasse und eine spezifische Überwachung der Wirbelsäule (laterales thorakolumbales Röntgenbild) sinnvoll. Leitlinien zum klinischen Monitoring der Knochengesundheit bei JIA existieren nicht.

### Andere seltene Erkrankungen des Skelettsystems

Die Osteogenesis imperfecta (OI) ist eine seltene angeborene Störung der Synthese und Modifikation von Kollagen I. Hier stehen im Kindes- und Jugendalter im Wesentlichen Frakturen bei inadäquatem Trauma sowie Sinterungen und Deformierungen von Wirbelkörpern im Vordergrund. Laborchemische und genetische Untersuchungen sowie Knochendichtemessungen können die klinische Diagnose unterstützen und dienen insbesondere zum Ausschluss anderer Erkrankungen, die die Skelettstabilität negativ beeinflussen können. Besonders milde Formen (OI Typ 1) manifestieren oft erst im präpubertären Alter und fallen neben Frakturen bei geringen Traumata durch chronische Schmerzen und eine Leistungsminderung auf, weshalb dann auch eine rheumatologische Erkrankung differenzialdiagnostisch erwogen wird.

Therapeutisch etabliert sind Bisphosphonate zur Reduktion der Knochenresorption sowie physiotherapeutische Maßnahmen. Bei Frakturen oder Deformierungen im Bereich der langen Röhrenknochen kann zusätzlich eine operative Versorgung notwendig sein. Ziel der chirurgischen und medikamentösen Therapie ist letztlich die Förderung der Selbstständigkeit des Patienten, insbesondere durch die Kombination aus Stabilisierung des Skelettsystems und intensiver kontinuierlicher Physiotherapie inklusive funktionellem Muskeltraining bzw. Training von Bewegungsabläufen [35].

Hypophosphatasie (HPP) ist eine weitere seltene Skeletterkrankung, bei der eine genetisch bedingte Störung der Aktivität des Enzyms alkalische Phosphatase („tissue non specific alkaline phosphatase“ [TNSALP]) vorliegt. Der Vererbungsmodus ist autosomal-rezessiv, bei dominant negativer Wirkung mutierter

Proteine kann auch autosomal-dominant ein klinisch relevantes Beschwerdebild auftreten. Die Erkrankung tritt in ausgesprochen unterschiedlichen Schweregraden auf, bei den schwerwiegenderen Formen ist sie immer mit einer teilweise schweren Mineralisierungsstörung verbunden und weist dann eine sehr hohe perinatale Mortalität auf. Es ist eine Enzymersatztherapie verfügbar, die Überlebensrate schwer betroffener Kinder wird dadurch stark verbessert. Die Mineralisierungsstörungen werden in der Regel mittels konventioneller Radiologie diagnostiziert und unter Therapie weiterverfolgt [36]. Für die radiologische Beurteilung werden verschiedene Rachitis-Scores verwendet. Der Messung der Knochendichte kommt dabei keine große Bedeutung zu. In einer Studie zur Enzymersatztherapie, in der auch adoleszente Kinder behandelt wurden, fanden sich die ermittelten Knochendichtewerte immer im Bereich des normalen Z-Scores. Eine denkbare Indikation zur Knochendichtemessung könnte man in Situationen sehen, in denen die Differenzialdiagnose noch nicht geklärt ist und Erkrankungen mit erniedrigter Knochendichte wie die kindliche Osteoporose differenzialdiagnostisch infrage kommen [37]. Auch für andere seltene skeletale Erkrankungen gibt es keine guten Daten, und man sollte die Indikation zur Knochendichtemessung immer dann einsetzen, wenn der Verdacht auf eine erniedrigte Knochenmasse besteht und daraus diagnostische und/oder therapeutische Konsequenzen abzuleiten wären.

### Erfahrungsbasierte Hinweise für die Anwendung der Knochendichtemessung im Kindesalter

Für die Indikation zur Knochendichtemessung im Kindesalter gibt es im Moment nicht ausreichend Evidenz, um hochwertige Leitlinien zu generieren, viele Empfehlungen sind noch immer eminenz- und erfahrungsbasiert [38]. Insofern sind alle Indikationen Einzelfallentscheidungen, die multifaktoriell begründet werden sollten, nicht zuletzt auch immer im Konsensus mit den Eltern, und kein Fall ist mit dem anderen

gut vergleichbar. Die Indikation einer Basisuntersuchung ist von der Diagnose und verschiedenen individuellen Faktoren abhängig. Verlaufsuntersuchungen machen keinen Sinn, wenn nicht mindestens ein Abstand von 12 Monaten eingehalten wird. Unter Einhaltung dieses Abstands ergeben sich dann gute Möglichkeiten, die Dynamik der „bone mineral accrual“ zu beurteilen, die dann ein Risiko widerspiegelt, wenn sie nicht dem Alter und der körperlichen Entwicklung entspricht. Es gibt seltene Erkrankungen, bei denen klar ist, dass je nach genetischer Konstellation ein hohes Frakturrisiko besteht, wie z. B. die verschiedenen Syndrome der Osteogenesis imperfecta. Werden in diesen Fällen z. B. Medikamente angewendet, die eine Auswirkung auf die Knochenmasse haben, ist es sinnvoll, Knochendichtemessungen zu Beginn und im Verlauf durchzuführen.

### » Bei Verlaufsuntersuchungen sollte ein Mindestabstand von 12 Monaten eingehalten werden

Im Falle des Vorliegens einer chronisch entzündlichen Erkrankung ist nach Meinung der Autoren die Indikation abhängig davon, ob mit modernen Medikamenten schnell eine komplette Remission zu erreichen ist. In allen Konstellationen, in denen zu erwarten ist, dass über Jahre eine chronische Entzündung nicht in die komplette Remission kommt oder gar noch über mehr als 6 Monate eine chronische Glukokortikoidtherapie (unabhängig von der Dosis) erforderlich ist, sollten unserer Meinung nach eine initiale Dokumentation und Verlaufsuntersuchungen der Knochendichte durchgeführt werden. Diese Indikation wird noch erhärtet, wenn andere Risikofaktoren für einen Knochenverlust hinzukommen, wie z. B. Einschränkung der Mobilität und körperlichen Aktivität inklusive sportlicher Betätigung, verzögerte Pubertät oder anderweitig bedingte Störung der Synthese von Sexualhormonen [38]. Die Kenntnis über die Ausgangssituation und den Verlauf der Knochenmineralisierung entlang der natürlichen körperlichen Entwicklung

hilft auch, die möglichen Anzeichen für die klinisch oft oligosymptomatischen Wirbelkörperveränderungen durch die sich entwickelnde Osteoporose klinisch zu werten und mit entsprechender Bildgebung zu verfolgen. Die Autoren würden unbedingt empfehlen, wo immer möglich das Vorgehen innerhalb und auch außerhalb von Studien gut zu dokumentieren, damit die Datenbasis wächst und die Entscheidungsgrundlagen in der Zukunft verbessert werden können.

## Interventionen

Trainingsprogramme im Rahmen der jeweiligen Schulen sind nach einer Übersicht über die verfügbaren Studien dazu geeignet, die Knochendichtewerte bei schulpflichtigen Kindern zu verbessern [39]. Es war aber in den erfolgreichen Studien notwendig, Trainingsformen mit hohem Impact vorzugeben um Effekte auf die BMD zu erzielen.

In einer kleinen Studie wurde die Durchführbarkeit eines häuslichen Trainingsprogramms bei Kindern mit JIA überprüft. Das Programm beinhaltete sowohl Anteile von High-Impact-Training als auch Resistance-Training und erwies sich als gut durchführbar. Die Ergebnisse über 6 Monate waren nicht dramatisch und auch nicht homogen in dieser ohnehin sehr kleinen Gruppe. Immerhin besserten sich die Symptome der Fatigue, bei jedoch insgesamt sehr niedriger Compliance [40].

Letztlich existiert keine Evidenz für die Kalzium- und Vitamin-D-Gabe über das empfohlene Maß hinaus bezüglich der Knochenmasse sowie bezüglich der Prävention von Frakturen. Für die JIA wird eine allgemeine Supplementation von Kalzium und Vitamin D nicht empfohlen. Unabhängig von der Glukokortikoidinnahme ist die Gabe bei einem Mangel jedoch klar indiziert. Ein sorgfältiges Monitoring der renalen Kalziumausscheidung erscheint in diesem Kontext sinnvoll.

## Fazit für die Praxis

- Störungen der Knochenmineralisierung, der Knochendichte und

**Auftreten von Fragilitätsfrakturen sind ein wichtiges klinisches Problem bei Kindern mit aktiver Arthritis.**

- Die Messung der Knochendichte bei Kindern ist im Gegensatz zu früher heute besser standardisiert. Sie ist unter Einbeziehung der jeweiligen Entwicklungsphase und wichtiger klinischer Parameter wie Pubertät und Wachstumsgeschwindigkeit besser interpretierbar und bietet damit ein wichtiges klinisches Instrument zur Überwachung der Knochengesundheit bei diesen Kindern.
- Vorbeugende Maßnahmen wie Optimierung der Zufuhr von Kalzium und Vitamin D sowie gezielte Trainingsinterventionen sind wirksam und gut belegt. Weitere Studien zur Verbesserung der Datenbasis bei Kindern mit Arthritis wären sehr wichtig.

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. Franz Jakob**

Orthopädische Klinik im König-Ludwig-Haus, Bernhard-Heine-Centrum für Bewegungsforschung  
Brettreichstr. 11, 97074 Würzburg, Deutschland  
f-jakob.klh@uni-wuerzburg.de

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** C. Hofmann, H. Girschick, C. Lapa, O. Semler und F. Jakob geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

## Literatur

1. Crabtree NJ, Shaw NJ, Bishop NJ, Adams JE, Mughal MZ, Arundel P et al (2017) Amalgamated reference data for size-adjusted bone densitometry measurements in 3598 children and young adults-the ALPHABET study. *J Bone Miner Res* 32(1):172–180
2. Duran I, Martakis K, Rehberg M, Semler O, Schoenau E (2018) Individualized evaluation of lumbar bone mineral density and bone mineral apparent density in children and adolescents. *Arch Osteoporos* 13(1):117
3. McCormack SE, Cousminer DL, Chesi A, Mitchell JA, Roy SM, Kalkwarf HJ et al (2017) Association between linear growth and bone accrual in a diverse cohort of children and adolescents. *Jama Pediatr* 171(9):e171769

4. Boeyer ME, Sherwood RJ, Deroche CB, Duren DL (2018) Early maturity as the new normal: a century-long study of bone age. *Clin Orthop Relat Res* 476(11):2112–2122
5. Kelly A, Shults J, Mostoufi-Moab S, McCormack SE, Stallings VA, Schall JI et al (2019) Pediatric Bone Mineral Accrual Z-Score calculation equations and their application in childhood disease. *J Bone Miner Res* 34(1):195–203
6. Mostoufi-Moab S, Kelly A, Mitchell JA, Baker J, Zemel BS, Brodsky J et al (2018) Changes in pediatric DXA measures of musculoskeletal outcomes and correlation with quantitative CT following treatment of acute lymphoblastic leukemia. *Bone* 112:128–135
7. Cousminer DL, Mitchell JA, Chesi A, Roy SM, Kalkwarf HJ, Lappe JM et al (2018) Genetically determined later puberty impacts lowered bone mineral density in childhood and adulthood. *J Bone Miner Res* 33(3):430–436
8. Rachiemi M, Naugolini L, Mazor-Aronovitch K, Koren-Morag N, Bistrizer T (2017) Bone age assessments by quantitative ultrasound (SonicBone) and hand X-ray based methods are comparable. *Isr Med Assoc J* 19(9):533–538
9. Specker BL, Schoenau E (2005) Quantitative bone analysis in children: current methods and recommendations. *J Pediatr* 146(6):726–731
10. Lageweg CMT, van der Putten ME, van Goudoever JB, Feuth T, Gotthardt M, van Heijst AFJ et al (2018) Evaluation of bone mineralization in former preterm born children: Phalangeal quantitative ultrasound cannot replace dual-energy X-ray absorptiometry. *Bone Rep* 8:38:45
11. Torres-Costoso A, Vlachopoulos D, Ubago-Guisado E, Ferri-Morales A, Caverro-Redondo I, Martinez-Vizcaino V et al (2018) Agreement between dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound to evaluate bone health in adolescents: The PRO-BONE study. *Pediatr Exerc Sci* 30(4):466–473
12. Adamczyk P, Szczepanska M, Pluskiewicz W (2018) Skeletal status assessment by quantitative ultrasound and bone densitometry in children with different renal conditions. *Osteoporos Int* 29(12):2667–2675
13. Alqahtani FF, Offiah AC (2019) Diagnosis of osteoporotic vertebral fractures in children. *Pediatr Radiol* 49(3):283–296
14. Denova-Gutierrez E, Mendez-Sanchez L, Munoz-Aguirre P, Tucker KL, Clark P (2018) Dietary patterns, bone mineral density, and risk of fractures: a systematic review and meta-analysis. *Nutrients* 10(12):1922
15. Hohman EE, Balantekin KN, Birch LL, Savage JS (2018) Dieting is associated with reduced bone mineral accrual in a longitudinal cohort of girls. *BMC Public Health* 18(1):1285
16. Nagata JM, Carlson JL, Golden NH, Long J, Murray SB, Peebles R (2019) Comparisons of bone density and body composition among adolescents with anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa. *Int J Eat Disord*. <https://doi.org/10.1002/eat.23048>
17. Mumford J, Kohn M, Briody J, Miskovic-Wheatley J, Madden S, Clarke S et al (2019) Long-term outcomes of adolescent anorexia nervosa on bone. *J Adolesc Health* 64(3):305–310
18. Coelho JS, Lee T, Karnabi P, Burns A, Marshall S, Geller J et al (2018) Eating disorders in biological males: clinical presentation and consideration of sex differences in a pediatric sample. *J Eat Disord* 6:40
19. Kandemir N, Becker K, Slattery M, Tulsiani S, Singhal V, Thomas JJ et al (2017) Impact of low-weight severity and menstrual status on bone in adolescent girls with anorexia nervosa. *Int J Eat Disord* 50(4):359–369
20. van Leeuwen J, Koes BW, Paulis WD, van Middelkoop M (2017) Differences in bone mineral density between normal-weight children and children with overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 18(5):526–546
21. Hetherington-Rauth M, Bea JW, Blew RM, Funk JL, Lee VR, Roe DJ et al (2019) Relationship of cardiometabolic risk biomarkers with DXA and pQCT bone health outcomes in young girls. *Bone* 120:452–458
22. Kindler JM, Lobene AJ, Vogel KA, Martin BR, McCabe LD, Peacock M et al (2019) Adiposity, insulin resistance, and bone mass in children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 104(3):892–899
23. Hetherington-Rauth M, Bea JW, Blew RM, Funk JL, Hingle MD, Lee VR et al (2018) Relative contributions of lean and fat mass to bone strength in young Hispanic and non-Hispanic girls. *Bone* 113:144–150
24. Krishnan S, Anderson MP, Fields DA, Misra M (2018) Abdominal obesity adversely affects bone mass in children. *World J Clin Pediatr* 7(1):43–48
25. Kelley JC, Stettler-Davis N, Leonard MB, Hill D, Wrotniak BH, Shults J et al (2018) Effects of a randomized weight loss intervention trial in obese adolescents on tibia and radius bone geometry and volumetric density. *J Bone Miner Res* 33(1):42–53
26. Catrina AI, Svensson CI, Malmstrom V, Schett G, Klareskog L (2017) Mechanisms leading from systemic autoimmunity to joint-specific disease in rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 13(2):79–86
27. Buckley L, Humphrey MB (2018) Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 379(26):2547–2556
28. Burnham JM, Leonard MB (2004) Bone disease in pediatric rheumatologic disorders. *Curr Rheumatol Rep* 6(1):70–78
29. Huber AM, Ward LM (2016) The impact of underlying disease on fracture risk and bone mineral density in children with rheumatic disorders: A review of current literature. *Semin Arthritis Rheum* 46(1):49–63
30. Risum K, Edvardsen E, Godang K, Selvaag AM, Hansen BH, Molberg O et al (2018) Physical fitness in patients with oligo- and polyarticular juvenile idiopathic arthritis diagnosed in the era of biologics—A controlled cross-sectional study. *Arthritis Care Res*. <https://doi.org/10.1002/acr.23818>
31. Harrington J, Holmyard D, Silverman E, Sochetti E, Grynopas M (2016) Bone histomorphometric changes in children with rheumatic disorders on chronic glucocorticoids. *Pediatr Rheumatol Online J* 14(1):58
32. Stagi S, Cavalli L, Signorini C, Bertini F, Cerinic MM, Brandi ML et al (2014) Bone mass and quality in patients with juvenile idiopathic arthritis: longitudinal evaluation of bone-mass determinants by using dual-energy x-ray absorptiometry, peripheral quantitative computed tomography, and quantitative ultrasonography. *Arthritis Res Ther* 16(2):R83
33. Kathuria P, Gordon KB, Silverberg JI (2017) Association of psoriasis and psoriatic arthritis with osteoporosis and pathological fractures. *J Am Acad Dermatol* 76(6):1045–53e3
34. LeBlanc CM, Ma J, Taljaard M, Roth J, Scuccimarri R, Miettunen P et al (2015) Incident vertebral fractures and risk factors in the first three years following glucocorticoid initiation among pediatric patients with rheumatic disorders. *J Bone Miner Res* 30(9):1667–1675
35. Marini JC, Forlino A, Bachinger HP, Bishop NJ, Byers PH, Paepe A et al (2017) Osteogenesis imperfecta. *Nat Rev Dis Primers* 3:17052
36. Hofmann CE, Harmatz P, Vockley J, Hogler W, Nakayama H, Bishop N et al (2019) Efficacy and safety of asfotase alfa in infants and young children with hypophosphatasia: a phase 2 open-label study. *J Clin Endocrinol Metab*. <https://doi.org/10.1210/je.2018-02335>
37. Whyte MP (2016) Hypophosphatasia—etiology, nosology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol* 12(4):233–246
38. Bachrach LK, Gordon CM, Section On E (2016) Bone densitometry in children and adolescents. *Pediatrics* 138:4
39. Nguyen VH (2018) School-based exercise interventions effectively increase bone mineralization in children and adolescents. *Osteoporos Sarcopenia* 4(2):39–46
40. Houghton KM, Macdonald HM, McKay HA, Guzman J, Duffy C, Tucker L et al (2018) Feasibility and safety of a 6-month exercise program to increase bone and muscle strength in children with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol Online J* 16(1):67